

## RECIDIVA NA DOENÇA DE HANSEN - ESTUDO RETROSPECTIVO E DESCRITIVO DE 5 ANOS

Eugénia Matos Pires<sup>1</sup>, André Laureano Oliveira<sup>2</sup>, Jorge Cardoso<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Chefe de Serviço Dermatologia e Venereologia/Chief of Dermatology and Venereology Department, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa, Portugal

**RESUMO – Introdução:** A recidiva na doença de Hansen refere-se ao aparecimento de novos sinais e sintomas em doentes com diagnóstico prévio e que completaram o esquema de tratamento proposto pela OMS. **Objetivos:** Determinar e caracterizar os casos de recidiva da doença de Hansen num período de 5 anos (2008-2012), na consulta de doença de Hansen do Hospital Curry Cabral. **Material e Métodos:** Realizou-se um estudo retrospectivo e descritivo, através da consulta dos processos clínicos, com identificação dos casos num total de 89 doentes observados na consulta no referido período. O tempo mínimo de seguimento foi de 6 meses. Em todos os casos, a suspeita clínica de recidiva foi confirmada por baciloscopias e exame histopatológico. **Resultados:** Foram identificados 4 casos de recidiva, o que correspondeu a 4,5% do total dos doentes observados, todos com diagnóstico prévio da forma clínica *borderline* lepromatosa, de acordo com a classificação de Ridley-Jopling. Foi instituída terapêutica para as formas multibacilares de acordo com esquema OMS em todos os casos. As recidivas ocorreram num período de seguimento entre 7 e 16 meses após interrupção do tratamento. **Discussão:** A frequência da recidiva da doença na população de doentes foi superior à observada na maioria dos estudos. Verificou-se incumprimento da terapêutica em todos os doentes, admitida como causa de recidiva, excluídos outros factores. Destacamos a importância do acompanhamento regular dos doentes em tratamento, permitindo assegurar a adesão à terapêutica e a sua eficácia.

**PALAVRAS-CHAVE** – Lepra; *Mycobacterium leprae*; Recidiva.

## RELAPSE IN HANSEN'S DISEASE - A RETROSPECTIVE AND DESCRIPTIVE STUDY OF 5 YEARS

**ABSTRACT – Introduction:** Relapse of Hansen's disease refers to the appearance of new signs and symptoms in patients with a previous diagnosis and who completed the treatment regimen proposed by WHO. **Objectives:** To determine and characterize relapse cases of Hansen's disease within five years (2008-2012), in Hansen's disease consultation from Hospital Curry Cabral. **Material and Methods:** We conducted a retrospective and descriptive review of clinical records, identifying cases in a total of 89 patients seen in consultation in that period. The minimum follow-up time was 6 months. In all cases, clinical suspicion of relapse was confirmed by bacteriological and histopathological examination. **Results:** We identified 4 cases of relapse, which corresponded to 4.5% of patients observed, all with a previous diagnosis of borderline lepromatous clinical form, according to the Ridley-Jopling classification. Therapy has been established for multibacillar forms according to WHO scheme in all cases. Relapses occurred in a follow-up period between 7 and 16 months after treatment discontinuation. **Discussion:** The frequency of relapse in this population was higher than that observed in most studies. There was poor adherence to therapy in all cases, admitted as the cause of relapse, after excluded other factors. We emphasize the importance of regular monitoring of patients undergoing treatment, to ensure adherence and effectiveness of therapy.

**KEY-WORDS** – Leprosy; *Mycobacterium leprae*; Recurrence.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. *No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. *No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2015; Aceite/Accepted – Setembro/September 2015

## Artigo Original

### Correspondência:

Dr.ª Eugénia Matos Pires  
Serviço de Dermatovenereologia  
Hospital dos Capuchos – Centro Hospitalar de Lisboa Central  
Alameda Santo António dos Capuchos  
1169-050 Lisboa, Portugal  
Email: eugeniampp@gmail.com

### INTRODUÇÃO

A doença de Hansen é uma infecção granulomatosa crónica com compromisso da pele e do sistema nervoso periférico, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*.<sup>1-3</sup> A suas manifestações clínicas estão relacionadas com a resposta imunológica, quer a inata, quer a adaptativa do hospedeiro ao bacilo, que pode conter a invasão bacteriana, mas por outro lado, pode favorecer o desenvolvimento da doença de Hansen.<sup>4</sup> A imunidade celular protectora correlaciona-se inversamente com a carga bacilar. Desta forma, o espectro clínico vai desde a forma tuberculóide (TT), que se caracteriza por doença localizada, com forte imunidade celular específica contra o *Mycobacterium leprae*, até à forma LL (lepromatosa), que se caracteriza por doença disseminada, com resposta humoral e ausência de resposta imune. Entre estes dois polos estão as formas borderline (BT, BB e BL).<sup>1,4</sup> Os principais objectivos da sua terapêutica são: tratamento eficaz da infecção; diminuição da morbidade, prevenção de complicações, inibição da transmissão do agente e erradicação da doença, reduzindo o risco de recidiva.<sup>1,2,5,6</sup>

A eficácia da terapêutica com múltiplos fármacos, de acordo com o esquema proposto pela OMS, em 1982 é inegável.<sup>7-10</sup> A taxa de recidiva na doença de Hansen diminuiu consideravelmente, comparando com o observado em doentes sob monoterapia crónica com dapsona, esquema igualmente associado a maior frequência de resistências.<sup>1,4,11</sup> Com as actuais recomendações terapêuticas (Tabela 1), a taxa de

recidiva, da doença de Hansen é baixa: 0,77% para as formas multibacilares e 1,07% para as formas paucibacilares, segundo a OMS.<sup>12</sup>

Em 1998, a OMS definiu recidiva na doença de Hansen como o aparecimento de novos sinais e sintomas em doentes com o diagnóstico prévio da doença e, que, completaram o esquema terapêutico proposto com múltiplos fármacos.<sup>13-15</sup>

Encontram-se identificados vários factores do hospedeiro associados a um risco superior de recidiva: má adesão à terapêutica; imunossupressão; re-exposição a altas cargas bacilares e mutações em genes relacionados com a resistência a fármacos. Por outro lado é importante considerar também a possibilidade de infecção por bacilos resistentes incluindo estirpes metabolicamente inactivas ou localizadas em áreas de menor penetração dos fármacos, erros de classificação da doença (tratamento de formas multibacilares como paucibacilares).<sup>16-20</sup>

A resposta imunológica do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae* é variável e pode traduzir-se por fenómenos de reacção de tipo 1 ou tipo 2, com manifestações clínicas distintas, que podem mimetizar uma recidiva.<sup>1,2,14,15,21</sup> (Tabela 2).

Apesar da eficácia do tratamento múltiplo na doença de Hansen, mantém-se o potencial, embora reduzido, risco de recidiva. O seu diagnóstico clínico deverá ser sempre confirmado por exame histopatológico e microbiológico,<sup>19,22-24</sup> por forma a instituir tratamento adequado, melhorando, assim o prognóstico destes doentes.

Este trabalho teve como objectivo a caracterização dos casos de recidiva da doença de Hansen observados num período de 5 anos (2008-2012), na consulta de doença de Hansen do Hospital Curry Cabral.

**Tabela 1 - Esquema terapêutico recomendado pela OMS no tratamento da doença de Hansen (doses no adulto).**

FÁRMACO	DOSE
<b>FORMAS MULTIBACILARES (12 meses de tratamento)</b>	
Rifampicina	600mg/mês
Clofazimina	300mg/mês + 50mg/dia
Dapsona	100mg/dia
<b>FORMAS PAUCIBACILARES (6 meses de tratamento)</b>	
Rifampicina	600mg/mês
Dapsona	100mg/dia

### MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo, a partir da consulta dos processos clínicos da consulta de doença de Hansen, correspondentes ao período de 5 anos (Janeiro de 2008 a Dezembro de 2012), com um tempo de seguimento mínimo de 6 meses, após a Interrupção da terapêutica da OMS. Foram estudadas características demográficas (idade, sexo), epidemiológicas (nacionalidade, tempo de residência em áreas endémicas, contactos com doentes de Hansen), clínicas, bacteriológicas e histopatológicas dos casos validados como recidiva.

Definiu-se como recidiva o reaparecimento de lesões cutâneas e/ou nervosas, clínica, bacteriológica e histopatologicamente consistentes com infecção activa. Todos os

**Tabela 2 - Principais diferenças entre recidiva e reacção de tipo 1.**

CARACTERÍSTICA	RECIDIVA	REACÇÃO TIPO 1
Início	Insidioso	Súbito
Alterações sistémicas	Raras	Frequentes
Lesões pré-existentes	Aumento da extensão das lesões antigas com eritema periférico, pouca infiltração ou ulceração	Lesões antigas eritematosas, infiltradas, por vezes ulceradas
Lesões de novo	Escasso número	Número elevado
Trajectos nervosos	Défices sensitivos e motores de instalação lenta e progressiva, sem dor espontânea; poucos trajectos nervosos envolvidos.	Défices motores e sensitivos de instalação súbita; neurite aguda, com dor espontânea; múltiplos trajectos nervosos envolvidos;
Baciloscopias	Positivas	Negativas
Resposta à corticoterapia sistémica	Ausência de resposta	Resposta favorável

casos considerados tinham mais de 5 lesões cutâneas e/ou nervosas inicialmente e foram tratados com esquema terapêutico da OMS para formas multibacilares. Posteriormente, observou-se reactivação das lesões cutâneas e nervosas e/ou aparecimento de novas lesões. No diagnóstico inicial e na recidiva foi determinado o índice bacilar nas amostras de pele e muco nasal. Esta medida representa o número de bacilos ácido-álcool resistentes presentes nas amostras, através da coloração pelo método de Ziehl-Neelsen e observação ao microscópio óptico com óleo de imersão. Os valores são determinados com base na escala logarítmica de Ridley e variam entre +1 e +6.<sup>1,25</sup>

As amostras histopatológicas observadas no diagnóstico inicial e na recidiva foram processadas e coradas para hematoxilina e eosina e fite- faraco.<sup>1,24</sup>

Descreveu-se para todos os casos o esquema de tratamento da OMS instituído após o diagnóstico inicial, assim como a sua duração e tempo após o qual se verificou a recidiva.

## RESULTADOS

No período considerado, foi observado um total de 89 doentes na consulta de doença de Hansen. Nestes, foram identificados 4 casos de recidiva, correspondendo a 4,5% do seu total, 3 homens e 1 mulher, com idades compreendidas entre os 28 e os 35 anos (média de 32 anos). Todos os doentes eram de nacionalidade brasileira (Minas Gerais), com um período de residência em Portugal superior a 5 anos.

### 1. Clínica

No diagnóstico inicial, todos os casos foram classificados como formas *borderline* lepromatosa (BL) na escala de Ridley-Jopling.<sup>22</sup> As manifestações clínicas iniciais foram semelhantes em todos casos: múltiplos (mais de 5) nódulos, máculas e pápulas, alguns de configuração anular, localizados



**Fig 1 -** Recidiva da doença de Hansen (caso 4): nódulos e placas eritematosas localizados na face.

preferencialmente no tronco, membros e face (Fig.s 1 e 2). Observou-se espessamento não doloroso dos nervos cubitais e tibiais posteriores em todos os doentes, acompanhado de hipostesia em luva dos membros superiores e, em meia alta dos membros inferiores. Nos casos estudados, verificou-se em todos o aparecimento das lesões cutâneas nos mesmos locais, com as mesmas características, na recidiva.

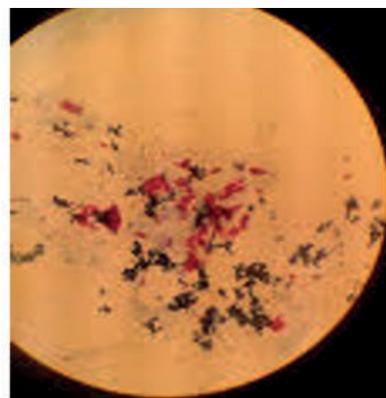
### 2. Baciloscopias

Foram efectuadas colheitas para determinação do índice

## Artigo Original



**Fig 2** - Recidiva da doença de Hansen (caso 3): manchas e placas eritematosas localizadas nos membros inferiores.

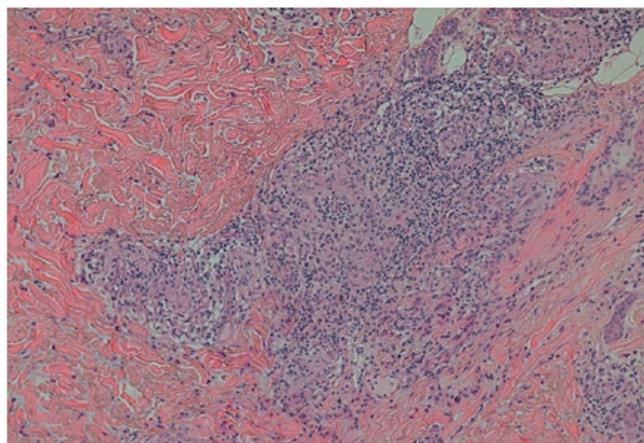


**Fig 3** - Baciloscopia no diagnóstico inicial (caso 1). Índice bacteriológico: +4.

bacilar, na pele e muco nasal, à data do diagnóstico inicial (Fig. 3) e na recidiva. Determinou-se, então, a variação do índice bacilar entre a recidiva e o diagnóstico inicial, oscilando entre +1 (casos 3 e 4) e +2 (caso 1) (Tabela 3).

### 3. Exame histopatológico

Foram realizadas biopsias cutâneas em lesões com maior infiltração, tanto no diagnóstico inicial, como na recidiva. Os achados histopatológicos permitiram confirmar o diagnóstico de doença de Hansen, forma *borderline* lepromatosa, e da sua recidiva: infiltrado celular difuso na derme e hipoderme, constituído por macrófagos, com escassos linfócitos e faixa de Grenz poupada (coloração hematoxilina e eosina) (Fig. 4), com presença de bacilos ácido-álcool resistentes (coloração fite-fraco).



**Fig 4** - Exame histopatológico (caso 3): infiltrado celular difuso na derme e hipoderme, constituído por macrófagos, com escassos linfócitos (H&E, 100x).

**Tabela 3** - Características dos casos de recidiva.

CASO	SEXO	ÍNDICE BACILAR MÉDIO (I)	TRATAMENTOS	DURAÇÃO TRATAMENTO (anos)	TEMPO DE RECIDIVA (meses)	ÍNDICE BACILAR MÉDIO (R)
1	M	+4	Rifampicina Clofazimina Dapsona	5	12	+2
2	M	+3,5	Rifampicina Clofazimina	2	16	+1,5
3	F	+1	Rifampicina Clofazimina Dapsona	1	12	+1
4	M	+1	Rifampicina Clofazimina Dapsona	1	7	+1

I - Diagnóstico inicial; R - Recidiva

#### 4. Tratamento da doença inicial

Foi iniciado tratamento para as formas multibacilares, de acordo com o proposto pela OMS, com esquema e duração variáveis (Tabela 3). O primeiro caso cumpriu 5 anos de terapêutica com rifampicina, clofazimina e dapsona. No segundo caso, por deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase sérica, foi iniciada terapêutica com rifampicina e clofazimina, que cumpriu durante 2 anos. No terceiro e quarto casos, o esquema terapêutico da OMS foi mantido durante um ano. Em todos os casos, a duração do tratamento foi dependente da obtenção de resposta clínica e baciloscopias negativas. Todos os doentes admitiram cumprimento irregular da terapêutica.

#### 5. Tratamento da recidiva

O tempo médio de recidiva após suspensão do tratamento inicial foi de 11,75 meses, inferior a 24 meses em todos os casos (Tabela 3). Introduziu-se novamente o esquema terapêutico OMS para formas multibacilares, por um período de 24 meses.

#### DISCUSSÃO

A taxa de recidiva é um parâmetro fundamental para avaliação da eficácia do tratamento na doença de Hansen.<sup>14,15,22,27</sup>

Após implementação da terapêutica múltipla, a OMS estima uma taxa de recidiva na doença de Hansen de cerca de 1%.<sup>1,12</sup> De acordo com alguns estudos pode atingir 20%. Estas diferenças poderão ser justificadas por diversos factores como: localização geográfica, esquema terapêutico efectuada e respectiva duração, adesão à terapêutica, formas clínicas estudadas, índice bacilar prévio, variações na definição de recidiva e tempo de seguimento.<sup>4,9,11,14</sup>

No nosso estudo, apesar do número limitado de doentes, concordante com uma maioria de casos importados e com ausência de casos autóctones, a frequência calculada foi de 4,5%, superior à reportada pela maioria dos estudos.<sup>28-31</sup>

Todos os casos corresponderam a recidiva da forma *borderline* lepromatosa, num período inferior a 24 meses após interrupção da terapêutica. O incumprimento da mesma foi comum a todos os doentes. Vários factores podem influenciar o intervalo de tempo entre a suspensão do tratamento após o diagnóstico inicial e a recidiva: esquema e adesão terapêutica, existência de episódios de reacção, índice bacilar inicial, forma clínica e persistência bacilar.<sup>14,17,22,23</sup> Os nossos resultados são concordantes com outros estudos, que sugerem que a recidiva precoce (inferior a 2 anos) está relacionada com cumprimento irregular da terapêutica e a recidiva tardia (superior a 2 anos) com a persistência bacilar, reflexo de índice bacilar elevado no diagnóstico inicial (+4).<sup>17,22,32,33</sup>

Esquenazi *et al*<sup>4</sup> publicaram recentemente um estudo pioneiro, que avaliou a correlação entre a resposta imune celular e a apresentação clínica dos doentes com recidiva tardia da forma multibacilar da doença de Hansen. Nesse trabalho observaram aumento significativo das células T memória CD4+ e CD8+ , aumento da razão TNF/IL-10, bem como inibição da expressão do CD86 no sangue derivado dos monócitos e

das células dendríticas, dos doentes com maior número de lesões cutâneas e elevado índice bacilar. Assim, a compreensão dos mecanismos imunológicos relacionados com a recidiva da doença de Hansen pode ser uma ferramenta útil no controlo da doença.<sup>4</sup> Foram efectuadas baciloscopias, com resultados positivos em todos os doentes. Tal como observado no nosso estudo, com variação do índice bacilar entre +1 e +2, baciloscopias negativas no final do tratamento, não são necessariamente protectoras de recidiva, como já havia sido descrito noutros trabalhos.<sup>11,22,24,31</sup>

O diagnóstico diferencial de recidiva da doença de Hansen, inclui os fenómenos de reacção, o que constitui um desafio no diagnóstico clínico.<sup>14,15</sup> As reacções geralmente surgem durante o tratamento ou nos dois primeiros anos após a suspensão da terapêutica (sobretudo nos primeiros seis meses).<sup>14,15,34</sup> Após esse intervalo de tempo, a probabilidade de reacção diminui.<sup>11,14</sup> Deste modo, o diagnóstico diferencial é mais complexo nas recidivas precoces, como nos casos em estudo.<sup>14</sup> A confirmação clínica de recidiva por exame histopatológico e baciloscópico é fundamental, considerando que a hipotética corticoterapia num diagnóstico errado de reacção, promove a multiplicação bacteriana num contexto de recidiva.<sup>14,22,23</sup>

Além dos factores já discutidos, foram excluídas outras causas de recidiva, nomeadamente estados de imunossupressão adicional e reinfecção (contactos epidemiológicos).<sup>16</sup> Nesta última, como Portugal é um país de baixa endemicidade para a doença, a possibilidade de contactos epidemiológicos que favoreçam a recidiva é bastante reduzida. Assim, no nosso estudo, o incumprimento da terapêutica proposta foi a causa de recidiva comum a todos os doentes.

#### CONCLUSÃO

Mesmo com a introdução e disponibilidade global do esquema de tratamento da OMS, a recidiva da doença de Hansen, não poderá ser negligenciada. Destacamos a necessidade de uma vigilância mensal durante a terapêutica por forma a assegurar a eficácia e adesão à mesma, diminuindo assim o risco de recidiva precoce e outras complicações a longo prazo, nomeadamente incapacidade neurológica.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Nunzi E, Massone C. Leprosy. A practical guide. Milan:Springer; 2012.
2. Eichelmann K, González González SE, Salas Alanis JC, Ocampo Candiani J. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:554-63.
3. Lima AF, Francisco C, Mendes N, Guerreiro C, Vieira R, Campos A. Doença de Hansen e gravidez. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2011; 69:555-60.
4. Esquenazi D, Alvim IM, Pinheiro RO, Oliveira EB, Moreira LO, Sarno EN *et al*. Correction: Correlation between central memory T cell expression and proinflammatory cytokine production with clinical presentation of multibacillary leprosy relapse. *PLoS One*. 2015; 10:e0137445.

## Artigo Original

5. Laureano A, Vieira R, Medeiros S, Pacheco FA, Cardoso J. Incapacidade funcional na doença de Hansen – Estudo retrospectivo, descritivo, e analítico de 243 doentes tratados antes e depois da terapêutica da OMS. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 72:325-31.
6. World Health Organization. Chemotherapy of leprosy. WHO technical report series no.874. Geneva:WHO;1994.
7. Kumar A, Girdhar A, Girdhar BK. A randomized controlled trial to compare cure and relapse rate of paucibacillary multidrug therapy with monthly rifampicin, ofloxacin, and minocycline among paucibacillary leprosy patients in Agra District, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015; 81:356-62.
8. World Health Organization. WHO study group chemotherapy of leprosy, for control program. Tech: Rep Ser 675. Geneva:WHO;1982.
9. Guerrero-Guerrero MI, Muvdi-Arenas S, León-Franco CI. Relapses in multibacillary leprosy patients: a retrospective cohort of 11 years in Colombia. *Lepr Rev.* 2012; 83:247-60.
10. Matsuoka M1, Budiawan T, Aye KS, Kyaw K, Tan EV, Cruz ED, Gelber R, Saunderson P, Balagon V, Pannikar V. The frequency of drug resistance mutations in *Mycobacterium leprae* isolates in untreated and relapsed leprosy patients from Myanmar, Indonesia and the Philippines. *Lepr Rev.* 2007; 78:343-52.
11. Cellona RV, Balagon MV, dela Cruz E, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP, et al. Long-term efficacy of 2 year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2003; 71:308-19.
12. World Health Organization. Risk of relapse in leprosy. The Leprosy Unit, Division of Tropical Diseases. Geneva: WHO;1994.
13. Becx-Bleumink M. Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia; practical difficulties with diagnosing relapses; operational procedures and criteria for diagnosing relapses. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992; 60:421-35.
14. Linder K, Zia M, Kern WV, Pfau RK, Wagner D. Relapses vs. reactions in multibacillary leprosy: proposal of new relapse criteria. *Trop Med Int Health.* 2008; 13: 295-309.
15. Kaimal S, Thappa DM. Relapse in leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75: 126-35.
16. Ferreira SMB, Ignotti E, Gamba MA. Factores associados à recidiva em hanseníase em Mato Grosso. *Rev Saúde Pública.* 2011;45:756-64.
17. Diniz LM, Moreira MV, Puppim MA, Oliveira ML. Estudo retrospectivo de recidiva da hanseníase no Estado do Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009; 42:420-4.
18. da Silva Rocha A, Cunha MD, Diniz LM, Salgado C, Aires MA, Nery JA, et al. Drug and multidrug resistance among *Mycobacterium leprae* isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1912-7.
19. Rodríguez G, Pinto R, Laverde C, Sarmiento M, Riveros A, Valderrama J, et al. Recidivas postratamiento de la lepra multibacilar. *Biomédica.* 2004;24:133-9.
20. Ximenes RA, Gallo ME, Brito MF. Retreatment in leprosy: a case-control study. *Rev Saúde Pública.* 2007;41:1518-87.
21. Kumar A, Girdhar A, Girdhar BK. Twelve months fixed duration WHO multidrug therapy for multibacillary leprosy: incidence of relapses in Agra field based cohort study. *Indian J Med Res.* 2013; 138:536-40.
22. Shetty VP, Wakade AV, Ghate SD, Pai VV, Ganapati RR, Antia NH. Clinical, histopathological and bacteriological study of 52 referral MB cases relapsing after MDT. *Lepr Rev.* 2005;76:241-52.
23. Ferreira SM, Ignotti E, Gamba MA. Características clínico-laboratoriais no retreamento por recidiva em hanseníase. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15:573-81.
24. Balagon MF, Cellona RV, Cruz Ed, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP, et al. Longterm relapse risk of multibacillary leprosy after completion of 2 years of multiple drug therapy (WHO-MDT) in Cebu, Philippines. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 81:895-9.
25. Sehgal VN, Joginder. Slit-skin smear in leprosy. *Int J Dermatol.* 1990;29: 9-16.
26. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity; a five group system. *Int J Lepr.* 1966; 34: 255-73.
27. Poojabylaiah M, Marne RB, Varikkodan R, Bala N, Dandakeri S, Martis J. Relapses in multibacillary leprosy patients after multidrug therapy. *Lepr Rev.* 2008; 79:320-4.
28. Ali MK, Thorat DM, Subramanian M, Parthasarathy G, Selvaraj U, Prabhakar V. A study on trend of relapse in leprosy and factors influencing relapse. *Indian J Lepr.* 2005; 77:105-15.
29. Suite M. Relapse rates following leprosy multidrug therapy. *West Indian Med J.* 2000; 49:210-1.
30. Fajardo TT, Villahermosa L, Pardillo FE, Abalos RM, Burgos J, Dela Cruz E et al. A comparative clinical trial in multibacillary leprosy with long-term relapse rates of four different multidrug regimens. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 8:330-4.
31. Maghanoy A, Mallari I, Balagon M, Saunderson P. Relapse study in smear positive multibacillary (MB) leprosy after 1 year WHO-multi-drug therapy (MDT) in Cebu, Philippines. *Lepr Rev.* 2011; 82:65-9.
32. Avelleira R, Vianna FR, Boechat MA, Alves LM, Madeira S. Persistência de bacilos viáveis em pacientes de hanseníase multibacilar altamente bacilíferos após doze doses do esquema poliquimioterápico (PQT/OMS). *Hansen Int.* 2003; 28:44-8.
33. Gelber RH, Balagon VF, Cellona RV. The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2-years of WHO-MDT is not low. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2004; 72:493-500.
34. 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.