

RECIDIVAS E REINFECÇÃO EM HANSENÍASE

RELAPSES AND REINFECTION IN LEPROSY

Maria Eugenia N. Gallo¹ & Maria Leyde W. Oliveira²

¹Pesquisador Titular – Centro Nacional de Referência em Hanseníase – Instituto Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz; ²Professor Assistente da Disciplina de Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

CORRESPONDÊNCIA: FIOCRUZ/ Laboratório de Hanseníase – Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - RJ – CEP: 21045-900 - Tel (fax): (021) 270-9997 e-mail: fabby@gene.dbbm.fiocruz.br

GALLO MEN & OLIVEIRA MLW. Recidivas e reinfecção em hanseníase. **Medicina, Ribeirão Preto**, 30: 351-357, jul./set. 1997.

RESUMO: São incluídas neste trabalho: **1)** Revisão da literatura sobre recidivas em hansenianos multibacilares, após monoterapia sulfônica e poliquimioterapia (PQT/OMS). **2)** Critérios utilizados no diagnóstico de recidiva, diferenciação com estados reacionais e taxas de recidiva encontradas em diferentes estudos. **3)** Resultados obtidos no seguimento pós-alta de pacientes de um estudo clínico comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos, com duração fixa. **4)** Relato de um caso de recidiva de paciente, incluído no estudo anterior, tratado com Rifampicina (RFM) 600 mg e Dapsona (DDS) 100 mg diários, auto-administrados por três meses, seguido de DDS, 100 mg, auto-administrada por vinte e um meses. O resultado da inoculação no coxim plantar de camundongo da biópsia de lesão cutânea, no momento do diagnóstico de recidiva, demonstrou a presença de *M. leprae*, viáveis e suscetíveis a RFM e DDS. Após a instituição do esquema PQT/OMS, o caso evoluiu favoravelmente, sugerindo recidiva por persistência bacilar.

UNITERMOS: Hanseníase. Quimioterapia Combinada. Recidiva.

1. INTRODUÇÃO

Os esquemas poliquimioterápicos com duração fixa, recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹ para o tratamento da hanseníase, são utilizados atualmente em todo o território nacional, de acordo com a Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária (CNDS/MS)². Apesar de não existirem dúvidas quanto à eficácia dos esquemas preconizados, elas existem no que se refere ao tempo de tratamento, principalmente nos casos bacilíferos. Os questionamentos são fundamentados na constatação da positividade baciloscópica dos casos, no momento da alta terapêutica, demonstrados em vários estudos^{3/6}. Segundo a OMS, vinte e quatro doses do esquema preconizado

são suficientes para a cura de um **caso multibacilar (MB)** não havendo necessidade de continuar o tratamento até a negatificação baciloscópica. Os resultados da avaliação, após uma década da implementação da poliquimioterapia (PQT) revelou que a taxa de recidiva é de 0.77% para os MB e 1.07% para os **paucibacilares (PB)**, em nove anos de seguimento pós-alta⁷.

Bechelli⁸ sugere que os casos MB sejam tratados até a negatificação clínica, tratamento por três a cinco anos e “follow-up” por dez anos. O Grupo Marchoux⁹, analisando casos tratados com PQT/OMS por dois anos, coloca como indicador de risco de recidiva a carga bacilar dos pacientes: **índice bacteriológico (IB)** inicial ≥ 4 e final ≥ 3 , recomendando a manutenção do tratamento por quatro anos, nos casos

com IB inicial ≥ 4 . Waters¹⁰ analisa os resultados dos Centros, onde recidiva é bem definida clínica, bacilos-cópica, histopatologicamente e por inoculação, e concluiu que:

- risco de recidiva é muito baixo nas MB que iniciaram PQT com esfregaços negativos;
- risco de recidiva ainda não é bem conhecido nos MB sem tratamento prévio, que receberam PQT até a negativação dos esfregaços;
- risco de recidiva nos MB sem tratamento prévio, que receberam MDT por dois anos, é mais alto nos com IB ≥ 4 , no início ou ≥ 3 , no término;
- a maioria das recidivas ocorre nos primeiros cinco anos de “follow-up”.

As taxas encontradas e os critérios utilizados em diferentes estudos, após o esquema PQT/OMS para casos MB, estão na Tabela I e após monoterapia sulfônica, na Tabela II.

Tabela I - Taxas de recaídas pós-PQT em pacientes multibacilares em diferentes estudos

Autores	Nº de pacientes	Recidiva por 100 pacientes-ano	Definição de recidiva
Van Brakel et al ¹¹	372	0.8	Retorno de doença ativa, incluindo neurite, perda da função neurológica, irite, reação reversa, lesões novas, baciloscopia positiva, lesão ativa, eritema.
Becx-Bleumink ¹²	2.379	0.24	Índice bacteriológico de 2 ou >, em um ou mais locais, confirmado por um segundo teste de baciloscopia cutânea, bacilos presentes na pele ou em biópsia de nervo, déficit neurológico funcional recente, lesão cutânea ativa.
Marchoux Chemotherapy Study Group ¹³	44	0.8	Índice bacteriológico aumenta pelo menos dois pontos em qualquer local, confirmado por reexame; lesões novas com IB maior do que em qualquer lesão preexistente.
WHO Expert Committee ⁷	9.000	0.02	Não especificada.

Tabela II - Recidivas após monoterapia de casos multibacilares

Autor	Nº de casos	Tempo de Seguimento (anos)	Critério	Nº de casos	ICR (índice acumulado de recidiva)
Cartel et al., 1991 ¹⁴	131	36	Reaparecimento de BAAR em um sítio; sinais clínicos em pacientes negativos há três anos ou mais.	36	1.39/100
Waters et al., 1986 DDS/Supervisionada ¹⁵	362	18-22	Reaparecimento de BAAR em pacientes negativos há cinco anos.	25	1.04/100
Qualigliato/Bechelli, 1970 ¹⁶	473	1 ½ - 6 ½	Reaparecimento de BAAR e confirmação histológica, em pacientes negativos há seis meses.	126	18.9% (3 ½)

BAAR: bacilo álcool-ácido resistente.

2. CRITÉRIOS DE RECIDIVA

Os critérios para o diagnóstico de recidiva em hanseníase ainda não estão bem definidos, variando de acordo com o lugar ou autor. Operacionalmente, a Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária (CNDS/MS) considera a **definição de recidiva em hanseníase, baseada na OMS (1988) e na sua própria conceituação (CNDS/1994), como a ocorrência de sinais de atividade clínica da doença, após alta por cura** (Tabela III).

Em virtude da dificuldade existente para diferenciar casos que apresentam reação reversa dos casos de recidiva, a CNDS/MS sugere que as características relacionadas na Tabela IV sejam utilizadas para esta finalidade.

Tabela III - Definição clínica de recidiva na hanseníase*

Sinais de atividade clínica da doença:

a) Cutâneos:

- Novas lesões
- Aumento das lesões preexistentes
- Eritema e Infiltração
- Ulceração não-traumática das lesões

b) Neurais:

- Espessamento e/ou hiperesias de nervos e troncos previamente normais
- Paresia ou paralisia de músculos não afetados anteriormente
- Novas áreas anestésicas ou acentuação da alteração de sensibilidade em áreas previamente afetadas

* Baseada em critérios de OMS (1988) e da CNDS/MS (1994).

Tabela IV - Diferenças entre reação reversa e recidiva

Características	Reação Reversa	Recidiva
Intervalo de tempo	Ocorre, geralmente, durante a quimioterapia ou dentro de seis meses após completado o tratamento.	Ocorre, normalmente, muito depois do término da quimioterapia, em geral depois de um intervalo de um ano.
Aparecimento	Súbito e inesperado.	Lento e insidioso.
Distúrbios sistêmicos	Podem vir acompanhados de febre e mal-estar.	Geralmente, não vêm acompanhados de febre e mal-estar.
Lesões antigas	Algumas ou todas se tornam eritematosas, brilhantes e consideravelmente inchadas, com infiltração.	Algumas podem apresentar bordas eritematosas.
Lesões novas	Em geral, várias.	Poucas, ex.: hansenomas, placas, etc.
Ulceração	Muitas vezes, as lesões se agravam e ficam ulceradas.	Raramente há ulceração.
Regressão	Com descamação.	Não há descamação.
Envolvimento dos nervos	Muitos nervos podem estar envolvidos rapidamente, ocorrendo dor, alteração da sensibilidade e perturbações motoras.	Pode ocorrer em um único nervo; perturbações motoras ocorrem muito lentamente.
Resposta a esteróides	Excelente	Não pronunciada.

Fonte: Adaptado do Manual para o Controle da Lepra, OMS, 2ª ed. 1989.

3. ESTUDO CLÍNICO, COMPARANDO DOIS ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS

Com o objetivo de um melhor entendimento do comportamento dos casos pós-alta terapêutica, apresentamos os resultados clínicos e laboratoriais do seguimento de dois grupos submetidos a esquemas poliquimioterápicos, com duração fixa.

3.1. Metodologia

No período entre 1986 e 1989, os pacientes classificados como multibacilares, matriculados no Ambulatório do Centro de Referência Nacional em hanseníase da FIOCRUZ (RJ) foram submetidos a dois esquemas terapêuticos diferentes. Estudamos cento e quarenta casos, divididos em dois grupos de tamanhos iguais, de acordo com o esquema terapêutico.

Grupo I: setenta casos receberam Rifampicina (RFM) 600 mg + Dapsona (DDS) 100 mg diários, por três meses consecutivos, seguidos de DDS, 100 mg diários, auto-administrados por vinte e um meses.

Grupo II: setenta casos receberam RFM, 600 mg e Clofazimina (CFZ) 300 mg, uma vez ao mês, supervisionados e DDS, 100 mg e CFZ 50 mg diários. Duração: vinte e quatro doses supervisionadas.

Todos os casos avaliados eram virgens de tratamento, não apresentaram efeitos colaterais às drogas específicas e foram considerados regulares ao tratamento.

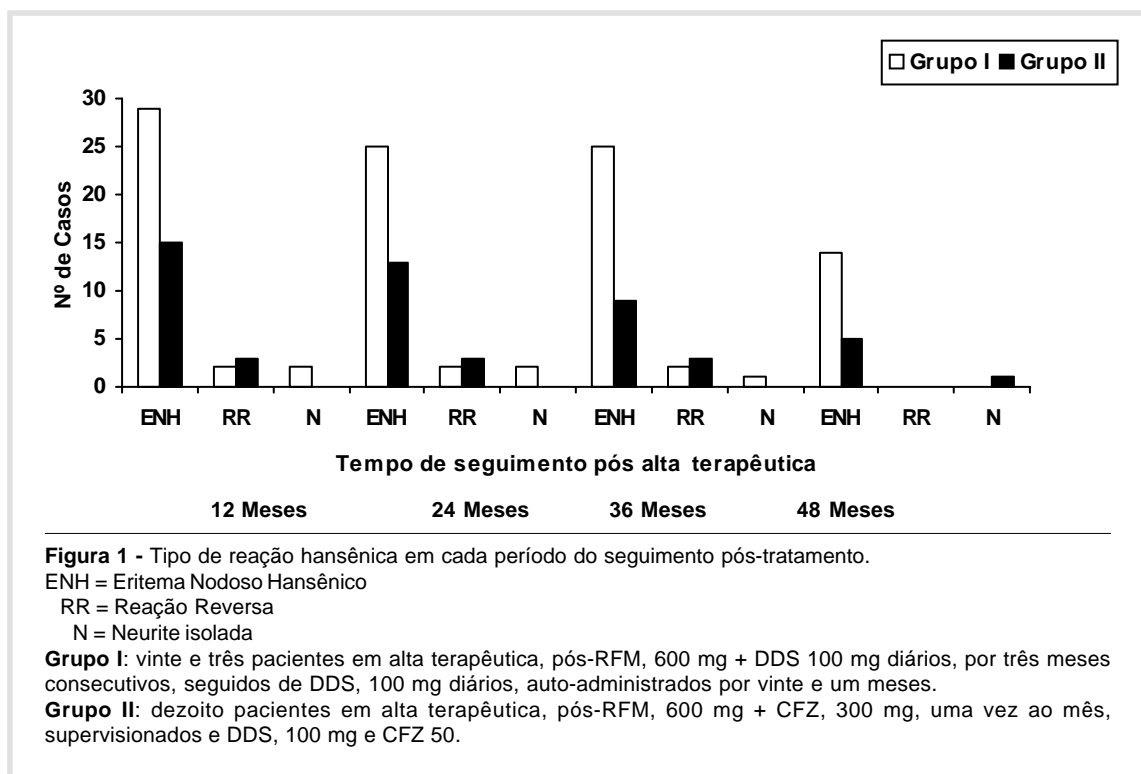
Após a alta terapêutica, os casos foram acompanhados durante um período máximo de quarenta e oito meses e avaliados clínica e baciloscopicamente. No exame clínico, estudou-se a frequência e o tipo de manifestação reacional em cada grupo. Os casos foram tratados com drogas anti-reacionais, de acordo com o tipo e a gravidade da manifestação reacional. Corticoterapia com Prednisona na dose de 1 mg/kg/dia para reação reversa, eritema nodoso hansênico (ENH) com neurite e neurite isolada, e em mulheres em idade fértil, com qualquer tipo de reação. Talidomida 300 mg/dia para os pacientes do sexo masculino com ENH sem neurite. A baciloscopia foi avaliada de acordo com os índices bacteriológicos (IB) determinados nos esfregaços cutâneos. O material foi colhido de seis sítios cu-

tâneos: lóbulos auriculares, cotovelos, joelho direito e lesão cutânea ou joelho esquerdo. O resultado utilizado foi a média dos seis sítios, utilizando a escala de Ridley¹⁷. Nos casos em que se realizou biópsia cutânea, a classificação foi a de Ridley-Jopling¹⁸, com determinação do índice logarítmico de biópsia (ILB)¹⁹. Os critérios para diagnóstico de recidiva foram clínicos e baciloscópicos, de acordo com as referências da literatura^{7,9}.

A inoculação no coxim plantar do camundongo foi realizada de acordo com a técnica de Shepard²⁰, avaliando a viabilidade do *M. leprae* e a resistência às drogas utilizadas (RFM e DDS).

3.2. Resultados

Dos cento e quarenta casos agendados para avaliação pós-alta terapêutica, compareceram 95% (133/140), sendo sessenta e seis do Grupo I e sessenta e sete do Grupo II. Sessenta e quatro (47%) dos casos avaliados apresentaram manifestações reacionais, 57,5% (38/66) do Grupo I e 38,8% (26/67) do Grupo II (Figura 1). Nestes casos, o IB foi negativo em 53,8% (16/38) do Grupo I e 42,1% (14/26) do Grupo II. O ENH foi a manifestação reacional mais freqüente e recorrente em ambos os Grupos: vinte e seis casos do Grupo I e catorze do grupo II. (Figura 2). Os casos de reação reversa e neurite isolada foram menos freqüentes. Dos quarenta e um casos reacio-



nais biopsiados, vinte e três eram dos alocados no Grupo I e dezoito, no Grupo II. O ILB foi positivo em oito do Grupo I e em sete do Grupo II (Tabela V). A evolução baciloscópica, com a média dos IB dos casos avaliados em cada período do seguimento, está representada na Figura 2.

Tabela V - Lesões reacionais na hanseníase multibacilar. Biópsia cutânea de pacientes pós-tratamento

	Grupo I - n=23	Grupo II - n=18
ILB negativo (= 0)	15 (65,2%)	11 (61%)
ILB positivo ($\geq 0,3$)	08 (34,7%)	07 (38,8%)
Médias ILB	0.25	0.55

Grupo I: vinte e três pacientes em alta terapêutica, pós-RFM, 600 mg + DDS, 100 mg diários, por três meses consecutivos seguidos de DDS, 100 mg diários, auto-administrados por vinte e um meses.

Grupo II: dezoito pacientes em alta terapêutica, pós-RFM, 600 mg + CFZ, 300 mg, uma vez ao mês, supervisionados, e DDS, 100 mg e CFZ 50.

Duração: vinte e quatro doses supervisionadas.

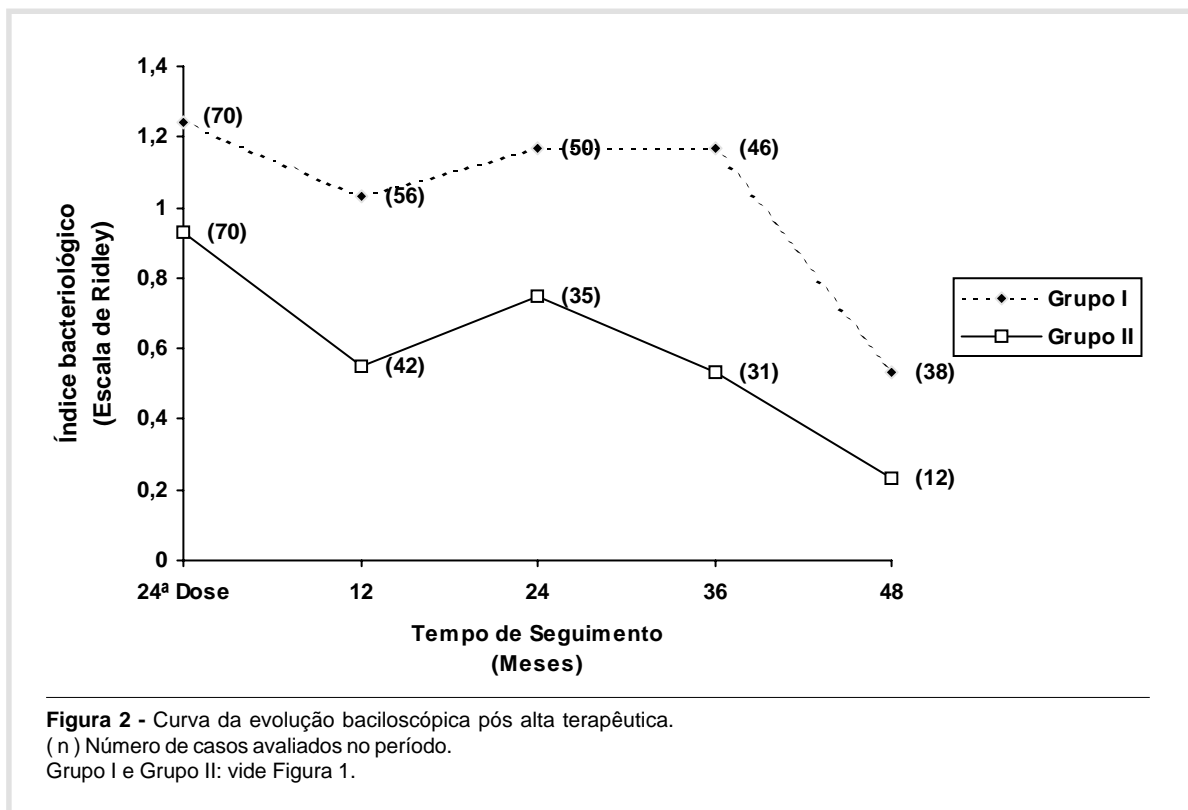
IBL: índice logarítmico de biópsia.

3.3. Discussão

A evolução baciloscópica dos casos de nosso estudo pós-alta terapêutica foi semelhante à observada em outros estudos^{4,21,22}, com os valores médios dos IB dos casos avaliados, diminuindo gradativamente, na medida que o tempo do seguimento aumentava.

A ocorrência de manifestações reacionais, pós-alta terapêutica, é referida por vários autores^{12,23,24}. Estas ocorrências, bastante freqüentes, principalmente nos primeiros anos após alta terapêutica, exige o diagnóstico diferencial com recidivas.

Em nosso estudo, a resposta às drogas anti-reacionais, nos casos diagnosticados como reação, foi favorável em todos os casos. No diagnóstico diferencial entre reação reversa e recidiva, o critério “resposta aos esteróides” foi decisivo para a conclusão diagnóstica final de reação e não recidiva. O único caso em que foi diagnosticado recidiva apresentou lesões típicas das formas MB, não havendo necessidade da utilização do protocolo de diagnóstico diferencial. As recidivas em hanseníase podem ser causadas por resistência aos quimioterápicos utilizados ou por persistência bacilar.



O resultado da inoculação do material do caso do nosso estudo demonstrou serem os bacilos viáveis, porém, sensíveis às drogas utilizadas. Este resultado laboratorial foi corroborado pela evolução satisfatória do caso pós-introdução do esquema PQT/OMS. Com estas evidências, podemos concluir que a recidiva ocorreu por persistência bacilar. Acharmos importante, conforme citado por Reddy & Cherian²⁵, refletir sobre a possibilidade de reinfeção, com base na irreversibilidade da deficiência imunológica específica ao *M. leprae*, nas formas polares e na história epidemiológica que constatou que o paciente coabita com vários familiares, também portadores da infecção.

Não temos metodologia científica para comprovar a reinfeção, achamos porém, que ela não deve ser esquecida. O importante, porém, é que o paciente, após ter iniciado o esquema PQT/OMS, evoluiu satisfatoriamente, tendo recebido alta por cura.

4. DISCUSSÃO DE CASO CLÍNICO

*Um caso submetido ao esquema terapêutico do Grupo I apresentou, cinquenta e cinco meses após alta terapêutica e treze meses após negativação clínica e baciloscópica, lesões cutâneas, tipo tubérculos, sem comprometimento cutâneo ou neurológico, sendo diagnosticado como recidiva. Os exames baciloscópicos e histopatológicos comprovaram o diagnóstico clínico, tendo sido introduzido o esquema PQT/OMS para MB. O resultado da inoculação da biópsia cutânea demonstrou crescimento do *M. leprae* apenas nos camundongos que não receberam, na dieta, DDS e RMP, demonstrando serem os microorganismos viáveis, porém, sensíveis às drogas utilizadas. A evolução favorável do caso, após a introdução na PQT/OMS, confirmou os resultados laboratoriais.*

GALLO MEN & OLIVEIRA MLW. Relapses and reinfection in leprosy. **Medicina, Ribeirão Preto**, 30: 351-357, july/sept. 1997.

ABSTRACT: We included in this work: **1)** Review of the literature on relapses in multibacillary leprosy patients after sulfonic monotherapy and multidrug therapy (MDT/WHO). **2)** Criteria used in diagnosis of relapse, differentiation from reactional episodes and relapse rates found in different studies. **3)** Results obtained in follow-up after discharge of patients from a comparative clinic study with two multidrug therapeutic with fixed duration. **4)** A case report of a relapse in a patient from the previous study, submitted to Rifampicin (RMP) 600 mg and Dapsone (DDS) 100 mg daily, self-administered for 3 months, followed by DDS 100 mg self-administered for 21 months. Mouse, foot pad injected with skin lesion biopsy at relapse showed presence of viable *M. Leprae* susceptible to DDS and RMP. After MDT/WHO regimen initiation, the case had good evolution, suggesting a relapse by bacillum persistence.

UNITERMS: Leprosy. Drug Therapy, Combination. Recurrence.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chemotherapy of leprosy. WHO **Tech Rep Ser 847**, 1994.
- 2 - BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária, 2ª ed. **Guia de Controle da Hanseníase**. Brasília, 1994.
- 3 - IRUDAYARA J & ASCHHOFF M. Assesment criteria and multidrug therapy. **Int J Lepr 57**: 426, 1989. Suppl.
- 4 - ANDRADE VLG et al. Estudo do índice baciloscópico em pacientes de Hanseníase Multibacilares durante tratamento com esquema MDT/OMS e no período de dois anos após a interrupção da terapêutica. **An Bras Dermatol 68**: 191-193, 1993.
- 5 - GANATAPI R et al. For how long should a multibacillary leprosy patient be treated? **Int J Lepr 61**: 467-471, 1989.
- 6 - PATTYN SR et al. Comparative study of two regimens-combined chemotherapy of one year duration in MB leprosy: results after 4 and 5 years follow-up. **Int J Lepr 52**: 297-303, 1974.
- 7 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Leprosy Unit Division of Control of Tropical Diseases. Risk of relapse in leprosy. WHO/CTD/LEP/94.1, 1994.
- 8 - BECHELLI LM. Prospects of global elimination of leprosy as a Public Health Problem by the year 2.000. **Int J Lepr 62**: 284-292, 1994.
- 9 - JAMET P; JI B & MARCHOUX CHEMOTHERAPY STUDY GROUP. Relapses after long-term follow-up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. **Int J Lepr 63**: 195-201, 1995.

- 10 - WATERS MFR. Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. **Lepr Rev 66**: 1-9, 1995.
- 11 - VAN BRAKEL W et al. Relapses after multidrug therapy for leprosy: a preliminary report of 22 cases in West Nepal. **Lepr Rev 60**: 45-50, 1989.
- 12 - BECX-BLEUMINCK M. Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: Experience in the leprosy Control Programme of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia; Practical difficulties with diagnosing operational procedures and criteria for diagnosing relapses. **Int J Lepr 60**: 421-435, 1992.
- 13 - MARCHOUX CHEMOTHERAPY STUDY GROUP. Relapses rates in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with Rifampin - containing combines regimens. **Int J Lepr 60**: 525-535, 1992.
- 14 - CARTEL JL et al. Longitudinal study on relapse of leprosy in Polynesian. **Lepr Rev 62**: 186-192, 1991.
- 15 - WATTERS MFR et al. The rate of relapse in lepromatous leprosy following. **Lepr Rev 57**: 101-109, 1986.
- 16 - QUAGLIATOR & BECHELLI LM. Bacterial negativity and reactivation (Relapse) of lepromatous. **Int J Lepr 38**: 250-262, 1970.
- 17 - RIDLEY DS. The SFG (solid, fragmented, granular) index for bacterial morphology. **Lepr Rev 42**: 96-97, 1971.
- 18 - RIDLEY DS & JOPLING WH. Classification of leprosy according to immunity; a five group system. **Int J Lepr 34**: 255-273, 1966.
- 19 - RIDLEY DS & HILSON GRF. A logarithmic Index of Bacilli in Biopsies. **Int J Lepr 35**: 184-186, 1967.
- 20 - SHEPARD CC. Multiplication of Mycobacterium leprae in the foot pad of the mouse. **Int J Lepr 30**: 291-306, 1962.
- 21 - KATOCH K et al. Clinical and bacteriological progress of highly bacillated BL-LL patients discontinuing treatment after different periods of MDT. **Int J Lepr 59**: 249-254, 1991.
- 22 - CUNHA MGS et al. Fixed duration combined chemotherapy in multibacillary leprosy. **Int J Lepr 61**: 11A, 1993. Abstracts.
- 23 - VIJAYAKUMARAN P; MANIMOCHIN N & JESUDASAN K. Incidence of late lepra reaction among multibacillary leprosy patients after MDT. **Int J Lepr 63**: 18-22, 1995.
- 24 - SCOLLARD DM et al. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. **Int J Lepr 62**: 559-569, 1994.
- 25 - REDDY PK & CHERIAN A. Relapse in Hansen's Disease after multidrug therapy and its differential diagnosis with reversal reaction. **The Star**. March/April (8-12), 1991.

Recebido para publicação em 02/07/97

Aprovado para publicação em 30/07/97