

Tarcio de Oliveira Silva Junior

FATORES SÓCIO-  
DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS  
ASSOCIADOS AOS QUADROS DE  
REAÇÃO HANSÊNICA

Rio de Janeiro

2020

Tarcio de Oliveira Silva Junior

FATORES SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS ASSOCIADOS AOS  
QUADROS DE REAÇÃO HANSÊNICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadores: Dr<sup>a</sup> Roberta Olmo Pinheiro e Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Itallo Collopy Junior

Rio de Janeiro

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Alane Elias Souza

Bibliotecária - CRB 7 nº 6321

S586 Silva Junior, Tarcio de Oliveira.

Fatores sócio-demográficos e clínicos associados aos quadros de reação hansênica. / Tarcio de Oliveira Silva Junior, 2020.  
54f.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2020.

Orientador: Itallo Collopy Junior.

1. Hanseníase. 2. Epidemiologia. 3. Reações hansênicas. 4. Fatores sócio-demográficos 5. Fatores clínicos I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Collopy Junior, Itallo. III. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

TARCIO DE OLIVEIRA SILVA JUNIOR

FATORES SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS ASSOCIADOS AOS  
QUADROS DE REAÇÃO HANSÊNICA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Federal do Rio de  
Janeiro, como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 14/06/2021

Banca Examinadora



---

Profº Drº Itallo Collopy Junior - (Orientador Interno)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



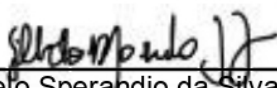
---

Drª Roberta Olmo Pinheiro - (Orientadora Externa)  
Instituto Oswaldo Cruz (IOC/FIOCRUZ)



---

Profª Drª Débora Leandro Rama Gomes - (Membro Interno)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



---

Drº Gilberto Marcelo Sperandio da Silva - (Membro Externo)  
Instituto Nacional de Infectologia (INI/FIOCRUZ)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por ter me guiado e me sustentado durante toda minha caminhada universitária, sem Ele jamais teria chegado onde cheguei.

Aos meus pais, Cida Chantre e Tarcio de Oliveira, que sempre me apoiaram, me incentivaram a construir uma carreira acadêmica, para que eu crescesse na vida, além de sempre terem lutado para me proporcionar todas as oportunidades que hoje tenho.

Aos meus irmãos, Johny Chantre e Stephanie Chantre, pela inspiração que sempre foram na minha vida, em especial na vida universitária.

Aos meus professores do IFRJ, que proporcionaram a minha construção acadêmica, com paciência, determinação, respeito e confiança no meu potencial.

Ao meus amigos que ganhei no IFRJ, pelos bons momentos, por todo crescimento que me proporcionaram ter, pela perseverança conjunta, pelas risadas, pelo carinho, e pela força nos momentos de dificuldade passados durante nossa jornada acadêmica. Levarei todos para sempre em minha vida.

À minha orientadora Roberta Olmo, por ter me proporcionado a oportunidade de ingressar na FIOCRUZ/RJ, pelo carinho, pela instrução no conhecimento científico, bem como a paciência e dedicação para a elaboração desse trabalho.

Ao CIEE/FIOCRUZ, ao PIBIC/PIBIT e CNPq, pela concessão da bolsa auxílio.

À minha querida amiga Milena Machado, que me indicou para trabalhar juntamente com ela no Ambulatório Souza Araújo/FIOCRUZ, abrindo as portas para minha entrada no FIOCRUZ, possibilitando o desenvolvimento desse trabalho, bem como a parceria e os bons momentos ao longo dos anos.

“Nada temos a temer quanto ao futuro,  
a menos que nos esqueçamos como Deus  
tem nos conduzido no passado.”

Ellen G. White

## RESUMO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa provocada pelo *Mycobacterium leprae*, provocando manifestações clínicas de caráter neurológico e dermatológico, na qual, dependendo da resposta imunológica do hospedeiro frente ao patógeno, este pode apresentar diferentes formas clínicas. Dentre os fatores que provocam dificuldades no tratamento e recuperação dos pacientes com hanseníase, estão os quadros de reação hansênica. As reações hansênicas tratam-se de processos inflamatórios exacerbados agudos provocados pela próprio sistema imunológico do indivíduo, sendo a principal causa de morbidades e danos nervosos permanentes em pacientes com hanseníase. Há dois tipos: A Reação do tipo 1, onde há aumento expressivo da imunidade celular, e a Reação do tipo 2, onde há súbito aumento da produção de citocinas de perfil celular e humoral, além de infiltrado inflamatório. Diversos fatores podem estar relacionados ao surgimento das reações hansênicas, tais como fatores sócio-demográficos e clínicos, sendo que estes possibilitam melhor compreensão e elucidação dos quadros reacionais. O objetivo desse estudo foi mapear e avaliar a ocorrência de reações hansênicas nos pacientes tratados no Ambulatório Souza Araújo/FIOCRUZ - RJ, no período de janeiro 2016 a dezembro de 2017. Realizou-se um estudo epidemiológico de caráter descritivo transversal através dos dados fornecidos em prontuários, em seguida foram realizados as análises estatísticas utilizando o Teste Qui-quadrado e o Teste Exato de Fisher. Foi observado que 39,7% dos pacientes avaliados apresentaram reações hansênicas, havendo causalidade entre os quadros reacionais e as variáveis sexo, forma clínica, GIF na alta, manifestações do primeiros sintomas, e baciloscopia, bem como entre a estratificação das reações e as variáveis idade, forma clínica, baciloscopia e prescrição de prednisona. Conclui-se que os resultados encontrados contribuem com a ampliação do conhecimento e compreensão dos fatores associados às reações hansênicas, contribuindo com medidas e ações internas na unidade de saúde, bem como o fortalecimento dos procedimentos de diagnóstico, prevenção e tratamento das reações hansênicas.

Palavras-chave: hanseníase; epidemiologia; reações hansênicas; fatores sócio-demográficos; fatores Clínicos.

## ABSTRACT

Leprosy is an infectious contagious disease caused by *Mycobacterium leprae*, causing clinical manifestations of a neurological and dermatological nature, and depending on the host's immune response to the pathogen, it can present different clinical forms. Among the factors that cause difficulties in the treatment and recovery of leprosy patients are the leprosy reaction. Leprosy reactions are acute exacerbated inflammatory processes caused by the individual's own immune system, being the main cause of morbidity and permanent nerve damage in leprosy patients. There are two types: Type 1 Reaction, where there is a significant increase in cellular immunity, and Type 2, where there is a sudden increase in the production of cytokines with a cellular profile and humoral, in addition to inflammatory infiltrate. Several factors may be related to the emergence of leprosy reactions, such as socio-demographic and clinical factors, which allow for a better understanding and elucidation of the reactional conditions. Therefore, we mapped and evaluated the occurrence of leprosy reactions in patients treated at the Souza Araújo/FIOCRUZ Clinic - RJ, from January 2016 to December 2017. An epidemiological study of a cross-sectional descriptive nature was carried out through the data provided in medical records, then statistical analyzes were performed using the Chi-square test and Fisher's exact test. It was observed that 39.7% of the evaluated patients had leprosy reactions, with causality between the reactional conditions and the variables sex, clinical form, GIF at discharge, manifestations of first symptoms, and bacilloscopy, as well as between the stratification of reactions and the variables age, clinical form, bacilloscopy and prednisone prescription. It is concluded that the results found contribute to the expansion of knowledge and understanding of the factors associated with leprosy reactions, contributing to internal measures and actions in the health unit, as well as the strengthening of procedures for diagnosis, prevention and treatment of leprosy reactions.

Keywords: leprosy; epidemiology; leprosy reactions; socio-demographic factors; clinical factors.



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS, 2016 A 2017 .....	33
TABELA 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, 2016 A 2017 .....	36
TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES QUANTO À PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE REAÇÃO HANSÊNICA, E SUA ESTRATIFICAÇÃO .....	38
TABELA 4 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM SUAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS COM PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE REAÇÃO HANSÊNICA, E SUA ESTRATIFICAÇÃO .....	40
TABELA 5 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS DAS REAÇÕES HANSÊNICAS, E SUA ESTRATIFICAÇÃO .....	44

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
1.1 HISTÓRICO DA HANSENÍASE .....	12
1.2 EPIDEMIOLOGIA .....	14
1.3 TRANSMISSÃO .....	16
1.4 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA HANSENÍASE .....	16
1.5 FORMAS CLÍNICAS E SUA SINTOMATOLOGIA .....	18
<b>1.5.1 Forma Indeterminada (I)</b> .....	19
<b>1.5.2 Forma Tuberculóide (TT)</b> .....	19
<b>1.5.3 Formas Intermediárias (BB,BL, BT)</b> .....	20
<b>1.5.4 Forma Lepromatosa (LL)</b> .....	20
1.6 DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE .....	20
1.7 TRATAMENTO DA HANSENÍASE .....	23
1.8 REAÇÕES HANSÊNICAS .....	23
<b>1.8.1 Reação do Tipo 1 ou Reação Reversa (RR)</b> .....	24
<b>1.8.2 Reação do Tipo 2 ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH)</b> .....	25
1.9 TRATAMENTO REACIONAL .....	26
1.10 DIAGNÓSTICO DE REAÇÃO HANSÊNICA .....	27
1.11 OBJETIVOS .....	29
<b>1.11.1 Objetivo Geral</b> .....	29
<b>1.11.2 Objetivos Específicos</b> .....	29
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	31
2.1 METODOLOGIA .....	31
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	32
<b>3 CONCLUSÃO</b> .....	45
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	47
<b>APÊNDICE</b> .....	54

## 1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa de caráter granulomatoso crônico que ainda possui uma significativa prevalência em nosso país. Seu agente etiológico é *Mycobacterium leprae*, um parasito intracelular obrigatório pertencente à ordem Actinomycetales, à família Mycobacteriaceae e ao gênero *Mycobacterium*, que foi identificado pela primeira vez pelo médico norueguês Gerhard Armaeur Hansen em 1873 (OMS, 2012), sendo uma bactéria que possui cerca de 2 a 8 µm, fracamente gram-positiva, que acomete principalmente tecido epitelial e nervoso, devido ao seu tropismo por esses tipos teciduais, além de ser classificado como um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) (OPROMOLLA; BAPTISTA, 2000). São encontrados preferencialmente em células de Schwann, nos nervos periféricos e, em macrófagos, invadindo essas células por meio da ligação do Glicolípido Fenólico - 1 (PGL-1), presente na parede celular da micobactéria, às células hospedeiras (NARAHASHI, 2009). O PGL-1, composto estruturalmente por um único trissacarídeo, o 3,6-di-O-metila-β-D-glicopiranosil-2,3-di-O-metila-α-L-ramnopiranosil-3-O-metila-α-L-ramnopiranosil, é um antígeno específico de *M. leprae*, sendo a primeira parte di- e trissacarídea da molécula o principal determinante antigênico (HUNTER; FUJIWARA; BRENNAN, 1982), correspondendo a cerca de 2% da massa total bacteriana. O PGL - 1 pode ser encontrado na urina, tecidos e sangue circulante dos pacientes, principalmente naqueles com a forma multibacilar da doença. O PGL-1 não apresenta reação cruzada com *M. tuberculosis* ou outras micobactérias (BLOOM, 1986; HUNTER; BRENNAN, 1981).

Além de ser muito caracterizada por apresentar manifestações no tecido epitelial de seu hospedeiro, como manchas e lesões na pele, a hanseníase é uma das doenças infectocontagiosas que apresentam maior capacidade de provocar danos neurais, levando o seu hospedeiro à incapacidades físicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; ARAÚJO, 2003). Essas manifestações provêm devido à invasão do *M. leprae* em células de Schwann, principalmente, células estas responsáveis pela síntese de mielina nos nervos do Sistema Nervoso Periférico, especificamente nos axônios dos neurônios, sendo esta estrutura responsável por aumentar a velocidade de transmissão do impulso nervoso pelo nervo, portanto, provocam assim o comprometimento dos nervos, em especial as fibras nervosas finas que apresentam menos mielina, e como estas fibras estão relacionadas à sensação de dor

(nocicepção) e sensação térmica, tais alterações são as principais manifestações neurológicas que são observadas nos pacientes com hanseníase (PIRES *et al.*, 2020). Um dado de grande relevância é que as manifestações neurológicas da hanseníase são independentes das manifestações cutâneas, portanto, mesmo que o paciente não apresente lesões de pele, o acometimento dos nervos pode vir a ocorrer (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Os bacilos apresentam maior crescimento em regiões da pele e nervos com temperaturas mais baixas, portanto, locais como cotovelos, joelhos e outros, são uns dos mais acometidos quando tratado de regiões de pele, já os nervos superficiais dos punhos, joelhos, tornozelos e outros, são os mais acometidos quando relacionado às regiões nervosas (GARBINO; HEISE; MARQUES JR, 2016).

O *M. leprae*, também conhecido como Bacilo de Hansen, não consegue ser cultivável *in vitro* devido seu tempo de multiplicação ser lento na fase logarítmica, cerca de 11 a 13 dias, porém pode ser cultivável *in vivo* em patas do *Dasypus novemcinctus*, comumente chamado de Tatu de Nove Bandas, devido à sua alta susceptibilidade imunológica e baixa temperatura corporal (30 – 35°C) que possibilitam o desenvolvimento da bactéria e, em camundongos, sendo muito dispendioso e trabalhoso (NARAHASHI, 2009).

## 1.1 HISTÓRICO DA HANSENÍASE

A hanseníase já foi conhecida como “lepra” no passado, no entanto, em função do estigma, esse termo foi proscrito. A hanseníase é uma das doenças mais antigas a acometer a humanidade. Alguns autores defendem que a doença se originou no continente africano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989), porém há aqueles que acreditam que a doença surgiu na Ásia (JOPLING; MCDOUGALL, 1991; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989). Tem-se observado que no Egito a hanseníase já era conhecida há 4300 anos a.C, por meio de achados em papiros da época de Ramsés II, e há hoje o conhecimento que em países como o Japão, Índia e China, a presença da doença nesses locais datam de 3 mil à 4 mil anos atrás (SERVIÇO NACIONAL DA LEPRO, 1960). Em um manuscrito chinês escrito por volta de 190 a.C, denominado “Remédios Secretos Completos” há uma das mais completas e autênticas descrições da sintomatologia da hanseníase (SKINSNES, 1973), denominado na época pelos chineses como “lai ping” (OPROMOLLA, 1981), onde

há o detalhamento de características presentes em pacientes com tal doença, como a perda de sensibilidade dos tecidos afetados, aparição de manchas na pele que inchavam e em seguida ulceravam, cegueira, desabamento do nariz e outros (SKINSNES, 1973).

A hanseníase já era mencionada pela Bíblia Sagrada, tanto no Novo Testamento, em trechos como Lucas 17: 11 – 19, quanto no Antigo Testamento, como em Levítico 13 e 14 (BÍBLIA SAGRADA, 1999), porém nos períodos bíblicos outras doenças de caráter semelhante também eram denominadas “lepra”, por isso muitos autores afirmam que nem sempre o sentido original era mantido pelos textos (OPROMOLLA, 1981). No período da Idade Média, houve um aumento significativo de casos no Oriente Médio e principalmente na Europa e, devido à elevada superstição e falta de conhecimento da sociedade na época, muitos pacientes eram discriminados, vítimas de preconceitos e basicamente eram retirados ou distanciados do meio social, precisando viver nos chamados “leprosários”, que eram longe de suas localidades e residências, além de terem que utilizar uma roupa distintiva que os diferenciava do resto da população sadia e sinos que indicavam sua chegada, sendo um indicativo que os outros precisavam se afastar, questões essas muito estimuladas pela Igreja Católica como forma de profilaxia (MAURANO, 1944; OPROMOLLA, 2000).

Com o passar dos anos, a hanseníase inclinava-se para seu desaparecimento na Europa, porém ainda havia focos endêmicos em locais como Ásia e África e, ainda nesse período, a hanseníase introduzia-se no “Novo Mundo” por meio dos colonizadores espanhóis, franceses e portugueses. Na América do Sul, o primeiro caso registrado foi de origem espanhola, na Colômbia, mas seu maior fator de expansão pelos territórios foi por meio do tráfico de escravos entre regiões, estados, países e cidades (SERVIÇO NACIONAL DA LEPROSA, 1960). Atualmente, em todos os países sul-americanos há presença de casos de hanseníase, porém o país de maior endemicidade é o Brasil (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2001). Em nosso país, a doença entrou por meio dos colonizadores portugueses e foi expandido por meio do tráfico de escravos, porém alguns estudiosos discutem a participação dos escravos na disseminação da doença, visto que escravos com lesões e outras morbidades aparentes não eram comprados (OPROMOLLA, 2000). Em 1600 foi notificado o

primeiro caso da doença, no estado do Rio de Janeiro, mas outros focos foram observados nos estados do Pará e Bahia (YAMANOUCHI *et al*, 1993).

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

No ano de 2018 a OMS divulgou uma pesquisa epidemiológica sobre os casos de hanseníase nas regiões globais monitoradas, na qual foram detectados 210.671 novos casos em 150 países monitorados pela OMS durante o ano de 2017, apresentando uma taxa de detecção de 2,77 casos por 100.000 habitantes, havendo um pequeno decréscimo ao compararmos com o ano de 2008, na qual foram detectados 249.007 casos novos nas regiões monitoradas. Porém, também foi detectado que em algumas regiões houve um acréscimo no número de casos novos entre os anos de 2016 e 2017, como a Região Africana com o acréscimo de 1032 novos casos e também a Região Americana que foi reportado um acréscimo de 1745 novos casos, sendo que desse total de novos casos nas Américas, 1657 novos casos foram no Brasil. A Índia, que também é um país com alta endemicidade, apresentou entre os anos de 2016 e 2017 um decréscimo de 9321 casos novos, contribuindo com a redução dos casos na Região Sudeste-asiática nesse mesmo período, na qual foi de 163.095 para 153.487 casos novos. O nosso país, de acordo a OMS, contribui com 92,3% dos casos novos de hanseníase em toda a Região Americana (OMS, 2018).

O Ministério da Saúde, no início do ano de 2020, publicou em seu Boletim Epidemiológico, que entre os anos de 2014 e 2018, foram diagnosticados no Brasil 140.578 casos novos de hanseníase, na qual dentre esses, 77.544 casos novos ocorreram no sexo masculino, o que corresponde a 55,2% do total, havendo predominância dos casos nesse sexo na maioria das faixas etárias e também nos anos. O maior número de casos novos foi observado na população pertencente à faixa etária entre 50 e 59 anos de idade, apresentando um total de 26.245 casos novos. A taxa de detecção, nesse período, foi de 13,64 novos casos para cada 100 mil habitantes, além da taxa de detecção ser maior na população masculina do que na população feminina em todas as faixas etárias, principalmente após os 20 anos, somente sendo diferente na faixa etária entre 10 e 14 anos, apresentando uma taxa de 7,40 para população masculina e de 7,62 para a feminina, porem pode-se observar que a taxa é crescente ao decorrer do aumento das faixas etárias,

chegando à taxa de 38,04 (população masculina) e 18,73 (população feminina) na faixa etária entre 70 e 79 anos, sendo uma taxa de detecção 5x maior do que é observado na faixa entre 10 e 14 anos. Nos cinco anos do estudo aqui abordado, do total de novos casos, referindo-se a raça/cor, 58,3% se autodeclararam pardos, 12,2% se declararam pretos, seguido de 24,6% que se declararam brancos, sendo a Região Sudeste e Sul as que apresentaram as maiores proporções de casos novos na população branca, correspondendo 43% e 71,4% respectivamente. Quando comparadas às outras Regiões, onde houve o maior predomínio de casos novos na raça parda. Quanto à taxa de prevalência, o Brasil, em 2018, reduziu sua taxa para 1,48 por 100 mil habitantes, quando comparada com a taxa do ano de 2009 que era igual a 1,99 por 100 mil habitantes, havendo uma redução de 26%, permanecendo no parâmetro “médio”, porém a endemicidade da hanseníase no Brasil ainda continua sendo considerada alta, mas há observação de redução de casos novos principalmente nas Regiões Sul e Sudeste. Através do estudo, observou-se que do total de casos novos registrados no ano de 2018, 77,2% dos indivíduos com hanseníase apresentaram a forma clínica multibacilar, uma crescente de 26% quando comparada ao ano de 2009, que apresentou uma taxa de 57,2% de casos multibacilares, sendo esse incremento observado em todas as regiões (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Dados preliminares mais recentes apresentados no Boletim Epidemiológico, elaborado pelo Ministério da Saúde, observaram que no ano de 2019, foram registrados 23.612 novos casos de hanseníase no Brasil, sendo que destes 1.319 (5,6%) eram menores de 15 anos de idade. Os estados que apresentaram os maiores índices de diagnóstico da doença foram no Mato Grosso, com 3.731 casos, seguido do Pará e Maranhão com mais de dois mil casos, já os estados que apresentaram os menores números de casos novos foram o Acre, Rio Grande do Sul e Roraima com menos de 100 casos novos da doença cada. No ano de 2019, do total de casos novos, 78,2% foram diagnosticados como sendo multibacilares e 21,8% como paucibacilares (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2020).

No estado do Rio de Janeiro, entre os anos de 2012 e 2016, observou-se que a taxa de detecção geral de casos novos de hanseníase foi de 7,18 por 100.000 habitantes, apresentando uma razão entre a taxa de detecção entre a população masculina e feminina de 1,2 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). No ano de 2018, o estado do Rio de Janeiro apresentou 946 novos casos de hanseníase, tendo uma

taxa de detecção de 5,63 por 100.000 habitantes, e no ano de 2019, o número de casos novos reduziu em comparação ao ano anterior, indo para 791 casos novos da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

### 1.3 TRANSMISSÃO

A transmissão do Bacilo de Hansen se dá principalmente por meio de gotículas infectadas do trato respiratório, sendo esta a principal via de entrada e eliminação da bactéria (BARTON, 1974) e, em casos mais raros, por meio de contato do bacilo com a pele não íntegra (PONTES *et al.*, 2008). Após a entrada do bacilo no organismo humano, eles se dirigem aos gânglios linfáticos e, caso o organismo do hospedeiro não consiga destruir os bacilos, dependendo de sua resposta imunológica, haverá a migração destes para a corrente sanguínea sendo disseminados para pele, nervos e/ou vísceras (HASTINGS, 1985). Estudos sugerem que seres humanos podem também ser expostos ao bacilo por meio do contato com tatus selvagens que apresentam a hanseníase-zoonótica, além de por meio de reservatórios ambientais, tais como fontes de águas (DE LIMA FONSECA *et al.*, 2017). A hanseníase é transmitida principalmente para pessoas que estão em contato constante e íntimo com pacientes das formas multibacilares da doença que não estão sendo tratados, apresentando sua sintomatologia clínica entre 3 a 7 anos após o contato com o patógeno (BARTON, 1974).

### 1.4 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA HANSENÍASE

A resposta imunológica do paciente frente ao *M. leprae* é o que irá determinar qual será a forma clínica manifestada nesse paciente, visto que uma resposta imune efetiva combinada com a baixa virulência do patógeno resulta em um menor desenvolvimento da doença (SCOLLARD *et al.*, 2006). Inicialmente, a interação entre o *M. leprae* e o organismo humano ocorre através dos receptores de reconhecimento de padrões (RRPs), que são responsáveis por reconhecerem o padrão molecular dos patógenos, presentes em macrófagos e células dendríticas (MENDONÇA *et al.*, 2008). Os RRP's mais importantes para o reconhecimento de micobactérias são os chamados Receptores Toll-like (TLRs), na qual, de acordo com a literatura, já foram observados dez tipos de TLRs, sendo que os homodímeros



TLR2 e TLR4, juntamente com os heterodímeros TLR2-TLR1, são os mais essenciais para o reconhecimento do *M. leprae* (BRIGHTBILL *et al.*, 1999). Os heterodímeros TLR2-TLR1 são mais observados em lesões das formas tuberculóides do que nas lepromatosas (KRUTZIK *et al.*, 2003). Após o reconhecimento, as células apresentadoras de antígeno (APCs), por exemplo, as células dendríticas ou macrófagos, irão fagocitar o patógeno, destruindo-o, e seguir até o linfonodo para apresentar aos linfócitos T virgens uma fração antigênica presente no complexo de histocompatibilidade principal (MHC), ao receptor TCR do linfócito, ativando os linfócitos T, também denominados células T-helper ou auxiliares.

Caso a célula apresentadora secrete a citocina IL-12, importante citocina para indução da resposta celular, o linfócito T assumirá um perfil Th1, ou seja, assumirá um resposta imune celular, produzindo INF- $\gamma$ , que induzirá nos tecidos infectados, a ativação de macrófagos, aumento de secreção de citocinas pro-inflamatórias como TNF, o fator de necrose tumoral, responsável pela formação de granulomas nas lesões e ativação macrofágica (FOSS, 1997), IL-1 $\beta$ , IL-2 e IL-6, que provocam uma ação microbicida, aumento da atividade de células NK e de linfócitos T CD8, formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs), que promovem ação microbicida intracelular, e outros, reduzindo assim o número de bacilos no organismo hospedeiro, levando a uma forma clínica inclinada para o polo mais leve do espectro da doença, o polo tuberculóide (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; MENDONÇA *et al.*, 2008). Pelo este que também apresenta ativação de células Th17 produtoras de IL-17, IL-21 e IL-22 que foram observadas, por estudos já realizados, como células T de grande capacidade protetora contra o *M. leprae*, visto que promovem destruição tecidual, inflamação, ativação macrofágica, aumento de atividade de células Th1, recrutamento de neutrófilos, aumento de secreção de IFN- $\gamma$  e inibição de IL-10 (SADHU *et al.*, 2016; BUHL *et al.*, 2015)

Caso o linfócito T for estimulado pela citocina IL-4, produzida pela célula apresentadora (APC) no momento da apresentação do antígeno, este irá assumir um perfil Th2, um perfil imunológico de resposta humoral, levando a secreção das citocinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, provocando inibição dos receptores de IL-2, ativação de linfócitos B produtores de IgE, indução de eosinofilia, bloqueio de ativação de monócitos por IFN- $\gamma$ , redução da produção de NO (Óxido Nítrico) que levaria a morte intracelular do patógeno, inibição da produção de IL-1 $\beta$  e TNF,

ativação de mastócitos, que aumentam a produção de IL-4 (FOSS, 1997), além de maior ativação de células T reguladoras (Treg). A IL-4 possui a capacidade de regular negativamente a expressão de TLR2/1, além de inibir a expressão de TLR2/1 induzida por citocinas produzidas por macrófagos, e a citocina IL10, também muito presente, apresenta potencial para inibir a liberação de citocinas induzidas por TLR2/1 mesmo não possuindo efeito de forma direta na expressão de TLR2/1, contribuindo ainda mais para o crescimento e disseminação do bacilo (KRUTZIK *et al.*, 2003). Portanto, o resultado que pode-se observar é a forte supressão da resposta celular, não havendo a eliminação da micobactéria do organismo hospedeiro, provocando uma forma clínica da hanseníase inclinada para o pólo multibacilar, o pólo lepromatoso (GOULART; PENNA; CUNHA *et al.*, 2002). Ao comparar as lesões de pacientes inclinados ao polo tuberculóide, nas lesões lepromatosas há maior presença de linfócitos CD8+ citotóxicas do que CD4+, de macrófagos altamente infectados com aparência espumosa, células Treg e maior expressão de IL-10. Os pacientes que estão nesse polo do espectro da doença possuem elevados níveis anticorpos IgM anti-PGL-1 circulantes em seu organismo, diferente do polo tuberculóide que mesmo apresentando atividade de anticorpos, não há alta efetividade na eliminação do bacilo (SALGAME *et al.*, 1992; PALERMO *et al.*, 2012).

## 1.5 FORMAS CLÍNICAS E SUA SINTOMATOLOGIA

Com o passar das décadas e com a melhor compreensão da hanseníase, a classificação da mesma se tornou cada vez mais complexa e ainda hoje é motivo de discussão e debate entre os profissionais da área. Ao longo dos anos, diversas classificações foram adotadas, como: a classificação de Danielsen e Boeck em 1848, a de Hansen e Looft em 1895, a da Conferência Internacional de “Lepra” realizada em Strasbourg em 1923, a do Congresso Internacional de “Lepra” no Cairo em 1938, a da Conferência Pan-americana no Rio de Janeiro em 1946, a do Congresso de Havana em 1948, a do Congresso Internacional de Madri em 1953, entre outros. Em 1966, Ridley e Jopling propuseram uma classificação baseada nos critérios histopatológicos, imunológicos e bacteriológicos apresentados pelos pacientes frente à bactéria, analisando as formas clínicas como um espectro, sendo as formas tuberculóide (TT) e lepromatosa (LL) como os polos do espectro e, entre eles

estariam as formas intermediárias (borderline), subdivididas em borderline-lepromatoso (BL), borderline-borderline (BB) e borderline-tuberculóide (BT), não entrando nessa classificação as formas indeterminadas (I), as reacionais e as neuríticas puras, sendo esta classificação, juntamente com a Classificação de Madri, as mais utilizadas entre os profissionais e pesquisadores da doença, porém a Classificação de Madri não leva em consideração os aspectos histológicos do paciente, mesmo que este apresente um importante papel na correlação com os aspectos imunológicos da doença (MENDONÇA *et al.*, 2008). Já em 1988, a Organização Mundial de Saúde (OMS), para fins operacionais, simplificou a classificação das formas clínicas da hanseníase como: paucibacilares (PB), que incluem as formas indeterminadas, tuberculóides, borderline-tuberculóide e formas neuríticas puras com apenas uma lesão no tronco nervoso e, multibacilares (MB), que abrangem as formas borderline-borderline, borderline-lepromatosa, lepromatosa e formas neuríticas puras com mais de duas lesões no tronco nervoso (OPROMOLLA, 2000).

### **1.5.1 Forma Indeterminada (I)**

Ocorre em indivíduos que apresentam uma resposta imune mal definida frente ao *M. leprae*, caracterizado por manchas hipocrômicas ou eritemato-hipocrômicas com alteração da sensibilidade. Geralmente apresentam poucas lesões na pele (PEREIRA *et al.*, 2012). As bordas podem ser bem ou mal definidas e as mesmas são mais secas do que a pele sã, podendo evoluir para a cura espontânea ou para outras formas clínicas, mas não leva a um comprometimento nervoso (SOUZA, 1997).

### **1.5.2 Forma Tuberculóide (TT)**

É caracterizada pela manifestação de lesões localizadas e pouco numerosas, devido à presença de resposta celular, ou seja, resposta imune de perfil Th1, e baixa carga bacilar, podendo apresentar lesões em placas ou anulares com margens papulosas, eritema ou áreas da pele com hipocromia (manchas esbranquiçadas), além de possibilitar a perda da sensibilidade nas áreas acometidas pelas lesões.

Nesta forma clínica pode haver o comprometimento dos nervos, porém de forma irregular e assimétrica (PEREIRA *et al.*, 2012).

### **1.5.3 Formas Intermediárias (BB, BL, BT)**

São formas clínicas caracterizadas pela instabilidade imunológica diante da bactéria, estando entre as formas tuberculóides e lepromatosas, apresentando aspectos clínicos que variam entre esses dois polos da doença, e geralmente apresentam baciloscopia positiva (GASCHIGNARD *et al.*, 2016). A forma BT apresenta lesões com aspecto tuberculóide, porém mais numerosas e levando ao acometimento nervoso, já a forma BL há um predomínio de lesões polimórficas com várias placas e nódulos. A forma BB apresenta lesões anulares com o centro hipocrômico ou normal, borda interna bem definida e borda externa com pouca delimitação, além de apresentar tendência de ir para ambos os polos da doença (PEREIRA *et al.*, 2012).

### **1.5.4 Forma Lepromatosa (LL)**

Existe uma grande variedade de lesões nessa forma (SAMPAIO; RIVITTI, 2008). A forma lepromatosa pode envolver difusamente diversas áreas da pele, múltiplos nervos e outros órgãos (SOUZA *et al.*, 1997). Pode apresentar lesões disseminadas na pele onde se pode identificar a presença de infiltrações com alta carga bacteriana, eritemas, possuindo limites indeterminados e de proporções simétricas. Nos locais de grande infiltração podem surgir pápulas, tubérculos, nódulos e hansenomas. Comumente há presença de rinite, pela infiltração difusa de muco. Nos olhos pode haver o espessamento dos nervos corneanos, que caso não seja tratado pode levar à cegueira, entre outros sintomas (ARAÚJO; OLIVEIRA, 2003; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

## **1.6 DIAGNÓSTICO DE HANSENÍASE**

A hanseníase é diagnosticada fundamentalmente através de avaliação epidemiológica e clínica, por meio da análise das condições de vida e história do paciente, exames neurológicos e dermatológicos, e observação de sinais e sintomas

clínicos. Porém, para a confirmação do diagnóstico é necessário o auxílio do exame laboratorial. A investigação epidemiológica é de suma importância para a busca de casos novos, descoberta de focos ativos da doença, fatores que podem estar correlacionados à doença e tentar encontrar a cadeia de transmissão do bacilo. Os sinais cardinais da hanseníase são caracterizados por espessamento dos nervos periféricos, baciloscopia positiva e lesões na pele com presença de alteração da sensibilidade. Pacientes que apresentam sintomas dermatológicos ou de danos neurais sem ou com a presença duvidosa dos sinais cardinais podem ser classificados como casos suspeitos. (SANTOS *et al.*, 2005).

No diagnóstico clínico ocorre a avaliação dermatológica e neurológica. Por meio do exame dermatológico, há procura de lesões e identificação do tempo de evolução da doença. Nesse exame, sinais como manchas hipocrômicas e eritematosas, nódulos e infiltrados são procurados. Há também a avaliação do grau de sensibilidade tátil, dolorosa e térmica das lesões, sendo de grande importância para o diagnóstico final, além de outros sintomas que podem ser observados, como: febre, edemas, artralgia, congestão nasal, ressecamento dos olhos e outros. Já no exame neurológico são avaliadas as consequências provocadas pela própria ação do bacilo ou do sistema imunológico sobre os nervos, sendo que esta análise neurológica deve ser realizada no momento do diagnóstico e na alta da poliquimioterapia, e em casos de suspeita de episódios reacionais e de casos recidivos. Há a inspeção dos olhos, membros inferiores e superiores, nariz, avaliação da força muscular e da sensibilidade, e palpação dos troncos nervosos periféricos (NEVES *et al.*, 1982).

Para a confirmação do diagnóstico de hanseníase, juntamente com o exame clínico é imprescindível a realização e análise dos resultados obtidos de exames laboratoriais. O diagnóstico laboratorial pode ser obtido através de métodos simples, como o exame histopatológico, ou através de métodos mais sofisticados, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) (SANTOS *et al.*, 2005).

Um dos métodos que mais auxilia na diferenciação das formas clínicas da hanseníase, juntamente com a clínica e análise imunológica do paciente, é o Exame Histopatológico de Nervos Periféricos e Lesões de Pele, onde nesse método é retirado um fragmento dos mesmos no qual são corados através de duas colorações possíveis: a Coloração de Wade, um método modificado da Coloração de Ziehl-Neelsen, e a coloração Hematoxilina-Eosina, em seguida é levado ao microscópio para avaliação microscópica (NEVES *et al.*, 1982).

A Baciloscopia de Linfa Cutânea é um método muito utilizado, de fácil execução e pouco custoso, na qual apresenta grande importância no diagnóstico de pacientes com classificação clínica difícil. Nesse método é coletado um raspado intradérmico de regiões como cotovelos, orelha e lesões de pele, sendo o esfregaço fixado com fogo, seguido para ser corado pela Coloração de Ziehl-Neelsen, e depois há a avaliação qualitativa e quantitativa microscópica dos bacilos. Se houver presença de bacilos, o paciente é automaticamente classificado como multibacilar, independentemente do número de lesões que o paciente apresente; se o esfregado não apresentar bacilos, o paciente não é descartado da possibilidade de apresentar a doença, pois as formas clínicas indeterminadas e inclinadas ao polo tuberculóide apresentam resultado negativo na baciloscopia de linfa (SANTOS *et al.*, 2005).

Além dos métodos descritos, há outros métodos existentes que contribuem para o diagnóstico da hanseníase, como o Teste de Mitsuda que avalia a imunidade celular do paciente, através de uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, onde nesse exame há injeção intradérmica de bacilos mortos no paciente, e após 21 a 28 dias é medida a reação. Se houver infiltrado, com formação de um nódulo ou pápula acima de 3 mm, o teste é considerado positivo. Pacientes tuberculóides apresentam a reação de Mitsuda fortemente positiva, devido à intensa atividade da imunidade celular, porém quando não há destruição bacilar, devido à uma resposta imune suprimida, não há manifestações clínicas, portanto a reação de Mitsuda é dada como negativa, típico de pacientes lepromatosos (JOB *et al.*, 1987). Já o método de Detecção de Anticorpos Anti-PGL-1 trata-se da detecção desses anticorpos por meio de testes imunoenzimáticos ou ELISA, ou através de testes imunocromatográficos (DOUGLAS; WORTH, 1984), na qual dentre eles, a imunocromatografia é mais simples, menos custosa e mais rápida para a detecção da imunoglobulina, necessitando de uma única gota do soro do paciente ou uma gota do sangue total do mesmo, possuindo alta sensibilidade e especificidade em pacientes multibacilares, como observados na literatura; porém, a taxa de detecção em paucibacilares é considerada ainda muito baixa, além de apresentar cerca de 10% de falsos positivos em regiões endêmicas (CHO *et al.*, 2001).

Outro método existente é a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), um dos métodos mais sofisticados no diagnóstico de hanseníase, onde ocorre a detecção de genes específicos de *M. leprae* presentes em seu material genético, analisados em biópsias de pele e nervo periférico, e em esfregaços cutâneos. A PCR é amplamente

utilizada, sendo realizada para diagnóstico precoce da doença, monitoramento e acompanhamento do tratamento poliquimioterápico, e avaliação subclínica de indivíduos que residem com pacientes portadores da doença ou possuem exposição constante ao bacilo, na qual apresenta sensibilidade maior que 90% em pacientes multibacilares, como apontam estudos, e sensibilidade maior que 30% em paucibacilares, apresentando como limite de detecção o equivalente ao DNA de menos de um bacilo (WICHITWECHKARN *et al.*, 1995).

## 1.7 TRATAMENTO DA HANSENÍASE

Ao longo dos anos, diversos tratamentos foram criados na tentativa de tratar os pacientes com hanseníase, mas somente na década de 50 com o uso da Dapsona que o tratamento se tornou comprovadamente eficaz; porém, com o elevado tempo de tratamento que era exigido muitos pacientes desistiam do tratamento ou se tratavam de forma irregular, levando à resistência medicamentosa que podia ocasionar uma futura ineficiência do tratamento (OMS, 2010). Em 1982, a OMS recomendou o esquema poliquimioterápico (PQT/OMS), estabelecendo a alta por cura após ser completado todo o esquema terapêutico dependendo da forma clínica que o paciente apresentava. Para os pacientes multibacilares compreendia 24 doses, em até 36 meses, de Rifampicina 600mg/mês + Clofazimina 300mg/mês (dose supervisionada) associados à Dapsona 100mg/dia + Clofazimina 50mg/dia auto-administrados (OMS, 1982), porém o longo período de tratamento dificultava a adesão à PQT. Em 1997 o Comitê de Peritos em Hanseníase realizou estudos que comprovaram a eficácia da PQT para multibacilares em 12 doses realizadas durante um período máximo de 18 meses (OMS, 1998). Já para pacientes paucibacilares o tratamento preconizado foi de 6 doses, em até 9 meses, de Rifampicina 600mg/mês (dose supervisionada) associada à Dapsona 100mg/dia auto-administrados (OMS, 1982). As características dos fármacos da PQT/OMS são:

## 1.8 REAÇÕES HANSÊNICAS

As reações hansênicas ou episódios reacionais são processos inflamatórios agudos, que ocorrem frente à evolução crônica da hanseníase, sendo provocadas

pelo próprio sistema imunológico do paciente, sendo a principal causa de morbidades e danos nervosos permanentes, podendo ocorrer antes, durante ou após o tratamento poliquimioterápico, tanto em pacientes multibacilares quanto paucibacilares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013), e geralmente seguem fatores que podem estar relacionados com o seu surgimento, como gravidez, vacinação, infecções intercorrentes, puerpério, uso de medicamentos, estresse emocional e também físico, perfil sócio-demográfico e clínico, entre outros (MENDONÇA *et al.*, 2008).

As reações ocorrem em 25 a 30% dos pacientes com hanseníase, principalmente os multibacilares que já possuem um comprometimento dos nervos, podendo levar ao agravamento do quadro do paciente (ANDRADE *et al.*, 2005). Os episódios reacionais fazem parte do grupo de fatores que dificultam o tratamento dos pacientes com hanseníase, juntamente com outros fatores como o longo período de tratamento poliquimioterápico, e devido sua grande capacidade de causar morbidades, principalmente comprometimento neural e de levar o paciente à incompreensão que a hanseníase apresenta cura (SOUZA, 2010), há uma alta necessidade de monitoramento do paciente, análise dos fatores de risco para geração de episódios reacionais por meio de estudos epidemiológicos e estudo de frequência dos episódios, para que a identificação, prevenção e tratamento das reações hansênicas ocorram mais precocemente, além de possibilitar uma compreensão melhor no momento da diferenciação dos quadros reacionais de casos recidivos da doença em pacientes que são acometidos por reações hansênicas após o tratamento (ANDRADE *et al.*, 2005). Há dois tipos de Reações Hansênicas: a Reação do Tipo 1 ou Reação Reversa (RR) e a Reação do Tipo 2 ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH).

### **1.8.1 Reação Hansênica do Tipo 1 ou Reação Reversa (RR)**

A Reação do Tipo 1 é observada como uma reação de hipersensibilidade do tipo IV ou tardia, com aumento expressivo da resposta imune celular no paciente, devido ao súbito elevação da reatividade de linfócitos T CD4+ sendo desencadeado por antígenos do *M. leprae* (RAFFE *et al.*, 2013). Além da grande presença de citocinas de perfil Th1, como IL-2, IL-1 $\beta$ , IL-12, IFN- $\gamma$  e TNF, acometendo cerca de 10% dos paucibacilares e 35% dos multibacilares (MENDONÇA *et al.*, 2008). A RR é uma das



maiores causadoras de danos neurais permanentes devido à alta expressão de TNF, que é responsável pela formação de granulomas, na qual por meio de estudos anteriormente realizados, pode-se observar que este é um dos principais causadores de danos as células de Schwann produtoras de mielina, levando à desmielinização inflamatória (DE LIMA FONSECA *et al.*, 2017). Nesse tipo de reação, há a inclinação do perfil imunológico do paciente do polo lepromatoso para o polo tuberculóide, levando assim à eliminação do bacilo, a exacerbação de lesões pré-existentes, aparecimento de mais lesões na pele, formação manchas ou placas podendo ter infiltração, edema em lesões antigas, dor e espessamento dos nervos devido à neurite, que pode levar a perda da sensibilidade ou da atividade motora no paciente (ANDRADE *et al.*, 2005).

### **1.8.2 Reação Hansênica do Tipo 2 ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH)**

O ENH é um processo inflamatório sistêmico que pode acometer e comprometer diversos órgãos, como olhos, tecido hepático, tecido esplênico, linfonodos, peritônio, testículos, articulações, tendões, músculos, ossos e rins (NERY *et al.*, 2006). Nesse quadro há uma súbita formação de nódulos eritematosos extremamente dolorosos por todo o corpo do paciente, nódulos estes formados a partir da inflamação aguda dos vasos da derme e de tecidos subcutâneos, assim como outros tecidos que há presença do bacilo (SCOLLARD *et al.*, 2006), além de sintomas sistêmicos como febre, sensibilidade óssea, hepatoesplenomegalia, e outros, podendo o ENH, bem como a neurite provocado pela reação, persistir por anos (DE LIMA FONSECA *et al.*, 2017). O aumento de imunocomplexos, que levam a semelhança do quadro reacional com a reação de hipersensibilidade do tipo III, ativação de complemento, infiltração predominantemente neutrofílica, acompanhado de neutrofilia no sangue periférico e vasculite do tecido adiposo subcutâneo, são evidentes nesse tipo reacional (KAHAWITA; LOCKWOOD, 2008). Há níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias como IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF, sendo que o TNF é uma citocina que está em elevados níveis em quadros de ENH, estando associados à Proteína C-reativa (PCR), sugerindo que o TNF promova a inflamação aguda, medida pela PCR, levando aos sintomas característicos de episódios reacionais (FOSS, 1997), porém

também são encontrados nas lesões citocinas como IL-6, IL-8 e IL-10, indicando presença de resposta humoral paralela (DE LIMA FONSECA *et al.*, 2017).

### 1.9 TRATAMENTO REACIONAL

O tratamento das reações hansênicas tem por objetivo suprimir o processo inflamatório exacerbado e suas consequências no organismo do indivíduo. Para as Reações Reversas (RR), o tratamento preconizado é a Prednisona na dose de 1 a 1,5mg/Kg/dia até a melhora clínica do paciente, com posterior redução gradual do medicamento (OMS, 2010), denominado desmame medicamentoso, devido ao *feedback* negativo na produção de cortisol provocado pela Prednisona, ao atuar na adenohipófise, reduzindo a produção de ACTH que por consequência reduz a síntese de cortisol pela glândula adrenal, portanto, efeitos como redução da pressão arterial e hipoglicemia podem vir a ser observados em pacientes que retiram abruptamente a administração da Prednisona. A Prednisona é um glicocorticoide, da classe dos Anti-inflamatórios Esteroidais, que atua reduzindo o processo inflamatório por se ligar no denominado “elemento responsivo de glicocorticóide”, no núcleo celular, provocando a redução da síntese de fosfolipase A2, reduzindo assim, a conversão de Fosfolipídios em Ácido Araquidônico, que é o substrato inicial para produção de prostaglandinas, sendo estas responsáveis pela inflamação local. Com relação aos efeitos adversos da Prednisona podemos citar: retenção de Na<sup>+</sup>, aumento do pH sanguíneo, fraqueza muscular, osteoporose, miastenia grave, úlceras pépticas, pele fina e frágil, manchas vermelhas/arroxeadas, sudorese, aumento da pressão arterial, perda de K<sup>+</sup>, perda proteica e outros efeitos (PUCKETT *et al.*, 2020).

Para casos de ENH, é usado a Talidomida na dose de 100 a 300 mg/dia dependendo da intensidade do quadro do paciente, porém devido suas altas restrições, a talidomida só é indicada para o tratamento do ENH em pacientes femininos e masculinos que não estejam em idade fértil (OMS, 2010). Esse medicamento é um derivado sintético do Ácido Glutâmico, que apresenta atividades anti-angiogênicas, imunomodulatórias e anti-inflamatórias, na qual ainda hoje não há um mecanismo de ação elucidado, porém hipóteses apontam que a Talidomida promove o aumento da produção das citocinas IL-4 e IL-5, levando a redução de linfócitos inflamatórios e de IFN- $\gamma$  (MARRIOT; MULLER; DALGLEISH, 1999),

contribuindo na redução de processos inflamatórios, outras hipóteses sugerem que este inibe a produção da IL-12 e reduz de TNF, que está muito presente em pacientes com ENH, reduzindo a migração das células inflamatórias para o local lesionado, reduzindo o processo inflamatório. Os efeitos adversos da talidomida são: má formação fetal, lesão de nervos periféricos, sonolência, relaxamento da musculatura, eventos trombóticos, constipação, redução da síntese de alguns hormônios, como o FSH, TSH, LH, e outros (GROGAN; WINSTON, 2020).

Na terapêutica das reações hansênicas também há o uso da Pentoxifilina, na qual é um derivado das xantinas, utilizado para reverter quadros inflamatórios, sendo indicado para ser evitado o uso prolongado de corticoides. Apresenta uma ação significativa no sistema imune, através do aumento da quimiotaxia e da deformidade leucocitária, inibição da atividade de linfócitos T e B e de células NK, redução da produção de IL-1 e de TNF (ZABEL; SCHADE; SCHALLAK, 1993; SAMLASKA; WINFIELD, 1994).

#### 1.10 DIAGNÓSTICO DE REAÇÃO HANSENICA

O diagnóstico dos episódios reacionais é realizado essencialmente através de avaliação clínica dos nervos e pele do paciente, exame histopatológico e análise epidemiológica (SANTOS *et al.*, 2005). Como as reações hansênicas são as principais causas de morbidades e agravamento do dano neural podendo levar ao comprometimento nervoso permanente, esta deve ser diagnosticada precocemente, visando evitar todo processo nocivo ao organismo do paciente provocado por tais quadros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013), porém devido ao despreparo dos serviços de saúde e a variação de perfil imunológico apresentado pelos pacientes, inúmeras vezes os episódios reacionais são diagnosticados tardiamente e, por serem quadros de maior complexidade, os pacientes são encaminhados a centros de referência em hanseníase (RAFFE *et al.*, 2013).

A avaliação clínica é consistida no exame dermatoneurológico, para observação da presença de manchas ou placas, infiltração, alterações de cor e edema nas lesões antigas, aparecimento de novas lesões, exacerbação de lesões pré-existentes, bem como dor ou espessamento dos nervos (neurites), característicos de quadros de Reação Hansênica do Tipo 1 (RR) (ANDRADE *et al.*, 2005) e, para o

diagnóstico de Reação Hansênica do Tipo 2 (ENH), são avaliados a presença de nódulos eritematosos dolorosos, artralgia, febre e outros sintomas sistêmicos, comprometimento de outros órgãos, dor e espessamento nos nervos, característicos dessa condição (DE LIMA FONSECA *et al.*, 2017; SCOLLARD *et al.*, 2006). O exame histopatológico é um procedimento laboratorial na qual é retirado um fragmento dos nervos periféricos e das lesões cutâneas do paciente, que posteriormente é corado pela Coloração Hematoxilina- Eosina, sendo que esta coloração é composta por dois corantes distintos com função distintas, visto que a Hematoxilina cora a cromatina dos núcleos celulares de azul-roxeados enquanto a Eosina cora outras estruturas, como fibras colágenas, tecidos conectivos e conjuntivos e material citoplasmático, permitindo a visualização das mesmas e, devido a isso, características de quadros reacionais, como infiltrado inflamatório nos tecidos nervosos periféricos, muito presente em quadros de ENH, podem ser observados, bem como granulomas epitelióides e desorganização das estruturas teciduais provocados pela exacerbação da resposta inflamatória (NEVES *et al.*, 1982).

Existem outros métodos que podem ser utilizados para o diagnóstico de reação hansênica, como através de biomarcadores, porém atualmente não há biomarcadores disponíveis que apresentam a capacidade de prever a ocorrência de um quadro reacional em pacientes recém-diagnosticados com hanseníase. Há biomarcadores relacionados a quadros inflamatórios que vem sendo utilizados objetivando o aumento da acurácia do diagnóstico de tais quadros, como a Proteína C- Reativa, Leucócitos, TNF e IFN- $\gamma$ , porém nenhum desses biomarcadores apresentam a capacidade de determinar se o paciente está em reação nem o tipo de reação apresentado (IYER *et al.*, 2007; DE CARVALHO *et al.*, 2018). Devido a isso, um estudo realizado por Gomes e colaboradores (2020) analisou a capacidade da Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL) como um biomarcador para o diagnóstico de reações hansênicas, visto que o RNL é um biomarcador já utilizado no diagnóstico de outras infecções, como pneumonia adquirida na comunidade, e também é utilizado para diagnóstico de doenças inflamatórias, como pancreatite aguda, por ser significativamente associada à inflamação sistêmica. Através dos resultados obtidos do estudo transversal, curva ROC e Área Sobre a Curva (AUC) realizada, os pesquisadores observaram que a RNL apresentava uma alta sensibilidade e especificidade para diferenciar pacientes em estados reacionais e para determinar

se um paciente está em um quadro de ENH, visto que sua sensibilidade foi de 81.0% e especificidade de 74.0%. Sendo a RNL uma ferramenta simples e de baixo custo na qual apresenta resultados promissores e progressivos no diagnóstico de quadros reacionais (GOMES *et al.*, 2020).

Entretanto, o diagnóstico das reações hansênicas ainda é uma grande dificuldade na prática clínica, visto que muitos centros de tratamento da doença, principalmente nas zonas de maior endemicidade no país, não apresentam recursos e estrutura adequada, e também não há um padrão ouro no diagnóstico dos quadros reacionais, e devido a isso, comumente as reacionais hansênicas são diagnosticados basicamente pela avaliação clínica óbvia de reação, portanto, quando as manifestações neurológicas e dermatológicas são claras indicando um episódio reacional, ou seja, quando a sintomatologia dos mesmos está avançada, fazendo com que estes apresentem maiores riscos a danos permanentes aos tecidos, além de dificultar no tratamento dos episódios (ABAKAY *et al.*, 2015). Portanto, os estudos e análises epidemiológicas são necessárias e de imensa importância para o diagnóstico, prevenção e tratamento das reações hansênicas, pois estas visam a busca de novos casos, avaliação do perfil clínico e sócio demográfico dos pacientes reacionais, análise de fatores relacionados às reações hansênicas, e outros estudos, contribuindo assim para a melhor compreensão e controle dos episódios reacionais na população acometida pela hanseníase (SANTOS *et al.*, 2005).

## 1.11 OBJETIVOS

### 1.11.1 Objetivo Geral

Mapear e avaliar a ocorrência de reações hansênicas nos pacientes tratados no Ambulatório Souza Araújo (ASA)/FIOCRUZ - Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017.

### 1.11.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a frequência dos episódios reacionais nos pacientes atendidos no ASA, no período compreendido entre 2016-2017;

- Descrever as características da reação apresentada pelos pacientes reacionais quanto ao tipo de reação hansênica, número de episódios, início do quadro, tratamento utilizado e adesão ao tratamento;
- Descrever o perfil sócio-demográfico e as características clínicas dos pacientes com reação hansênica avaliados no estudo;
- Determinar a associação entre os parâmetros sócio-demográficos e as características clínicas apresentadas pelos pacientes com a presença de reação hansênica, estratificando pelo tipo de reação apresentada;
- Determinar a associação entre as características das reações hansênicas e o tipo de reação apresentada.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de um estudo epidemiológico de caráter descritivo transversal, através do levantamento de dados presentes nos prontuários dos pacientes diagnosticados com hanseníase e que tiveram alta por cura entre os anos de 2016 e 2017 no Ambulatório Souza Araújo/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil.

A presente pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia, CAAE n° 0064.0.009.000-11.

Foram incluídos no estudo: pacientes que foram tratados e que realizaram todo o tratamento poliquimioterápico de acordo com as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS), segundo a forma clínica da hanseníase apresentada no paciente, tendo posterior alta, entre os anos de 2016 a 2017; pacientes masculinos e femininos, sendo estes maiores ou menores de 18 anos; pacientes que apresentaram qualquer forma clínica da hanseníase, ou seja, paucibacilares (BT e TT) e multibacilares (BB, BL e LL). Foram excluídos do estudo: pacientes que vieram a óbito durante o período do tratamento, pacientes que não completaram o tratamento no Ambulatório Souza Araújo, quer seja por abandono ou por transferência para outro Centro de Saúde no período do tratamento, e casos recidivos da doença.

Inicialmente realizou-se o procedimento do levantamento de todos os pacientes que seriam avaliados, ou seja, os pacientes que cumprem os critérios de inclusão para essa pesquisa. Visto que os prontuários não podem ser retirados dos arquivos do Ambulatório Souza Araújo, através de um questionário físico (**APÊNDICE A**) foram transferidos os dados pertinentes e necessários dos pacientes para a realização da pesquisa. Em seguida, tais dados foram lançados para um questionário de coleta de dados online, sendo este realizado com auxílio da ferramenta Google Forms, e um arquivo posteriormente foi criado no Microsoft Office Excel 2010 como banco de dados da pesquisa, sendo que tal metodologia trata-se de uma adaptação da metodologia padrão utilizada em estudos como este, devido ao momento e a realidade excepcional na qual atualmente estamos vivenciando, porém ambas as ferramentas atendem as necessidades que o estudo apresenta.

As proporções foram comparadas utilizando o Teste Qui-quadrado de Pearson e pelo Teste Exato de Fisher, no Programa de Estatística R, na qual foi adotado o p-valor < 0,05 para representar uma associação estatisticamente significativa.

## 2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período avaliado foram analisados 143 prontuários, sendo que desse total, 126 atendiam aos critérios de inclusão da pesquisa e 17 foram excluídos, 11 pela não conclusão do tratamento no Ambulatório Souza Araújo/FIOCRUZ (7 abandonos e 4 transferências), 1 óbito e 5 casos de recidiva da doença.

Pode-se observar que no período pesquisado, a frequência de casos novos da doença foi maior na população masculina (57,2%) em relação à feminina (42,8%), como demonstrado na **Tabela 1**, apresentando um índice que está em concordância com a literatura, como os dados informados no Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, que em sua pesquisa publicada no ano de 2020, observou que dos 140.578 casos novos de hanseníase no Brasil em 2019, 77.544 casos novos ocorreram no sexo masculino, valor correspondente a 55,2% do total (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Nos prontuários avaliados, houve um predomínio da faixa etária de 35 – 54 anos (38,9%), porém, destaca-se a presença de casos da doença em pacientes menores de idade (7,9%), indicando que sua provável exposição ao *M. leprae* foi de origem domiciliar, devido ao maior convívio com membros familiares, sendo assim um indicador de transmissão ativa da doença na população estudada (TEIXEIRA; SILVEIRA; FRANÇA, 2010).

Em relação à raça, do total de pacientes analisados, 54 se autodeclararam brancos (42,9%), seguido de 38,1% que se declararam pardos e 19% negros. Percebeu-se que a maior frequência de casos novos ocorreu na população casada (54%), seguido da população solteira, com um percentual de 34,9%. Entre os prontuários avaliados, foi possível observar que 84,1% e 90,5% dos casos, respectivamente, não relataram tabagismo e etilismo (**Tabela 1**).

Considerando as características clínicas do pacientes estudados (**Tabela 2**), constatou-se que dos 126 pacientes, 67 pacientes (53,2%) apresentaram a forma clínica paucibacilar e, 46,8% foram classificados como multibacilares. O grau de incapacidade (GIF) 0, tanto no diagnóstico quanto na alta, apresentou a maior



**Tabela 1.** Distribuição dos pacientes de acordo com as características sócio-demográficas, 2016 a 2017.

	N	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	72	57,2
Feminino	54	42,8
<b>Idade</b>		
< 17	10	7,9
18 - 34	21	16,7
35 - 54	49	38,9
55 - 64	26	20,6
65 >	20	15,9
<b>Raça</b>		
Branco	54	42,9
Negro	24	19
Pardo	48	38,1
<b>Estado Civil</b>		
Casado	68	54
Solteiro	44	34,9
Divorciado	5	4
Viúvo	9	7,1
<b>Etilismo</b>		
Sim	12	9,5
Não	114	90,5
<b>Tabagismo</b>		
Sim	20	15,9
Não	106	84,1
<b>Total</b>	126	100

Fonte: O Autor

frequência nos casos novos, correspondendo a 59,5% e 56,3%, respectivamente, demonstrando que alguns pacientes passaram a apresentar incapacidades físicas, na qual pode ser explicado pela ação do bacilo sobre o tecido nervoso periférico, ação inflamatória exacerbada provocada por eventos reacionais, ou outros. No entanto, foi possível observar um percentual significativo de pacientes que já chegaram a unidade de saúde com GIF I ou II, o que demonstra comprometimento neural (SHUMET; DEMISSIE; BEKELE, 2015). Os dados apresentados na **Tabela 2**, demonstram que não houve um aumento percentual no GIF I ou II na alta, o que

sugere que a intervenção terapêutica conseguiu controlar o dano neural nos pacientes avaliados.

Em relação à baciloscopia dos pacientes no momento do diagnóstico, 76 pacientes (60,3%) apresentaram índice baciloscópico entre 0 - 1, sendo que esta variável também apresentou maior representatividade em relação à baciloscopia na alta da poliquimioterapia, equivalente a 61,9% (78 pacientes) dos casos novos, indicando a redução da carga bacilar em alguns pacientes, levando ao aumento desse índice no momento da alta. Porém, mesmo após a alta, foi possível observar um número bastante representativo de pacientes com baciloscopia acima de 3, uma condição que é relativamente comum, uma vez que a alta é clínica, baseada na redução do número de lesões e devido ao fato de que estudos anteriores apontam uma redução na baciloscopia de 1 log/ano, o que sugere que, em muitos casos, pacientes que iniciam o tratamento com alta carga bacilar, podem levar cerca de 3 anos após o tratamento para negativarem a baciloscopia (DO NASCIMENTO; RODRIGUES, 2010). A presença de pacientes que não realizaram a baciloscopia na alta medicamentosa demonstra um reflexo negativo às recomendações do Ministério da Saúde, visto que a baciloscopia na alta medicamentosa é de imensa importância para o acompanhamento e monitoramento do paciente, já que o mesmo ainda mantém sua rotina anual de consultas, permitindo que os profissionais de saúde possam estar atentos às possibilidades da ocorrência de reações hansênicas após a alta, principalmente em pacientes com carga bacilar significativa para tal manifestação.

Com relação ao relato dos primeiros sintomas, as manifestações dermatológicas foram as mais proeminentes entre os casos novos, possuindo um percentual de 52,4%, seguido daqueles que apresentaram tanto manifestações neurológicas quanto dermatológicas, totalizando 40 pacientes (31,7%). Os casos de manifestação neurológica e os casos não informados apresentaram ambos um percentual inferior a 9%. Com relação ao aparecimento dos primeiros sintomas e o início do tratamento, 39,7% dos pacientes analisados afirmaram ter iniciado o tratamento em até 1 ano após o início dos primeiros sintomas e 23,1% entre o primeiro e o segundo ano, indicando que um percentual significativo dos pacientes buscaram a unidade de saúde nesse período. Apesar disso, deve-se ressaltar um significativo percentual de pacientes que buscou a unidade de saúde para diagnóstico e início de tratamento com mais de dois anos. Tal dado reforça a importância de estratégias de educação

em saúde que tenham impacto sobre a população na busca pelo diagnóstico e tratamento precoces, uma vez que se sabe que o atraso no diagnóstico da hanseníase leva a maior chance de desenvolvimento de deformidades e incapacidades físicas (DA SILVA *et al.*, 2019).

Quando associamos as características sócio-demográficas dos pacientes com as reações hansênicas e sua estratificação, demonstrados na **Tabela 3**, pode-se observar que a população masculina apresentou o maior índice de reação hansênica, correspondendo a 72% do total de pacientes reacionais, enquanto apenas 28% dessa população eram do sexo feminino, apresentando associação estatisticamente significativa ( $p = 0,006$ ), podendo ser esta uma característica da doença (BLATT, 2001), visto que homens apresentam uma realidade histórica negativa quanto aos seus próprios cuidados em saúde, pelo não reconhecimento de suas necessidades e negligência das mesmas (FILGUEIRA *et al.*, 2020), indo à procura de serviços médicos por meio da atenção especializada, ou seja, quando o quadro reacional já está avançado, aumentando a chances de danos significativos, principalmente no tecido nervoso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008), portanto observa-se que há necessidade que as unidades de referência no tratamento da hanseníase tenham maior atenção no cuidado a essa população, através de incentivo à manutenção da assiduidade às consultas, alertas sobre o aparecimento de episódios reacionais e suas consequências, sendo essa promoção de saúde de extrema importância, visto que a população masculina apresenta maior dificuldade de frequentar serviços de saúde em relação à feminina (SILVEIRA; DA SILVA, 2006). Porém, ao estratificarmos quanto ao tipo de reação hansênica, não houve significância estatística para essa variável. Os pacientes que compõem a faixa etária dos 35 – 54 anos de idade apresentaram o maior percentual de presença de reação, 38%. Nesta faixa etária, foi observada uma associação significativa ( $p= 0,016$ ) para o ENH, uma vez que 50% dos pacientes com ENH estavam nessa faixa etária (**Tabela 3**). Importante notar que, como há alta presença de reação hansênica em pacientes economicamente ativos, esses episódios, ao gerarem incapacidades físicas pelo

**Tabela 2.** Distribuição dos pacientes de acordo com as características clínicas, 2016 a 2017.

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Forma Clínica</b>		
PB	67	53,2
MB	59	46,8
<b>Início dos 1º Sintomas</b>		
< 1 ano	50	39,7
1 - 2 anos	29	23,1
3 anos	11	8,7
4 anos ou mais	23	18,2
Não Informado	13	10,3
<b>GIF Diagnóstico</b>		
0	75	59,5
1	33	26,2
2	16	12,7
Não Informado	2	1,6
<b>GIF Alta</b>		
0	71	56,3
1	32	25,4
2	10	7,9
Não Informado	13	10,3
<b>Manifestação dos 1º Sintomas</b>		
Neurológico	11	8,7
Dermatológico	66	52,4
Ambos	40	31,7
Não Informado	9	7,2
<b>Baciloscopia Diagnóstico</b>		
0 - 1	76	60,3
> 1 - 3 <	10	7,9
> 3 - 5 <	30	23,8
5 >	10	7,9
<b>Baciloscopia na Alta</b>		
0 - 1	78	61,9
> 1 - 3 <	8	6,3
> 3 - 5 <	30	23,8
5 >	1	0,8
Não Informado	5	4
Não Realizado	4	3,2
<b>PQT Utilizada</b>		
PQT Padrão	98	77,8
PQT Alternativa	28	22,2
<b>Total</b>	<b>126</b>	<b>100</b>

Fonte: O Autor

acometimento dos nervos periféricos, podem causar impactos negativos nos aspectos econômicos e sociais do indivíduo (IGNOTTI *et al.*, 2001), necessitando que os serviços de saúde pública tenham maior atenção à essa população, através de medidas de prevenção às reações e diagnóstico precoce, para limitar a gravidade do quadro reacional e seus prejuízos sócio-econômicos.

Ao analisarmos a variável sexo e estado civil, observa-se que ambas não apresentaram associação significativa com presença de reação hansênica ou sua estratificação, porém pode-se avaliar descritivamente que a população branca apresentou a maior incidência de reação hansênica, com 44% dos casos, e a população autodeclarada negra apresentou a menor incidência, com apenas 11 caso de reação, correspondendo 22% do total de pacientes reacionais no período analisado (**Tabela 3**). No quesito estado civil, além dos pacientes casados serem a grande maioria nos casos no período de estudo, este grupo também apresentou a maior incidência de reação hansênica, totalizando 48% dos casos reacionais, e com 52,6% dos casos com ausência de reação, seguido da população solteira com 36% e 34,2%, correspondente a casos novos com presença e ausência de reações hansênicas, respectivamente.

Não foi observada correlação entre os quadros de etilismo e tabagismo com a ocorrência de episódios reacionais, bem como sua estratificação. Porém, do total de pacientes que não apresentaram reação, 94,7% e 88,2% não eram adictos, respectivamente, ao álcool e ao tabaco. Como tais vícios podem levar danos e doenças ao organismo, desbalanços imunológicos podem vir a ocorrer, e, portanto quadros reacionais podem ser manifestados, logo, a ausência de tais condições podem contribuir para o não aparecimento de episódios reacionais na população estudada (MENDONÇA *et al.*, 2008).

Ao associarmos as características clínicas dos pacientes com os quadros reacionais, apresentados na **Tabela 4**, notou-se que 92% dos pacientes reacionais eram multibacilares, em contrapartida, os pacientes paucibacilares com ausência de quadros reacionais totalizaram 82,9% dos casos, apresentando associação estatística significativa ( $p < 0,001$ ), dados esses que corroboram com a literatura, como o estudo anteriormente realizado que demonstra uma associação estatística extrema entre a forma clínica multibacilar e os quadros reacionais, apresentando um  $p < 0,0001$  (VIEIRA; MARIANO; SILVA, 2016), além de outros estudos já realizados

**Tabela 3.** Distribuição das características sócio-demográficas dos pacientes quanto à presença ou ausência de reação hansênica, e sua estratificação.

	Reação Hansênica		p-valor	Tipo de Reação Hansênica		p-valor
	Presença (%)	Ausência (%)		ENH (%)	RR (%)	
<b>Sexo</b>						
Masculino	36 (72,0)	36 (47,4)	0,006	21 (70,0)	15 (75,0)	0,7
Feminino	14 (28,0)	40 (52,6)		9 (30,0)	5 (25,0)	
<b>Idade</b>						
< 17	3 (6,0)	7 (9,2)	0,216	3 (10,0)	0	0,016
18 - 34	13 (26,0)	8 (10,5)		8 (26,6)	5 (25,0)	
35 - 54	19 (38,0)	30 (39,5)		15 (50,0)	4 (20,0)	
55 - 64	8 (16,0)	18 (23,7)		2 (6,7)	6 (30,0)	
65 >	7 (14,0)	13 (17,1)		2 (6,7)	5 (25,0)	
<b>Raça</b>						
Branco	22 (44,0)	32 (42,1)	0,681	11 (36,7)	11 (55,0)	0,412
Negro	11 (22,0)	13 (17,1)		7 (23,3)	4 (20,0)	
Pardo	17 (34,0)	31 (40,8)		12 (40,0)	5 (25,0)	
<b>Estado Civil</b>						
Casado	28 (56,0)	40 (52,6)	0,779	14 (46,7)	14 (70,0)	0,15
Solteiro	18 (36,0)	26 (34,2)		14 (46,7)	4 (20,0)	
Divorciado	2 (4,0)	3 (4,0)		1 (3,3)	1 (5,0)	
Viúvo	2 (4,0)	7 (9,2)		1 (3,3)	1 (5,0)	
<b>Etilismo</b>						
Sim	8 (16,0)	4 (5,3)	0,062	4 (1,3)	4 (20,0)	0,697
Não	42 (84,0)	72 (94,7)		26 (88,7)	16 (80,0)	
<b>Tabagismo</b>						
Sim	11 (22,0)	9 (11,8)	0,127	4 (1,3)	7 (23,3)	0,09
Não	39 (78,0)	67 (88,2)		26 (88,7)	13 (76,7)	
<b>Total</b>	<b>50 (100)</b>	<b>76 (100)</b>		<b>30 (100)</b>	<b>20 (100)</b>	

Fonte: O Autor

apontarem que pacientes multibacilares, por apresentar baciloscopia maior do que nos casos paucibacilares e por possuir um maior comprometimento nervoso, tem maior incidência de quadros reacionais (ANDRADE *et al.*, 2005). Além disso, por meio da análise, observou-se que 100% dos pacientes reacionais paucibacilares apresentaram RR e que 100% dos pacientes ENH eram multibacilares, também havendo associação estatisticamente significativa ( $p = 0,021$ ), resultados esses que estão em concordância com a literatura, visto que estudos já demonstraram

associação significativa entre esta forma clínica e o ENH (TEIXEIRA; SILVEIRA; FRANÇA, 2010).

Aqueles que manifestaram reação hansênica e que tiveram o início dos primeiros sintomas em menos de 1 ano antes da PQT totalizaram 50% dos pacientes reacionais, valor este maior de todos os avaliados, visto que este é seguido de 14% dos casos reacionais que apresentaram os primeiros sintomas entre 1 – 2 anos antes da PQT, e quanto ao tipo de reação, pode-se observar, no âmbito descritivo, que 60% dos pacientes RR apresentaram seus primeiros sintomas menos de 1 ano antes da inicialização do tratamento poliquimioterápico, porém essa análise não apresentou associação estatística significativa.

Por meio da análise, constatou-se que 52% dos pacientes reacionais apresentaram GIF 0 no momento do diagnóstico, seguido de 28% dos casos reacionais apresentando GIF 1 no momento do diagnóstico, ao ser comparado com o grau de incapacidade avaliado no momento da alta, pode-se observar que houve uma redução de 8% no número de pacientes reacionais que apresentavam GIF 0, indo para 44% dos pacientes nessas condições, e um aumento de 2% no número de pacientes que apresentavam GIF 1, correspondendo a 30%, apresentando associação estatisticamente significativa ( $p = 0,021$ ), corroborando com dados descritos na literatura que mostram que pacientes que apresentam quadros reacionais possuem 2,4x mais chances de desenvolverem incapacidades físicas (DA SILVA *et al.*, 2019), evidenciando o que a literatura nos traz, ao relatar que as reações hansênicas levam ao maior acometimento dos nervos, gerando maiores incapacidades físicas (SOUZA, 2010; SANTOS *et al.*, 2015). Por meio da análise de frequência do grau de incapacidade, há observação de um percentual aumentado de GIF 2 em pacientes reacionais quando comparados aos pacientes sem reação, bem como o elevado percentual deste grau de incapacidade em pacientes ENH quando comparados com os pacientes RR. Também verificou-se que 65% dos pacientes RR não possuíam incapacidades físicas (GIF 0) no momento do diagnóstico, porém observa-se que houve uma redução relevante no momento da alta, onde percebe-se um maior percentual de pacientes RR com algum grau de incapacidade, visto que a RR leva à intensa atividade celular, com alta produção de citocinas de perfil Th1, com ação pró-inflamatória, levando a maior dano neural, podendo causar dor e espessamento dos nervos e, conseqüente perda sensitiva e motora (ANDRADE *et al.*, 2005), porém esta variável não apresentou associação significativa.

**Tabela 4.** Distribuição dos pacientes de acordo com suas características clínicas com presença ou ausência de reação hansênica, e sua estratificação.

	Reação Hansênica		p - valor	Tipo de Reação Hansênica		p - valor
	Presença (%)	Ausência (%)		ENH (%)	RR (%)	
<b>Forma Clínica</b>						
PB	4 (8,0)	63 (82,9)	< 0,001	0	4 (20,0)	0,021
MB	46 (92,0)	13 (17,1)		30 (100)	16 (80,0)	
<b>Início dos 1º Sintomas</b>						
< 1 ano	25 (50,0)	25 (32,9)	0,402	13 (43,3)	12 (60,0)	0,806
1 - 2 anos	10 (20,0)	19 (25,0)		7 (23,3)	3 (15,0)	
3 anos	4 (8,0)	7 (9,2)		3 (10,0)	1 (5,0)	
4 anos ou mais	5 (10,0)	18 (23,7)		4 (13,3)	1 (5,0)	
Não Informado	6 (12,0)	7 (9,2)		3 (10,0)	3 (15,0)	
<b>GIF Diagnóstico</b>						
0	26 (52,0)	49 (64,5)	0,121	13 (43,3)	13 (65,0)	0,323
1	14 (28,0)	19 (25,0)		10 (33,3)	4 (20,0)	
2	10 (20)	6 (7,9)		7 (23,3)	3 (15,0)	
Não Informado	0	2 (2,6)		0	0	
<b>GIF Alta</b>						
0	22 (44,0)	49 (64,5)	0,021	12 (40,0)	10 (50,0)	0,342
1	15 (30,0)	17 (22,4)		9 (30,0)	6 (30,0)	
2	8 (16,0)	2 (2,6)		7 (23,3)	1 (5,0)	
Não Informado	5 (10,0)	8 (10,5)		2 (6,7)	3 (15,0)	
<b>Manifestação dos 1º Sintomas</b>						
Neurológico	1 (2,0)	10 (13,2)	0,014	1 (3,3)	0	0,061
Dermatológico	22 (44,0)	44 (57,9)		10 (33,3)	12 (60,0)	
Ambos	22 (44,0)	18 (23,6)		17 (56,7)	5 (25,0)	
Não Informado	5 (10,0)	4 (5,3)		2 (6,7)	3 (15,0)	
<b>Baciloscopia Diagnóstico</b>						
0 - 1	11 (22,0)	65 (85,5)	< 0,001	30 (100)	20 (100)	< 0,001
> 1 - 3 <	8 (16,0)	2 (2,6)		2 (6,7)	6 (30,0)	
> 3 - 5 <	22 (44,0)	8 (10,5)		17 (56,6)	5 (25,0)	
5 >	9 (18,0)	1 (1,4)		9 (30)	0	
<b>Baciloscopia na Alta</b>						
0 - 1	15 (30,0)	63 (82,9)	< 0,001	1 (3,3)	14 (70,0)	< 0,001
> 1 - 3 <	5 (10,0)	3 (4,0)		3 (10,0)	2 (10,0)	
> 3 - 5 <	25 (50,0)	5 (6,6)		23 (76,7)	2 (10,0)	
5 >	0	1 (1,3)		0	0	
Não Informado	4 (8,0)	1 (1,3)		2 (6,7)	2 (10,0)	
Não Realizado	1 (2,0)	3 (3,9)		1 (3,3)	0	
<b>PQT Utilizada</b>						
PQT Padrão	36 (72,0)	62 (81,6)	0,206	20 (66,7)	16 (80,0)	0,304
PQT Alternativa	14 (28,0)	14 (18,4)		10 (33,3)	4 (20,0)	
<b>Total</b>	<b>50 (100)</b>	<b>76 (100)</b>		<b>30</b>	<b>20</b>	

Fonte: O Autor



Notou-se que em relação à baciloscopia no diagnóstico do paciente, 44% dos casos reacionais possuíam índice baciloscópio entre 3 – 5, e no momento da alta, 50% dos pacientes com reação hansênica possuíam esta faixa baciloscópio, ambas apresentando associação estatística significativa ( $p < 0,001$ ), estando de acordo com a literatura, onde é demonstrado que a alta carga baciloscópio do paciente pode aumentar o índice de reações hansênicas durante a poliquimioterapia (ANTUNES *et al.*, 2016). Em contraste, aqueles que relataram baciloscopia entre 0 – 1, principalmente paucibacilares, constataram 85,5% com ausência de quadros de reação hansênica, igualmente no momento da alta, onde dos que não apresentaram quadros reacionais 82,9% apresentavam baciloscopia entre 0 – 1, também apresentando significância estatística, constatando que a carga bacilar possui relação com o aparecimento dos episódios reacionais nos pacientes, assim como é demonstrado por meio de estudos já realizados que ressaltam que a redução da baciloscopia promove a redução da chance da manifestação de episódios reacionais (GUERRA *et al.*, 2004).

Quanto à estratificação, observa-se que há uma correlação positiva ( $p < 0,001$ ) entre o tipo de reação hansênica e o índice baciloscópio (IB) na alta e também no diagnóstico, onde encontramos um maior percentual de pacientes com RR apresentando baciloscopia entre 0 – 1, tanto no diagnóstico quanto na alta medicamentosa, 45% e 70%, respectivamente. Em contrapartida, os pacientes com quadros de ENH, o predomínio, tanto na alta quanto no diagnóstico, foi de pacientes com baciloscopia entre 3 – 5, visto que 56,6% e 76,7% desses pacientes estavam em tal faixa, no diagnóstico e na alta, respectivamente. Tais resultados estão em concordância com outros estudos realizados, onde foram observadas associações significativas ENH e o índice baciloscópio acima de 3 (TEIXEIRA; SILVEIRA; FRANÇA, 2010; SAUNDERSON *et al.*, 2000), visto que nessa pesquisa observou-se que mais de 75% dos pacientes com ENH apresentavam baciloscopia acima de 3, em ambos os momentos (diagnóstico e alta).

Com relação à poliquimioterapia (PQT) padrão ou alternativa, pode-se avaliar que não houve associação estatística entre os quadros reacionais e o tipo de poliquimioterapia utilizada pelos pacientes, porém através da análise descritiva observa-se que a incidência de reação hansênica nos pacientes que fizeram uso da PQT Padrão é mais alta, assim como entre a ausência de reação, com 72% e 81,6%, respectivamente, sendo este também de maior incidência entre os casos de ENH e

RR, com 66,7% e 80%, respectivamente, na qual utilizava o tratamento padrão (**Tabela 4**).

Por meio da **Tabela 5** pode-se avaliar do total de casos novos no período estudado, 39,7% apresentaram episódios de reação hansênica e 60,3% não apresentaram tais quadros. Daqueles que tiveram reações hansênicas, 20 casos foram de Reação Reversa (RR), correspondendo a 40%, enquanto os casos de Eritema Nodoso Hansênico (ENH), que foram de maior predominância, corresponderam a 60% dos casos reacionais. A maior incidência dos episódios reacionais foi observado durante o tratamento poliquimioterápico, totalizando 68% dos casos, o que pode ser explicado pela intensa ativação do sistema imunológico decorrente do *killing* micobacteriano e o espalhamento antigênico (TEIXEIRA; SILVEIRA; FRANÇA, 2010; ANTUNES *et al.*, 2016). Entre os pacientes que apresentaram reação durante o tratamento, 44% apresentaram reação hansênica nas 6 primeiras doses da PQT, o que corrobora com dados da literatura que demonstram que as reações ocorrem no início do tratamento ou nos 6 primeiros meses, devido à liberação de antigênica pela morte da bactéria (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; ANTUNES *et al.*, 2016). Levando em consideração que 92% dos pacientes reacionais analisados eram multibacilares, a morte de bacilos torna-se maior, aumentando a liberação de antígenos, levando à verificação de elevada incidência de reação nessa população. Quanto à estratificação, notou-se que dos pacientes ENH, 40% apresentaram reação entre a 1ª e a 6ª doses, seguido de 26,7% que apenas apresentaram a reação após a PQT, enquanto nos pacientes RR observa-se 50% que apresentaram reação entre 1ª e a 6ª e 25%, entre 6ª e a 12ª meses, porém tais resultados não apresentaram causalidade.

No tocante à adesão ao tratamento reacional, foi observado que todos os pacientes reacionais aderiram ao tratamento medicamentoso, tanto ENH quanto RR, contribuindo, possivelmente, para a redução do agravamento do dano neural provocado pelos quadros reacionais. Esse achado é relevante uma vez que a necessidade de ser administrada uma maior quantidade de medicamentos, seus efeitos adversos e o longo período de tratamento, tornam-se fatores para que muitos pacientes reacionais, principalmente os multibacilares, não aceitem o tratamento reacional, que por sua vez, pode contribuir para o abandono da poliquimioterapia da hanseníase (ABRAÇADO; CUNHA; XAVIER, 2015).

Entre os pacientes que apresentaram reação, 50% apresentaram somente 1 episódio reacional, 34% 2 episódios e, 16%, 3 ou mais episódios reacionais. Não foi observada relação causal entre os tipos de reação e o número de episódios reacionais, mas pode-se observar descritivamente que aqueles que manifestaram apenas 1 episódio reacional, foram de maior predominância na estratificação, onde percebe-se que 43,3% e 60% dos mesmos apresentaram ENH e RR, respectivamente; porém, um dado interessante a ser notado entre a população que apresentou 3 episódios ou mais é que dentre esses, 87,5% apresentaram ENH (pacientes esses que correspondem a 23,3% do total de pacientes com ENH).

Quanto aos medicamentos utilizados para tratamento das reações hansênicas, a prednisona foi a mais prescrita, correspondendo 44% das prescrições, a talidomida, indicada para casos de ENH, correspondeu a 12% das prescrições, as combinações medicamentosas mais prescritas foram Pentoxifilina + Talidomida + Prednisona e Prednisona + Talidomida, ambas correspondendo 18% do total de pacientes reacionais, dados esses que corroboram com a literatura, onde foi visto que a prednisona, tanto sozinha quanto combinada com outros fármacos, possui a maior frequência de ser prescrita aos pacientes reacionais, também devido a contraindicação do uso de talidomida em pacientes, em especial do sexo feminino, em idade fértil (OMS, 2010), além de confirmar que há uma elevada dificuldade na conduta terapêutica no tratamento dos quadros reacionais, por serem deveras complexo, justificando assim a presença de diversas combinações medicamentosas para reversão de tais quadros (TEIXEIRA; SILVEIRA; FRANÇA, 2010).

Contudo nota-se que há relação estatística significativa entre os medicamentos prescritos e os tipos de reação hansênica ( $p < 0,001$ ), onde observa-se que 90% dos pacientes com RR receberam a prednisona isolada, mostrando que para tais quadros apenas o fármaco torna-se necessário e eficaz para a terapêutica do paciente, em contrapartida, observa que a talidomida isolada somente foi prescrita para os pacientes com ENH, porém em relação ao total de pacientes com ENH, apenas 20% administraram talidomida isolada, enquanto 53,4% utilizaram-na combinada com outros medicamentos, indicando a dificuldade já relatada sobre a conduta terapêutica para as reações hansênicas, porém em destaque aos quadros de ENH.

**Tabela 5.** Distribuição dos pacientes de acordo com as características das Reações Hansênicas, e sua estratificação.

	N°	%	Tipo de Reação Hansênica		p - valor
			ENH (%)	RR (%)	
<b>Presença de Reação Hansênica</b>					
Sim	50	39,7	0	0	
Não	76	60,3	0	0	
<b>Tipo de Reação Hansênica</b>					
ENH	30	60	0	0	
RR	20	40	0	0	
<b>Início do Quadro Reacional</b>					
Antes da 1ª dose	6	12	3 (10,0)	3 (15,0)	0,572
1ª - 6ª dose	22	44	12 (40,0)	10 (50,0)	
7ª - 12ª dose	12	24	7 (23,3)	5 (25,0)	
Após a PQT	10	20	8 (26,7)	2 (10,0)	
<b>Adesão ao Tratamento</b>					
Sim	50	100	30 (100)	20 (100)	0,157
Não	0		0	0	
<b>N° de Episódios Reacionais</b>					
1	25	50	13 (43,3)	12 (60,0)	0,213
2	17	34	10 (33,3)	7 (35,0)	
3 ou mais	8	16	7 (23,3)	1 (5,0)	
<b>Medicações Prescritas</b>					
Prednisona (PDN)	22 (100)	44	4 (13,2)	18 (90,0)	< 0,001
Talidomida (TAL)	6 (100)	12	6 (20,0)	0	
Pentoxifilina (PTX)	0	0	0	0	
PDN +TLD + PTX	9 (100)	18	8 (26,7)	1 (5,0)	
PDN + TLD	9 (100)	18	8 (26,7)	1 (5,0)	
PDN + PTX	2 (100)	4	2 (6,7)	0	
TAL + PTX	2 (100)	4	2 (6,7)	0	
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>20</b>	

Fonte: O Autor

### 3 CONCLUSÃO

Através dos dados obtidos por meio dessa pesquisa, pode-se concluir que, no período correspondente aos anos de 2016 a 2017, 39,7% dos casos novos de hanseníase atendidos no ASA, apresentaram reação hansênica, demonstrando um valor um pouco acima da média padrão de ocorrência de episódios reacionais entre indivíduos com a doença. Os pacientes reacionais eram predominantemente do sexo masculino, casados, cor branca, faixa etária de 35 – 54 anos, e caracterizados clinicamente por serem pacientes multibacilares, com GIF 0, início dos primeiros sintomas em menos de 1 ano antes do início da PQT, baciloscopia entre 3 – 5, sendo que apenas as variáveis sexo, forma clínica, GIF na alta, manifestações do primeiros sintomas e baciloscopia, tanto no diagnóstico quanto na alta, apresentaram relação estatística significativa com a ocorrência de quadros reacionais. No tocante a estratificação das reações hansênicas, conclui-se que apenas as variáveis idade, forma clínica e baciloscopia, tanto na alta quanto no diagnóstico, apresentaram causalidade, indicando a necessidade de mais pesquisas de cunho epidemiológico sobre quadros de reação hansênica em pacientes com hanseníase.

Entre os pacientes que apresentaram episódios reacionais durante a PQT, os quadros de ENH foram os mais predominantes, com a ocorrência de apenas 1 episódio de reação hansênica e, a prednisona foi o medicamento mais prescrito para a reversão do quadro reacional, sendo este o único dos fatores reacionais que apresentaram significância estatística com quadros de reação hansênica nos pacientes.

Conclui-se também que os resultados adquiridos apresentam importante relevância para o Ambulatório Souza Araújo (ASA), visto que a unidade pode fazer uso desses dados para a melhor compreensão da condição dos pacientes reacionais atendidos, bem como para uso na construção de medidas e ações internas da unidade, como dinâmica de atendimento, controle de estoque de medicamentos, atenção farmacêutica, pesquisa interna, e outros. Além do estudo contribuir com a ampliação do conhecimento sobre as reações hansênicas, que possui ainda limitações em sua elucidação, ser fonte bibliográfica para novos estudos e pesquisas (primárias e secundárias), tanto no âmbito experimental quanto no epidemiológico, bem como possibilitar maior esclarecimento sobre os aspectos

sócio-demográficos e características clínicas associadas à ocorrência das reações hansênicas, o que, por consequência, permitirá o fortalecimento dos procedimentos de diagnóstico, prevenção e tratamento das mesmas.

## REFERÊNCIAS

- ABAKAY, O.; ABAKAY, A.; SEN, H.S.; TANRIKULU, A.C. The relationship between inflammatory marker levels and pulmonary tuberculosis severity. **Inflammation**, v. 38, n. 2, p. 691-696, 2015.
- ABRAÇADO, M.F.S; CUNHA, M.H.C.M; XAVIER, M.B. Adesão ao tratamento de hanseníase em pacientes com episódios reacionais hansênicos em uma unidade de referência. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 2, p. 23-28, 2015.
- ANDRADE, A.R.C; LEHMAN, L.F; SCHREUDER, P.A.M; FUZIKAWA, P.L . Como reconhecer e tratar reações hansênicas. **Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Belo Horizonte**, 2005. Disponível em: ≤reacoes\_hansenicas-ses.pdf≥. Acesso em: 25 mai. 2020.
- ANTUNES, D.E. *et al.* Number of leprosy reactions during treatment: clinical correlations and laboratory diagnosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 6, p. 741-745, 2016.
- ARAÚJO, MG. Leprosy in Brazil. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 36, n. 3, p. 373-82, 2003.
- ARAÚJO, R.R.D.F.; OLIVEIRA, M.H.P.O. A irregularidade dos portadores de hanseníase ao serviço de saúde. **Hansenologia International (Online)**, v. 28, n. 1, p. 71-78, 2003.
- BARTON, R.P.E. A clinical study of the nose in lepromatous leprosy. **Leprosy review**, v. 45, n. 2, p. 135-44, 1974.
- BIBLIA SAGRADA. Traduzida em português por João Ferreira de Almeida. Revista e Atualizada no Brasil. **Sociedade Bíblica do Brasil**. 2 ed. Barueri, 1999.
- BLATT, J.M. Considerações acerca dos estados reacionais do portador de hanseníase no município de Itajaí. **Saúde e Sociedade**, v. 10, n. 1, p. 55-64, 2001.
- BLOOM, B. R. Learning from leprosy: a perspective on immunology and the Third World. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 137, n. 1, p. i-x, 1986.
- BRIGHTBILL, H.D *et al.* Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. **Science**, v. 285, n. 5428, p. 732-736, 1999.
- BUHL, T. *et al.* Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 135, n. 9, p. 2198-2208, 2015.
- BÜHRER-SÉKULA, S. *et al.* Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. **Journal of clinical Microbiology**, v. 41, n. 5, p. 1991-1995, 2003.

CHO, S. *et al.* Detection of phenolic glycolipid I of *Mycobacterium leprae* in sera from leprosy patients before and after start of multidrug therapy. **Clinical and diagnostic laboratory immunology**, v. 8, n. 1, p. 138, 2001.

DA SILVA, J.S *et al.* Variáveis clínicas associadas ao grau de incapacidade física na hanseníase. **Revista Cuidarte**, v. 10, n. 1, p. 15, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.v10i1.618>. Acesso: 12 nov. 2020.

DE CARVALHO, J.C. *et al.* Phenotypic and functional features of innate and adaptive immunity as putative biomarkers for clinical status and leprosy reactions. **Microbial pathogenesis**, v. 125, p. 230-239, 2018.

DE LIMA FONSECA, A.B. *et al.* The influence of innate and adaptive immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. **Infectious diseases of poverty**, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2017.

DO NASCIMENTO, M.S; RODRIGUES, Z.L. O Lacen e a importância dos dados laboratoriais de baciloscopias para confirmação do diagnóstico, classificação de casos, acompanhamento e alta do paciente com hanseníase. **Revista Intersaberes**, v. 5, n. 10, p. 285-312, 2010.

DOUGLAS, J.T.; WORTH, R.M. Field evaluation of an ELISA to detect antibody in leprosy patients and their contacts. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 52, n. 1, p. 26-33, 1984.

FARAJ, A. *et al.* Drug effect of clofazimine on persisters explains an unexpected increase in bacterial load in patients. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 64, n. 5, 2020.

FILGUEIRA, A.A. *et al.* Relação da saúde bucal com reações hansênicas em município hiperendêmico para hanseníase. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 28, n. 1, p. 44-55, 2020.

FOSS, N.T. Aspectos imunológicos da hanseníase. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 30, n. 3, p. 335-339, 1997.

GARBINO, J.A; HEISE, C.O; MARQUES JR, W. Assessing nerves in leprosy. **Clinics in dermatology**, v. 34, n. 1, p. 51-58, 2016.

GASCHIGNARD, J *et al.* Pauci-and multibacillary leprosy: two distinct, genetically neglected diseases. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 5, p. e0004345, 2016.

GOMES, L.T *et al.* Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with leprosy reactions. **Heliyon**, v. 6, n. 2, p. e03369, 2020.

GOULART, I.M.B; PENNA, G.O; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 363-375, 2002.



GROGAN, D.P; WINSTON, N.R. **Thalidomide**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

GUERRA, J.G *et al*. Avaliação de série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e tratamento instituído nos serviços de saúde. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 5, p. 384-390, 2004.

HUNTER, S.W.; BRENNAN, P.J. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. **Journal of bacteriology**, v. 147, n. 3, p. 728, 1981.

HUNTER, S.W.; FUJIWARA, T; BRENNAN, P.J. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 257, n. 24, p. 15072-15078, 1982.

HASTINGS, R.C. **Leprosy**. Edinburgh: Ed. Churchill Livingstone, 1985.

IGNOTTI, E. *et al*. Estudo da adesão ao tratamento da hanseníase no município de Duque de Caxias-Rio de Janeiro:" abandonos ou abandonados". **Hansen. Inc**, v. 26, n. 11, p. 23 – 30, 2001.

IYER, A. *et al*. Serum levels of interferon- $\gamma$ , tumour necrosis factor- $\alpha$ , soluble interleukin-6R and soluble cell activation markers for monitoring response to treatment of leprosy reactions. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 150, n. 2, p. 210-216, 2007.

JOB, C.K. *et al*. Prevalence and significance of positive Mitsuda reaction in the nine-banded armadillo (*Dasypus novemcinctus*). **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases**, v. 55, n. 4, p. 685-688, 1987.

JOPLING, W.H.; MCDOUGALL, A.C. Manual de hanseníase. **Rio de Janeiro: Livraria Atheneu**, p. 16, 1991.

KAHAWITA, I.P.; LOCKWOOD, D.N.J. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n. 4, p. 329-337, 2008.

KRUTZIK, S.R *et al*. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. **Nature medicine**, v. 9, n. 5, p. 525-532, 2003.

LYON, S; GROSSI, M.A.F. Diagnóstico e tratamento da hanseníase. In: **Hanseníase avanços e desafios**. 2014. p. 141-169.

MARRIOTT, J.B; MULLER, G.; DALGLEISH, A.G. Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent. **Immunology today**, v. 20, n. 12, p. 538-540, 1999.

MAURANO, F. História da lepra no Brasil e sua distribuição geográfica: tratado de leprologia. **Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Lepra**, v. 1, 1944.

MENDONÇA, V.A; COSTA, R.D; MELO, G.E.B.A; ANTUNES, C.M; TEIXEIRA A.L. Imunologia da hanseníase. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 83, n. 4, p. 343-350, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, Divisão Nacional de Dermatologia Comunitária. **Controle de Hanseníase: uma proposta de integração ensino-serviço**. Brasília: DNSD/NUTES; 1989. Disponível em: [≤https://pesquisa.bvsalud.org/bvsmis/resource/pt/mis-4920≥](https://pesquisa.bvsalud.org/bvsmis/resource/pt/mis-4920). Acesso em: 06 ago. 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes para Vigilância Atenção e Controle da Hanseníase**. Portaria 3.125 de 7 de Outubro de 2010. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em [≤http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/portaria\\_n\\_3125\\_hanseniose\\_2010.pdf≥](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/portaria_n_3125_hanseniose_2010.pdf). Acesso em: 21 mar. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Articulação Interfederativa. **Caderno de Diretrizes, Objetivos, Metas e Indicadores: 2013 - 2015**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: [≤https://docplayer.com.br/815983-Caderno-de-diretrizes-objetivos-metas-e-indicadores-2013-2015.html≥](https://docplayer.com.br/815983-Caderno-de-diretrizes-objetivos-metas-e-indicadores-2013-2015.html). Acesso em: 02 abr. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: Caracterização da situação epidemiológica da hanseníase e diferenças por sexo, Brasil, 2012-2016**. N° 4. V. 49. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: [≤2018-004-Hanseniose-publicacao.pdf≥](https://www.cdc.gov/hanseniose/publicacao.pdf). Acesso em: 09 abr. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: Hanseníase**. N° especial. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: [≤http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hanseniose-2020≥](http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hanseniose-2020). Acesso em: 25 abr. 2020.

NARAHASHI, K. **Efeitos Adversos a Poli quimioterapia Anti-hanseníase nos Casos Novos Da Policlínica Oswaldo Cruz-Porto Velho–Rondônia no Período de 2006-2007**. 2009. 65 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Experimental) - Universidade Federal de Rondônia (UNIR), Rondônia, 2009.

NERY, J.A.C; SALES A.M, ILLARRAMED, X; DUPPRE, N.C; JARDIM M.C; MACHADO, A.M. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais: uma abordagem prática. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 81, n. 4, p. 367-375, 2006.

NEVES, Rene Garrido et al. Análise comparativa entre o diagnóstico clínico da hanseníase e os exames histopatológicos realizados segundo os critérios da classificação de Madrid ea de Ridley-Jopling. **Hansenologia Internacional**, v. 7, n. 1, p. 8-24, 1982.

OPROMOLLA, D.V.A. **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 1981.

OPROMOLLA, D.V.A. **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000. 126p.

OPROMOLLA, D.V.A; BAPTISTA, I.M.F.D. Micobactérias. In: **Noções de Hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr.Reynaldo Quagliato, 2000. p. 7-14.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Quimioterapia da hanseníase para programas de controle: relatório de um grupo de estudos da OMS [reunião realizada em Genebra de 12 a 16 de outubro de 1981]**. Organização Mundial da Saúde, 1982. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/38984>>. Acesso em: 29 abr. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Comitê de Especialistas em Hanseníase: sétimo relatório**. Organização Mundial da Saúde, 1998. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42060>>. Acesso em: 20 mar. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Estratégia global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase: período do plano: 2011-2015**. / Organização Mundial da Saúde, 2010. Disponível em: <<http://aew.org.br/biblioteca-item/estrategia-global-aprimorada-para-reducao-adicional-da-carga-da-hansenia-se-periodo-do-plano-2011-2015/>>. Acesso em: 22 mar. de 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Registro Epidemiológico Semanal**. n. 34, p. 317–328, 2012. Disponível em:<<http://www.who.int/wer/2012/wer8734.pdf>>. Acesso em: 28 de mar. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Atualização global sobre hanseníase, 2017: reduzindo a carga de doenças devido à hanseníase (Registro Epidemiológico Semanal)**. n. 35, ed. 93, p. 445-456, 2018. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274290>>. Acesso em: 16 mai. 2020.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OPS/OMS). **Lepra al día: situación de la eliminación de la lepra en algunos países de la América Latina**. Boletín Eliminación de la Lepra de las Americas, n. 9. nov, 2001.

PALERMO, M.L *et al*. Increased expression of regulatory T cells and down-regulatory molecules in lepromatous leprosy. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 86, n. 5, p. 878-883, 2012.

PEREIRA, D. L. *et al*. Estudo da prevalência das formas clínicas da hanseníase na cidade de Anápolis-GO. **Ensaio e Ciência**, v. 16, n. 1, p. 55 – 67, 2012.

PIRES, K.L *et al*. Polineuropatia desmielinizante como manifestação inicial isolada de hanseníase. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 53, n. 1, p. 73-79, 2020.

PONTES, A.R.B; ALMEIDA, M.G.C; XAVIER, M.B; QUARESMA, J.A.S.Q; YASSUL, E.A. Detecção do DNA de Mycobacterium leprae em secreção nasal. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 61, p. 734-737, 2008.

PUCKETT, Y; GABBAR, A; BOKHARI, A.A. **Prednisone**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

RAFFE, S.F.; THAPA, M.; KHADGE, S.; TAMANG, K.; HAGGE, D.; LOCKWOOD, D.N. Diagnosis and treatment of leprosy reactions in integrated services-the patients' perspective in Nepal. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, p. e2089, 2013.

SADHU, S. *et al.* Reciprocity between regulatory T cells and Th17 cells: relevance to polarized immunity in leprosy. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 1, p. e0004338, 2016.

SALGAME, P *et al.* Evidence for functional subsets of CD4+ and CD8+ T cells in human disease: lymphokine patterns in leprosy. **Regulation and functional significance of T-cell subsets**, v. 54, p. 44-59, 1992.

SAMLASKA, C.P.; WINFIELD, E.A. Pentoxifylline. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 30, n. 4, p. 603-621, 1994.

SAMPAIO, S.A.P.; RIVITTI, E. Dermatologia. São Paulo: **Artes Médicas**. 3. ed. 1585 pp, 2008.

SANTOS, A.P.T.; ALMEIDA, G.G.; MARTINEZ, C.J.; REZENDE, C. Imunopatologia da hanseníase: aspectos clínicos e laboratoriais. **NewLab**, v. 73, p. 142-156, 2005.

SANTOS, V.S. *et al.* Clinical variables associated with disability in leprosy cases in northeast Brazil. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 9, n. 03, p. 232-238, 2015.

SAUNDERSON, P. A. U. L. *et al.* ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. **Leprosy review**, v. 71, n. 3, p. 318-324, 2000.

SCOLLARD, D.M; ADAMS, L.B; GILLIS, T.P; KRAHENBUHL, J.L; TRUMAN, R.W; WILLIAMS, D.L. The continuing challenges of leprosy. **Clinical Microbiology Reviews**, p. 338-381, 2006.

SERVIÇO NACIONAL DE LEPRA. **Manual de leprologia**. Rio de Janeiro: Departamento Nacional de Saúde, 1960.

SILVEIRA, I.R.; DA SILVA, P.R. As representações sociais do portador de hanseníase sobre a doença. **Saúde Coletiva**, v. 3, n. 12, p. 112-117, 2006.

SKINSNES, O.K. Immuno-pathology of leprosy: the century in review. Pathology, pathogenesis, and the development of classification. **Internacional Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 41, n. 3, p. 329-60, 1973.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HANSENOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Hanseníase: episódios reacionais - projeto e diretrizes**. Belo Horizonte: Associação Médica Brasileira, 2003. Disponível em: <hanseníase-episodios-reacionais.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2020.

SOUZA, C.S. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. **Medicina**, v. 30, n. 3, p. 325-334, 1997.

SOUZA, L.W.F. Reações hansênicas em pacientes em alta por cura pela poliquimioterapia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n.6, p. 737-739, 2010.

SUÁREZ, I. *et al.* The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. **Deutsches Aerzteblatt International**, v. 116, n. 43, 2019.

SHUMET, T; DEMISSIE, M; BEKELE, Y. Prevalence of disability and associated factors among registered leprosy patients in all Africa tb and leprosy rehabilitation and training centre (ALERT), Addis Ababa, Ethiopia. **Ethiopian journal of health sciences**, v. 25, n. 4, p. 313-320, 2015.

TEIXEIRA, M.A.G.; SILVEIRA, V.M.; FRANÇA, E.R. Características epidemiológicas e clínicas das reações hansênicas em indivíduos paucibacilares e multibacilares, atendidos em dois centros de referência para hanseníase, na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 3, p. 287-292, 2010.

VIEIRA, C.S.C.A; MARIANO, M.L.L; SILVA, E..M. A prevalência das deficiências físicas da hanseníase após alta medicamentosa em municípios que alcançaram a meta de eliminação. **Hansen. int**, p. 46-54, 2016.

WICHITWECHKARN, Jesdawan *et al.* Detection of Mycobacterium leprae infection by PCR. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 33, n. 1, p. 45, 1995.

YAMANOUCHI, Ana Azussa *et al.* Hanseníase e sociedade: um problema sempre atual. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, p. 396-404, 1993.

ZABEL, P.; SCHADE, F.U.; SCHLAAK, M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. **Immunobiology**, v. 187, n. 3-5, p. 447-463, 1993.

## APÊNDICE A



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

NOME: \_\_\_\_\_

REGISTRO: \_\_\_\_\_ DATA DE NASCIMENTO: \_\_/\_\_/\_\_ DATA DE

REGISTRO: \_\_/\_\_/\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

RAÇA: \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_ Kg Altura \_\_\_\_ m PA: \_\_\_\_ X \_\_\_\_ Temp \_\_\_\_ °C Pulso \_\_\_\_ bat/min.

### HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL:

Início provável dos primeiros sintomas: \_\_/\_\_/\_\_

Início do tratamento: \_\_/\_\_/\_\_ Alta: \_\_/\_\_/\_\_

Modo de manifestação dos primeiros sintomas: Neurológico ( ) Dermatológico ( ) Ambos ( )

Forma Clínica: \_\_\_\_\_

Índice Baciloscópico : \_\_\_\_\_

Índice logaritmo de biópsia no diagnóstico: \_\_\_\_\_

Índice Baciloscópico na alta da PQT: \_\_\_\_\_

Índice Baciloscópico 1 ano depois da PQT: \_\_\_\_\_

Índice logaritmo de biópsia na alta da PQT: \_\_\_\_\_

Grau de incapacidade início: \_\_\_\_\_

Grau de incapacidade alta: \_\_\_\_\_

Tempo total do tratamento em meses: \_\_\_\_\_

### HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA:

Etilismo: SIM ( ) NÃO ( ) Parou \_\_\_\_ (anos)

Tabagismo: SIM ( ) NÃO ( ) Parou \_\_\_\_ (anos)

Alergia: SIM ( ) NÃO ( )

Especificar: \_\_\_\_\_

Intolerância à algum medicamento da PQT: SIM ( ) NÃO ( )

Houve interrupção do tratamento? ( ) Sim ( ) Não

Doença Renal: SIM ( ) NÃO ( )

Doença Reumatológica: SIM ( ) NÃO ( )

Doenças Gastrointestinais: SIM ( ) NÃO ( )

Tuberculose: SIM ( ) NÃO ( )

Diabetes: SIM ( ) NÃO ( )

Hipertensão: SIM ( ) NÃO ( )

Cardiopatía: SIM ( ) NÃO ( )

Hepatite Viral: SIM ( ) NÃO ( )

HIV: SIM ( ) NÃO ( )

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

**QUADROS REACIONAIS:**

Presença de Reação Hansênica: \_\_\_\_\_

Em caso afirmativo, qual o tipo de reação?: \_\_\_\_\_

Em caso afirmativo, em que dose de PQT?: \_\_\_\_\_

Em caso afirmativo, quantos episódios apresentaram? \_\_\_\_\_

Em caso afirmativo, o paciente aderiu ao tratamento reacional? \_\_\_\_\_

Em caso afirmativo, quais medicamentos foram prescritos? \_\_\_\_\_

**MEDICAÇÕES PRESCRITAS:**

PQT MB/OMS ( ) PQT PB/OMS ( )

PQT MB/OMS/ALTERNATIVO ( ) PQT PB/OMS/ALTERNATIVO ( )

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

**SINTOMAS GERAIS:**

---

---

---

---