

# Endemias e epidemias brasileiras, desafios e perspectivas de investigação científica: hanseníase

## *Brazilian endemisms and epidemics, challenges and prospects for scientific investigation: leprosy*

**Celina Maria Turchi Martelli**

**Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública**

**Universidade Federal de Goiás**

Rua Delenda Rezende de Mello, S/N - Setor Universitário

74605-050 Goiânia, GO - Brasil

**Mariane Martins de Araújo Stefani**

**Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública**

**Universidade Federal de Goiás**

Rua Delenda Rezende de Mello, S/N - Setor Universitário

74605-050 Goiânia, GO - Brasil

**Gerson Oliveira Penna**

**Universidade de Brasília**

**Núcleo de Medicina Tropical**

Brasília, DF - Brasil

**Ana Lúcia S. S. de Andrade**

**Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública**

**Universidade Federal de Goiás**

Rua Delenda Rezende de Mello, S/N - Setor Universitário

74605-050 Goiânia, GO - Brasil

## **Resumo**

A endemia hanseníase apresenta-se, na virada do milênio, no limiar da sua eliminação como problema global de saúde pública. O Brasil é o único país da América Latina onde a doença não foi eliminada, tendo sido a meta de eliminação postergada para 2005. Neste artigo discute-se o declínio da prevalência após a introdução da poliquimioterapia (PQT) para o tratamento da hanseníase, não acompanhada pela redução da incidência no mesmo período. Os progressos na área de imunologia, biologia molecular e seqüenciamento genômico do *M. leprae* são apresentados enquanto perspectivas de pesquisa e de aplicação potencial para diagnóstico, prognóstico e vigilância na hanseníase. Apesar do êxito das atuais estratégias de controle tem-se observado com preocupação a redução do interesse e do apoio financeiro em pesquisa na hanseníase e na desestruturação dos serviços de saúde frente ao atual cenário de eliminação. A exclusão da hanseníase da lista de doenças prioritárias é prematura, representando um perigo concreto de não se eliminar a doença, mas a pesquisa em hanseníase. Fica evidente a necessidade de investir na produção de conhecimentos de áreas básica e aplicada que viabilizem uma maior compreensão dos mecanismos de transmissão da infecção, da efetividade dos métodos de prevenção e controle, serão essenciais na “erradicação” da infecção pelo *M. leprae*.

**Palavras-chave:** Pesquisa em hanseníase. Eliminação da Hanseníase. Vigilância.

## Abstract

At the beginning of the millennium the elimination of leprosy as a public health problem was considered an attainable goal worldwide. Brazil is the only Latin American country where leprosy is still endemic and the elimination goal has been postponed to 2005. In this review, we discuss the currently declining prevalence after the implementation of multi-drug therapy (MDT), without the reduction in incidence in the same period. The progress in the fields of immunology, molecular biology and the recent accomplishment of *M. leprae* genomic sequence indicate the new tools potentially applicable to leprosy diagnosis, prognosis and surveillance. Despite the success of the current public health strategy there is a global concern about the lack of interest and financial support for leprosy research, for the maintenance and improvement of field expertise in public health. The exclusion of leprosy among public health priorities was premature and represents a real threat of not eliminating leprosy, but leprosy research. It is necessary to generate knowledge on basic and applied research for understanding the mechanism of transmission of the infection, and to test new preventive and therapeutic tools in order to achieve the "eradication" of the *M. leprae* infection. Maintenance and field expertise are essential for leprosy surveillance during and after its elimination.

**Key-words:** Leprosy Research. Leprosy elimination. Surveillance.

## Introdução

Desde a década de 50 houve uma revolução nos conceitos da hanseníase com a introdução da Dapsona, possibilitando o tratamento específico em regime ambulatorial e o fim da política de saúde pública de isolamento dos pacientes. As mudanças nas formulações das políticas de saúde e das intervenções na hanseníase culminaram com os atuais programas de controle que apresentam como eixo a detecção precoce de casos e esquemas poliquimioterápicos (PQT) de duração fixa implementados na rede ambulatorial de serviços de saúde<sup>1,2</sup>. Declínio da prevalência, eliminação da hanseníase no mundo, tratamento ambulatorial de curta duração e cura são termos incorporados na atual visão da doença em substituição ao legado medieval de segregação, isolamento, deformidade física e estigma associado à doença<sup>3-6</sup>.

A endemia hanseníase apresenta-se, na virada do milênio, no limiar da sua eliminação como problema de saúde pública em nível mundial. O marco histórico dessa estratégia foi a resolução da 44<sup>a</sup> Assembléia Mundial (1991), que definiu como eliminação da hanseníase a prevalência de registro abaixo de 1 caso para 10.000 habitantes, meta programática que deveria ter sido alcançada pelos países endêmicos até 2000<sup>1</sup>. As perspectivas de eliminação global da hanseníase dentro do atual contexto epidemiológico podem ser revistas em publicações recentes<sup>7-11</sup>. Entre os 122 países considerados endêmicos na década de 80, a hanseníase permanece endêmica nesse final de milênio em 24 países, tendo sido postergada para 2005a eliminação global da hanseníase. A Índia e o Brasil encontram-se classificados entre os países com maiores prevalências da doença e, respectivamente, com 537.956 e 42.055 casos incidentes em 2000. Outros países como Myanmar, Indonésia, Nepal, Madagascar, Etiópia, Moçambique, República Democrática do Congo, Tanzânia e Guiné, situados geograficamente no cinturão tropical, apresentam os maiores coeficientes de prevalência da doença<sup>10</sup>.

Nas duas últimas décadas, houve redução drástica da prevalência da hanseníase pela implementação da PQT de curta duração em larga escala, ocasionando descenso da prevalência global aproximando-se da meta de eliminação. Duas vertentes em pesquisa foram predominantes em hanseníase: no campo da imunologia e biologia molecular e na realização de ensaios terapêuticos e preventivos. Essas áreas do conhecimento em hanseníase tiveram suporte internacional para seu desenvolvimento científico e tecnológico no “Special Programme for Research and Training in Tropical Disease - Tropical Disease Research Branch” da Organização Mundial de Saúde (OMS), com vistas a promover pesquisa básica e operacional direcionada para o controle de doenças infecciosas com repercussão no desenvolvimento dos países<sup>12</sup>. Em perspectiva histórica, o tratamento poliquimioterápico de duração fixa, recomendado pela OMS, vem sendo considerado o grande avanço para o controle e a eliminação da hanseníase em escala mundial<sup>13</sup>. Propostas de linhas de pesquisas operacionais no âmbito da vigilância em saúde, visando a sustentabilidade e integralidade do atendimento aos doentes no contexto brasileiro vêm sendo sugeridas<sup>14</sup>.

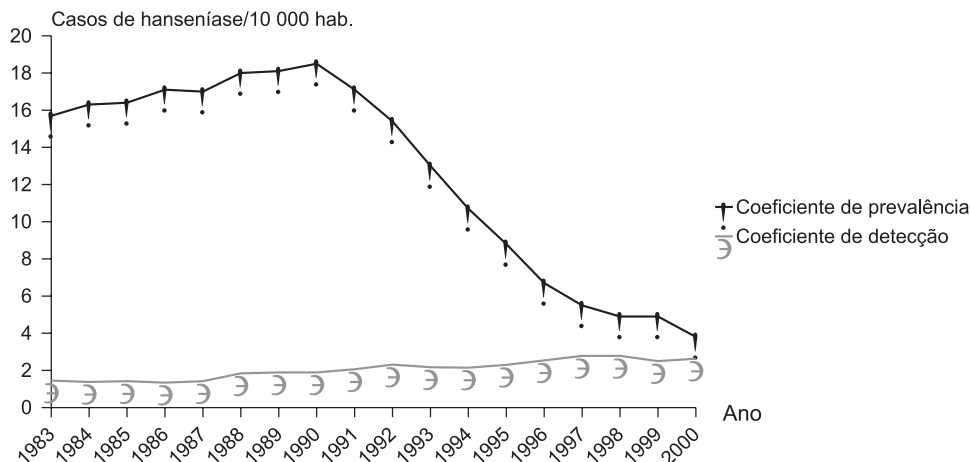
### **Padrões e Tendências da Endemia Hansênica no Brasil**

A hanseníase é de notificação compulsória, e recentemente foram revistas as normas e os critérios de controle, tratamento e sistema de vigilância<sup>2</sup>. É doença infecciosa causada pelo *M. leprae*, bactéria intra-celular obrigatória, com período de incubação prolongado, amplo espectro de manifestações clínicas de evolução crônica, afetando principalmente pele e nervos periféricos. Merecem menção as revisões recentes dos aspectos clínicos, da imunologia e de quimioterapia na hanseníase por especialistas nacionais<sup>15,16</sup>. A definição e classificação de casos utilizadas atualmente baseiam-se em critérios clínicos e/ou bacteriológicos e distingue os pacientes em: multibacilares (MB), aqueles que apresentam baciloscopia positiva e/ou que apre-

sentam mais de 5 lesões cutâneas; e paucibacilares (PB), aqueles com baciloscopia negativa com 2-5 lesões ou PB com lesão única e sem acometimento de nervos periféricos<sup>2</sup>. Classicamente, a hanseníase é considerada de baixa transmissibilidade, sendo a transmissão da infecção predominantemente por via respiratória e os pacientes MB considerados a principal fonte de infecção<sup>17</sup>. No entanto, recentes trabalhos incorporando novas técnicas de biologia molecular, mais sensíveis na identificação do bacilo e para marcadores sub-clínicos, vêm abrindo novas perspectivas de entendimento dos mecanismos de transmissão<sup>18,19</sup>.

Atualmente, o Brasil congrega mais de 80% dos casos de hanseníase do continente americano, com prevalência no ponto de 2,6 por 10.000 hab, com mais de 40.000 casos novos, e é o único país da região ainda considerado endêmico<sup>2,10</sup>. A utilização da prevalência pontual, enquanto principal indicador de eliminação, tem gerado intensa discussão epidemiológica<sup>9,20</sup>. Por definição, esse indicador de prevalência no ponto mensura o número de pacientes registrados em tratamento específico em determinado dia do ano (31 de dezembro). Estariam, por exemplo, incluídos no numerador desse indicador todos os casos recém-diagnosticados MB cuja duração do tratamento é igual ou superior a 12 meses. Analogamente, metade dos casos PB em esquemas de 6 meses de duração e somente os casos PB com lesão única em esquemas de dose única detectados no dia 31 de dezembro estariam sendo incluídos na prevalência pontual.

A figura mostra o declínio da prevalência pontual e a tendência estável ou ligeiramente ascendente na detecção de casos novos (casos incidentes) nas últimas décadas, de acordo com sistema de notificação oficial. Essa tendência secular com abrupto descenso na prevalência, apresenta-se em consonância com as tendências dos demais países endêmicos<sup>9,10,21</sup>. A tendência temporal da endemia e as mudanças operacionais dos programas de controle, nos critérios de definição e classificação de casos, e o “efeito do tratamento” na duração da doença foram avaliados em



Fonte: Ministério da Saúde. 1999 e 2000 dados preliminares

**Figura** - Coeficiente de prevalência e detecção de hanseníase, Brasil 1983 - 2000.

**Figure** - Prevalence and detection rates of leprosy, Brazil 1983-2000.

publicações recentes<sup>21-23</sup>. O encurtamento do tratamento específico, inicialmente instituído por toda a vida ou décadas, para esquemas PQT de duração máxima de 2 anos desde a década de 80, produziram, de forma incontestada, esse enorme impacto na redução da prevalência. No entanto, os coeficientes de detecção, que são indicadores de transmissibilidade da infecção, permanecem elevados e não foram alterados após quase 10 anos de alta cobertura com PQT.

No atual cenário brasileiro e mundial há uma tendência das curvas de detecção ultrapassarem as de prevalência, indicando menor número de casos acumulados (prevalência) do que de casos incidentes, configurando um paradoxo conceitual do ponto de vista epidemiológico, particularmente para uma doença de evolução crônica. Prevalências baixas, próximas da eliminação como na tendência secular do Brasil, refletem uma prevalência “induzida” resultante da PQT, e não um declínio “natural”<sup>24</sup>. Dessa forma, os dados de prevalência gerados através da notificação da demanda espontânea aos serviços de saúde, embora úteis para monitorar a eliminação da hanseníase, podem não refletir a real situação epidemiológica por estarem fortemente influenciados por questões

operacionais. Vale lembrar, também, que o padrão de distribuição da hanseníase em diferentes populações é heterogêneo e que as estatísticas globais sumarizadas em indicadores globais de morbidade podem esconder as variações regionais e os aglomerados locais<sup>25,26</sup>.

Os inquéritos populacionais para detecção ativa de casos não são custo-efetivos, identificando poucos casos da doença, mesmo quando conduzidos em regiões/bolsões de alta endemicidade. Os atuais programas de controle de rotina baseiam-se na detecção passiva e, em situações especiais, na vigilância dos contatos. Apesar de contatos domiciliares de pacientes MB apresentarem 4-5 vezes mais risco de adoecer, esses contatos domiciliares geram apenas 15% a 30% de todos os casos incidentes. Entretanto, o exame de contato, mesmo quando ampliado para além dos contatos intradomiciliares, não assegura a detecção da maioria dos casos incidentes<sup>27-29</sup>.

Nesse período de eliminação da hanseníase há um alerta para mensurar os eventos reacionais, que são manifestações agudas da doença, que podem ocorrer durante ou mesmo após o tratamento quimioterápico. As reações tipo 1 e tipo 2 estão implicadas na

patogênese dos danos neurais com potencial incapacitante e de deformidades físicas e constituem um dos principais complicadores no manejo clínico do paciente<sup>30,31</sup>. Existe uma lacuna na literatura sobre a correlação entre reações e alterações endócrinas, particularmente na gravidez e na adolescência, sendo importante a inclusão dessas questões na agenda de pesquisa<sup>32</sup>. Do ponto de vista da investigação, há necessidade de se entender melhor o mecanismo imunopatológico desses episódios, produzir testes para identificar os pacientes que estão sob risco de danos neurais, e descobrir e testar drogas imunomoduladoras capazes de prevenir ou interromper os processos reacionais.

Do ponto de vista epidemiológico, é importante determinar o papel da fonte subclínica na transmissibilidade da infecção na população, particularmente no atual contexto de redução da prevalência. Torna-se fundamental, nessa etapa de eliminação, aplicar novas ferramentas laboratoriais que possibilitem detectar a infecção pelo *M. leprae*, identificar a doença na forma inicial, e que sirvam como marcadores de evolução clínica e preditores de reação e de dano neural<sup>18</sup>. Adicionalmente, a falta desses conhecimentos para estabelecer os compartimentos populacionais dos suscetíveis, dos expostos, dos imunes e a taxa de reprodutibilidade ( $R_0$ ) da infecção, que são alguns dos parâmetros usados nos modelos matemáticos preditivos<sup>33</sup>, dificultam avaliar o impacto das estratégias de saúde pública sobre a dinâmica de transmissão da infecção em diferentes populações.

### **Novos marcadores biológicos com aplicação na vigilância da hanseníase**

Grande número de ferramentas laboratoriais, fruto dos avanços da imunologia e da biologia molecular, vêm sendo desenvolvidas e testadas para investigação em hanseníase. Pelo potencial de aplicabilidade prática na hanseníase, valem ser mencionados: os testes sorológicos; as técnicas de amplificação molecular; os testes cutâneos e com sangue total para mensurar a respos-

ta imune celular; além dos métodos moleculares para identificar resistência a drogas antimicrobianas<sup>18</sup>. Há vasta produção científica de pesquisadores nacionais e internacionais sobre a resposta imune frente ao *M. leprae* que fornece elementos para o entendimento dessas novas ferramentas<sup>16,34-37</sup>.

O primeiro teste cutâneo em hanseníase remonta a 1919 (Teste de Mitsuda), dando origem após refinamentos sucessivos à reação de Mitsuda, que representa uma resposta tardia, tipo granulomatosa, avaliada 28 dias após a inoculação da lepromina. Considerada reação induzida a antígenos solúveis, é útil para classificação de formas clínicas e prognóstico da hanseníase<sup>16</sup>. A reação de Mitsuda, diferente do teste de PPD usado em inquéritos populacionais, não possibilita diferenciar populações infectadas de não infectadas. Na categoria dos testes cutâneos de primeira geração estão os antígenos solúveis do *M. leprae* (Rees e Convit), que não se prestaram para identificar exposição à infecção pelo *M. leprae* nem mesmo como teste diagnóstico de hanseníase em regiões endêmicas devido à alta prevalência de reações inespecíficas<sup>38</sup>. Atualmente vem sendo desenvolvidos testes cutâneos de segunda geração produzidos a partir de proteínas do *M. leprae* fracionadas e de frações subcelulares brutas, cuja aplicabilidade deve ainda ser validada em campo nos próximos anos<sup>39</sup>.

Uma iniciativa de se produzir um teste cutâneo específico para hanseníase baseado em peptídeos sintéticos está sendo financiada pela WHO/TDR. A estratégia se baseia na utilização de peptídeos denominados permissíveis ou promíscuos, ou seja, capazes de se ligar a diversas moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade do tipo HLA-DR. Estes reagentes de linfócitos T poderão ser úteis no desenvolvimento de testes *in vivo* ou *in vitro* que permitam confirmar o diagnóstico precoce da hanseníase. Do ponto de vista epidemiológico, a utilização de testes contendo pool de peptídeos promíscuos permitiria, potencialmente, identificar a exposição/infecção ao *M. leprae* em indivíduos de diferentes grupos étnicos, com diferentes tipos de moléculas HLA. Estudos

para validação dessa abordagem estão sendo conduzidos em pacientes tuberculóides de 4 países endêmicos, inclusive do Brasil<sup>40</sup>. Adicionalmente, esses testes serviriam para monitorar exposição a *M. leprae* em países endêmicos e poderiam ser formulados como testes cutâneos ou como antígenos para testes *in vitro*, auxiliando programas de controle a direcionar seus alvos para áreas nas quais exposição ao *M. leprae* seja mais comum. Atenção especial tem sido dada ao fato de que muitos destes peptídeos possam ter homólogos em micobactérias ambientais, o que pode representar uma limitação desta estratégia<sup>40</sup>.

Recentemente testes *in vitro*, mais rápidos e fáceis de serem realizados utilizando sangue total, ao invés de células mononucleares do sangue periférico, foram propostos para estudar a resposta imune e a exposição ao *M. leprae* em populações e como auxiliar no diagnóstico precoce da hanseníase. Com esta abordagem pode-se avaliar parâmetros de ativação de resposta imune celular, como a proliferação de linfócitos T e a produção de citocinas como o IFN  $\gamma$ . Outra aplicação potencial é para triagem *in vitro* de antígenos de *M. leprae* ou frações com potencial para serem usadas no diagnóstico, antes de sua formulação como reagentes de testes cutâneos para uso *in vivo*. Estudos em vários países estão em andamento para avaliar a aplicabilidade em ampla escala dos testes laboratoriais com sangue total e determinar se são suficientemente robustos para uso em campo<sup>41</sup>.

Entre os vários testes sorológicos desenvolvidos para detectar anticorpos específicos ao *M. leprae*, somente dois foram considerados suficientemente específicos e reprodutíveis: os testes que utilizam o antígeno PGL I e o epítipo de 35Kd. Estes testes apresentam alta sensibilidade e especificidade na identificação de casos MB, detectando apenas 40% a 60% dos PB<sup>42</sup>. A mensuração dos anticorpos anti PGL I tem sido proposta para classificar pacientes com doença clinicamente manifesta e para monitoramento do tratamento devido à correlação entre a positividade do teste e a car-

ga bacilar. Ainda apresentam evidências conflitantes a utilização de testes sorológicos para identificar pacientes em risco de desenvolver quadros reacionais, e para avaliar exposição ao *M. leprae* em diferentes grupos populacionais<sup>43,44</sup>. Recentemente, a detecção rápida de anticorpos anti PGL I foi desenvolvida para uso em campo: o "Método de Dipstick"<sup>45</sup>.

Os testes sorológicos e cutâneos atualmente disponíveis não apresentam sensibilidade e especificidade necessárias para servirem como métodos diagnósticos capazes de detectar e quantificar *M. leprae*. A introdução recente da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) forneceu oportunidade sem precedentes para detecção, específica, sensível e rápida do DNA do *M. leprae* em espécimens clínicas. Estudos utilizando biópsias de pele de pacientes com hanseníase tem demonstrado que a técnica de PCR é capaz de aumentar a sensibilidade da detecção do *M. leprae* sugerindo vantagem da técnica quando comparada ao exame histopatológico e baciloscópico convencionais<sup>46-48</sup>. Nos países desenvolvidos, a técnica de PCR para DNA de *M. leprae* tem sido utilizada para auxiliar diagnóstico de casos mais difíceis. Entretanto, o alto custo e a sofisticada tecnologia empregados são entraves para sua incorporação no diagnóstico de rotina na hanseníase, permanecendo ainda como importante instrumento de pesquisa para auxiliar a compreender a epidemiologia da hanseníase na comunidade.

Estudos recentes apontaram para as bases moleculares e da resposta imune envolvidos na neuropatia e o possível desenvolvimento de incapacidades na hanseníase<sup>36,49,50</sup>. Basicamente, esse mecanismo traduz o déficit de produção de mielina pelas células de Schwann infectadas e a sua destruição, causada por resposta imune do hospedeiro. Testes capazes de predizer o dano neural causado pelo sistema imune seriam úteis no monitoramento clínico dos pacientes, mesmo após tratamento.

Um dos maiores desafios na pesquisa da hanseníase persiste na descoberta de testes capazes de diagnosticar infecção/exposição



e que possam ser aplicados em regiões endêmicas, permitindo identificar grupos de risco para monitoramento, medidas preventivas ou profiláticas<sup>39</sup>. Nos próximos anos serão necessários estudos para validação desses testes, que poderão contribuir para um maior conhecimento da epidemiologia e do controle da hanseníase.

### **Implicações operacionais do sequenciamento genômico do *M. leprae***

Recentemente, a seqüência completa do genoma do *M. leprae* mostrou drástica redução gênica e, conseqüentemente, do proteoma dessa bactéria, quando comparado ao *M. tuberculosis* e a outras micobactérias<sup>51</sup>. Apesar do *M. leprae* ter sido o primeiro patógeno a ser identificado como agente etiológico de uma doença infecciosa (Hansen, 1873), nunca foi possível o seu cultivo em meio de cultura axênica (sem células), explicável pela falta de algumas vias biossintéticas sugerida pelo sequenciamento genômico. A impossibilidade do cultivo bacteriano *in vitro*, aliado ao fato de que dentre todas as bactérias conhecidas, o *M. leprae* apresenta o maior tempo de duplicação, em torno de 21, dias representaram as grandes barreiras em pesquisa de área básica na geração de testes para diagnóstico do período pre-genômico.

O conhecimento do genoma completo do *M. leprae* fornece as bases para futuras pesquisas, sendo valioso no entendimento da base molecular do complicado mecanismo patogênico da hanseníase. A era pós-genômica abre novas perspectivas que permitirão abordar questões com aplicações práticas imediatas, tais como a descoberta de novas drogas, melhores ferramentas diagnósticas e vacinas. Tem sido sugerida a possibilidade de se desenvolver testes de DNA “fingerprint” análogos ao existentes para o *M. tuberculosis*, capazes de distinguir reativação e transmissão recente<sup>52</sup>. As diferenças marcantes entre a seqüência completa do genoma do *M. leprae* e de seu parente próximo, o *M. tuberculosis*, não causaram surpresa, considerando-se as expres-

sões clínicas totalmente distintas entre a hanseníase e a tuberculose, embora o significado dessas diferenças na patogênese ainda não esteja elucidado<sup>51</sup>.

### **Intervenções terapêuticas e preventivas no controle da hanseníase**

A poliquimioterapia é considerada o instrumento mais importante na eliminação da hanseníase e foi introduzida no Brasil a partir de 1986<sup>21,53</sup>. Há três premissas explícitas na proposta de eliminação mediante quimioterapia:

- que o paciente é a única fonte importante de infecção;
- que abaixo de um limiar arbitrário de prevalência, o potencial de transmissão é muito limitado
- que, abaixo desse nível mínimo, a doença desapareceria gradualmente<sup>24</sup>.

Os regimes de PQT na hanseníase foram delineados para deter a emergência da resistência à dapsona e para encurtar a duração do tratamento, de modo a se tornarem compatíveis operacional e financeiramente com a implementação nos países endêmicos<sup>54-56</sup>. Esses esquemas incorporaram combinação de drogas bactericidas e bacteriostáticas, Rifampicina, Dapsona, acrescidas de Clofazimina em pacientes MB, sendo considerados efetivos, seguros e de duração máxima de dois anos<sup>2</sup>. A OMS, através do TDR, contribuiu expressivamente no desenvolvimento da poliquimioterapia na hanseníase<sup>13,57</sup>.

Esta estratégia de controle, embora tenha tido enorme sucesso na redução da prevalência, como mostrado anteriormente, não produziu evidências de redução da transmissão mensurada pelo aparecimento de novos casos<sup>17,24</sup>. Outros esquemas mais potentes e de menor duração vêm sendo testados, tendo como racional:

- a descoberta de drogas anti-*M. leprae* como a ofloxacina, minociclina e claritomicina;
- a redução da duração dos esquemas terapêuticos, que ainda são longos para os programas de controle e

- novos esquemas que detenham a ameaça da resistência a rifampicina<sup>43</sup>, droga presente em todos os esquemas em uso.

Recentemente, foi conduzido ensaio multicêntrico com esquema combinando rifampicina, ofloxacina e minociclina (ROM) de duração mínima, dose única, versus terapia padrão de 6 meses para pacientes PB com lesão única<sup>58-60</sup>. Encontra-se em fase de campo e ensaio clínico de esquema ROM dose única extensivo a todos os pacientes PB<sup>59</sup>.

Desde o início de 90, um “mega-ensaio”, multicêntrico, para avaliar a efetividade de diferentes esquemas terapêuticos para pacientes MB e PB com financiamento da OMS vem sendo conduzido em 8 países endêmicos, incluindo o Brasil, com recrutamento total de 4.000 pacientes e acompanhamento previsto até 2003<sup>61</sup>. Outras possíveis combinações de drogas em esquemas de duração reduzida com rifapentina, moxifloxacina e minociclina (PMM) estão sendo aventadas para o tratamento da hanseníase<sup>62</sup>. Considerando-se que novas intervenções precisam ser submetidas a ensaios de campo antes da sua recomendação<sup>63</sup>, algumas dificuldades metodológicas podem ser antecipadas dentro do contexto de eliminação. Os ensaios de campo em hanseníase necessitam ser multicêntricos pois exigem grande número de pacientes e longo tempo de seguimento, sendo considerados empreendimentos complexos do ponto de vista operacional e financeiro. Do ponto de vista metodológico, a incorporação de técnicas de biologia molecular que diferenciem replicação bacteriana de reações hansênicas (resposta imune), particularmente em pacientes PB<sup>55</sup>, poderia ser útil na definição de variáveis de efeito dos ensaios clínicos, visto elas serem mais padronizáveis e menos subjetivas que os atuais critérios de cura clínica.

Em relação ao tratamento das reações hansênicas, há um renovado interesse pelo estudo dos mecanismos de ação e esquemas da talidomida, e drogas análogas sem potencial teratogênico, como agente imunomodulador para o controle do Eritema Nodoso Hansênico e de outras doenças<sup>64-66</sup>.

## Quimioprofilaxia

As discussões sobre medidas quimioproláticas na hanseníase ressurgem dentro do contexto de pré- eliminação com objetivo de acelerar ou interromper a transmissão da infecção, reduzindo a incidência<sup>24</sup>. Antes da década de 90 essa estratégia de intervenção terapêutica em contatos de pacientes MB ou mesmo em grupos populacionais sob risco não era considerada viável pelos organismos internacionais (OMS), tendo-se em vista o grande número de pacientes existentes<sup>55</sup>. Recentemente foram introduzidos a profilaxia com ROM dose única em escala populacional nos estados federados da Micronésia e rifampicina no Haiti, não delineados como ensaios preventivos, mas como componentes de programa de controle. Os resultados dessas experiências operacionais não possibilitam avaliar a eficácia dessa intervenção e são difíceis de serem extrapolados para outros contextos<sup>67,68</sup>. Um ensaio preventivo, aleatório, placebo controlado, para avaliar a efetividade de dose única de rifampicina em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase vem sendo planejado para ser conduzido em múltiplas regiões da Índia<sup>69</sup>. Chama a atenção o tamanho da amostra requerido de 15.000, calculado considerando-se a eficácia da quimioprofilaxia de 50%, em incidência anual de 2 casos por 1.000 contatos (poder estatístico de 90% e alfa de 95%), e seguimento de 5 anos. No Brasil, poucos cenários epidemiológicos seriam adequados para levar a cabo tal empreendimento. Regimes terapêuticos curtos e acessíveis são prioridade; entretanto, estes devem assegurar a cura e prevenir o aparecimento de mutantes resistentes às drogas.

## Resistência a drogas

A constatação da existência de amostras de *M. leprae* resistentes à rifampicina representa uma ameaça potencial ao sucesso da PQT e, conseqüentemente, à eliminação da hanseníase. Depois de mais de quinze anos da implementação da PQT em várias partes



do mundo, não existem dados sobre a prevalência de resistência a drogas utilizadas no pool de *M. leprae* remanescente<sup>70</sup>. O laborioso e demorado sistema ainda empregado para avaliar cepas de *M. leprae* resistentes, baseado no método cinético de inoculação em patas de camundongo, descrito por Shepard<sup>71</sup>, é realizado em poucos laboratórios no mundo e requer biópsia fresca contendo grandes quantidades de bacilos de pacientes recidivantes pós-tratamento. A substituição desse procedimento por novos testes moleculares rápidos e confiáveis, baseados em mutações associadas com resistência, é mandatória e urgente para permitir monitoramento simplificado da resistência em várias regiões do mundo. Novas ferramentas para triagem molecular de resistência à rifampicina e à dapsona em micobactérias tem sido desenvolvidas, demonstrando o potencial para a identificação em larga escala de cepas mono e multi-resistentes<sup>43,70</sup>. A criação de uma rede internacional de vigilância à resistência à rifampicina dentro dos programas de controle da hanseníase representa um dos desafios na área de pesquisa com perspectivas de controle e eliminação.

### **Vacina BCG e novas vacinas na prevenção da hanseníase**

Entre as medidas de controle da hanseníase está a vacinação BCG intra-dérmica (BCGid), única vacina contra tuberculose e hanseníase disponível nos serviços de saúde. O BCGid é uma cepa atenuada do *Mycobacterium bovis*, utilizada pela primeira vez em 1921 na França, enquanto vacina contra tuberculose, por Albert Camette and Camille Guérin, origem do nome BCG<sup>3</sup>. No Brasil, o programa de controle da tuberculose apresenta altas taxas de coberturas vacinais pelo BCGid em recém-nascidos. Para hanseníase, a recomendação é administração de BCGid em contatos domiciliares de pacientes de hanseníase, independente da idade, exceto para indivíduos HIV positivos<sup>2</sup>. Nas três últimas décadas, múltiplos ensaios preventivos e estudos de caso-con-

trole mostraram eficácia e efetividade variáveis da vacina BCG na hanseníase, de forma análoga aos resultados obtidos na prevenção da tuberculose<sup>72-76</sup>. Entre as hipóteses aventadas para explicar essa variabilidade estão as diferenças metodológicas nos estudos; variações das cepas de BCG; alta prevalência de outras infecções micobacterianas na população; variação da proteção individual<sup>77</sup>. Vacinas BCG combinadas com *M. leprae* mortos concebidas para potencializar a eficácia da vacina BCG mostraram resultados pouco promissores, bem como candidatas a vacinas de espécies de micobactérias não patogênicas<sup>34,78</sup>.

Especialistas da área recomendam que o delineamento conjunto de novas vacinas ou esquemas vacinais propicie avaliar a eficácia/efetividade para ambas as doenças, hanseníase e tuberculose. Entre as perguntas a serem respondidas estão: qual a duração da proteção conferida pelo BCG? qual o tipo de proteção? se é contra a infecção e/ou a doença? qual o papel das micobactérias ambientais na variabilidade da proteção? quais os marcadores biológicos correlacionados com a proteção? Para o controle da tuberculose tem havido um renovado interesse no desenvolvimento de vacinas geradas a partir de amostras atenuadas, antígenos recombinantes e imunização com DNA, para aumentar a eficácia protetora e evitar o uso de vacinas vivas em indivíduos imunodeficientes<sup>52,79</sup>. Atualmente, um grande ensaio comunitário multicêntrico para avaliar a eficácia de segunda dose da vacina BCG em crianças em idade escolar para hanseníase e tuberculose vem sendo conduzido nas cidades de Salvador/BA e Manaus/AM, antes da sua recomendação como medida de rotina para todo o território nacional<sup>80</sup>.

Esse é um campo aberto para se conhecer a imunidade protetora contra micobactérias intra-celulares. Essa parceria de pesquisa na hanseníase e tuberculose pode ser vantajosa, uma vez que a existência de proteínas comuns a essas micobactérias poderia fornecer proteção heteróloga, corroborando com o controle da hanseníase<sup>81</sup>. Do ponto de vista estratégico, a tuberculose

apresenta-se por seu aumento explosivo e por sua interação com a aids como prioridade em saúde pública e também em pesquisa, enquanto o aporte financeiro para a pesquisa em hanseníase apresenta-se em declínio. A história recente da desestruturação dos programas de controle e de pesquisa na tuberculose, que foi precocemente considerada doença não prioritária antes da introdução da aids, deixa para a saúde pública a lição da necessidade imperativa de manutenção de um sistema de vigilância durante e após a eliminação da hanseníase.

### Considerações finais

Apesar dos progressos científicos na hanseníase, muitas lacunas ainda persistem nos aspectos referentes à imunologia e à biologia molecular, aos testes diagnósticos e prognósticos para detecção da infecção e/ou da doença precoce, dos processos reacionais, e dos mecanismos de dano neural que podem ocorrer durante ou após o tratamento. Surpreendentemente, aspectos fundamentais da epidemiologia ainda não foram elucidados como o papel das formas paucibacilares, da infecção subclínica e dos reservatórios extra-humanos na cadeia de transmissão do *M. leprae*. Questões referentes à variabilidade da efetividade da vacina BCG em diferentes populações e, mais recentemente, as conseqüências da interação entre hanseníase e infecção pelo Vírus da

Imunodeficiência Humana (HIV) ainda precisam ser melhor elucidadas<sup>8,9,13</sup>.

Constata-se, no entanto, com preocupação a redução do número de pesquisas em todo o mundo, em conseqüência dos escassos recursos disponíveis para hanseníase na última década<sup>82,83</sup>. A endemia hanseníase analisada apenas pela redução do indicador de prevalência corre o risco de ter sua importância subestimada, sendo, portanto, prematura a sua exclusão da lista das doenças prioritárias em saúde pública, representando um perigo concreto de não se eliminar a doença, mas a pesquisa em hanseníase. Fica evidente a necessidade de se investir na produção de conhecimentos das áreas básica e aplicada que viabilizem a manutenção da redução da endemicidade, que deverá ser avaliada por indicadores de transmissibilidade da infecção. Adicionalmente, a maior compreensão dos mecanismos de transmissão da infecção, da efetividade dos métodos de prevenção e controle, serão essenciais na erradicação da infecção pelo *M. leprae*.

**NOTA:** Recentemente foi publicado no *Int J Lep 2002, Suppl S3-S62*, o relatório do Forum Técnico da International Leprosy Association. Esta publicação, posterior ao aceite do presente manuscrito, revisa as questões estratégicas e as recomendações técnicas para o controle da hanseníase. Constitui, portanto, um marco referencial na literatura de hanseníase.

---

## Referências

1. Noordeen SK. Elimination of leprosy as a public health problem: Progress and prospects. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 1-6.
2. Ministério da Saúde, Legislação sobre o Controle da Hanseníase no Brasil - Portarias 816 e 817/GM de 26 de julho de 2000.
3. Rosen G. *Uma história de Saúde Pública*. São Paulo: Unesp, Hucitec, Abrasco; 1994.
4. Claro LBL. *Hanseníase – Representações sobre a doença*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1995.
5. Salazar AR. La invisibilidad de la lepra y la permanencia del estigma. In: Barata RR, Briceño- Leon. *Doenças endêmicas abordagens sociais, culturais e comportamentais*. Rio de Janeiro: Edit Fiocruz; 2000. p. 113-35.
6. Scliar M. Meu filho o doutor – Medicina e judaísmo na história e na literatura – e no humor. Porto Alegre: Edit Artmed; 2001.
7. Gillis TP, Krahenbuhl JL. Global elimination of leprosy. *Rev Med Microbiology* 1998; 9(1): 39-48.

8. Jacobson RR, Krahenbuhl JL. Leprosy. *Lancet* 1999; 353: 655-60.
9. Visschedijk J, van de Broek J, Eggens H, Lever P et al. Review: *Mycobacterium leprae* – Millenium resistant. *Trop Med Int Health* 2000; 5(6):388-99.
10. World Health Organization. Leprosy – Global situation. *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 735(28): 225-32. <http://www.who.int/wer>.
11. Harboe M. Leprosy at a turning point? *Int J Lepr* 2000; 68(3): 312-8.
12. World Health Organization, Special Programme for Research and Training for Tropical Disease – TDR – Strategy 2000-2005, TDR/GEN/SP001/REV1, WHO 2000.
13. Noordeen SK. Leprosy research and elimination. *Lepr Rev* 2000a; 71 Supplement: S12-4.
14. Sabroza PC, Santos EM, Andrade V, Hartz Z. Linhas de pesquisas operacionais na área de hanseníase no âmbito da vigilância em saúde - uma proposta. *Hansen Int* 2000; 25(2): 143-6.
15. Talhari S, Neves RG. *Hanseníase*. Instituto Superior de Estudos da Amazônia; 1997.
16. Foss NT. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol* 1999; 74(2): 113-9.
17. Fine PEM. Reflections on the elimination of leprosy. *Int J Lepr* 1992; 60(1): 71-80.
18. Cho, S-N, Brennan PJ. New biological tools for leprosy surveillance. *Int J Lepr* 1999; 61(4): S59-62.
19. Cree IA, Smith WC. Leprosy transmission and mucosal immunity: towards eradication? *Lepr Rev* 1998; 69: 112-21.
20. Smith PG. Revised estimates of global leprosy number. *Lepr Rev* 1992; 62: 317-8.
21. Lombardi C, Martelli CMT, Silva SA, Suarez REG. La eliminacion de la lepra de las Americas: Situacion actual y perspectivas. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 1998; 4(3): 149-55.
22. Martelli CMT, Andrade ALSS, Grossi MAF, Lebouef MAA, Lombardi C, Zicker F. Changes in leprosy clinical pattern after multidrug therapy implementation. *Int J Lepr* 1995; 63(1): 95-7.
23. Andrade VLG, Sabroza PC, Albuquerque MFM, Motta CP. Monitoring the elimination of leprosy in Brazil. *Int J Lepr* 1998; 66(4): 457-63.
24. Lechat MF. Rationale for the preventive treatment of leprosy. *Int J Lepr* 1999; 67(4): S63-6.
25. Andrade VLG, Sabroza PC, Araujo AJG. Fatores associados ao domicílio e à família na determinação da hanseníase, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Públ* 1994; 10(Supl. 2): 281-92.
26. Martelli CMT, Morais OL, Andrade ALSS, Silva SA et al. Spatial patterns of leprosy in an urban area of central Brazil. *Bull World Health Organ* 1995; 73 (3):315-9.
27. Fine PEM. Leprosy: The epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev* 1982; 4: 161-88.
28. van Beers SM, Hatta M, Klatser PR. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. *Int J Lepr* 1999a; 67: 119-28.
29. Matos HJ, Duppre N, Alvim MF, Machado Vieira LM et al. Leprosy epidemiology in a cohort of household contacts in Rio de Janeiro (1987-1991). *Cad Saúde Pública* 1999; 15(3): 533-42.
30. Naffs B. Leprosy reactions. New knowledge. *Tropical Geographical Medicine* 1994; 46: 80-4.
31. Croft RP, Nicholls PG, Steverberg EW, Richardus JH et al. A clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients. *Lancet* 2000; 355: 1603-6.
32. Lockwood DNJ, Sinha HH. Pregnancy and leprosy: a comprehensive literature review. *Int J Lepr* 1999; 67(1): 6-12.
33. Meima A, Gupte MD, van Oortmarssen GJ, Habbema JDF. SIMLEP: a Simulation Model for Leprosy Transmission and Control. *Int J Lepr* 1999; 67(3): 215-36.
34. Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, Weinberg K et al. Defining protective responses to pathogens: cytokines profiles in leprosy lesions. *Science* 1991; 254: 277-9.
35. Ottenhoff THM. Immunology of Leprosy: Lessons from and for leprosy. *Int J Lepr* 1994; 62(1): 108-21.
36. Sampaio EP, Sarno EN. Expression and cytokine secretion in the state of immune reactivation in leprosy. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31(1): 69-76.
37. Goulart IMB, Figueiredo F, Coimbra T, Foss NT. Detection of Transforming Growth Factor-b1 in dermal lesions of different clinical forms of leprosy. *Am J Pathol* 1996; 148: 911-7.
38. Gupte MD, Anantharaman DS, Nagaraju B, Kannan S et al. Experiences with *Mycobacterium leprae* soluble antigens in a leprosy endemic population. *Lepr Rev* 1990; 61(2): 132-44.
39. Brennan PJ. Skin test development in leprosy: Progress with first-generation skin test antigens, and an approach to the second generation. *Lepr Rev* 2000; 71 Supplement: S50-4.
40. Dockrell HM, Brahmabhatt S, Robertson BD, Britton S et al. Diagnostic assays for leprosy based on T-cell epitopes. *Lepr Rev* 2000; 71 Supplement: S55-9.
41. Dockrell HM, Black GF, Weir RE, Fine PEM. Whole blood assays for interferon-gamma: Practicalities and potential for use as diagnostic tests in the field. *Lepr Rev* 2000; 71 Supplement: S60-2.

42. Sengupta U. *Mycobacterium leprae* antigens and their utility in immunodiagnosics of leprosy. **Trop Med Parasit** 1990; 41: 361-2.
43. Roche PW, Shrestha N, Thomas A, Honore N et al. Rapid detection of resistance to rifampicin in *Mycobacterium leprae*. **Lepr Rev** 2000; 71 Supplement: S96-9.
44. Stefani MMA, Martelli CMT, Morais-Neto OL, Martelli et al. Assessment of anti-PGL-1 as a prognostic marker of leprosy reaction. **Int J Lepr** 1998; 66(3): 357-64.
45. Bühner-Sekula S, Cunha MG, Ferreira WA, Klatser PR. The use of whole blood in a dipstick assay for detection of antibodies to *Mycobacterium leprae*: a field evaluation. **FEMS Immunol Med Microbiol** 1998; 21: 197-201.
46. De Wit MYL, Faber WR, Krieg SR, Douglas JT et al. Application of a Polymerase Chain Reaction for the detection of *Mycobacterium leprae* in skin tissues. **J Clin Microbiol** 1991; 29(5): 906-10.
47. Yoon K-H, Cho S-N, Lee M-K, Abalos RM et al. Evaluation of Polymerase Chain Reaction Amplification of *Mycobacterium leprae*-specific repetitive sequence in biopsy specimens from leprosy patients. **J Clin Microbiol** 1993; 31(4): 895-9.
48. Gillis TP, Williams DL. Polymerase Chain Reaction and Leprosy. **Int J Lepr** 1991; 59(2): 311-6.
49. Rambukkana A, Salzer JL, Yurchenco PD, Tuomanen EI. Neural targeting of *Mycobacterium leprae* mediated by the G domain of the laminin-alpha2 chain. **Cell** 1997; 88: 811-21.
50. Lockwood DNJ. Steroids in leprosy type 1 (reversal) reactions: Mechanisms of action and effectiveness. **Lepr Rev** 2000; 71 Supplement: S111-4.
51. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. **Nature** 2001; 409: 1007-11.
52. Young D. Leprosy: a post-elimination research agenda. **Trends Microbiol** 1998; 6(6): 217-8.
53. Oliveira MLW, Oliveira GP, Andrade VLG. Gradual setting up multidrug therapy in Brazil. **Int J Lepr** 1989; 57(Suppl.): 333.
54. Ji B. Drug resistance in leprosy – a review. **Lepr Rev** 1985; 56: 262-78.
55. Waters MFR. Leprosy 1962-1993. 1. Chemotherapy of leprosy - current status and future prospects. **Trans R Soc Trop Med Hyg** 1993; 87: 500-3.
56. Gosset J. The new challenges for chemotherapy research. **Lepr Rev** 2000; 71 Supplement: S100-4.
57. Milleron R, Fujisaki T, Reich M. TDR's contribution to the development of multidrug therapy for leprosy, Geneva, TDR, 1998. (Reference Document 4, Third External Review/TDR; document No. TDR/ER/RD/98.4).
58. Single-Lesion Multicentric Trial Group. Efficacy of single dose multidrug therapy for the treatment of single lesion paucibacillary leprosy. **Indian J Lepr** 1997; 69: 121-9.
59. Lockwood DNJ. Rifampicin/minocycline and ofloxacin (ROM) for single lesions - What is the evidence? **Lepr Rev** 1997; 68: 299-300.
60. Gupte MD. Field trials of a single dose of the combination rifampicin-ofloxacin-minocycline (ROM) for the treatment of paucibacillary leprosy. **Lepr Rev** 2000; 71 Supplement: S77-80.
61. Daumerie D. Current World Health Organization-sponsored studies in the chemotherapy of leprosy. **Lepr Rev** 2000; 71 Supplement: S88-90.
62. Ji B, Grosset J. Combination of rifapentine-moxifloxacin-minocycline (PMM) for the treatment of leprosy. **Lepr Rev** 2000; 71 Supplement: S81-7.
63. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? **N Eng J Med** 2000; 342(25):1907-9.
64. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. **J Infect Dis** 1993; 168: 408-14.
65. Kaplan G. Potential of thalidomide and thalidomide analogues as immunomodulatory drugs in leprosy and leprosy reactions. **Lepr Rev** 2000; 71 Supplement: S117-20.
66. Penna GO, Pinheiro AMC, Hajjar LA. Talidomida: Mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico. **An Bras Dermatologia** 1998; 73(6): 501-14.
67. Diletto C, Blanc L. Leprosy chemoprophylaxis in Micronesia. **Lepr Rev** 2000; 71 Supplement: S21-5.
68. Nguyen LN, Cartel JL, Grosset JH. Chemoprophylaxis of leprosy in the Southern Marquesas with a single 25 mg/kg dose of rifampicin. Results after 10 years. **Lepr Rev** 2000; 71 Supplement: S33-6.
69. Vijayakumaran P, Krishnamurthy P, Rao P, Declerq E. Chemoprophylaxis against leprosy: Expectations and methodology of a trial. **Lepr Rev** 2000; 71 Supplement: S37-41.
70. Gillis TP, Williams DL. Dapsone resistance in *Mycobacterium leprae*. **Lepr Rev** 2000; 71 Supplement: S91-5.
71. Shepard CC. A kinetic method for the study of activity of drugs against *Mycobacterium leprae* in mice. **Int J Lepr** 1967; 35: 429-35.
72. Rodrigues MLO, Silva SA, Neto JCA, Andrade ALSS et al. Protective effect of intradermal BCG against leprosy; a case-control study in Central Brazil. **Int J Lepr** 1992; 60(3): 335-9.

73. Convit J, Smith PG, Zuniga M, Sampson C et al. BCG vaccination protects against leprosy in Venezuela: a case-control study. *Int J Lepr* 1993; 61(2): 185-91.
74. Fine PEM. Variation in protection by BCG: implication of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995; 436:1339-45.
75. Bertolli J, Pangi C, Frerichs R, Halloran ME. A case-control study of the effectiveness of the BCG vaccine for preventing leprosy in Yangon, Myanmar. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 888-96.
76. Lombardi C, Silva EP, Pedrazanni JC, Ferreira Filho P et al. Protective efficacy of BCG against leprosy in São Paulo. *Bull Pan Am Health Organ* 1996; 30(1): 24-30.
77. Arbeláez MP, Nelson KE, Muñoz A. BCG vaccine effectiveness in preventing tuberculosis and its interaction with human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 1085-91.
78. Fine PEM. South Indian leprosy vaccine trial: important lessons for mycobacterial immunology. *Lepr Rev* 1999; 70: 247-9.
79. Lowrie DB, Tascon RE, Bonato VLD, Lima VMF et al. Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination. *Nature* 1999; 269-71.
80. Barreto ML, Pereira S, Dourado I, Aiub M et al. A large community trial to evaluate the efficacy of a second dose BCG in schoolchildren against leprosy and tuberculosis in Brasil. In: Abstract Book of the XV International Meeting of the Epidemiological Association; 1999 set; Florence-Italy; 1999. p. 82.
81. Britton WJ, Martin E, Kamath AT, Neupane KD et al. Immunoprophylaxis against *Mycobacterium leprae* infection with subunit vaccines. *Lepr Rev* 2000; 71 Supplement: S176-82.
82. Smith WC. Is there a decline in leprosy publication and research? *Lepr Rev* 1996; 67: 1-3.
83. Ginsberg AM. Leprosy research - Setting priorities and facilitating collaborations: A personal perspective. *Lepr Rev* 2000; 71 Supplement: S183-7.

Recebido em 09/04/02; aprovado em 30/07/02  
Versão final apresentada em 04/09/02