

RECIDIVA DE HANSENÍASE
NO
MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS

Flávio Marcondes Hercules

Dissertação de Mestrado submetida ao programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Maria Leide Wand-Del-Rey de Oliveira

Rio de Janeiro

Fevereiro/2004

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

RECIDIVA DE HANSENÍASE
NO
MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS

Flávio Marcondes Hercules

Orientador: Prof^a. Dr^a. Maria Leide Wand-Del-Rey de Oliveira

Dissertação de Mestrado submetida ao programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Aprovada por:

Presidente, Prof^a. Dr^a. Lúcia Maria Soares de Azevedo

Prof^a. Dr^a. Maria Eugênia Noviski Gallo

Prof^a Dr^a. Isabel Cristina Brasil Succi

Rio de Janeiro

Fevereiro/2004

Hercules, Flávio Marcondes

Recidiva de hanseníase no município de Duque de Caxias / Flávio Marcondes Hercules. — Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2004.

xv, 146 f. : il. ; 31cm.

Orientador: Maria Leide Wand-Del-Rey de Oliveira.

Dissertação (Mestrado) — UFRJ / Faculdade de Medicina / Dermatologia, 2004.

Referências Bibliográficas: f. 93-118

1. Hanseníase. 2. Recidiva. 3. Dermatologia — Tese. I. Oliveira, Maria Leide Wand-Del-Rey. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. II. Título

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Maria Leide, cuja dedicação exemplar à pesquisa de hanseníase, estimulou o desenvolvimento deste estudo.

À Dra. Mônica Duarte Cunha, gerente do programa de hanseníase de Duque de Caxias, pela incansável disposição em fornecer e discutir o banco de dados de hanseníase deste município.

Aos funcionários do Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias (Rosemberg Martins de Oliveira, Ambrosina Sales, Penha Rosa da Silva, Adilson Vicente Ferreira, Rita de Cássia Queiroz e Hélio Mendonça Júnior), pela ajuda em localizar diversas vezes os prontuários.

Ao restante da equipe médica do Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias, pela assistência complementar aos pacientes.

Ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, pelo estudo histopatológico dos casos recentes.

À Prof^a. Dr^a. Maria Helena Saad e sua equipe da FIOCRUZ, pela realização da sorologia anti PGL-1.

Ao Prof. Dr. José Augusto Nery da FIOCRUZ, pelo encaminhamento de um dos pacientes.

À equipe do setor de Microbiologia do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru-SP, pela realização da inoculação experimental em pata de camundongo.

Ao curso de Pós- graduação do Serviço de Dermatologia, sob supervisão do Prof. Titular Absalom Lima Filgueira, pela excelência de ensino e apoio à pesquisa.

Ao CNPQ, pelo estímulo ao desenvolvimento desta pesquisa e bolsa concedida.

Aos meus pais, Hygino e Iolete que sempre forneceram todo suporte para que eu realizasse meus sonhos. Os ensinamentos de perseverança, responsabilidade, honestidade e respeito, por eles transmitidos, foram fundamentais à minha realização profissional. O amor que recebo diariamente faz de mim uma pessoa muito feliz.

À minha querida irmã Cristina, que sempre acreditou em mim. Tenho muita sorte de tê-la como melhor amiga.

Aos meus sobrinhos Marcelo, Rodrigo e Leonardo, pela constante fonte de alegria e esperança de um futuro melhor.

À minha amada esposa Sabrina, pelo seu companheirismo. Sua inteligência e meiguice me auxiliam a enfrentar os momentos difíceis.

Aos pacientes, pela valiosa fonte de aprendizado, e sobretudo, demonstração de respeito e confiança a este estudo.

**RECIDIVA DE HANSENÍASE NO
MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS**

Flávio Marcondes Hercules

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Maria Leide Wand- Del- Rey de Oliveira

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

As propostas de redução da poliquimioterapia para hanseníase tornam a recidiva um tema importante, principalmente em uma área hiperendêmica, como Duque de Caxias (DC). Este trabalho avaliou aspectos clínicos das recidivas de hanseníase deste município de 1990 a 2003. A primeira etapa validou os dados secundários de recidiva no banco de dados de DC, de 1990 a 2001. Dos 191 casos notificados como recidiva, apenas 11 (5,8%) preenchem os critérios do Ministério da Saúde nos prontuários. A segunda etapa consistiu no estudo desta série de 11 casos de recidiva (1990-2001) e dos recentes (2002 a 09/2003), com avaliação clínica laboratorial dos últimos. Identificaram-se 20 casos de recidiva: 7 do esquema multibacilar (MB) da Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária

(DNDS) e 13 de Poliquimioterapia/PQT (7 multibacilares e 6 paucibacilares). A percentagem de recidivas entre as novas entradas do registro ativo passou de 6,1% (191 em 3112 casos notificados) para 0,35% (11 em 3112) e a taxa bruta de recidiva foi de 0,64% (20 casos em 3105 altas por cura). O tempo médio entre alta e recidiva foi de 8,5 anos no Grupo DNDS e 6,6 no PQT. As recidivas foram tratadas com PQT-MB, e destas, 16 já completaram o esquema com boa resposta. Concluiu-se que problemas operacionais, desde falhas na digitação de dados, até a qualidade dos exames complementares da rede assistencial primária, foram responsáveis pelas taxas altas de recidivas encontradas nos dados oficiais. Os dados corrigidos reforçam os achados da literatura de que a recidiva é um evento pouco freqüente.

Palavras-chaves: recidiva, hanseníase, Duque de Caxias.

**RECIDIVA DE HANSENÍASE NO
MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS**

Flávio Marcondes Hercules

Orientador: Prof^a. Dr^a. Maria Leide Wand- Del- Rey de Oliveira

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

The proposals for reduction of multidrug therapy (MDT) make relapse an important theme, mainly in a high endemic municipality, as Duque de Caxias. This study assessed characteristics of relapse cases in this municipality, from 1990 to 2003. The first phase was an operational research to validate secondary database, from 1990 to 2001. Among 191 cases notified as relapse on the active register, only 11 (5,8%) cases fulfilled the relapse criteria of Brazilian Health Ministry, based on their medical records. The second phase was a descriptive study of all cases discovered and laboratorial evaluation of recent cases, until September 2003. There were 20 relapses, originated from the following schemes: 7 sulphone

therapy combined with 3 initial months of rifampicin, 13 MDT (7 multibacillary/MB and 6 paucibacillary/PB). The percentage of relapse on the active register has changed from 6,1% (191 in 3112 notified cases) to 0,35% (11 in 3112) and the crude relapse rate was 0,64% (20 in 3105 releases to cure). The mean incubation period was 8,5 years on the first group and 6,6 years on the second. All relapse cases were treated with MDT-MB, and 16 of them, completed the treatment with satisfactory results. The operational problems, since compute error of their notifications at the central level, until difficulties in complementary exams of primary assistance were responsible to the high relapse rates initially found on the official data. The correction of these data reinforced the literature findings that relapse is a rare event.

Key words: Relapse, Leprosy, Duque de Caxias.

1	INTRODUÇÃO.....	01
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	04
3	OBJETIVOS.....	55
4	METODOLOGIA.....	56
5	RESULTADOS.....	59
6	DISCUSSÃO.....	78
7	CONCLUSÕES.....	91
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
9	ANEXO 1 (artigo submetido a São Paulo Medical Journal).....	119
10	ANEXO 2 (ficha antiga de notificação de hanseníase do município de Duque de Caxias).....	139
11	ANEXO 3 (ficha nova de notificação de hanseníase do município de Duque de Caxias).....	142
12	ANEXO 4 (ilustração de casos casos clínicos).....	144

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Anti PGL-1	Anticorpo antiglicolípido fenólico
ATP	Adenosina trifosfato
CI	Confiance Interval
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DNDS	Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária
FDAEB	Fluorescent Diacetato Etidium Bromide
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EN	Eritema Nodoso
HD	Hanseníase dimorfa
HDT	Hanseníase dimorfa tuberculóide
HDV	Hanseníase dimorfa virchowiana
HI	Hanseníase indeterminada
HLA	Human Leukocyte Antigens
H neural	Hanseníase neural
HNP	Hanseníase neural pura
HT	Hanseníase tuberculóide
HV	Hanseníase virchowiana
IB	Índice Baciloscópico
IBG	Índice Bacteriológico do Granuloma
IgM	Imunoglobulina tipo M
IL	Interleucina

LAM	Lipoarabinomannan
LAMMA	Laser Microprobe Mass Analysis
M. leprae	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	Multibacilar
MCP-1	Monocyte Chemoattractant protein-1
NASBA	Nucleic Acid Sequence-Based Amplification
NDOBSA	Natural Dissaccharide linked to Bovine Serum Albumine
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PB	Paucibacilar
PCR	Polimerase Chain Reaction
PGL-1	Phenolic Glycolipid 1
PQT	Poliquimioterapia
PQT-MB	Poliquimioterapia multibacilar
PQT-PB	Poliquimioterapia paucibacilar
RNA	Ribonucleic Acid
rRNA	ribosomal Ribonucleic Acid
ROM	Rifampicina, Ofloxacina e Minociclina
TGF-β	Transforming Growth Factor- β
TH1	T Helper tipo 1
TH2	T Helper tipo 2

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1	Indicadores epidemiológicos de hanseníase no município de Duque de Caxias nos anos de 2001 e 2002	03
Tabela 2	Diagnóstico diferencial entre recidiva e reação reversa.....	19
Tabela 3	Estudos da PQT de 1990 a 1997	53
Tabela 4	Estudos da PQT de 2000 a 2003	54
Tabela 5	Aspectos clínicos e laboratoriais iniciais dos pacientes tratados com esquema MB da DNDS	61
Tabela 6	Aspectos clínicos e laboratoriais iniciais dos pacientes tratados com PQT-MB	63
Tabela 7	Aspectos clínicos e laboratoriais iniciais dos pacientes tratados com PQT-PB	65
Tabela 8	Evolução clínica até a recidiva do grupo tratado com esquema da DNDS	67
Tabela 9	Evolução clínica até a recidiva do grupo tratado PQT	68
Tabela 10	Resultados do anti PGL-1 e inoculação em pata de camundongo ...	72
Tabela 11	Resumo clínico e critérios de recidiva preenchidos no grupo DNDS.....	75
Tabela 12	Resumo clínico e critérios de recidiva preenchidos no grupo PQT-MB.....	76
Tabela 13	Resumo clínico e critérios de recidiva preenchidos no grupo PQT-PB.....	77

Figura 1	Faixa etária ao diagnóstico inicial e na recidiva do grupo DNDS.....	69
Figura 2	Faixa etária ao diagnóstico inicial e na recidiva do grupo PQT.....	69
Figura 3	Intervalo de tempo entre alta e recidiva do grupo DNDS.....	70
Figura 4	Intervalo de tempo entre alta e recidiva do grupo PQT.....	70
Figura 5	Tempo médio entre alta e recidiva.....	70
Figura 6	Fluxograma dos casos de recidiva.....	71

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1	Artigo submetido à publicação na <i>São Paulo Medical Journal</i> e parecer do revisor	119
Anexo 2	Ilustração de 4 casos clínicos	139
Anexo 3	Ficha antiga de notificação de hanseníase do Município de Duque de Caxias	142
Anexo 4	Ficha nova de notificação de hanseníase do Município de Duque de Caxias	144

INTRODUÇÃO

No mundo existem cerca de três milhões de pessoas incapacitadas pela hanseníase. A prevalência global da hanseníase aumentou de 8.4 casos por 10.000 habitantes em 1966 para um pico de 12 por 10.000 em 1985. O advento da poliquimioterapia (PQT) permitiu reduzir esta prevalência para um pouco abaixo de 1 por 10000 habitantes no ano de 2000. Apesar disto, 15 dos 122 países considerados endêmicos em 1985, não atingiram a meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (menos de 1 doente por 10.000) no ano de 2000 (Yawalkar, 2002).

De acordo com a estatística mais recente da Organização Mundial de Saúde (OMS), foram registrados 719.330 casos novos no ano de 2000. Do total de casos registrados, 83% concentram-se em 6 países: Brasil, Índia, Myanmar, Indonésia, Madagascar e Nepal (WHO, 2002).

A Índia é responsável por 78% da detecção mundial, e o Brasil apresenta a maior prevalência (4.6 casos por 10.000 habitantes), embora a falta de uniformidade de critérios para o cálculo desse indicador invalide a comparação entre os países endêmicos (WHO, 2002).

No Estado do Rio de Janeiro a prevalência da hanseníase em 1999 foi de 6.224 casos (4,41/10.000 habitantes). Destes casos, 9,7% foram provenientes do município de Duque de Caxias, onde as precárias condições de habitação, nutrição e higiene contribuem para esta situação. O município de Duque de Caxias apresenta coeficiente de detecção considerado hiperendêmico (Tabela 1) pelas normas do Ministério da Saúde em 2002 (Brasil, 2002), ou seja, mais de 4

casos/10.000 habitantes. Além disso, outro fato preocupante é o número elevado de pacientes com incapacidade física já ao diagnóstico (11,9% em 2001 e 10,8% em 2002).

A situação alarmante da hanseníase no município de Duque de Caxias justifica o estudo da recidiva, especialmente pela redução da duração da poliquimioterapia multibacilar (PQT-MB), de 24 para 12 meses (Brasil, 2000) e pela proposta recente de utilizá-la por 6 meses (PQT-uniforme) para todas as formas clínicas (WHO, 2002). O melhor indicador da eficácia do tratamento da hanseníase é a taxa de recidiva (Becx-Bleumink, 1992; Jamet e cols, 1995; Shaw e cols, 2003). Segundo dados da Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias, de 1990 a 2001 houve 191 casos de recidiva neste município, o que representou 6,1% dos casos notificados (Anexo 1). No ano de 2002 foram notificadas 1394 recidivas no Brasil (Brasil/SINAN, 2002).

Os estudos de recidiva da OMS e da literatura pesquisada apresentam taxas de recidiva muito baixas, mas foram realizados em condições especiais de unidades de referência. É possível que a administração desses esquemas na rede básica de saúde demonstre diferenças na ocorrência desse evento, tendo em vista a possibilidade de que problemas operacionais comprometam a efetividade dos mesmos. Desta forma, o estudo das recidivas permite analisar a eficácia do programa municipal de combate à hanseníase, além de investigar a participação das recidivas na cadeia de transmissão.

TABELA 1: INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS DE HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS NOS ANOS DE 2001 E 2002. *

Indicadores Epidemiológicos	2001	2002
População	776.771	798.102
População menor de 14 anos	225.291	310.822
Casos novos	360	311
Casos novos PB	160	148
Casos novos MB	200	163
Casos novos menores de 14 anos	20	14
Casos novos com grau de incapacidade avaliado	193	185
Coeficiente de detecção/10.000 habitantes	4,6	3,9
Coeficiente de detecção em menores de 14 anos/10.000 habitantes	0,9	0,5
Casos em registro ativo	517	490
Coeficiente da Prevalência/10.000habitantes	6,7	6,1
Casos novos com grau II	23	20
% de casos novos com grau II	11,9%	10,8%

*Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias.

1) ASPECTOS GERAIS DA HANSENÍASE

1.1) Bacteriologia:

A hanseníase é causada pelo *Mycobacterium leprae*, descoberto por Hansen, em 1873, em Berger, Noruega; quando ainda se acreditava que a doença era hereditária. A descoberta de Hansen foi aceita seis anos depois, quando Albert Neisser identificou o bacilo pela coloração da fucsina e violeta de gensiana (Yawalkar, 2002).

O *M. leprae* é um bacilo de vida intracelular obrigatória, que se multiplica principalmente, no interior dos macrófagos da pele e nas células de Schwann dos nervos, seu principal habitat. O tempo de geração do bacilo é de 12 a 13 dias (o maior tempo conhecido entre todas as bactérias). Sua vida média é de aproximadamente seis meses. Não cresce em meios de cultura artificiais. Apresenta a seguinte taxonomia: classe *Fungus*, ordem dos *Actinomycetales*, família *Mycobacteriaceae*, gênero *Mycobacterium*, espécie *Leprae*, variedade *Mycobacterium leprae* (Yawalkar, 2002).

A microscopia óptica revela que estes bacilos são pleomórficos, retos ou levemente encurvados, semelhantes a uma varinha e gram-positivos. Podem ser vistos isoladamente, agrupados ou em massas compactas denominadas globias. Pelo método de coloração de Ziehl-Neelsen os bacilos viáveis assemelham-se a sólidas varetas róseo brilhantes, com as extremidades arredondadas, com coloração homogênea em toda sua extensão (3 a 8

microns). Os bacilos não viáveis são fragmentados (presença de fendas) ou granulares, com extensão interrompida (Yawalkar, 2002).

1.2) Modo de transmissão

O modo exato de transmissão da hanseníase ainda não foi completamente elucidado (Jadhav e cols, 2001). A inalação de gotículas carregadas de *M. leprae*, eliminadas pelos multibacilares (MB), parece ser a principal forma de contágio da doença (Yawalkar, 2002). Pacientes virchowianos podem eliminar 100 milhões de bacilos por dia, através de suas secreções nasais. Traumatismos da mucosa nasal facilitam a entrada do bacilo. Geralmente, os contatos próximos e prolongados são necessários para a transmissão (Yawalkar, 2002).

1.3) Evolução da infecção

A maioria dos infectados não desenvolve a doença. Segundo Yawalkar (2002), somente cerca de 5% das pessoas infectadas adoecem. Jadhav e cols (2001) acreditam que menos de 1% desenvolva a doença, após a infecção.

A hanseníase indeterminada (HI) é geralmente o começo da doença. Pode desaparecer espontaneamente ou caminhar para um dos cinco grupos descritos por Ridley e Jopling (1966). Os complexos de histocompatibilidade dos antígenos HLA-DR (“Human Leukocyte Antigen”) e HLA-DQ, relacionados, respectivamente, à resistência e suscetibilidade da doença seriam os responsáveis pelo desenvolvimento dos diferentes cursos que a infecção pode adquirir, dependendo das características do hospedeiro (Foss, 1997). A

suscetibilidade à forma tuberculóide pode estar ligada aos genes responsáveis pelo fenótipo HLA-DR2 e/ou HLA-DR3 (Foss,1997; Yawalkar, 2002). O HLA-DQ1 é mais comum nos virchowianos e dimorfo-virchowianos (Foss, 1997).

1.4) Resposta imunológica

Pacientes com a forma tuberculóide produzem gama interferon e interleucina 2 (IL-2) nas lesões, indicando ativação do linfócito T Helper 1 (TH1), enquanto os virchowianos sintetizam IL-4 e IL-10 (típicos de ativação de linfócitos TH2). A deficiência de gama interferon associada aos efeitos imunossupressores da IL-4 e IL-10 resultam numa imunidade celular fraca, incapaz de controlar a multiplicação do bacilo (Abbas e cols, 2000).

Os antígenos glicolípido fenólico 1 (PGL-1) e lipo arabinomanama (LAM) do *M. leprae* podem induzir mecanismos de escape à sua oxidação intra macrofágica. A coexistência destes mecanismos e a liberação de citocinas bloqueadoras da atividade macrofágica (IL-10 e TGF- β), favorecem o desenvolvimento da supressão específica do sistema imunológico dos virchowianos, que culmina com o predomínio dos mecanismos de escape do bacilo à destruição intracelular (Foss, 1997). Pacientes virchowianos com índice baciloscópico (IB) alto exibem maior nível sérico de MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), uma citocina que atrai monócitos (Lew e cols, 2002).

1.5) Manifestações clínicas

Os sinais cardinais da hanseníase são: anestesia, nervos espessados e lesões cutâneas (Fine e cols, 1986). Aproximadamente 70% dos pacientes apresentam perda sensorial nas lesões cutâneas (Lockwood e cols, 2002). Testes que avaliam a integridade dos filetes nervosos, como o teste da histamina e da pilocarpina, podem ser úteis na avaliação da sensibilidade das lesões duvidosas. Quando os ramúsculos nervosos estão preservados, surge o eritema secundário da tríplice reação de Lewis (induzido pela histamina), e há sudorese estimulada pela pilocarpina.

Recentemente, foi descrito outro teste indutor da sudorese, porém não invasivo (teste da ninidrina). Caracteriza-se pela fixação de algumas gotas de ninidrina a 1%, em pequenos filtros de papel, que após secos, são fixados na lesão suspeita. Em seguida, solicita-se ao paciente que caminhe ao sol para estimular a sudorese térmica. Após esta etapa, gradua-se a sudorese de acordo com a cor que surgir, proveniente da reação do suor com a ninidrina: 0- sem alteração da cor; 1-levemente azul purpúreo; 2- cor entre 1 e 3; 3- intenso azul purpúreo (Markandeya e cols, 2002).

O espessamento dos nervos ocorre precocemente nos tuberculóides e mais tardiamente nos lepromatosos. Desta forma, a hanseníase neural pura (forma clínica sem lesões cutâneas) é mais vista nos tuberculóides (Ridley, 1966).

A neuropatia silenciosa caracteriza-se pela incapacidade motora ou sensorial, sem evidências de dor à palpação dos nervos ou queixas espontâneas de queimação, pontadas ou dormência. Isto pode ocorrer em 7% dos pacientes com hanseníase já no primeiro exame (Brakel e cols, 1994).

Segundo Job e cols (1996), há possibilidade de paralisia devido à “micro-reações neurais” e fibrose, conseqüentes à presença de restos bacilares mortos.

A classificação clínica mais utilizada em investigações científicas é a de Ridley e Jopling (1966), baseada na resposta imune do hospedeiro frente ao bacilo, sendo descrito os seguintes grupos:

- a) **Hanseníase Indeterminada (HI):** puramente maculosa, geralmente hipopigmentada e com poucas lesões.
- b) **Hanseníase Tuberculóide (HT):** a lesão clássica é uma placa eritematosa, hipoestésica, anidrótica, alopécica, com borda externa bem definida, que se inclina gradualmente para um centro achatado. O doente pode ter uma ou poucas lesões. A palpação pode revelar um filete nervoso espessado circunjacente à placa. A lesão também pode ser uniformemente infiltrada, papulosa, circinada (tricofitóide ou anular) e maculosa (eritematosa ou hipocrômica), com bordas externas bem definidas. Às vezes, há acometimento exclusivo de um ou dois nervos periféricos, evidenciado por neurite, hipoestesia ou fraquesa muscular.
- c) **Hanseníase Dimorfo Tuberculóide (HDT):** as lesões lembram o aspecto da HT, mas são menores e em maior número. A superfície das lesões tem menos comprometimento da sudorese e do crescimento dos pêlos. Pequenas lesões satélites podem surgir na periferia das maiores. Há maior número de nervos espessados.

- d) **Hanseníase Dimorfo-Dimorfo (HDD):** placas eritematosas, com centro hipopigmentado e bordas externas mal definidas (aspecto de queijo suíço). Pode existir lesão satélite.
- e) **Hanseníase Dimorfo-Virchowiana (HDV):** os pacientes podem exibir máculas, placas, pápulas e nódulos na época do diagnóstico. As lesões tendem a ser numerosas e são assimétricas. Algumas placas são muito grandes e anestésicas em partes. Alguns nódulos têm o centro levemente deprimido. Há espessamento de grande número de troncos nervosos. Há impressão superficial do polo virchowiano, entretanto, não há madarose, ceratite, ulceração nasal, nariz em cela ou facies leonina.
- f) **Hanseníase Virchowiana (HV):** as lesões precoces são máculas ou pápulas, múltiplas, simétricas e sempre eritematosas, independente da cor de pele. As máculas são pequenas, de bordas mal delimitadas ou indefinidas e difíceis de serem vistas sem luz adequada. As lesões têm superfície lisa e brilhante, não são anestésicas ou anidróicas e mais tarde podem parecer levemente hipocrômicas nos pacientes melanodérmicos. Não há espessamento neural, a não ser nos casos provenientes de uma fase dimorfa prévia, nos quais podem existir áreas de hipoestesia também. Na evolução, novas máculas e pápulas surgem, enquanto as antigas tornam-se placas ou nódulos. Geralmente as regiões axilares, inguinais, perineais e da coluna vertebral não apresentam lesões. É comumente observado o edema dos pés e das pernas, o que

confere posteriormente, a sensação de endurecimento e brilho da pele. Há infiltração da face, pavilhões auriculares (com ou sem nódulos) e do restante do tegumento. Mais tarde podem surgir ulceração nasal, nariz em cela, ceratite, irite, alterações ósseas das mãos e pés, atrofia testicular e degeneração hialina e fibrose dos nervos.

Em 1982 a OMS considerava como paucibacilar (PB) os casos de HI, HT, e HDT com índice baciloscópico (IB) menor que dois em todos os sítios de coleta; e como MB os doentes com IB maior que dois. Em 1988, a OMS considerava como MB qualquer valor positivo do IB. Entretanto, devido à má qualidade das baciloscopias passou-se a adotar o critério baseado no número de lesões (Buhrer-Sekula e cols, 2000).

No ano de 2000, o Ministério da Saúde considerava como paucibacilares (PB), doentes com cinco ou menos lesões e/ou apenas um tronco nervoso acometido. Os MB seriam os casos com mais de cinco lesões e/ou mais de um tronco nervoso acometido (Brasil, 2000). Recentemente, foi excluído o critério de comprometimento neural e, portanto, a classificação operacional baseia-se apenas no número de lesões cutâneas (Brasil, 2002).

1.6) Estados reacionais

Estados reacionais representam uma exacerbação aguda do quadro clínico. Tradicionalmente são classificados em tipo 1 ou reação reversa e tipo 2 ou eritema nodoso (Brasil, 2002). Segundo Sampaio (1998), as reações tipo 1 podem

ser de piora (degradação, descendente ou “downgrading”) e de melhora (ascendência, reação reversa ou “upgrading”). Sehgal (1990) também refere reação reversa como “upregulating”. Souza Campos e Souza (1954) adotavam o termo reação hansênica para o eritema nodoso e ativação, reativação aguda ou pseudo-exacerbação, para os outros episódios de agravamento agudos, hoje considerados como reação reversa.

São eventos mediados por citocinas, provenientes de um processo inflamatório agudo, que interrompem o curso indolente da infecção pelo *M.leprae* ou surgem durante e após o término da PQT. Na reação do tipo 1 ocorre um aumento dos níveis de gama interferon, mediado por uma resposta imunológica celular. Na reação tipo 2 há aumento dos níveis de IL-10, caracterizando-se essencialmente como um processo mediado por imunocomplexos (Moubasher e cols, 1998). Ocorre queda dos níveis séricos de alfa 1 anti-tripsina e proteína C reativa, após o tratamento das reações. A dosagem destas proteínas pode ser útil para monitorar o curso das reações (Sehgal e cols, 1992).

Principais aspectos clínicos das reações:

A) Reação tipo 1: Acomete o grupo de HD e eventualmente HT. Ocorre piora das lesões pré-existentes e surgimento de novas lesões. Surgem neurites, com possibilidade de desenvolvimento súbito de incapacidades. Pode ocorrer edema de mãos, pés e face. Necrose e ulceração podem surgir nos casos graves, até mesmo levando à formação de abscessos no nervo. A indicação terapêutica é o corticosteróide sistêmico.

B) Reação tipo 2: Acomete o grupo de HV e ocasionalmente o HDV. Surgem subitamente nódulos eritematosos, dolorosos, associados à febre e prostração.

Podem vir acompanhados de artralgia, mialgia, irite, iridociclite, epidídimo-orquite, proteinúria, epistaxe. É possível também, o desenvolvimento de edema das mãos e pés. A neurite pode surgir, porém o comprometimento é gradual. A talidomida é o tratamento de escolha para homens e mulheres em idade não-reprodutiva. O corticosteróide sistêmico é empregado nas mulheres em idade reprodutiva, e também em todos os pacientes com edema reacional de mãos e pés, vasculite e/ou comprometimento neurológico, ocular ou testicular.

1.7) Tratamento atual da hanseníase

A PQT proposta pela OMS e adotada pelo Ministério da Saúde (2002) apresenta dois esquemas:

Esquema paucibacilar: Dose mensal supervisionada de rifampicina (600mg) e dapsona (100mg), e uso diário de dapsona (100mg). Duração: 6 doses mensais, que devem ser feitas em até 9 meses.

Esquema multibacilar: Dose mensal supervisionada de rifampicina (600mg), dapsona (100mg) e clofazimina (300mg), e uso diário de dapsona (100mg) e clofazimina (50mg). Duração: 12 doses mensais, que devem ser feitas em até 18 meses. Nos casos em que não houver melhora, pode-se utilizar 12 doses adicionais da PQT.

Principais características das drogas da PQT:

Dapsona: Apresenta atividade bacteriostática e pouco bactericida. Atinge pico plasmático após 2 a 8 horas da ingestão. Sua meia vida plasmática é de 20 a 30 horas. A dapsona é acetilada no fígado e este metabolismo é geneticamente

determinado. Traços da droga podem ser encontrados na pele, músculo e especialmente no fígado e rins, até 3 semanas após sua suspensão. Cerca de 70 a 80% são excretadas na urina (Petri, 2001). O mecanismo de ação baseia-se na interferência da síntese do ácido fólico, pela competição com o ácido para-aminobenzoico (Petri, 2001; Yawalkar, 2002).

Clofazimina: Apresenta atividade bacteriostática e pouco bactericida. Sua meia vida plasmática é de 10 dias. O início da ação é mais lento (Yawalkar, 2002). Tem-se sugerido que interage com o DNA da *Mycobacteria*, ao ligar-se preferencialmente nos terminais ricos em guanina -citosina (Petri, 2001).

Rifampicina: Apresenta atividade altamente bactericida. A administração oral da rifampicina produz um pico de concentração plasmática após 2 a 4 horas da ingestão. O ácido aminosalicílico pode retardar a absorção da rifampicina. Após 6 horas quase toda rifampicina já foi metabolizada no fígado e excretada na bile, na forma desacetilada, que continua sendo bactericida, porém menos reabsorvida. Sua meia vida plasmática é de 1,5 a 5 horas. Cerca de 30% são excretados na urina e 65% nas fezes. Inibe a RNA polimerase dependente do DNA da micobactéria, através da interação com a subunidade beta desta enzima. O complexo estável, formado pela enzima e o medicamento, suprime o início da formação da cadeia do RNA da micobactéria (Petri, 2001).

2) DEFINIÇÃO DE CURA EM HANSENÍASE

O termo cura (do latim cura) significa restabelecer a saúde; livrar-se da doença; meio de debelar uma doença; tratamento bem sucedido. Em termos

médicos, pode ser entendido como o desaparecimento dos sinais e sintomas clínicos ou a esterilização do agente microbiano (Stedman, 1979; Blackiston, 1982).

Segundo Oliveira (1997), existem três abordagens de cura em hanseníase: 1) cura da infecção, de impacto epidemiológico, cujo parâmetro é a inatividade bacteriológica; 2) cura clínica, caracterizada pela inatividade das lesões dermatoneurológicas e 3) cura da pessoa, representada pelo depoimento do paciente referente à recuperação das alterações causadas pela doença.

No esquema DNDS, observa-se que os critérios de alta eram baseados na negatificação baciloscópica e inatividade das lesões (Brasil, 1989)

No início dos anos 90, o Ministério da Saúde implantou a dose fixa de tratamento poliquimioterápico, adotando o termo alta por cura, para os doentes que completassem este esquema dentro dos prazos estabelecidos: 6 doses PB em até 9 meses e 24 doses MB em até 36 meses (Brasil, 1993; Brasil, 1994). Em 1998, a OMS reduziu o tratamento MB para 12 doses fixas, a serem completadas em até 18 meses (WHO, 1998).

3. DEFINIÇÃO DE RECIDIVA

O Ministério da Saúde (2000) define recidiva como a ocorrência de sinais de atividade clínica da hanseníase, após a alta por cura, afastada a possibilidade de estados reacionais (Brasil, 2000). Já em 2002, o guia para o controle da hanseníase estabelece recidiva como aquele caso que completou com êxito o

tratamento poliquimioterápico, e que depois de curado venha a desenvolver novos sinais e sintomas da doença, diferenciados das reações (Brasil, 2002).

A conceituação de recidiva está vinculada à definição de cura da hanseníase e, principalmente, à diferenciação com os estados reacionais. Desta forma, torna-se um tema bastante controverso entre muitos do meio científico, e de grande complexidade para a equipe médica que assiste estes pacientes. Este fato é evidenciado pelas variações dos critérios de recidiva, dentre os principais estudos da literatura médica:

- 1) **Grugni e cols (1990):** a) Aumento, espessamento, eritema ou infiltração das lesões pré-existentes; b) Surgimento de novas lesões sugestivas de hanseníase; c) Nervos espessados e dolorosos; d) Nova paralisia de músculos; e) Positividade bacteriológica.
- 2) **Becx-Bleumink (1992):** **PB:** a) Nova atividade clínica, 4 anos após o término da PQT, com 2 IBs negativos; b) Nova atividade clínica, antes de 4 anos, sem melhora com o uso da prednisolona. **MB:** Nova atividade clínica e aumento de 2+ do IB, colhidos em duas ocasiões.
- 3) **Jamet e cols (1995):** **MB:** a) Aumento de 2+ no IB de qualquer local; b) Lesão nova com IB superior ao IB da lesão antiga.
- 4) **Li e cols (1997):** **PB:** Novas lesões insidiosas e aumento de lesões antigas, 6 meses após o término da PQT. **MB:** a) Novas lesões insidiosas e aumento de lesões antigas, seis meses após o término da PQT; b) Aumento de 2+ do IB, no mesmo local

previamente examinado. c) Infiltrado específico, com achado do bacilo na histopatologia.

- 5) **Oliveira (1997): PB:** a) Novos troncos nervosos afetados, lesões novas ou exacerbação da anterior que não respondem à corticoterapia. **MB:** a) Reação EN mantida até 5 anos após a alta por cura. b) Reação tipo eritema nodoso (EN) ou outro tipo de lesão reacional, após 3 anos de alta por cura. c) Lesões neurológicas e outras manifestações de reação reversa que não respondem à corticoterapia. d) Aumento de 2+ no IB de qualquer sítio (repetido quando não for laboratório de referência), em relação ao IB da alta. e) Presença de bacilos íntegros. f) IB 2+ após negatificação.
- 6) **Brasil (2000): PB:** Surgimento após a alta por cura de dor em nervo, novas alterações de sensibilidade, lesões novas e ou exacerbação de anteriores, sem resposta ao tratamento com corticosteróide. **MB:** a) Surgimento de lesões cutâneas, exacerbação de lesões antigas ou novas alterações neurológicas, após a alta por cura e que não responderem ao tratamento com corticosteróide e/ou talidomida; b) IB com bacilos íntegros (reavaliado pela unidade de referência); c) Aumento de 2+ do IB (em qualquer sítio) em relação ao IB da alta.
- 7) **Girdhar e cols (2000): MB:** a) Lesões insidiosas, sem acometimento sistêmico e sem melhora com corticóide; b)

Aumento de 2+ do IB em qualquer local, com ou sem novas lesões.

- 8) **Gebre e cols (2000): PB:** Novas lesões ou aumento das antigas, que não melhoram com 6 meses de corticóide. **MB:** Índice morfológico de 2% , 2 IB com aumento de 2+.
- 9) **Bührer-Sékula e cols (2001): PB:** Nova lesão cutânea ou neural que não responde a 10 mg de prednisona 4X ao dia na 1^a e 2^a semanas e 10mg de prednisona 3X ao dia na 3^a e 4^a semanas. **MB:** a) Novas lesões cutâneas; b) Aumento de 2+ do IB prévio (qualquer local).
- 10) **Wu e cols (2002): PB:** Preenchimento de 2 ou mais dos seguintes: a) Surgimento de novas lesões, reativação das antigas e novo acometimento neural; b) Aumento do IB, com bacilos sólidos nas lesões novas ou antigas; c) Evidência histológica de recidiva na pele ou nervo, com alterações específicas de hanseníase ou presença do bacilo. **MB:** a) IM de 2%; b) 2 esfregaços cujo maior IB é superior em 2 + do prévio.
- 11) **Haldar e cols (2003): PB:** Novas lesões com novas áreas de anestesia, menos de 5 lesões. **MB:** a) Início insidioso, sem acometimento sistêmico, não melhora com corticóide. b) Aumento de 2+ no IB de qualquer lugar.

- 12) **Shaw e cols (2003): MB:** Aumento no IB de 1+ ou mais, de qualquer lugar, em duas ocasiões com 6 meses de intervalo, com ou sem atividade clínica das lesões

4. RECAÍDA, REATIVAÇÃO, REAÇÃO E RECORRÊNCIA

Os termos recaída, reativação e recorrência também denotam o surgimento de sinais e sintomas de uma doença, após a sua remissão. Antes do advento da PQT, os dois primeiros termos eram relacionados a lesões ativas ou episódios reacionais, que surgissem durante o tratamento ou no período de observação, sem tratamento quimioterápico, denominada alta provisória (Oliveira 1997).

Em 1990 Sehgal e cols sugerem que o termo recidiva seja substituído por reativação, por ser auto-explicativo e evitar confusões. Já em 1998, os mesmos autores utilizam recidiva e reativação como sinônimos.

Ramu (1995), propõe o termo reativação para as lesões que ocorrerem devido às falhas no tratamento, exemplificadas como término prematuro ou irregularidade grosseira deste.

Segundo Desikan (1995), tanto recidiva, quanto reativação, reação reversa ou reinfeção podem ser causas de recorrência da doença. A grande questão é se existe algum indicador que distinga os diferentes “R’s” e descubra a causa exata. A clara distinção pode ser muito difícil, devido à considerável sobreposição entre estas condições.

Segundo o Ministério da Saúde (Brasil, 2002) existem aspectos clínicos que diferenciam a reação reversa da recidiva (tabela 12).

TABELA 2: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE RECIDIVA E REAÇÃO REVERSA

Características	Reação Reversa	Recidiva
Tempo	Durante PQT ou 6 meses após término	Muito depois da PQT
Aparecimento	Súbito e inesperado	Lento e insidioso
Distúrbios sistêmicos	Febre e mal estar	Geralmente não tem
Ulceração	Algumas vezes	Não
Descamação	Sim	Não
Envolvimento de 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 corticosteróide	Excelente	Não pronunciada

Segundo Grugni e cols (1990), neurite e outras reações podem ser manifestações de recidiva. Naafs (1995), também considera que recidiva pode vir acompanhada de reação reversa, e que nos paucibacilares, pode ser quase

impossível diferenciá-las apenas em bases clínicas. Para este autor, a recidiva deve ser considerada quando as manifestações surgirem lentamente, geralmente mais de 1 a 2 anos após o término da PQT. As reações tardias podem ser indicativas de recidiva (Oliveira, 1997; Li e cols, 1997; Gebre e cols, 2000; Shetty e cols, 2001; Waters, 2001).

5. REINFECÇÃO

Segundo Pannikar e cols (1989), “reinfecção é uma das causas das recidivas. O indivíduo que contrai hanseníase provavelmente tem maior chance de re-infectar-se, que um indivíduo que não contraiu. Se a cobertura da PQT for inadequada, isto é, tratamento de menos de 75% dos casos existentes de hanseníase, então o risco da recidiva por re-infecção é possível. Este risco pode ocorrer através da migração de susceptíveis a áreas endêmicas onde a cobertura não for boa”.

Rafi e cols (1995) também consideram que re-infecção pode ser responsável pela recidiva de doentes MB.

Desikan (1995) não considera alto o risco de re-infecção, pois acredita que até mesmo o paciente com HV melhora sua imunidade durante o tratamento.

Para Ramu (1995), na re-infecção, o tempo de incubação geralmente é “bizarro” e as lesões da pele e nervos não correspondem às originais. Shaw e cols (2000) consideram que a re-infecção deve ser aventada nos casos de longos períodos após a alta, em áreas de alta prevalência.

Embora a diversidade genética do *M.leprae* seja muito baixa até o momento (Young, 2003), existem estudos, como a pesquisa de seqüências repetitivas do gene *rpoT*, que podem caracterizar diferentes cepas do *M.leprae* (Chae e cols, 2002). O aperfeiçoamento de novas técnicas de biologia molecular poderá num futuro próximo, auxiliar no diagnóstico diferencial entre recidiva por persistência bacilar ou resistência, de reinfecção.

6. PATOGÊNESE DA RECIDIVA

6.1) Resistência Medicamentosa

No período anterior ao advento da PQT, o principal mecanismo responsável pela falência do tratamento era atribuído à resistência medicamentosa (Becx-Bleumink, 1992; Katoch, 1995). A monoterapia na hanseníase, de longo prazo, propiciaria a seleção de bacilos resistentes, surgidos por mutação.

O acúmulo de bacilos resistentes é muito lento, pois o *M.leprae* em si, apresenta alto percentual de morte natural e tempo de geração prolongado. O balanço da população bacilar vai depender de fatores como tamanho da população bacilar, sua origem, a droga utilizada e a concentração (Bahong, 1985).

O uso de baixas doses de dapsona está relacionado à maior prevalência de resistência. Isto parece explicar a maior freqüência deste evento nos pacientes que seguem irregularmente o tratamento (Talhari e cols, 1986). Apesar de o Brasil ter adotado oficialmente a dose máxima de 100mg/dia, a dapsona era suspensa durante os episódios reacionais e finais de semana. Esquemas de dias, semanas ou quinzenas alternadas também eram adotados em alguns casos. Até mesmo

sulfas de eliminação lenta chegaram a ser utilizadas (Diacetil-Diamino-Difenil-Sulfona), com casos confirmados de resistência (Oliveira, 1997).

Mutações no gene *folP*, decodificador da dihidropteroato sintetase do *M. leprae*, foram associadas à resistência a dapsona (Williamns e cols, 2000).

Em 1996 surge o primeiro relato de resistência primária concomitante às três drogas (em altas concentrações) da PQT (Shetty e cols, 1996). Ebenezer e cols (2002) também detectaram um caso de resistência primária à PQT, porém em concentração moderada de dapsona e baixa de rifampicina e clofazimina.

Monitorizar a existência de resistência à rifampicina é muito importante, pois é a droga mais bactericida da PQT (Sekar e cols, 2002). Segundo Bahong (2002), o uso irregular das drogas (auto-administradas) pode levar ao surgimento de resistência à rifampicina. O alvo da rifampicina é a subunidade beta da RNA polimerase dependente de DNA, que é decodificada pelo gene *rpoB* do *M. leprae*. Uma substituição no códon da serina (posição 531) pela leucina, causada por uma mutação deste gene, parece ser a principal causa da resistência à rifampicina. A análise da seqüência de DNA do gene *rpoB*, através da reação em cadeia da polimerase (PCR) pode identificar estas mutações e localizar os casos de resistência à rifampicina. Constitui-se num método “in vitro”, rápido e de menor gasto, equivalendo a 5 a 10% do custo da inoculação (Bahong, 2002). Entretanto, é necessário realizar estudos que comparem a sensibilidade e especificidade deste método as do padrão ouro da inoculação em pata de camundongo (Ebenezer e cols, 2002).

6.2) Persistência bacilar

Nos registros mais atuais, as recidivas estão sendo atribuídas ao fenômeno da persistência bacilar (Katoch, 1995). A persistência do bacilo caracteriza-se pela capacidade do mesmo em sobreviver no hospedeiro, apesar do tratamento antimicrobiano adequado (Gupta, 1997).

Bigger (1944) foi um dos pioneiros no estudo deste fenômeno. Baseado em seus experimentos com estafilococos, ele concluiu que os bacilos persistentes eram cocos normais, não resistentes às drogas, situados numa fase não susceptível à ação das penicilinas. Estimou que os bacilos persistentes corresponderiam a 1 em 10^4 a 1 em 10^6 dos bacilos da amostra. Esta proporção poderia variar de acordo com a população e condições ambientais “*in vivo*” e “*in vitro*”. Estes organismos persistentes poderiam estar presentes em populações bacterianas que nunca tiveram contato com drogas antimicrobianas (Bigger, 1944). O *M. leprae* persistente pode ser comumente encontrado nos músculos estriados e lisos, aréola, dartos e nervos (Gupta, 1997)

Segundo Toman (1981), a persistência bacilar é um processo adaptativo, que sob condições adversas reduz ao mínimo os requerimentos metabólicos do bacilo, conduzindo-o a um estado de inatividade, que coincide com a falta de suscetibilidade ao medicamento (Toman, 1981). Posteriormente podem readquirir sua forma metabólica ativa e causarem novos sinais e sintomas, sensíveis ao mesmo tratamento. Não apenas o tamanho da população bacilífera, mas principalmente o tempo de interação com o hospedeiro parecem favorecer o surgimento das formas inativas. Fatores ambientais como anaerobiose, necrose,

temperatura e penetração insuficiente da droga nos tecidos podem induzir a persistência bacilar.

Antia e Mistry (1999) questionam esta inércia metabólica durante a latência da *Mycobacteria tuberculosis*, pois a profilaxia com isoniazida (dependente da multiplicação bacilar para sua atividade) reduz em 80% a reativação da tuberculose.

A caracterização dos bacilos inativos ainda permanece um desafio para a biologia molecular (Antia e Mistry, 1999).

7. ERRO NA CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA INICIAL

O tratamento inadequado inicial, proveniente de um erro na classificação clínica, pode ser causa precipitante de recidiva (Ramu, 1995; Li e cols 1997; Croft e cols, 1998). Há casos de doentes MB, que apresentam apenas uma ou poucas lesões (Job e cols, 1989; Ramesh e cols, 1991). Isto é agravado pelo fato de a baciloscopia não ser realizada de rotina, nestes casos, na rede assistencial primária. Buhner-Sekula e cols (2001) encontraram sensibilidade de 85% e especificidade de 81% no diagnóstico das formas MB, baseado no critério de número de lesões maior ou igual a cinco; já Croft e cols (1998) mostraram sensibilidade de 89%. Segundo Shaw e cols (2002), um tratamento impróprio pode levar os pacientes a recidivarem, o que também é referido nas normas técnicas do Ministério da Saúde em 2002 (Brasil, 2002).

8. FATORES DE RISCO PARA RECIDIVA

8.1) Irregularidade do tratamento

O uso irregular dos medicamentos pode ser causa precipitante de recidiva (Ramu, 1995). Haldar e cols (2003) demonstraram significância estatística deste fator (odds ratio de 2,9; 95% Intervalo de Confiança = 1,64 a 4,16), em um estudo retrospectivo de 128 casos de recidiva e 128 controles.

8.2) Idade e sexo

As recidivas de hanseníase PB e MB são mais observadas nos grupos de menor e maior faixa etária, respectivamente. Na Índia a prevalência da recidiva é maior entre os homens, e nas mulheres, é mais freqüente durante a gravidez ou lactação (Ramu, 1995).

8.3) Infecção pelo HIV

Sabe-se que o vírus da imunodeficiência humana (HIV) facilita o surgimento de diversas doenças infecciosas, dentre as quais, as micobacterioses, representadas principalmente pela tuberculose. Em virtude disto, especulou-se inicialmente uma possível interação do HIV com o curso da hanseníase. Ponninghaus e cols (1991) sugeriram que a infecção pelo HIV favorecesse a recidiva, uma vez que detectaram dois pacientes HIV positivos, dentre 12 casos de recidiva de hanseníase.

Segundo Gebre e cols (2000), o HIV não parece aumentar o risco de desenvolver hanseníase. Entretanto, este estudo demonstrou maior ocorrência de EN e reação reversa recorrente, dentre os infectados pelo HIV.

8.4) IB inicial alto

Índices baciloscópicos (IB) iniciais altos, isto é, ≥ 4 aumentam a chance de recidiva (Jamet e cols, 1995; Girdhar, 2000). Sharma e cols (1999) orientam que doentes com IB inicial ≥ 4 devem ser mantidos em acompanhamento após o término da PQT.

8.5) IB de valor elevado ao final da PQT

Pacientes com IB ≥ 3 ao final da PQT apresentam risco aumentado de recidiva (Jamet e cols, 1995). Ramu (1995) atribuí maior chance para recidivar, quando este IB for ≥ 2 .

8.6) Contato com casos ativos de hanseníase

Segundo Haldar e cols (2003), a chance de recidiva pode ser 2,6 maior (OR 2,6, 95% de intervalo de confiança = 2,11 a 3,11) entre os que mantém contato com casos ativos de hanseníase.

9. INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS DA RECIDIVA

A vigilância epidemiológica dos casos de recidiva é o principal meio de avaliação da eficácia do esquema terapêutico da hanseníase (Srinidasan, 1995). Entretanto, os estudos de recidiva na literatura utilizam, muitas vezes, diferentes indicadores epidemiológicos, o que dificulta uma comparação dos resultados.

O 5º Encontro do Grupo Consultor Técnico de Eliminação da Hanseníase da OMS realizado em fevereiro de 2003, estabeleceu que o mínimo de informação necessária à vigilância epidemiológica da hanseníase, em qualquer nível, é o número absoluto de casos novos detectados durante um período de tempo definido (TAG, 2003).

Segundo Daumerie e Pannikar (1995), quando o número absoluto de recidivas ultrapassar 1%, está indicada a confirmação dos casos e estudo das respectivas coortes. Os mesmos autores caracterizam três indicadores epidemiológicos, que podem ser utilizados no estudo das recidivas:

a) Taxa bruta de recidiva = $100 \times n^{\circ} \text{ recidivas} \div n^{\circ} \text{ total de pacientes que completaram a PQT na época da análise.}$
--

Vantagem: Reflete uma dada situação num período de tempo, podendo ser utilizada como parâmetro indicativo de estudos mais elaborados. Desvantagem: não mostra a evolução do risco com o passar do tempo, e tem um denominador grande e mal definido.

b) **Taxa pessoas-ano de recidiva** = n° de recidivas X 1000 \div n° de pessoas-ano do acompanhamento.

Vantagem: Considera o tempo em que as pessoas curadas foram acompanhadas, refletindo melhor o risco de recidiva neste período. Desvantagem: Pode subestimar o risco de recidiva, ao não levar em conta os pacientes perdidos no acompanhamento, ao estabelecer que todos foram revistos num mesmo tempo determinado, ou que todos não reportados não recidivaram.

c) **Risco cumulativo de recidiva**: Calculado por métodos estatísticos, como regressão de Cox e Kaplan Meier.

Vantagem: Expressa a probabilidade de recidiva de um indivíduo e prevê o risco de recidiva a cada determinado ponto do período do estudo.

Desvantagem: Requer acompanhamento de doentes durante um longo período. Registro contínuo de informações sobre início, fim e pós-tratamento. Também enfrenta dificuldades com pacientes perdidos durante o acompanhamento das coortes.

A OMS considera como aceitável um risco cumulativo de 5% ao final de cinco anos (WHO, 2002).

10. DIAGNÓSTICO DA RECIDIVA

A suspeita e o diagnóstico das recidivas fundamentam-se principalmente em critérios clínicos já abordados. A melhor comprovação das recidivas, quando possível, é o achado do bacilo viável. Desta forma, a maior dificuldade diagnóstica reside nos casos PB. A seguir, discutem-se exames complementares que auxiliam na avaliação destes pacientes.

10.1) Índice baciloscópico

O IB avalia a densidade do *M. leprae* nos esfregaços de raspados intradérmicos das lesões hansênicas ou de outros locais de coleta selecionados: lóbulos auriculares, um cotovelo e uma lesão ou os dois cotovelos, na ausência de lesão (Brasil, 2002). Em unidades de pesquisa são utilizados 6 locais (lóbulos auriculares, cotovelos, um joelho e lesão). De acordo com a escala logarítmica de Ridley (1964), seu valor varia de zero a 6+, baseado no número de bacilos observados numa média de campos microscópicos do esfregaço, usando-se uma lente objetiva imersa em óleo.

Escala de Ridley:

- (0) Ausência de BAAR em 100 campos examinados;
- (1+) 1 a 10 bacilos em 100 campos examinados;
- (2+) 1 a 10 bacilos em 10 campos examinados;
- (3+) 1 a 10 bacilos em cada campo examinado;
- (4+) 10 a 100 bacilos em cada campo examinado;
- (5+) 100 a 1000 bacilos em cada campo examinado;
- (6+) Mais de 1000 bacilos em cada campo examinado.

O IB final é a média do IB de cada sítio coletado. A contagem dos bacilos inclui as globias, bacilos isolados e agrupados e até granulações ácido-álcool-resistentes. Estima-se que as globias grandes, médias e pequenas possuem 100, 60 e 30 bacilos, respectivamente (Brasil, 1989).

O IB é um apoio para o diagnóstico e também serve como um dos critérios de confirmação de recidiva quando comparado ao resultado do momento do diagnóstico e da cura (Brasil, 2002).

Os maiores problemas de sensibilidade do exame relacionam-se aos casos com baixa densidade bacilar (IB 1+ ou 2+), que exigem técnica precisa de coleta, (com profundidade da incisão e espessura dos esfregaços corretos), além de observação microscópica meticulosa (Oliveira, 1997).

Alguns parâmetros clínicos, como mais de cinco áreas acometidas e infiltração nos casos de HV possuem alta sensibilidade e baixa especificidade, em prever valores altos de IB (Lemaster e cols 2001).

A avaliação do IB do granuloma (IBG), na histopatologia, é mais preciso na avaliação da carga bacilar do doente, que o IB dos esfregaços. Em baixas densidades teciduais do bacilo, o IB dos esfregaços não reflete a verdadeira carga bacilar (Srinivas e cols 2002). Neste mesmo estudo, Srinivas e cols (2002) compararam os resultados do IBG com o IB do esfregaço, num grupo de 108 pacientes (1 HT, 61 HDT, 2 HDD, 24 HDV, 12 HV e 4 HI): o bacilo foi detectado em 38,8% dos casos pelo IBG e 21% por meio do IB do esfregaço.

Sharma e cols (1999) detectaram a presença do bacilo fragmentado nas biópsias de pele e nervo e no aspirado de linfonodo, em 64% de 25 pacientes MB

que atingiram IB negativo após PQT. Este estudo reforça a noção de que nem sempre o IB reflete a real carga bacilar.

Vijayakumaran e cols (1995) detectaram taxa de IB positivo de 5.6 / 1000 pessoas-ano, nos primeiros 4 anos após a conclusão da PQT. A queda do IB situa-se em torno de 0.57 a 1.01 log-unidades por ano (Amenu e cols, 2000).

10.2) Índice morfológico

O *M. leprae* exhibe morfologia variada, quando corado pela fucsina. A correlação morfológica com a viabilidade é comprovada, pelo fato de que apenas os bacilos sólidos e uniformemente corados proporcionam inóculos positivos experimentalmente (Shetty e cols, 1994). O índice morfológico é baseado no percentual de bacilos sólidos (íntegros) encontrados, numa população de 100 a 200 *M. leprae* isolados no total do esfregaço (Waters e Rees, 1962). Este método requer boa qualidade dos corantes e do microscópio, além de leitura cuidadosa pelo examinador. É de grande utilidade no diagnóstico das recidivas, uma vez que busca a existência do bacilo viável. Deve ser realizado nos centros de pesquisa, para onde normalmente os casos de recidiva devem ser encaminhados.

10.3) Histopatologia

A classificação histopatológica proposta por Ridley e Jopling (1966) é a mais utilizada na maioria dos estudos. Baseia-se em 5 grupos que representam o espectro imunológico de resistência do hospedeiro frente ao *M. leprae*:

- **HT:** Foco de células epitelióides bem desenvolvidas, com ou sem células gigantes tipo Langhans, rodeado por infiltrado linfocítico denso. O granuloma

se estende até a epiderme e pode tocá-la. Feixes de nervos são raramente reconhecidos dentro do granuloma. A impregnação pela prata mostra diminuição da inervação. Bacilos não são encontrados.

- **HDT:** Os granulomas tuberculóides não atingem a epiderme. Feixes nervosos quando encontrados dentro do granuloma, são grosseiramente edemaciados e infiltrados. Inervação bem menos diminuída. Pode-se encontrar poucos bacilos (1 a 2+ no granuloma e 1 a 3+ no nervo acometido).

- **HDD:** A característica essencial é a presença de células epitelióides difusamente espalhadas pelo granuloma, e não focalizada por zonas de linfócitos. As células epitelióides são bem desenvolvidas, mas não tanto como na HT. Ausência de células de Langhans. Linfócitos, se presentes, estão difusamente distribuídos. Os nervos são usualmente reconhecidos sem muita dificuldade e com moderada proliferação das células de Schwann. Bacilos são encontrados (3 a 4+).

- **HDV:** Existem dois subtipos: 1) Granulomas compostos de células histiocíticas com tendência a evoluir em direção a células epitelióides, sem entretanto poderem ser classificadas como tais. Não há vacuolização. Os linfócitos são esparsos. 2) A célula hospedeira do bacilo é o histiócito, às vezes vacuolizado, sem grandes globias. O granuloma é diferenciado do HV por áreas de infiltrado linfocítico denso. Caracteristicamente, os linfócitos dispõem-se ao redor dos nervos ou ocupam um largo segmento do granuloma, no qual ultrapassam as

células hospedeiras do bacilo em 2 para 1. Bacilos são encontrados (5+). Em ambos os subtipos, os feixes nervosos estão praticamente desestruturados, como consequência de lesões ocorridas numa fase precoce da infecção.

- **HV:** A fase precoce, que geralmente não é encontrada, mostra um predomínio de células fusiformes que lembram fibrócitos, porém possuem bacilo no interior. Em seguida formam-se granulomas compostos de histiócitos, com grau variável de vacuolização. Globias multinucleadas e vacuolização intensa só são encontradas neste polo. Linfócitos se presentes, são esparsos. Os nervos podem mostrar alguma alteração da estrutura, mas sem infiltrado celular.

Segundo Ridley e Jopling (1966), a forma HI indica que após ampla investigação o paciente ainda não apresenta naquele momento, características que o definam no espectro acima. Na histopatologia, pode ser indistinguível de um processo inflamatório crônico. Existem linfócitos e histiócitos localizados ao redor de anexos cutâneos. O aspecto típico desta fase é o aumento da celularidade ao redor do nervo. Os bacilos estão ausentes ou esparsos.

Existem três características histopatológicas que demonstram resistência do hospedeiro ao bacilo: 1) granuloma composto de células epitelióides bem desenvolvidas; 2) linfócitos densamente agrupados em alguma parte do granuloma ou ao redor dos nervos; e 3) a quantidade do infiltrado ou proliferação de células de Schwann nos nervos, difíceis de distinguir na microscopia óptica (Ridley e Jopling, 1966).

Segundo Ridley e Jopling (1966), a histologia dos nervos é essencialmente a mesma da pele, exceto pela possibilidade de surgir necrose caseosa na HT e HDT.

Algumas alterações histológicas podem surgir nas reações: presença de edema extracelular no colágeno da derme, dilatação dos linfáticos, proliferação de fibrócitos entre os feixes de colágeno e, nos casos mais graves, o edema pode causar dispersão do granuloma (Ridley e Radia, 1981; Waters e cols, 1984).

Nem sempre há correlação entre forma clínica e histopatologia, principalmente nos dimorfos. Ridley e Jopling (1966) encontraram concordância de 68% e Fine e cols (1986) observaram correlação em torno de 55%. Bhatia e cols (1993) acharam correlação em 69% de 1272 casos, numa análise retrospectiva.

As alterações histopatológicas nos PB são provenientes de uma reação de hipersensibilidade granulomatosa aos antígenos do *M. leprae*. A redução deste granuloma com o tratamento, não depende da morte do bacilo em si, e sim da degradação e desaparecimento dos seus antígenos. Não ocorre fibrose dos anexos cutâneos. O colágeno da derme pode ser destruído durante o processo inflamatório da derme, deixando lesões atróficas residuais e enrugadas. Surgem fibrose peri e intraneural, que podem albergar bacilos persistentes (Job, 1995).

Durante o tratamento dos doentes MB, há redução progressiva da fração de granuloma, substituição fibrosa do perineuro e hialinização do nervo. Pode existir escassez de anexos cutâneos nas lesões avançadas. Conforme os bacilos tornam-se granulares e fragmentados (após 1 a 3 meses de tratamento), ocorre aumento progressivo de macrófagos vacuolizados (Job, 1995).

Os macrófagos vacuolizados e granulomas tuberculóides podem persistir durante longo tempo nos tecidos. O ponto final de cura histopatológica nos MB é o desaparecimento do bacilo, e a completa resolução do granuloma nos PB. Desta forma, a recidiva pode ser identificada pelo retorno do bacilo viável nos MB e ressurgimento do granuloma nos PB (Job, 1995).

Segundo Ridley (1964), células de aspecto fusiforme, com bacilos no interior seriam a primeira alteração observada na recidiva de HV. Job (1995) descreveu esta célula fusiforme como sendo um macrófago. Apesar destes relatos, não existe padrão histológico específico para as recidivas no restante da literatura.

A técnica de imunoperoxidase com anticorpo anti-proteína S-100 (marcador da célula de Schwann) pode auxiliar na diferenciação entre HT e outras granulomatoses cutâneas (Mello e Melo, 1993). O padrão da expressão imunohistoquímica “*in situ*” dos antígenos glicolípido fenólico 1 (PGL-1) e lipoarabinomanam (LAM), pode ajudar no diagnóstico precoce, diferencial entre reações e recidiva (Verhagen e cols, 1999).

A valorização das alterações anátomo-patológicas no diagnóstico das recidivas deve, portanto, sempre ocorrer à luz das manifestações clínicas e evolutivas dos pacientes.

10.4) Sorologia Anti PGL-I

À microscopia eletrônica, a parede celular do *M. leprae* revela duas membranas: a mais externa de peptogluanas e uma interna de lipopolissacarídeos. A camada extensa do bacilo é composta por espessa membrana (20µm) de PGL-I, que consiste em um trissacarídeo imunogênico

espécie-específico, ligado ao fenol-dimicocerosil-ftiocerol e ácidos micólicos (Sampaio, 1998).

Baseada na especificidade deste antígeno, a pesquisa de anticorpos contra o PGL-I pode ser utilizada como marcador de infecção assintomática, diagnóstico precoce da doença e controle da cura (Stefani e cols, 1998). Saad e cols (1991) propuseram que a associação do teste de Mitsuda e sorologia anti PGL-1 pode ser útil na busca ativa e precoce de casos novos em populações de alto risco; isto porque identificaram dois contactantes dentre 17, com Mitsuda negativo e níveis altos de anti PGL-1, que posteriormente adoeceram (HDV e HI).

O espectro imunológico do hospedeiro frente ao *M. leprae* caracteriza-se por uma imunidade celular mais forte no polo tuberculóide, que vai declinando gradualmente até o polo virchowiano. Neste último, a imunidade celular é defeituosa (Ramos e cols, 1989).

Virchowianos apresentam ativação da resposta humoral, com níveis elevados de anti-PGL-I, que refletem a acentuada carga bacilar destes pacientes (Talhari e Neves, 1997). A maior produção de anticorpos contra o PGL-I nos MB, também foi evidenciada por vários autores (Saad e cols, 1990; Saad e cols, 1991; Stefani e cols., 1998; Wu e cols, 1999; Bühner-Sékula e cols, 2000; Bühner-Sékula e cols, 2001; Wu e cols, 2002).

Após avaliarem 12 técnicas de imuno-ensaio, Wu e cols (1999) concluíram que o melhor método para investigação de anti PGL-I no soro seria a técnica do ND-ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), que utiliza como substrato o epítipo dissacarídeo imunodominante do PGL-I, ligado à albumina sérica bovina (antígeno semi-sintético, chamado ND-O-BSA).

Bührer-Sérkula e cols (1998) desenvolveram uma técnica rápida de pesquisa de anti PGL-I, baseada no uso de “dipsticks”, com boa aplicabilidade no campo. O “dipstick” possui 2 bandas: uma banda com o epítopo dissacarídeo imunodominante do PGL-I ligado à albumina sérica bovina e uma banda controle com anticorpos anti-IgM humanos, que se ligam a moléculas de IgM no soro. O reagente que detecta a IgM consiste de um anticorpo monoclonal anti-IgM humano. Os “dipsticks” são umedecidos com água destilada por 15 segundos e depois incubados durante 1 hora com 0,2 ml do reagente e 4µl do soro. O resultado é positivo quando surgem 2 bandas coradas. Houve concordância de 87,6% quando comparados com a detecção de IgM pelo método ND- ELISA.

O uso do “dipstick” associado ao número de lesões pode aumentar a sensibilidade de 85% do diagnóstico clínico, para 94% na classificação entre PB e MB (Bührer-Sérkula e cols, 2000).

Recentemente, Oskam e cols (2003) aperfeiçoaram a técnica de pesquisa de anticorpos IgM anti PGL-1, com a realização de um teste de fluxo lateral (“ML flow test”), capaz de detectá-los em 10 minutos.

Existe uma correlação significativa entre forma clínica, IB e o nível dos anticorpos (Wu e cols, 1999; Wu e cols, 2002). Segundo Oskam e cols (2003), a maior parte dos MB é soropositiva (75 a 100%), enquanto cerca de 15 a 40% dos PB apresentam anticorpos detectáveis. Cerca de 50% dos casos de H neural são soropositivos (Oskam e cols, 2003). Segundo Jayapal e cols (2001), a utilidade do anti PGL-I em diagnosticar casos HI, HT e HDT é limitada.

Pacientes com alta carga bacilar e conseqüentemente, maior nível de anti PGL-I, apresentam um maior risco de recidiva (Bührer-Sérkula e cols, 2001). Num acompanhamento de 3 anos de 666 pacientes curados com sulfonoterapia, o risco cumulativo de recidiva foi de 13,7% entre os soropositivos, e 0,4% nos negativos (Wu e cols, 2002).

O nível dos anticorpos tanto dos PB, quanto dos MB, diminuí durante o tratamento, mostrando uma correlação com a redução da carga bacilar. Um novo aumento destes anticorpos pode indicar recidiva (Wu e cols, 2002). O aumento de anti PGL-I pode preceder sinais clínicos de recidiva, e com isso indicar a necessidade de outros exames complementares que auxiliem no diagnóstico (Chin-A-Lien e cols, 1992).

Parece não haver modificação dos níveis de anti PGL-1 nas reações. Pacientes novos que desenvolvem o primeiro episódio de reação tipo 1 ou 2 na época do diagnóstico, exibem o mesmo nível e resposta de anti PGL-I, que os os casos de hanseníase sem reação, quando pareados por idade, sexo e IB (Stefani e cols, 1998).

10.5) Detecção do DNA do *M. leprae* pela reação em cadeia da polimerase (PCR)

Enquanto as técnicas de coloração para evidenciar o bacilo necessitam de 10^4 organismos por grama de tecido (Shepard e cols, 1968), a técnica de PCR é específica e capaz de detectar 10 a 100 bacilos numa biópsia cutânea (Job e cols, 1997; Torres e cols, 2003). Hartskeerl e cols (1989) encontraram um poder de detecção de 1 a 10 bacilos, quando sondas do tipo S13 e S 62 foram usadas para

identificar a seqüência nucleotídica do gene atribuído ao antígeno 36-kDa do *M.leprae*.

A técnica de PCR é capaz de aumentar em 5 a 6 vezes o achado do bacilo nas amostras teciduais dos paucibacilares (Job e cols, 1997). Pode também ser útil no diagnóstico diferencial das neuropatias inflamatórias, principalmente diante da forma neural pura paucibacilar, na qual a microscopia óptica pode não evidenciar o bacilo (Chemouilli e cols, 1996).

A pesquisa do *M. leprae*, através da PCR nos swabs nasais de indivíduos assintomáticos, pode ser utilizada como um meio de estudar a transmissão da hanseníase, e descobrir a participação das infecções subclínicas na cadeia epidemiológica (Jadhav e cols, 2001).

A grande questão no emprego da PCR no diagnóstico das recidivas é que a amplificação do DNA pode ser de bacilos mortos, remanescentes da primeira doença (Santos e cols 2001; Torres e cols, 2003).

Num estudo recente, encontrou-se o bacilo pela técnica de PCR em 54% de 38 pacientes com HI, tratados com PQT-PB (21) ou PQT-MB (17), avaliados respectivamente 6 e 4 anos depois. Realizou-se PCR em 90 amostras (47 PB e 43 MB) colhidas do folículo piloso, sangue, secreção nasal, linfonodo e biópsia de pele. A positividade foi maior no sangue. Apesar destes resultados, não havia sinais clínicos de recidiva. Entretanto, a meia vida curta dos fagócitos sanguíneos e o longo período de incubação destes casos, podem sugerir que os bacilos são viáveis e representam uma infecção sub-clínica. Este fato mostra que os resultados da PCR devem sempre ser correlacionados à clínica e usados apenas

para confirmação dos casos difíceis de diagnosticar com as técnicas convencionais (Santos e cols, 2001).

A técnica da PCR quantitativa pode ser um instrumento útil no acompanhamento da carga bacilar dos doentes, podendo detectar precocemente um aumento, que alerte para a possibilidade de bacilos viáveis. Apesar disto, existem pacientes MB em que a técnica de PCR ainda é capaz de amplificar material genético do bacilo durante longo tempo após o tratamento, mesmo na ausência de sinais clínicos de recidiva. Desta forma, a PCR não deve ser considerada como teste diagnóstico das recidivas. Novos estudos bem controlados, com inoculação em pata de camundongo, devem se realizados para avaliar a relação entre detecção por PCR e viabilidade do bacilo (Torres e cols, 2003).

10.6) Amplificação baseada na seqüência de ácido nucléico para a detecção do 16rRNA (NASBA RNA)

É um método que avalia a viabilidade da micobactéria, baseado no fato de que o 16S rRNA é diretamente associado à atividade metabólica do bacilo. Neste estudo, a positividade do NASBA RNA foi de 90,4% entre 93 MB não tratados, com IB \geq 2 e 16,7% entre os PB, considerados com IB < 2 (Van der Vliet e cols, 1996).

10.7) Inoculação do *M. leprae* em pata de camundongo imunocompetente

Esta técnica foi originalmente desenvolvida e descrita por Shepard (1960), constituindo-se num dos grandes marcos da história da hanseníase. Este método possibilitou confirmar as suspeitas de resistência e abrir a discussão para o uso de novos medicamentos. Mais de 4 décadas após, em pleno avanço da biologia molecular, observa-se que ainda representa o padrão ouro nos estudos de viabilidade do bacilo (Ebenezer e cols, 2002; Sekar e cols, 2002).

A técnica de Shepard foi regulamentada pela OMS em 1987 (WHO apud Sekar, 2002). Em termos gerais obedece às seguintes etapas:

A) Preparo da amostra tecidual (homogeneizado) para extrair uma quantidade mínima de 1×10^4 *M. leprae*.

B) Inoculação de 1×10^4 *M. leprae* na pata de camundongos controles (dieta normal) e camundongos submetidos a dietas incorporadas com dapsona (0.01%, 0.001%, 0.0001%), rifampicina (0.03%, 0.003%) e clofazimina (0.01% e 0.001%).

C) Contagem dos bacilos na pata de 2 camundongos controles nos 6^o, 8^o, 10^o e 12^o meses, após a inoculação. Critério de multiplicação bacilar: aumento de 10 vezes (1×10^5) do inóculo inicial.

D) Uma vez constatada a multiplicação do bacilo nos controles, inicia-se a contagem do *M.leprae* nas patas dos camundongos submetidos a diferentes drogas e respectivas concentrações.

E) Interpretação dos resultados:

E.1) **Sensível:** Multiplicação apenas nos controles.

E.2) **Resistente:** Multiplicação nos camundongos tratados.

E.3) **Não conclusivo:** Sem multiplicação nos controles.

Resultados não conclusivos são uma limitação inerente aos estudos de inoculação (Sekar e cols, 2002). Possíveis fatores contribuintes são número submínimo do bacilo no inóculo, tendência do *M.leprae* em agrupar-se e a perda do inóculo por disseminação (Levy e cols, 1974).

Apesar da aplicabilidade deste método focar-se nos doentes MB, seu uso já foi avaliado nos PB. Shetty e cols (2001) encontraram resultados sensíveis em 48% das lesões recorrentes de pacientes com HDT, 1 a 13 anos após a alta, independente da evidência do bacilo no inóculo (apenas três casos tinham o bacilo identificado no homogeneizado). Dentre os 25 pacientes deste estudo, houve multiplicação bacilar em 7 dos 12 casos com histopatologia de reação reversa e em 5 de 13 não reacionais.

10.8) Inoculação em pata de camundongo imunossuprimido

Em 1976, Colston e Hilson reportaram pela primeira vez o crescimento do *M.leprae* em pata de camundongo sem pêlos e timo. Esses camundongos são deficientes em células T e extremamente sensíveis à infecção pelo *M.leprae*. Este modelo de inoculação pode detectar 100 bacilos viáveis, entre uma população de 10^8 bacilos mortos. Os bacilos podem crescer até uma carga de 10^{10} por grama tecidual do camundongo (Yawalkar, 2002).

Apesar desta maior sensibilidade, a maior parte da literatura utiliza a técnica tradicional de Shepard (1960), o que possibilita a comparação dos achados.

10.9) Dosagem de adenosina- trifosfato (ATP)

A estimativa do ATP é um indicador bioquímico da viabilidade de diferentes bactérias (Katoch, 1995). A ATP pode ser quantificada por métodos de bioluminescência e mostrar boa correlação quando comparado com a inoculação (Gupta e cols, 2001).

10.10) Diacetato Etidium- Bromide Fluorescente (FDA-EB)

Esta técnica cora os bacilos viáveis em verde (Kvach e cols, 1984). A enzima do *M.leprae* responsável pela coloração verde, não é inativada logo após a morte do bacilo. Desta forma, tem aplicação no diagnóstico das recidivas, se houver avaliação de amostras seqüenciais (Katoch, 1995).

10.11) Outros métodos

O LAMMA (Laser Microprobe Mass Analysis) é uma técnica dispendiosa que utiliza um laser específico capaz de determinar a viabilidade do bacilo (Seydel e Linder, 1986). Não há valorização do seu uso, descrita na literatura subsequente. Alguns marcadores da viabilidade, baseados no substrato metabólico dos macrófagos já foram propostos, também sem repercussão (Gupta e cols 2001).

11) TRATAMENTO DAS RECIDIVAS

Segundo Vijayakumaran (1996), as recidivas PB devem ser tratadas com PQT-MB. Entretanto, o Ministério da Saúde baseado nas normas da OMS,

preconiza que o tratamento das recidivas siga as mesmas regras da PQT de casos novos (Brasil, 2002).

12. RECIDIVA NOS DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMENTO

12.1) Era pré - quimioterapia sulfônica

No período anterior ao uso da sulfonoterapia, muitos compostos químicos inespecíficos como os arsenicais, antimônio e iodeto de potássio foram utilizados experimentalmente (Oliveira, 1997). Em 1854 Mouat registrou o primeiro caso de sucesso terapêutico na hanseníase, baseado em chaulmoogra (Mouat *apud* Oliveira, 1997). Nesta fase, destaca-se que a chaulmoogra foi o esquema oficial mais adotado em diversos países. Em 1926, Ramos e Silva classificou os tratamentos da hanseníase em adjuvantes externos (fricções oleosas, neve carbônica e até radioterapia), meios biológicos (soros e vacinas) e quimioterápicos, como o óleo de chaulmoogra e derivados (Ramos e Silva *apud* Oliveira, 1997).

Apesar do grande uso, vários estudos constataram a baixa eficácia da chaulmoogra (Ramos e Silva *apud* Oliveira, 1997; Jacobson *apud* Oliveira, 1997; Hollman, 1992).

No Brasil, Bechelli e Rotberg (1946) estudaram 2201 pacientes tratados com chaulmoogra, encontrando recidiva em 54% dos virchowianos, 10% dos tuberculóides e 18% dos indeterminados (Bechelli e Rotberg, 1946).

12.2) Era da monoterapia sulfônica

A quimioterapia sulfônica surgiu no início da década de 40, trazendo inicialmente muito otimismo. O primeiro estudo da experiência sulfônica no Brasil também mostrou resultados favoráveis, após o acompanhamento de 1287 pacientes (847 HV), durante 4 anos e meio (de Souza Lima, 1948).

No primeiro simpósio da experiência brasileira com a sulfonoterapia, destacou - se que a redução do índice baciloscópico, nos casos de HV avançada, atinge um ápice na curva de queda no 3º ano de tratamento e vai declinando lentamente, durante 5 anos. Nos tecidos, esta queda, ocorre por etapas. Inicialmente surge a desagregação das globias, permanecendo os bacilos esparsos e modificados, para depois predominarem as granulações, que vão decrescendo até poeira bacilar e finalmente negativação (Rabelo, 1942).

No início da década de 50, surgiram os primeiros casos de recidiva após a sulfonoterapia. (Erickson, 1951; Lowe *apud* Oliveira, 1997). Rodrigues (1958) detectou taxa de recidiva de 4,4% em 1125 pacientes acompanhados durante 3 a 10 anos, após a negativação (Rodrigues *apud* Oliveira, 1997). No Brasil, Quagliato e Berquó (1970) observaram um coeficiente cumulativo de recidiva de 18,9%, em 473 doentes, com seguimento de até 9 anos e meio (Quagliato e cols, 1961).

Em 1966, a OMS preconizou que o tratamento dos multibacilares fosse efetuado até 5 anos após a negativação baciloscópica (WHO, 1966). Em 1970, a OMS recomendou que após a inatividade clínica e baciloscópica, a dapsona continuasse durante 1 ano e meio para os tuberculóides, 3 anos para os indeterminados e pelo menos 10 anos no caso dos dimorfos e virchowianos

(WHO, 1970). No Brasil, estas orientações foram regulamentadas a partir de 1976 (Brasil, 1976).

Os relatos de sulfonoresistência aumentaram na metade da década de 70 e puderam ser comprovados em alguns estudos, pela técnica da inoculação em pata de camundongo, desenvolvida por Shepard em 1960 (Waters e cols, 1974; Pearson e cols, 1975).

Em 1980, a própria OMS distanciou-se do conceito de cura, ao ter orientado que os pacientes lepromatosos continuassem com a dapsona durante toda a vida, até que maiores evidências existissem sobre a eficácia de uma terapia combinada (Becx-Bleumink, 1992).

No Brasil, Talhari e cols (1985, 1986) detectaram casos de sulfonoresistência secundária e primária, evidenciando laboratorialmente 6 casos (Talhari e cols, 1985). Pandian e cols (1991), detectaram um risco global de recidiva de 5/1000 pessoas-ano, num estudo retrospectivo de 14625 pacientes não virchowianos, liberados da monoterapia sulfônica, no período de 1968 a 1985, com acompanhamento de até 15 anos. Becx-Bleumink (1992) acompanhou 1081 paucibacilares e 1123 multibacilares liberados do tratamento, durante um período médio de 6,6 anos. Encontrou uma taxa bruta de recidiva de 4,1% ou 7,2 por 1000-pacientes-ano nos PB, e 13,2% ou 24,8 por 1000 pacientes-ano nos MB. Segundo este autor, existia grande suspeita de resistência à sulfona em 40,4% das recidivas multibacilares.

12.3) Era da poliquimioterapia (2 medicamentos): sulfona associada à rifampicina

No Brasil, De Souza Lima e Opromolla (1963) estudaram os primeiros resultados do uso terapêutico da rifampicina na hanseníase (De Souza e Lima *apud* Oliveira, 1997). Em 1972, Shepard e cols constataram a atividade bactericida rápida da rifampicina (Shepard, 1972).

A associação da rifampicina a dapsona, conhecida no Brasil como esquema da Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária (DNDS), foi difundida na rede de saúde pública a partir de 1978. Entretanto, a sistematização só ocorreu na maioria dos estados no início dos anos oitenta (Oliveira, 1997). Consistia no uso diário de dapsona (100mg/dia) e acréscimo de rifampicina (600mg/dia), nos três primeiros meses do tratamento MB. Desde que cumprissem os critérios de inatividade clínica e também baciloscópico (2 anos com IB negativo) no caso dos MB, os pacientes PB e MB recebiam altas medicamentosas após dois e cinco anos de tratamento, respectivamente. Em seguida, os PB eram mantidos durante dois anos sob vigilância (exame dermatoneurológico anual), e os MB por cinco anos (Brasil, 1989).

Na China, de 1978 a 1985, a rifampicina era fornecida para todos os doentes, uma vez ao mês, na dose de 600mg, até a cura clínica, baciloscópica e histopatológica. Num estudo retrospectivo deste esquema chinês, houve 5,7% de recidiva entre os multibacilares e 4,2% nos PB (Li e cols, 2001).

12.4) Era da Poliquimioterapia (3 medicamentos): Rifampicina, dapsona e clofazimina, até negatificação baciloscópica

Em 1982, a OMS introduziu a poliquimioterapia baseada na associação de rifampicina, dapsona e clofazimina. O esquema paucibacilar proposto era de 600mg/mês de rifampicina e 100mg/dia de dapsona, durante seis meses. O esquema multibacilar consistia na dose mensal supervisionada de rifampicina/600mg e clofazimina/300mg e uso diário de dapsona/100mg e clofazimina/50mg, até a negatificação baciloscópica, com um período mínimo de 2 anos (WHO, 1982).

Becx-Bleumink (1992) destaca que até aquele momento, a maior parte dos estudos sobre recidiva era relacionada aos doentes paucibacilares. Nestes estudos, observavam-se diferentes critérios de recidiva e seleção dos pacientes, e até mesmo, modificações da duração do esquema PQT-PB. Este fato dificultava a comparação dos resultados. Diante desta falta de padronização, Becx-Bleumink (1992) estudou as recidivas notificadas de 3065 pacientes PB e 2379 MB que completaram este esquema, no período de 1983 a 1988. Após um período médio entre alta e recidiva de 6,1 anos para os PB e 4,7 para os MB, 34 recidivas foram registradas entre os PB e 24 entre os MB. Entretanto, após a avaliação minuciosa destes casos, apenas 16 dos PB e nenhum dos MB tinham evidências claras para o diagnóstico. Concluiu que uma valorização exagerada de aspectos histopatológicos foi considerada entre os PB, sabendo-se que não existem critérios seguros para diferenciá-los dos estados reacionais, e que os granulomas podem persistir durante longo tempo. Em relação aos multibacilares, houve atenção insuficiente à busca do bacilo viável, e valorizou-se a positividade

baciloscópica, sem compará-la cuidadosamente com o IB do início e de durante o tratamento.

Kishore e Shetty (1995) acompanharam o tratamento de 60 pacientes multibacilares e observaram que o tempo mínimo para a negativação baciloscópica foi de 1 ano e o máximo de 6,75 anos, com média de 3,75. A média da redução do índice baciloscópico foi de 0,67 ao ano. Em 95% dos casos, o último local a negativar foi o lóbulo da orelha. O uso prévio de dapsona (monoterapia) ou de prednisolona durante os estados reacionais não influenciaram a queda bacilar. Não encontraram recidiva, num período médio de acompanhamento de 2,83 anos.

Recentemente dois estudos avaliaram este esquema: 1) Girdhar (2000) encontrou 12 recidivas num acompanhamento de 1085.46 pessoas-ano, cuja taxa de recidiva foi 1.10/100pacientes-ano; 2) Shaw (2003) não detectou recidiva em 18 pacientes, num acompanhamento de 466 pessoas-ano (13.7 ± 1.4 anos por doente).

12.5) Era da Poliquimioterapia (3 medicamentos): Rifampicina, dapsona e clofazimina, em doses fixas

Em 1993, a OMS recomendou a duração fixa da PQT em 2 anos para os multibacilares, abandonando assim a necessidade de continuar até a negativação baciloscópica (WHO, 1993).

A partir desta nova recomendação, observa-se que o conceito de cura é atingido ao término da PQT. Este fato possibilitou, em meados da década de 90,

um aumento dos estudos de coortes de tratamento com estes esquemas, principalmente no caso dos multibacilares.

Em 1994 a OMS avaliou mediante a distribuição de um questionário para programas selecionados de diferentes países, informações sobre as coortes dos pacientes que iniciaram a PQT entre 1982 e 1990. Observou-se um risco cumulativo de recidiva baixo entre os PB e MB (Tabela 4). Em comparação com a monoterapia sulfônica, o risco foi 10 vezes menor. Não houve detalhamento dos critérios de recidiva utilizados neste questionário (WHO, 1994).

Jamet e cols (1995) detectaram a mais alta taxa de recidiva da PQT-dose fixa encontrada na literatura. Encontraram 7 casos de recidiva em 35 pacientes acompanhados (Tabela 4). Todos os pacientes foram hospitalizados até o término da PQT. Após a alta, os pacientes foram acompanhados clinicamente e foram realizadas baciloscopias nos mesmos locais prévios. Também houve análise da sulfonúria, a fim de garantir o não uso da dapsona, após a alta. Neste estudo a recidiva foi muito mais freqüente entre os doentes com IB inicial $\geq 4,0$ (valor $p < 0,001$). Desta forma, recomendou o tratamento destes doentes durante 4 anos. A técnica da inoculação na pata de camundongo foi realizada em 4 doentes. Todos eram sensíveis à clofazimina e rifampicina. A resistência à dapsona foi comprovada em 3 pacientes.

Shen (1996) sugeriu que a alta taxa de recidiva do estudo de Jamet e cols (1995), poderia ser devido ao tratamento irregular ou à falsa ingestão dos comprimidos pelos pacientes, e ao uso crônico (prévio) de dapsona, induzindo o surgimento de bacilos persistentes. O restante da literatura não observa esta

relação da dapsona com o fenômeno da persistência bacilar. Li e cols (1997) não encontraram associação entre uso anterior de monoterapia sulfônica e maior taxa de recidiva após o término da PQT.

Jesudasan e cols (1996) não encontraram recidiva em 34 pacientes MB, com IB inicial médio de 3,4 (Tabela 4). A queda do índice baciloscópico foi de 0,85 /ano, nos dois primeiros anos. Ao final de 4 anos de acompanhamento, a média do IB foi de 0,1. Queda semelhante, de 0,7/ano foi considerada por Li e cols (1997).

Carsalade e cols (1997) não encontraram recidiva em 21 pacientes PB e 35 MB, que utilizaram rifampicina diariamente durante a PQT (acompanhamento médio de 34 meses/paciente). A queda do IB foi de 1,1 no 1º ano, 0,9 no 2º ano e; 0,3 em diante. Observou significância estatística da reação reversa acelerando, e do eritema nodoso retardando a queda do IB.

Gallo e cols (1997) não detectaram recidiva em 70 doentes MB, submetidos à PQT MB, com seguimento total de 1.897 / pacientes-ano (média de 39.7 ± 19.47 meses).

Girdhar e cols (2000) encontraram uma taxa de recidiva maior entre os doentes tratados com PQT dose fixa, principalmente naqueles com IB inicial ≥ 4 , quando comparados com a PQT até a negatificação do IB. Desta forma, recomendou que a PQT fosse mantida até a negatificação baciloscópica para estes doentes de IB inicial ≥ 4 .

Shaw e cols (2000) encontraram apenas 1 recidiva em 46 pacientes com IB inicial alto (média de $3,79 \pm 0,55$), porém não afastaram a possibilidade de

reinfecção, pois o período de incubação foi longo (13 anos) e o doente provinha de área endêmica.

Gebre e cols (2000) também não detectaram recidivas entre os 40 casos suspeitos (6%), dos 502 doentes (57 destes, com IB inicial $\geq 4,0$). As suspeitas de recidiva nos PB foram afastadas, após a melhora com uso de corticosteróides. A repetição das baciloscopias, com os respectivos índices morfológicos e inoculação de dois casos não confirmaram os casos MB.

Gallo e cols (2000) não encontraram padrão de multiplicação bacilar, pela técnica da inoculação, nas amostras de 21 pacientes que completaram a PQT 24 doses. Nery e cols (2002) diagnosticaram apenas três casos de recidiva (2PB e 1 MB), em 1584 pacientes tratados com PQT dose fixa, no período de 1986 a 2000. Todos foram detectados após longo período de alta.

Maroja e cols (2002) identificaram 226 casos de recidiva, representando 0,95% dos casos tratados com PQT, entre 1982 e 2001. O período médio entre alta e recidiva foi de 4 anos para os PB e 7 anos para os MB. Houve piora do grau de incapacidade física em 32,6% dos casos.

Até o momento, não há estudos prospectivos concluídos, de longo tempo de acompanhamento, sobre o esquema de PQT fixa em 12 doses.

As tabelas 3 e 4 resumem os principais achados de alguns estudos da PQT. Observa-se uma predominância dos estudos de coorte, mais adequados à pesquisa das recidivas. Constata-se também uma variação do indicador epidemiológico dos resultados.

TABELA 3: ESTUDOS DA PQT DE 1990 A 1997

Autor	Ano	Esquema	Tipo de estudo	População	Acompanhamento	Taxa de recidiva
Grugni e cols	1990	PQT até negativação	Coorte	1509 PB	6 meses a 5 anos	5,63% (taxa bruta) ou 17,5/1000 pessoas-ano
Becx-Bleumink	1992	PQT até negativação	Transversal	3065 PB 2379 MB	1983 a 1988	1,0/1000 pessoas-ano PB zero MB
OMS	1994	PQT fixa	Coorte	51553 PB 20141 MB	9 anos	1,07% PB (R. Cumulativo) 0,77% MB (R. Cumulativo)
Jamet e cols	1995	PQT fixa	Coorte	34 MB	72,7 ± 17,3 meses	3,3/100 pessoas-ano
Vijayakumaran	1996	PQT	Transversal	4000 PB	Não especifica	2,1% (taxa bruta)
Jesudasan e cols	1996	PQT fixa	Coorte	34 MB	4 anos	zero
Li e cols	1997	PQT fixa	Coorte	2326 PB 5981MB	5 anos 9 a 10 anos	0,55/1000 pessoas-ano PB 0,15/1000 pessoas-ano MB
Oliveira*	1997	PQT fixa	Coorte	224 MB	6082 pessoas-ano	0,33/100 pessoas ano

* Estudo brasileiro; R. Cumulativo: Risco cumulativo.

TABELA 4: ESTUDOS DA PQT DE 2000 A 2003

Autor	Ano	Esquema	Tipo de estudo	População	Acompanhamento	Taxa de recidiva
Girdhar e cols	2000	PQT fixa	Coorte	260 MB	377 ± 0,82 ano ou 980,2 pessoas-ano	2,04/100 pessoas-ano
Shaw e cols	2000	PQT fixa	Coorte	46 MB	9,26 ± 2,98 anos	2,2% (taxa bruta) ou 0,23/100 pessoas-ano
Gebre e cols	2000	PQT fixa	Coorte	246 PB 256 MB	4,1 anos PB 4,3 anos MB	Zero PB Zero MB
Maroja e cols*	2002	PQT	Transversal	23789 (PB+ MB)	1982 a 2001	0,95 % (taxa bruta)
Nery e cols	2002	PQT fixa	Transversal	1584 (PB+ MB)	1986 a 2000	0,18% (taxa bruta)
Biswas e Monda	2002	PQT fixa	Coorte	305 MB	5 anos	zero
Haldar e cols	2003	PQT fixa	Caso-controle	102 PB 26 MB	24,5 meses PB 32,3 meses MB	1,71/1000 pessoas-ano PB 0,76/1000 pessoas-ano MB
Shaw e cols	2003	PQT até negativação	Coorte	18 MB	13,7 ± 1,4 ano ou 466 pessoas-ano	Zero

* Estudo brasileiro

1) OBJETIVO GERAL

Estudar a magnitude e as características dos casos de recidiva de hanseníase, no município de Duque de Caxias, no período de 1990 a 2003.

2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.1) Conhecer a taxa bruta de recidiva do Município de Duque de Caxias.

2.2) Validar os casos de recidiva, identificados pelo modo de entrada no registro ativo, do banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias (artigo/anexo 1).

2.3) Caracterizar os casos de recidiva quanto a exame dermato-neurológico, baciloscópico, histopatológico.

2.4) Dosar anti PGL-1 e realizar inoculação em pata de camundongo nas recidivas recentes ainda não tratadas.

1ª Etapa: Pesquisa operacional de validação de dados secundários

Foi realizado um levantamento dos casos de recidiva registrados no banco de dados da Secretaria Municipal de Duque de Caxias e a análise dos respectivos prontuários. Consideraram-se todos os casos de hanseníase registrados como residentes em Duque de Caxias no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2001, coincidindo com a introdução da PQT dose fixa. A variável adotada foi o modo de entrada como recidiva (em porcentagem) no registro ativo do arquivo central e comparada com as informações dos prontuários dos respectivos pacientes no registro local. Os critérios de recidiva utilizados foram os do Ministério da Saúde publicados no ano 2000 (pág.16).

2ª Etapa: Estudo da série de casos de recidiva

Foram incluídos todos os casos de recidiva evidenciados na primeira etapa do estudo (1990 a 2001) e os casos diagnosticados mais recentemente (notificados de janeiro de 2002 até setembro de 2003). Seguiu-se a descrição destes, quanto à forma clínica, nº de lesões, nº de nervos acometidos, grau de incapacidade física, IB (inicial, alta e recidiva) e histopatologia. Realizou-se a inoculação em pata de camundongo, do material obtido por biópsia cutânea, de casos MB recentes, ainda não tratados. A dosagem de anticorpos IgM anti-PGL1

foi realizada em casos recentes, não tratados, ou no início de tratamento (até o 3º mês).

A pesquisa de anticorpos IgM anti- PGL-1 foi realizada pela técnica ELISA e utilizou o antígeno natural (PGL-1). O “*cut off*” foi de 0,22 unidades de absorbância. Os resultados foram expressos da seguinte forma: negativo (menor que 0,22); positivo, com nível intermediário de anticorpos (0,22 a 0,5); positivo, com alto nível de anticorpos (maior que 0,5).

A técnica de inoculação utilizada foi a desenvolvida por Shepard (1960) e já descrita anteriormente (pág. 41).

Ao final das duas etapas, calculou-se a taxa bruta de recidiva entre todos que receberam alta, até a data de entrada do último paciente (setembro de 2003).

RECURSOS HUMANOS

O próprio pesquisador, auxiliado pela gerência médica do programa de controle de hanseníase de Duque de Caxias, foi responsável pela coleta e análise dos dados.

O projeto contou com o apoio do Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias e também com a retaguarda do ambulatório de hanseníase e Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Recebeu suporte da Fundação Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) para a dosagem de anti-PGL1 e do Instituto Lauro de Souza Lima para a inoculação experimental.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

O Comitê de ética em pesquisa do Hospital Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro aprovou este estudo, conforme CEP-MEMO-nº 189/03.

De 1990 a 2001, 3112 casos de hanseníase foram notificados no município de Duque de Caxias. De acordo com o modo de entrada no registro ativo, 6,1% (191 pacientes) dentre os 3112 eram casos de recidiva. A validação dos dados secundários nesta primeira etapa corrigiu o modo de entrada como recidiva, de 6,1% para 0,35%, ou seja, apenas 11 dos 191 preencheram os critérios de recidiva do Ministério da Saúde do ano de 2000 (Anexo 1). Esta discordância entre os prontuários e o banco de dados pode ser proveniente de um erro de digitação, pois a maioria dos 191 casos (91,6%) foi notificada com a ficha antiga, que não tinha a variável modo de entrada (Anexos 2 e 3).

No período de janeiro de 1990 até setembro de 2003, houve 3105 altas por cura (esquema DNDS e PQT juntos), sendo que 1576 eram PB e 1529 MB. Não foi possível, através do banco de dados, identificar exclusivamente o número de altas de pacientes tratados com o esquema da DNDS. Foram identificados 20 casos de recidiva (14 MB e 6 PB). A taxa bruta de recidiva foi de 0,64%, ou seja, 20 casos em 3105 altas por cura. Destes casos, 11 foram provenientes da revisão do banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias (período de 1990 a 2001) e 9 casos recentes, diagnosticados até setembro de 2003.

1) Descrição do quadro clínico e laboratorial iniciais dos casos de recidiva

Dos 20 casos, 12 (60%) eram do sexo masculino e 8 (40%) do sexo feminino. Observa-se que 7 casos tiveram tratamento inicial com o esquema DNDS (multibacilar), 2 com DNDS-MB seguido de PQT-MB e 11 com esquema PQT (5 MB e 6 PB).

1.1) Grupo tratado com o esquema da DNDS

Dentre os 7 pacientes tratados com o esquema DNDS, prevaleceu a forma de HV (71,4%). A duração do uso da dapsona variou de 5 a 12 anos. Um dos pacientes com HI apresentava menos de 5 lesões cutâneas, porém o teste de Mitsuda era negativo. O acometimento neural inicial foi relatado no prontuário de apenas 3 casos de HV, que tinham 2 nervos espessados. Somente dois pacientes já exibiam incapacidade física ao diagnóstico inicial (Tabela 5).

Em todos os casos foi realizada a baciloscopia e/ou histopatologia, exceto em um paciente, cujo diagnóstico foi essencialmente clínico. A baciloscopia inicial foi positiva em 3 casos, negativa em 2 e não realizada em 2 pacientes. Todos os 3 casos em que a histopatologia foi realizada, houve concordância com o diagnóstico clínico (Tabela 5).

Não houve mudança do grau de incapacidade física na alta. Os critérios de alta para o esquema DNDS foram preenchidos em todos os casos. Somente o paciente ORS, tinha casos de hanseníase na família (dois irmãos).

TABELA 5: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS INICIAIS DOS PACIENTES TRATADOS COM O ESQUEMA MB DA DNDS

Paciente	Sexo	Idade ao diagnóstico inicial	Diagnóstico clínico	Nº de lesões	Nº de nervos acometidos	Grau de incapacidade física inicial	IB inicial	IB alta	Histopatologia	Duração do tratamento
ACVH	M	16 anos	HV	Infiltração difusa	Sem relato	0	Negativo	Negativo	HV	10 anos
RHS	M	26 anos	HV	Infiltração + hansenomas	2	2	NR	Negativo	HV	7 anos
ORS	M	21 anos	HV	Infiltração + hansenomas	2	0	Positivo (IB não descrito)	Negativo	NR	12 anos
LRC	F	32 anos	HV	Infiltração + hansenomas	Sem relato	Sem relato	Positivo (2,0)	Negativo	NR	10 anos
RVP	M	13 anos	HV	Infiltração difusa	2	1	Positivo (1,5)	Negativo	NR	5 anos
JJC	M	55 anos	HI	> 5 Lesões	Sem relato	0	NR	Negativo	NR	5 anos
SMAR	F	23 anos	HI (Mitsuda negativo)	< 5 Lesões	Sem relato	0	Negativo	Negativo	HI	10 anos

NR: Não realizado

1.2) Grupo tratado com PQT-MB

No grupo tratado inicialmente com PQT-MB, também predominou a forma de HV. Dois casos de HV receberam sulfonoterapia antes da primeira PQT: o paciente AMC teve um longo período (16 anos) de uso irregular de dapsona e o paciente WC usou-a regularmente por 7 anos. Um dos pacientes de HV apresentava eritema nodoso na 1ª consulta. O único caso de HI tinha menos de 5 lesões e o teste de Mitsuda era negativo. O nº de nervos afetados estava descrito no prontuário médico de 4 pacientes: 3 casos de HV com 2 nervos acometidos e 1 caso de HI sem envolvimento neural. Somente 3 pacientes já apresentavam incapacidade física ao diagnóstico inicial (Tabela 6).

A baciloscopia inicial foi positiva em 6 pacientes e negativa no caso de HI. Dentre os 5 casos de HV, 2 apresentavam IB inicial $\geq 4,0$ e o IB médio foi de 3,5. Nos 5 casos em que a histopatologia foi realizada houve concordância com a forma clínica (Tabela 6).

Somente o paciente AMC reiniciou a 1ª PQT, devido à irregularidade do tratamento. O restante do grupo completou regularmente a 1ª PQT. O IB da alta foi negativo em 4 pacientes, não realizado em 2 e positivo somente em 1 caso (1,0/ bacilos granulosos). Não houve mudança do grau de incapacidade física na alta. Somente dois pacientes (JGN e NRS) tinham casos de hanseníase na família.

TABELA 6: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS INICIAIS DOS PACIENTES TRATADOS COM PQT-MB

Pacientes	Sexo	Idade ao diagnóstico inicial	Diagnóstico clínico	Nº de lesões	Nº de nervos acometidos	Grau de incapacidade física inicial	IB inicial	IB alta	Histopatologia
1) AMC*	F	22	HV	Infiltração difusa	2	2	Positivo (2,0)	Negativo	HV
2) WC**	M	44	HV	Infiltração, EN e numerosas placas simétricas	2	1	Positivo (valor NR)	Negativo	HV
3) JGN	M	46	HV	Infiltração + hansenomas	Sem relato	0	Positivo (5,0)	NR	HV
4) DJS	M	38	HV	Infiltração+ numerosas placas simétricas	2	1	Positivo (4,0)	Negativo	HV
5) NRS	M	62	HV	Infiltração + hansenomas	Sem relato	0	Positivo (3,0)	Positivo B. granuloso (1,0)	HV
6) MFN	F	26	HDD	1 lesão foveolar	Sem relato	0	Positivo (2,0)	Negativo	NR
7) SGA	M	42	HI	< 5 lesões (Mitsuda Negativo)	zero	0	Negativo	NR	NR

* Uso irregular de dapsona por 16 anos, antes da PQT; ** Uso irregular de dapsona por 7 anos, antes da PQT;

F: Feminino; M: Masculino; B. granuloso: bacilos granuloso; NR: não realizado

1.3) Grupo tratado com PQT-PB

Dentre os pacientes tratados com PQT-PB, houve predomínio do sexo feminino e da forma clínica de HI. Apenas 1 caso tinha mais de 5 lesões. Somente um paciente apresentava comprometimento neural descrito. No início do tratamento, todos tinham grau zero de incapacidade física e IB negativo (Tabela 7).

O exame histopatológico foi realizado em 4 pacientes com concordância clínica em apenas 2 casos (NMS e JBC). Apenas o paciente com mais de 5 lesões teve IB realizado na alta, que foi negativo. Não houve mudança do grau de incapacidade física na alta. Não havia familiares com hanseníase (Tabela 7).

TABELA 7: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS INICIAIS DOS PACIENTES TRATADOS COM PQT-PB

Pacientes	Sexo	Idade ao diagnóstico	Diagnóstico clínico	Nº de lesões	Nº de nervos acometidos	Grau de incapacidade física inicial	IB inicial	IB alta	Histopatologia
1) AG	F	58	HT	< 5	Sem relato	0	Negativo	NR	NR
2) NMS	F	34	HT	< 5	2	0	Negativo	NR	HT
3) CPS	F	65	HI	< 5	Zero	0	Negativo	NR	NR
4) JSO	M	27	HI	< 5	Sem relato	0	Negativo	NR	HT
5) JBC	M	48	HI	< 5	Zero	0	Negativo	NR	HI
6) ASS	F	44	HI	> 5 lesões	Sem relato	0	Negativo	Negativo	HT

F: Feminino; M: Masculino; NR: Não realizado

2) Evolução clínica até o diagnóstico da recidiva

Durante o tratamento com o esquema da DNDS, apenas 1 caso de HV e 2 de HI tiveram reação. No período do tratamento com PQT-MB, 1 dos 3 casos de HV e os 2 casos dimorfos apresentaram reação. Durante a PQT-PB, 2 dos 6 casos manifestaram reação. Apenas o caso nº 20 ainda tratava a reação na época da alta (Tabelas 8 e 9).

Após a alta, somente 1 paciente do esquema DNDS apresentou reação (tipo 2 e tardia), tratada com talidomida durante 5 meses, antes do diagnóstico da recidiva. Após o término da PQT, 7 pacientes tiveram reação (4 tardias). O tempo médio de uso do corticóide pós PQT foi de 21,8 meses (mínimo de 4 e máximo de 92 meses); apenas 2 pacientes usaram talidomida, com duração de 8 e 11 meses (Tabelas 8 e 9). Em todos os pacientes o nº de consultas após a alta foi proporcional ao tempo de tratamento das reações, exceto o caso nº 4. Este último desenvolveu mal perfurante plantar dois anos antes de sua primeira reação.

TABELA 8: EVOLUÇÃO CLÍNICA ATÉ A RECIDIVA DO GRUPO TRATADO COM O ESQUEMA DA DNDS

Paciente	Forma clínica	Reação durante 1o tratamento	Reação após alta	Início da reação após alta	Duração da Talidomida após alta	Nº de consultas entre alta e recidiva
1. ACVH	HV	Não	Não	-	-	1
2. RHS	HV	Não	Não	-	-	1
3. ORS	HV	Tipo2 + neurite	Não	-	-	1
4. LRC	HV	Não	Tipo 2	11º ano	5 meses	21
5. RVP	HV	Não	Não	-	-	1
6. JJC	HI	Tipo 2	Não	-	-	1
7. SMAR	HI	Tipo 2 + neurite	Não	-	-	1

FIGURA 1: FAIXA ETÁRIA AO DIAGNÓSTICO INICIAL E NA RECIDIVA DO GRUPO DNDS

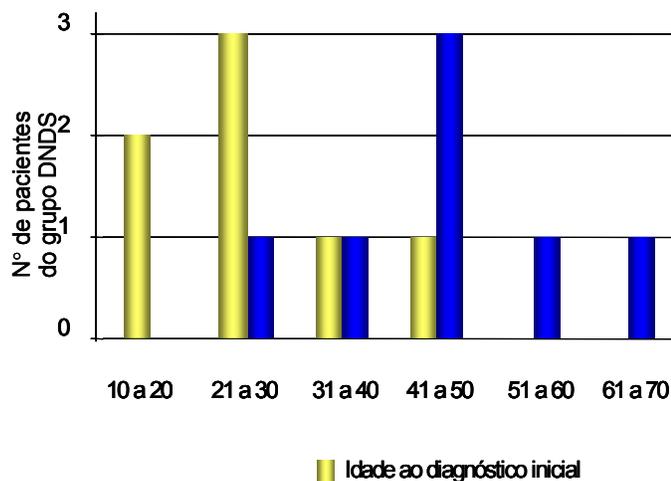
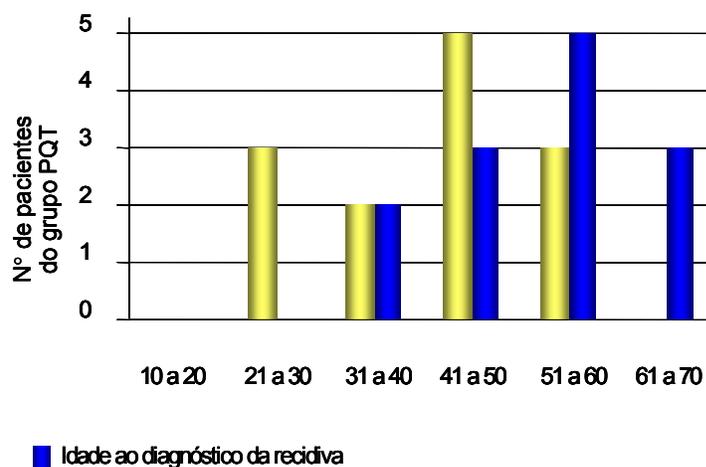


FIGURA 2: FAIXA ETÁRIA AO DIAGNÓSTICO INICIAL E NA RECIDIVA DO GRUPO PQT



3) Descrição do quadro clínico na recidiva

A maior parte dos doentes era jovem à época do primeiro diagnóstico, com média de 26,5 anos e mediana de 23 anos no grupo do DNDS e média de 42,7 e mediana de 44 anos no grupo da PQT. Na recidiva a média de idade foi de 45,5 e mediana de 44 anos no grupo do DNDS e média de 51,9 e mediana de 53 anos no grupo PQT (Figuras 1 e 2).

No grupo do DNDS (7 pacientes), o diagnóstico da recidiva foi realizado na grande maioria (85,7%) dos casos a partir do 6º ano após a alta (Figura 3). No grupo PQT (13 pacientes), 53,8% foram diagnosticados a partir do 6º ano e 46,2% entre o 3º e 6º ano (Figura 4). O tempo médio entre alta e recidiva no grupo DNDS foi de 8,5 anos, 7,1 no MB e 6 no PB (Figura 5), com medianas de 8, 6 e 5, respectivamente.

FIGURA 3: INTERVALO DE TEMPO ENTRE ALTA E RECIDIVA DO GRUPO DNDS

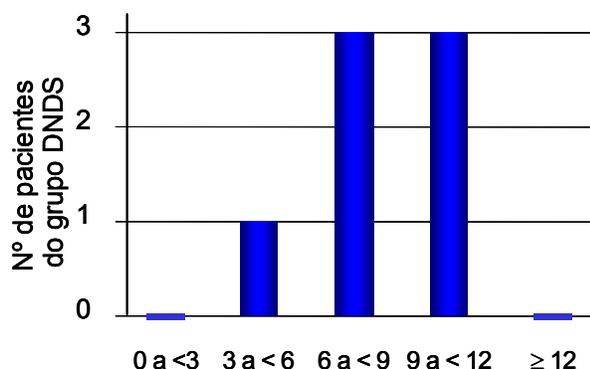


FIGURA 4: INTERVALO DE TEMPO ENTRE ALTA E RECIDIVA DO GRUPO PQT

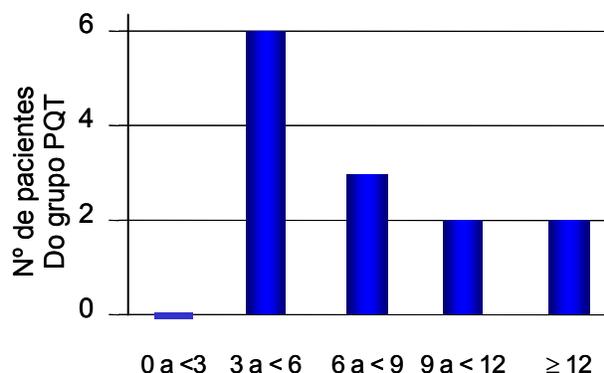
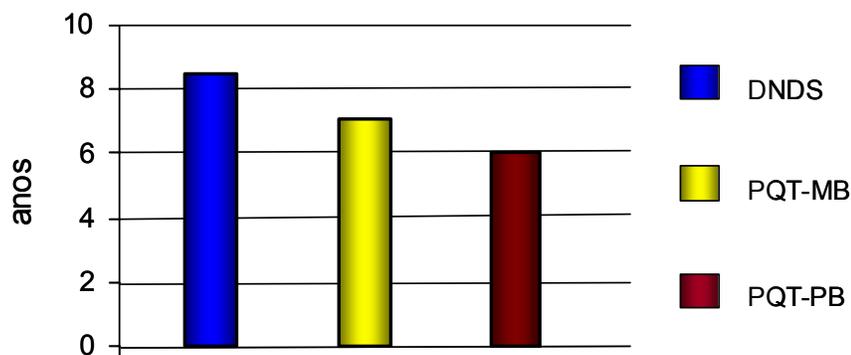
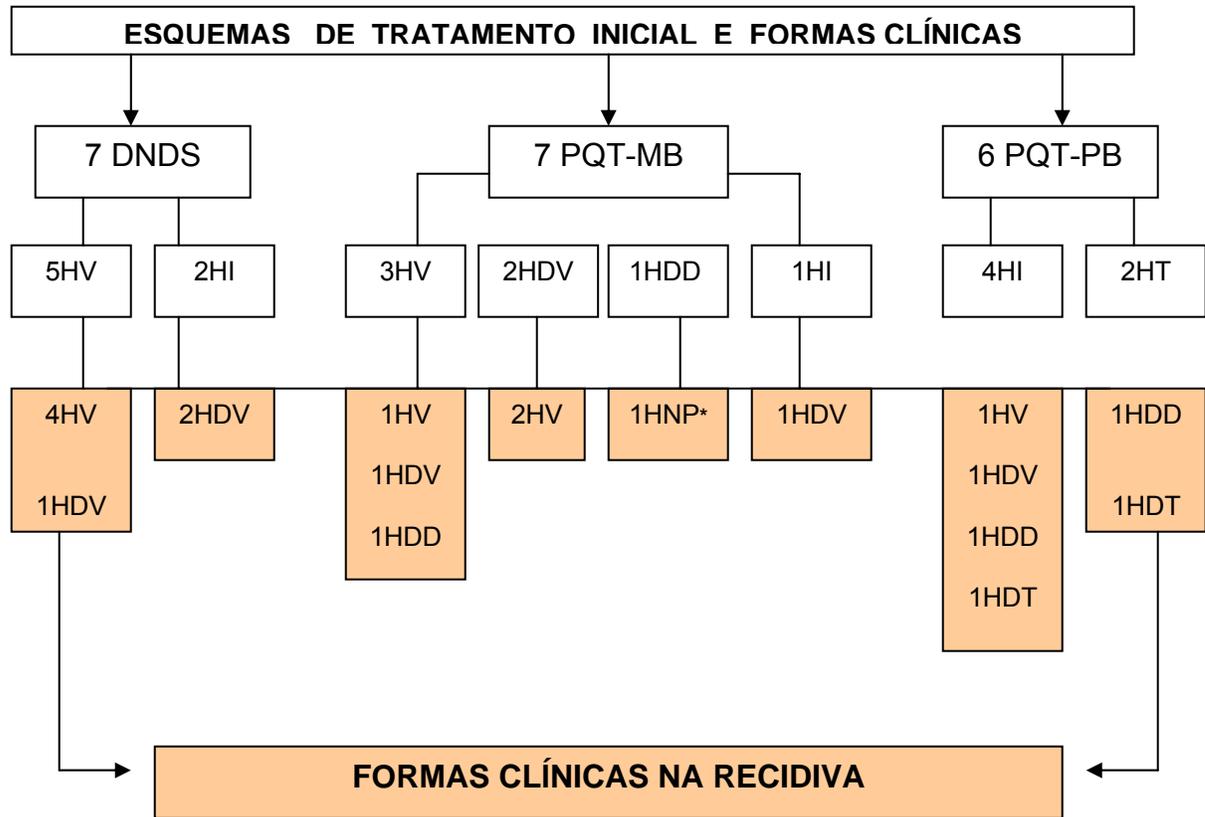


FIGURA 5: TEMPO MEDIO ENTRE ALTA E RECIDIVA



Dentre os 5 casos iniciais de HV do grupo DNDS, 4 recidivaram com a mesma forma clínica e 1 como HDV; já os 2 casos de HI recidivaram como HDV. No grupo da PQT, os 3 casos de HV recidivaram como 1 HV, 1 HDV e 1 HDD; os dois casos de HDV como HV; 1 HDD como H neural pura MB; dentre os 5 de HI 1 como HV, 2 HDV; 1 HDD e 1 HDT. Os 2 HT recidivaram como HDD e HDT (Figura 6).

FIGURA 6: FLUXOGRAMA DOS CASOS DE RECIDIVA



*HNP: Hanseníase Neural Pura

Dentre os casos de HV, somente um do grupo DNDS (paciente (LRC) apresentava eritema nodoso já ao diagnóstico da recidiva e o restante exibia infiltração difusa e hansenomas. No grupo dos DV, todos tinham múltiplas placas eritematosas assimétricas, dois destes associados a máculas hipocrômicas (pacientes SGA e CPS do grupo PQT). O caso de hanseníase neural pura MB (paciente MFN) apresentava neurite ulnar bilateral e 4 nervos espessados. Dentre

os pacientes de HDD (2 apresentavam 2 lesões foveolares e o outro uma única lesão. Os dois casos de HDT tinham até 5 lesões e 3 nervos espessados, um deles com novo episódio de neurite

Houve aumento do número de nervos espessados em 2 dos 3 pacientes do grupo DNDS e 6 dos 7 do grupo PQT, que tiveram esta informação relatada no diagnóstico inicial e na recidiva. Apenas 2 casos do grupo PQT pioraram o grau de incapacidade física na recidiva (pacientes JGN e ASS passaram para grau 1).

Dentre os 9 casos recentes, a inoculação na pata de camundongo imunocompetente pôde ser realizada somente em 3 casos de HV, que ainda não tinham iniciado o tratamento da recidiva. Dos 3 pacientes, em dois o resultado foi inconclusivo e um está em andamento (Tabela 10). A sorologia anti-PGL1 foi realizada em 5 pacientes, com os seguintes resultados: positivo e alto em 2 pacientes de HV, positivo e intermediário em 2 de HDV e negativo num caso de HDT (Tabela 10).

TABELA 10: RESULTADOS DO ANTI PGL-1 E INOCULAÇÃO EM PATA DE CAMUNDONGO

Paciente	Forma clínica na recidiva	Anti-PGL1	Inoculação
ORS	HV	0,65	Inconclusivo
SMAR	HDV	0,5	NR
WC	HV	NR	Inconclusivo
JGN	HV	0,87	Em andamento
SGA	HDV	0,48	NR
JSO	HDT	Negativo	NR

NR: Não realizada

A baciloscopia na recidiva foi positiva em 4 (57,1%) dos 7 doentes que se trataram inicialmente com DNDS; e em 7 (53,8%) dos 13 casos previamente tratados com PQT (Tabela 10). O IB mostrou os seguintes valores: $\geq 4,0$ (2 DNDS e 1 PQT), entre 1 a 3 (2 DNDS e 4 PQT) e menor que 1 (2 PQT). A média do IB do grupo DNDS foi de 1,82 e 3,18 quando considerados apenas os resultados positivos; no grupo PQT estes valores foram de 1,0 e 1,9, respectivamente. No geral 55% (11 casos) teve baciloscopia positiva na recidiva (Tabelas 11, 12 e 13).

A histopatologia na recidiva foi realizada em 4 pacientes do grupo DNDS e 9 do PQT. A concordância com a forma clínica ocorreu em 75% (3 casos) no grupo DNDS e 55,5% (5 casos) no grupo PQT. No geral a concordância foi de 61,5% nos 13 casos, que foram submetidos à biópsia (Tabelas 11,12 e 13).

Todos apresentaram novas manifestações clínicas na recidiva: 19 casos com novas lesões cutâneas (um deles acompanhado de nova neurite) e 1 caso (grupo PQT) sem lesões cutâneas, porém com novo acometimento neural, ou seja, neurite ulnar bilateral e 4 troncos nervosos espessados. A baciloscopia confirmou a recidiva em 11 casos (55%), todos com presença do bacilo íntegro e 6 destes com aumento de 2+ no valor do IB da alta, sendo 3 do grupo DNDS e 3 do PQT (Tabelas 11, 12 e 13).

Dentre os 7 casos (3 do grupo DNDS e 4 do grupo PQT) que recidivaram como formas clínicas MB, porém com IB negativo, 4 tiveram histopatologia realizada (1 do grupo DNDS e 3 do grupo PQT), demonstrando a presença do bacilo sólido. O diagnóstico foi essencialmente clínico em 2 casos do grupo DNDS (pacientes LRC e RVP) e 1 caso (paciente AG) do grupo PQT. Somente 2 casos

(grupo PQT-PB), recidivaram como forma clínica de HDT: um deles apenas com critérios clínicos (paciente JSO) e outro (paciente NMS) confirmado pela histopatologia (Tabelas 11, 12 e 13).

3) **Evolução durante o tratamento da recidiva**

Todos os pacientes iniciaram tratamento com esquema PQT-MB e 16 destes (80%) já completaram a PQT. Dentre os que concluíram a PQT, 8 (50%) tiveram reação durante o tratamento (3 neurites, 1 tipo 2 com neurite, 2 tipo 2 e 2 tipo 1). Ao final do tratamento todos os casos tinham IB negativo. Dentre os que tiveram reação, somente um piorou o grau de incapacidade física (paciente SMAR passou de grau zero para grau 1).

Apenas um caso (paciente NMS) não apresentou melhora com a PQT. Este paciente foi submetido à nova biópsia cutânea, que confirmou HT. O bloco parafinado foi enviado para realização de PCR do gene *rpoB* do *M. leprae* (em andamento), a fim de pesquisar possível resistência à rifampicina. Dosou-se também o nível de anticorpos IgM anti-PGL-1 ao término do tratamento, que foi positivo (valor de 0,85). Atualmente está no primeiro mês do esquema de ofloxacina (400 mg/dia) e minociclina (100mg/dia).

Dentre os 4 pacientes que ainda estão em tratamento, todos são HV, 3 apresentaram eritema nodoso, um deles acompanhado de neurite. Dois casos ainda apresentam bacilos íntegros ao exame baciloscópico: paciente ORS com IB de 0,25 (13ª dose) e paciente WC com IB de 1,25 (16ª dose). Este último também foi internado com complicações clínicas de diabetes, pneumonia, anemia e hipertensão arterial. Apenas o paciente (JGN), que não apresentou reação, piorou o grau de incapacidade física no 2º mês de tratamento.

TABELA 11: RESUMO CLÍNICO E CRITÉRIOS DE RECIDIVA PREENCHIDOS NO GRUPO DNDS

Pacientes	Tratamento inicial	Diagnóstico inicial	Diagnóstico na recidiva	IB na recidiva	Tempo entre alta e recidiva	Critério da recidiva		
						clínico	Baciloscopia	Histopatologia
1.AC VH	DNDS	HV	HV	4	3 anos	novas lesões	↑ 2+ (bacilo íntegro)	HV
2. RHS	DNDS	HV	HV	5	7 anos	novas lesões	↑ 2+ (bacilo íntegro)	NR
3. ORS	DNDS	HV	HV	1,75	8 anos	novas lesões	Bacilo íntegro	HV
4. LRC	DNDS	HV	HV	Neg	11 anos	novas lesões	Neg	NR
5. RVP	DNDS	HV	HDV	Neg	12 anos	novas lesões	Neg	NR
6. JJC	DNDS	HI	HDV	2	8 anos	novas lesões	↑ 2+ (bacilo íntegro)	HDD
7. SMAR	DNDS	HI	HDV	Neg	11 anos	novas lesões	Neg	HDV

↑: Aumento; NR: Não realizada; Neg: Negativo(a)

O baixo percentual de entrada como recidiva (0,35%) no registro ativo, encontrado na primeira etapa deste estudo (Anexo 1), reforça os baixos índices de recidiva e a eficácia do tratamento demonstrados na literatura (Tabela 4). A taxa bruta de recidiva, no período de 1990 até setembro de 2003, foi de 0,64% (PB e MB juntos). Dois estudos brasileiros (relato de série de casos PB e MB juntos) também revelaram taxa bruta abaixo de 1%: Maroja e cols (2002) detectaram 0,95% em Manaus e Nery e cols (2002) 0,18% no Rio de Janeiro.

Dentre os 3112 casos de hanseníase notificados no período de 1990 a 2001 no município de Duque de Caxias, 51,8% eram homens e 48,2% mulheres. Segundo Yawalkar (2002), os homens são mais acometidos pela hanseníase.

Um estudo recente da população da Nigéria, dos últimos 30 anos, mostrou um perfil diferente, ou seja, maior prevalência de hanseníase nas mulheres (56,7%). Destaca-se que fatores sócio-culturais específicos desta população, como a maior participação das mulheres em atividades de liderança, sejam responsáveis por esta distribuição. Apesar disto, houve preponderância dos homens nas internações hospitalares de hanseníase, fato este, atribuído à maior gravidade da doença no sexo masculino (Pfaltzgraff, 2003).

Dentre os 7 casos de recidiva ao esquema DNDS, 5 (71,4%) eram do sexo masculino e 2 (28,6%) do sexo feminino. Este maior percentual de homens também está presente nos estudos de recidiva de monoterapia sulfônica: Pandian e cols (1991) e Becx-Bleumink (1992) observaram que 64,1% e 59,9% eram do sexo masculino, respectivamente.

A distribuição do sexo dentre os 13 casos de recidiva à PQT também mostra maior prevalência de homens (53,8%), do que mulheres (46,2%). Achado semelhante foi detectado pelo estudo retrospectivo de Haldar e cols (2003), no qual 61% dos 128 casos de recidiva eram homens e 39% mulheres. Dentre os 16 casos detectados de recidiva à PQT dose fixa, do estudo prospectivo de Li e cols (1997), 11 (61,7%) eram do sexo masculino e 4 (31,3%) do sexo feminino. Todos os 7 casos de recidiva do estudo de Jamet e cols (1995) eram do sexo masculino.

Dentre os 7 casos de recidiva ao esquema da DNDS, 4 (57,1%) trataram durante 10 anos ou mais, um (14,3%) por 7 anos e 2 (28,6%) durante 5 anos. Segundo Becx-Bleumink (1992), no grupo de 148 recidivas multibacilares detectadas em seu estudo, 54,1% foram tratadas com dapsona durante mais de 10 anos e 39,2% por 15 anos.

Dos pacientes tratados com PQT, apenas um foi irregular e reiniciou o tratamento. No estudo de Haldar e cols (2003), 18% dos casos de recidiva foram irregulares, com OR de 2,9 (95% de IC = 1,64 a 4,16).

A faixa etária na recidiva, do grupo DNDS, prevaleceu acima de 31 anos, em 5 casos (71,4%). Pandian e cols (1991) encontraram 48,8% (189 casos) desta faixa etária, num total de 387 casos de recidiva a monoterapia com dapsona. Assim como o estudo de Becx- Bleumink (1992), o grupo DNDS não teve recidiva com idade abaixo de 14 anos.

Dentre os 13 pacientes do grupo PQT, 10 (76,9%) tinham idade superior a 30 anos no diagnóstico inicial. No estudo caso-controle de 128 recidivas de PQT, Haldar e cols (2003) observaram as seguintes faixas etárias no diagnóstico inicial:

39,1% entre 15 a 29 anos, 34,4% com mais de 30 anos, 23,4% abaixo de 15 anos e 3,1% maior que 56 anos.

A predominância de recidivas multibacilares no grupo DNDS, também é observada por outros autores que avaliaram a eficácia da dapsona isolada ou associada a rifampicina (Becx-Bleumink, 1992; Jamet e cols 1994). Segundo Becx-Bleumink (1992), dentre as recidivas MB, 49,6% tinham aspectos clínicos sugestivos de resistência a dapsona: 11,8% tinham lesões históides e 37,8% uma ou poucas lesões. Segundo Shaw e cols (2000), o tratamento irregular ou inadequado e a resistência a dapsona são fatores importantes ao desenvolvimento de hanseníase históide. Pandian e cols (1991) encontraram maior taxa de recidiva nos casos de HI. Dentre os 7 casos do grupo DNDS, somente 2 eram HI no primeiro diagnóstico e apenas o paciente ORS apresentava lesões de aspecto clínico históide na recidiva.

Apesar de a maioria das recidivas à monoterapia apresentarem-se como formas clínica MB, Waters e cols (1990) descreveram 6 pacientes virchowianos que recidivaram como PB (5 HDT e 1 HT), 5 destes com Mitsuda positivo na recidiva. Um número expressivo de virchowianos pode demonstrar algum grau de imunidade contra o *M. leprae*, após o tratamento (Oliveira e cols, 1996). Isto demonstra a ocorrência de alguma reversão da falta de resposta imunológica específica, anterior ao tratamento, mesmo nesse espectro da doença (Esquenazi e cols 1990). Segundo Cree e cols (1995), há forte evidência de ativação imunológica durante o tratamento, representada pelo aumento da expressão de HLA-DR nos granulomas de casos MB e PB; até mesmo na ausência de sinais clínicos de reação reversa.

Dentre o grupo tratado com PQT, houve 6 casos iniciais PB e 7 MB. Apenas 2 pacientes, inicialmente HI e HT, recidivaram com formas clínicas de HDT. No estudo de Girdhar e cols (2000), somente um paciente, dentre os 20 casos de recidiva MB à PQT dose fixa, era HDT no diagnóstico da recidiva. Num acompanhamento de 8307 pacientes tratados com PQT, no período de 1986 a 1995, Li e cols (1997), detectaram 16 recidivas. Dentre estes 16 casos, 5 casos eram inicialmente MB e 11 PB; a forma clínica na recidiva foi HDT em somente 3 casos dos PB iniciais. Segundo Haldar e cols (2003), dentre os 128 casos de recidiva da PQT, 102 (79,7%) eram inicialmente PB e 26 MB (20,3%). A forma clínica na recidiva foi PB na maioria dos casos: 28 HT, 66 HDT, 10 HDD, 12 HDV e 12 HV. O IB foi negativo em todos os casos que antes eram PB e em 6 dos MB iniciais.

Ao compararmos os dois grupos, observa-se que o grupo DNDS só teve casos iniciais MB, enquanto o grupo PQT teve 46,2% destes como PB. Segundo Pönnighaus e Sterne (1995), ao contrário da monoterapia com dapsona, a probabilidade cumulativa de recidiva em pacientes MB após PQT é próxima de zero, e a de pacientes PB cerca de 5%. O estudo conduzido pela OMS (1994) também mostrou maior risco de recidiva entre os PB (1,07%) do que nos MB (0,77%). O erro no diagnóstico da forma clínica inicial pode ser causa precipitante de recidiva (Ramu, 1995; Li e cols, 1997; Croft e cols, 1998). Para o Ministério da Saúde (2002), esta é a principal causa de notificação de recidiva. Segundo Pattyn, as recidivas na hanseníase são bifásicas: recidivas precoces são resultantes de tratamento inadequado, enquanto as tardias de reativação de bacilos persistentes ou reinfecção (Pattyn *apud* Girdhar, 2000).

Somente 57,1% dos casos do grupo DNDS apresentaram baciloscopia positiva na recidiva, apesar de serem formas clínicas MB. Este fato ocorre em menor escala na literatura, cujos resultados baciloscópicos são mais fidedignos a apresentação clínica (Becx-Bleumink, 1992; Jamet e cols, 1994). O IB médio na recidiva do grupo DNDS foi de 1,82 (máximo de 5 e mínimo de 2). Segundo Jamet e col. (1994), o IB médio foi de 3,43 em 15 recidivas detectadas, após esquema de dapsona, com dose final única de 1500mg de rifampicina. Becx- Bleumink (1992) observou que 81,3% dos IBs da recidiva à dapsona, foram maiores ou iguais a três.

Dentre os 7 casos tratados inicialmente com PQT MB, 2 tinham IB inicial ≥ 4 , valor este, considerado como fator de risco para recidiva (Jamet e col., 1995; Girdhar e cols, 2000).

Dos 11 pacientes com forma clínica MB, do grupo PQT, 4 tiveram baciloscopia negativa na recidiva (Quadro 11). A média do IB dos 7 casos positivos foi de 1,9 (máximo de 4 e mínimo de 0,2). No estudo de Haldar e cols (2003), a média do IB positivo foi de 1,3 (14 casos com IB 1,0 e 6 com IB 2,0). Segundo Jamet e cols (1995), o IB da recidiva (7 casos) foi de $1,99 \pm 0,93$.

O tempo médio, entre alta e o diagnóstico de recidiva, do grupo DNDS foi de 8,5 anos; um pouco superior a 6,6 anos, encontrado por Becx-Bleumink (1992). Segundo Jamet e cols (1994), a metade do tempo entre a alta e o diagnóstico da recidiva, reflete o período de incubação da recidiva.

O tempo médio entre alta e recidiva foi de 7,1 anos (máximo de 12 e mínimo de 3) no grupo PQT-MB e de 6 anos (máximo de 10 e mínimo de 4) no

grupo PQT-PB. Numa avaliação de 85 recidivas PB, Grugni e cols (1990) observaram que 74% destas ocorreram entre 7 a 24 meses após a alta. O estudo da OMS (1994) revelou tempo médio para recidivar de 2,75 anos nos PB e 3,42 anos nos MB. No estudo de Jamet e cols (1995), o período médio da incubação foi de $5,2 \pm 1,5$ ano nos MB. Li e cols (1997) observaram que este período foi de 4 a 7 anos nos MB e 4 a 5 anos nos PB. Segundo Girdhar e cols (2000), este tempo foi de 4 anos nos MB.

O tempo médio, entre alta e recidiva, foi maior ou igual a 10 anos em 6 pacientes deste estudo. Segundo Shaw (2000), a possibilidade de re-infecção deve ser aventada nos casos de longos períodos de incubação, em áreas de alta prevalência. Re-infecção é considerada como uma das causas de recidiva, por alguns autores (Pannikar e cols, 1989; Rafi e cols, 1995).

Dentre os 20 casos de hanseníase, somente dois pacientes pioraram o grau de incapacidade física entre a alta e recidiva. No estudo seccional de Maroja e cols (2002), isto ocorreu em 32,6% dos casos.

O diagnóstico de recidiva em hanseníase sempre intrigou os pesquisadores e gerou polêmicas entre eles, que abrangem desde o conceito deste termo, até o diagnóstico e a patogênese. Observa-se que em nível assistencial primário, a dificuldade é ainda maior, com muitos casos erroneamente considerados como recidiva e outros ignorados por falta de experiência clínica. Esta experiência deve ser reforçada por boas condições técnico laboratoriais, capazes de fornecer suporte aos clínicos e interagir com toda a equipe.

No atendimento ambulatorial, a principal ferramenta do clínico para complementar o diagnóstico das recidivas é a baciloscopia. Entretanto, nem sempre as condições laboratoriais são favoráveis ao bom desempenho do técnico. No Município de Duque de Caxias, apenas um centro é responsável pela realização das baciloscopias, o que gera sobrecarga de exames num único serviço e, talvez, explique a não realização das baciloscopias, e alguns resultados negativos encontrados neste estudo. Segundo Waters (2002), não existe nada mais enfadonho para o técnico, do que examinar um grande número de esfregaços negativos.

Existem três fatores importantes para uma baciloscopia de boa qualidade: materiais em bom estado de conservação, habilidade do técnico e interesse do médico em fornecer dados clínicos e discutir os resultados (Waters, 2002). Algumas simplificações da baciloscopia foram propostas, como a coleta de apenas três sítios, sem prejuízo da qualidade (Waters, 2002). Apesar de atualmente a classificação entre PB e MB seja pelo número de lesões (Brasil, 2002; Lockwood e cols, 2002), a baciloscopia é ainda necessária, principalmente no diagnóstico de casos difíceis e da recidiva (Waters, 2002).

Segundo Oliveira (1997), a histopatologia deve ser valorizada no diagnóstico das recidivas com a devida correlação clínica laboratorial. Nesta casuística, a histopatologia auxiliou o diagnóstico em 4 casos que tinham clínica de recidiva, porém baciloscopias negativas. Nestes casos, o encontro do bacilo sólido (presumidamente viável) pela coloração de Wade, correlacionado a novas lesões, permitiu o diagnóstico da recidiva. Haimanot e col. (1984) diagnosticaram dois casos de recidiva, pelo achado do bacilo sólido na biópsia do nervo sural,

associado ao quadro clínico. Segundo Waters (1962), o estudo morfológico do bacilo pode constituir-se num método de avaliação da viabilidade do bacilo.

Dentre os 13 casos que foram submetidos à biópsia na recidiva, houve concordância com a forma clínica em 61,5% (8 casos). Nos estudos de Fine e col. (1986) e Bhatia e col. (1993), esta concordância foi de 55% e 69%, respectivamente. No restante dos 5 casos, três apresentaram clínica e histopatologia bem próximas, dentro da escala de Ridley e Jopling (1966), um era HDV, com laudo de HI (com bacilo) e um HDT, cuja histologia foi de infiltrado inflamatório crônico inespecífico. Num estudo de 1553 biópsias cutâneas, 22 casos clínicos de HDT e 2 de HV foram classificados por dois patologistas como HI. Um destes patologistas considerou 8 casos de HDV como HI (Bathia e cols, 1993).

Uma proporção significativa de casos de hanseníase está em contínua mudança do espectro imunológico (DT DD e DV). No início de alguns casos, os sinais e sintomas podem preceder as alterações teciduais características, ou vice versa (Bathia e cols, 1993).

Os bacilos estão ausentes ou muito escassos na histologia dos casos HI (Ridley e Jopling, 1966). Ganapati e cols (1972) também encontraram bacilo em casos com leve infiltrado inflamatório, num estudo histopatológico da pele aparentemente normal de casos de hanseníase. Isto demonstra que a busca do bacilo, após coloração com Fite, deve ser minuciosa e atenta.

Algumas vezes, o diagnóstico da recidiva surge após um acompanhamento rigoroso. Neste estudo, o paciente NRS apresentou quadro de farmacodermia (fotoeczema) exaustivamente investigado por histopatologia e baciloscopia, 13

meses antes do diagnóstico de recidiva. Destaca-se neste caso, o aumento da carga bacilar num curto espaço de tempo (Oliveira e cols, 2002). Entretanto, outras doenças tradicionalmente consideradas no diagnóstico da hanseníase devem ser lembradas. Isto pode ser evidenciado por Hercules e cols (2002), que relataram um caso de Infiltrado linfocítico simulando recidiva de hanseníase.

Apesar de existirem aspectos diferenciais entre reação e recidiva, alguns autores consideram que recidiva e reação podem surgir ao mesmo tempo (Pannikar e cols, 1989; Naafs, 1995; Shetty e cols 2001). A reação reversa pode surgir devido à multiplicação de bacilos persistentes, que aumentam a carga antigênica apresentada ao sistema imunológico (Pannikar e cols 1989; Opromolla, 1994). Suspeita-se de recidiva, nos casos de reação reversa tardia (Li e col. 1997; Oliveira, 1997; Gebre e cols, 2000; Waters 2001). Dentre os 20 casos deste estudo, cinco apresentaram reação tardia (pacientes LRC, WC, MFN, NMS e JSO).

Shepard (1965) observou que a cortisona promovia o crescimento do *M. leprae* nos camundongos não tratados, e considerava que provavelmente isto ocorresse nos homens também. Por esta razão, Shepard (1965) recomendava a não suspender a dapsona, durante o tratamento das reações. No estudo de Gebre e cols (2000), não houve associação do uso do corticóide com recidiva, numa coorte de 502 participantes, acompanhados durante um período médio de 8 anos. Kishore e Shetty (1995) não observaram efeito do corticosteróide na queda dos índices baciloscópicos de 13 pacientes que apresentaram reação. Segundo Bahong (2001), ainda não está claro e não há consenso, se o uso prolongado de

corticosteróides nas neuropatias (muitas vezes superior a 6 meses), predispõe ao surgimento das recidivas.

A paciente ASS usou prednisona continuamente, devido a queixas de parestesia, artralgia e neurite. As doses do corticosteróide variaram entre 10 e 50 mg de prednisona, durante um longo período de 76 meses. É tentador associar, neste caso, o uso crônico de corticosteróide ao surgimento da recidiva. Entretanto, trata-se de uma amostra muito pequena para atribuir significância a este fator. Devido a sua evolução, questiona-se a qualidade da histopatologia (HT) e baciloscopia (negativa) realizadas na época do primeiro diagnóstico. A paciente tinha 6 lesões e diagnóstico clínico de HI. Provavelmente, esta paciente era uma forma dimorfa que teve o tratamento com esquema PB, justificado por critérios laboratoriais (IB e biópsia). A avaliação inicial do número de nervos acometidos poderia ter auxiliado a priorizar os aspectos clínicos, na distinção entre PB e MB.

Tanto os critérios clínicos, como os laboratoriais não têm 100% de sensibilidade e especificidade. Em 1982 a OMS definia como PB, os pacientes de HI, HT e BT, com IB menor que dois, em todos os sítios de coleta. Posteriormente a OMS (WHO,1988) definiu como MB, qualquer valor positivo do IB. Atualmente, devido à grande dificuldade operacional de muitos laboratórios, a OMS recomenda que a distinção entre PB e MB seja baseada no número de lesões (WHO, 1994) Buhner-Sekula e cols (2001) encontraram sensibilidade de 85% e especificidade de 81% do critério clínico baseado no número de lesões. Segundo Buhner-Sekula e cols (2001), não existe “padrão ouro” no diagnóstico da hanseníase. Estas considerações podem explicar a evolução de 4 pacientes do grupo PQT-PB, que recidivaram com formas clínicas MB. Além disto, três dentre estes quatro

pacientes eram casos de HI, que ainda não tinham estabelecido sua posição dentro do espectro clínico de Ridley e Jopling (1966).

Somente dois casos recidivaram como HDT (pacientes NMS e JSO). O paciente JSO apresentou máculas hipocrômicas e novo acometimento de nervos. O principal diagnóstico diferencial neste caso foi reação reversa macular, descrita por Oliveira e cols (1996). Dentre os três casos descritos por Oliveira (1996), todos surgiram nos primeiros 6 meses após a alta e apresentavam infiltrado inflamatório mononuclear ao redor de vasos e anexos, sem a presença do bacilo à coloração de Wade; dois destes casos melhoraram espontaneamente e um com uso de corticóide (1mg/Kg). O paciente JSO teve histopatologia semelhante aos casos de Oliveira, mas o surgimento das lesões foi tardio, e não houve melhora com uso de prednisona 1mg/Kg. As máculas hipocrômicas persistiram após o término da PQT, porém há quase dois anos não apresenta neurite, sem usar corticosteróide. O mecanismo da hipopigmentação na hanseníase não é claramente compreendido. Pode ser devido a uma redução da síntese melanocítica de melanossomas anormais, transferência comprometida da melanina para os melanócitos ou algum mecanismo neurológico desconhecido (Tomimori-Yamashita e cols, 2002).

A paciente NMS não melhorou após o término da PQT-MB, indicada devido ao acometimento de três nervos. Foi realizada nova biópsia que confirmou o diagnóstico de HT. Este paciente pode representar um caso de resistência à PQT, já descrito na literatura (Habtemariam e Guebre, 1993; Shetty e cols, 1996; Ebenezer e cols, 2002). A grande dificuldade é comprovar esta resistência, já que a quantidade de bacilo é insuficiente para inoculação. Não existe laboratório no Brasil, que realize inoculação do bacilo em camundongo imunodeficiente. Esta

técnica talvez conseguisse evidenciar o bacilo e estudar a sensibilidade às drogas. Desta forma, o material obtido pela biópsia cutânea foi enviado para realização da PCR do gene *rpoB* do *M. leprae*, atribuído à resistência à rifampicina (Bahong,2002).

A técnica da inoculação é muito válida no estudo da recidiva, entretanto apresenta problemas operacionais e de custo, que interferem no pleno aproveitamento deste método. Na Europa cada teste custa várias centenas de dólares (Bahong, 2002). Segundo Ebenezer e cols (2002) a manutenção dos laboratórios é muito cara. No Brasil, somente o Instituto Lauro de Souza Lima, em Bauru-SP, realiza este procedimento. Muitas vezes ocorrem problemas no transporte, como aconteceu no caso do paciente ORS, cujo material chegou com 12 horas de atraso. O intervalo entre a realização da biópsia e a inoculação não deve ser superior a cinco dias. Durante este período, a amostra tecidual deve ser mantida em temperaturas baixas entre 0 e 4°C (Bahong, 2002). Quando mantidas em gelo comum (sem contato com a água), os espécimes devem ser enviados dentro de 72 horas (Bahong 2002). Resultados não conclusivos podem representar mais de 40% dos casos em alguns estudos (Sekar e cols 2002).

O uso da sorologia anti PGL-1 no diagnóstico das recidivas é válido, principalmente se houver valores prévios, que permitam confirmar um aumento dos títulos, possivelmente relacionado à nova multiplicação do bacilo (Wu e cols, 2002). Apesar de não haver valores prévios, a sorologia anti PGL-1 foi útil como mais um marcador da infecção pelo *M. leprae*. Além disto, mostrou boa correlação dos títulos com o espectro clínico dos pacientes. Também serve para que no

futuro, estes títulos sejam acompanhados e caracterize pela primeira vez, a evolução do anti PGL-1 após o tratamento de uma recidiva.

A melhor metodologia para o estudo das recidivas é o estudo prospectivo, que acompanha a evolução dos pacientes e investiga riscos relativos de possíveis fatores de risco. Entretanto, é um estudo dispendioso, sujeito à perda dos participantes, o que compromete as respectivas coortes, e viável apenas em centros de referência.

Apesar de este estudo não inferir significância estatística, devido à amostra ser muito pequena, ele foi útil para levantar as principais características da recidiva na rede assistencial primária e reforçar que recidiva é um evento pouco freqüente, conforme demonstrado após a correção dos dados oficiais. Também contribuiu para investigar quais instrumentos e a sensibilidade destes em diagnosticar recidiva em nível primário.

1) A validação dos dados secundários identificou problemas operacionais no sistema de notificação, atribuídos, possivelmente, a erro de digitação e/ou adequação da conversão dos dados das fichas de notificação. Esta primeira etapa do estudo permitiu caracterizar a real percentagem de entrada de recidiva no registro ativo de hanseníase, corrigindo este valor de 6,1% para 0,35% em Duque de Caxias. Desta forma, recomenda-se o uso da variável modo de entrada para monitoramento das recidivas e avaliação local desses casos quando esta percentagem for muito alta. Isto pode evidenciar possível falha da notificação ou dos critérios de diagnóstico de recidiva utilizados.

2) A magnitude das recidivas em condições de campo, no Município de Duque de Caxias, é baixa. A taxa de recidiva bruta encontrada foi de 0,64% (20 casos em 3105 altas por cura), o que reforça os achados da literatura de que a recidiva é um evento pouco freqüente.

3) Dos 20 casos de recidiva identificados no período de janeiro de 1990 a setembro de 2003, 14 (70%) eram inicialmente MB. Destes, 12 já completaram o segundo tratamento, e todos apresentaram boa resposta a PQT. Isto sugere que a persistência bacilar, principal mecanismo atribuído à recidiva, seja realmente mais freqüente nos portadores de maior carga bacilar. Devido ao longo tempo entre alta e recidiva na maioria dos casos do esquema DNDS, é pouco provável que a resistência medicamentosa tenha contribuído para a recidiva nestes casos.

4) Dentre os 20 casos de recidiva, 6 eram PB inicialmente (30%) e recidivaram como MB, após um tempo médio de 6 anos. Destes, 4 foram inicialmente diagnosticados como HI. Isto ressalta que o tratamento errôneo pode precipitar a recidiva. Fica a dúvida, entretanto, se estes casos foram mal avaliados, ou realmente não apresentavam naquele momento, características que o classificassem corretamente.

5) As dificuldades observadas para comprovar o diagnóstico de recidiva na rede assistencial primária, indicam a importância de garantir o acesso destes casos a centros de referência.

6) A fim de possibilitar o uso de um dos critérios de recidiva utilizados pelo Ministério da Saúde, que é o aumento de 2+ em relação ao IB da alta, é necessário garantir a realização deste ao término do tratamento. Isto deve ser considerado principalmente nos pacientes MB, que apresentam alta carga bacilar inicial e, portanto, maior risco de recidiva. É importante, entretanto, fornecer boas condições laboratoriais e aperfeiçoamento técnico, que garantam uma baciloscopia de qualidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Immunity to microbes. In: Schmitt W. Hacker HN. Ehlers J. editors. Cellular and Molecular Immunology. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B Saunders Company; 2000. p. 343-62.

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.

Antia NH, Mistry NF. Incomplete killing of intracellular mycobacteria - speculations on the creation of persisters. *Indian J Lepr* 1999; 71: 69-74.

Baohong J. Drug resistance in leprosy-a review. *Lepr Rev* 1985; 56: 265-78.

Baohong J. Does there exist a subgroup of MB patients at greater risk of relapse after MDT? *Lepr Rev* 2001; 72: 3-7.

Baohong J. Rifampicin resistant leprosy: a review and a research proposal of a pilot study. *Lepr Rev* 2002; 73: 2-8.

Bechelli LM, Rotberg A. Chaulmoogra in leprosy: a study of 2.201 patients. *Arq Serv Nac Lepr* 1946; 4: 353-74.

Bhatia AS, Katoch K, Narayanan RB, Ramu G, Mukherjee A, Lavania RK. Clinical and histopathological correlation in the classification of leprosy. *Int J Lepr* 1993; 61: 433-38.

Becx-Bleumink M. Experience with WHO recommended multidrug therapy (MDT) for multibacillary (MB) leprosy patients in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Centre (ALERT) in Ethiopia: appraisal of the recommended duration of MDT for MB patients. *Int J Lepr* 1991; 59: 558-68.

Becx-Bleumink M. Relapses in leprosy after release from dapsone monotherapy; experience in the leprosy control program of the all África leprosy and rehabilitation training center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr* 1992; 60: 161-72.

Becx-Bleumink M. Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the all Africa leprosy and the Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia; practical difficulties with diagnosing relapses; operational procedures and criteria for diagnosing relapses. *Int J Lepr* 1992; 60: 421-35.

Bigger J.W. Treatment of staphylococcal infections with penicillin intermittent sterilization. *Lancet* 1944; 247: 497-500.

Biswas S, Mondal KK. Multidrug therapy in leprosy can prevent relapse-A retrospective study. *Indian J Lepr* 2002; 74: 313-18.

Blackiston B. *Dicionário medico*. S. Paulo, André ed. Ltda, 2ª ed. 1982.

Brasil-MS/DNDS. *Legislação em saúde*. Portaria Ministerial n 165, de 14 de maio de 1976.

Brasil-CNDS/FNS/MS. Normas técnicas e procedimentos para o exame baciloscópico em hanseníase. 1989, 32 pg.

Brasil-MS/DNDS/NUTES. Controle da hanseníase: uma proposta e integração ensino-serviço. 1989, 124 pg.

BRASIL-MS/FNS. Legislação sobre o Controle de Doenças na área de Dermatologia Sanitária. CENEPI; 4 ed. 1993.

BRASIL-MS/FNS/CNDS. Guia de controle da Hanseníase. COMED/ASPLAN/FNS. 2ª ed. 1994, 156p.

Brasil-MS/ Secretaria de Políticas de Saúde/Departamento de Atenção básica.
Legislação sobre o controle da hanseníase. Diário Oficial da União; Portaria nº
817/GM; anexo. 2000; 144e; 27-31.

Brasil- MS/ATD/SINAN, 2002. Available from: www.atdsc.saúde.gov.br.

Brasil-MS/Secretaria de Políticas de saúde/Departamento de Atenção Básica.
Guia para o controle da hanseníase. 1ª ed. 2002, 90p.

Bührer-Sekula S, et al. Use of ml dipstick as a tool to classify leprosy patients. *Int J Lepr* 2000; 68: 456-63.

Bührer-Sekula S, Cunha MGS, Foss NT, Oskam L, Faber WR, Klatser PR.
Dipstick assay to identify leprosy patients who have an increased risk of relapse.
Trop Med Int Health 2001; 6: 317-23.

Carsalade GYD, Wallach D, Spindler E, Pennec J, Cottenot F, Flageul B. Daily
multidrug therapy for leprosy; results of a fourteen-year experience. *Int J Lepr*
1997;65: 37-44.

Chae GT, et al. Typing of clinical isolates of mycobacterium leprae and their distribution in Korea. *Lepr Rev* 2002; 73: 41-6.

Chemouilli P, Woods S, Said G, Cole ST. Detection of Mycobacterium leprae in nerve lesions by the polymerase chain reaction. *Int J Lepr* 1996; 64: 1-5.

Chin-A-Lien RAM, Faber WR, Vanrens MM, Leiker DL, Naafs B, Klatser PR. Follow-up of multibacillary leprosy patients using a phenolic glycolipid-I-based ELISA. Do increasing ELISA-values after discontinuation of treatment indicate relapse? *Lepr Rev* 1992; 63: 21-7.

Compostella L. Shortening duration of treatment of multibacillary leprosy. *Indian J Lepr* 1998; 70: 221-2.

Cree IA, et al. Effects of treatment on the histopathology of leprosy. *J Clin Pathol* 1995; 48: 304-7.

Croft RP, Smith WC, Nicholls P, Richardus JH. Sensitivity and specificity of methods of classification of leprosy without use of skin-smear examination. *Int J Lepr* 1998; 66: 445-50.

Daumerie D, Pannikar V. Issues in evaluating information on relapse in leprosy. *Indian J Lepr* 1995; 67: 27-33.

Desikan K.V. Relapse, reactivation or reinfection? *Indian J Lepr* 1995; 67: 3-11.

De Souza Lima L. Resultados atuais da sulfonoterapia no sanatório Pe. Bento. *Rev Bras Leprol* 1948; 16 : 75-85.

De Souza Lima L, Opromolla D. First results on the treatment of leprosy with rifamycin SV. *Chemotherapy* 1963; 668-78. *Apud* Oliveira MLWDR. *Cura da Hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco*. Rio de Janeiro, 1997 [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da UFRJ; 1997.

Ebenezer GJ, Norman G, Joseph GA, Daniel S, Job CK. Drug resistant-*Mycobacterium leprae* results of mouse foot pad studies from a laboratory in south India. *Indian J Lepr* 2002; 74: 301-12.

Erickson PT. Relapse following apparent arrest of leprosy by sulphonotherapy. *Int J Lepr* 1951; 19: 63-74.

Esquenazi DA, et al. Effect of treatment on immune responsiveness in lepromatous leprosy patients. *Lepr Rev* 1990; 61: 251-7.

Foss NT. Imunologia (parte II). In: Talhari N, Neves RG. Editors. Hanseníase. 3^a ed. Manaus: Gráfica Tropical; 1997. p. 97-102.

Fine PEM, Job CK, MCDougall C, Meyers WM, Ponnighaus JM. Comparability among histopathologists in the diagnosis and classification of lesions suspected of leprosy in Malawi. *Int J Lepr* 1986; 54: 614-25.

Gallo MEN, Alvim MFS, Nery JAC, Albuquerque ECA. Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar-seguimento de 50.32 ± 19.62 e 39.70 ± 19.47 meses. *Hansen Int* 1997; 22: 5-14.

Gallo MEN, Nery JAC, Albuquerque ECA, Silva Filho VF, Signorelli M. Hanseníase multibacilar: índices baciloscópicos e viabilidade do *M. leprae* após 24 doses da PQT/OMS. *An bras Dermatol* 2000; 75: 291-7.

Ganapati R, Desikan KV, Iyer CGS. Study of apparently normal skin in leprosy. *Int J Lepr* 1972; 40: 281-90.

Gebre S, Saunderson P, Byass P. Relapses after fixed duration multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Lepr Rev* 2000; 71: 325-31.

Gebre S, Saunderson P, Messele T, Byass P. The effect of HIV status on the clinical picture of leprosy: a prospective study in Ethiopia. *Lepr Rev* 2000; 71: 338-43.

Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length therapy. *Lepr Rev* 2000; 71: 144-53.

Grugni A, Nadkarni NJ, Kini MS, Mehta VR. Relapses in paucibacillary leprosy after MDT - A clinical study. *Int J Lepr* 1990; 58: 19-24.

Gupta UD, Katoch VM. Understanding the phenomenon of persistence in mycobacterial infections. *Indian J Lepr* 1997; 69: 385-93.

Gupta UD, et al. Analysis of quantitative relationship between viability determination in leprosy by MFP, ATP bioluminescence and gene amplification assay. *Int J Lepr* 2001; 69: 328-34.

Habtemariam H, Guebre-Xaber M. Lack of response to WHO/MDT: a case report. *Int J Lepr* 1993; 61: 632-3.

Haimanot RT, Mshana RN, McDougall AC, Andersen JG. Sural nerve biopsy in leprosy patients after varying periods of treatment: histopathological and bacteriological findings on light microscopy. *Int J Lepr* 1984; 52: 163-9.

Haldar A, Mahapatra BS, Mundle M, Haldar S, Saha AK. A study of relapse after MDT in a district in West Bengal, India. *Indian J Lepr* 2003; 75: 1-8.

Hartskeerl RA, De Wit MYL, Klatser PR. Polymerase chain reaction for the detection of *M. leprae*. *J Gen Microbiol* 1989; 135: 2357-64.

Hercules FM, Stenzel D, Britto RAS, Souza MAJ, Abulafia AL, Oliveira MLWDR. Infiltrado linfocítico simulando recidiva em hanseníase-relato de caso. In: 16th International Leprosy Congress; Salvador, Bahia, Brazil; 2002. 164.

Hollman HT. The fatty acids of chaulmoogra oil in the treatment of leprosy and other diseases. *Arch Dermatol Syphil* 1992; 5: 94.

Jacobson RR. Treatment of leprosy. In: Hastings cr. Leprosy. Churchill Livingstone. Edinburgh London Melbourne and N. York; 1985. p. 113-22.

Jadhav RS, Macdonald M, Bjune G, Oskam L. Simplified PCR detection method for nasal *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr* 2001; 69: 299-307.

Jamet P, Ji B, Marchoux Chemotherapy Study Group. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated with WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995; 63: 195-201.

Jayapal V, Selvibai G, Mahalakshmi K, Pushkala, Regunath K, Subramanin S. Comparative study of anti-PGL-1, anti-35kDa and anti-lipoarabinomannan assays for serodiagnosis of leprosy. *Indian J Lepr* 2001; 73: 229-37.

Jesudasan K, Vijayakumaran P, Manimozhi N, Jeyarajan T, Rao PSS. Absence of relapse within 4 years among 34 multibacillary patients with high Bls treated for 2 years with MDT. *Int J Lepr* 1996; 64: 133-5.

Job CK, Kakkonen MF, Jacobson RR, Hastings RC. Single lesion subpolar lepromatous leprosy and its possible mode of origin. *Int J Lepr* 1989; 60: 556-61.

Job CK. Histopathological features of relapsed leprosy. *Indian J Lepr* 1995; 67: 69-80.

Job CK, Jayakumar J, Aschhoff M, Mathan MM. Viability of mycobacterium leprae in skin and peripheral nerves and persistence of nerve destruction in multibacillary patients after 2 years of multidrug therapy. *Int J Lepr* 1996; 64: 44-50.

Job CK, Jayakumar J, Williams DL, Gillis TP. Role of polymerase chain reaction in the diagnosis of early leprosy. *Int J Lepr* 1997; 65: 461-4.

Katoch VM. Microbiological aspects of relapse in leprosy. *Indian J Lepr* 1995; 67: 85-98.

Kishore BN, Shetty JN. Bacterial clearance with WHO-recommended multidrug regimen for multibacillary leprosy. *Indian J Lepr* 1995; 67: 301-8.

Kvach JT, Munguia G, Strand SH. Staining tissue derived *M. leprae* with fluorescein diacetate and ethidium bromide. *Int J Lepr* 1984; 52: 176-82.

Lemaster JW, Shwe T, Butlin CR, Roche PW. Prediction of highly skin smear positive cases among MB leprosy patients using clinical parameters. *Lepr Rev* 2001; 72: 23-8.

Levy L, et al. Studies of the mouse foot pad technique for cultivation of *Mycobacterium leprae*. 1. Fate of inoculated organisms. *Int J Lepr* 1974; 42: 165-73

Lew W, Chang SK, Kwahck H, Tada Y, Nakamura K, Tamaki K. Serum monocyte chemoattractant protein-1 is elevated in lepromatous leprosy patients with high bacterial indices. *Int J Lepr* 2002; 70: 129-31.

Li H-Y, et al. Short-term multidrug therapy in multibacillary leprosy - review of 80 cases in two provinces of China. *Int J Lepr* 1989; 57: 622-7.

Li HY, et al. Risk of relapse in Leprosy after fixed-duration multidrug therapy. *Int J Lepr* 1997; 65: 238-45.

Li HY, Ran SP, Weng XM, Li TG, Deng XH, Li FT. Relapses in leprosy patients treated with rifampin plus dapsone after varying periods of dapsone monotherapy. *Indian J Lepr* 2001; 73: 1-12.

Lockwood D, et al. Diagnosis and classification of leprosy. *Lepr Rev* 2002; 73 Suppl: 17-25.

Lowe J. The late results of sulphone treatment of leprosy in East Nigeria. *Lepr Rev* 1954; 25:113. *Apud* Oliveira MLWDR. *Cura da Hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco*. Rio de Janeiro, 1997 [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da UFRJ; 1997.

Markandeya N, Srinivas CR, Shanthakumari S. Ninhydrin sweat test in the early detection of leprosy. *Int J Lepr* 2002; 70: 125-6.

Maroja MF, Pedrosa V, Pereira ES, Berbegal MDP, Cunha MGS, Schettini AP. Hansen's disease relapse in the control programme of Amazonas state. In: 16th International Leprosy Congress; Salvador, Bahia, Brazil; 2002. p.154.

Mello ES, Melo IS. O papel da proteína S-100 no diagnóstico imunohistoquímico da forma tuberculóide da hanseníase. *Na brás Dermatol* 1993; 68: 29-31.

Mouat FJ. Notes on native remedies. No 1. The chaulmoogra. *Indian Annals of Medical Sciences* 1854; 1: 646-652. Apud Oliveira MLWDR. *Cura da Hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco*. Rio de Janeiro, 1997 [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da UFRJ; 1997.

Moubasher AEDA, Kamel NA, Zedan H, Raheem DEDA. Cytokines in leprosy, I. Serum cytokine profile in leprosy. *Int J Dermatol* 1998; 37: 733-40.

Naafs B. Features of relapse in paucibacillary leprosy after multidrug therapy. *Indian J Lepr* 1995; 67: 61-67.

Nery JAC, Lopes ACS, Albuquerque ECA, Machado AM, Gallo MEN. Hanseníase: recidivas pós poliquimioterapia com duração fixa. In: 16th International Leprosy Congress; Salvador, Bahia, Brazil; 2002. p.159.

Oliveira MLWDR, Gomes MK, Pimentel MIF, Castro MCR. Reação reversa macular pós alta de poliquimioterapia multibacilar. *Hansen Int* 1996; 21: 46-51.

Oliveira MLWDR. *Cura da Hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco*. Rio de Janeiro, 1997 [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da UFRJ; 1997.

Oliveira MLWDR, Pierro APSM, Silveira PAM, Campos MMC, Vilela MF. Relapse of lepromatous leprosy after WHO/MDT with rapid bacterial growth. *Lepr Rev* 2002; 73: 386-8.

Opromolla DVA. Recidiva ou reação reversa? *Hansen Int* 1994; 19: 10-6.

Oskam L, Slim E, Bühner-Sekula S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. *Lepr Rev* 2003; 74: 196-205.

Pandian TD, Muliyl J, Vellut C. Risk of relapse among non-lepromatous patients released from treatment after dapsone monotherapy. *Lepr Rev* 1991; 62: 288-96.

Pannikar V, Jesudasan K, Vijayakumaran P, Christian M. Relapse or late reversal reaction? *Int J Lepr* 1989; 57: 526-8.

Pattyn SR, Groenen G, Bourland J. The incubation time of relapses after treatment of multibacillary leprosy with rifampicin containing regimens. *Eur J Epidemiol* 1988; 4: 231-34. *Apud* Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length therapy. *Lepr Rev* 2000; 71: 144-53.

Pearson JM, Rees RJ, Waters MF. Sulphone resistance in leprosy. A review of one hundred proven clinical cases. *Lancet* 1975; 2: 69-72.

Petri Junior WA. Antimicrobial agents: Drugs used in TB, MAC, and Leprosy. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Tenth edition. Mc Graw Hill; 2001. p. 1288-1291.

Pfaltzgraff RE. What is the actual male/female sex ratio in leprosy patients? *Lepr Rev* 2003; 74:180-1.

Pönnighaus JM, et al. Is HIH infection a risk factor in leprosy? *Int J Lepr* 1991; 59: 221-8.

Pönnighaus JM, Sterne JAC. Epidemiological aspects of relapses in leprosy. *Indian J Lepr* 1995; 67: 35-44.

Quagliato R, Berquó E, Leser W. Lepromatosos em tratamento sulfônico. *Rev Bras Lepr* 1961; 29: 19-30.

Rabelo FE. Simpósio sobre a experiência brasileira com a sulfonoterapia. *Arq Min Lepr* 1942; 12: 285-426.

Rafi A, Donoghue HD, Stanford JL. Application of polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae* DNA in specimens from treated leprosy patients. *Int J Lepr* 1995; 63: 42-7.

Ramesh V, et al. Multibacillary leprosy patients presenting as a solitary skin lesion. Report of 3 cases and its significance in control programs. *Int J Lepr* 1991; 59: 1-4.

Ramos e Silva J. A chimioterapia da lepra; seu estado actual. *An bras Dermatol* 1926; 2 (2); 17-28. *Apud Oliveira MLWDR. Cura da Hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco.* Rio de Janeiro, 1997 [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da UFRJ; 1997.

Ramos T, et al. T-helper cell subpopulations and the immune spectrum of leprosy. *Int J Lepr* 1989; 57: 73-81.

Ramu G. Clinical features and diagnosis of relapses in leprosy. *Indian J Lepr* 1995; 67: 45-59.

Ridley DS. Bacterial indices. In: Cochrane RGJ, Daver T et al editors. *Leprosy in theory and practice.* 2nd ed. John Wrigley and Sons: 1964. p.612-22.

Ridley DS, Wise MJ. Reaction of the dermis in leprosy. *Int J Lepr* 1964; 32: 24-36.

Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. *Int J Lepr* 1966; 34: 255-73.

Ridley DS, Radia KB. The histological course of reactionas in borderline leprosy and their outcome. *Int J Lepr* 1981; 49: 383-392.

Rodrigues JN. Relapses after sulphone therapy in leprosy of the lepromatous type. *Int J Lepr* 1958; 26: 305-12. *Apud* Oliveira MLWDR. *Cura da Hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco*. Rio de Janeiro, 1997 [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da UFRJ; 1997.

Saad MHF, Medeiros MA, Gallo MEN, Gontijo PP, Fonseca LS. IgM immunoglobulins reacting with the phenolic glycolipid-1 antigen from *Mycobacterium leprae* in sera of leprosy patients and their contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1990; 85: 191-4.

Saad MHF, Medeiros MEN, Gallo MEN, Fonseca LS. Use of the anti-PGL-1 antibody ELISA and the Mitsuda reaction in early diagnosis of leprosy. *Brazilian J Med Biol Res* 1991; 24: 801-5.

Sampaio SA, Rivitti EA. Hanseníase. In: Hecht M editor. *Dermatologia*. 1^a ed. São Paulo: Editora Artes Médicas LTDA; 1998. p.467-87.

Santos AR, et al. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood of individuals, eight years after completion of anti-leprosy therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96: 1129-33.

Sehgal VN, Bhattacharya SN, Jain S. Relapse or late reversal reaction? *Int J Lepr* 1990; 58: 118-20.

Sehgal VN, Bhattacharya SN, Shah Y, Sharma VK, Gupta CK. Reaction in leprosy: acute phase reactant response during and after remission. *Int J Lepr* 1992; 31: 632-4.

Sehgal VN. Relapse (reactivation) in borderline tuberculoid (BT) leprosy. *J Dermatol* 1998; 25: 63-5.

Sekar B, et al. Drug susceptibility of mycobacterium leprae: a retrospective analyses of mouse footpad inoculation results from 1983 to 1997. *Lepr Rev* 2002; 73: 239-44.

Seydel LL, Lindner B. Single bacterial cell mass analysis: a rapid test method in leprosy therapy control. *Lepr Rev* 1986; 57: 163-70.

Sharma A, Sharma VK, Rajwanshi 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.

Shaw IN, Ebenezer G, Rao GS, Natrajan MM, Balasundaram B. Relapse as histoid leprosy after receiving multidrug therapy (MDT); a report of three cases. *Int J Lepr* 2000; 68: 272-6.

Shaw IN, Natajan MM, Rao GS, Jesudasan K, Christian M, Kavitha M. Long – term follow up of multibacillary leprosy patients with high BI treated with WHO/MDT regimen for a fixed duration of two years. *Int J Lepr* 2000; 68: 405-9.

Shaw IN, Christian 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 regimens till skin smear negativity. *Lepr Rev* 2003; 74: 141-7.

Shen J. Regarding relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. *Int J Lepr* 1996; 64: 79-80.

Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *J Exp Med* 1960; 112: 445-54.

Shepard CC, McRae DHA. A method for counting acid-fast bacteria. *Int J Lepr* 1968; 36: 78-82.

Shepard CC. Considerations of the application of the foot pad technic in leprosy research. *Int J Lepr* 1965; 33 (pt.2): 657-61.

Shepard CC, Levy L, Fasal P. Rapid bactericidal activity of rifampin on *M. leprae*. *Am J Trop Med Hyg* 1972; 21: 446-9.

Shetty VP, Uplekar MW, Antia NH. Immunohistological localization of mycobacterial antigens within the peripheral nerves of treated leprosy patients and their significance to nerve damage in leprosy. *Acta Neuropathol* 1994; 88: 300-6.

Shetty VP, Uplekar MW, Antia NH. Primary resistance to single and multiple drugs in leprosy-a mouse footpad study. *Lepr Rev* 1996; 67: 280-6.

Shetty VP, Wakade A, Antia NH. A high incidence of viable mycobacterium leprae in post-MDT recurrent lesions in tuberculoid leprosy patients. *Lepr Rev* 2001; 72: 337-44.

Souza Campos N, De Souza PR. Reactional states in leprosy. *Int J Lepr* 1954; 22: 259-72.

Srinivasan H. Symposium on relapse in leprosy. *Indian J Lepr* 1995; 67: 1-2.

Srinivas D, Rao PN Lakshmi TSS, Suneetha S. Bacterial index of granuloma and its relevance compared to BI of skin smears. *Lepr Rev* 2002; 73: 79-80.

Stedman Medical Dictionary/Baltimore: the Williams e Company (trad). Guanabara Koogan s.a, 1979.

Stefani MMA, Martelli CMT, Morais-Neto OLM, Martelli P, Costa MB, Andrade ALSS. Assessement of anti-PGL-1 as a prognostic marker of leprosy reaction. *Int J Lepr* 1998; 66: 356-64.

TAG. Main conclusions and recommendations of the 5th meeting of the WHO technical advisory group on elimination of leprosy, 9 and 10 february 2003, Yangon, Myannar. *Lepr Rev* 2003; 74: 187-91.

Talhari S, Damasco MHS, Souza-Cunha MG, Schettini APM, Andrade LMC. Sulfonoresistência: comprovação laboratorial em 6 casos. *An bras Dermatol* 1985; 60: 175-8.

Talhari S, et al. Secondary dapson resistant leprosy in Brazil: a preliminary report. *Lepr Rev* 1986; 57-8.

Toman K. Bacterial persistence in leprosy. *Int J Lepr* 1981; 49: 205-17.

Tomimori-Yamashita J, Maeda MS, Sunderkötter C, Kaminsky KS, Michalany NS, Rotta O, et al. Leukomelanodermic leprosy. *Int J Dermatol* 2002; 41: 513-5.

Torres P, Camarena JJ, Gómez JR, Nogueira JM, Gimeno V, Navarro JC, Olmos. Comparison of PCR mediated amplification of DNA and classical methods for

detection of *Mycobacterium leprae* in different types of clinical samples in leprosy and contacts. *Lepr Rev* 2003; 74: 18-30.

Van Brakel WH, Khawas IB. Silent neuropathy in leprosy: an epidemiological description. *Lepr Rev* 1994; 65: 350-60.

Van der Vliet GME, et al. Use of NASBA RNA amplification for detection of *Mycobacterium leprae* in skin biopsies from untreated and treated leprosy patients. *Int J Lepr* 1996; 64: 396-403.

Verhagen C, Faber W, Klatser P, Buffing A, Naafs B, Das P. Immunohistological analysis of in situ expression of mycobacterial antigens in skin lesions of leprosy patients across the histopathological spectrum. Association of mycobacterial lipoarabinomannan (LAM) and mycobacterium leprae phenolic glycolipid-I (PGL-1) with leprosy reactions. *Am J Pathol* 1999; 154: 1793-804.

Vijayakumaran P, Manimozhi N, Jesudasan K. Incidence of "chance smear positivity among MB leprosy patients after MDT. *Indian J Lepr* 1995; 67: 249-58.

Vijayakumaran P. Profile of relapses after MDT in paucibacillary leprosy and subsequent management. *Indian J Lepr* 1996; 68: 301-3.

Waters MFR, Ress RJW. Changes in the morphology of *M.leprae* in patients under treatment. *Int J Lepr* 1962; 36: 266-72.

Waters MFR, Rees RJW, McDougall AC, Weddell AGM. Ten years of dapsone in leprosy: a clinical, bacteriological and histological assessment and the finding of viable leprosy bacilli. *Lepr Rev* 1974; 45: 288-98.

Waters MFR, Ridley DS, Ridley MJ. Clinical problems in the initiation and assessment of multidrug therapy. *Lepr Rev* 1986; 57, Suppl. 3, 92-100.

Waters MFR, Ridley DS. Tuberculoid relapse in lepromatous leprosy. *Lepr Rev* 1990; 61: 353-65.

Waters MFR. Distinguishing between relapse and late reversal reaction in multidrug (MDT)-treated BT leprosy. *Lepr Rev* 2001; 72: 250-3.

Waters MFR. To smear or not to smear? *Lepr Rev* 2002; 73: 211-4.

WHO. Expert Committee on leprosy. Third Report. WHO Tech Rep Series, n319, 1966.

WHO. Expert Committee on leprosy. Fourth Report. Technical report series, n 459, 1970.

WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. World Health Organization, Geneva, Tech. Rep. Ser. 675, 1982.

WHO. Laboratory techniques for leprosy. World Health Organization, Geneva, 1987. *Apud* Sekar B, Elangeswaran N, Jayarama E, Rajendran M, Kumar SS, Vijayaraghavan et al. Drug susceptibility of mycobacterium leprae: a retrospective analyses of mouse footpad inoculation results from 1983 to 1997. *Lepr Rev* 2002; 73: 239-44.

WHO. A Guide to Leprosy Control, second edition, 1988.

WHO. Progress towards the elimination of leprosy as a public health problem. *Wkly Epidemiol Rec*, 1993; 68: 181-8.

WHO. The Leprosy Unit Division of Control of Tropical Diseases. Risk of relapse in leprosy. WHO/CTD/LEP/94.1, 1994.

WHO. Expert Committee on Leprosy. Seventh report. WHO Technical Report Series, 1998; 874. Geneva, World Health Organization.

WHO. Weekly Epidemiological Record No. 1, 4 January 2002.

WHO. Uniform MDT regimen for all leprosy patients. Report on fourth meeting of the Technical Advisory Group on Elimination of Leprosy. WHO/CDS/CPE/CEE/2002.32, 2002.

Williams DL, *et al.* Dihydropteroate synthase of *Mycobacterium leprae* and dapson resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1530-7.

Wu Q, *et al.* A study on the methods for early serological diagnosis of leprosy and their potential use. *Int J Lepr* 1999; 67: 302-5.

Wu Q, *et al.* A study on a possibility of predicting early relapse in leprosy using a ND-O-BSA based ELISA. *Int J Lepr* 2002; 70: 1-8.

Yamashita-Tomimori J, *et al.* Leukomelanodermic leprosy. *Int J Dermatol* 2002; 41: 513-5.

Yawalkar, S. J. Leprosy for medical practitioners and paramedical workers. Basle, Switzerland: Novartis Foundation for Sustainable Development. Seventh edition. 2002. 134p.

Young D. Prospects for molecular epidemiology of leprosy. *Lepr Rev* 2003; 74: 11-

7.

Protocolo: RPM-920/3

1) Leprosy relapse in official data of central level of Rio de Janeiro Secretariat of Health in comparison with local register. (**Recidiva de Hanseníase nos dados oficiais do nível central da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro em comparação com registro local**).

2) ORIGINAL ARTICLE

3.1) Flávio Marcondes Hercules, MD. Service of Dermatology, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

3.2) Maria Leide Wand-Del-Rey de Oliveira, MD. Service of Dermatology, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

3.3) Monica Duarte da Cunha, MD, PhD. Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil.

4) Place where the manuscript was produced: Service of Dermatology, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro and Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil.

5) Address for correspondence and contact about the manuscript:

Flávio Marcondes Hercules

Rua Potiguara 325/ apto 104, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, RJ, CEP: 22750290. Telefone: 02124478262 ou 02199599812. E-mail: flaviohercules@bol.com.br

6) Address for publication on the São Paulo Medical Journal:

Flávio Marcondes Hercules

Av. Brigadeiro Trompowski sem nº Ilha do Governador

Rio de Janeiro- RJ CEP: 21944970

Tel. (+55 21)2562-2580 (Serviço de Dermatologia da UFRJ) Cel. (21) 9959-9812

E-mail: flaviohercules@bol.com.br

7) Sources of funding: Nenhum

8) Conflict of interest: Not present

ABSTRACT

CONTEXT: The proposals for new therapeutic regimes for leprosy and yet greater reduction in the duration of multidrug therapy have made relapse an ever increasingly important theme in the control and elimination of the disease.

OBJECTIVE: To compare the data base at the central level (State Secretariat of Health) and local level of the Duque de Caxias (high leprosy endemic area) municipality, in the Information System of Notice and Appeals; from 1990 to 2001.

DESIGN: Cross-sectional. **SETTING:** Service of Dermatology, Universidade Federal do Rio de Janeiro and Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias. **PARTICIPANTS:** 191 patients registered as leprosy relapse. **MAIN**

MEASUREMENTS: Leprosy relapse cases, analyzed through the mode of data entry into the central archives and validated with information from the medical records of the respective patients, in the local register. **RESULTS:** On this period, 3112 leprosy cases were registered (191 as relapses) and there were 2891 releases to cure. From the 191 medical records assessed, only 11 (5,8%) fulfilled the current Brazilian relapse criteria (ATDS/MS). By this way, 94,2% of discordance was observed and, it appears, the change in notification forms seems to justify data entry errors. **CONCLUSION:** This research permitted a correction in the percentage of relapse in the active register from 6,1% (191 cases) to 0,35% (11 cases). As a matter of fact, the crude relapse rate was 0,38% (11 cases in 2891 releases by cure). These results reinforce the general low relapse in the official leprosy treatment regimes and the importance of validating the secondary data from SINAN.

KEY WORDS: Leprosy. Relapse. Information. Sinan

RESUMO

CONTEXTO: As propostas de novos esquemas terapêuticos para hanseníase e ainda a redução no tempo da poliquimioterapia tornam a recidiva um tema cada vez mais importante no controle da eliminação da doença. **OBJETIVO:** Comparar a base de dados do nível central (Secretaria Estadual de Saúde) e local do município de Duque de Caxias (área altamente endêmica de hanseníase) no Sistema de Informações de Agravos de Notificação, no período de 1990 a 2001. **TIPO DE ESTUDO:** Transversal. **LOCAL:** Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias. **PARTICIPANTES:** 191 pacientes notificados como recidiva de hanseníase. **VARIÁVEIS ESTUDADAS:** Casos de recidiva de hanseníase, analisados através do modo de entrada no arquivo central e validados com as informações dos prontuários dos respectivos pacientes, no registro local. **RESULTADOS:** Dentre os 3.112 casos de hanseníase notificados neste período, 191 foram recidivas e houve 2891 altas por cura. Dos 191 prontuários avaliados, apenas 11 (5,8%) preencheram os critérios brasileiros vigentes de recidiva (ATDS/MS). Observou-se assim um grau de discordância de 94,2% e, a mudança da ficha de notificação, parece justificar os erros na entrada de dados. **CONCLUSÃO:** O estudo permitiu a correção da percentagem da recidiva no registro ativo de 6,1% para 0,35%. Desta forma, a verdadeira taxa bruta de recidiva foi de 0,38% (11 casos em 2891 altas por cura). Este resultado reforça as baixas taxas de recidiva dos esquemas oficiais de tratamento de hanseníase, bem como valoriza a validação de dados secundários. **PALAVRAS CHAVE:** Hanseníase. Recidiva. Informação. Sinan.

INTRODUCTION

The proposals for new therapeutic regimes for leprosy and yet greater reduction in the duration of multidrug therapy have made relapse an ever increasingly important theme in the control and elimination of the disease. Following World Health Organization recommendations,¹ the Brazilian Ministry of Health has implanted the fixed duration multidrug therapy and considers release due to cure, the conclusion of treatment within the established timeframes for multi and paucibacillary cases. Relapse is considered as the occurrence of new signs and symptoms of the disease after release to cure.¹ It is important to differentiate from reactions.¹ For such, criteria have been defined for suspecting and confirming relapse. The clinical laboratory diagnosis of multibacillary relapse is relatively easy, as opposed to paucibacillary cases, which could be causing diagnostic errors and even re-treatment of cases, without reporting relapse. The same way as patients with relapse could be being treated as reactions.

The criteria for considering a case as relapse show variations in the literature.²⁻⁶ Likewise, the relapse rates do not present standardized methodology that permit comparison of results. In multidrug therapy, the World Health Organization⁷ found cumulative coefficients of 0.77% in Multibacillary and 1.07% in Paucibacillary. In Brazil, Oliveira² found 0.33% em 100 patients year of observations, in multibacillary treated with fixed dose Multidrug therapy In the state of Amazonas, Maroja et al.⁸ found a relapse rate of 0,95%, between 1982 and 2001 years. A study conducted in Oswaldo Cruz Foundation, by Nery et al.,⁹ detected a crude relapse rate of 0,18% in 1584 treated patients, between 1986 and

2000 year. Studies from other countries also present low rates,^{3,10-13} except the Marchoux Group who found a relapse rate of 20%¹⁴.

According to Daumerie,¹⁵ when the crude relapse rate surpasses 1%, the confirmation of cases and the study of respective cohorts are indicated.

As with other compulsory reporting diseases, the system of leprosy information begins with the notification (report card) of newly diagnosed and under treatment cases at the local unit, to the Municipal Secretariat of Health, and from that to the State Secretariat of Health and then to the Ministry of Health. As such, the secondary database, originating from the local notification cards, should allow for epidemiological analysis. The annual updating of these data allows one to know the operational situation originating from patient follow up. Though the flow, the periodicity and the instruments used in that process are defined by the Information System of Notice and Appeals, with the participation of the technical areas, of each case, the municipal decentralization has raised questions related to its flexibility and compliance to local operational and epidemiological situations.

Up to the end of 1998, the inclusion of new leprosy cases in Duque de Caxias municipal information system was done by the central level, based on the notification card sent by Health Secretariat of this municipality. With the implantation of Information System of Notice and Appeals, the Municipal Secretariat of Health itself becomes responsible for data entry, sending a monthly consolidation via magnetic strip to the central level.

According to Brazilian Post-graduation Association in Public Health,¹⁶ one of the problems of the current information systems in health in Brazil is the absence

of validation criteria for the existing data. In this way, proposes the realization of studies of validation by sampling.

In addition to evaluating the effectiveness of the current therapeutic regime in leprosy, in the areas of basic health services, the relevance of studies of relapse in leprosy strengthens the concept of cure of the disease, relatively recent in our midst. Even so, no recent study was found, based on secondary data, of national coverage, nor in Rio de Janeiro. The present work had the objective of producing that information in on of the municipalities of highest prevalence in leprosy in the state, and also contributes to the evaluation of the information health system, currently implemented in the great majority of Brazilian municipalities.

MATERIAL AND METHODS

The study is an evaluative research, aimed at obtaining information about relapse, not usually available in official reports from the Leprosy Elimination Program in the country. Though it does not appear in the routine reports from Information System of Notice and Appeals, it is possible to collect from the notification card and can be researched using the variable “kind of new case enter” in the active register, which has relapse as one of its options.

The first stage of the research, therefore, was that survey of the Duque de Caxias Municipal Secretariat of Health data bank, fed by the local units notifications. All cases of leprosy registered as residents of Duque de Caxias, during the period from 1990 to 2001 were considered, coinciding with the introduction of fixed duration Multidrug therapy.

The second stage was the analysis of records related to relapse cases at the file of the Health Municipal Center, reference in the disease, for the basic health network of the municipality. That work of verification was carried out by the research doctor and produced the primary data for the research. The relapse criteria utilized were based on the Brazilian Ministry of Health rules:¹⁷ (Table 1).

RESULTS

According to the analysis of secondary data at the central and municipal level, from 1990 to 2001, 3112 cases of leprosy residing at Duque de Caxias were registered in the data bank and, according to the method of case inclusion in the active register, 191 cases (6.1%) were entered as relapses (Table 2). There were 2891 releases to cure on this period. The crude relapse rate was 6,6% (percentage of releases to cure, that relapsed).

Considering only those 191 cases, which is our study universe, 51.8% were male and 48.2% were female. The majority, that is, 110 cases (57.8%) were classified as multibacillary.

Performing an evaluation of those “supposed” cases of relapse, according to area of residence within the municipality, we observed a deficiency in the data bank, with only 25.1% of the addresses registered, making it impossible to make an adequate geographical analysis. It is important to point out that, on the notification cards of the 191 cases, the patient addresses were filled in. On the other hand, the register of clinical classification of cases in the bank was adequate (98.9%). There was a predominance (Table 3) of the borderline form (35%), followed by the tuberculoid form (32,5%).

Analyzing the type of release in the 191 cases of relapse (Table 4), we verified that 95.3% had already been removed from the active register and only 4.7% still remained under treatment. The majority was released due to cure (89.0%) and only 8.2% abandoned treatment and received statistical release.

The analysis of the 191 cases of relapse, according to data collected from medical registers at the assistance units, evidenced that 180 cases (94,2%) were in fact new cases (Table 5). Most of them (179 cases) stated method of inclusion in the local register (medical record) as true new cases. All these cases had a computer error of their notifications at the central level. Only 1 case had a wrong physician's diagnosis, who considered irregular treatment, with reversal reaction, as relapse. The great majority, corresponding to 165 (91.6%), had an old notification card, which does not have a compatible format to the current notification card from Information System of Notice and Appeals.

As demonstrated in Table 5, only 11 cases fulfilled the relapse criteria¹⁷ (Table1). In this way, the real percentage of relapse in active register of this municipality is 0,35% (11 cases), not 6,1% (191 cases), as previously recorded. The true crude relapse rate was 0,38%. All of them were recent cases, being 1 case in 1998, 4 cases in 1999, 2 cases in 2000 and 4 cases in 2001. Only the case detected in 1998 did not have the current Information System of Notice and Appeals card.

The average of incubation period of relapse was 6 years, varying from 3 to 16 years, in this casuistic.

The majority of relapses were reported beginning in 1999, coinciding with the period in which the State Secretariat of Health, until then, responsible for data

entry in Information System of Notice and Appeals, transferred that responsibility to the Duque de Caxias Municipal Secretariat.

DISCUSSION

The decentralization of the information system, in the essence of “municipalization”, is a process in construction phase and, according to Branco¹⁸ still understood as the simple non-concentration of data entry, and of processing, than of actual access and autonomy by many. Hortale et al.¹⁹ stresses the category access in the process of decentralization and proposes 3 sub-systems in order to evaluate it: that of decision, of operation and of information. In the case of the information sub-system, the same is evaluated by the retroactive of the entire process.

The discrepancy observed between the local and central registers seems to be motivated by the fact that, the old notification card did not contain the variable “kind of new case enter”. The absence of this information contributed to the comput error discovered on this operational research, corresponding to the majority of errors found on notification. The usual doubts about relapse, evidenced here by one misdiagnosis, point the importance to know the main differences between reversal reactions and relapse (Table 6).

This work, therefore, permitted a correction of the official crude relapse rate of the municipality, from 6.6% to 0.38%, strengthening the general low percentage of relapse in official leprosy treatment regimes. However, one must point out, the fact that other relapse cases from Duque de Caxias may be at follow up in reference units outside from this municipality. The no inclusion of these cases in

the local level makes the data debatable, for not presenting the magnitude of the problem, especially being a rare event.

The patients residing in Duque de Caxias, though treated in other municipalities are supposed to be around 20%. They do not always appear in the Duque de Caxias Secretariat of Health data bank, because the State Health Secretariat do not regularly pass them to the Duque de Caxias Secretariat of Health.

Despite constituting an initiative of great potential to the Unified Health System, Information System of Notice and Appeals still present distortion in relation to chronic diseases, since it was conceived initially for acute diseases²⁰. Some of those distortions were verified primarily in the conversion of old data banks to the new system, which started using a new notification card. We point out that the former card did not contain relapse as a “kind of new case enter”.

CONCLUSIONS

Despite reinforcing the general low percentage of relapse in the official leprosy treatment regimes, the results of this study allowed the authors to suggest the monitor of the “percentage of relapse in the active register”, as one marker of leprosy treatment efficacy, mainly after the shortening of Multidrug therapy regimen. Also, this kind of investigation fulfill the World Health Organization program of Health System Research which contribute to both –information system improvement and institutional integration (university and health public sector).

Considering the growing use of the municipal databases, for knowledge of the epidemiological situation and planning of action, these results point towards

review of the flow from the current information system. It's necessary to establish one route that feeds the central state level monthly with the new cases, and one that informs the municipal level, about the residing cases that seek services in other municipalities.

Since it is a problem possibly existing in other municipalities, we stress the recommendation made by Branco¹⁸ regarding the importance of the three spheres of governmental action adopting guidelines and practices that permit the use of existing information in the three segments and, the unobstructed furnishing of data, in order to contribute to the amplification and perfecting of the relationship between the structures that comprise the Unified Health System.

REFERENCES

- 1-Pereira GFM, Penna GO, Moreira MBR, Madalena M. Tratamento. In: Penna GO, Moreira MBR, editors. Cadernos de Atenção Básica nº 10. Brasília – DF: MS; 2002:30-52.
- 2-Oliveira MLWDR. Cura da Hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina / Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1996,114p.
- 3-Li HY, Hu L-F, Huang W-B, Liu G-C, et al. Risk of relapse in Leprosy after fixed-duration multidrug therapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1997;65(2):238-45.
- 4-Gebre S, Saunderson P, Byass P. Relapses after fixed duration multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Lepr Rev* 2000;71(3):325-31.

5-Baohong J. Does there exist a subgroup of MB patients at greater risk of relapse after MDT? *Lepr Rev* 2001;72(1):3-7.

6-Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length therapy. *Lepr Rev* 2000;71(2):144-153.

7-WHO Leprosy Unit. Risk of relapse in leprosy. WHO document. WHO/CTD/LEP/94.1.

8-Marója MF, Pedrosa V, Pereira E, et al. Hansen's disease relapse in the control programme of Amazonas state. Book of abstracts. 16th International Leprosy Congress, PCA 58 . August 2002, Salvador, Brasil, p.154.

9-Nery JAC, Lopes ACS, Albuquerque ECA, Machado AM, Gallo MEN. Hanseníase: recidivas pós poliquimioterapia com duração fixa. Book of abstracts. 16th International Leprosy Congress, PCA 78. August 2002, Salvador, Brasil, p.154.

10-Vijayakumaran P. Profile of relapses after MDT in paucibacillary leprosy and subsequent management. *Indian J Lepr* 1996;68(3):300-3.

11-Shaw IN, Natrajan MM, Rao GS, Jesudasan K, Christian M, Kavitha M. Long-term follow up of multibacillary leprosy patients with high BI treated with WHO/MDT regimen for a fixed duration of two years. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2000;68(4):405-9.

12-Jesudasan K, Vijayakumaran P, Manimozhi N, Jeyarajan T, Rao PSS. Absence of relapse within 4 years among 34 multibacillary patients with high BIs treated for 2 years with MDT. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996;64(2):133-5.

- 13-de Carsalade GYD, Wallach D, Spindler E, Pennec J, Cottenot F, Flageul B. Daily multidrug therapy for leprosy; results of a fourteen-year experience. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1997;65(1):37-44.
- 14-Jamet P, Ji B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated with WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995;63(2):195-201.
- 15-Daumerie D, Pannikar V. Issues in evaluating information on relapse in leprosy. *Indian J Lepr* 1995; 67(1):27-33.
- 16-Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Pública (ABRASCO). A epidemiologia nos serviços de saúde. *IESUS* 1997; 3:7-14.
- 17-Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Legislação sobre o controle da Hanseníase no Brasil. Ministério da Saúde, Brasília, 2000.
- 18-Branco MAF. Sistemas de informação em saúde no nível local. *Cad. Saúde Pública* 1996;12(2):267-70.
- 19-Hortale VA, Pedrosa M, Rosa MLG. Operacionalizando as categorias de acesso e descentralização na análise de sistemas de saúde. *Cad. Saúde Pública* 2000; 16(1): 231-9.
- 20- Brasil, Ministério da Saúde - Manual de procedimentos do Sistema de Informações de Agravos de Notificação - SINAN, versão 4.3, Brasília, 1998.

Table 1. Diagnose criteria for relapse

	<u>PAUCIBACILLARY</u>	<u>MULTIBACILLARY</u>
Clinical features	Patients that after discharge by cure, present nerve pain, new alterations of sensibility, new lesions or exacerbation of previous ones, with no response to corticosteroids.	Patients that after discharge by cure, present new lesions or new neurologic alterations or exacerbation of old lesions, with no response to corticosteroid.
Laboratory confirmation	Scant bacilli make laboratory confirmation very difficult. There are no specific histopathological changes that differentiate relapse from reaction.	1) Positive Bacterial Index (BI) with solid staining bacilli (viable); 2) Increase of 2+ in current BI, compared with BI realized at the time of discharge by cure. 3) Histopathological changes are those of multibacillary standard. 4) Mouse footpad inoculation can supplement the diagnosis, specially when drug resistance is suspected.**

* Adapted from Brazilian Ministry of Health criteria **Not routinely recommended by Brazilian Health Ministry for multibacillary diagnose

Table 2. Leprosy cases in Duque de Caxias according to method of inclusion in active register (official data bank) from 1990 to 2001

METHOD OF INCLUSION	#	%
New case	2606	83.7
Intramunicipal transfer	48	1.5
Intermunicipal transfer	230	7.4
Interstate transfer	8	0.3
Other inclusions	6	0.2
Relapse	191	6.1
Other reinclusions	27	0.9
Total	3112	100

Source: Municipal Secretariat of Health – Duque de Caxias.

Table 3. Clinical classification of relapse cases in active register (official data bank)

CLINICAL CLASSIFICATION	#	%
Indeterminate	19	9.9
Tuberculoid	62	32.5
Borderline	67	35.1
Lepromatous	41	21.5
Not classified	2	1
Total	191	100

Source: Municipal Secretariat of Health – Duque de Caxias.

**Table 4. Relapse cases as per method of exclusion from active register
(official data bank)**

METHOD OF EXCLUSION	#	%
Cure	162	89
Death	2	1.1
Intramunicipal transfer	1	0.5
Intermunicipal transfer	2	1.1
Interstate transfer	0	0
Transfer to other countries	0	0
Statistics release	15	8.2
Diagnostic error	0	0
Temporary transfer	0	0
Total exclusions from register	182	95.3
Under treatment	9	4.7
Total	191	100

Source: Municipal Secretariat of Health – Duque de Caxias.

Table 5. Checking of official data bank relapse cases in local register (medical record)

RELAPSE IN DATA BANK	RELAPSE IN LOCAL REGISTER	NEW CASES IN LOCAL REGISTER (NOT RELAPSE)
191 cases	11cases	180 cases
100%	5.8%	94.2%

Source: Municipal Secretariat of Health – Duque de Caxias, 1990 to 2001.

Table 6. Distinguishing features between reversal reaction and relapse

Feature	Reversal reaction	Relapse
Time of onset	Generally occurs during chemotherapy or within six months of stopping treatment	Generally occurs long time after the end of MDT, usually after 1 year.
Onset	Sudden.	Slow and insidious.
General condition	Fever and malaise may be present.	Not affected.
Old lesions	Some or all the existing lesions become erythematous, shiny and swollen.	Some may present erythematous edges.
New lesions	Many.	Few. Example: plaques, lepromatous nodules
Ulceration	Frequent.	Rare.
Scaling	Lesions desquamate as they subside.	Absent.
Nerve involvement	Many nerves may rapidly become painful and tender, with sensitive or motor disturbances.	Disturbances develop very slowly and just one nerve may be involved
Response to corticosteroids	Excellent	No change

August 27 2003 / 27 de Agosto de 2003 - 3rd analysis (3^a análise)

Manuscript N^o920/3 /Manuscrito N^o920/3

Title: *Leprosy relapse in official data of central level of Rio de Janeiro State Secretariat of Health in comparison with local level register.*

Título: **Recidiva de Hanseníase nos dados oficiais do nível central Sec. Est. de Saúde do RJ em comparação com registro local**

Final comments to the editor/Comentários finais para o editor

<p>Would you publish this paper in this Journal? Why?/Publicaria este artigo na Revista? Por que? Sim.</p>	<p>O problema de erro no sistema de informações foi melhor detalhado e discutido.</p>
<p>Do you have any relevant information about the authors or the paper itself that were not declared (such as a conflict of interest)? /Sabe de alguma informação relevante sobre os autores ou o trabalho que não foi declarada (como um conflito de interesses)? Não.</p>	
<p>Did you find any mistakes or misprints that should be corrected? Describe them. /Encontrou erros ou falhas de digitação que devam ser corrigidos? Descreva-os. Não.</p>	
<p>Do you think authors ought to submit the paper again after solving the problems encountered?/Acha que os autores deveriam submeter o artigo novamente a publicação após resolverem esses problemas? Sim.</p>	<p>Acredito que os principais problemas detectados já foram solucionados.</p>

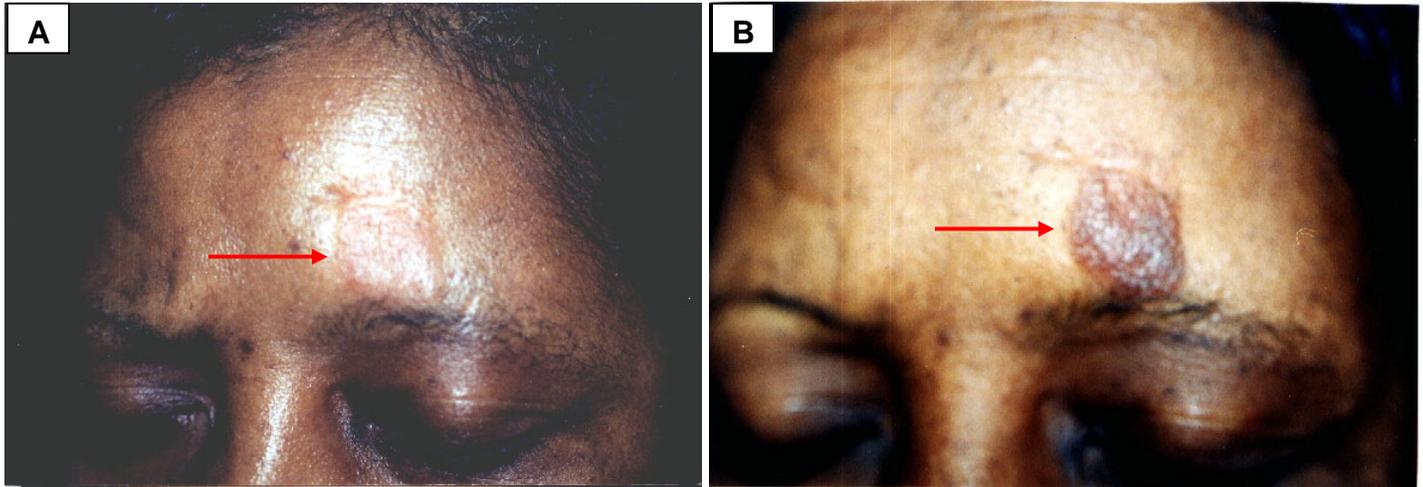
Final comments to the authors/Comentários finais aos autores

Here you can write anything that could help the authors to improve their paper for later submission. Please do not make any pronouncements regarding manuscript approval by the Journal/Escreva aqui algo que possa ajudar os autores a melhorar o artigo para submissão subsequente. Por favor, não emita nenhum juízo sobre a aceitação do manuscrito pela Revista.

Desde que foram atendidas as correções solicitadas nas revisões anteriores, nada tenho a acrescentar.

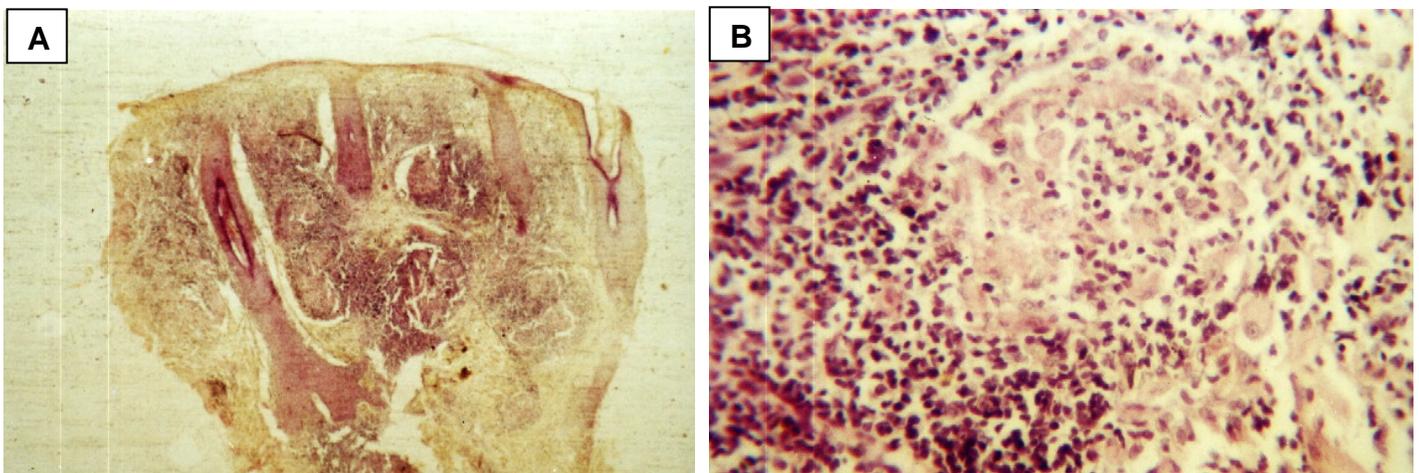
Reviewer/Revisor: Dr. Raul Negrão Fleury

FIGURA 1: Hanseníase dimorfo-tuberculóide antes e após tratamento da recidiva



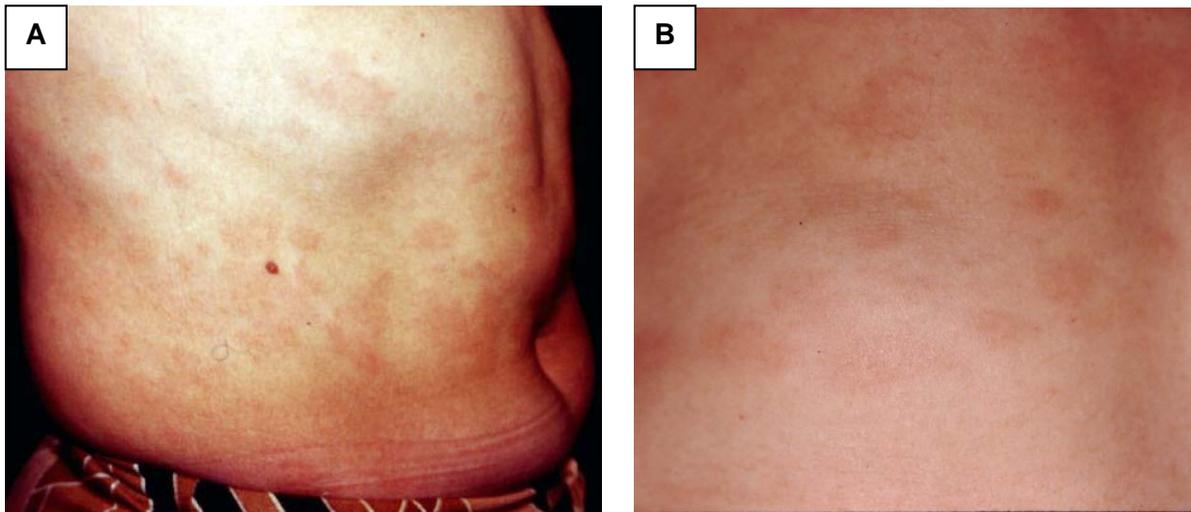
1A: Paciente NMS com placa eritematosa na região frontal no diagnóstico da recidiva. 1B: Lesão hiperpigmentada e infiltrada ao término do tratamento com esquema PQT-MB.

FIGURA 2: Histopatologia do caso NMS no diagnóstico da recidiva



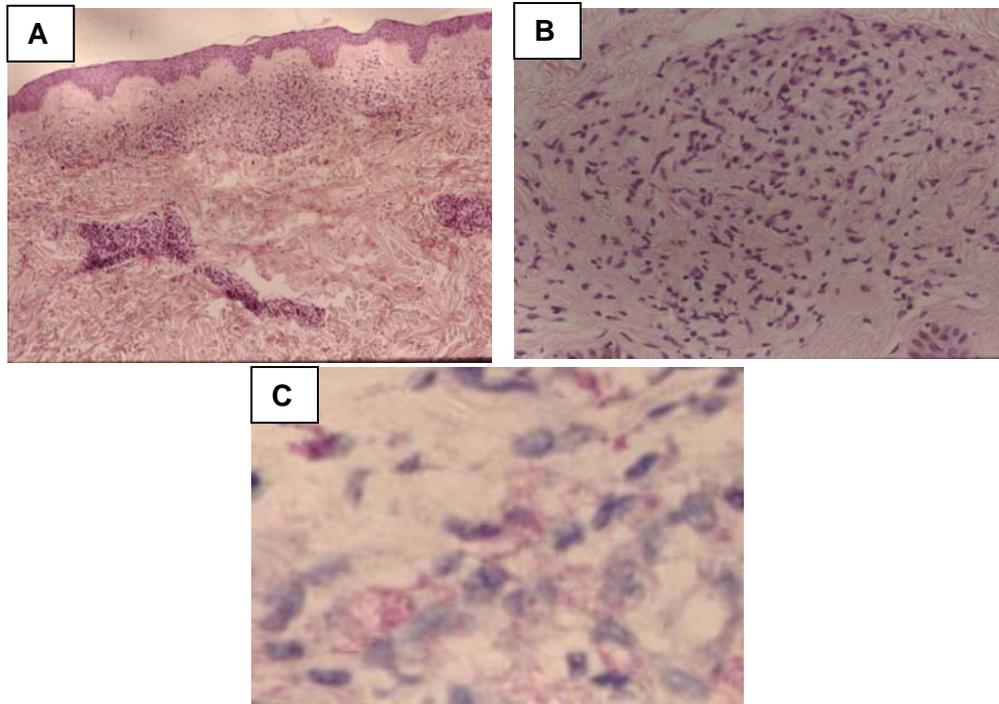
2A: Coloração pela hematoxilina-eosina (HE), aumento de 25x: infiltrado granulomatoso ao redor de vasos e anexos. 2B: HE, aumento de 100x: granuloma epitelióide.

FIGURA 3: Hanseníase dimorfo-virchowiana



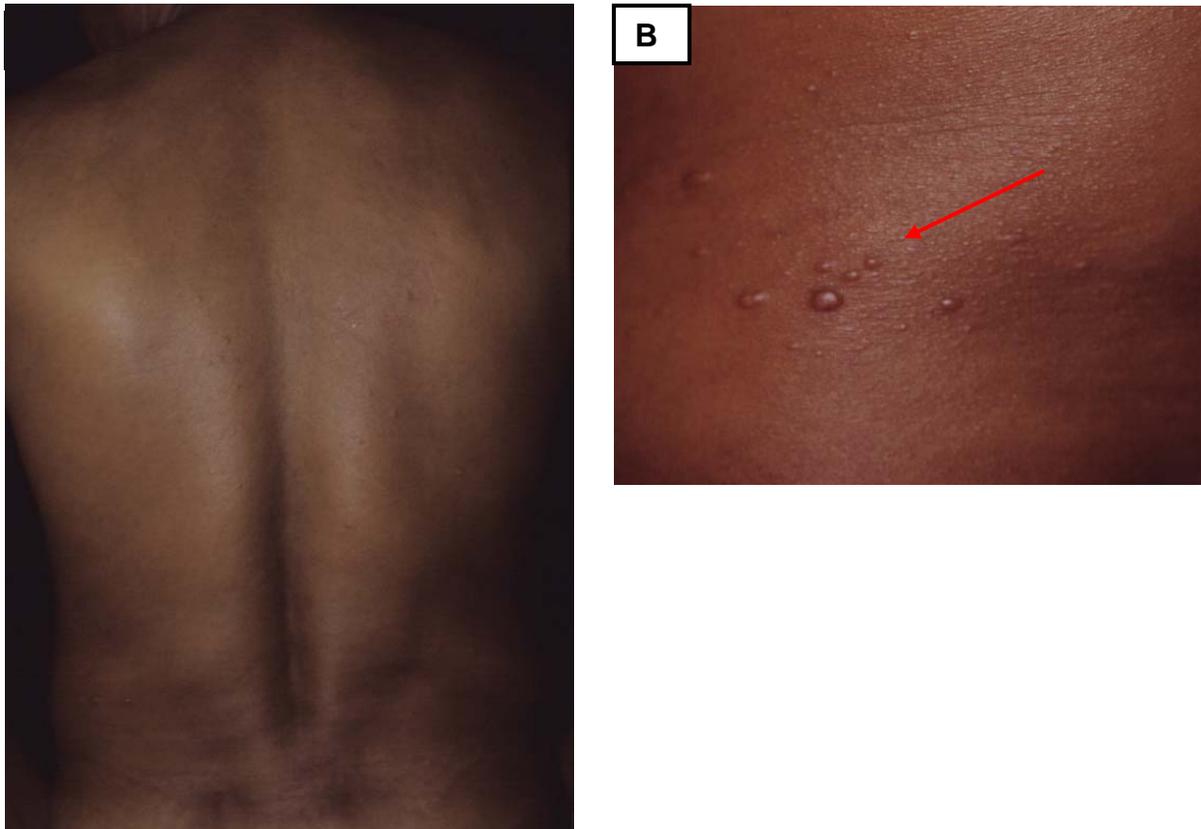
3A: Caso SMAR com máculas e placas eritematosas assimétricas no tronco. 3B: Lesões em maior aumento.

FIGURA 4: Histopatologia do caso SMAR no diagnóstico da recidiva



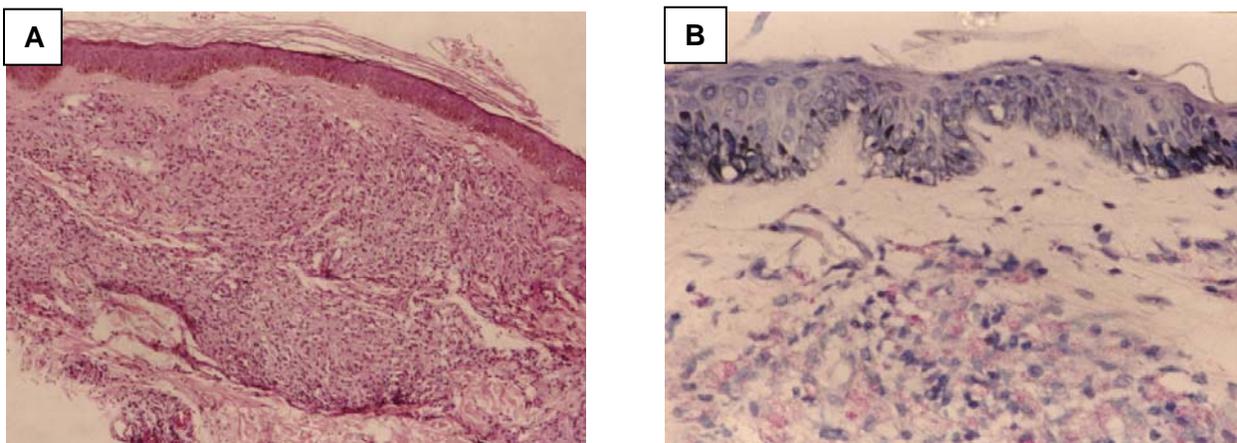
4A: HE 25x: granuloma composto por células histiocíticas e alguns focos de linfócitos. 4B: Granuloma ao HE 40x:: 4C: Bacilos e globias evidenciados pela coloração de Wade

FIGURA 5: Hanseníase virchowiana no diagnóstico da recidiva



5A: Paciente ORS com infiltração difusa do tegumento e hansenomas. 5B: Pápulas de superfície lisa e brilhante no dorso (hansenomas).

FIGURA 6: Histopatologia do caso ORS no diagnóstico da recidiva



6A: HE, 25x: epiderma retificada, faixa de Unna, extenso infiltrado granulomatoso ocupando a derme. 6B: Bacilos e globias evidenciados pela coloração de Wade.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)