

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

KATIA GUALBERTO VENTURA

ESTUDO DAS REAÇÕES HANSÊNICAS DURANTE A
POLIQUIMIOTERAPIA EM UNIDADES DE SAÚDE DA
REGIÃO METROPOLITANA DA GRANDE VITÓRIA.

VITÓRIA
2006

KATIA GUALBERTO VENTURA

ESTUDO DAS REAÇÕES HANSÊNICAS DURANTE A
POLIQUIMIOTERAPIA EM UNIDADES DE SAÚDE DA
REGIÃO METROPOLITANA DA GRANDE VITÓRIA.

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós Graduação em Doenças Infecciosas
do Centro Biomédico da Universidade
Federal do Espírito Santo, como requisito
parcial para obtenção do Grau de Mestre
em Medicina, Doenças Infecciosas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Patrícia Duarte
Deps.

VITÓRIA

2006

Em primeiro lugar, a Deus por me dar paz, saúde e sabedoria, fundamentais nesta conquista.

À Professora e Doutora Patrícia Duarte Deps pela maneira afetuosa que me acolheu quando voltei para Vitória e pelo incentivo em fazer o mestrado. Mais que orientadora foi uma amiga que pude sempre contar. Obrigada por ter me ajudado tanto na confecção desta tese, cuidando sempre com muita atenção da correção deste trabalho.

Ao meu marido Evandro de Oliveira Moreira, obrigada pela compreensão e paciência.

A minha querida filha, Sofia Ventura Moreira, as minhas mais sinceras e sentidas desculpas pela privação de minha presença por muitos momentos quando precisou do “colinho da mamãe”.

A Rosinéria Pereira Rosa, que cuidou com tanto carinho da minha filha enquanto estive ausente.

A minha querida amiga e irmã Carlluci Gualberto Ventura, e que tanto me incentivou nesta e em tantas outras conquistas.

A minha mãe, Dalva Gualberto Ventura, meu irmão Carlos José Gualberto Ventura, a minha avó Alankardina Moraes da Rosa, que sempre me apoiaram.

Ao meu pai Sebastião Ventura Sobrinho, que não está mais presente entre nós, pela educação que me deu. De onde estiver tenho certeza que está muito orgulhoso de sua filha.

A querida amiga e colega de mestrado Dra. Brunela Madureira Pitanga, obrigada pelo grande apoio e companheirismo.

Aos colegas de mestrado João Marcelo e Vânia pela grande ajuda sempre que precisei.

Ao Prof. Dr Fausto que tanto admiro, pela receptividade e apoio.

Ao Dr. Délio Delmaestro por ter me acolhido no ambulatório de dermatologia do HUCAM.

A todos os pacientes que participaram do estudo que prontamente aceitaram ajudar-me.

A todos os mestres de todas as disciplinas do mestrado

A todos os funcionários das Unidades de Saúde que participaram deste estudo, em especial aos funcionários das Unidades de Saúde da Glória (Luciana e Edimilson) e as (Dras. Simone, Dádia e Eliane) e Jacaraípe (Silvinha, Selma, Raquel, Helena, Roney e Sueli) e a Dra. Renildes e também aos funcionários do HUCAM (Tathiane, Dulce e Jane).

A todos os funcionários do Núcleo de Doenças infecciosas, em especial a Fátima Aparecida Pereira, sempre a disposição para me ajudar.

A Sra. Euzenir, coordenadora do Programa de Hanseníase de vitória e Serra.

A Sra. Célia, coordenadora do Programa de Hanseníase de Vila Velha.

E, a Sra. Rosaly Có, secretária de Saúde da Serra, pela autorização do estudo no município da Serra.

RESUMO

Introdução: As reações hansênicas são manifestações inflamatórias agudas que ocorrem frequentemente durante o curso crônico da hanseníase podendo levar a deformidades permanentes. É importante identificar os fatores de riscos envolvidos, de modo a acompanhar os pacientes mais propensos evitando seqüelas. **Objetivos:** Estimar a freqüência das reações hansênicas durante a PQT e seus possíveis fatores de risco. **Metodologia:** Foi realizado um estudo de coorte, onde foram incluídos 108 pacientes com diagnóstico de hanseníase PB e MB acompanhados durante a PQT, no período de maio de 2004 a abril de 2006, atendidos nas US da Grande Vitória e no HUCAM. Um questionário específico contendo dados sócio-demográficos e clínicos sobre a hanseníase foi utilizado e os pacientes foram submetidos a exame dermatoneurológico com aferição do grau de incapacidade (GI), biópsia de lesão cutânea, baciloscopia, bem como a realização de exame parasitológico de fezes e sorologia pra HIV. Avaliação do GI e biópsia de pele eram novamente realizados na hipótese diagnóstica de reação hansênica. Tentou-se correlacionar algumas variáveis com a ocorrência de reações como: sexo, idade, tempo de demora no diagnóstico da hanseníase, classificação da hanseníase, comprometimento neural, número de lesões cutâneas, número de segmentos corporais comprometidos, GI, baciloscopia, exame parasitológico de fezes e sorologia para HIV 1 e 2. **Resultados:** Dos 108 pacientes MB e PB, 20,4% apresentaram estados reacionais durante a PQT. RR ocorreu em 11,1%, ENH em 1,8% e neurite em 7,4%. RR e neurite ocorreram principalmente dentro dos primeiros 6 meses de PQT e o ENH ocorreu em 100% dos casos no segundo semestre. Reações foram mais comuns em pacientes dimorfos (31,8% de DT, 13,6% de DD e 13,6% de DV), seguidos pelos pacientes T (22,7%) e V (18,2%). A ocorrência de reações foi maior nos pacientes com mais de 5 lesões cutâneas e com 2 ou mais segmentos corporais afetados. Pacientes acima de 45 anos tiveram maior risco de RR enquanto IB 3 associou-se a ENH. Não foi observada correlação entre as demais variáveis estudadas e a ocorrência de reação. **Conclusões:** 1) Os estados reacionais são complicações comuns que podem ocorrer em qualquer momento durante a PQT; 2) Certas categorias de pacientes parecem ter maior risco para desenvolver reações e deveriam ser monitorizados com maior cuidado: idade acima de 45 anos (RR), formas clínicas: DT para RR, V

para ENH e T para neurite isolada, número de lesões dermatológicas maior que 5, 2 a 3 áreas corporais afetadas e IB = 3 (ENH). Palavras-chave: hanseníase; reações hansênicas; RR, ENH, neurite, PQT.

ABSTRACT

Introduction Leprosy reactions are acute, potentially disabling inflammatory episodes which occur during the chronic course of the disease. The identification of risk factors is essential for a closer monitoring of at-risk patients and for preventing disabilities. **Objective** To estimate the frequency of inflammatory episodes during MDT and the risk factors they may pose. **Methods** A cohort study was undertaken, involving 108 patients diagnosed with PB and MB leprosy and observed during MDT. The study was carried out from May 2004 through April 2006, and the patients were monitored at the Health Units of Metropolitan Region of Vitória or at the University Hospital (HUCAM). Clinical and socio-demographic data were obtained through a questionnaire. Patients underwent a dermato-neurological evaluation and had their degree of disability rated (GI). A biopsy of the cutaneous lesions and a bacilloscopy were performed, as well as a parasitological examination of faeces. Patients were also tested for HIV. When a leprosy reaction was suspected both the GI and the biopsy were repeated. An attempt was made in establishing a correlation between the reactions and variables such as sex, age, delay of leprosy diagnosis, type of leprosy, neural damage, number of lesions, the number of body segments affected by the disease, GI, bacilloscopy, parasitological examination of faeces, and the HIV 1 and 2 test results. **Results** Leprosy reactions were observed in 20,4% of the 108 MB and PB patients during MDT; RR in 11,1%. ENL in 1, 8% and neuritis in 7, 4%. Both RR and ENL occurred mainly in the first 6 months of MDT, while ENL occurred in all cases in the second semester. Reactions were more common in borderline patients (31,8% of BT, 13,6% of BB and 13,6% of BV). Leprosy reactions were also more common in patients with more than 5 skin lesions and with 2 or more body segments involved. Patients older than 45 had a higher risk of RR, while $IB > 3$ was associated with ENL. No correlation was observed between the remaining variables and the leprosy reactions. **Conclusion** 1) Leprosy reactions are common complications which may occur anytime during MDT; 2) Particular groups of patients seem to be at a higher risk for reactions and therefore should be more closely monitored: patients older than 45 (RR), clinical forms – BT to RR, L to ENL and T to isolated neuritis -, number of skin lesions > 5, 2 to 3 body segments affected and $IB \geq 3$ (ENL). **Key words:** leprosy; leprosy reactions; RR, ENL, neuritis, MDT.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Distribuição temporal da RR e do ENH: no momento do diagnóstico, durante PQT e após o tratamento.....39
- Figura 2. Frequência da RR e do ENH no momento do diagnóstico nas diferentes formas da hanseníase.....39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Situação da hanseníase por regiões no início de 2005.....	19
Tabela 2. Situação da hanseníase em países que ainda não alcançaram a meta de eliminação	19
Tabela 3. Classificação do grau de incapacidade (GI).....	28
Tabela 4. Índice baciloscópico: critérios de classificação adotados pelo Ministério da Saúde	29
Tabela 5. Distribuição dos pacientes segundo as características sócio- demográficas.....	53
Tabela 6. Distribuição dos pacientes segundo o tempo de demora no diagnóstico da hanseníase.....	54
Tabela 7. Distribuição dos pacientes segundo as classificações de Madri, Ridley e Jopling e Operacional.....	55
Tabela 8. Distribuição dos pacientes segundo o número de lesões dermatológicas ..	56
Tabela 9. Distribuição dos pacientes segundo o tipo de lesão e/ou alteração cutânea.....	56
Tabela 10. Distribuição das lesões dermatológicas nos diferentes segmentos corporais.....	57
Tabela 11. Distribuição dos pacientes segundo os nervos comprometidos no momento do diagnóstico	58
Tabela 12. Distribuição dos pacientes segundo o grau de incapacidade no momento do diagnóstico	58

Tabela 13. Distribuição dos pacientes segundo o Índice Bacilar qualitativo e quantitativo no momento do diagnóstico	59
Tabela 14. Distribuição dos pacientes segundo a sorologia para pesquisa de anticorpos anti HIV 1 e 2	60
Tabela 15. Distribuição dos pacientes segundo o resultado do EPF no momento do diagnóstico	60
Tabela 16. Distribuição dos pacientes em relação às reações hansênicas durante PQT	61
Tabela 17. Distribuição temporal das reações hansênicas durante a PQT.....	62
Tabela 18. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao sexo	63
Tabela 19. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à faixa etária	64
Tabela 20. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à demora no diagnóstico	64
Tabela 21. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à classificação de Madri	65
Tabela 22. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à classificação de Ridley e Jopling	66
Tabela 23. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à classificação operacional.....	67
Tabela 24. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao comprometimento de nervos ao exame inicial.....	68

Tabela 25. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao número de lesões dermatológicas	69
Tabela 26. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao número de segmentos corporais afetados.....	69
Tabela 27. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao grau de incapacidade inicial.....	70
Tabela 28. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à baciloscopia qualitativa inicial	71
Tabela 29. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à baciloscopia quantitativa inicial.....	72
Tabela 30. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao EPF.....	73
Tabela 31. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à sorologia para HIV	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR – Bacilo álcool ácido resistente

BCG - Bacilo de Calmette-Guérin

C3 – Complemento sérico número 3 do sistema do Complemento

CD – Cluster of Differentiation

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CR – Complement Receptor

D – Dimorfo

DD – Dimorfo - dimorfo

DDS - Diamino-difenil-sulfona

DP – Desvio padrão

DT – Dimorfo tuberculóide

DV – Dimorfo virchowiano

ELISA - Enzyme linked immunosorbent assay”

ENH - Eritema nodoso hansênico.

GI – Grau de incapacidade

HE – Hematoxilina eosina

HIV – Human Immunodeficiency Virus

HT – Hanseníase tuberculóide

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moares

HV – Hanseníase virchowiana

I – Indeterminada

IB – Índice baciloscópico

IFN- γ – Interferon-gama

IL - Interleucina.

KDa – Kilo Daltons

LAM – lipoarabinomanana

M - Média

M. Leprae – *Mycobacterium leprae*

MB – Multibacilares

Mg – Miligrama

μm - Micrômetro

Min - minuto

MLSE – Estrato solúvel do *M. leprae*

n - Número total

NK – Natural Killer

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan Americana da Saúde

P – Diferença estatística

PB – Paucibacilares

PCR – Polymerase chain reaction

PDIM – Ftiocerol dimicocerosato

PGL-1 – Glicolípídeo fenólico 1

PQT – Poliquimioterapia

RH.- Reação Hansênica

RJ – Ridley e Jopling

RR – Reação reversa

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

T – Tuberculóide

TGF- α – Tumor Growth Factor - α

Th – Linfócito T helper

TNF- α – Tumor Necrosis Factor - α

TNFR I E II – Receptor de citocina (TNF)

TTp –Tuberculóide polar

TTs – Tuberculóide secundário

US – Unidade de Saúde

V - Virchowiano

VMT – Voluntary muscle test

VVp –Virchowiano polar

VVs – Virchowiano subpolar

WB - Western blot

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	16
2- REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 – HANSENÍASE	18
2.1.1 – Aspectos epidemiológicos.....	18
2.1.2 – Aspectos microbiológicos do <i>M. leprae</i>	20
2.1.3 - Classificação.....	21
2.1.4 – Formas clínicas.....	22
2.1.5 – Imunopatologia	25
2.1.6 – Diagnóstico	26
2.1.7 – Tratamento	31
2.2 – REAÇÕES HANSÊNICAS	33
2.2.1 – Tipos de reações.....	34
2.2.2 – Distribuição temporal das reações	37
2.2.3 – Fatores de risco das reações.....	38
3- OBJETIVOS	44
3.1- OBJETIVO GERAL	44
3.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4- METODOLOGIA.....	45
4.1- TIPO DE ESTUDO	45
4.2- POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO.....	45
4.3- PERÍODO DE EXECUÇÃO DO ESTUDO.....	45
4.4- DINÂMICA DO ESTUDO	45
4.4.1- Exame dermatoneurológico	47
4.4.2- Classificação clínica.....	48
4.4.3 - Biópsia de pele	49

4.4.4- Baciloscopia.....	49
4.4.5- Exame parasitológico de fezes.....	50
4.4.6- Sorologia para HIV 1 e 2.....	50
4.5- ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
4.6- ASPECTOS ÉTICOS	51
5- RESULTADOS	52
5.1- CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS.....	52
5.2- ASPECTOS CLÍNICOS	54
5.3 - EXAMES LABORATORIAIS.....	59
6- DISCUSSÃO.....	75
7- CONCLUSÕES.....	83
8- REFERÊNCIAS	84

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa causada por um microorganismo intracelular álcool-ácido resistente, o *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Seria uma doença cutânea inócua se não fosse pelo dano neural resultando em deformidades e incapacidades de suas vítimas em vários países.

Apesar de ser uma doença crônica de progressão insidiosa, frequentemente cursa com manifestações inflamatórias agudas, conhecidas por “reações hansênicas”. São dois os tipos fundamentais de reação que cursam principalmente com lesões cutâneas e muitas vezes neurais: a reação reversa (RR) ou tipo I e o ENH ou reação tipo II. Porém, pode ocorrer ainda, um terceiro tipo de reação caracterizado por dor e espessamento de troncos nervosos, sem associação a quadros cutâneos denominada neurite isolada. Todos os três tipos de reação são potencialmente causadores de dano neural e incapacidades (JOLLIFFE, 1977; SEHGAL, 1987; LIENHARDT & FINE, 1994; TALHARI & NEVES, 1997).

As reações continuam sendo um grande desafio para todos aqueles que prestam assistência aos pacientes de hanseníase. Os avanços atuais no conhecimento da etiopatogênese dos episódios reacionais ainda não foram acompanhados da descoberta de novas drogas que auxiliem no difícil controle dos quadros reacionais. E basicamente, continuamos limitados à utilização da talidomida e dos corticosteróides.

Apesar da introdução do esquema poliquimioterápico em 1982 ter evitado o aparecimento da resistência bacteriana e permitido que o tempo de tratamento fosse progressivamente reduzido, a poliquimioterapia (PQT) parece não ter modificado, no sentido de diminuir significativamente, a freqüência das reações hansênicas.

Poderíamos ainda adicionar às considerações acima, o fato do potencial incapacitante das reações, uma vez que incapacidades e deformidades são as principais causas do estigma que ocasiona o afastamento e isolamento social dos pacientes de hanseníase.

A procura de fatores de risco para as reações hansênicas tem o objetivo de identificar indivíduos com maior chance de desenvolver dano neural e

conseqüentemente incapacidades. Vários fatores de risco têm sido sugeridos por diversos autores durante mais de 30 anos de pesquisa e observações.

Por outro lado, ainda são poucos os trabalhos que procuram investigar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes reacionais e os fatores que poderiam estar implicados na maior ocorrência destes episódios, ou fatores de risco.

REVISÃO DA LITERATURA

HANSENÍASE

Aspectos epidemiológicos

A hanseníase é uma infecção granulomatosa crônica da pele e nervos periféricos podendo ser sistêmica, causada por um microorganismo intracelular, o *M. leprae* (BRITTON & LOCKWOOD, 2004). O homem é o reservatório natural da micobactéria e sua transmissão parece ocorrer através das vias aéreas superiores. O período de incubação pode variar de três meses a quarenta anos (REES & MC DOUGALL, 1977).

A hanseníase é uma doença muito antiga, com uma terrível imagem na história e na memória da humanidade. Desde a antiguidade tem sido considerada uma doença contagiosa, mutilante, incurável, provocando uma atitude de rejeição e discriminação do doente com conseqüente exclusão da sociedade (WHITE, 2002). Porém, introduzida no Brasil em 1986, a PQT transformou a hanseníase em doença curável. Juntamente com a mudança do nome de “lepra” para “hanseníase”, veio a diminuição do estigma e melhoria das condições de vida destes pacientes.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu como meta para o final do ano 2000 e depois para o final de 2005 a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública nos países onde esta doença era ou é endêmica. Entende-se por eliminação a prevalência de menos de um caso de hanseníase para cada 10.000 habitantes. Porém, esta meta ainda não foi alcançada e a hanseníase continua sendo um sério problema de saúde pública em seis países na África (Angola, República Central Africana, República Democrática do Congo, Madagascar, Moçambique e República Unida da Tanzânia), dois países do Sudeste da Ásia (Índia e Nepal), e um na América Latina (Brasil) (WHO, 2006). A prevalência mundial da hanseníase no início de 2005 e o número de casos novos (detecção durante o ano de 2004) são apresentados na Tabela 1, e a Tabela 2 apresenta a prevalência e detecção da hanseníase nos países que não alcançaram a meta de eliminação.

Tabela 1 – Situação da hanseníase por regiões no início de 2005.

REGIÃO	Prevalência no início de 2005 ^a	Detecção em 2004 ^b
África	47 596 (0.66)	46 918 (6.5)
Américas	36 877 (0.42)	52 662 (6.0)
Sudeste da Ásia	186 182 (1.14)	298 603 (18.3)
Mediterrâneo Oriental	5 398 (0.12)	3 392 (0.7)
Pacífico Ocidental	10 010 (0.60)	6 216 (0.4)
Total	286 063	407 791

^a A taxa de prevalência é mostrada entre parênteses: número de casos por 10.000 habitantes.

^b A taxa de detecção é mostrada entre parênteses: número de casos por 100.000 habitantes.

Tabela 2 – Situação da hanseníase em países que ainda não alcançaram a meta de eliminação.

País	Prevalência ^a		Detecção ^b	
	2004	2005	2003	2004
Angola	3 776 (2.8)	2496 (1.6)	2 933 (22.1)	2 109 (13.6)
Brasil	79 908 (4.6)	30 693 (1.7)	49 206 (28.6)	49 384 (26.9)
República Central Africana	952 (2.6)	438 (1.1)	542 (14.7)	402 (10.1)
República Democrática do Congo	6 891 (1.3)	10 530 (1.9)	7 165 (13.5)	11 781 (21.1)
Índia	265 781 (2.6)	148 910 (1.4)	367 143 (35.7)	260 063 (23.9)
Madagascar	5 514 (3.4)	4 610 (2.5)	5 104 (31.1)	3 710 (20.5)
Moçambique	6 810 (3.4)	4 692 (2.4)	5 907 (29.4)	4 266 (22.0)
Nepal	7 549 (3.1)	4 699 (1.8)	8 046 (32.9)	6 958 (26.2)
República Unida da Tanzânia	5 420 (1.6)	4 777 (1.3)	5279 (15.4)	5 190 (13.8)
Total	382 601	211 845	451 325	343 863

^a A taxa de prevalência é mostrada entre parênteses: número de casos por 10.000 habitantes.

^b A taxa de detecção é mostrada entre parênteses: número de casos por 100.000 habitantes.

No Brasil, a hanseníase tem apresentado redução significativa de sua prevalência (de 16,4 por 10.000 habitantes em 1985 para 1,71 por 10.000 habitantes em 2005), aproximando-se da meta proposta pela OMS de eliminação da doença como problema de saúde pública. Apesar da importante redução do coeficiente de prevalência da hanseníase no Brasil, algumas regiões demandam intensificação das ações para eliminação, justificadas por um padrão de alta endemicidade. Portanto, o Brasil deverá manter os esforços para o alcance da meta de eliminação da hanseníase em nível municipal até o ano de 2010 (WHO, 2005).

O Estado do Espírito Santo não somente tem uma alta prevalência, mas existem indicativos de que a transmissão ainda encontra-se bastante ativa como a proporção de casos PB e o alto coeficiente de detecção em menores de 15 anos de idade (1,44), o que significa uma área hiperendêmica (PAHO, 2003; PAHO, 2005). Em 2005, o Estado do Espírito Santo registrou uma prevalência de 2,67/10.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Aspectos microbiológicos do *M. leprae*

O *M. leprae* pertence a ordem *Actinomycetales* e a família *Mycobacteriaceae*. Apresenta-se sob a forma de bacilo reto ou levemente encurvado, com extremidades arredondadas, medindo aproximadamente de 1 a 8 μm de comprimento e 0,3 μm de diâmetro. O *M. leprae*, ou bacilo de Hansen, é um parasita intracelular obrigatório, predominante em macrófagos onde podem ser observados isolados ou agrupados, ou ainda formando globias (disposição dos bacilos em forma de “maço de cigarro” unidos por uma substância incolor chamada gléia). É um bacilo gram-positivo e fortemente álcool-ácido resistente (BAAR) (TALHARI & NEVES, 1997).

A parede celular é constituída, de peptidoglicanos entrelaçados e ligados a cadeias polissacarídeas (HUNTER & BRENNAN, 1981). Outros importantes componentes da parede celular micobacteriana são o lipoarabinomana (LAM) e material protéico, que podem atuar de forma importante para a sobrevivência no interior da célula do hospedeiro e na patogênese da doença (BRENNAN & NIKAIDO, 1995).

Além da parede celular, o bacilo apresenta uma estrutura mais externa denominada cápsula, que é caracterizada pela presença de uma grande quantidade de componentes lipídicos. Os dois lipídios capsulares mais importantes são: 1) ftiocerol dimicocerosato (PDIM), quimicamente distinto daqueles encontrados em outras espécies de micobactérias; 2) glicolípídeo fenólico 1 (PGL-1) que contém um grupo fenólico glicosilado com um trissacarídeo característico e aparentemente único para o *M. leprae* (HUNTER & BRENNAN, 1981).

O *M. leprae* não é ainda cultivado *in vitro*, porém Shepard (1960), conseguiu a sua multiplicação no coxim da pata de camundongo e Kirchheimer & Storrs, (1971) infectaram tatus onde verificaram o comprometimento sistêmico com características da hanseníase virchowiana.

Classificação

Em 1948, no Congresso Internacional de Lepra em Havana foi adotada uma classificação da hanseníase em três formas: indeterminada e dois tipos polares, tuberculóide e lepromatoso. Logo depois no Congresso de Madri, em 1953 a hanseníase passou a ser dividida em dois tipos polares, tuberculóide (T) e virchowiano (V) e dois grupos instáveis, indeterminado (I) e dimorfo (D). Ridley e Jopling, em 1966, propuseram uma classificação espectral onde a hanseníase apresenta dois tipos polares estáveis, o tuberculóide polar e o virchowiano polar e os interpolares, imunologicamente instáveis, tuberculóide secundário, dimorfo-tuberculóide (DT), dimorfo-dimorfo (DD), dimorfo virchowiano (DV) e o virchowiano sub-polar (SAMPAIO & RIVITTI, 2001). Mais recentemente, a OMS propôs também uma classificação com fins operacionais para a utilização dos esquemas poliquimioterápicos para o tratamento da hanseníase. Nessa classificação, os pacientes são divididos em paucibacilares (PB), nos quais estão incluídos aqueles com baciloscopia negativa (correspondente às formas clínicas I e T) e os multibacilares (MB), com baciloscopia positiva (correspondente às formas clínicas D e V) (WHO, 2005). Essa classificação também se baseia no número de lesões apresentado pelo doente: nos PB, os pacientes apresentam até 5 lesões de pele e nos MB, os pacientes apresentam mais de cinco lesões de pele. A baciloscopia

positiva classifica o paciente como MB, independente do número de lesões (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Formas clínicas

O indivíduo adulto, em geral, tem imunidade para o *M. leprae*, conseqüentemente a maioria não adoece. Entre as pessoas que adoecem, o grau de imunidade varia e determina a manifestação clínica e a evolução da doença. As formas de manifestação clínica da hanseníase são quatro: I, T, D e V. A partir da forma I, e dependendo do sistema imunológico da pessoa, a hanseníase pode evoluir para as demais formas clínicas (PFALTZGRAFF & BRYCESON, 1985; TALHARI & NEVES, 1997; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). Em pessoas que não conseguem destruir o bacilo, porém desenvolvem resistência a este, produzem sinais da doença que varia de acordo com o grau de resistência específica do hospedeiro. Se a resistência é alta, o indivíduo desenvolve a forma T, que é a forma localizada benigna da doença e se não houver resistência alguma, o indivíduo desenvolve a forma V. Entre esses dois extremos, há um extenso espectro de variações em resistência, dependendo da resposta imunológica do hospedeiro ao bacilo, a qual se reflete em várias formas intermediárias da hanseníase (PFALTZGRAFF & BRYCESON, 1985).

As lesões de pele são frequentemente observadas nas áreas expostas, mas podem estar presentes em qualquer parte do tegumento. Elas podem ser simples ou numerosas, variando amplamente no formato, apresentação e cor. As margens das lesões variam também, podendo ser mal ou bem delimitadas (PFALTZGRAFF & RAMU, 1994).

A neuropatia da hanseníase é mista, e compromete fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas. A perda da sensibilidade pode ser localizada nas lesões, mas também total anestesia envolvendo mãos e pés podem estar presentes. Uma vez ocorrida a anestesia, úlceras facilmente se desenvolvem após traumas ou queimaduras e a perda da inervação motora pode resultar em perda da função muscular (PFALTZGRAFF & RAMU, 1994; MEYERS, 1999).

Um caso de hanseníase é definido diante de uma ou mais das seguintes características (WHO, 1998):

- a) Lesão (ões) ou áreas de pele com alteração de sensibilidade;
- b) Acometimento de nervo (s), com espessamento neural;
- c) Baciloscopia positiva.

Hanseníase indeterminada

Caracteriza-se, clinicamente, por máculas hipocrômicas, únicas ou múltiplas, de limites imprecisos e com alteração de sensibilidade. Pode ocorrer alteração apenas da sensibilidade térmica com preservação das sensibilidades dolorosa e tátil. Estas lesões podem ser ligeiramente mais secas que a pele normal ao redor e são comumente encontradas nas superfícies extensoras dos membros, nádegas ou face. A hanseníase da forma I parece ser a manifestação do primeiro sinal da doença em 20 a 80% dos pacientes (PFALTZGRAFF & BRYCESON, 1985). Nesta forma, ainda não há espessamento do nervo e, portanto, as deformidades não estão presentes. A duração da fase inicial é, em média, de 1 a 5 anos. A evolução natural será para os tipos T, D, ou V. Admite-se a possibilidade de raros casos involuírem espontaneamente para a cura. A quantidade de bacilos é reduzida e o doente não oferece riscos de contágio (TALHARI & NEVES, 1997).

Hanseníase tuberculóide

Parece surgir a partir da hanseníase I não tratada, nos pacientes com boa resistência imunológica. A forte resposta imunológica celular, através da liberação de citocinas pelos macrófagos e linfócitos T CD4+, é responsável por manter a infecção de forma localizada e até mesmo eliminá-la. As lesões são geralmente em placas eritematosas, com bordas bem delimitadas e manifesta-se como lesão única na maioria dos casos. Verifica-se alteração da sensibilidade térmica, dolorosa e, nas lesões mais antigas, também a tátil. Há queda de pêlos e a sudorese está diminuída

ou ausente (PFALTZGRAFF & BRYCESON, 1985; TALHARI & NEVES, 1997; FOSS, 1999; SAMPAIO & RIVITTI, 2001).

Denomina-se hanseníase T infantil, ou nodular da infância, a uma variedade da hanseníase T com lesão única, encontrada particularmente na infância, acometendo geralmente crianças menores de 7 anos de idade; tendem à cura espontânea, e segundo alguns especialistas, não há a necessidade de tratamento específico (PFALTZGRAFF & BRYCESON, 1985; SAMPAIO & RIVITTI, 2001).

Hanseníase dimorfa

Entre os pólos T e V, encontram-se formas clínicas intermediárias, com características tanto da forma tuberculóide (DT), como da virchowiana (DV) ou de ambas (DD) (RIDLEY & JOPLING, 1966). É a mais importante forma do espectro clínico em termos de número de pacientes e severidade do dano nervoso e é causa da maioria das incapacidades e deformidades vistas na hanseníase (PFALTZGRAFF & BRYCESON, 1985; SAMPAIO & RIVITTI, 2001).

Na maioria dos casos DT, a baciloscopia é negativa e sempre positiva nos DV e DD (TALHARI & NEVES, 1997).

Hanseníase virchowiana

Na hanseníase V as lesões estão geralmente disseminadas na pele, nervos e/ou órgãos internos, devido a uma resposta imunológica celular deficiente e conseqüentemente exacerbação da resposta humoral do tipo Th-2 (ABULAFIA & VIGNALE, 1999). Nessa forma há intensa proliferação de bacilos no interior dos macrófagos e das células de Schwann (RIDLEY & JOPLING, 1966). As lesões cutâneas podem manifestar-se, inicialmente, com aspectos variados (máculas, pápulas, tubérculos, nódulos e infiltração), sendo múltiplas, simétricas e de coloração eritematosa. Pode ocorrer edema dos pés e mãos (RIDLEY & HILTON, 1967). A perda das sobrancelhas a partir das extremidades externas (madarose), a infiltração intensa e difusa, a acentuação dos sulcos naturais e a preservação dos

cabelos que alteram a fisionomia, dão o aspecto denominado de “fácies leonina”. É freqüente o comprometimento da mucosa nasal, dando sintomas como obstrução nasal, epistaxe e até perfuração do septo nasal e deformação do nariz. Na boca, língua, faringe e laringe também poderão ser encontradas lesões. No homem, o dano testicular pode causar atrofia e, conseqüentemente, esterilidade, impotência e ginecomastia (PFALTZGRAFF & BRYCESON, 1985; TALHARI & NEVES, 1997; SAMPAIO & RIVITTI, 2001). Esta forma multibacilar ocorre em ambos os sexos e em idades variadas, ocorrendo também em crianças, que assim como os adultos constituem fonte de contágio (NERY et al. 1997). Existem alterações de sensibilidade das lesões de pele e acometimento dos troncos nervosos, porém, não tão precoces e marcantes como na forma T (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Duas variedades de hanseníase V são referidas: 1) a forma históide, que se manifesta com hansenomas de aspecto queloidiano, na qual as lesões são intensamente bacilíferas com predomínio de bacilos típicos e, 2) a hanseníase de Lúcio na qual as lesões são constituídas de um infiltrado difuso que não altera as feições do paciente, por madarose total superciliar e ciliar, podendo haver desabamento da pirâmide nasal; há um comprometimento visceral importante e grande quantidade de bacilos é detectada. Esta forma também é conhecida como hanseníase bonita (LUCIO & ALVARADO, 1852; TALHARI & NEVES, 1997).

Imunopatologia

A resposta imune específica, desencadeada pelo *M. leprae*, determina não somente o curso da infecção como a expressão das diversas formas clínicas da doença. Embora a imunidade celular e humoral estejam simultaneamente ativadas na hanseníase, o componente celular assume maior importância na eliminação do bacilo, já que o *M. leprae* é um patógeno intracelular (SEHGAL et al. 1989). A magnitude das respostas imune mediada por células e a humoral são responsáveis pela proteção imune nos processos infecciosos causados por micobactérias (KAUFMANN, 1993). Após a apresentação dos antígenos, ocorrerá proliferação dos linfócitos e uma luta entre as micobactérias e células de defesa do organismo, resultando na eliminação ou disseminação sanguínea do bacilo para a pele, nervos

e/ou órgãos internos (locais de tropismo do *M. leprae*). No sangue, os bacilos podem inicialmente ser fagocitados e lisados parcialmente por neutrófilos, ou podem penetrar nos macrófagos após ativar a via alternativa do complemento C3 e os seus fragmentos C3b e C3bi (opsoninas), possivelmente através da molécula da cápsula do bacilo, o glicolípido fenólico-1. O C3, C3b e C3bi prendem-se à superfície dos bacilos, determinando aumento do reconhecimento pelos fagócitos e ligando-se aos receptores Cr1 e Cr3, facilitando a penetração dos bacilos no interior das células de defesa do organismo (PARKASH & SENGUPTA, 1991).

Outro sistema que é ativado no sentido da defesa do hospedeiro contra o bacilo é a produção de citocinas. Os macrófagos produzem tanto a IL-1 como o TNF- α que parecem desempenhar um importante papel na defesa do hospedeiro e na patogênese das doenças micobacterianas. Alguns estudos tem demonstrado uma deficiência na produção de IL-1 por monócitos (RIDEL et al. 1986), e deficiência também na produção de TNF α do sangue periférico em pacientes com HV quando comparados aos HT e aos controles saudáveis, sugerindo que a depressão da resposta macrofágica está associada à presença do bacilo e/ou de seus componentes (SILVA & FOSS, 1989; FOSS et al. 1995).

Na hanseníase T os macrófagos parasitados pelos *M. leprae* liberam IL-1, TNF- α e IL-12. O TNF- α estimula o linfócito T CD4+; a IL-12 estimula as células natural killer (NK) a produzirem IFN- γ , que estimula maior liberação de IL-12, mantendo forte a resposta Th-1 (BARNES et al. 1992; VERHAGEN et al. 1998).

Na hanseníase V existe um direcionamento da resposta imune para o tipo Th-2, com aumento da produção e liberação das citocinas IL-4, IL-5, IL-10 e TGF- β com diminuição da resposta celular, sendo caracterizada por níveis reduzidos de IL-2, IL-12 e IFN-gama (ABULAFIA & VIGNALE, 1999).

Diagnóstico

O diagnóstico da hanseníase é baseado nos sinais e sintomas clínicos. Nos países endêmicos o diagnóstico é frequentemente feito pela presença de lesões cutâneas anestésicas, espessamento de nervos, e o encontro de BAAR nas lesões cutâneas.

Não há, até o momento, exame laboratorial que possa ser considerado completo, isto é, capaz de diagnosticar e classificar a forma da hanseníase. Os atuais recursos que podem ser utilizados para o diagnóstico e classificação da hanseníase são: exame dermatoneurológico (avaliação da sensibilidade, palpação de nervos periféricos e avaliação da força muscular), prova da histamina, intradermoreação de Mitsuda, baciloscopia e histopatologia. Outros de uso quase que exclusivamente para pesquisa, como por exemplo: sorologia com a utilização de antígenos micobacterianos, como o ELISA (“enzyme linked immunosorbent assay”), o ML Flow (BUHRER-SÉKULA et al. 2003), PCR (HARTSKEERL et al. 1989; WILLIAMS et al. 1990; De WIT et al. 1991) e técnicas de imunohistoquímica, com o anti-BCG ou outras (MSHANA et al. 1983; TAKAHASHI et al. 1991).

Exame dermatoneurológico

Deve ser feita uma inspeção de toda a superfície corporal, no sentido crânio caudal, procurando identificar as áreas acometidas. A pesquisa de sensibilidade térmica nas lesões cutâneas deve ser realizada, sempre que possível, com dois tubos de vidro, um contendo água fria e outro água aquecida. Devem ser tocadas a pele sã e a área suspeita com a extremidade dos tubos frio e quente, alternadamente, solicitando-se ao paciente que identifique as sensações de frio e de calor. Na impossibilidade de se fazer este teste, pode-se utilizar um algodão embebido em éter e outro seco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

- A identificação das lesões neurológicas é feita através da inspeção dos olhos, nariz, mãos e pés, palpação dos troncos nervosos periféricos, avaliação da força muscular, sensibilidade nos olhos e membros e utilização dos monofilamentos de Semmes-Weinstein para detectar áreas de hipoestésias ou anestésias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

A incapacidade física é classificada em três graus (0, 1 e 2) de acordo com os seguintes critérios (Tabela 3).

Tabela 3: Classificação do grau de incapacidade (GI).

Grau de incapacidade	Aspectos encontrados no exame físico
GI 0	Não há incapacidade (não há comprometimento neural nos olhos, mãos e pés).
GI 1	Há incapacidade (diminuição ou perda de sensibilidade nos olhos, mãos ou pés).
GI 2	Há incapacidade e deformidade nos olhos (lagofalmo e/ou ectrópio, triquíase, opacidade córnea, acuidade visual menor que 0,1 ou quando o paciente não conta dedos há 6 metros de distância) e/ou nas mãos ou pés (lesões tróficas e/ou traumática, garras, reabsorção óssea, “mão ou pé caídos” ou contratura do tornozelo).

Prova da histamina

A prova da histamina pode ser utilizada como um apoio ao diagnóstico precoce da hanseníase, principalmente em casos onde a pesquisa de sensibilidade é difícil ou duvidosa. Ela fornece informações sobre a integridade das ramificações nervosas periféricas e quando realizada sobre a pele íntegra observa-se a formação de três fases: eritema primário, eritema reflexo secundário e a formação de pápula. Na lesão da hanseníase (devido a comprometimento das ramificações nervosas) não se observa a segunda fase da prova, sendo esta incompleta e, portanto, um indicador de hanseníase (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Intradermorreação de Mitsuda

A intradermorreação de Mitsuda é apenas utilizada em alguns centros de pesquisa, embora tenha sido amplamente usado em todo Brasil. É teste usado na avaliação do tipo de resposta imune contra *M. leprae* apresentado por um indivíduo (JACOBSON, 1999). O resultado da reação de Mitsuda em pessoas sadias tem valor preditivo quanto ao tipo de manifestação clínica da doença a ser apresentada pelo paciente. Reação de Mitsuda positiva indica intensa resposta imune celular, tipo Th-1, e está associada a baixo risco de desenvolvimento da forma V da doença. Por outro lado,

uma reação de Mitsuda negativa indica resposta imune predominantemente humoral, tipo Th-2, e alto risco de manifestação da forma sistêmica, MB da hanseníase (LASTORIA et al.1998).

Exame bacteriológico

A baciloscopia é um exame laboratorial que fornece informações sobre a presença do bacilo de Hansen no organismo de um paciente com suspeita de hanseníase. Através de um exame microscópico, tenta-se detectar o bacilo em raspados intradérmicos das lesões dermatológicas ou áreas anestésicas, se houver, dos lóbulos auriculares e dos cotovelos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

O índice baciloscópico proposto por Ridley, representa a escala logarítmica com avaliação quantitativa. De acordo com o número de bacilos encontrados nos esfregaços de linfa retirada de quatro sítios cutâneos, o índice baciloscópico foi padronizado sendo o resultado positivo apresentado em número de cruces (+) e adotado pelo Ministério da Saúde desde 1989 (Tabela 4).

Tabela 4 – Índice baciloscópico: critérios de classificação adotados pelo Ministério da Saúde.

Negativo (0) – nenhum bacilo em 100 campos
Positivo (1+) – 10 bacilos em 100 campos
Positivo (2+) – 1 a 10 bacilos em 10 campos
Positivo (3+) – 1 a 10 bacilos por campo
Positivo (4+) – 10 a 100 bacilos por campo
Positivo (5+) – 100 a 1000 bacilos por campo
Positivo (6+) – mais de 1000 bacilos por campo

Exame histopatológico

As diferentes respostas imunológicas do hospedeiro determinam as diferentes formas clínicas e histopatológicas do espectro da hanseníase. As colorações utilizadas são: hematoxilina e eosina, e as colorações específicas para BAAR, Ziehl-Neelsen, Wade ou Fite-Faraco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1994). As lâminas são observadas utilizando um microscópio óptico.

A hanseníase I apresenta infiltrado inflamatório não específico, constituído de linfócitos e histiócitos não diferenciados, ao redor dos nervos e apêndices cutâneos. Raros bacilos (MEYERS, 1999).

A hanseníase T apresenta granulomas com ou sem células gigantes de Langerhans, nervos danificados e infiltrados pelo processo inflamatório, as células epitelióides dispõem-se lado a lado. Raros bacilos, demonstrando uma fagocitose completa, e quando ocorrem estão quase que exclusivamente em ramos nervosos (MICHALANY, 1988; MEYERS, 1999).

A hanseníase DT apresenta-se semelhante ao T, onde há granuloma de células epitelióides, com menor número de células gigantes; o infiltrado não toca a epiderme e os nervos podem estar moderadamente edemaciados. Ocasionais bacilos e índice baciloscópico (IB) variando de 0 a 2+ (RIDLEY & HILTON, 1967; MEYERS, 1999).

A hanseníase DD apresenta células epitelióides difusamente espalhadas sem formar granuloma, histiócitos e linfócitos focais, células de Langerhans ausentes, aumento de celularidade nos nervos e zona subepidérmica poupada. Os bacilos estão localizados principalmente nos nervos e o IB varia de 3+ a 4+ (RIDLEY & JOPLING, 1966; RIDLEY, 1974; MEYERS, 1999).

A hanseníase DV apresenta histiócitos, poucas células epitelióides, células espumosas ou de Virchow (macrófagos ou histiócitos contendo grande número de bacilos), presença de bacilos nos nervos, e zona subepidérmica poupada (Meyers, 1999). Porém, as lesões DV podem se apresentar de duas formas: 1) um granuloma composto de células histiocíticas com tendência a se assemelhar à células

epitelióides, onde não ocorre degeneração gordurosa e os linfócitos são raros; 2) uma forma em que o histiócito mostra uma tendência à degeneração gordurosa, porém há áreas de denso infiltrado linfocitário. Em ambos os tipos de lesão os bacilos estão presentes na concentração de 5+. Os nervos perdem a estrutura normal, mas não apresentam aumento de celularidade (RIDLEY & JOPLING, 1966).

A hanseníase V é constituída por granuloma do tipo histio-monocitário. Presença de células de Virchow. O quadro é composto ainda por poucos linfócitos, numerosos bacilos nos nervos, mínima infiltração celular intraneural, e zona subepidérmica poupada (MICHALANY, 1988; MEYERS, 1999).

Tratamento

O tratamento da hanseníase é fundamental na estratégia de controle da doença, enquanto problema de saúde pública, e tem o propósito, não somente de curar e reabilitar física e socialmente o doente, como de interromper a transmissão da doença, quebrando a sua cadeia epidemiológica. O tratamento integral dos casos de hanseníase compreende: o tratamento quimioterápico específico, ou seja, a PQT padrão (PQT/OMS), e o acompanhamento dos pacientes, visando a prevenção e tratamento de suas incapacidades físicas, bem como a identificação e tratamento das intercorrências que podem ocorrer durante, e após, o tratamento com a PQT/OMS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

A PQT é constituída pela combinação de medicamentos, com administração associada de rifampicina, dapsona e/ou clofazimina. Essa combinação de medicamentos destrói os bacilos, tornando-os inviáveis, isto é, incapazes de infectar outras pessoas, e evita a evolução da hanseníase, prevenindo incapacidades e deformidades físicas. Ainda, a administração associada destes medicamentos evita que o *M. leprae* desenvolva resistência medicamentosa, fato comum quando se utilizava apenas a monoterapia com dapsona (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; WHO, 2006).

Os seguintes regimes poliquimioterápicos são recomendados (WHO,2005):

- *Hanseníase MB*
 - Rifampicina: 600 mg uma vez ao mês.
 - Dapsona: 100 mg ao dia.
 - Clofazimina: 300 mg uma vez ao mês e 50 mg ao dia.
 - Duração: 12 meses em até 18 meses.

- *Hanseníase PB*
 - Rifampicina: 600 mg uma vez ao mês.
 - Dapsona: 100 mg ao dia.
 - Duração: 6 meses em até 9 meses.

- *Hanseníase PB com lesão única –esquema ROM*
 - Rifampicina: 600 mg.
 - Ofloxacino: 400 mg.
 - Minociclina: 100 mg.
 - Duração: dose única.

Principais drogas usadas na PQT

a) *Dapsona*

É a diamino-difenil-sulfona (DDS). Droga essencialmente bacteriostática e o seu modo ação é competir com o ácido paraminobenzóico, por uma enzima, a dihidropteroato sintetase, impedindo a formação de ácido fólico pela micobactéria.

Apesar de ser considerada um droga segura na dosagem utilizada pela PQT (OMS, 2006), é o medicamento do esquema que mais causa efeitos colaterais, sendo não raro os seguintes: anemia hemolítica, alterações gastrointestinais, cefálicos e erupções cutâneas (GOULART et al. 2002; DEPS et al. 2005; GUERRA et al. 2005; TOZZI et al. 2005).

b) Rifampicina

Tem potente ação bactericida contra o *M. leprae* e atua inibindo o RNA polimerase dependente de DNA (HONORE & COLE, 1993). Existem relatos isolados de hanseníase resistente a rifampicina; estes são principalmente de áreas onde a rifampicina foi administrada como monoterapia. Poucos efeitos tóxicos têm sido reportados com a administração mensal (WHO, 2006); sendo os mais relatados: a hepatotoxicidade, manifestações gastrointestinais, hematológicos, “síndrome gripal” e erupções cutâneas (TALHARI & NEVES, 1997; GUERRA et al. 2005).

c) Clofazimina

Apresenta ação bacteriostática com relação ao *M. leprae* e seu mecanismo de ação é desconhecido (LOCKWOOD, 1996). É mais efetiva quando administrada diariamente e é bem tolerada na dosagem usada na PQT. O efeito adverso mais comum é a coloração avermelhada na pele e xerose, que desaparecem em poucos meses após a suspensão da droga (WHO, 2006).

REAÇÕES HANSÊNICAS

Apesar da hanseníase ser uma doença crônica de progressão insidiosa, frequentemente cursa com manifestações inflamatórias agudas, conhecidas por reações. São 3 os tipos fundamentais de episódios reacionais: a reação reversa (RR) ou tipo I, a reação tipo II ou ENH e o tipo III ou Neurite isolada. A reação tipo II tem sido considerada pela maioria dos autores como sinônimo de ENH, porém muitas vezes se manifesta apenas por alterações sistêmicas ou então por eritema multiforme, paniculites e fenômeno de Lúcio (RIDLEY, 1969; JOLLIFFE, 1977; SEHGAL, 1987; TALHARI & NEVES, 1997).

Dados da literatura mostram que as reações hansênicas apresentam freqüência muito variada, podendo se manifestar em até 60% dos pacientes, e podem evoluir, não raramente, para dano neural e incapacidades (BECX-BLEUMINCK, 1992; NERY, 1995). Sintomas neuropatológicos são freqüentes durante as reações (NAAFS, 2000) e segundo Sarno et al. (1991), em 50% dos pacientes a reavaliação dos graus de incapacidade após os episódios reacionais mostrava uma clara deterioração.

Antes da OMS estabelecer um tempo fixo de tratamento (após o qual o paciente é considerado curado), a terapêutica consistia em monoterapia com dapsona e as reações constituíam-se em problemas diagnósticos importantes. A cada episódio, propunha-se que pudesse estar havendo uma recidiva da doença e o tratamento era continuado por tempo excessivamente longo e desnecessário (GALLO & OLIVEIRA, 1997).

Tipos de reações

a) Reação tipo I ou reação reversa:

Clinicamente, a RR é caracterizada pelo aparecimento de sinais de inflamação aguda (dor, hipersensibilidade, eritema e edema) em algumas ou em todas as lesões de hanseníase existentes, ou que já estavam em regressão, e/ou com o surgimento de novas lesões com características inflamatórias (YODER, 1987). Em outras palavras, as lesões tipo máculas hipocrômicas ou levemente eritematosas tornam-se vermelhas e edemaciadas, formando placas e ocasionalmente sofrem ulceração (OPROMOLLA & FLEURY, 1980). Ainda, pode ocorrer edema de mãos, pés ou face e ocasionalmente febre e mal estar também podem estar presentes (VAN BRAKEL et al. 1994). A RR pode ocorrer em qualquer fase do espectro da classificação da hanseníase, mas é mais freqüente nos pacientes que apresentam a forma D da doença.

Tende a surgir mais precocemente no tratamento entre o segundo e sexto mês (Figura 1) (ARAÚJO, 2003). O aspecto mais importante da RR é a neurite, que é resultado da resposta imune do paciente à presença de material antigênico derivado

de bacilos dentro dos nervos. Se não for tratada, evolui com o desenvolvimento de incapacidades e deformidades irreversíveis (PEARSON, 1982). O acometimento de nervos frequentemente acompanha o envolvimento cutâneo, mas este pode preceder ou seguir ao dano nervoso (LOCKWOOD et al. 1993; NAAFS, 1998).

Quanto a imunopatologia, a RR é considerada uma reação de hipersensibilidade tardia em resposta aos antígenos bacilares e, segundo alguns autores, representa uma melhora clínica (CHOUDHURI, 1995). Nas lesões de RR ocorre a produção de IL-2 e IFN- γ , sugerindo a predominância de linfócitos Th-1 (BRITTON, 1993). Mohanty et al. (2004) demonstraram níveis elevados de anticorpos contra proteínas de “stress” do *M. leprae* em pacientes com RR, especialmente contra a proteína de 18 kDa junto com uma elevada resposta proliferativa contra MLSE (estrato solúvel do *M. leprae*) sugerem a coexistência de imunidade celular e humoral durante a RR.

Faber et al. (2004) tentaram correlacionar níveis séricos de citocinas (IL-4, IL-5, IFN- γ , TNF- α), receptores de citocinas (TNFR I e II) e uma outra citocina conhecida como neopterin utilizados como marcadores para a reação tipo I. Concluíram que os níveis de neopterin em soro de pacientes com hanseníase são inconsistentes em relação à reação tipo I, porém a medida de neopterin sérica parece ser útil como marcador de RR em pacientes durante terapia com corticosteróides. Estudos prévios, para detecção de citocinas em reação hansênica tem frequentemente mostrado resultados contraditórios. Ainda, elevados níveis de TNF- α foram observados na reação tipo I e parece ocorrer um declínio destes níveis durante o tratamento com corticosteróides (BHATTACHARYA et al. 1993; SARNO et al. 1991).

Histopatologicamente caracteriza-se pelo aparecimento de granulomas formados por abundantes células epitelióides a algumas células gigantes multinucleadas, acompanhados por edema dérmico moderado, quantidade variável de linfócitos e de espessamento da epiderme na maior parte dos casos com padrões histopatológicos semelhantes ao da forma T (CHOUDHURI, 1995; NERY et al. 1999).

A corticoterapia é o tratamento eletivo da RR, a dose preconizada é de 1 a 2 mg/Kg/dia, e deve ser mantida até a regressão do quadro reacional e então reduzida a intervalos fixos conforme avaliação clínica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

b) Reação tipo II ou eritema nodoso hansênico:

No ENH encontramos nódulos inflamatórios que surgem na pele aparentemente normal, geralmente bilaterais e simétricos, acometendo principalmente a face e extremidades (YODER, 1987). Histologicamente caracteriza-se pela presença de vasculite na derme e hipoderme, acometendo veias e artérias, com edema pronunciado das células endoteliais e da parede vascular (NERY et al. 1999). O ENH ocorre exclusivamente nas formas MB (WHO, 1998), 20% dos pacientes V e em 10% dos DV (MANANDHAR et al. 1999). Ocasionalmente lesões nodulares eritematosas, dolorosas, por todo o tegumento, neurites, mal-estar geral, febre, artralgias, conjuntivites, linfadenites, orquites, dor óssea e proteinúria (CHOUDHURI, 1995; NERY, 1995). Está comumente associado a sintomas sistêmicos, constituindo-se em emergência médica com imediata necessidade de antiinflamatório e imunomodulador, devido a seu potencial de causar incapacidades (TALHARI & NEVES, 1997; LOCKWOOD, 2002).

O ENH pode ocorrer como manifestação inicial da hanseníase, porém, na maioria das vezes tem seu início durante o tratamento antimicrobiano, especialmente após o sexto mês de tratamento, e pode recorrer intermitentemente após vários anos (SEHGAL, 1987; NERY, 1995; ARAÚJO, 2003; BRITTON & LOCKWOOD, 2004).

Quanto a imunopatologia do ENH, o depósito de imunocomplexos na pele, nervos e/ou órgãos internos ocasiona o desenvolvimento das lesões, mas há também evidência de desregulação de células T e macrófagos com superprodução de TNF α (SARNO et al. 1991). Na reação tipo II, não se pode demonstrar um papel significativo das proteínas de estresse, exceto pela marcada resposta linfoproliferativa contra o antígeno de 28 KDa (MOHANTY et al. 2004).

Pocaterra et al. (2006) tem classificado o ENH em três tipos: ENH agudo, agudo recorrente e crônico. Estes tipos de ENH podem ter diferentes fatores de risco e requerer intervenção terapêutica diferente.

Para o tratamento do ENH, a talidomia (alfa-N-ptali-midoglutarimide) é recomendada como droga de eleição (PENNA et al., 2005), porém, o uso de corticosteróides é mandatório quando há envolvimento neural associado, mão e pé reacionais, neurite, irite, iridociclite, orquite, nefrite e ENH necrotizante. A

pentoxifilina vem sendo utilizada na dose de 1200 mg/dia como opção ao uso da talidomida ou corticóide no controle do ENH (SARNO et al. 1995).

c) Neurite:

A neurite pode se manifestar conjuntamente com quadros cutâneos das reações (RR ou ENH), e menos frequentemente, se manifestar isoladamente (LIENHARDT & FINE, 1994). A neurite periférica pode ocorrer de forma silenciosa com seqüelas cumulativas (BRYCESON & PFALTZGRAFF, 1990). Hamilton (1983) advogou a necessidade de acompanhamento seqüencial e repetitivo da sensibilidade e função motora dos pacientes V, de modo a detectar e tratar precocemente a neurite silenciosa, na tentativa de evitar seqüelas. Para o manuseio das neurites, há relatos de boa resposta a corticoterapia. A neurite isolada e considerada por alguns autores como um tipo de reação à parte e pode ter consequências negativas iguais as neurites associadas a RR e ENH (SRINIVASAN et al, 1982; CROFT et al 1996; VAN BRAKEL & KHAWAS, 1996).

Distribuição temporal das reações

As reações podem ocorrer a qualquer momento durante o curso da hanseníase (TALHARI & NEVES, 1997), entretanto, a maior parte dos pacientes que apresentam RR o faz durante a PQT, principalmente durante os primeiros seis meses de tratamento, e o ENH geralmente ocorre após o primeiro ano de tratamento (VAN BRAKEL et al. 1994). A distribuição temporal da RR e do ENH, durante e após o tratamento é apresentado na Figura 1. (adaptado de BECX-BLEUMINCK et al. 1992). As freqüências de RR e do ENH no momento do diagnóstico e em relação a PQT estão apresentadas na Figura 2 (adaptado de VAN BRAKEL et al. 1994).

Figura 1: Distribuição temporal da RR e do ENH no momento do diagnóstico, durante PQT e após o tratamento.

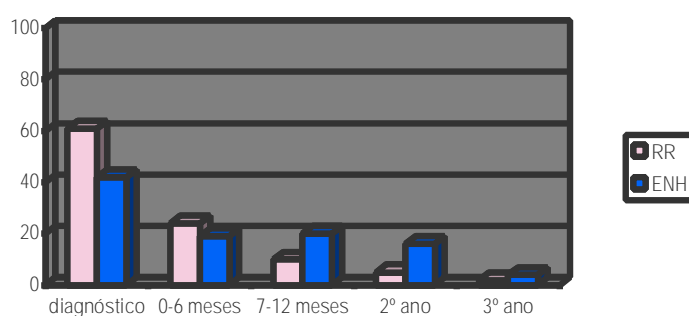
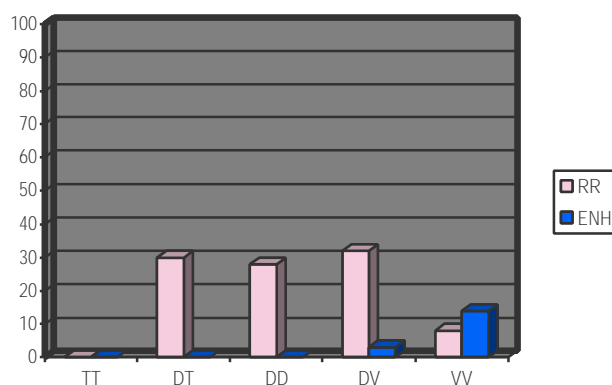


Figura 2: Freqüência da RR e do ENH no momento do diagnóstico nas diferentes formas da hanseníase.



Fatores de risco das reações

Algumas situações foram estudadas como sendo possíveis fatores de risco para o desenvolvimento das reações hansênicas tais como: vacinas, medicamentos, gravidez, menstruação, estresse, infecções como malária, tifo, influenza e filariose (VIERA et al. 1996; NIGAM et al. 1977). Serão apresentados a seguir alguns aspectos que foram citados por diversos autores como possíveis fatores de risco para o surgimento das reações hansênicas.

a) Sexo

Van Brakel & khawas (1994) estudaram pacientes no Nepal da forma DT, e encontraram que o sexo feminino foi fator de risco para reações, entretanto Nery (1995) em seu estudo no Brasil, concluiu que o sexo não foi fator de risco para as reações hansênicas. Manandhar et al. (1999) em estudo retrospectivo com 563 pacientes MB não observaram diferença significativa de prevalência do ENH entre homens e mulheres. Lockwood et al. (1993) avaliando pacientes com RR, observaram que 52,3% ocorreram no sexo masculino e 47,7% no feminino; e Scolard (1994) refere maior incidência de reações no sexo feminino.

b) Idade

Nery (1995) no Brasil, demonstrou predomínio de estados reacionais na faixa etária acima de 14 anos de idade; quando relacionou o tipo de reação com os grupos etários, observou que a RR predominou em pacientes acima de 40 anos e naqueles entre 0 e 19 anos, enquanto o ENH foi mais freqüente em pacientes entre 26 e 39 anos. Souza (1999) em um estudo com 182 pacientes DV também não encontrou diferença estatisticamente significativa na incidência de reação entre diferentes grupos etários.

c) Raça

Van Brakel et al. (1994) admitem a possibilidade de fatores étnicos estarem envolvidos nas freqüências das reações entre os países endêmicos.

d) Formas clínicas da hanseníase

Existe uma concordância entre os autores de que a RR ocorre com maior freqüência nas formas D (RIDLEY, 1969). Nery et al. (1998) também concluíram que a forma

DD é fator de risco para o desenvolvimento de RR e que a forma V é fator de risco para o desenvolvimento de ENH. Assim, pacientes MB são os que têm maior risco de desenvolver reações e dano neural.

e) Grau de incapacidade no momento do diagnóstico

Nery et al. (1998) não mostraram nenhuma correlação entre grau de incapacidade no momento do diagnóstico e a ocorrência de reações durante o tratamento.

f) Tempo de evolução da doença

Boerrigter et al. (1991) observaram que pacientes detectados ativamente em estágios iniciais da doença e imediatamente tratados são menos propensos a desenvolver reações.

g) Área corporal afetada

Doença distribuída por uma extensa área corporal tem sido considerada fator de risco para RR, porém, o indicador mais efetivo seria ter mais de duas áreas corporais envolvidas (VAN BRAKEL et al. 1994; ROCHE et al. 1997). Britton (1998) refere que pacientes com doença mais difusa, envolvendo 3 ou mais áreas do corpo, estão 10 vezes mais aptos a desenvolver RR que aqueles com 1 ou 2 áreas afetadas.

h) Nervos afetados

Segundo Roche et al. (1997) os pacientes com alto risco de desenvolver RR são aqueles com mais de 3 troncos nervosos acometidos.

i) Gravidez, pós parto e lactação

Vários trabalhos publicados ao longo dos anos mostram uma relação de RR e a fase da vida reprodutiva da mulher que compreende a gravidez/lactação/puerpério em que algumas modificações imunológicas e hormonais ocorrem. Segundo alguns autores, durante a gravidez e lactação as mulheres com hanseníase, mesmo curadas, podem sofrer reações de ENH nos primeiro e terceiro trimestres de gravidez, e após o parto aumenta o risco para as neurites e RR (DUNCAN & PEARSON, 1984; DUNCAN, 1993; DUNCAN, 1996).

No Brasil, Lopes (1990) estudou 20 mulheres grávidas portadoras de hanseníase, e verificou que 10 das 15 gestantes MB apresentaram quadro de ENH ou rápida deterioração neural, tanto no período gestacional como na lactação e puerpério. Porém, Maroja et al. (1998), também no Brasil, estudaram hansenianas grávidas e não grávidas em idade comparável, e concluíram que a gravidez não é fator de risco para reações e sim as torna de difícil controle.

j) Estresse psicológico

Estresse psicológico foi considerado como fator de risco para as reações por Ramu & Desikan (2002). Também Vieira et al. (1993) estudaram 51 pacientes que desenvolveram ENH e encontraram associação de episódios reacionais com o estresse físico e emocional.

k) Índice bacilar no momento do diagnóstico

No Brasil, Nery et al. (1998) após estudar 169 MB, concluíram que o índice bacilar não foi fator de risco para as reações. Porém, Vieira (1993) encontrou predomínio de ENH em pacientes com IB inicial entre 3 e 5. Resultados semelhantes aos de Vieira (1993), Manandhar et al. (1999) demonstraram que pacientes com um IB acima de

4+ tiveram uma prevalência significativamente maior de ENH (32%) em relação aos pacientes com IB abaixo de 4+ (14%).

l) Uso de medicamentos (PQT e outros medicamentos)

O ENH parece ser menos freqüente entre os pacientes tratados com PQT do que os tratados somente com a monoterapia com dapsona, provavelmente próprio da atividade antiinflamatória da clofazimina (WHO, 1998).

O rápido efeito bactericida da rifampicina pode causar a RR e ocasionar seu aparecimento nos primeiros meses de tratamento (VAN BRAKEL et al. 1994). Van Brakel et al. (1994) observaram que um número de pacientes com RR e ENH existentes no momento do diagnóstico, piorou após a primeira dose de rifampicina.

Outros medicamentos que destroem o *M. leprae* como a ofloxacina e claritromicina também estão relacionados como precipitantes de ENH (WOLCOTT, 1947; BHARGAVA et al. 1996).

Ainda, medicamentos não específicos para o tratamento da hanseníase como iodetos e brometos foram referidos como precipitadores de ENH (CANIZARES et al. 1962).

m) Uso de imunoterapia com BCG

Vários autores investigaram o uso de imunoterapia com BCG em relação às reações hansênicas. Montestruc (1960) e Wade (1960) relataram episódios de reação em pacientes das formas T e V após imunoterapia com BCG. Convit et al. (1986) aplicaram uma vacina composta de bacilos (*M.leprae*) mortos e BCG em pacientes Mitsuda negativos. Este estudo mostrou que 34% dos pacientes V e 68% dos DV apresentaram RR.

n) Co-infecção com HIV

Saunderson et al. (2000a), na Etiópia, estudaram pacientes MB co-infectados com HIV que desenvolveram ENH, e concluíram, apesar do pequeno número de pacientes, que sendo o IB alto, a co-infecção por HIV é fator de risco para ENH. Porém, Nery et al. (2002) no Brasil, acompanharam 38 pacientes co-infectados, sendo que 24 eram PB e destes 21 (87%) apresentaram episódios de reação. Os autores concluíram que a co-infecção não muda o curso da doença, porém, a frequência de reações em PB é maior em HIV positivos quando comparados com os HIV negativos.

o) Presença de Anticorpos anti PGL-I

No Nepal, Roche et al. (1991) demonstraram que a positividade para anticorpos anti PGL-I concomitante com o teste de Mitsuda positivo em pacientes D são fatores de risco para reações. Porém, Van Brakel et al. (1994) estudaram uma população semelhante ao estudo de Roche et al. (1991) e realizaram a pesquisa destes anticorpos no mesmo laboratório, utilizando a mesma técnica, e ainda assim não encontraram resultados semelhantes. Em outro estudo Roche et al. (1997) em uma coorte retrospectiva relataram a soropositividade para anticorpos anti PGL-I associado a ocorrência de RR, antes, durante e após o tratamento com PQT. Manadhar et al. (1999) demonstraram que pacientes soropositivos para PGL-I desenvolveram mais ENH (21%) comparados com pacientes soronegativos (13%).

No Brasil, Stefani et al. (1998) em um estudo caso-controle verificaram os mesmos níveis de anticorpos anti-PGL-I IgM em pacientes que desenvolveram o primeiro episódio de RR e ENH no momento do diagnóstico e em pacientes hansenianos sem reação.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Estudar reações hansênicas durante o tratamento da hanseníase com PQT.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever os aspectos clínicos, sócio-demográficos e laboratoriais dos pacientes com hanseníase.
- b) Estudar a associação de variáveis clínicas e laboratoriais com a ocorrência das reações hansênicas.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDO

Estudo de coorte ou observacional.

POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

Pacientes com diagnóstico de hanseníase que iniciaram o tratamento com PQT nos seguintes locais:

- Ambulatório de Dermatologia do HUCAM, no Município de Vitória;
- Unidade de Saúde (US) da Glória, no Município de Vila Velha;
- US de Jardim América, no Município de Cariacica e Itacibá;
- US de Jacaraípe, no Município de Serra.

PERÍODO DE EXECUÇÃO DO ESTUDO

Foi realizado de maio de 2004 a abril de 2006.

DINÂMICA DO ESTUDO

Os pacientes com diagnóstico de hanseníase eram convidados a participar da pesquisa e caso aceitassem, então, respondiam a um questionário específico contendo dados sócio-demográficos e clínicos sobre a hanseníase.

a) Critérios de inclusão: foram incluídos os pacientes de ambos os sexos com diagnóstico clínico de hanseníase nos locais e período do estudo, e que preenchessem os seguintes critérios:

- ∅ Tivessem 10 anos de idade ou mais;
- ∅ Não tivessem recebido tratamento com PQT ou que estivessem em tratamento até a terceira dose de PQT; e
- ∅ Não tivessem desenvolvido nenhum tipo de reação hansênica.

b) Critérios de exclusão: foram excluídos os pacientes que:

- ∅ O diagnóstico histopatológico não fosse compatível com hanseníase;
- ∅ Apresentassem episódios reacionais no momento do diagnóstico;
- ∅ Fossem menores de 10 anos de idade;
- ∅ Interrompessem o tratamento por quaisquer motivos nos locais do estudo;
- ∅ Não retornassem a consulta para realização do exame físico mensal;
- ∅ Resolvessem não mais participar do estudo.

c) Exame físico e laboratoriais realizados durante o estudo: os pacientes envolvidos no estudo foram submetidos a um detalhado exame dermato-neurológico com aferição do grau de incapacidade no momento do diagnóstico ou de sua inclusão no estudo. Biópsia de lesão cutânea, baciloscopia foram solicitados no momento da inclusão no estudo, bem como a realização de exame parasitológico de fezes e sorologia pra HIV.

d) Seguimento: o retorno dos pacientes era mensal para as doses supervisionadas da PQT. Durante estas consultas os pacientes eram novamente submetidos ao exame físico geral e dermato-neurológico. Caso apresentassem surtos reacionais, eram submetidos a nova avaliação de incapacidades, biópsia de pele e iniciado tratamento específico para o tipo de reação. O retorno foi semanal em alguns pacientes que desenvolveram reações.

Exame dermato-neurológico

O exame dermatológico consistiu da ectoscopia de toda a superfície cutânea com aferição do tipo, número, localização, extensão das lesões e avaliação da sensibilidade térmica das lesões (com um algodão seco e outro embebido em éter).

Para fins de avaliação do número de áreas corporais afetadas, foram considerados os seguintes segmentos: cefálico, tronco, membros superiores e membros inferiores.

Avaliação de incapacidades foi realizada através dos seguintes exames de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (2002):

- Palpação dos nervos levando em conta a presença de espessamento e/ou dor dos seguintes nervos periféricos: ulnar, mediano, radial, tibial posterior, fibular, grande auricular e trigêmeo,
- Utilização dos monofilamentos de Semmes-Weinstein para detectar áreas de hipoestésias ou anestésias,
- Avaliação do trofismo e força muscular pela técnica VMT (*voluntary muscle test*),
- Avaliação da sensibilidade corneana avaliada pelo método de fio dental.

As alterações encontradas foram anotadas no gráfico para avaliação de incapacidades físicas recomendado pela OMS e Ministério da Saúde do Brasil (2002), sendo calculado o grau de incapacidade pelo grau máximo encontrado no

preenchimento do formulário.

Classificação clínica

Foram utilizadas as seguintes classificações das formas clínicas da hanseníase:

- a) Classificação de Madri: em hanseníase I, T, D e V.
- b) Classificação de Ridley e Jopling: em hanseníase I, T, DT, DD, DV e V.
- c) Classificação Operacional: PB e MB.

Classificação dos tipos de reações

Para a classificação dos diferentes tipos de reações, foram utilizados os seguintes critérios clínicos:

- a) Reação reversa:
 - Pele: eritema, edema e hipersensibilidade de lesões usualmente já existentes ou novas.
 - Nervos: sinais de neurite: Espessamento de nervos periféricos, acompanhado de dor à palpação ou espontânea, parestesia ou comprometimento da função nervosa.
 - Sinais e sintomas sistêmicos: edema de mãos, pés ou face e ocasionalmente, febre.

Os sinais da pele foram obrigatórios, porém os sinais nervosos e gerais, opcionais.

- b) Eritema nodoso hansênico:

- Pele: nódulos múltiplos, usualmente pequenos e dolorosos, com ou sem ulceração, particularmente em braços e pernas,
 - Nervos: sinais de neurite: Espessamento de nervos periféricos, acompanhado de dor à palpação ou espontânea, parestesia ou comprometimento da função nervosa,
 - Sinais e sintomas sistêmicos: febre, edema, envolvimento de outros órgãos (irite, orquite, artrite), linfadenomegalia, perda de peso e mialgia.
- c) Neurite isolada: dor espontânea ou à palpação de nervos periféricos, acompanhados ou não por edema localizado, sem lesões de pele de RR ou ENH.

Biópsia de pele

A biópsia de pele foi realizada em uma lesão da pele recente, fixada em formol, processada em parafina e realizado cortes com coloração de HE e Ziehl-Neelsen. A classificação histológica de hanseníase seguiu o padrão descrito por Ridley & Jopling (1966), tendo sido, juntamente com o exame dermato-neurológico, determinante para a classificação da forma clínica.

Baciloscopia

A coleta do material para exame bacteriológico e determinação dos índices baciloscópico e morfológico, foi realizada na US de origem dos pacientes segundo técnica padronizada pela coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde e sua leitura obedece a uma graduação em cruces, seguindo a escala logarítmica de Ridley (Tabela 4). A coleta da linfa foi realizada em 4 sítios: os dois lóbulos de orelhas, um cotovelo e uma lesão, com lâmina de bisturi, após isquemia local. A linfa foi coletada em lâmina de vidro, fixada em bico de Bunsen, submetida à coloração pelo método de Ziehl-Neelsen e lida por técnico treinado para

esta função.

Exame parasitológico de fezes

O exame parasitológico de fezes foi realizado, antes do início do tratamento com PQT. Foram realizadas 3 coletas e realizado método de sedimentação (Lutz, Kato-Katz e Berman) e as análises feitas nas US de origem.

Sorologia para HIV

Amostras de sangue foram obtidas e o soro foi separado e armazenado a -20° C. Após descongelamento, o soro foi testado através de teste rápido para pesquisa de anticorpos anti HIV 1 e 2. As amostras reativas foram submetidas a teste confirmatório usando as técnicas de ELISA e Western blot.

O teste rápido foi realizado através da técnica de imunocromatografia e fluxo lateral utilizando uma fita com membrana de nitrocelulose onde há um sítio de captura contendo antígenos HIV-1 e 2. No teste positivo, o anticorpo reage com o antígeno do sítio, com a formação de uma linha visível rosa/purpúrica dentro de 10 min. O teste também contém um sítio de controle o qual confirma e valida o ensaio através da formação de outra linha visível rosa/purpúrica. Este teste foi realizado no Laboratório de Hanseníase Experimental.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise descritiva dos dados, e apresentados através de tabelas de frequência com números e percentuais. Para testar a variável dependente (reação hansênica durante a PQT) com os possíveis fatores associados foi utilizado o teste do qui-quadrado. O banco de dados e o programa utilizado para análise foi o “SPSS 14.0 – Social Package Statistical Science”. A margem de significância adotada foi 5%.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, filiado ao CONEP, localizado no Município de Vitória. Tem a autorização da Secretaria Municipal de Saúde de Vitória e apoio do Programas de Controle de Hanseníase dos municípios da Serra, Cariacica e Vila Velha.

A Pesquisa foi realizada em consonância com o estabelecido na Resolução nº9.º 196/96 e suas complementares e com o Código de Ética Médica de 1988.

Os pacientes tiveram participação voluntária, sem interferência no tratamento, nem nenhum tipo de prejuízo aos mesmos. Os pacientes que aceitaram participar do trabalho após a sua avaliação e esclarecimentos de dúvidas, assinaram o termo de consentimento e os resultados encontrados foram disponibilizados para ao mesmos.

Foi também pedida permissão aos pacientes para uso de câmaras fotográficas e posterior uso das imagens em trabalhos escritos e em apresentações orais, porém sempre mantendo desconhecida sua identidade através do uso de tarja nos olhos.

Foi solicitado a cada paciente e ou responsável selecionado para a pesquisa o consentimento livre e esclarecido contendo informações sobre o desenvolvimento da pesquisa e também a garantia de sigilo e confiabilidade.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

Dos 108 pacientes portadores de hanseníase considerados neste estudo, 53 eram do sexo feminino e 55 do sexo masculino. A idade dos pacientes por ocasião do diagnóstico variou de 10 a 79 anos (M= 43,65; DP= 16,57), sendo 2 pacientes com menos de 15 anos de idade, 27 entre 15 e 30 anos, 29 entre 31 e 45 anos e 50 maiores de 45 anos. Quando se avaliou a escolaridade, 14 pacientes eram analfabetos, 44 tinham menos de 4 anos de estudo, 28 entre 5 e 8 anos de estudo, 20 tinham o segundo grau completo e 2 tinham concluído o terceiro grau.

Em relação ao Município e US de procedência, 44 pacientes eram de Cariacía (US de Itacibá e US de Jardim América), 16 de Serra (US de Jacaraípe), 26 de Vila Velha (US da Glória) e 22 pacientes eram de Vitória (HUCAM). Os dados sócio-demográficos com os respectivos percentuais estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição dos pacientes segundo as características sócio-demográficas.

Característica	Número de Pacientes	Percentual (%)
Sexo		
Feminino	53	49,1
Masculino	55	50,9
Total	108	100,0
Faixa etária		
< 15 anos	2	1,9
15 – 30 anos	27	25,0
31 – 45 anos	29	26,9
> 45 anos	50	46,2
Total	108	100,0
Escolaridade		
Analfabeto	14	13,0
< 4 anos de estudo	44	40,7
5 – 8 anos de estudo	28	25,9
2º grau completo	20	18,5
3º grau completo	2	1,9
Total	108	100,0
Município de origem		
Cariacica	44	40,7
Serra	16	14,8
Vila Velha	26	24,1
Vitória	22	20,4
Total	108	100,0

ASPECTOS CLÍNICOS DA HANSENÍASE E CLASSIFICAÇÃO

Avaliando o tempo de demora no diagnóstico da hanseníase, observamos que foi menor que 6 meses em 23 pacientes, demorou entre 6 e 12 meses em 32 pacientes, entre 13 e 24 meses em 30 pacientes e maior que 24 meses em 23 pacientes. A Tabela 6 apresenta a distribuição dos pacientes em relação ao tempo de demora no diagnóstico da hanseníase e seus respectivos percentuais.

Tabela 6. Distribuição dos pacientes segundo o tempo de demora no diagnóstico da hanseníase.

Tempo diagnóstico	Número de Pacientes	Percentual (%)
< 6 meses	23	21,3
6 – 12 meses	32	29,6
13 – 24 meses	30	27,8
> 24 meses	23	21,3
Total	108	100,0

Quanto às formas clínicas da hanseníase nos 108 pacientes estudados, de acordo com a classificação de Madri, 19 pacientes foram classificados como I, 41 T, 30 D e 18 como V. Quanto a classificação de Ridley e Jopling, 19 foram I, 41 T, 15 DT, 8 DD, 7 DV e 18 V. De acordo com a classificação operacional proposta pela OMS, observou-se que 73 pacientes eram PB e 35 MB. A Tabela 7 apresenta a distribuição dos 108 pacientes segundo as classificações de Madri, Ridley-Jopling e Operacional e seus respectivos percentuais.

Tabela 7. Distribuição dos pacientes segundo as classificações de Madri, Ridley e Jopling e Operacional.

Classificação	Número de Pacientes	Percentual (%)
Madri		
Indeterminada	19	17,6
Tuberculóide	41	38,0
Dimorfa	30	27,7
Virchowiana	18	16,7
Total	108	100,0
Ridley e Jopling		
Indeterminada	19	17,6
Tuberculóide	41	38,0
Dimorfa tuberculóide	15	13,8
Dimorfa dimorfa	8	7,4
Dimorfa Virchowiana	7	6,5
Virchowiana	18	16,7
Total	108	100,0
Operacional		
Paucibacilar	73	67,6
Multibacilar	35	32,4
Total	108	100,0

Sessenta e cinco pacientes apresentaram menos de 3 lesões cutâneas, 5 pacientes de 3 a 5 lesões, 9 pacientes de 6 a 10 lesões e 29 pacientes apresentaram mais de 10 lesões. A Tabela 8 apresenta a distribuição dos pacientes segundo o número de lesões e seus percentuais.

Tabela 8. Distribuição dos pacientes segundo o número de lesões dermatológicas.

Número lesões	Número de Pacientes	Percentual (%)
< 3	65	60,2
3 – 5	5	4,6
6 – 10	9	8,3
> 10	29	26,9
Total	108	100,0

Quando avaliamos o tipo de lesão cutânea apresentada no momento do diagnóstico, observamos que 65 pacientes apresentaram máculas, 22 apresentaram pápulas, 7 apresentaram nódulos, 51 apresentaram placas, ainda, 20 apresentaram infiltração difusa do tegumento e 11 apresentaram xerose. Nota-se que alguns pacientes apresentaram mais de um tipo de lesão cutânea. A distribuição dos 108 pacientes diagnosticados com hanseníase segundo o tipo de lesão cutânea e seus percentuais estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Distribuição dos pacientes segundo o tipo de lesão e/ou alteração cutânea.

Tipo de lesão cutânea	Número de Pacientes	Percentual (%)
Mácula	65	60,2
Pápula	22	20,4
Nódulo	7	6,5
Placa	51	47,2
Infiltração	20	18,5
Xerose	11	10,2

Em relação ao segmento corporal afetado pelas lesões dermatológicas relacionadas na Tabela 9, 21 pacientes apresentaram lesão cutânea no segmento cefálico, 33 no tronco, 65 nos membros superiores e 58 nos membros inferiores. Nota-se que alguns pacientes apresentaram lesões cutâneas em mais de um segmento corporal. A distribuição dos seguimentos corporais acometidos nos pacientes e seus percentuais estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Distribuição dos pacientes segundo os segmentos corporais afetados pelas lesões cutâneas.

Segmento Acometido	Número de Pacientes	Percentual (%)
Cefálico	21	19,4
Tronco	33	30,6
Membros superiores	65	60,2
Membros inferiores	58	53,7

Em relação aos nervos afetados no momento do diagnóstico da hanseníase, foi avaliado o espessamento dos nervos através da palpação, assim, 67 pacientes não apresentavam nervo palpável e 41 pacientes apresentavam pelo menos um nervo palpável. Dos 41 pacientes que apresentavam nervos afetados, 31 apresentavam comprometimento do nervo ulnar, 8 do nervo radial, 2 do nervo mediano, 13 do nervo tibial posterior e 8 do nervo fibular. Em nenhum paciente foi constatado acometimento dos nervos grande auricular e trigêmio A Tabela 11 apresenta a distribuição dos pacientes segundo o acometimento neura, e os nervos afetados, bem como seus respectivos percentuais.

Tabela 11. Distribuição dos pacientes segundo os nervos comprometidos no momento do diagnóstico.

Característica	Número de Pacientes	Percentual (%)
Nervo palpável		
Sim	41	38,0
Não	67	62,0
Total	108	100,0
Nervo comprometido		
Ulnar	31	75,6
Radial	8	19,5
Mediano	2	4,9
Tibial posterior	13	31,7
Fibular	8	19,5
Grande auricular	0	0
Trigêmio	0	0

No momento do diagnóstico, 82 pacientes apresentaram grau de incapacidade (GI) 0, 20 pacientes apresentaram GI 1 e 6 pacientes apresentaram GI 2. A Tabela 12 mostra o GI dos 108 pacientes incluídos no estudo e seu respectivo percentual.

Tabela 12. Distribuição dos pacientes segundo o grau de incapacidade no momento do diagnóstico.

Grau de incapacidade	Número de Pacientes	Percentual (%)
GI 0	82	75,9
GI 1	20	18,5
GI 2	6	5,6
Total	108	100,0

EXAMES LABORATORIAIS

Baciloscopia

Em relação à baciloscopia realizada no momento do diagnóstico, 34 pacientes tiveram baciloscopia positiva, 73 pacientes apresentaram baciloscopia negativa e em 1 paciente a baciloscopia não foi realizada. Dos pacientes que tiveram baciloscopia positiva (IB>0), 6 pacientes apresentaram IB entre 0,25 e 1,0; 8 pacientes apresentaram IB entre 1,25 e 3,0 e 20 pacientes IB entre 3,25 e 6,0. A Tabela 13 apresenta a distribuição dos 108 pacientes segundo o resultado da baciloscopia e seus percentuais.

Tabela 13. Distribuição dos pacientes segundo o índice bacilar qualitativo e quantitativo no momento do diagnóstico.

Índice Bacilar	Número de Pacientes	Percentual (%)
IB		
Positivo	34	31,5
Negativo	73	67,6
Não realizado	1	0,9
Total	108	100,0
IB (por categorias)		
0	73	67,6
0,25 – 1,00	6	5,6
1,25 – 3,00	8	7,4
3,25 – 6,00	20	18,5
Não realizado	1	0,9
Total	108	100

Sorologia para HIV 1 e 2

Sorologia para HIV 1 e 2 no momento do diagnóstico foi realizada nos 108 pacientes que participaram deste estudo, tendo sido positiva em 2 pacientes e, portanto,

negativa em 106 pacientes. Os dois pacientes positivos no teste rápido também apresentaram positividade no ELISA e Western Blot. A Tabela 14 apresenta os resultados da sorologia para HIV 1 e 2 e seus percentuais.

Tabela 14. Distribuição dos pacientes segundo a sorologia para pesquisa de anticorpos anti HIV 1 e 2.

Sorologia para HIV 1 e 2	Número de Pacientes	Percentual (%)
Positivo	2	1,9
Negativo	106	98,1
Total	108	100,0

Exame parasitológico de fezes

Dos 108 pacientes estudados, 84 realizaram exame parasitológico de fezes (EPF) e destes, 20 foram positivos para os parasitas pesquisados (helminhos e protozoários) e 64 foram negativos. A Tabela 15 apresenta o resultado do EPF realizado em 84 pacientes e seus percentuais.

Tabela 15. Distribuição dos pacientes segundo o resultado do EPF no momento do diagnóstico.

EPF	Número de Pacientes	Percentual (%)
Positivo	20	23,8
Negativo	64	76,2
Total	84	100,0

Resultado da análise da frequência das reações hansênicas

Frequência de reações hansênicas

Dos 108 pacientes, 22 desenvolveram reação hansênica durante a PQT e 86 não. Entre os pacientes que desenvolveram reação, 12 apresentaram RR, 2 ENH e 8 neurite isolada.

A Tabela 16 mostra a distribuição dos pacientes em relação a apresentação ou não de reações hansênicas, o tipo de reação e seus percentuais.

Tabela 16. Distribuição dos pacientes em relação às reações hansênicas durante a PQT.

Característica	Número de Pacientes	Percentual (%)
Reação Hansênica		
Sim	22	20,4
Não	86	79,6
Total	108	100,0
Tipo de reação Hansênica		
Reação Reversa	12	11,1
Eritema Nodoso Hansênico	2	1,8
Neurite	8	7,4
Não desenvolveram RH	86	79,6
Total	108	100,0

Legenda: RH – reação hansênica

Momento da reação hansênica em relação a PQT

Dos 22 pacientes que desenvolveram reação hansênica durante a PQT, 16 apresentaram nos primeiros 6 meses e 6 apresentaram o episódio reacional após 6 meses de PQT. Entre os pacientes que fizeram RR, 10 tiveram o primeiro episódio

reacional dentro dos primeiros 6 meses de PQT e 2 após 6 meses. Todos os casos de ENH ocorreram após o sexto mês de tratamento. Quanto a neurite isolada, 6 pacientes tiveram o primeiro episódio nos primeiros 6 meses de PQT e 2 após o sexto mês. No geral, as reações foram mais freqüentes nos primeiros 6 meses de tratamento, e a diferença foi estatisticamente significativa. A Tabela 17 apresenta a distribuição temporal das reações hansênicas nos 22 pacientes em relação a PQT, seus percentuais e valores de p.

Tabela 17. Distribuição temporal das reações hansênicas durante a PQT.

Pacientes	Momento da reação em relação a PQT				Total	p-valor	
	1-6 meses		>6 meses				
Reação hansênica	Nº	%	Nº	%	Nº	%	0,000
	16	72,7	6	27,3	22	100,0	
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	10	83,3	2	16,7	12	100,0	
ENH	0	0	2	100,0	2	100,0	0,049
Neurite	6	75,0	2	25,0	8	100,0	

As análises que se seguem são apresentadas de forma comparativa entre os pacientes que desenvolveram reação e aqueles que não desenvolveram reação durante a PQT no sentido de avaliar a freqüência e significância estatística das seguintes variáveis: sexo, idade, tempo de demora no diagnóstico da hanseníase, classificação da hanseníase, comprometimento neural, número de lesões cutâneas, número de segmentos corporais comprometidos, GI inicial, baciloscopia, EPF e sorologia para HIV 1 e 2.

Sexo

Entre os 22 pacientes com reação, 13 eram do sexo masculino e 9 do sexo feminino. Nos 86 pacientes sem reação 42 eram do sexo masculino e 44 do sexo feminino. Dos 12 pacientes que fizeram RR, 7 eram do sexo masculino e 5 do sexo feminino, os 2 pacientes que desenvolveram ENH eram do sexo feminino. Dos 8 pacientes

que desenvolveram neurite, 6 eram do sexo masculino e 2 do sexo feminino. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos. A Tabela 18 apresenta a distribuição da ocorrência ou não de reação hansênica em ambos os sexos, seus percentuais e valores de p.

Tabela 18. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao sexo.

Pacientes	Sexo				Total	p-valor	
	Masculino		Feminino				
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sim	13	59,1	9	40,9	22	100,0	0,391
Não	42	48,8	44	51,2	86	100,0	
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	7	58,3	5	41,7	12	100,0	0,155
ENH	0	0	2	100,0	2	100,0	
Neurite	6	75,0	2	25,0	8	100,0	

Idade

Entre os pacientes que apresentaram reação hansênica durante a PQT a idade variou de 21 a 75 anos (M= 44,82 e DP= 18,22). Quando se avaliou a distribuição dos pacientes por faixa etária, observou-se 8 pacientes com idade até 30 anos, 2 entre 31 e 45 anos e 12 com mais que 45 anos. Quando se avaliou distribuição da idade em função do tipo de reação, observou-se que dos 2 pacientes que fizeram ENH, 1 tinha até 30 anos e 1 entre 31 e 45 anos. A RR predominou nos pacientes acima de 45 anos, e quanto a ocorrência de neurite, 5 pacientes tinham até 30 anos, 1 entre 31 e 45 anos e 2 acima de 45 anos. Houve diferença estatisticamente significativa nos casos de RR (>45 anos de idade) e neurite (<30 anos). A Tabela 19 apresenta a distribuição da ocorrência ou não de reação hansênica nas diferentes faixas etárias, seus percentuais e valores de p.

Tabela 19. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à faixa etária.

Pacientes	Faixa etária						Total		p-valor
	Até 30 anos		31-45 anos		>45 anos				
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sim	8	36,4	2	9,1	12	54,5	22	100,0	0,086
Não	21	24,4	28	32,6	37	43,0	86	100,0	
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	2	16,7	0	0	10	83,3	12	100,0	0,018
ENH	1	50,0	1	50,0	0	0	2	100,0	
Neurite	5	62,6	1	12,5	2	25,0	8	100,0	

Tempo de demora no diagnóstico

A Tabela 20 mostra a distribuição da ocorrência ou não de reação hansênica, tipo de reação em relação à demora no diagnóstico da hanseníase, seus percentuais e valores de p. Não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre maior tempo de demora no diagnóstico e a ocorrência de reação hansênica ou com o tipo de reação ocorrida.

Tabela 20. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à demora no diagnóstico.

Pacientes	Tempo de demora								Total		p-valor
	< 6 meses		6-12 meses		13-24 meses		> 24 meses				
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sim	6	27,3	5	22,7	6	27,3	5	22,7	22	100,0	0,817
Não	17	19,8	27	31,4	24	27,9	18	20,9	86	100,0	
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	4	33,3	4	33,3	3	25,0	1	8,3	12	100,0	0,304
ENH	0	0	1	50,0	0	0	1	50,0	2	100,0	
Neurite	2	25,0	0	0	3	37,5	3	37,5	8	100,0	

Classificação da hanseníase

Classificação de Madri

Os estados reacionais predominaram nos pacientes da forma D, 13 pacientes; seguidos pela forma T, 5 e V, 4. Esta diferença foi estatisticamente significativa. Ainda, nenhum paciente da forma I desenvolveu reação.

Dos 12 pacientes que fizeram RR, 1 era T, 9 D, e 2 V, já o ENH ocorreu apenas nos pacientes V. Dos 8 pacientes que desenvolveram neurite isolada, 4 eram T e 4 D. Com relação à classificação de Madri, houve diferença estatisticamente significativa, entre os pacientes que apresentaram ou não reação e os tipos de reação estudados. A Tabela 21 mostra a distribuição dos pacientes com e sem reação em relação a Classificação de Madri, seus percentuais de valores de p.

Tabela 21. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à classificação de Madri.

Pacientes	Classificação de Madri								Total	p-valor	
	I		T		D		V				
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sim	0	0	5	22,7	13	59,1	4	18,2	22	100,0	0,001
Não	19	22,1	36	41,9	17	19,8	14	16,3	86	100,0	
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	0	0	1	8,3	9	75,0	2	16,7	12	100,0	0,005
ENH	0	0	0	0	0	0	2	100,0	2	100,0	
Neurite	0	0	4	50,0	4	50,0	0	0	8	100,0	

Classificação de Ridley e Jopling

Segundo a classificação de RJ houve predomínio de estados reacionais nas formas DT. Entre os pacientes que apresentaram RR, 1 era T, 4 DT, 2 DD, 3 DV e 2 V. Todos os casos de ENH ocorreram em pacientes da forma V e a metade dos casos com neurite isolada eram da forma T. A diferença da ocorrência de reação hansênica mais na forma DT mostrou diferença estatisticamente significativa. A Tabela 22 mostra a distribuição da classificação de RJ nos pacientes que apresentaram ou não reação hansênica, seus percentuais e valores de p.

Tabela 22. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à classificação de Ridley e Jopling.

Pacientes	Classificação de RJ												Total	p-valor
	I		T		DT		DD		DV		V			
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	31,8	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sim	0	0	5	22,7	7	31,8	3	13,6	3	13,6	4	18,2	22	100,0
Não	19	22,1	36	41,9	8	9,3	5	5,8	4	4,7	14	16,3	86	100,0
Tipo reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
RR	0	0	1	8,3	4	33,3	2	16,7	3	25,0	2	16,7	12	100,0
ENH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100,0	2	100,0
Neurite	0	0	4	50,0	3	37,5	1	12,5	0	0	0	0	8	100,0

Classificação operacional

De acordo com a classificação operacional, dos 22 pacientes que fizeram reação, 10 eram PB e 12 MB. Oito dos 12 pacientes que apresentaram RR e todos os que apresentaram ENH eram MB, enquanto 6 dos 8 pacientes que desenvolveram neurite eram PB. Analisando somente os 35 pacientes MB deste estudo, 12 (34,3%) apresentaram reação e dos 73 PB, 10 (13,7%) apresentaram reações hansênicas. Não houve diferença estatística entre apresentar ou não reação em relação as formas MB e PB. Houve diferença estatisticamente significativa entre as formas MB e PB em relação aos 3 diferentes tipos de reação hansênica, sendo RR e ENH mais

freqüente em MB, e neurite em PB. A Tabela 23 mostra a distribuição dos pacientes que fizeram ou não reação hansênica e tipo de reação em relação a classificação operacional, seus percentuais e valores de p.

Tabela 23. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à classificação operacional.

Pacientes	Classificação operacional				Total	p-valor	
	Paucibacilar		Multibacilar				
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sim	10	45,5	12	54,5	22	100,0	0,074
Não	63	73,3	23	26,7	86	100,0	
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	4	33,3	8	66,7	12	100,0	0,009
ENH	0	0	2	100,0	2	100,0	
Neurite	6	75,0	2	25,0	8	100,0	

Comprometimento de nervos

Dos pacientes que fizeram reação, 10 tinham nervos palpáveis no momento do diagnóstico e 12 não apresentavam espessamento de nervos. Dos 12 pacientes que apresentaram RR, metade tinha nervos palpáveis no momento do diagnóstico. Nenhum paciente que desenvolveu ENH tinha espessamento nervoso à época do diagnóstico e dos 8 pacientes que tiveram neurite, 4 apresentavam espessamento nervoso no momento do diagnóstico da hanseníase. Não houve diferença estatisticamente significativa da ocorrência ou não de reações hansênicas em relação ao comprometimento de nervos, bem como em relação aos tipos de reação.

Durante os episódios de reação, dos 12 pacientes que fizeram RR, 6 (50%) pacientes apresentaram acometimento nervoso (dor e/ou espessamento) e em relação ao ENH a mesma percentagem foi observada.

A Tabela 24 apresenta a distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica e tipo de reação em relação ao comprometimento neural no momento do diagnóstico da hanseníase, seus percentuais e valores de p.

Tabela 24. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao comprometimento neural.

Pacientes	Nervo comprometido				Total	p-valor
	Sim		Não			
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sim	10	45,5	12	54,5	22	100,0
Não	31	36,0	55	64,0	86	100,0
						0,417
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%
RR	6	50,0	6	50,0	12	100,0
ENH	0	0	2	100,0	2	100,0
Neurite	4	50,0	4	50,0	8	100,0
						0,400

Número de lesões dermatológicas

Em relação aos 22 pacientes que tiveram reação, 6 apresentavam de 1 a 5 lesões no exame dermatológico inicial e 16 mais que 5 lesões. Entre os pacientes que não fizeram reação, 64 tinham entre 1 e 5 lesões e 22 mais que 5 lesões. Quando se comparou o número de lesões com o tipo de reação apresentada, observou-se que entre os 12 pacientes que fizeram RR, 2 tinham entre 1 e 5 lesões e 10 tinham mais de 5 lesões, já todos os 2 pacientes com ENH tinham mais de 5 lesões. A metade dos pacientes com neurite tinha entre 1 e 5 lesões e a outra metade mais que 5 lesões. A ocorrência de reações hansênicas foi maior nos pacientes que apresentaram mais de 5 lesões cutâneas, sendo esta diferença estatisticamente significativa. A Tabela 25 mostra a distribuição dos pacientes com e sem reação em relação com o número de lesões cutâneas, os percentuais e os valores de p.

Tabela 25. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao número de lesões dermatológicas.

Pacientes	Número de lesões				Total	p-valor	
	1 -5		> 5				
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sim	6	27,3	16	72,7	22	100,0	0,000
Não	64	74,4	22	25,6	86	100,0	
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	2	16,7	10	83,3	12	100,0	0,173
ENH	0	0	2	100,0	2	100,0	
Neurite	4	50,0	4	50,0	8	100,0	

Número de segmentos corporais afetados

Com relação à distribuição corpórea das lesões dos pacientes que fizeram reação, 9 tinham apenas 1 segmento afetado no momento do diagnóstico, 11 de 2 a 3 segmentos afetados e 2 mais de 3 segmentos afetados. Esta diferença foi estatisticamente significativa. A Tabela 26 mostra a distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica em relação ao número de segmentos corporais afetados.

Tabela 26. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao número de segmentos corporais afetados.

Pacientes	Número de segmentos afetados						Total	p-valor	
	1		2 - 3		>3				
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sim	9	40,9	11	50,0	2	9,1	22	100,0	0,020
Não	62	72,1	19	22,1	5	5,8	86	100,0	
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	4	33,3	7	58,3	1	8,3	12	100,0	0,898
ENH	1	50,0	1	50,0	0	0	2	100,0	
Neurite	4	50,0	3	37,5	1	12,5	8	100,0	

Grau de incapacidade inicial

Entre os pacientes que desenvolveram reação, 13 apresentavam GI igual a 0 no momento do diagnóstico, 7 GI 1 e 2 GI 2. Houve predomínio do GI 0 nos pacientes com e sem reação, porém sem significância estatística. Nos pacientes que cursaram com RR, 6 apresentavam GI 0, 5 GI 1 e 1 paciente GI 2. Todos pacientes que apresentaram ENH tinham GI 0 no momento do diagnóstico. Entre os pacientes que desenvolveram neurite, 5 tinham GI 0, 2 GI 1 e 1 GI 2. A Tabela 27 apresenta a distribuição do GI no momento do diagnóstico em relação a ocorrência ou não de reações hansênicas e os tipos, seus percentuais e valores de p.

Tabela 27. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao grau de incapacidade inicial.

Pacientes	Grau de incapacidade inicial						Total	p-valor
	0		1		2			
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sim	13	59,1	7	31,8	2	9,1	22	100,0
Não	69	80,2	13	15,1	4	4,7	86	100,0
								0,117
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
RR	6	50,0	5	41,7	1	8,3	12	100,0
ENH	2	100,0	0	0	0	0	2	100,0
Neurite	5	62,5	2	25,0	1	12,5	8	100,0
								0,706

Baciloscopia inicial

Baciloscopia (análise qualitativa)

Dos pacientes que fizeram reação 11 tinham baciloscopia positiva e 10 negativa, esta diferença foi estatisticamente significativa quando comparado com o grupo de pacientes que não apresentaram reação hansênica. Um paciente não realizou o

exame. Entre os 12 pacientes que desenvolveram RR, 8 tinham a baciloscopia positiva e 4 negativa. Os 2 pacientes com ENH apresentaram baciloscopia positiva e os 8 pacientes com neurite, 1 tinha baciloscopia positiva, 6 negativa e 1 paciente não realizou o exame. A Tabela 28 apresenta a distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, seus percentuais e valores de p.

Tabela 28. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à baciloscopia qualitativa inicial.

Pacientes	Baciloscopia						Total	p-valor	
	Positiva		Negativa		Não realizada				
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sim	11	50,0	10	45,5	1	4,5	22	100,0	0,012
Não	23	26,7	63	73,3	0	0	86	100,0	
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	8	66,7	4	33,3	0	0	12	100,0	0,075
ENH	2	100,0	0	0	0	0	2	100,0	
Neurite	1	12,5	6	75,0	1	12,5	8	100,0	

Baciloscopia (análise quantitativa)

O IB inicial dos pacientes que fizeram reação variou de 0 a 5+ (M= 1,3 e DP= 1,6).

Dos pacientes que apresentaram reação, 10 tinham o IB inicial igual a 0, 1 entre 0,25 e 1,00, 7 entre 1,25 e 3,00 e 3 entre 3,25 e 6,00. Em 1 paciente que desenvolveu reação, o IB inicial não foi realizado. Nos pacientes com RR, o IB inicial foi de 0 em 4 pacientes; entre 1,25 e 3,00 em 7 pacientes; e entre 3,25 e 6,00 em 1 paciente. Nos pacientes com ENH, a baciloscopia inicial foi sempre entre 3,25 e 6,00. Em relação a neurite, 6 pacientes tinham IB inicial de 0, 1 entre 0,25 e 1,00 em 1 paciente o IB inicial não foi realizado. Houve diferença estatística da ocorrência ou não de reação hansênica e entre os tipos de reação quando avaliados em relação ao IB. A Tabela 29 mostra a distribuição do IB nos pacientes que apresentaram ou não reação hansênica e entre os tipos de reação, seus percentuais e valores de p.

Tabela 29. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à baciloscopia quantitativa inicial.

Pacientes	Baciloscopia quantitativa - IB										Total	p-valor	
	0		0,25-1,00		1,25 -3,00		3,25-6,00		Não realizado				
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	31,8	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sim	10	45,5	1	4,5	7	31,8	3	13,6	1	4,5	22	100	0,000
Não	63	73,3	5	5,8	1	1,2	17	19,8	0	0	86	100	
Tipo reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	4	33,3	0	0	7	58,3	1	8,3	0	0	12	100	0,002
ENH	0	0	0	0	0	0	2	100	0	0	2	100	
Neurite	6	75,0	1	12,5	0	0	0	0	1	12,5	8	100	

Exame parasitológico de fezes

Dos 22 pacientes que fizeram reação 4 apresentavam EPF positivo antes do início da PQT, 12 negativo e 6 não realizaram o exame. Dos 86 pacientes que não fizeram reação, 16 tiveram o EPF positivo, 52 negativos e 18 não realizaram o exame. A diferença entre os grupos e entre os tipos de reação hansênica não mostrou ser estatisticamente significativa em relação ao resultado do EPF. A Tabela 30 mostra a distribuição dos pacientes em relação ao EPF, seus percentuais e valores de p.

Tabela 30. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação ao EPF.

Pacientes	EPF						Total		p-valor
	positiva		negativa		Não realizada		Nº	%	
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sim	4	18,2	12	54,5	6	27,3	22	100,0	0,810
Não	16	18,6	52	60,5	18	20,9	86	100,0	
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	3	25,0	5	41,7	4	33,3	12	100,0	0,600
ENH	0	0	2	100,0	0	0	2	100,0	
Neurite	1	12,5	5	62,5	2	25,0	8	100,0	

Sorologia para pesquisa de anticorpos anti HIV 1 e 2

Dos 108 pacientes que participaram do estudo apenas 2 tiveram sorologia para HIV positiva. Entre os pacientes que tiveram reação, 1 tinha sorologia para HIV 1 e 2 positiva e 21 negativa. Em relação aos pacientes que não apresentaram reação, apenas 1 foi soropositivo para HIV enquanto 85 foram negativos. Dos 12 pacientes que fizeram RR, apenas 1 tinha sorologia para HIV positiva e 21 negativa. Nenhum paciente com ENH ou neurite foi soropositivo para HIV. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos e os tipos de reação em relação a sorologia para HIV 1 e 2. A Tabela 31 mostra a distribuição dos pacientes em relação ao resultado do teste para HIV.

Tabela 31. Distribuição dos pacientes com e sem reação hansênica, tipo de reação em relação à sorologia para HIV.

Pacientes	Anti HIV 1 e 2				Total	p-valor	
	Positivo		Negativo				
Reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sim	1	4,5	21	95,5	22	100,0	0,294
Não	1	1,2	85	98,8	86	100,0	
Tipo de reação	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
RR	1	8,3	11	91,7	12	100,0	0,646
ENH	0	0	2	100,0	2	100,0	
Neurite	0	0	8	100,0	8	100,0	

DISCUSSÃO

O conhecimento da frequência das reações hansênicas é obtido na maioria das vezes através de estudos publicados isoladamente, uma vez que a OMS recomenda que estas reações não sejam registradas, já que não são eventos infecto-contagiosos. Infelizmente, os dados coletados dos vários estudos (teses) e publicações não são facilmente comparáveis entre si, pois foram utilizados diferentes classificações, diferentes definições e critérios de diagnóstico para as reações, o que dificulta a realização de uma análise sistemática.

Para um diagnóstico precoce e tratamento adequado das reações hansênicas é fundamental um conhecimento mais aprofundado do mecanismo de indução das lesões cutâneas e do nervo durante as reações, análise que ultrapassa o estudo do tratamento poliquimioterápico, demandando, também, a avaliação de situações e condicionantes que propiciam (ou possam propiciar) o aparecimento dos episódios reacionais (fatores de risco).

Portanto, o levantamento dos possíveis fatores de risco responsáveis pelo desencadeamento das reações hansênicas durante a PQT pode nos fazer entender como preveni-las, contribuindo para a redução das seqüelas e da estigmatização da hanseníase.

No presente estudo foram acompanhados pacientes com hanseníase de diversas localidades, em diferentes US de 4 municípios da Grande Vitória, o que tornou muitas vezes difícil o acompanhamento destes pacientes. Um outro obstáculo encontrado foi a dificuldade de entendimento por parte dos pacientes ou até mesmo de alguns profissionais da área de saúde em relação a importância da realização deste estudo.

Em relação à casuística, um número muito maior de pacientes iniciou o estudo, porém por numerosas razões muitos pacientes não concluíram o estudo e foram excluídos, reduzindo assim a casuística. Ainda, diante do prazo de 2 anos para conclusão deste estudo, não foi possível permitir a inclusão de novos pacientes a partir de determinada data, visto que estes teriam que ser acompanhados durante a

PQT, o que também ocasionaria um avanço do tempo limite permitido para este estudo.

Em outras palavras, existem poucos estudos disponíveis analisando a incidência de reações entre pacientes PB e MB durante o regime poliquimioterápico e, certamente, uma análise comparativa com estudo similar suscita dificuldades. Os estudos publicados no tema abordam a frequência de reações hansênica em momentos diferentes em relação a PQT. Alguns autores avaliaram a ocorrência de estados reacionais no momento do diagnóstico, durante a PQT ou após seu término. Alguns estudos avaliaram a ocorrência de reações em MB e PB, outros em MB ou PB isoladamente. E muitos estudos limitaram-se ao estudo de apenas de um dos tipos de reação.

Neste estudo, estimou-se a frequência das reações hansênicas em 108 pacientes durante o tratamento da hanseníase com a PQT por um período de 6 meses para pacientes PB e por 1 ano para pacientes MB como recomendado pela OMS, e a associação de variáveis clínicas e laboratoriais com a ocorrência das reações hansênicas.

Assim, dos 108 pacientes acompanhados durante a PQT, analisando PB e MB, 20,4% desenvolveram reação, sendo que RR ocorreu em 11,1%, ENH em 1,8% e neurite em 7,4% dos pacientes. Em um estudo na Índia, com metodologia semelhante, Lockwood et al. (1993) avaliaram 494 pacientes PB e MB durante a PQT e observaram a ocorrência de RR em 10,9% dos pacientes, apresentando um resultado também semelhante ao presente estudo.

De Rijk et al. (1994) na Etiópia, reportaram uma coorte com 286 pacientes PB e MB onde 21,1% dos pacientes PB e 54,5% dos pacientes MB fizeram reação, porém, neste estudo foram considerados todos os episódios reacionais ocorridos desde o momento do diagnóstico até 4 anos após o término da PQT. Este tempo longo de avaliação fez com que a frequência de estados reacionais encontrados fosse mais alta, se comparado com os resultados vistos no presente estudo. Saunderson et al. (2000b) avaliou MB e PB, porém não avaliou a ocorrência das reações somente durante a PQT e sim durante 6 a 11 anos após o diagnóstico, o que gera diferença metodológica e impossibilidade de comparação. Contudo, estudaram 300 MB e 294

PB, e concluíram que 16,5% dos pacientes desenvolveram RR, sendo 11% dos PB e 22% dos MB.

No presente estudo, quando foi analisando a ocorrência de reações entre os 35 pacientes MB, observou-se que 34,3% destes pacientes fizeram reação, e somente 13,7% dos PB fizeram reação. Para comparar como estes resultados utilizamos o trabalho de Nery et al. (1998), realizado no Brasil, onde os autores estudaram 162 pacientes MB e registraram a ocorrência de reações em 57%. Entretanto, os pacientes foram tratados com PQT/MB com duração de 2 anos. A diferença observada em relação aos dados obtidos neste estudo também pode ser atribuída ao maior tempo de seguimento.

Em relação à cronologia de ocorrência das reações, observou-se neste estudo que 72,7% das reações ocorreram nos 6 primeiros meses de tratamento, enquanto 23,3% ocorreram após 6 meses de PQT. Quando se analisou os tipos de reação separadamente, verificou-se que 83,3% das RR e 75% dos episódios de neurite ocorreram nos primeiros 6 meses de tratamento e 100% dos casos de ENH ocorreram durante o segundo semestre de PQT. Van Brakel et al. (1994), no Nepal, observaram que a grande maioria (60,6%) dos casos de RR que ocorreram após o início do tratamento, o fizeram nos primeiros 6 meses de PQT, enquanto 16,6% dos casos de ENH ocorreram no 2º semestre. Nery et al. (1998), também mostraram alto risco de desenvolvimento de RR no primeiro semestre da PQT, com 52% dos pacientes. O período de seguimento dos 2 últimos autores, Van Brakel et al. (1994) e Nery et al. (1998) foi maior que o avaliado no presente estudo, 3 anos para o primeiro e 2 anos para o segundo, o que poderia explicar as menores freqüências de RR ocorridas no 1º semestre nos estudos citados em relação ao presente.

O encontro de apenas 16,6% dos casos de ENH no segundo semestre de PQT por Van Brakel et al. (1994) pode ser devido a uma casuística maior e avaliados durante um período maior.

No presente estudo tentou-se correlacionar algumas variáveis (ou características) com a ocorrência de reações como: sexo, idade, tempo de demora no diagnóstico da hanseníase, classificação da hanseníase, comprometimento neural, número de

lesões cutâneas, número de segmentos corporais comprometidos, GI inicial, baciloscopia, EPF e sorologia para HIV 1 e 2.

Quando se analisou o sexo, observou-se discreto predomínio de episódios reacionais no sexo masculino (59,1%) em relação ao visto no sexo feminino (40,9%), porém esta diferença não foi estatisticamente significativa. Resultados semelhantes foram encontrados por Nery et al. (1995) e Van Brakel et al. (1994). Somente entre os pacientes da forma DT, Van Brakel et al. (1994) encontraram risco aumentado de RR entre pacientes do sexo feminino. Ainda, Lockwood et al. (1993), na Índia, observaram que 52,3% das RR ocorreram no sexo masculino e 47,7% no sexo feminino. No presente estudo a RR também foi mais freqüente entre pacientes do sexo masculino (58,3%) bem como a neurite (75%); por outro lado o ENH ocorreu apenas no sexo feminino.

Porém, no estudo com 162 MB, Nery et al. (1998) identificaram reações hansênicas em algum momento da PQT/MB, e não houve diferença significativa entre os pacientes em relação ao sexo. Ao contrario do presente estudo, Sauderson et al. (2000b) observaram que o sexo feminino foi um significativo fator de risco para o aparecimento tardio do primeiro episódio de RR. Scollard et al. (1994), observaram que a RR foi mais freqüente em pacientes do sexo feminino, enquanto o ENH ocorreu com igual freqüência em homens e mulheres. Ainda, Scollard et al. (1994) observaram ocorrência de RR desproporcionalmente maior no sexo feminino e o ENH ocorrendo em igual proporção em homens e mulheres.

Neste estudo, quando se analisou a freqüência de reações em relação à faixa etária, observou-se que houve um maior número de pacientes (54,5%) na faixa etária acima de 45 anos, porém não houve significância estatística. Van Brakel et al. (1994) também não encontraram diferença significativa na incidência de reação entre diferentes grupos de idade. Contudo, Nery et al. (1998) observaram que pacientes com idade inferior a 14 anos apresentavam uma taxa de incidência de reação significativamente menor que aqueles pacientes com mais de 14 anos. Souza (1999) em um estudo com 182 pacientes DV também observou tendência 3 vezes maior de concentração dos pacientes com reação na faixa etária acima de 14 anos.

Quando se avaliou distribuição da idade em função do tipo de reação, houve diferença estatisticamente significativa nos casos de RR que ocorreu com maior frequência (83,3%) nos pacientes com mais de 45 anos de idade e neurite (62,6%) nos pacientes menores de 30 anos, o que não foi observado por Souza (1999) onde o ENH predominou entre 20 e 39 anos (55,8%), já a RR apresentou distribuição mais uniforme entre as faixas etárias a partir de 20 anos. Scollard et al. (1994) mostraram uma maior frequência de ENH (71%) naqueles pacientes que apresentaram os primeiros sintomas da hanseníase durante a adolescência que naqueles em que a doença ocorreu após a adolescência, porém esta diferença não foi observada para ocorrência de RR.

No presente estudo, não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre tempo de demora no diagnóstico e a ocorrência de reação hansênica ou com o tipo de reação ocorrida. Entretanto, Nery et al. (1998) observaram tendência, não significativa, entre os pacientes com maior duração da doença de desenvolver reação, resultados concordantes com estudos realizados por Roche et al. (1997) e por Manadhar et al. (1999). Porém, Boerrigter et al. (1991) observaram que pacientes detectados ativamente em estágios iniciais da doença e imediatamente tratados são menos propensos a desenvolver reações.

Van Brakel et al. (1994) relataram associação entre a extensão da doença, medida pelo número de segmentos acometidos e o risco de desenvolver RR. Segundo Roche et al (1997) os pacientes com alto risco de desenvolver RR foram os que apresentaram mais de 2 áreas corporais afetadas. Neste estudo, observou-se que 72,1% dos pacientes que não fizeram reação tinham menos de 1 área corporal afetada, enquanto apenas 5,8% apresentaram mais que 3 segmentos. Esse resultado teve significância estatística, corroborando com os resultados apresentados pelos autores acima, como também por Britton (1998) que relatou a tendência 10 vezes maior de ocorrência de RR naqueles pacientes com envolvimento de 3 ou mais áreas corpóreas. Nery et al. (1998) e Souza (1999) não observaram diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que desenvolveram reação e aqueles sem reação em relação a extensão das lesões dermatológicas. Contudo, Nery et al. (1998) quando compararam a extensão das lesões dermatológicas com o tipo de reação ocorrida, observaram que a RR

predominou naqueles pacientes com lesões segmentares e entre pacientes com ENH houve uma prevalência de lesões disseminadas.

Quando foi investigada a correlação entre o número de lesões dermatológicas e a ocorrência de reação ou não, observou-se neste estudo que 72,7% dos pacientes que fizeram reação tinham mais de 5 lesões cutâneas, ao passo, que 74,4% dos pacientes que não manifestaram quadros reacionais apresentavam de 1 a 5 lesões cutâneas. Todavia, não houve diferença estatística significativa quando se tentou correlacionar o tipo de reação com o número de lesões cutâneas. Entretanto, Job (1996) observou correlação entre ocorrência de RR e a presença de mais de 10 lesões cutâneas, bem como, Van Brakel et al. (1994) mostraram dados concordantes.

Segundo Roche et al. (1997) os pacientes com alto risco de desenvolver RR são aqueles com mais de 3 troncos nervosos acometidos. Job (1996) referiu a presença de 3 ou mais tronco nervosos espessados como fator de risco para RR, enquanto Manandhar et al. (1999) apontaram pacientes com espessamento de mais de 5 nervos com maior risco de desenvolver ENH. No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa da ocorrência ou não de reações hansênicas em relação ao comprometimento de nervos, bem como em relação aos tipos de reação. Pimentel et al. (2003) correlacionaram significativamente a detecção de nervos periféricos acometidos à época do diagnóstico com a ocorrência de neurites.

Neste estudo, quando se tentou correlacionar GI ao exame inicial com a ocorrência de episódios reacionais observou-se que 80,2% dos pacientes que não sofreram reação tinham GI 0 de incapacidade no momento do diagnóstico, porém não houve significância estatística. Nery et al. (1998) concluíram que não houve correlação entre o GI observado ao diagnóstico e o risco potencial de desenvolver reação durante a PQT. Em adição, também não houve correlação entre GI e o tipo de reação. Estes dados são semelhantes aos apresentados neste estudo. Porém, De Rijk et al. (1994) observaram que os pacientes com GI igual a zero no início da PQT tiveram significativamente menos reações quando comparados àqueles que apresentaram GI 1 ou 2.

O risco de episódios reacionais parece estar relacionado à classificação clínica da hanseníase. Neste estudo, houve predomínio de estados reacionais nas formas D (59,0%), com a forma DT revelando o maior risco (31,8%). Quando se tentou correlacionar o tipo de reação com a forma clínica, observou-se que 100% dos casos de ENH ocorreu entre os pacientes V e 50% dos episódios de neurite isolada ocorreu entre os pacientes da forma T Nery et al. (1998) sugeriram que a forma DD poderia ser considerada um fator de risco para RR e que a forma V para ENH. Becx-Bleuminck et al. (1992) também mostraram que o ENH ocorreu com maior frequência entre os pacientes V quando comparados aos DV. Sauderson et al. (2000a,b) demonstraram a forma D como fator de risco para RR e a forma V para ENH. Lockwood et al. (1993) concluíram que as reações foram mais comuns entre os pacientes dimorfos, com 11,4% e 14,8% de pacientes DT e DV desenvolvendo reações respectivamente. Pocaterra et al. (2006) em um estudo retrospectivo na Índia, com 481 pacientes MB, identificaram pacientes V e DV com IB 4 como os maiores fatores de risco para ENH.

Nery (1995) observou que o IB inicial não foi um fator de risco para reação. Por outro lado, demonstrou que houve correlação significativa entre a carga bacilar e o tipo de reação observada. A RR predominou entre os pacientes com IB inicial menor ou igual a 3, enquanto o ENH predominou entre os pacientes com IB 3, dados semelhantes também foram demonstrados por Souza (1999). Sauderson et al. (2000a) relataram IB de 6+ como fator de risco para ENH.

Neste estudo, observou-se que 73,3% dos pacientes que não apresentaram reação tinham baciloscopia inicial negativa, revelando correlação estatisticamente significativa entre o IB inicial e a ocorrência de reação. 66,7% dos pacientes que apresentaram RR e 100% dos pacientes que fizeram ENH apresentaram IB inicial positivo, porém 75% dos pacientes que desenvolveram neurite tinham IB inicial negativo, entretanto nenhuma associação foi observada entre o IB inicial e o tipo de reação. Em relação à carga bacilar (IB quantitativo), 58,3% dos pacientes que tiveram RR apresentaram IB entre 1,25 e 3,00, 100% dos pacientes que fizeram ENH entre 3,25 e 6,00.

Neste estudo também se tentou correlacionar o resultado do EPF com a ocorrência de reações e a seus tipos. Porém, a diferença entre os grupos e entre os tipos de

reação hansênica não mostrou ser estatisticamente significativa em relação ao resultado do EPF.

Sampaio et al. (1995) estudaram 11 pacientes com co-infecção HIV/ hanseníase (8 DT e 3 V) e concluíram que não houve interferência na evolução clínica da hanseníase ou em seu prognóstico. Também, não foi observado um aumento na incidência de RR ou ENH neste grupo de pacientes, quando comparados com pacientes soronegativos para HIV e com hanseníase. Resultados semelhantes foi observado no presente estudo. Dentre os 108 pacientes que participaram do estudo, apenas 2 eram HIV positivos (1,85%), sendo que um era da forma DT e não apresentou reação e o outro era da forma T e apresentou RR. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos e os tipos de reação em relação a sorologia para HIV 1 e 2. Saunderson et al. (2000b) não observaram aumento de risco de RR em pacientes HIV positivos, porém a infecção pelo HIV aumentou o risco de RR recorrentes. Em outro estudo realizado por Gebre et al. (2000) um resultado similar foi encontrado. Saunderson et al. (2000a), na Etiópia, estudaram pacientes MB que desenvolveram ENH e com co-infecção por HIV, e concluíram, apesar do pequeno número de pacientes, naqueles com IB alto, a co-infecção por HIV foi fator de risco para ENH. Porém, Nery et al. (2002) no Brasil, acompanharam 38 pacientes com co-infecção de *M. leprae* e HIV, sendo que 24 eram PB e destes 21 (87%) apresentaram episódios de reação. Os autores concluíram que a co-infecção não muda o curso da doença, porém, a frequência de reações em PB é maior em HIV positivos quando comparados com os HIV negativos.

CONCLUSÕES

- v Os estados reacionais são complicações comuns que podem ocorrer em qualquer momento durante o tratamento da hanseníase e neste estudo ocorreu em 20,4% dos pacientes PB e MB.
- v A RR foi o tipo de reação mais freqüente durante o período de um ano de PQT e a maioria dos casos ocorreu nos 6 primeiros meses.
- v Pacientes acima de 45 anos de idade tiveram risco significativo de RR.
- v Pacientes da forma clínica dimorfa apresentaram maior risco de episódios reacionais. Pacientes DT tiveram risco significativamente maior de desenvolver RR, V de ENH e T de neurite isolada.
- v Houve associação entre a presença de mais de 5 lesões dermatológicas e a ocorrência de reação.
- v Pacientes com apenas um segmento corporal afetado apresentaram menor risco de reação hansênica, enquanto pacientes com 2 a 3 segmentos afetados tiveram risco aumentado.
- v A ocorrência de RR e neurite isolada predominou, significativamente, entre os pacientes com IB inicial 3, enquanto o ENH predominou nos pacientes com IB inicial 3.

REFERÊNCIAS

Abulafia J, Vignale RA. Leprosy: pathogenesis updated. *Int J Dermatol* 1999;38(5):321-34.

Araújo MG. Leprosy in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(3):373-82.

Barnes PF, Chatterjee D, Brennan PJ, Rea TH, Modlin RL. Tumor necrosis factor production in patients with leprosy. *Infect Immun* 1992;60(4):1441-6.

Becx-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1992;60(2):173-84.

Bhargava P, Kuldeep CM, Mathur NK. Recurrent erythema nodosum leprosum precipitated by antileprosy drugs. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996;64(4):458-9.

Bhattacharya SN, Chattopadhyaya D, Saha K. Tumor necrosis factor: status in reactions in leprosy before and after treatment. *Int J Dermatol* 1993;32(6):436-9.

Boerrigter G, Ponnighaus JM, Fine PE, Wilson RJ. Four year follow-up results of a WHO recommended multiple-drug regimen in paucibacillary leprosy patients in Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1991;59(2):255-61.

Brennan PJ, Nikaido H. The envelope of micobacteria. *Annu Rev Biochem* 1995;64:29-63.

Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet* 2004;363(9416):1209-19.

Britton WJ. Immunology of leprosy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87(5):508-14.

Britton WJ. The management of leprosy reversal reactions. *Lepr Rev* 1998;69:225-34.

Bryceson A, Pfaltzgraff RE. Leprosy. 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1990.

Buhrer-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, Van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T et al. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Clin Microbiol* 2003;41(5):1991-5.

Canizares O, Costello M, Gigli I. Erythema nodosum type of lepra reaction. General consideration and report of three cases treated with long-term adrenocorticosteroid therapy. *Arch Dermatol* 1962;85:29-40.

Choudhuri K. The immunology of leprosy; unravelling an enigma. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995;63(3):430-47.

Convit J, Ulrich M, Aranzazu N, Catellanos PL, Pinaridi ME, Reyes O. The development of a vaccination model using two microorganisms and its application in leprosy and leishmaniasis. *Lepr Rev* 1986;57 Suppl 2:263-73.

Croft R, Richardus JH, Smth WC. The effectiveness of corticosteroids in the treatment of long-term nerve function impairment. *Lepr Rev* 1996;67(4):342-3.

De Rijk AJ, Gabre S, Byass P, Berhanu T. Field evaluation of WHO-MDT of fixed duration, at ALERT, Ethiopia: the AMFES project-II. Reaction and neuritis during and after MDT in PB and MB leprosy patients. *Lepr Rev* 1994;65(4):320-32.

De Wit MY, Faber WR, Krieg SR, Douglas JT, Lucas SB, Montreewasuwat N et al. Application of a polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae* in skin tissues. *J Clin Microbiol* 1991;29:906-10.

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Florianópolis-SC. Março, 2005.

Deps PD, Ventura KG, Souza VA, Gonçalves KS, Pitanga B. Frequency of leprosy and HIV/AIDS co-infection in Vitória-ES, Brazil. X Brazilian Leprosy Congress, Recife-Brazil; 2005. p. 19-22

Duncan ME, Pearson JM. The association of pregnancy and leprosy-III. Erythema nodosum leprosum in pregnancy and lactation. *Lepr Rev* 1984;55(2):129-42.

Duncan ME. An historical and clinical review of the interaction of leprosy and pregnancy: a cycle to be broken. *Soc Sci Med* 1993;37(4):457-72.

Duncan ME. Pregnancy and leprosy neuropathy. *Indian J Lepr* 1996;68(1):23-34.

Faber WR, Iyer AM, Fajardo TT, Dekker T, Villahermosa LG, Abalos RM et al. Serial measurement of serum cytokines, cytokine receptors and neopterin in leprosy patients with reversal reactions. *Lepr Rev* 2004;75(3):274-81.

Foss NT, Oliveira EB, Silva CL. Avaliação da atividade macrofágica na hanseníase virchowiana e tuberculóide. *Hansen. Int* 1995;20:5-10.

Foss NT. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol* 1999;74(2):113-9.

Gallo ME, Oliveira ML. Recidivas e reinfecção em hanseníase. *Rev Med Ribeirão Preto*, 1997.

Gebre S, Saunderson PR, Messele T, Byass P. The effect of HIV status on the clinical picture of leprosy: a prospective study in Ethiopia. *Lepr Rev* 2000;71(3):338-43.

Goulart IM, Arbex GL, Carneiro MH. Adverse effects of multidrug therapy in leprosy patients: a five-year survey at a Health Centre of the Federal University of Uberlândia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35:453-60.

Guerra P, Simon M, Nasser S, Daps PD, Birschner RC. Efeitos colaterais da poliquimioterapia para hanseníase. Aceito para apresentação no: XLI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Florianópolis-SC. Março, 2005.

Hamilton J. Deformity prevention in the field: a systematic approach. *Lepr Rev* 1983;54:229-37.

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

Honore N, Cole ST. Molecular basis of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(3):414-8.

Hunter SW, Brennan PJ. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. *J Bacteriol* 1981;147(3):728-35.

Jacobson RR, Krahenbuhl JL. Leprosy. *Lancet* 1999;353(9153):655-60.

Job CK. Nerve in reversal reaction. *Indian J Lepr* 1996;68(1):43-7.

Jolliffe DS. Leprosy reactional states and their treatment. *Br J Dermatol*. 1977;97(3):345-52.

Kaufmann SH. Immunity to intracellular bacteria. In: Paul WE, ed. *Immunology Fundamental*. New York :Raven Press Ltd; 1993. p. 1251-86.

Kirchheimer WF, Storrs EE. Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus* Linn.) as a model for the study of leprosy. I. Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1971;39(3):693-702.

Lastoria LC, Opromolla DV, Fleury RN, Habermann F, Curi PR. Serial Mitsuda tests for identification of reactional tuberculoid and reactional borderline leprosy forms. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998;66(2):190-200.

Lienhardt C, Fine PE. Type I reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? *Lepr Rev* 1994; 65(1):9-33.

Lockwood DN, Vinayakumar S, Stanley JN, Mc Adam KP, Colston MJ. Clinical features and outcome of reversal (Type I) reactions in Hyderabad, India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993;61(1):8-15.

Lockwood DN. Leprosy. Clin Evid 2002;8:709-20.

Lockwood DN. The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. Lepr Ver 1996;67(4):253-9.

Lopes VG. A gravidez na doença de Hansen. Dissertação (Doutorado). Niterói, Rio de Janeiro, Brasil 1990.

Lucio R., Alvarado I. Opúsculo sobre el Mal de San Lazaro: Elefanciasis de los griegos. México: Escuela de Medicina, 1852.

Manandhar R, Lemaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. Int J Lepr other Mycobact Dis 1999;67:270-8.

Maroja MF, Souza MS, Ferreira AB, Salem JI. Leprosy and pregnancy: a study of reactional states. 15th International Leprosy Congress. Abstracts. Beijing 7-12 1998, p. 33.

Meyers WM. Leprosy. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF ed. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p.474-85.

Michalany J, Michalany NS. Patologia da hanseníase com especial referência à contribuição dos pioneiros hansenologistas de São Paulo. Gráfica Platina Ltda, São Paulo. 1988.

Ministério da Saúde – Guia de Controle da Hanseníase. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação de Saúde Sanitária. Centro Nacional de Epidemiologia. CSS/CNDS, Brasília, 1994.

Ministério da Saúde. 2005; www.saude.gov.br

Ministério da Saúde. Guia para controle da Hanseníase. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica nº 10. Brasília, 2002.

Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. Brasília. 2001.

Mohanty KK, Joshi B, Katoch K, Sengupta U. Leprosy reactions: humoral and cellular immune responses to M. leprae, 65kDa, 28kDa, and 18 kDa antigens. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004;72(2):149-58.

Montestruc E. Reactions in arrested cases after BCG vaccination. *Int J Lepr* 1960;28:183-4.

Mshana RN, Humber DP, Harboe M, Behelu A. Demonstration of mycobacterial antigens in nerve biopsies from leprosy patients using peroxidase-antiperoxidase immunoenzyme technique. *Clin Immunol Immunopathol* 1983;29:359-68.

Naafs B. Clinical aspects of the reversal reaction. *Hansen Int Spec* 1998;72-7.

Naafs B. Current views on reactions in leprosy. *Indian J Lepr* 2000;72(1):97-122.

Nery JA, Garcia CC, Salles AM, Vieira LM, Gallo ME. Hanseníase multibacilar em paciente de 0 a 16 anos. *Simpósio Internacional de Pediatria*. Rio de Janeiro, 1997. p 109-13.

Nery JA, Garcia CC, Wanzeller SH, Sales AM, Gallo ME, Vieira LM. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais na hanseníase em pacientes submetidos à poliquimioterapia (PQT). *An bras Dermatol* 1999;74(1):27-33.

Nery JA, Sá RP, Guatierrez MC, Sales AM, Machado AM, Gomes AP et al. Reactional states in co-infected leprosy x HIV positive patients. *Book of Abstracts*. 16th International Leprosy Congress, Salvador-BA, Brazil, 2002. p. 174.

Nery JA, Vieira LM, de Matos HJ, Gallo ME, Sarno EN. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998;40(6):363-70.

Nery JA. Reação na hanseníase: uma descrição epidemiológica. Dissertação (Mestrado). Niterói, Brasil, 1995.

Nigam P, Goyal BM, Mishra DN, Samuel KC. Reaction in leprosy complicated by filariasis. *Lepr India* 1977;49(3):344-8.

OPAS/DPC/CD/288/04.8. Available at: <http://www.paho.org>. Accessed 4 June 2005.

Opromolla DV, Fleury RN. Classification of leprosy. In: Latapi F, Saul A, Rodriguez O, Malacara M, Browne S eds. *Leprosy*. Amsterdam: Excerpta Médica; 1980. p. 254-60.

PAHO. Reports from the Brazilian States: Leprosy Elimination Monitoring (LEM), 2003.

Parkash O, Sengupta U. Survival of *Mycobacterium leprae* in mononuclear phagocytes: a possible role of complement system. *Acta Leprol* 1991;7(5):375-7.

Pearson JM. The evaluation of nerve damage in leprosy. *Lepr Rev* 1982;53(2):119.

Penna GO, Martelli CM, Stefani MM, Macedo VO, Maroja MF, Chaul A. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. *An Bras Dermatol* 2005;80(5):511-22.

Pfaltzgraff RE, Bryceson A. Clinical Leprosy. In: Hastings RC, ed. *Leprosy*. Edimburg: Churchill Livingstone; 1985. p. 168-76.

Pfaltzgraff RE, Ramu G. Clinical leprosy. In Hastings RC, ed. *Leprosy*. 2^a ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 237-87.

Pimentel MI, Nery JA, Borges E, Gonçalves RR, Sarno EN. O exame neurológico inicial na hanseníase multibacilar: correlação entre a presença de nervos afetados com incapacidades presentes no diagnóstico e com a ocorrência de neurites francas. *An Bras Dermatol* 2003;78(5):561-8.

Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74(5):868-79.

Ramu G, Desikan KV. Reactions in borderline leprosy. *Indian J Lepr* 2002;74(2):115-28.

Rees R.J, McDougall AC. Airborne infection with *Mycobacterium leprae* in mice. *J Med Microbiol* 1977;10(1):63-8.

Ridel PR, Jamet P, Robin Y, Bach MA. Interleukin-1 released by blood-monocyte-derived macrophages from patients with leprosy. *Infect Immun* 1986;52(1):303-8

Ridley DS, Hilton GR. A logarithmic index of bacilli in biopsies. I. Method. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1967;35(2):184-6.

Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966;34(3):255-73

Ridley DS. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. *Bull World Health Organ* 1974;51:451-65.

Ridley DS. Reactions in leprosy. *Lepr Rev* 1969;40(2):77-81.

Roche PW, Le Master J, Butlin R. Risk factors for type 1 reactions in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1997;65(4):450-5.

Roche PW, Theuvenet WJ, Britton WJ. Risk factors for type-1 reactions in borderline leprosy patients. *Lancet* 1991;338(8768):654-7.

Sampaio EP, Caneshi JR, Nery JA, Duppre NC, Pereira GM, Vieira LM et al. Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Infect. Immun* 1995;63:1848-54.

Sampaio SP, Rivitti, EA. *Dermatologia*. 2^a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001.

Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β during leprosy reactional states. *Clin. Exp. Immunol* 1991;84:103-8.

Sarno EN, Nery JA, Garcia CG, Sampaio EP. Is pentoxifylline a viable alternative in the treatment of ENL? *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995;63(4):570-1.

Saunderson P, Gebre S, Byass P. ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. *Lepr Rev* 2000;71(3):318-24.

Saunderson P, Gebre S, Byass P. Reversal reactions in the skin lesions of AMFES patients: incidence and risk factors. *Lepr Rev* 2000;71(3):309-17.

Scollard DM, Smith T, Bhoopat L, Theetranont C, Rangdaeng S, Morens DM. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994;62(4):559-67.

Sehgal VN, Joginder, Sharma VK. Immunology of leprosy. A comprehensive survey. *Int J Dermatol* 1989;28(9):574-84.

Sehgal VN. Reactions in leprosy: clinical aspects. *Int J Dermatol* 1987;26(5):278-85.

Shepard CC. Acid-fast bacilli in nasal excretions in leprosy, and results of inoculation of mice. *Am J Hyg* 1960;71:147-57.

Silva CL, Foss NT. Tumor necrosis factor in leprosy patients. *J infect Dis* 1989;159:787-9.

Souza, MC. Hanseníase borderline-lepromatosa (BL): caracterização de aspectos clínicos relacionados às reações. Dissertação (mestrado). Niterói, Brasil, 1999.

Srinivasan H, Rao KS, Shanmugam M. steroid therapy in recent nerve paralysis in leprosy. *Lepr. Ind* 1982;54:412-9.

Stefani MM, Martelli CM, Morais-Neto OL, Martelli P, Costa MB, Anadrade AL. Assessment of anti-PGL-I as a prognostic marker of leprosy reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998;66(3):356-64.

Takahashi DI, Andrade Jr HF, Wakamatsu A, Siqueira S, De Brito T. Indeterminate leprosy: histopathologic and immunohistochemical predictive parameters involved in its possible change to paucibacillary or multibacillary leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1991;59:12-9.

Talhari S, Neves RG. *Dermatologia tropical hanseníase*. 3^a ed. Manaus: Gráfica Tropical; 1997.

Tozzi BB, Basílio GD, Ventura KG, Delmaestro D, Deps PD. Dermatite esfoliativa por dapsona. Accepted for presentation in: XLI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Florianópolis-SC; 2005.

Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. *Lepr Rev* 1994;65(3):190-203.

Van Brakel WH, Khawas IB. Nerve function impairment in leprosy: an epidemiological and clinical study-Part 2: Results of steroid treatment. *Lepr Rev* 1996;67(2):104-18.

Van Brakel WH, Khawas IB. Silent neuropathy in leprosy: an epidemiological description. *Lepr Rev* 1994;65(4):350-60.

Verhagen CE, van der Pouw Kraan TC, Buffing AA, Chand MA, Faber WR, Aarden LA et al. Type 1- and type 2-like lesional skin-derived *Mycobacterium leprae*-responsive T cell clones are characterized by coexpression of IFN-gamma/TNF-alpha and IL-4/IL-5/IL-13, respectively. *J Immunol* 1998;160(5):2380-7.

Vieira LM, Nery JA, Drupree NC, Malta AM, Sarno EM. Alguns aspectos clínicos da reação tipo II em pacientes lepromatosos submetidos a poliquimioterapia. *Ans Bras Dermatol* 1993;68:383-9.

Vieira LM, Sampaio EA, Nery JA, Dppre NC, Albuquerque EC, Scheinberg MA et al. Immunological status of ENL (Erythema Nodosum Leprosum) patients: its relationship to bacterial load and levels of circulating IL-2R. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1996;38(2):103-11.

Wade HW. BCG induced activations (Editorial). *Int J Lepr* 1960;28:179-81.

White C. Sociocultural considerations in the treatment of leprosy in Rio de Janeiro, Brazil. *lepr Rev* 2002;73(4):356-65.

WHO, 1998. Who Expert Committee on Leprosy. WHO Technical Report Series, 874. Seventh Report. Geneva 1998.

WHO, 2005. www.who.int/wer

WHO, 2006. www.who.

Williams DL, Gillis TP, Booth RJ, Looker D, Watson JD. The use of a specific probe and polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae*. *J Infect Dis* 1990;162:193-200.

Wolcott RR. Erythema nodosum in leprosy. *Int J Lepr* 1947;15:380-8.

Yoder LJ. Management of reactions in Hansen disease. *Int J Lepr* 1987;45:1-7.