

SOMEI URA

Estudo terapêutico comparando a associação de rifampicina, ofloxacina e minociclina com a associação rifampicina, clofazimina e dapsona em pacientes com hanseníase multibacilar

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Botucatu

2007

SOMEI URA

**Estudo terapêutico comparando a associação de rifampicina,
ofloxacina e minociclina com a associação rifampicina,
clofazimina e dapsona em pacientes com hanseníase
multibacilar**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Benedito Barraviera

Botucatu

2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Ura, Somei.

Estudo terapêutico comparando a associação de rifampicina, ofloxacina e minociclina com associação rifampicina, clofazimina e dapsona em pacientes com hanseníase multibacilar / Somei Ura. – Botucatu : [s.n.], 2006.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2006.

Orientador: Prof. Dr. Benedito Barravieira.

Assunto CAPES: 40100006

1. Hanseníase - Terapêutica. 2. Doenças transmissíveis

CDD 616.998

Palavras chave: Clofazimina; Dapsona; Hanseníase multibacilar; Minociclina; Ofloxacina; Poliquimioterapia; Rifampicina.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Benedito Barraviera, que gentilmente aceitou ser meu orientador, e com muita sabedoria e paciência pode conduzir-me na elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Raul Negrão Fleury, pelos ensinamentos recebidos durante toda minha carreira e pela análise histológica do material dos pacientes envolvidos neste trabalho.

À Suzana Madeira Diório; Beatriz Gomes Carreira; Lazara Moreira Trino e toda equipe técnica de microbiologia, pela análise baciloscópica.

Ao Prof. José Roberto Lauris, professor da Faculdade de Odontologia de Bauru, USP, pela análise estatística.

À Dra. Patrícia Sammarco Rosa, pela amizade e sugestões sempre positivas e construtivas não só neste trabalho mas também nos projetos que aqui estão sendo desenvolvidos e pelo auxílio na versão do resumo para o inglês.

À Cleide Ortega que com muita paciência, dedicação auxiliou na inserção das figuras no texto e também na formatação deste trabalho.

A José Ricardo Franchin, nosso fotógrafo, cujas imagens possibilitaram melhor ilustração deste trabalho.

Aos colegas médicos do Instituto Lauro de Souza Lima, que indiretamente, colaboraram neste trabalho ao selecionarem pacientes que pudessem participar do estudo: Dr. Antônio Carlos C. Martelli; Dr. Cláudio Sampieri Tonello; Jaison Antônio Barreto; Dr. Sadamitsu Nakandakari e Dr. Wladimir Fiori Bonilha Dellanina.

A Rafael Mieli Rodrigues, bibliotecário do Instituto Lauro de Souza Lima, pelo auxílio na bibliografia.

À Rosemary Cristina da Silva, bibliotecária da UNESP- Botucatu, pelo auxílio na correção das referências bibliográficas , para adequá-las dentro das normas do Grupo de Vancouver.

À Rosemeire Aparecida Vicente, bibliotecária da UNESP- Botucatu, pela elaboração da ficha catalográfica.

À Maria Helena Corrêa, funcionária da biblioteca do Instituto Lauro de Souza Lima, pelo inestimável auxílio e empenho na busca das referências bibliográficas.

À Maria Helena Silva, Lucimara Biasin da Mata, funcionárias do biblioteca do Instituto Lauro de Souza Lima, também pela ajuda na obtenção das referências bibliográficas.

Aos funcionários da seção de treinamento e ensino, Valéria Gonzaga de Campos, Maria das Dores Oliveira, João Luiz de Carvalho e Célia Maria Rala, pela eficiência no desenvolvimento de suas atividades, possibilitando que eu pudesse me dedicar à dissertação.

À Maria Gorete de Paula Sá Figueiredo, pela ajuda constante nas atividades da Divisão de Pesquisa e Ensino, do Instituto Lauro de Souza Lima.

À Solange Sako Cagliari, secretária da Pós-graduação de Doenças Tropicais, pela paciência e ajuda nas resoluções formais, das normas da pós-graduação.

Ao curso de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, na pessoa da Professora Dra Jussara Marcondes Machado, pelo acolhimento, empenho e escolha do orientador, que foi determinante na execução da minha dissertação.

Este trabalho é dedicado à memória do Professor Diltor Vladimir Araújo Opromolla, meu mestre querido, que sempre me incentivou e me estimulou na pesquisa, objetivando melhor entendimento da doença, para assegurar melhor atendimento e tratamento do paciente.

Aos pacientes que consentiram na participação neste estudo, colaborando para o achado de novos esquemas terapêuticos, que poderão beneficiar outros pacientes que, porventura, não possam utilizar o tratamento convencional.

À minha esposa Deise, meus filhos Carmen e Gabriel, pelo apoio e estímulo constante, que são os meus principais incentivadores, e motivadores, nesta minha jornada, para sempre procurar melhorar o desempenho nas minhas atividades profissionais e principalmente, melhorar como ser humano.

SUMÁRIO

1-Introdução	8
2-Objetivos	16
3-Pacientes e métodos	17
3.1-Pacientes	17
3.2-Métodos	17
3.2.1-Descrição dos grupos e critérios de inclusão	17
3.2.2-Avaliação do tratamento	18
3.2.2.1-Exame baciloscópico	19
3.2.2.2-Exame histológico	19
3.2.2.3-Avaliação clínica	20
3.2.3-Critérios de recidiva	20
3.2.4-Efeitos colaterais	20
3.2.5-Critérios de alta	21
3.2.6-Avaliação tardia e acompanhamento clínico	21
3.2.7-Análise estatística	21
3.2.8 -Comitê de ética	22
4-Resultados	23
4.1-Descrição geral dos pacientes	23
4.2- Comparação do Índice baciloscópico (IB)	27
4.3- Comparação da Baciloscopia no exame histológico (Hist)	30
4.4- Evolução clínica dos pacientes	33
4.5- Efeitos colaterais observados	41
4.6-Ocorrência de reação tipo 2 (eritema nodoso hansênico- ENH)	42
5-Discussão	44
6-Considerações Finais	50
7-Resumo	51
8-Abstract	52
9-Referências	53

1- INTRODUÇÃO

A hanseníase, uma das mais antigas doenças que se conhecem, cujas origens remontam há séculos, não tem sua origem muito precisa. Na Índia, era conhecida desde 1.500 anos antes de Cristo (AC) e na China há referências ainda mais antigas. ^(1, 2, 3) Num dos primeiros Vedas, que eram os livros sagrados da Índia, a hanseníase é denominada de Kushta. Esta doença apresentava dois tipos de manifestações: um tipo que desenvolvia anestesia local e deformidades nas extremidades, e outro tipo que apresentava ulcerações, perda de dedos e desabamento da pirâmide nasal ⁽¹⁾.

No entanto na China há relatos da doença muito mais antigos que o da Índia. Um dos tratados médicos chineses mais antigos, o Nei Ching Su Wen, atribuído ao imperador chinês, Huang Ti, que viveu entre 2.698 AC e 2.598 AC, há referência ao termo “li feng” que caracteriza paralisia grave e “ta feng” que caracteriza um estado mórbido que causa queda de sobancelhas, acompanhado de nódulos, ulcerações, dormência, alterações na cor da pele e desabamento do nariz ^(1,2,3).

Há diversas referências à doença nesses tempos antigos, em muitas regiões, embora as informações não sejam muito precisas. Assim a palavra que foi traduzida como lepra na Babilônia, significava na realidade “coberto de pó” ou “escamoso”. A palavra acadiana “epqu”, cuja tradução no dicionário Assírio era lepra, também significava escamoso ^(1,4).

Há também suposições que a hanseníase existisse no Egito desde 1.800 AC. No Papiro de Ebers, já havia citações da hanseníase. No entanto, o que foi traduzido como lepra, significava uma condição de caráter externo para a qual era necessário tratamento com um unguento ^(1,4).

Na Bíblia também há relatos confusos quanto a existência da hanseníase entre os judeus. A palavra hebraica “tsaraath”, designava uma condição anormal da pele, das roupas ou das casas, que necessitavam de purificação. As pessoas que apresentassem essa condição deveriam ser isoladas até que estes sinais desaparecessem. Este termo (tsaraath) na pele, descrevia manchas brancas deprimidas e os pelos também se tornavam brancos. Na tradução grega esse termo hebraico foi traduzido como lepra. No entanto lepra em grego significa algo que descama. Nesse contexto, entre os

gregos poderia designar doenças escamosas como a psoríase. A hanseníase de fato era denominada pelos gregos de elefantíase ^(1,4,5,6).

Hipócrates, o “Pai da Medicina”, não faz menção a alguma doença que se assemelhasse à hanseníase ^(1,4,5).

Parece, entretanto que foi a partir do foco indiano que a doença se disseminou para o Sudeste Asiático, Japão e Europa.⁽⁵⁾ Há autores como Fliess ⁽⁷⁾ que admite esta hipótese. A disseminação da hanseníase na Ásia Menor e Grécia parece ter sido feitas pelo Império Persa, através de contatos com focos na Índia. Segundo Heródoto, a doença já existia na Pérsia em 500 AC. Foi introduzida na Grécia em 480 AC, ^(1,4,5,6) através das guerras e conquistas dos imperadores persas Dario e Xerxes.^(1,4)

Nessa época ainda não havia relatos de hanseníase na Europa. A introdução da hanseníase na Europa se deve provavelmente às tropas de Alexandre o Grande, por meio dos soldados contaminados durante as campanhas nas Índias (300AC). Após isso as conquistas do Império Romano se encarregaram de disseminar a doença às outras regiões da Europa ^(1,5).

Por volta do ano 150 DC já há referências sobre hanseníase de Areteo de Capadocia e Galeno. Areteo denomina a hanseníase de elefantíase, referindo que há muita coisa em comum entre a doença e o elefante como forma, tamanho, cor e modo de vida; e também a hanseníase não se parece com nenhuma outra doença, como o elefante não se parece com nenhum outro animal. Depois relata também a semelhança do espessamento da pele devido a infiltração hansênica com a pele do elefante. Ele foi quem usou pela primeira vez o termo fácies leonina para designar a infiltração hansênica na face. Areteo e Galeno não fazem referência às lesões neurológicas ^(1,4,5,6). Já os chineses, pareciam conhecer bem mais a doença. Hua to, descreve uma doença que provoca perda da sensibilidade, manchas vermelhas que incham e depois ulceram, depois há queda das sobrancelhas, cegueira, deformidades nos lábios, rouquidão, ulcerações nas plantas dos pés e achatamento do nariz. Ko Hung, refere que os primeiros sintomas da “lai ping” são dormência na pele e sensações de vermes andando ⁽³⁾. Na Europa os sinais neurológicos da hanseníase são descritos muitos anos mais tarde, a partir de 1.290 DC ^(1,4).

A disseminação da hanseníase pela Europa continuou após a queda do Império Romano. Teve seu ápice entre 1.000 DC e 1.300 DC, que foi a época das Cruzadas ^(1,4,5).

Durante os anos 1.100 DC, houve surto de simpatia e piedade pelos “leprosos”, encorajados pela Igreja, que os considerava os pobres de Cristo. ^(1,4,5) que culminaram com a construção de inúmeros lazaretos ^(1,5,6). Começou a declinar na Europa a partir do século XVI, provavelmente por melhoria das condições sócio-econômicas. A única exceção foi a Noruega, onde após o mesmo declínio ocorrido na Europa, houve um recrudescimento entre os séculos XVII e XIX. Em 1855, havia, na Noruega cerca de 3.000 casos de hanseníase, mas também neste país no século XX, mesmo antes da introdução de um tratamento eficaz, a endemia havia sido eliminada. ^(1,5,6)

A descoberta do agente etiológico da doença, o *Mycobacterium leprae*, se deu em 1873, por Hansen, e foi a primeira bactéria relacionada a uma doença humana. No entanto, ainda hoje não se conseguiu um meio de cultura *in vitro*. ^(2,8)

Em 1.950 havia na Noruega, somente 11 casos. ^(1,4,5,6)

Nas Américas a hanseníase deve ter sido trazida pelos colonizadores, durante os séculos XVI e XVII. Nos Estados Unidos foram provavelmente os franceses e na América do Sul pelos espanhóis e portugueses. ^(1,4,5,9) No Brasil é provável que o comércio de escravos tenha contribuído na introdução da doença. ^(1, 5, 9)

No Brasil os primeiros relatos da hanseníase datam de 1.696, onde o Governador do Rio de Janeiro, Artur de Sá e Menezes procurava dar assistência aos míseros leprosos. Em São Paulo há referências a hanseníase em 1.765, pelo capitão general D. Luiz Antônio Botelho Mourão Morgado Matheus, e outro de 1.768 através de um ato de despejo de uma cigana “morfética”. O primeiro censo em São Paulo é de 1.820. O segundo em 1.851 que mostrava 849 doentes, 0,15% da população da época. Maurano admite que a prevalência foi intensa no período colonial da metade do século XVIII e início do século XIX. Na década de 30 do século XIX, devido a política de isolamento compulsório, foram construídos os asilos-colônias ^(4,10).

Até 1940, o isolamento era a medida de contenção da endemia, associado à injeção ou administração oral do óleo de chaulmoogra. No Brasil

com a criação do Ministério da Saúde, o controle da endemia foi baseado num “tripé”: o leprosário, onde eram tratados os doentes; o dispensário, onde eram controlados os comunicantes e o preventório, onde eram internados os filhos dos doentes ⁽¹¹⁾.

Já no fim dos anos 40, a eficácia do isolamento compulsório começava a ser questionada, visto que essa prática não tinha ação sobre a doença, nem na redução da incidência de novos casos. Em 1958 essa idéia foi reforçada no 7º Congresso Internacional de Hanseníase, em Tóquio, mas, o Brasil só aboliu o isolamento compulsório quatro anos depois ⁽¹²⁾.

O tratamento da hanseníase, antes do advento das sulfonas em 1.941, era realizado com ésteres do óleo de chalmogra e hidnocarpo cujos efeitos terapêuticos vistos no passado se devem aos casos tuberculóides, que tem regressão espontânea ^(13, 14).

Faget, em 1941 foi o primeiro a demonstrar a eficácia do promin (glicose sulfonato de sódio - diamino difenil sulfona). Fez os relatos preliminares em 1943. A uniformidade e a acentuada eficácia observada gerou expectativas de que a doença estava perto de ser erradicada. Vários trabalhos foram realizados utilizando derivados da sulfona, tanto por via oral como por via endovenosa, todos confirmando bons resultados ^(13, 14, 15).

No Brasil essa medicação foi introduzida em 1945, por Lauro de Souza Lima⁽¹³⁾. Vários trabalhos utilizando a sulfona foram realizados, a maioria demonstrando bons resultados. ^(13,14)

No entanto após o entusiasmo inicial, a grande incidência de manifestações reacionais tipo eritema nodoso, que em alguns casos poderia levar à caquexia e morte; ação nula sobre o comprometimento neurológico; as suspeitas em bases clínicas de resistência a sulfona, começaram a mudar as perspectivas sobre a erradicação da doença. ^(13, 16, 17)

Também começaram a observar casos que após a resposta clínica inicial permaneciam inalterados e havia também casos que não demonstravam nenhuma melhora. Passaram também a se preocupar com a lenta melhora baciloscópica de alguns casos, que atingiam a negatificação após vários anos ^(13,16,17).

A recidiva após a cura clínica e baciloscópica também começou a ser observada em pacientes com tratamento irregular ou nos que haviam

interrompido o tratamento. Problemas na absorção e no metabolismo da sulfona foram notados surgindo as primeiras suspeitas da sulfono-resistência (13,16).

À medida que evidências da limitação do uso da sulfona no tratamento da doença foram se avolumando, novas drogas foram testadas, entre as que já tinham mostrado alguma atividade na tuberculose, em decorrência da semelhança entre os agentes. (13)

Apesar de inúmeros fármacos serem testados, poucos foram incorporados ao arsenal terapêutico anti-hansênico (13).

Em 1962, Shepard⁽¹⁸⁾ conseguiu o crescimento do *Mycobacterium leprae*, por meio da inoculação no coxim plantar de camundongos. Esta técnica tornou-se um instrumento para o estudo da biologia do bacilo e para testes de novas drogas anti-hansênicas e determinação de resistência à sulfona, e de outras drogas.

Rees e Valentine⁽¹⁹⁾ em 1962 conseguiram demonstrar que bacilos não uniformemente corados e com alterações na sua morfologia, o que denominamos de granuloso, eram bacilos inviáveis, isto é sem capacidade de multiplicação. Depois Ridley⁽²⁰⁾, Waters e Rees⁽²¹⁾ propuseram a realização dos índices baciloscópicos e morfológicos para acompanhamento do tratamento.

Em 1962, Browne e Hogerzeil⁽²²⁾, apresentaram os primeiros resultados com a clofazimina, na hanseníase. Esta droga, um corante rimino-fenazínico, tem atividade bacteriostática. Concluíram que ela é eficaz na hanseníase virchoviana e que essa eficácia pode ser aumentada se associada à sulfona, mas, tem um inconveniente, pois pigmenta em cinza-azulada a pele do doente. Este efeito colateral regride após cerca de um ano de sua suspensão.

Em 1962, reconhecendo-se a ineficácia dessa política isolacionista o decreto federal do então Primeiro Ministro Tancredo Neves terminava o isolamento compulsório (4).

Apesar disso, na década de 1.980, o Estado de São Paulo teve 40.000 casos registrados (4).

Por outro lado, o tratamento da hanseníase de maneira eficaz ou não sempre foi tentada pelos médicos.

Opromolla ⁽²³⁾ apresentou pela primeira vez os resultados com a rifampicina na hanseníase em 1963. Este antibiótico, um derivado piperazínico da rifamicina SV, com atividade bactericida, se constituiria na droga mais potente do arsenal terapêutico contra a doença. No entanto, passou a ser usada na hanseníase após 1970, quando outros autores também notaram sua notável atividade contra o *M. leprae* ^(24, 25, 26,27).

No final da década de 70, um estudo multicêntrico, comparando a administração diária *versus* a administração mensal de rifampicina, sendo os dois esquemas associados à administração diária de sulfona, verificou que os dois esquemas terapêuticos tinham a mesma eficácia. Esse estudo serviu de base para a utilização da rifampicina mensal, nos esquemas terapêuticos preconizados pela Organização Mundial da Saúde desde 1981. ⁽²⁸⁾

Em 1981, a Organização Mundial da Saúde, preocupada com a crescente prevalência de sulfono-resistência, passou a preconizar a associação de três drogas para hanseníase multibacilar: a rifampicina, a clofazimina e a sulfona. Para os paucibacilares, tratamento com duas drogas: rifampicina e sulfona. Nos dois esquemas a rifampicina é administrada uma vez por mês. ^{(29,}
³⁰⁾ A duração do tratamento para os multibacilares era de no mínimo dois anos, mas poderia se manter o tratamento até a negativação baciloscópica. ^(29,30)

Pouco tempo depois o tratamento passou a ter duração fixa de 24 doses, que poderiam ser completados em até 36 meses. ^(31,32)

No Brasil, este esquema, denominado de poliquimioterapia (PQT), só foi introduzido oficialmente a partir de 1991. ⁽³³⁾

Com a introdução da PQT, houve uma redução acentuada na prevalência da hanseníase, no entanto, o impacto na redução da incidência de novos casos praticamente não ocorreu. Desde sua introdução cerca de 500.000 a 700.000 novos casos de hanseníase são diagnosticados anualmente. No Brasil, que é o segundo país em prevalência de hanseníase, em torno de 50.000 casos novos são diagnosticados anualmente. ⁽³²⁾

A poliquimioterapia tem mostrado ser bastante eficaz, e as recidivas têm sido raras. Menos de 1% dos pacientes multibacilares recidivam dentro de 5 anos. ^(34,35) Com base nesses resultados a Organização Mundial da Saúde, instituiu como meta a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública até o ano 2.000; o que significa atingir prevalência de menos de um

paciente para cada 10.000 habitantes. Tal fato, entretanto, não aconteceu, sendo a meta transferida para o período de 2.000 – 2.005. Neste período também não se conseguiu atingir a meta; a hanseníase permanece como problema de saúde pública em nove países, inclusive o Brasil. ⁽³⁶⁾

Paralelamente à introdução da poliquimioterapia, novas drogas foram testadas, isoladas ou em associação, na busca de tratamentos alternativos. Três delas demonstraram ser eficazes na hanseníase. São elas: a ofloxacina, uma fluorquinolona, a minociclina, uma tetraciclina e a claritromicina, um macrolídeo. Destas, a ofloxacina e a minociclina já eram usadas em outras doenças e demonstraram ser seguras e bem toleradas. ^(32, 34, 37, 38,39)

A ofloxacina é uma quinolona derivada do ácido carboxílico piridônico e do ácido nalidíxico, cuja adição de um átomo de flúor no anel quinolônico aumenta sua atividade. A atividade bactericida é atribuída à inibição da subunidade A da enzima DNA-girase. ^(32, 34, 39,40,41,42,43,44)

Grosset⁽⁴⁰⁾, em estudo experimental com camundongos, demonstrou que a ofloxacina na dosagem de 150 mg/kg/dia, apresenta potente atividade bactericida, similar apenas a observada com a rifampicina. A dose correspondente no homem seria de 400 mg por dia e sugere que a ofloxacina poderá ser valiosa no tratamento da hanseníase.

O primeiro estudo clínico com uma fluorquinolona na hanseníase foi realizado em Adzope, utilizando a pefloxacina na dosagem de 400 mg duas vezes por dia durante seis meses. A melhora clínica foi acentuada e os resultados da inoculação dos bacilos na pata de camundongos indicaram que 99,9% desses agentes foram mortos no período. ⁽⁴⁵⁾ Outros estudos realizados em Adzope e Cebu, tiveram resultados semelhantes. ⁽⁴¹⁾

Outro estudo realizado por Ji *et al* ⁽⁴⁶⁾, em 1996, demonstrou que dose única da associação de claritromicina e minociclina com ou sem ofloxacina, tem a mesma eficácia da administração diária da associação dapsona e clofazimina. Portanto, a associação dessas drogas administradas mensalmente poderia substituir a dapsona e a clofazimina, utilizadas no esquema convencional.

A minociclina é uma tetraciclina semi-sintética que inibe a síntese protéica pelos ribossomos. Por causa da sua atividade contra outras micobactérias, Gelber⁽⁴⁷⁾ testou sua atividade contra o *M. leprae*, na pata de

camundongos demonstrando também sua atividade bactericida. Essa atividade é devida a sua grande penetração em meios lipídicos. ^(32, 39, 48,49)

Um ensaio clínico realizado em São Francisco, utilizando 100 mg/dia de minociclina, por três meses, em oito pacientes virchovianos não tratados, demonstrou melhora clínica a partir do primeiro mês de tratamento. ⁽⁵⁰⁾

Em Bamako, outro estudo comparando a minociclina em 100 mg/dia; a claritromicina em 500 mg/dia, isoladamente; e a minociclina em 100 mg/dia associada à claritromicina, 500 mg/dia, por oito semanas, verificou melhora clínica importante nos três grupos e, também, redução no índice baciloscópico. Os resultados da inoculação na pata de camundongos demonstraram que 99% dos bacilos viáveis foram mortos nesse período. ⁽⁴⁶⁾

Ji *et al.* ⁽³⁸⁾, compararam a atividade bactericida de doses únicas ou múltiplas de associações destas novas drogas anti-hansênicas (minociclina, claritromicina, ofloxacina e sparfloxacina), com a rifampicina, em ratos imunocompetentes. Verificaram que dose única da associação minociclina e claritromicina é apenas levemente inferior à rifampicina. Dose única da associação ofloxacina, ou sparfloxacina com minociclina e claritromicina tem eficácia igual à da rifampicina. Estes dados sugerem que a associação minociclina, claritromicina e ofloxacina ou minociclina, claritromicina e sparfloxacina, pode ser utilizada juntamente com a dispensação de rifampicina na Hanseníase multibacilar. Além disso, estas mesmas associações poderiam ser usadas em casos resistentes à rifampicina.

Como se pôde observar pelos relatos acima, no mundo todo, especialmente os pesquisadores que trabalham nas regiões endêmicas de hanseníase, continuam procurando alternativas terapêuticas para esta doença milenar.

2-OBJETIVOS

O objetivo principal deste projeto foi de estudar esquema terapêutico alternativo que tenha a mesma eficácia e segurança da poliquimioterapia tradicional.

Para tanto, foram comparados os efeitos da associação de rifampicina, clofazimina e dapsona, denominada poliquimioterapia convencional (PQT), com a associação rifampicina, ofloxacina e minociclina (ROM), em pacientes com hanseníase forma multibacilar.

3-PACIENTES E MÉTODOS

3.1.Pacientes

Foram estudados 26 pacientes multibacilares, sendo 7 do sexo feminino e 19 do masculino, com idades compreendidas entre 24 e 65 anos. Nenhum deles havia sido tratado previamente para hanseníase e foram atendidos no período de 1995 a 2000, no Instituto Lauro de Souza Lima. Todos eram procedentes do município de Bauru e região e foram definidos como virchovianos ou próximos ao pólo virchoviano. Todos os pacientes que participaram deste estudo foram devidamente esclarecidos e assinaram o termo de consentimento livre e informado.

3.2. Métodos

3.2.1.Descrição dos grupos e critérios de inclusão

Foram constituídos dois grupos de estudos, a saber:

Grupo controle. Neste, os pacientes receberam o tratamento poliquimioterápico convencional, ou seja, a associação de rifampicina, clofazimina e sulfona.

Grupo teste. Neste, os pacientes foram tratados com a associação de rifampicina, ofloxacina e minociclina.

O **Grupo controle** recebeu o tratamento convencional proposto pela Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde. ^(29, 30, 31,32) Assim, a associação de 600 mg de rifampicina, 300 mg de clofazimina e 100 mg de sulfona, foi aplicada pela via oral, uma vez por mês sob supervisão dos funcionários de enfermagem do Instituto Lauro de Souza Lima. Além disso, os pacientes recebiam 100 mg de sulfona e 50 mg de clofazimina diariamente, pela via oral, auto-administrado e sem supervisão.

O **Grupo teste** recebeu apenas a associação de 600 mg de rifampicina, 400 mg de ofloxacina e 100 mg de minociclina, administrada pela via oral, sob supervisão da enfermagem, uma vez por mês.

Os pacientes do **Grupo teste**, foram incluídos no estudo no período de 1995 a 1998, e os do **Grupo controle** no período de 1998 a 2000.

Ambos os grupos foram tratados durante dois anos.

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

a- preencher os critérios clínicos, baciloscópicos e histológicos. Estes critérios foram baseados na classificação proposta por Ridley e Jopling ⁽⁵¹⁾. Desta forma, eram pacientes que apresentavam comprometimento extenso do tegumento cutâneo, além de baciloscopia positiva e abundante. No exame histológico, apresentavam infiltrado inflamatório macrofágico extenso, baciloscopia fortemente positiva e com presença de bacilos íntegros.

b- não ter realizado tratamento prévio para hanseníase

c- ter mais que 18 anos e menos que 65 anos

d- não ter diabetes, câncer ou alguma outra doença consumptiva, que possa interferir na avaliação do tratamento

e- não estar em tratamento prolongado com corticosteróides ou em tratamento com imunossupressores

f- consentir na participação do estudo

3.2.2. Avaliação do tratamento:

Antes do início do tratamento foram realizados exames clínico e dermatológico. Foi também realizada coleta de material para exame baciloscópico de seis locais, de preferência de áreas onde houvesse lesões ativas ou de lóbulos auriculares, cotovelos e joelhos. Além disso, uma biópsia cutânea foi realizada de um nódulo, ou placa ou pápula, ou na ausência dessas lesões, de uma área infiltrada da superfície cutânea.

3.2.2.1.Exame baciloscópico:

O exame baciloscópico foi avaliado utilizando a coloração de Ziehl-Neelsen. Para determinação do índice baciloscópico, foram colhidos seis esfregaços cutâneos de lesões ativas (nódulos ou placas infiltradas), e quando não se observavam essas lesões, os esfregaços foram obtidos dos lóbulos auriculares, cotovelos e joelhos. A quantificação dos bacilos foi graduada de +1 a 6+ de acordo com os critérios preconizados pela Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde. ^(8, 20, 31,52) Portanto, examinaram-se pelo menos 100 campos microscópicos com aumento de 800X ou mais. A graduação seguiu os critérios descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Quantificação dos bacilos segundo critérios preconizados pela Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde.

Número de bacilos observados	Graduação
nenhum bacilo em toda lâmina	0 = negativo
de 1 a 10 bacilos em 100 campos	+ = 1
de 1 a 10 bacilos em 10 campos	++ = 2
de 1 a 10 bacilos por campo	+++ = 3
de 10 a 100 bacilos por campo	++++ = 4
de 100 a 1.000 bacilos por campo	+++++ = 5
mais de 1.000 bacilos por campo	++++++ = 6

A baciloscopia foi realizada antes do início do tratamento, e foram repetidas no final do primeiro ano e no final do segundo. A quantificação dos bacilos, de acordo com os critérios do Quadro 1, foi realizada pela equipe técnica de microbiologia liderada pela bióloga Suzana Madeira Diório.

3.2.2.2.Exame histológico:

O exame histológico foi realizado a partir de fragmento cutâneo de lesão ou área infiltrada, obtida por meio de biópsia com punch de 5 ou 6 mm de diâmetro. Para análise geral o material foi corado com Hematoxilina-Eosina; para análise baciloscópica foi corado pelo método de Faraco-Fite ⁽⁵³⁾. A avaliação histológica foi feita pelo Dr. Raul Negrão Fleury.

Foi realizada antes do início do tratamento, ao final do primeiro ano, e ao final do segundo ano.

3.2.2.3.Avaliação clínica:

As avaliações clínicas foram realizadas antes do início do tratamento e sempre na ocasião da administração do medicamento, sob supervisão, ou seja, uma vez por mês. Nas avaliações mensais observava-se a regressão das lesões cutâneas, ou da infiltração, aparecimento ou não de novas lesões, ocorrência de reações adversas às drogas utilizadas.

3.2.3 Critérios de recidiva

O aparecimento de lesões novas, com alto índice baciloscópico e detecção de bacilos íntegros, associado a um quadro histopatológico de infiltrado macrófágico recente, com grande quantidade de bacilos e com presença de bacilos íntegros, caracterizavam recidiva.

3.2.4.Efeitos colaterais

Os seguintes efeitos colaterais são descritos na literatura e foram investigados nos pacientes durante as avaliações clínicas.

Sulfona: os efeitos colaterais mais freqüentes são as gastrites, anemia e meta-hemoglobinemia, *rashes* cutâneos principalmente as fotodermites e mais raramente a síndrome da sulfona e a agranulocitose.^(29, 30,31)

Rifampicina: pode ocorrer a síndrome pseudo-gripal, trombocitopenia e hepatotoxicidade.^(29,30,31,54,55)

Clofazimina: o efeito colateral sempre observado é o da pigmentação cutânea, que não requer interrupção do tratamento. Além disso, pode ocorrer ressecamento da pele deixando áreas com aspecto ictiosiforme e também diminuição da secreção lacrimal levando ao ressecamento da córnea.^(27, 28,29)

Minociclina: podem ocorrer tonturas, vertigens, ataxia, síndrome de Sweet, reações cutâneas de hipersensibilidade, falência hepática aguda e pneumonites. Estes efeitos colaterais são observados raramente.^(32,56)

Ofloxacina: podem-se observar manifestações gastrintestinais como vômitos, diarreia; dermatites exfoliativas, fotodermatites, reações cutâneas de

hipersensibilidade; alterações no sistema nervoso central como tonturas, vertigens, alterações do comportamento e psicose e hepatite medicamentosa. (32, 43,44)

Todos estes efeitos colaterais foram investigados nos pacientes, uma vez por mês, por ocasião do retorno à consulta médica, momento no qual ocorria a administração do medicamento supervisionado. Esta avaliação foi feita do princípio ao final do tratamento.

3.2.5. Critérios de alta

Após dois anos de tratamento ininterrupto os pacientes receberam alta do tratamento específico.

3.2.6. Avaliação tardia e acompanhamento clínico

Após a alta do tratamento medicamentoso os pacientes foram avaliados clinicamente a cada três meses, verificando-se o estado das lesões cutâneas e a ocorrência de lesões reacionais. Alguns que tiveram tempo de seguimento maior ou igual a um ano, a cada ano de seguimento foram também submetidos a coleta da baciloscopia além de realizar nova biópsia.

3.2.7. Análise estatística

Os resultados do Índice Baciloscópico (IB), foram descritos por meio da média e desvio padrão por se tratar de medida quantitativa.

Os resultados do Exame Histológico (Hist) foram descritos por meio de mediana, 1º. quartil e 3º. quartil por se tratar de uma medida qualitativa em escala ordinal.

Para a comparação dos grupos entre as três fases (inicial, final do primeiro ano e final do segundo ano) e avaliar-se a medida do IB, foi utilizada Análise de Variância a dois critérios (Fase e Grupo), sendo o critério grupo independente e o critério fase repetido. Para as comparações múltiplas foi utilizado o teste de Tukey.

Para comparação entre as três fases de cada grupo, do exame histológico, foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman. Para as comparações múltiplas foi utilizado o teste de Student-Newman-Keuls.

Para comparação entre os dois grupos, nas três fases, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Em todos os testes estatísticos adotou-se o nível de significância de 5%.
(57)

3.2.8. Comitê de ética

Todos os indivíduos que participaram deste estudo assinaram o termo de consentimento livre e informado. Além disso, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Lauro de Souza Lima.

4-RESULTADOS

4.1-Descrição geral dos pacientes

A descrição dos pacientes (nome, idade, sexo), índice baciloscópico, análise histológica, quadro clínico encontram-se descritos nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes do Grupo Controle de acordo idade, sexo, índice baciloscópico, análise histológica e quadro clínico. O índice baciloscópico (IB), a análise histológica (Hist) e o quadro clínico (Clin) foram descritos antes do tratamento (0), ao final do primeiro (1) e segundo anos de tratamento (2).

Tabela 1 **Grupo controle.** Distribuição dos pacientes de acordo com nome, idade, sexo, índice baciloscópico (IB), análise histológica(Hist), quadro clínico(Clin), antes do tratamento (0), ao final do 1º ano (1) e ao final do 2º ano (2).

Nome	idade	sexo	IB-0	Hist-0	clin-0	IB-1	Hist-1	clin-1	IB-2	Hist-2	Clin-2
1 RV	56a	F	3,1	MHV ativa bac. 6+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	2,3	MHV em regressão bac. 5+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	2,1	MHV em regressão bac. 4+ G	lesões regres. Pigmentação
2 ABM	65a	F	3	MHV ativa bac. 5+ T	Infiltr. Difusa				0,8	MHV em regressão bac. 4+ G	lesões regres. Pigmentação
3 TFO	44a	F	3	MHV ativa bac. 5+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	3,3	MHV em regressão bac. 3+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	2,6	MHV em regressão bac. 1+ G	lesões regres. Pigmentação
4 NP	37a	F	3	MHV ativa bac. 6+ T	Infiltr. Difusa	2,5	MHV em regressão bac. 3+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	1,1	MHV em regressão bac. 2+ G	lesões regres. Pigmentação
5 SMF	53a	M	2	MHV ativa bac. 5+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	2,1	MHV em regressão bac. 6+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	1,8	MHV em regressão bac. 3+ G	lesões regres. Pigmentação
6 JAP	56a	M	2,3	MHV ativa bac. 5+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	2,3	MHV em regressão bac. 3+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	1,8	MHV em regressão bac. 2+ G	lesões regres. Pigmentação
7 CRS	53a	M	4	MHV ativa bac. 6+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	3,1	MHV em regressão bac. 5+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	2,6	MHV em regressão bac. 6+ G	lesões regres. Pigmentação
8 MZP	62a	F	4	MHV ativa bac. 6+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	1,5	MHV em regressão bac. 6+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	2,3	MHV em regressão bac. 1+ G	lesões regres. Pigmentação
9 JRS	65a	M	2,8	MHV ativa bac. 6+ T	Infiltr. Difusa	3,1	MHV em regressão bac. 3+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	3,1	MHV em regressão bac. 3+ G	lesões regres. Pigmentação
10 MBP	53a	F	3,1	MHV ativa bac. 6+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	2,5	MHV em regressão bac. 4+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	2,5	MHV em regressão bac. 2+ G	lesões regres. Pigmentação
11 ICH	45a	F	3,6	MHV ativa bac. 6+ G	Infiltr. Difusa hansenomas	4	MHV em regressão bac. 4+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	3,3	MHV em regressão bac. 3+ G	lesões regres. Pigmentação
12 V.JC	37a	M	4,8	MHV ativa bac. 6+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	4,1	MHV em regressão bac. 6+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	2,1	MHV em regressão bac. 4+ G	lesões regres. Pigmentação
13 JN	65a	M	3,3	MHV ativa bac. 4+ T	Infiltr. Difusa	2,3	MHV em regressão bac. 4+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	2,1	MHV em regressão bac. 4+ G	lesões regres. Pigmentação
14 JJG	53a	M	4,6	MHV ativa bac. 6+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	3,8	MHV em regressão bac. 4+ G	Infiltr. regressiva Pigmentação	2,3	MHV em regressão bac. 4+ G	lesões regres. Pigmentação

MHV-hanseníase virchoviana, T- bacilos Típicos, G- bacilos Granulosos

A análise da Tabela 1 permite tecer os seguintes comentários: sete pacientes eram do sexo masculino e sete do sexo feminino. As idades variaram de 37 a 65 anos. O índice baciloscópico antes do tratamento variou de 2 a 4,8, ao final do primeiro ano de 1,5 a 4,1 e ao final do segundo ano de 0,8 a 3,1.

Todos mostravam quadro histológico de hanseníase virchoviana ativa com grande número de bacilos e com presença de bacilos viáveis (típicos), antes do tratamento. Ao final do primeiro ano de tratamento o quadro histológico era regressivo e apenas com presença de bacilos granulosos. Ao final do segundo ano mantinha-se essa tendência com diminuição da quantidade de bacilos.

Clinicamente apresentavam, lesões cutâneas ativas e uniformes com infiltração difusa com ou sem presença de hansenomas que os caracterizavam como pertencentes ao pólo virchoviano. Ao final do primeiro ano de tratamento, já se observava regressão da infiltração, diminuição do tamanho dos hansenomas e já se notava a pigmentação devido a clofazimina. Ao final do segundo ano esta melhora clínica era mais acentuada assim como o aumento da pigmentação. Nenhum paciente apresentou novas lesões sugestivas de reativação. Todos pacientes apresentaram melhora baciloscópica, histológica e clínica já ao final do primeiro ano de tratamento. Ao final do segundo a melhora baciloscópica, histológica e clínica era mais evidente quando se comparava com os resultados antes do tratamento.

Nenhum paciente apresentou piora clínica, histológica ou baciloscópica. A ocorrência de efeitos colaterais no Grupo controle foi praticamente ausente. A única manifestação esperada, que não requereu a interrupção do tratamento, foi a pigmentação cutânea acarretada pela clofazimina.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes do Grupo teste de acordo idade, sexo, índice baciloscópico, análise histológica e quadro clínico O índice baciloscópico (IB), a análise histológica (Hist) e o quadro clínico (Clin) foram descritos antes do tratamento (0), ao final do primeiro (1) e segundo anos de tratamento (2).

Quadro 3- **Grupo teste.** Distribuição dos pacientes de acordo com nome, idade, sexo, índice baciloscópico (IB), análise histológica(Hist), quadro clínico(Clin) antes do tratamento (0), ao final do 1º ano (1) e ao final do 2º ano (2).

Nome	idade	sexo	IB-0	Hist-0	Clin-0	IB-1	Hist-1	Clin-1	IB-2	Hist-2	Clin-2
1 JS	31a	M	4,5	MHV ativa bac.6+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	3,3	MHV regessiva bac 6+ G	Infiltr.regessiva	2,3	MHV regessiva bac 4+ G	lesões regessivas
2 EMM	24a	M	3,6	MHV ativa bac.6+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	2,1	MHV regessiva bac 5+ G	Infiltr.regessiva	3,1	MHV regessiva bac 5+ G	lesões regessivas
3 OOS	37a	M	3,8	MHV ativa bac.5+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	3,6	MHV regessiva bac 4+ G	Infiltr.regessiva	2,3	MHV regessiva bac 4+ G	lesões regessivas
4 FCS	33a	M	1,8	MHV ativa bac.5+ T	Infiltr. Difusa	1,5	MHV regessiva bac 5+ G	Infiltr.regessiva	1,1	MHV regessiva bac 4+ G	lesões regessivas
5 NMB	65a	M	3,2	MHV regessiva bac 5+ G	Infiltr. Difusa	3,3	MHV regessiva bac 4+ G	Infiltr.regessiva	2,1	MHV regessiva bac 3+ G	lesões regessivas
6 AN	48a	M	3,3	MHV ativa bac.6+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	3	MHV regessiva bac 4+ G	Infiltr.regessiva	2,1	MHV regessiva bac 5+ G	lesões regessivas
7 AFS	65a	M	4,5	MHV ativa bac.5+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	3,5	MHV regessiva bac 6+ G	Infiltr.regessiva	4,5	MHV regessiva bac 4+ G	lesões regessivas
8 SF	48a	M	2,8	MHV ativa bac.4+ T	Infiltr. Difusa	1,6	MHV regessiva bac 3+ G	Infiltr.regessiva	2,1	MHV regessiva bac 4+ G	lesões regessivas
9 RJC	51a	M	4,8	MHV ativa bac.6+ T	Infiltr. Difusa hansenomas	4,8	MHV regessiva bac 6+ G	Infiltr.regessiva	3,6	MHV regessiva bac 6+ G	lesões regessivas
10 LF	49a	M	4,6	MHV ativa bac.6+ T	Infiltr. Difusa	4,6	MHV regessiva bac 2+ G	Infiltr.regessiva	2,6	MHV regessiva bac 5+ G	lesões regessivas
11 JRF	52a	M	4,3	MHV ativa bac.6+ T	Infiltr. Difusa	2,3	MHV regessiva bac 4+ G	Infiltr.regessiva	3,3	MHV regessiva bac 6+ G	lesões regessivas
12 GF	42a	M	1,6	MHV ativa bac.5+ T	Infiltr. Difusa	2,5	MHV regessiva bac 5+ G	Infiltr.regessiva	1,6	MHV regessiva bac 3+ G	lesões regessivas

MHV-hanseníase virchoviana, T- bacilos Típicos, G- Bacilos Granulosos

A análise da Tabela 2 permite tecer os seguintes comentários: todos os pacientes eram do sexo masculino, com idade variando entre 24 a 65 anos.

O índice baciloscópico variou de 1,6 a 4,8 antes do tratamento, de 1,5 a 4,8 ao final do primeiro ano e de 1,1 a 4,5 ao final do segundo ano.

A maioria apresentava um quadro histológico de hanseníase virchoviana ativa com predominância de bacilos íntegros. Apenas um paciente apresentava um quadro histológico regressivo antes do tratamento. Ao final do primeiro ano, em todos os pacientes o aspecto histológico era regressivo com predominância de bacilos granulosos. Essa tendência se mantinha ao final do segundo ano de tratamento.

Clinicamente todos apresentavam lesões cutâneas que os caracterizavam dentro do polo virchoviano, com infiltração difusa com ou sem hansenomas. Ao final do primeiro ano de tratamento já se observava regressão da infiltração e diminuição do tamanho dos hansenomas. Estes pacientes não apresentavam alteração da pigmentação cutânea.

Ao final do segundo ano em todos, a regressão da infiltração era mais acentuada e os que apresentavam hansenomas, estes estavam ainda mais diminuídos que ao final do primeiro ano. Não houve alteração da pigmentação em nenhum paciente e também não se observou lesões cutâneas sugestivas de reativação.

A ocorrência de eritema nodoso hansênico foi igual nos dois grupos.

4.2-Comparação do Índice bacilos cópico (IB) entre os dois grupos de estudo

As Tabelas 3, 4 e 5 e as Figuras 1 e 2 mostram os resultados da análise de variância do Índice bacilos cópico (IB) observado nos dois grupos.

Tabela 3– Comparação da Média e desvio padrão da medida do Índice bacilos cópico (IB) para os dois grupos, nas três fases (inicial, 1 ano, 2 anos) e da variação entre 2 anos, menos a inicial.

Fase	Inicial		1ano		2 anos		2 anos- Inicial	
	Média	dp	Média	dp	Média	dp	Média	dp
Controle	3,33	0,80	2,84	0,80	2,18	0,68	-1,15	0,91
Teste	3,57	1,07	3,01	1,06	2,56	0,93	-1,01	0,69

Para a comparação entre os Grupos e as Fases, da medida do IB, foi feita a Análise de Variância a dois critérios(Fase e Grupo) cujo resultado está mostrado na Tabela 4.

Tabela 4- Análise de Variância a dois critérios (Grupo e Fase) para comparação da medida do IB.

Fator	GL	QM	GL	QM	F	P
	efeito	Efeito	erro	erro		
Grupo	1	0,8962	23	1,6616	0,539	0,470 ns
Fase	2	6,7359	46	0,3497	19,259	0,000 (*)
Interação	2	0,0170	46	0,3497	0,049	0,953 ns

ns – diferença estatisticamente não significativa

(*) - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

GL- grau de liberdade

QM- quadrado médio

Conclusão: A Análise de Variância mostrou diferença estatisticamente significativa entre as Fases, mas não entre os Grupos.

Tabela 5 – Teste de Tukey para as comparações múltiplas entre as três Fases.

Comparação	P
Inicial x 1 ano	0,007 (*)
Inicial x 2 anos	0,000 (*)
1 ano x 2 anos	0,012 (*)

(*) - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Conclusão: houve diferença entre todas as três fases

Figura 1: Distribuição dos valores individuais da medida do Índice baciloscópico (IB) nos pacientes dos Grupos Controle e Teste, antes do tratamento, ao final do primeiro ano e ao final do segundo ano.

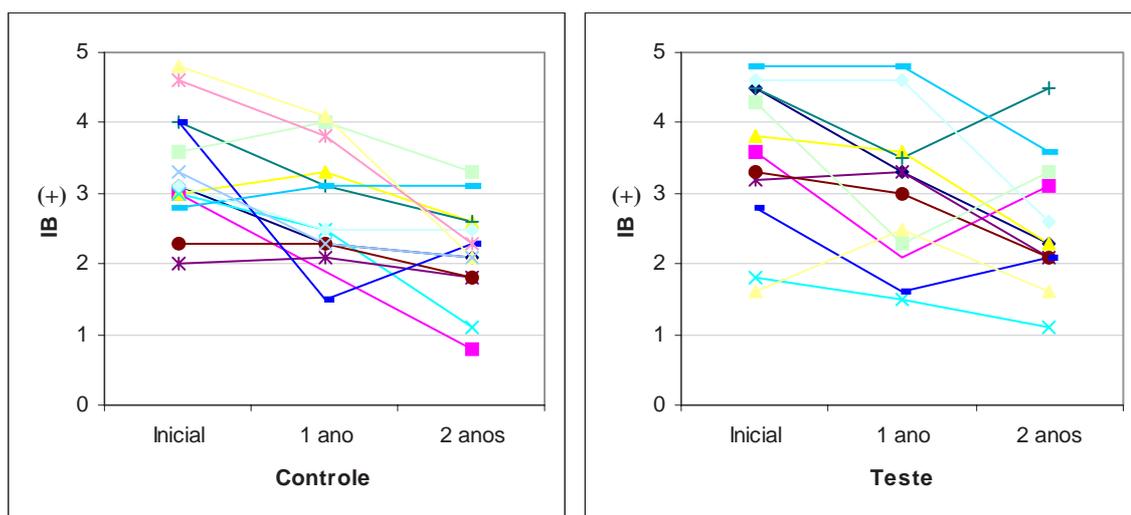
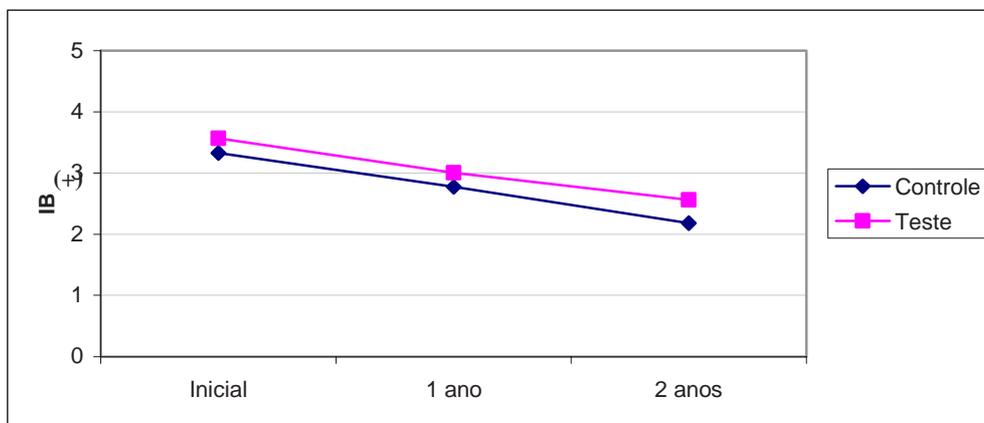


Figura 2 - Média da medida do Índice baciloscópico (IB), nos dois grupos antes do tratamento, ao final do primeiro e ao final do segundo ano.



Conclusão: A análise das Figuras 1 e 2, e das Tabelas 3, 4 e 5, mostra que a diminuição da baciloscopia foi igual nos dois Grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os mesmos. Por outro lado, houve diferença estatisticamente significativa entre as Fases, ou seja, a fase inicial foi maior que a fase de um ano após o tratamento, que por sua vez foi maior após dois anos de tratamento.

4.3-Comparação da Baciloscopia no exame histológico (Hist)

As Tabelas 6, 7 e 8 e as Figuras 3 e 4 mostram os resultados da variação da baciloscopia do exame histológico (Hist) nos dois grupos.

Tabela 6 – Mediana, 1º. Quartil e 3o. Quartil da baciloscopia do exame histológico (número de cruzes) para os dois grupos, nas três fases (inicial, 1 ano e 2 anos) e da variação entre 2 anos menos inicial.

Fase	Controle			Teste		
	Mediana	1o. Quartil	3o. Quartil	Mediana	1o. Quartil	3o. Quartil
Inicial	6	5	6	6	5	6
1 ano	4	3	5	4,5	4	5,5
2 anos	3	2	4	4	4	5
2 anos - Inicial	-2,5	-4	0	-1	-2	0

Para comparação entre as três fases dentro de cada grupo foi feito o teste de Friedman e este mostrou haver diferença estatisticamente significativa tanto para o grupo Controle ($\chi^2=16,79$ $p=0,0002$) como para o grupo teste ($\chi^2=10,32$; $p=0,006$). Como o teste de Friedman indicou diferença significativa foi feito o Teste de Student-Newman-Keuls para as comparações múltiplas (Tabela 7).

Tabela 7-Comparações múltiplas entre as fases, pelo teste de Student-Newman-Keuls, para os dois grupos.

Comparação	Controle	Teste
	p	P
Inicial x 1 ano	<0,05*	<0,05(*)
Inicial x 2 anos	<0,05*	<0,05
1 ano x 2 anos	<0,05*	>0,05 ns

ns – diferença estatisticamente não significativa

(*) - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Conclusão: no grupo controle houve diferença significativa entre todas as fases, e no grupo teste, entre a fase inicial e 1 ano e inicial e 2 anos, mas não entre 1 ano e 2 anos.

Para a comparação entre os dois grupos foi feito o Teste de Mann-Whitney (Tabela 8).

Tabela 8 - Teste de Mann-Whitney para comparação, da baciloscopia do exame histológico, entre os dois grupos, nas três fases e na variação de 2 anos de tratamento, menos o momento inicial.

Fase	U	P
Inicial	82,5	0,927 ns
1 ano	68,5	0,594 ns
2 anos	36,5	0,011 (*)
2 anos – Inicial	38,0	0,015 (*)

ns – diferença estatisticamente não significativa

(*) - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Conclusão: não houve diferença significativa nas fases inicial e 1 ano, mas houve diferença nas fases 2 anos e na variação 2 anos menos o inicial,

Figura 3. Distribuição dos valores individuais da baciloscopia do exame histológico nos pacientes dos grupos Controle e Teste, antes do tratamento, ao final do primeiro ano e ao final do segundo ano.

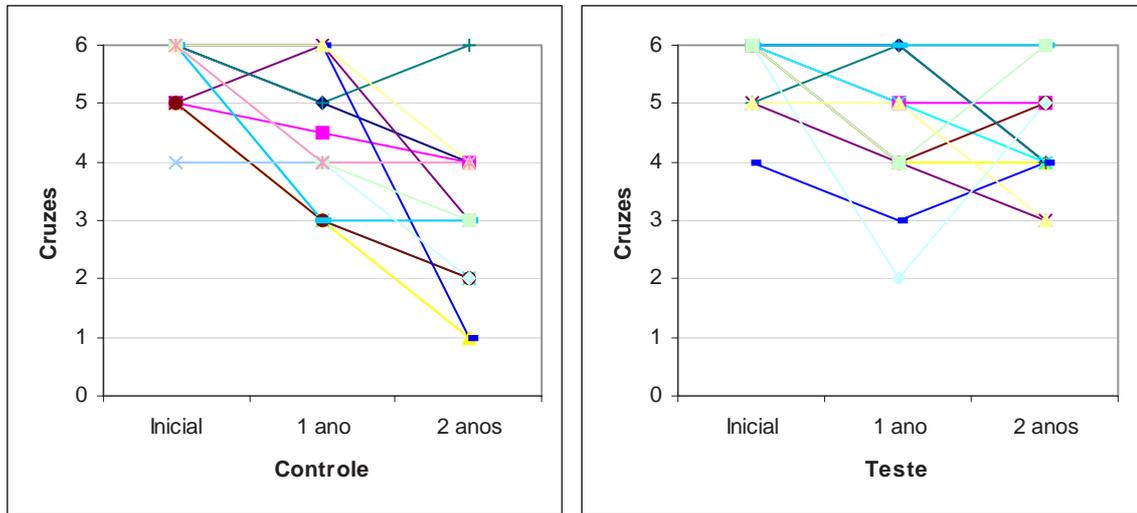
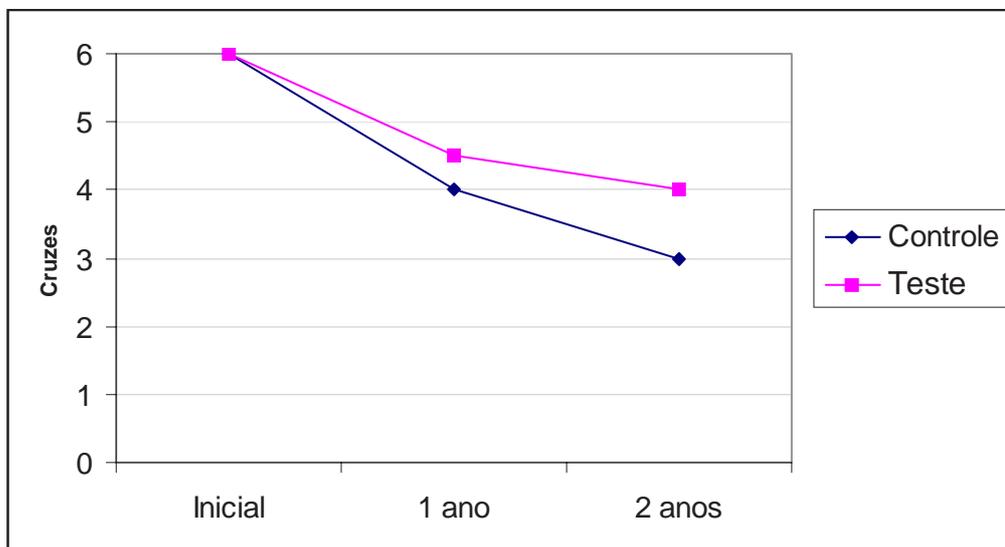


Figura 4 - Média da baciloscopia no exame histológico, para os dois grupos, antes do tratamento, ao final do primeiro ano, e ao final do segundo ano.



A análise das Tabelas 6, 7 e 8 e das Figuras 3 e 4 demonstram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os Grupos, porém a redução da baciloscopia no exame histológico foi maior no Grupo controle. Por isso houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 8), tanto na avaliação dos dois anos, quanto da diferença entre a fase inicial, antes do tratamento, menos 2 anos.

4.4-Evolução clínica dos pacientes (EC)

Todos os pacientes continuaram apresentando melhora clínica no seguimento pós-tratamento. No grupo teste temos pacientes já com 8 anos de seguimento, que se encontram sem lesões cutâneas e com a baciloscopia negativa. No grupo controle também temos pacientes nestas condições.

A seguir mostramos imagens evolutivas tanto de pacientes do Grupo controle (Figuras 5 a 14), quanto do Grupo teste (Figuras 15 a 34).

Grupo controle –Imagens de pacientes tratados com a poliquimioterapia convencional (PQT)



Figura 5 – Imagem do paciente antes do tratamento convencional



Figura 6 – Imagem do paciente 2 anos após o tratamento convencional – nota-se a pigmentação cutânea



Figura 7 – Imagem do paciente antes do tratamento convencional – nódulo no pavilhão auricular e infiltração.



Figura 8 – Imagem do paciente 2anos após o tratamento convencional- discreta diminuição do nódulo e pigmentação cutânea

Grupo controle – Imagens de pacientes tratados com a poliquimioterapia convencional (PQT)



Figura 9 – Imagem do paciente antes do tratamento convencional – infiltração e hansenomas



Figura 10 – Imagem do paciente 2 anos após o tratamento convencional – regressão dos hansenomas e pigmentação cutânea



Figura 11 – Imagem do paciente antes do tratamento convencional – infiltração e hansenomas



Figura 12 – Imagem do paciente 2 anos após o tratamento convencional – regressão dos hansenomas e pigmentação cutânea

Grupo controle – Imagens de pacientes tratados com a poliquimioterapia convencional (PQT)



Figura 13 – Imagem do paciente antes do tratamento convencional – infiltração discreta e hansenomas.



Figura 14 – Imagem do paciente 2 anos após o tratamento convencional – regressão dos hansenomas e pigmentação cutânea.

Grupo teste – Imagens de pacientes tratados com a associação
rifampicina, ofloxacina e minociclina (ROM)



Figura 15 – Imagem do paciente antes do tratamento proposto – infiltração e hansenomas



Figura 16 – Imagem do paciente 1 ano após o tratamento proposto – regressão da infiltração e dos hansenomas



Figura 17 – Imagem do paciente 2 anos após o tratamento proposto – regressão quase total da infiltração e hansenomas



Figura 18 – Imagem do paciente 4 anos após o tratamento proposto – sem lesões ativas

Grupo teste – Imagens de pacientes tratados com a associação
rifampicina, ofloxacina e minociclina (ROM)



Figura 19 – Imagem do paciente antes do tratamento proposto – infiltração e hansenomas



Figura 20 – Imagem do paciente 1 ano após o tratamento proposto – regressão da infiltração e hansenomas.



Figura 21 – Imagem do paciente 2 anos após o tratamento proposto – regressão mais acentuada da infiltração e hansenomas



Figura 22 – Imagem do paciente 4 anos após o tratamento proposto – sem hansenomas, lóbulo auricular ainda discretamente infiltrado.

Grupo 2 – Imagens de pacientes tratados com a associação rifampicina, ofloxacina e minociclina (ROM)



Figura 23 – Imagem do paciente antes do tratamento proposto – infiltração e hansenomas



Figura 24 – Imagem do paciente 1 ano após o tratamento proposto – regressão acentuada da infiltração e hansenomas



Figura 25 – Imagem do paciente 5 anos após o tratamento proposto – praticamente sem lesões ativas



Figura 26 – Imagem do paciente antes do tratamento proposto – infiltração e hansenomas



Figura 27 – Imagem do paciente 1 ano após o tratamento proposto – regressão da infiltração e hansenomas.



Figura 28 – Imagem do paciente 5 anos após o tratamento proposto – sem infiltração, nódulo anetodermico no abdômen.

Grupo teste – Imagens de pacientes tratados com a associação
rifampicina, ofloxacina e minociclina (ROM)



Figura 29 – Imagem do paciente antes do tratamento proposto – infiltração e hansenomas



Figura 30 – Imagem do paciente 2 anos após o tratamento proposto – regressão da infiltração e dos hansenomas



Figura 31 – Imagem do paciente 5 anos após o tratamento proposto – praticamente sem lesões ativas



Figura 32 – Imagem do paciente antes do tratamento proposto – infiltração e hansenomas



Figura 33 – Imagem do paciente 2 anos após o tratamento proposto – regressão da infiltração e dos hansenomas



Figura 34 – Imagem do paciente 5 anos após o tratamento proposto – lesões aplanadas residuais

4.5-Efeitos colaterais observados

O único efeito colateral observado nos pacientes que completaram o tratamento, foi a pigmentação cutânea que ocorreu no Grupo controle Essa pigmentação ocasionada pela clofazimina, e não há necessidade de interrupção do tratamento. É mais acentuada em áreas de exposição ao sol e inicia a regressão seis a oito meses após interrupção do tratamento. (Grupo controle- Figuras 35 a 38)

Grupo controle – Imagens de pigmentação cutânea em pacientes tratados com a poliquimioterapia convencional. Efeito colateral da clofazimina.



Figura 35 – Imagem de paciente com pigmentação cutânea 1 ano após o tratamento convencional



Figura 36 – Imagem de paciente com pigmentação cutânea 1 ano após o tratamento convencional

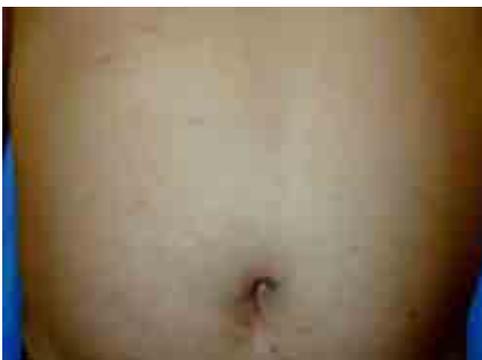


Figura 37 – Imagem do paciente antes do tratamento convencional



Figura 38 – Imagem do paciente com pigmentação cutânea 2 anos após o tratamento convencional

4.6-Ocorrência de reação tipo 2 (Eritema Nodoso Hansênico- ENH)

Esta manifestação é na maioria das vezes decorrente do tratamento, embora alguns pacientes possam apresentá-la antes do início do tratamento; teve ocorrência igual nos dois grupos. A seguir mostramos as imagens dos pacientes do Grupo controle (Figuras – 39 e 40), e do Grupo teste (Figuras 41 a 44).

Grupo controle – Imagens de pacientes com reação do Tipo 2 (Lesões do tipo eritema polimorfo)



Figura 39 – Imagens de paciente com reação do Tipo 2 (Lesões do tipo eritema polimorfo)



Figura 40 – Imagens de paciente com reação do Tipo 2 (Lesões do tipo eritema polimorfo)

Grupo teste – Imagens de pacientes com reação do Tipo 2 (Lesões do tipo eritema polimorfo)



Figura 41 – Imagem de paciente com reação do Tipo 2 (Lesões do tipo eritema polimorfo)



Figura 42 – Imagem de paciente com reação do Tipo 2 (Lesões do tipo eritema polimorfo)



Figura 43 – Imagem de paciente com reação do Tipo 2 (Lesões do tipo eritema nodoso)



Figura 44 – Imagem de paciente com reação do Tipo 2 (Lesões do tipo eritema nodoso)

Em resumo: a baciloscopia, a regressão do infiltrado no exame histológico e a regressão das lesões cutâneas na avaliação clínica foram equiparáveis, nos dois grupos. A ocorrência de eritema nodoso hansênico (reação tipo 2) também foi igual nos grupos. No grupo teste, não houve alteração da pigmentação cutânea que se observou no grupo controle em decorrência do uso da clofazimina.

5-DISCUSSÃO

Em 1963, Opromolla ⁽²³⁾ e colaboradores, demonstraram pela primeira vez a ação da rifampicina na hanseníase virchoviana. Essa droga, que é a mais potente do arsenal terapêutico atual, só recebeu a devida atenção, cerca de 10 anos depois, quando outros autores, também notaram sua notável eficácia ^(22,24,25).

Em 1971, Jacobson e Trautman ⁽¹⁴⁾ reavaliando os casos tratados com o Promin por Faget, há 30 anos, verificaram que 63% estavam reativados e 40% eram portadores de bacilos resistentes à sulfona. Verificaram que a ação da sulfona era lenta, necessitando de 6 a 7 anos para negatificação baciloscópicamente; não inativando a doença em todos os casos. Observaram, também, que, quando ocorre resistência à sulfona, ela é precoce.

Inúmeros antibióticos, além da rifampicina, foram testados na hanseníase, como a kanamicina e as tetraciclina; algumas observações demonstrando boa ação outras concluindo pela ineficácia da droga ⁽¹²⁾.

Com o aumento da sulfono-resistência, ampliou-se a necessidade de associação de medicamentos, seguindo os mesmos passos da terapêutica na tuberculose ⁽¹²⁾.

Em 1976, um estudo multicêntrico comparou a utilização de sulfona junto com a rifampicina, administradas diariamente, com a mesma associação de drogas, mas com a rifampicina administrada apenas uma vez por mês. Os centros que testaram os dois esquemas, concluíram estes têm a mesma eficácia, isto é a rifampicina pode ser administrada tanto diariamente, quanto mensalmente que a eficácia é a mesma ⁽²⁶⁾.

Em 1981, a Organização Mundial da Saúde, preocupada com a emergência da sulfono-resistência, instituiu a poliquimioterapia (PQT-OMS), que consistia na associação de três drogas para pacientes multibacilares (sulfona, rifampicina e clofazimina: PQT-MB) e duas drogas para pacientes paucibacilares (sulfona e rifampicina: PQT-PB). O tratamento dos multibacilares tem a duração de dois anos e o dos paucibacilares, 6 meses ^(28,29,30). O Brasil adotou a poliquimioterapia cerca de 10 anos após ⁽³¹⁾. Dessa associação apenas a rifampicina tem atividade bactericida, sendo a clofazimina e a sulfona bacteriostáticas, por isso o tempo de tratamento ainda é longo ⁽³⁷⁾.

Novas drogas com atividade bactericida têm sido testadas na hanseníase. São elas: a) fluorquinolonas, como a ofloxacina, a pefloxacina e a sparfloxacina. Destas, a mais amplamente testada foi a ofloxacina; b) um macrolídeo, a claritromicina e c) uma tetraciclina, a minociclina. Estas drogas, embora sejam bactericidas, ainda não têm a mesma atividade da rifampicina, e estão sendo usadas em esquemas terapêuticos alternativos ^(30, 32, 35, 36,37).

A PQT-OMS, introduzida a partir de 1981, é bastante eficaz e reduziu acentuadamente a prevalência da hanseníase. O índice de recidiva é bastante baixo, menos de 0,1% por ano para pacientes paucibacilares e menos de 0,06% por ano para pacientes multibacilares ^(32,33). Por volta de 1994, cerca de 5.660.000 pacientes haviam sido liberados do tratamento. Atualmente mais de 10.000.000 de pacientes já foram tratados com a PQT-OMS. No entanto o impacto na incidência de novos casos não ocorreu com a mesma intensidade. Desde a introdução desse esquema, cerca de 500.000 a 600.000 novos casos ocorrem anualmente ^(32,33).

A procura por esquemas alternativos se justifica pela necessidade de se encontrar um esquema com aplicabilidade facilitada e boa eficácia; que seja totalmente supervisionada e que seja alternativo para pacientes que não queiram tomar a clofazimina em virtude da pigmentação cutânea.

Um ensaio clínico demonstrou que dose única da associação claritromicina e minociclina, administrada ou não, com a ofloxacina, tem a mesma eficácia da associação de 100 mg de sulfona e 50 mg de clofazimina administrada diariamente durante um mês. A associação dessas drogas poderia ser usada, juntamente com a rifampicina, em pulsos mensais, como um esquema alternativo com a mesma eficácia do esquema convencional ⁽⁴⁴⁾.

No presente estudo foram observados, melhora clínica, baciloscópica e histológica, tanto no grupo controle, que recebeu PQT-OMS, quanto no grupo teste, que recebeu ROM. Tanto os pacientes do grupo controle quanto os do grupo teste, foram uniformes nos seus aspectos clínicos, tinham elevada carga bacilar e histologicamente apresentavam quadro de hanseníase virchoviana ativa com grande quantidade de bacilos viáveis.

Todos os pacientes do grupo teste aderiram ao esquema de dose mensal supervisionada. A ocorrência do eritema nodoso hansênico (ENH), que é esperado durante o tratamento ⁽⁵⁸⁾, foi igual nos dois grupos. Esta observação

contraria a idéia de que poderia haver uma maior ocorrência de ENH nos pacientes com esquema de doses mensais de três drogas bactericidas, devida a ausência do efeito anti-inflamatório da clofazimina. No grupo controle em decorrência da administração da clofazimina ocorreu a pigmentação cutânea; no grupo teste não foi observada essa manifestação.

McNair *et al.*⁽⁵⁹⁾ em 1987 avaliaram do ponto de vista clínico, histológico e baciloscópico 73 pacientes multibacilares, que fizeram esquema PQT-OMS. Vinte e dois pacientes fizeram tratamento por um ano e os 51 restantes por 2 anos. Os resultados foram similares aos dos pacientes do grupo controle deste estudo. Verificaram que no grupo que fez um ano de tratamento, apenas dois estavam clinicamente inativos, quatro ainda mostravam lesões de atividade da doença e 16 estavam com lesões regressivas. No grupo que fez dois anos de quimioterapia, 14 estavam inativos, 29 com lesões regressivas e oito ainda apresentavam lesões ativas.

Neste estudo, todos se apresentaram clinicamente regressivos, mas nenhum dos pacientes estava completamente inativo ao final dos dois anos. A regressão das lesões cutâneas foi similar nos dois grupos.

Mane *et al.*⁽⁶⁰⁾, em 1997 trataram 220 pacientes, entre multibacilares (118) e paucibacilares (102), com esquema (ROM), igual ao do grupo teste deste trabalho. Observaram também adesão total ao tratamento e não observaram nenhum efeito colateral. A ocorrência de ENH, foi similar aos relatados para a poliquimioterapia convencional (OMS). Dos 118 multibacilares, 62 tinham características clínicas como os do presente estudo. Nem todos eram virgens de tratamento, pois foram incluídos pacientes que reativaram após monoterapia com a sulfona. A melhora clínica foi satisfatória, como observada por nós e também não foi observada a pigmentação cutânea.

Villahermosa *et al.*⁽⁶¹⁾ em 2004 fizeram um estudo comparativo semelhante ao presente estudo, com 11 pacientes no grupo PQT-OMS e 10 no grupo com administração de rifampicina, ofloxacina e minociclina (ROM) em pulsos mensais. Os resultados daqueles autores, foram similares aos deste estudo. A melhora clínica foi igual nos dois grupos não sendo relatada ocorrência de efeitos colaterais que indicassem interrupção do tratamento. A ocorrência de ENH foi igual nos dois grupos e ocorreu a pigmentação cutânea em todos os pacientes do grupo PQT-OMS. Concluíram que o esquema ROM tem

a mesma segurança e eficácia do PQT-OMS, e não há a inconveniência da pigmentação cutânea ocasionada pela clofazimina.

Um relato isolado feito por Suneetha⁽⁶²⁾, em 2001 a respeito de um paciente borderline lepromatoso (BL), que tomou 22 doses supervisionadas do esquema ROM, ao final dos 18 meses demonstrava significativa melhora clínica com regressão das lesões da face e membros.

Neste estudo, os achados foram similares aos dos estudos acima, tanto no aspecto de regressão das lesões cutâneas, quanto na ocorrência das manifestações reacionais. A redução no índice baciloscópico foi igual nos dois grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa.

Kishore *et al.*⁽⁶³⁾, em 1995 avaliando a redução da carga bacilar em 60 pacientes multibacilares, com IB em torno de 2,5 e tratados com a PQT-OMS, verificaram que o tempo mínimo de negativação foi de 1 ano e o máximo foi de 6,75 anos. A média de redução do IB por ano foi de 0,67. A redução do IB é diretamente proporcional ao IB inicial e variou de 0,46 por ano para IB menor que 1, e até 0,81 por ano para IB entre 4 e 6. Compararam a redução do IB com pacientes que fizeram monoterapia com a sulfona, antes da introdução da PQT e verificaram que a redução foi de 0,68 por ano, praticamente igual a dos que fizeram a PQT.

Nenhum dos casos de Li Huang Ying *et al.*⁽⁶⁴⁾ e Katoch *et al.*⁽⁶⁵⁾ alcançaram a negativação em 2 anos. Ramesh *et al.*⁽⁶⁶⁾, de 100 casos avaliados, verificaram que 48% negativaram em 2 anos. Negativação dentro dos dois anos foi também observada por Naik *et al.* (53%)⁽⁶⁷⁾, Ganapati (67%)⁽⁶⁸⁾ e Sheela (76%)⁽⁶⁹⁾.

Vijayakumaram *et al.*⁽⁷⁰⁾, em 1996 avaliou 262 pacientes multibacilares, que foram tratados com a PQT - OMS por 2 anos. Destes 60,7% tinham IB menor ou igual a dois, e 39,3% tinham IB maior que 2. Dentre os com IB menor ou igual a 2, 71,6% negativaram em 3 anos, e dentre os com IB maior que 2, 26,2% negativaram nesse período. A diminuição da carga bacilar continuou, mesmo após término do tratamento.

Amenu *et al.*⁽⁷¹⁾, avaliando 220 pacientes que fizeram PQT-OMS por 2 anos, verificaram que a redução do IB foi de 0,85 por ano. Dividiram os pacientes em dois grupos: um grupo cuja redução no IB foi maior que 1 por ano, com 62 pacientes, e outro grupo com redução menor que 1 por ano, com

158 pacientes. A demora no diagnóstico foi o fator mais importante associado a redução do IB. Pacientes precocemente diagnosticados tiveram uma redução da carga bacilar mais rápida. Um grupo de 172 pacientes foi seguido até a negatificação baciloscópica. Destes, 72 negativaram antes dos 3 anos, e 100 negativaram após 3 anos. Nestes casos o IB inicial e a forma clínica estiveram correlacionados com o tempo de negatificação. Quanto maior o IB e mais próximo ao pólo virchoviano, maior a demora na negatificação.

No caso isolado de Suneetha ⁽⁶²⁾ tratado com ROM por 22 meses, o IB inicial era 3, ao final do primeiro ano 1 e aos 18 meses 0,5.

Kumar *et al.* ⁽⁷²⁾, analisando o padrão de negatificação baciloscópica em pacientes multibacilares, tratados com a PQT-OMS, verificaram que pacientes com IB maior que 2 no início do tratamento, levam mais tempo para negativar. Pacientes com IB entre 2 e 3, levam em média 45,1 meses; com IB 4, 61,5 meses e com IB entre 5 e 6, 69,1 meses. A negatificação baciloscópica depende também da forma clínica dos pacientes. Verificaram também que pacientes do pólo virchoviano como os do nosso estudo, menos de 6,5% negativam ao final de 24 meses.

No estudo de Villahermosa *et al.* ⁽⁶¹⁾, todos tinham IB inicial maior que 2, apenas um paciente negativou ao final dos dois anos de tratamento e este pertencia ao grupo ROM .

No presente estudo, a redução do IB foi de 0,5 por ano no grupo controle e 0,67 por ano no grupo teste, também similar ao dos autores citados anteriormente. Verifica-se dos estudos relatados, que a redução da carga bacilar não depende unicamente do tratamento realizado, mas também da capacidade imunológica do paciente.

No presente estudo a melhora histológica foi mais evidente e precoce, que a avaliação clínica e baciloscópica. Do aspecto inicial de um quadro de hanseníase virchoviana ativa e em progressão, com predominância de bacilos íntegros (típicos-T), verifica-se, já ao final do primeiro ano de tratamento um quadro histológico regressivo. Embora ainda se encontre uma grande quantidade de bacilos eles se apresentam morfológicamente alterados, todos fragmentados (granulosos –G), sem capacidade de multiplicação.

Avaliações histológicas semelhantes ao deste estudo são escassas. McNair *et al.* ⁽⁵⁹⁾ estudando pacientes multibacilares que foram tratados por um

ou dois anos com a PQT-OMS, verificaram que, de 19 pacientes tratados por um ano, apenas um caso estava histologicamente inativo, 13 apresentavam quadro regressivo e 5 ainda apresentavam quadro ativo na histopatologia; em 41 pacientes no grupo que foram tratados por dois anos 18 estavam inativos, 21 regressivos e apenas 2 ainda estavam ativos. Do total de 60 pacientes, dois casos histologicamente inativos, já não apresentavam baciloscopia positiva, mas ainda não eram considerados clinicamente inativos. No grupo que fez 2 anos de tratamento, de 8 casos ainda clinicamente ativos, apenas 2 mostravam também atividade na histopatologia, os restantes mostravam quadro regressivo. De 37 casos com baciloscopia negativa, 5 (14%), ainda demonstravam atividade na histopatologia.

A negativação baciloscóptica nos esfregaços cutâneos (IB) é mais rápida que nos cortes histológicos. Wabitsch e Meyers⁽⁷³⁾, estudando 782 biópsias coletadas de 195 pacientes multibacilares, que fizeram 3 anos de tratamento com sulfona 100 mg/dia associado a rifampicina 600 mg/dia, ou com sulfona 100 mg/dia, mais isoniazida 350 mg/dia, mais protionamida 350 mg/dia, mais rifampicina 100 mg/dia, verificaram a presença de bacilos ou de fragmentos de bacilos até 66 meses após o início do tratamento. Usando a coloração de Gomori methenamine-silver que é comumente usada para visualização de fungos, obteve uma sensibilidade maior que Fite-Faraco.

Sharma *et al.*⁽⁷⁴⁾, estudando 25 pacientes multibacilares, que negativaram a baciloscopia cutânea (IB) após 24 a 39 meses de PQT-OMS, verificaram que 16 casos (64%) apresentavam bacilos fragmentados nos cortes histológicos.

Também nos cortes histológicos a regressão dos granulomas ocorreu mais rapidamente que a negativação bacilar, segundo Cree *et al.*⁽⁷⁵⁾.

No caso relatado por Suneetha (2001)⁽⁶²⁾, a biópsia realizada antes do início do tratamento, mostrava aspectos de hanseníase dimorfa-virchoviana ativa, com granulomas atingindo 70% do fragmento cutâneo. A biópsia repetida um ano após mostrava redução de 40% da extensão do granuloma com aspecto histológico de reação tipo 1 sugerindo uma melhora imunológica.

No presente estudo, tanto os achados baciloscópicos, quanto os histológicos e clínicos são similares aos da literatura. O tratamento com a poliquimioterapia preconizada pela Organização Mundial da Saúde já tem sua

eficácia comprovada, com sua utilização há 24 anos. O esquema alternativo com associação de três drogas bactericidas (rifampicina, ofloxacina e minociclina), utilizado neste estudo, nos pacientes do grupo teste, e também avaliado recentemente por Mane *et al.* e por Villahermosa *et al.*, demonstram a mesma eficácia e segurança da poliquimioterapia preconizada pela Organização Mundial da Saúde.

6-CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, podemos concluir que o esquema alternativo proposto no presente estudo para pacientes com intolerância à sulfona e principalmente para pacientes que se recusam a tomar a clofazimina devido a pigmentação cutânea, trata-se de uma alternativa importante e segura.

Novos estudos devem ser realizados, com um número maior de pacientes, para confirmação destas observações.

7-RESUMO

O presente trabalho comparou dois esquemas terapêuticos em pacientes com hanseníase multibacilar. O grupo 1, que recebeu o tratamento convencional (PQT-MB), foi denominado grupo controle. O grupo 2, denominado de grupo teste, recebeu a associação de rifampicina 600 mg, mais ofloxacina 400 mg, mais minociclina 100 mg (ROM), administrado sob supervisão, uma vez por mês. A duração total do tratamento nos dois grupos foi de dois anos. Na avaliação inicial foram realizados: exame clínico, baciloscópico e histológico. A baciloscopia e a biópsia foram repetidas no final do primeiro ano e novamente no final do segundo ano de tratamento. A avaliação clínica foi realizada mensalmente por ocasião da administração da dose supervisionada.

No grupo 1 foram avaliados 14 pacientes. O índice baciloscópico (IB) antes do tratamento variou de 2 a 4,8. No grupo 2 foram estudados 12 pacientes. O IB antes do tratamento nesse grupo variou de 1,6 a 4,8. Ambos os grupos apresentavam lesões cutâneas que os caracterizavam como pertencentes ao pólo virchoviano. Histologicamente apresentavam quadro de hanseníase virchoviana ativa, exceto um paciente do grupo 2.

Ao final do primeiro ano de tratamento estavam todos clinicamente melhorados, o índice baciloscópico diminuído e com quadro histológico em regressão. Essa tendência de melhora se mantinha e na avaliação do final do segundo ano todos estavam clinicamente, baciloscopicamente e histologicamente ainda melhores.

A análise estatística dos parâmetros, baciloscópico e histológico, mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados, sendo, portanto os dois esquemas equivalentes. A ocorrência de reação tipo 2 (eritema nodoso hansênico - ENH) foi igual nos dois grupos. No grupo 1, todos apresentaram pigmentação cutânea devido a clofazimina. Os resultados, portanto, demonstraram que o esquema com administração mensal de rifampicina, mais ofloxacina, mais minociclina tem eficácia e segurança equivalente ao esquema convencional. Além disso, tem a vantagem de não acarretar pigmentação cutânea, ser totalmente supervisionado, podendo ser utilizado como esquema alternativo.

8-ABSTRACT

The present study compared two therapeutic schemes in multibacillary leprosy patients. Group 1 was the control group that received the conventional (MDT-MB) treatment. Group 2 was the test group that received the association of rifampin 600 mg, ofloxacin 400 mg and minocyclin 100 mg (ROM), administered once a month under supervision. Both groups were treated for two years. Initial evaluation of patients included: clinical examination, bacilloscopy and histology. Bacilloscopy and skin biopsy were repeated at the end of the first and second years of treatment. Clinical evaluation was performed monthly concomitant to administration of drugs.

Fourteen patients were evaluated in group 1. Bacilloscopic index (BI) before treatment varied from 2 to 4.8. Twelve patients were evaluated in group 2. The BI before treatment in this group varied from 1.6 to 4.8. Both groups presented cutaneous lesions characteristic of the lepromatous type. The histological picture resembled active lepromatous leprosy, except for one patient of group 2.

At the end of the first year of treatment all patients showed clinical improvement, the BI decreased and they presented regressive histological picture. This tendency to improvement was maintained and at the final evaluation in the second year all patient showed even better clinical, bacilloscopic and histological improvement.

The statistical analysis of bacilloscopic and histological parameters showed there weren't significant differences between the groups studied, therefore, treatments were equally efficacious. Occurrence of type 2 (erythema leprosum nodosum –ENL) reactional episodes was similar in both groups. In group 1 all patients presented skin pigmentation due to clofazimine. These results demonstrate that monthly administration of rifampin, plus ofloxacin plus minocyclin are as efficacious and secure as the conventional scheme. Besides, it presents the advantage of not provoking skin pigmentation, it is given under supervision and can be used as an alternative treatment scheme.

9-REFERÊNCIAS *

1. Cochrane RG. The history of leprosy and its spread throughout the world. In: Leprosy in theory and practice. 2nd ed London: Jhon Wrigt & Sons; 1964. p.1-12.
2. Skinsnes OK. Notes from the history of leprosy. I. Interpretative chronology of leprosy Concept and Practice. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1973; 41:220-33.
3. Skinsnes OK, Chang PH. Understanding of leprosy in ancient China. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1985; 53:298-307.
4. Opromolla, D.V.A. História. In: Noções de Hansenologia. 2^o ed. Bauru: Centro de estudos "Dr. Reinaldo Quagliatto". Instituto Lauro de Souza Lima; 2000. p.1-5.
5. Browne SG. The history of leprosy. In: Hastings RC. Leprosy. Edinburg: Churchill Livingstone; 1985. p. 1-14.
6. Ell, SR. Leprosy in history. In: Hastings RC. Leprosy. 2nd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2 ed.1994. p. 3-10.
7. Fliess, E. La lepra en la historia. II: El desarrollo de la endemia em América. Rev Hosp Nac Baldonero Sommer, 1999; 2: 8-20.
8. Rees JRW. The microbiology of leprosy. In: Hastings RC. Leprosy. Edinburg: Churchill Livingstone; 1985. p.31-52.
9. Trautman JR. The history of leprosy. In: Hastings R.C. Leprosy. 2nd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1994. p.11-25.
10. Maurano F. História da lepra em São Paulo. São Paulo: Empresa Gráfica da Revista dos Tribunais; 1939. v. 1- 2.
11. White C. Carville and Curupaiti: experiences of confinement and community. Hist Cienc Saúde Manguinhos. 2003; 10 supl 1: 123-41.

* International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: sample references.[homepage on the Internet]. Bethesda:U.S. National Library of Medicine; 2003[last update 2003 July 09; cited 2005 Jun 01]. Available from:http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2003. 240 p.

12. Obregón D. The anti-leprosy campaign in Colômbia: the rhetoric of hygiene and science, 1920-1940. *Hist Cienc Saúde Manguinhos*, 2003; 10 supl 1:197-207.
13. Faget GH, Pogge RC, Johansen FA, Dinan JF, Prejean BM, Eccles CG. The promin treatment of leprosy: a progress report. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966; 34:298-310.
14. Opromolla DVA. Contribuição ao estudo da terapêutica da lepra (hanseníase)[tese]. Bauru: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru; 1972.
15. Souza Lima L. Histórico e importância da Sulfonoterapia. In: Estado atual da terapêutica da lepra. São Paulo: Serviço Nacional de Lepra; 1953.
16. Jacobson RR, Trautman JA. The treatment of leprosy with sulphones: the original Faget's 22 patients: a follow up of thirty years under sulphonotherapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1971; 39:71-8.
17. Jacobson RR. Treatment. In: Hastings RC. *Leprosy*. Edimburg: Churchill Livingstone; 1985. p. 193-222.
18. Shepard CSC. Multiplication of "*Mycobacterium leprae*" in the foot-pad of the mouse. *Int J Lepr.* 1962; 30: 291-3.
19. Rees JRW, Valentine RC. The appearance of dead leprosy bacilli by light and electron microscopy. *Int J Lepr.* 1962; 30:1-9.
20. Ridley DS, Hilson GR. A logarithmic index of bacilli in biopsies. I. Method. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1967; 35: 184-6.
21. Waters MF, Rees RJ. Changes in morphology of *Mycobacterium leprae* in patients under treatment. *Int J Lepr.* 1962; 30:266-77.
22. Browne SG, Hogerzeil LM. "B- 663" in the treatment of leprosy: preliminary report of a pilot trial. *Lepr Rev.* 1962; 33:6-10.
23. Opromolla DVA. Primeiros resultados com a "Rifamicina SV" na lepra lepromatosa. In: Anais do VIII Congresso Internacional de Leprologia; Rio de Janeiro: Serviço Nacional de de lepra; 1963. v. 2, p.346-55.
24. Belda W, Margarido LC, Marlet JL, Martinez EALW, Kliemann TJA, Lombardi C, et al. Estudo comparativo das médias móveis dos índices baciloscópio e morfológico em pacientes de hanseníase virchoviana

- tratados pela Rifampicina e pela Diamino-Difenil Sulfona. Rev Saúde Pública. 1979; 13:80-91.
25. Rees JRW. Experimental and clinical studies on rifampicin in the treatment of leprosy. Br Med J. 1970; 1:89-92.
 26. Shepard CC, Levy L, Fasal P. Rapid bactericidal effect of Rifamycin on the experimental infection by *M. leprae*. Am J Trop Med Hyg 1972; 21:446-9.
 27. Waters MFR, Rees RJW, Pearson JMH, Laig ABG, Helmy HS, Gelber RH. Rifampicin for lepromatous leprosy: nine years experience. Br Med J. 1978; 1(6106):133-6.
 28. Opromolla DV, Tonello CJ, McDougall AC, Yawalkar SJ. A controlled trial to compare the therapeutic effects of dapsone in combination with daily or once-monthly rifampin in patients with lepromatous leprosy. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1981; 49:393-7.
 29. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. Normas Técnicas e Procedimentos para Utilização dos Esquemas de Poliquimioterapia no Tratamento da Hanseníase. Brasília; 1989.
 30. WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. Geneva: World Health Organization; 1982. Tech Rep Ser, 675.
 31. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Guia de controle da Hanseníase. Brasília; 1994.
 32. WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. Geneva: World Health Organization; 1993. Tech Rep Ser, 847.
 33. Penna GO. Treatment of leprosy with WHO's standard fixed duration chemotherapy. Rev Soc Bras Med Trop. 1995; 28:167-8.
 34. Grosset JH. Progress in the Chemotherapy of leprosy. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1994; 62:268-77.
 35. Shaw IN, Cristian M, Jesudasan K, Kurian N, Rao GS. Effectiveness of multidrug therapy in multibacillary leprosy: a long term follow-up of 34 multibacillary leprosy patients treated with multidrug regimes till skin smear negativity. Lepr Rev. 2003; 74:141-7.
 36. World Health Organization. Global leprosy situation. Wkly Epidemiol Rec. 2005; 80:289-95.

37. Ji B, Perani EG, Petinom C, Grosset JH. Bactericidal Activities of Combinations of New Drugs against *Mycobacterium leprae* in Nude Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40:393-9.
38. Ji B, Perani EG, Grosset JH. Bactericidal activities of single or multiple dose of various combinations of new anti-leprosy drugs and/or Rifampicin against *M. leprae* in mice. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992; 60:556-61.
39. Opromolla DVA. Novos rumos na terapêutica da hanseníase. *An Bras Dermatol.* 1990; 65:86-90.
40. Grosset JH, Guelpas-Lauras CC, Perani EG, Beoletto C. Activity of Ofloxacin against *M. leprae* in the mouse. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1988; 56:259-64.
41. Grosset JH, Ji B, Guelpas-Lauras CC, Perani EG, N'Deli LN. Clinical trial of Pefloxacin and Ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1985; 58:581-6.
42. Guelpas-Lauras C.C, Perani EG, Giroir AM, Grosset JH. Activities of Pefloxacin and Ciprofloxacin against *M. leprae* in the mouse. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1987; 55:70-7.
43. Monk JP, Campoli-Richards DM. Ofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic and therapeutic use. *Drugs.* 1987; 33:346-91.
44. Wolfson JS, Hooper D. The fluorquinolones: structures, mechanism of action and resistance and spectra of activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985; 28:581-6.
45. N'Deli L, Guelpas-Lauras CC, Perani EG, Grosset JH. Effectiveness of Pefloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1990; 58:12-8.
46. Ji B, Jamet P, Perani EG, Sow S, Lienhardt C, Petinon C, et al. Bactericidal Activity of single dose of Clarithromycin plus Minocycline, with or without Ofloxacin, against *Mycobacterium leprae* in patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40:2137-41.
47. Gelber RH. Activity of minocycline in *M. leprae* infected mice. *J Infect Dis.* 1987; 156:236-9.

48. Gelber RH, Siu P, Tsang M, Alley P, Murray LP. Effect of low-level and intermittent minocycline therapy on the growth of *M. leprae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35:992-4.
49. Gelber RH, Siu P, Tsang M, Murray LP. The minimal bactericidal dietary concentration of minocycline for *M. leprae* infected mice is very low and similar to its minimal inhibitory dietary concentration. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992; 60:276-7.
50. Gelber RH, Fukuda K, Byrd S, Murray LP, Tsang M, Rea TH. A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. *Br Med J.* 1992; 304 (6819):91-2.
51. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966; 34:255-73.
52. Ridley DS. Bacterial indices. In: Cochrane R, Davey TF. *Leprosy in theory and practice.* 2nd ed. Bristol: John Wright; 1964. p.620-2.
53. Ridley DS, Job CK. The pathology of leprosy. In: Hastings RC. *Leprosy.* Edinburg: Churchill Livingstone; 1985. p 100-33.
54. Girling DJ. Adverse reactions to Rifampicin in antituberculosis regimes. *J Antimicrob Chemother.* 1977; 3:115-32.
55. Viana FR, Avelleira JCR, Marques AB. Síndrome pseudogripal. Relato de um caso. *An Bras Dermatol.* 1991; 66:127-8.
56. Fanning WL, Gump DW, Sofferman RA. Side effects of Minocycline: A Double-Blind Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1977; 11:712-7.
57. Zar JH. *Biostatistical analysis.* 3rd ed. New Jersey: Prentice Hall; 1996.
58. Opromolla DVA. Manifestações clínicas e reações. In: *Noções de Hansenologia.* 2^o ed. Bauru: Centro de Estudos "Dr. Reinaldo Quagliatto". Instituto Lauro de Souza Lima; 2000. p.51-8.
59. McNair NA, Revankar CR, Ganapati R. Clinical, bacteriological and histopathological assessment of multibacillary leprosy cases after 1 and 2 years multidrug therapy. Preliminary communication. *Lepr Rev.* 1987; 58:182-6.
60. Mane I, Cartel JL, Grosset JH. Field trial on efficacy of supervised monthly dose of 600mg rifampin, 400mg ofloxacin and 100mg minocycline for the treatment of leprosy; first results. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1997; 65:224-9.

61. Villahermosa LG, Fajardo TF, Abalos RM, Cellona RV, Balgon MV, Dela Cruz EC, et al. Parallel assessment of 24 monthly doses of Rifampin, Ofloxacin, and Minocycline versus two years of World Health Organization Multi-Drug Therapy for Multi-Bacillary Leprosy. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 70:197-200.
62. Suneetha S, Reddy R. Histological resolution and bacterial clearance with pulse ROM therapy in borderline lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2001; 69:53-4.
63. Kishore BN, Shetty JN. Bacterial clearance with WHO – recommended multidrug regimen for multibacillary leprosy. *Indian J Lepr.* 1995; 67:301-8.
64. Li HY, Yu XL, Zhang MS, Duan CX, Huang WB, Zhang SB, et al. Short term MDT in MB leprosy- Review of 80 cases of two provinces of China (1983-1988). *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1989; 57:622-7.
65. Katoch K, Ramu G, Ramanathan U, Sengupta U, Sreevatsa.. Follow-up of BL/LL patients on a slightly modified WHO regimen of MDT. *Indian J Lepr.* 1987; 59:36-43.
66. Ramesh V, Misra RS, Saxena U. Multidrug therapy in multibacillary leprosy; experience in a urban leprosy center. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992; 60:13-7.
67. Naik SS, Bhanage ND, Sawant KV, Ganapati R. A bacteriological assessment of multibacillary cases in leprosy colonies after 4 ¹/₂ years of MDT. *Indian J Lepr.* 1988; 60:393-9.
68. Ganapati R, Pai VV, Shrof HJ, Gandelwar K. Rate of decline in bacterial index in leprosy; observations after three different chemotherapeutic interventions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1997; 65:364-6.
69. Sheela GR, Gopa AK, Gandelwar KL. Multidrug therapy in multibacillary leprosy cases in a urban context- a study in Bombay. *Indian J Lepr.* 1989; 61:190-5.
70. Vijayakumaran P, Jesudasan K, Manimozhi N. Fixed-duration therapy (FDT) in multibacillary leprosy; efficacy and complications. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996; 64:123-7.

71. Amenu A, Saunderson P, Desta K, Byass P. The pattern of decline in bacillary index after 2 years of WHO recommended multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Lepr Rev.* 2000; 71:332-7.
72. Kumar A, Girdhar A, Girdhar BK. Pattern of bacillary clearance in multibacillary leprosy patients with multidrug therapy. *Acta Leprol.* 2003;12:123-8.
73. Wabistsch KR, Meyers WM. Histopathologic observations on persistence of *Mycobacterium leprae* in the skin of multibacillary leprosy patients under chemotherapy. *Lepr Rev.* 1988; 59:341-6.
74. Sharma A, Sharma VK, Rajwashi A, Das A, Kaur I, Kumar B. Presence of *M. leprae* in tissues in slit skin smear negative multibacillary (MB) patients after WHO- MBR. *Lepr Rev.* 1999; 70:281-6.
75. Cree IA, Coghill G, Subedi AMC, Abbot NC, Butlin SR, Samson PD, et al. Effects of treatment on the histopathology of leprosy. *J Clin Pathol.* 1995; 48:304-7.