



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

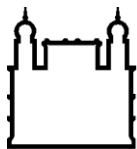
Mestrado em Medicina Tropical

**A GRAVIDADE DOS EPISÓDIOS DE REAÇÃO
REVERSA EM PACIENTES COINFECTADOS PELO
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E PELA
*MYCOBACTERIUM LEPRAE***

PEDRO JOSÉ SECCHIN DE ANDRADE

Rio de Janeiro

2013



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Medicina Tropical

PEDRO JOSÉ SECCHIN DE ANDRADE

A GRAVIDADE DOS EPISÓDIOS DE REAÇÃO REVERSA EM PACIENTES COINFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E PELA *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina no curso de Pós-graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz.

Orientadora: Profa. Dra. Euzenir Nunes Sarno

RIO DE JANEIRO

2013

**Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ – RJ**

A553 Andrade, Pedro José Secchin de

A gravidade dos episódios de reação reversa em pacientes coinfectedados pelo vírus da imunodeficiência humana e pela *mycobacterium leprae* / Pedro José Secchin de Andrade. – Rio de Janeiro, 2013.

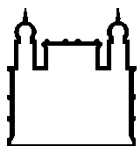
xiv, 83 f.: il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2013.

Bibliografia: f. 66-71

1. Reação tipo 1. 2. Coinfecção HIV e hanseníase. 3. Corticoide. I.
Título.

CDD 614.546



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Mestrado em Medicina Tropical

PEDRO JOSÉ SECCHIN DE ANDRADE

**A GRAVIDADE DOS EPISÓDIOS DE REAÇÃO REVERSA EM PACIENTES
COINFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E PELA
*MYCOBACTERIUM LEPRAE***

Orientadora: Profa. Dra. Euzenir Nunes Sarno

Aprovada em: 19 de dezembro de 2013

Banca Examinadora:

Dr^a. Anna Maria Sales – Revisora e Presidente – Fundação Oswaldo Cruz - RJ

Dr^a Márcia Maria Jardim Rodrigues – Fundação Oswaldo Cruz - RJ

Dr^a. Luna Azulay-Abulafia – Universidade Estadual do Rio de Janeiro - RJ

Suplentes:

Dr^a Mariana de Andrea Vilas-Boas Hacker – Fundação Oswaldo Cruz - RJ

Dr José Augusto da Costa Nery – Fundação Oswaldo Cruz - RJ

Rio de Janeiro, 19 de dezembro de 2013

Dedico este trabalho à minha família. Sem vocês nada seria possível.

Agradecimentos

Em primeiro lugar a Deus pelo seu amor incondicional e instrução em cada passo da minha vida.

Aos meus pais e irmão por sempre estarem ao meu lado.

À minha avó Arly, um exemplo de vida.

À minha namorada Sulamita pelo apoio e compreensão e à sua família pelo carinho.

Ao Felipe Dalvi pela ajuda imensurável e companheirismo.

À minha orientadora Dra. Euzenir Sarno pela ministração de ensino, incentivo e preocupação para que este trabalho terminasse da melhor forma.

À Dra. Mariana Hacker pela análise estatística e planejamento, sempre disposta a ajudar.

À Dra. Anna Sales pela revisão desta dissertação.

Ao professor Dr. José Augusto pelo auxílio no atendimento aos pacientes e ensinamentos.

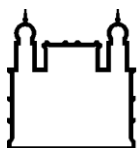
Aos funcionários do ASA pela receptividade.

Aos pacientes, sem eles nada seria possível.

Aos colegas de turma pelo carinho, em especial ao Jorlan e à Mariana França.

Ao curso de pós-graduação em Medicina Tropical do IOC e à Fundação Oswaldo Cruz.

“...Quando iam pelo caminho (os dez leprosos), eles foram curados. E, quando um deles, que era samaritano, viu que estava curado, voltou louvando a Deus em voz alta.”
(Lucas 17:14,15)



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

A GRAVIDADE DOS EPISÓDIOS DE REAÇÃO REVERSA EM PACIENTES COINFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E PELA *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

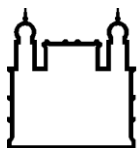
RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Pedro José Secchin de Andrade

A hanseníase e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são doenças infecciosas de importância para a saúde global, e, o Brasil é um dos poucos países onde elas ainda são endêmicas. O HIV e a *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) interagem com a imunidade celular do hospedeiro determinando as manifestações clínicas. Assim, esperava-se que pacientes coinfectedos por essas duas doenças teriam um sinergismo de alterações imunopatológicas e exuberância de sinais e sintomas dos episódios reacionais até o momento. Existem poucos estudos sobre essa coinfecção publicados na literatura. O objetivo deste trabalho foi avaliar a gravidade dos episódios de reação reversa (RR) em pacientes coinfectedos pelo vírus HIV e *M. leprae* e compará-la ao grupo controle. É um estudo analítico de coorte retrospectivo, ocorrido entre janeiro de 1996 e setembro de 2012, realizado no Ambulatório Souza Araújo (ASA) / Laboratório de Hanseníase (LAHAN) / Fiocruz-RJ, constituído pela análise dos dados revistos nos prontuários de pacientes hanseníacos e que apresentaram o primeiro episódio de reação reversa até a última dose de poliquimioterapia. Esses pacientes foram divididos em dois grupos: um de coinfectedos pelo HIV e *M. leprae* e outro grupo HIV negativo. Foram analisadas as características epidemiológicas, evolução clínica e o uso do corticoide para o tratamento desses indivíduos. As variáveis foram analisadas durante a poliquimioterapia (PQT) e entre o primeiro e último dia de uso de prednisona, o qual pode ocorrer até, no máximo, seis meses após o início da corticoterapia. Foi realizada uma análise multivariada com as variáveis de importância clínica e estatisticamente significantes entre os grupos. O total de pacientes encontrados na pesquisa foi de 31 casos HIV positivo e 67 HIV negativo. Em seguida, observou-se que no grupo controle prevaleceram os multibacilares e, nos HIV positivo, os paucibacilares. Os coinfectedos apresentaram todas as formas clínicas da hanseníase, com predomínio da forma *borderline tuberculoides* (BT) nos dois grupos. A lesão ulcerada foi encontrada apenas no grupo HIV positivo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando se observou o teste de Mitsuda entre os BT. A maioria dos coinfectedos teve o diagnóstico de hanseníase com a presença de RR e maior frequência de neurite. Apenas duas infecções oportunistas foram observadas em um paciente coinfectedo durante a corticoterapia. Na maioria dos pacientes dos dois grupos, o tratamento com prednisona durou mais de seis meses e se estendeu após o término da PQT. Os coinfectedos utilizaram mais corticoide do que o grupo controle. Na análise multivariada, observou-se que a reação reversa não foi mais grave nos pacientes coinfectedos. De um modo geral, as manifestações clínicas foram semelhantes entre os grupos, com melhora após a corticoterapia, que foi igualmente eficaz.

Palavras-chaves: Reação tipo 1, coinfecção HIV e hanseníase, corticoide.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

OSWALDO CRUZ INSTITUTE

SEVERITY OF REVERSE REACTION EPISODES IN PATIENTS CO-INFECTED WITH HUMAN IMMUNE DEFICIENCY VIRUS AND *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

ABSTRACT

MASTER'S DISSERTATION

Pedro José Secchin de Andrade

Leprosy and infection by human immunodeficiency virus (HIV) are infectious diseases of global health importance, and Brazil is one of the few countries where they are still endemic. HIV and *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) interact with the cellular immunity of the host and determine clinical manifestations. Thus, it was expected that patients co-infected with both diseases would have a synergism of immunopathological changes and exuberance of signs and symptoms of leprosy reactions. To date, there are few studies about this co-infection published in the literature. The objective of this study was to evaluate the severity of reverse reaction (RR) episodes in patients co-infected with HIV and *M. leprae* and compare it to the control group. It's an analytical retrospective cohort study between January 1996 and September 2012, performed at the Ambulatory Souza Araújo (ASA) / Leprosy Laboratory (LAHAN) / Fiocruz, RJ and consisting of data analysis based on medical records of leprosy patients who have presented the first episode of reverse reaction until the last dose of multiple drug therapy (MDT). These patients were divided into two groups: one co-infected with HIV and *M. leprae* and other HIV-negative group. We analyzed the epidemiological characteristics, clinical evolution and the use of corticosteroids to treat these individuals. Variables were analyzed during MDT and between the first and last day of prednisone, which could occur up to a maximum of six months after the initiation of corticosteroid therapy. A multivariate analysis was performed with the variables of clinical importance and statistically significant between groups. The number of patients found in this study was 31 HIV positive cases and 67 HIV negative cases. Then, it was observed that multibacillary patients prevailed in the control group, while the paucibacillary ones predominated in the HIV positive group. It was also observed that co-infected patients may submit all clinical forms of leprosy and predominantly borderline tuberculoid (BT) form in both groups. Ulcerated lesions were found only in the HIV-positive group. There was no statistical difference between groups when we observe the Mitsuda test between BT. Most co-infected patients were diagnosed with leprosy in the presence of RR and more often of neuritis. Only two opportunistic infections were observed in a co-infected patient during corticosteroid therapy. In the most of two groups, prednisone lasted for more than six months and was extended after MDT. Co-infected patients used more corticosteroids than the control group. In multivariate analysis, it was observed that the reverse reaction was not more severe in co-infected patients. In conclusion, clinical manifestations were similar in both groups, with improvement after corticosteroid therapy, which was equally effective.

Keywords: Type 1 reaction, leprosy and HIV coinfection, corticosteroids.

SUMÁRIO

RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
SUMÁRIO.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
LISTA DE FIGURAS.....	xv
LISTA DE TABELAS.....	xvi
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Justificativa.....	3
2. ASPECTOS GERAIS.....	5
2.1. Hanseníase.....	5
2.1.1. <i>Histórico da hanseníase</i>	5
2.1.2. <i>Epidemiologia</i>	8
2.1.3. <i>A doença</i>	10
2.1.4. <i>Formas da hanseníase</i>	11
2.1.5. <i>Imunopatologia</i>	15
2.1.6. <i>Estados reacionais</i>	17
2.1.7. <i>Diagnóstico</i>	19
2.1.8. <i>Tratamento</i>	23
2.2. Infecção pelo vírus HIV.....	25
2.3. Coinfecção hanseníase e vírus HIV.....	29
3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	31
4. OBJETIVOS.....	32
5. METODOLOGIA.....	33
5.1. Seleção da coorte.....	33
5.2. Rotina do Ambulatório Souza Araujo (ASA).....	34
5.3. Coleta de dados.....	34
5.3.1. <i>Avaliação epidemiológica e clínica dos pacientes</i>	34
5.3.2. <i>Avaliação clínica da gravidade do primeiro episódio de reação reversa</i>	35
5.3.3. <i>Avaliação neurofisioterápica da gravidade do primeiro episódio de RR</i>	35
5.3.4. <i>Avaliação do uso de corticoide no tratamento da reação reversa</i>	36
5.4. Análise estatística.....	37
6. RESULTADOS.....	39
6.1. Características epidemiológicas e clínicas.....	39
6.2. Aspectos clínicos da gravidade da reação reversa.....	42
6.3. Avaliação neurofisioterápica da gravidade da reação reversa.....	48
6.4. Uso de corticoide.....	51
6.5. Análise multivariada.....	52
7. DISCUSSÃO.....	55

7.1.	Aspectos epidemiológicos e clínicos	55
7.2.	Avaliação clínica da gravidade da RR	57
7.3.	Avaliação neurofisioterápica da gravidade da reação reversa	59
7.4.	Corticoterapia no tratamento da reação reversa	60
7.5.	Análise multivariada.....	63
8.	CONCLUSÃO	64
9.	REFERÊNCIAS	66
10.	ANEXOS.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC: Lamivudina

AIDS: *Acquired immunodeficiency syndrome*

AM: Amazonas

ASA: Ambulatório Souza Araújo

ATV/RTV: Atazanavir/Ritonavir

AZT: Zidovudina

BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistente

BB: *Bordeline borderline*

BCG: Bacilo de Calmette-Guérin

BL: *Borderline lepromatoso*

BT: *Borderline tuberculoide*

CCDA: Citotoxicidade celular dependente de anticorpos

CD: Marcadores de diferenciação celular

CFZ: Clofazimina

D4T: Estavudina

DDI: Didanosina

DDS: Dapsona

DP: Desvio padrão

EFVZ: Efavirenz

ELISA: *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

ENH: Eritema nodoso hansênico

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz

GI: Grau de incapacidade

GO: Goiás

HAART: *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HI: Hanseníase indeterminada

HIV: *Human Immune Deficiency Virus*

HLA: *Human leukocyte antigen*

IB: Índice Baciloscópico

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: Intervalo de confiança

IFN- γ : Interferon gama

IL: Interleucina

IOC: Instituto Oswaldo Cruz

IPEC: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

IRIS: *Immune reconstitution inflammatory syndrome*

LAHAN: Laboratório de Hanseníase

LAM: Lipoarabinomanana

LL: *Lepromatoso lepromatoso*

LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir

MB: Multibacilar

MDT: *Multiple drug therapy*

MMII: Membros inferiores

MMSS: Membros superiores

mRNA: *messenger RNA*

MS: Ministério da Saúde do Brasil

N: Número total de pacientes da amostra

NFV: Nelfinavir

NK: Célula *natural killer*

NP: Neural pura

NVP: Nevirapina

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: *Odds ratio*

p : Nível de significância

PB: Paucibacilar

PCR: *Polymerase chain reaction*

PDN: Prednisona

PGL-1: Glicopeptídeo fenólico-1

PQT: Poliquimioterapia

RFM: Rifampicina

RNI: *Reactive Nitrogen Intermediates*

ROI: *Reactive Oxygen Intermediates*

RR: Reação reversa

TDF: Tenofovir

Th1: *T helper type 1*

Th2: *T helper type 2*

TLR: Receptores do tipo *toll-like*

TNF- α : *Tumor necrosis factor alpha*

TT: *Tuberculoide tuberculoide*

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1: Iluminura catalã do século XIV mostrando o personagem bíblico Jó atingido pela hanseníase.	5
Figura 2.2: Coeficiente de prevalência de hanseníase por 10 mil habitantes nas Unidades da Federação (a) e municípios (b). Brasil – 2012..	9
Figura 2.3: Microscopia eletrônica de varredura da <i>M. leprae</i> em divisão celular..	10
Figura 2.4: Formas clínicas da hanseníase segundo a classificação de Madri.	12
Figura 2.5: Representação das formas hanseníicas de acordo com classificação de Ridley e Jopling..	14
Figura 5.1: Desenho dos estudos epidemiológico e curso clínico da hanseníase.	38
Figura 5.2: Desenho do estudo referente à avaliação do uso de corticoide.	38
Figura 6.1: Avaliação inicial e final das lesões cutâneas da reação reversa.	45
Figura 6.2: Avaliação inicial dos sinais e sintomas da reação reversa.	46
Figura 6.3: Avaliação final dos sinais e sintomas da reação reversa.	46
Figura 6.4: Placas eritematosas e descamativas em antebraço esquerdo em paciente coinfestado pela <i>M. leprae</i> e HIV.	54
Figura 6.5: Lesão ulcerada com fundo sanguinolento e placas hipercrômicas descamativas na coxa anterior direita em paciente coinfestado pela <i>M. leprae</i> e HIV.	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 6.1: Características epidemiológicas.....	40
Tabela 6.2: Formas da hanseníase.....	40
Tabela 6.3: Índice baciloscópico no início e fim da poliquimioterapia.....	41
Tabela 6.4: Mitsuda no início da poliquimioterapia.....	41
Tabela 6.5: Mitsuda no início da poliquimioterapia em pacientes BT.....	41
Tabela 6.6: Dose da poliquimioterapia em que ocorreu reação reversa.....	42
Tabela 6.7: Terapia antirretroviral dos pacientes HIV positivo.....	42
Tabela 6.8: Perfil imunológico dos pacientes HIV positivo.....	43
Tabela 6.9: Lesões cutâneas encontradas no momento da avaliação inicial e final da corticoterapia.....	44
Tabela 6.10: Número de lesões na avaliação inicial e final do tratamento de corticoide.....	45
Tabela 6.11: Média de segmentos corporais afetados.....	45
Tabela 6.12: Sinais e sintomas no momento da avaliação inicial e final da corticoterapia.....	47
Tabela 6.13: Avaliação da presença de dor neural no momento inicial e final da corticoterapia.....	48
Tabela 6.14: Avaliação do tipo de dor neural no momento inicial e final da corticoterapia.....	48
Tabela 6.15: Média de nervos espessados no momento inicial e final da corticoterapia.....	49
Tabela 6.16: Avaliação da sensibilidade no momento inicial e final da corticoterapia.....	49
Tabela 6.17: Avaliação da força muscular no momento inicial e final da corticoterapia.....	49
Tabela 6.18: Grau de incapacidade no momento inicial e final da poliquimioterapia.....	50
Tabela 6.19: Correlação do grau de incapacidade inicial e ao final da avaliação da RR.....	50
Tabela 6.20: Presença de neurite.....	50
Tabela 6.21: Avaliação do uso de corticoide.....	51
Tabela 6.22: Análise clínico-epidemiológica.....	52
Tabela 6.23: Análise do curso clínico da hanseníase em pacientes RR.....	52
Tabela 6.24: Análise do tratamento da reação reversa.....	52
Tabela 6.25: Análise do modelo final.....	53

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são doenças infecciosas de importância para a saúde global. Em 2012, foram detectados 232.857 casos novos de pacientes hanseníacos (WHO 2013a) e cerca de 35,3 milhões de pessoas vivem infectadas pelo HIV em todo mundo (WHO 2013b). Com a taxa de detecção estável para as duas doenças nos últimos anos, ressalta-se a importância de monitorar a ocorrência de coinfeção pela sua magnitude de acometimento (MS 2013a).

Durante o curso clínico da hanseníase os pacientes podem apresentar episódios de inflamação aguda associados a alterações da resposta imune, os quais são chamados de estados reacionais, podendo ser de dois tipos: reação reversa (RR) ou eritema nodoso hanseníaco (ENH). Tais reações podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento da hanseníase e são as principais causas de internação, podendo deixar sequelas neurológicas para toda a vida (Nery et al. 2006). Pouco se sabe sobre a influência do vírus HIV sobre a hanseníase e Sarno et al. (2008) mostrou que a infecção pelo HIV pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de estados reacionais, principalmente entre os paucibacilares.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil é um dos poucos países onde a hanseníase e a AIDS são endêmicas e, até o momento, não há nenhum dado na literatura sobre a prevalência e a incidência global dessa coinfeção (UNAIDS 2013). Além disso, o país também possui um papel fundamental no estudo de indivíduos coinfectados, pois, para ambas as doenças, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) oferece gratuitamente o tratamento, além de programas nacionais de controle estruturados.

O Ambulatório Souza Araújo (ASA) e o Laboratório de Hanseníase (LAHAN) do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) – Fiocruz, RJ –, apresentam uma estrutura assistencial e de diagnóstico que é referência para o tratamento e pesquisas clínica e básica em hanseníase. Adicionalmente, desde 1989, o ASA/LAHAN vem sendo Centro de Referência Nacional em Hanseníase, também, para o atendimento e pesquisa em pacientes coinfectados pelo HIV e pelo *Mycobacterium leprae*. Do total

dos pacientes atendidos no ASA/LAHAN no período de 1989 a 2011, cerca de 3,8% são coinfectados, constituindo-se uma das maiores coorte do mundo.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a gravidade dos episódios de RR em pacientes hansênicos e coinfectados pelo vírus HIV, sendo analisados a evolução clínica e o uso de corticoide para o tratamento desses indivíduos. Por ter sido desenvolvido no Centro de Referência Nacional em Hanseníase e ter umas das maiores concentrações de coinfectados no mundo, este trabalho se torna relevante diante da escassez de estudos nesse grupo de pacientes. Sendo assim, espera-se contribuir para uma melhor compreensão da base clínica da hanseníase e da AIDS para a prevenção e tratamento adequado.

1.1. Justificativa

Os estados reacionais da hanseníase são importantes problemas de saúde pública por serem as principais causas de internação dos pacientes com hanseníase e poderem deixar sequelas neurológicas irreversíveis. No entanto, apesar da comprovada relação entre a infecção pelo HIV e o desenvolvimento de reação reversa (Sarno et al. 2008), diversos aspectos clínicos envolvidos nessas reações inflamatórias permanecem obscuros nesse grupo de pacientes.

Contrariamente às expectativas iniciais, em que se esperava que a infecção pelo HIV aumentasse a prevalência de hanseníase, assim como ocorreu com outras micobacterioses, como a tuberculose (Toossi et al. 2001, Diedrich e Flynn 2011), estudos de prevalência realizados na década de 1980 e início da década de 1990 não verificaram maior susceptibilidade dos pacientes HIV positivo à hanseníase (Ustianowski et al. 2006, Ponnighaus et al. 1991). Apesar de não haver nenhum dado oficial epidemiológico sobre as coinfeções, Andrade et al. (1996) mostraram que a coinfeção é um fenômeno raro e observaram em seu estudo a prevalência da infecção do vírus HIV de 2,9 por 1.000 habitantes em pacientes hanseníacos testados voluntariamente entre 1990 e 1992, na região metropolitana do Rio de Janeiro.

Recentemente, algumas pesquisas vêm mostrando associação entre o início da terapia antirretroviral altamente potente (HAART) e o início da apresentação clínica da hanseníase, principalmente a reação reversa como manifestação da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (Sarno et al. 2008, Couppié et al. 2009, Vinay et al. 2009). Consequentemente, acreditava-se que a infecção pelo HIV pudesse exacerbar a patogênese das lesões da hanseníase tornando-as mais graves. Nos últimos anos, tem sido descrita na literatura uma série de relatos de casos de pacientes coinfectados apresentando ulceração na reação reversa (Opromolla et al. 1998, Couppié et al. 2004, Lockwood e Lambert. 2010, Talhari et al. 2010). Paralelamente a isso, espera-se também que os pacientes HIV/*M. leprae* apresentem um quadro clínico neurológico mais exuberante, pois o uso de HAART e de outras medicações comumente utilizadas por pacientes infectados pelo HIV, podem também causar neuropatia periférica.

É seguro o uso de corticosteroide para tratamento de reação reversa em pacientes infectados pelo HIV? A prednisona é a medicação de escolha para o tratamento de reação reversa (MS 2010) e no contexto da infecção pelo HIV, tem-se

demonstrado seu benefício para tratamento de tuberculose. Entretanto, recomenda-se que o uso de corticosteroide em pacientes HIV deva ser realizado de forma cautelosa, observando-se potenciais riscos de desenvolvimento de doenças oportunistas e alterações metabólicas. Até o momento não foi encontrado nenhum estudo que avaliou a segurança do uso de corticosteroide para tratamento de RR em pacientes coinfetados pelo HIV.

Embora tenha sido argumentado que a associação entre *M. leprae* e infecção por HIV pode não ter impacto sobre a saúde pública (Ustianowski et al. 2006), a verdadeira magnitude do problema ainda precisa ser elucidada. Nesse contexto, avaliou-se a gravidade dos episódios reacionais nesse grupo de pacientes quanto à necessidade de um acompanhamento especial e a segurança do uso de corticoide para tratamento de reação reversa rotineiramente pela clínica médica. Foram publicados poucos estudos analíticos para avaliação da gravidade do acometimento cutâneo e dano neural em pacientes coinfetados com RR, limitando o entendimento do seu curso clínico e suas reações.

2. ASPECTOS GERAIS

Neste capítulo serão abordados os aspectos epidemiológico, patológico e clínico da hanseníase, AIDS e coinfeção dessas duas doenças, dando um maior enfoque na hanseníase, pois é o tema central do estudo.

2.1. Hanseníase

2.1.1. Histórico da hanseníase



Figura 2.1: Iluminura catalã do século XIV mostrando o personagem bíblico Jó atingido pela hanseníase.

(Fonte: Biblioteca Nacional da França).

A hanseníase é uma das doenças mais antigas que acometem o homem. Não se sabe o certo quanto ao seu surgimento, podendo ser asiática ou africana. No passado, o termo “lepra” era designado para doenças cutâneas em geral, pois o diagnóstico era escasso e inespecífico para definir outras patologias. A doença também foi citada no livro de Levítico, como *tsaraáth*, que significa desonra, vergonha ou desgraça. A antiga lei israelita obrigava que os sacerdotes soubessem reconhecer a doença. Enquanto que os doentes eram discriminados pela sociedade, em uma época em que o isolamento era a única forma de controlar a doença (Eidt 2004).

A hanseníase tornou-se presente em todo o território europeu, disseminada principalmente por soldados infectados nas guerras, comerciantes e colonizadores, sendo mais prevalente entre os séculos X e XV (Eidt 2004). Já nas Américas, como não havia hanseníase entre os indígenas, acredita-se que a doença entrou no

continente principalmente por meio de colonizadores entre os séculos XVI e XVII, pois era difícil a negociação de escravos africanos que apresentassem lesões cutâneas (Eidt 2004).

Em 1600 foram notificados os primeiros casos da doença no Brasil, na cidade do Rio de Janeiro, onde, anos mais tarde, seria criado o primeiro local destinado a abrigar os doentes leprosos. No país, a hanseníase disseminou-se tanto pelas correntes migratórias internas, quanto pelas fronteiras limítrofes (Eidt 2004).

Em 1873, o médico norueguês Gerhard Armauer Hansen identificou o bacilo causador da hanseníase, a qual a doença foi denominada de hanseníase em homenagem ao seu descobridor (FIOCRUZ 2013).

Após a Revolução de 1930, o Ministério da Educação e Saúde criou o “modelo tripé” para eliminar a doença. Consistia em: o infectado (no leprosário), o comunicante (no dispensário) e os filhos dos infectados (no preventório). Porém, percebeu-se que os índices de cura não foram os esperados (Santos 2008).

Até a década de 1940, a doença era tratada com óleo de chaulmoogra, medicamento fitoterápico natural da Índia, que era administrado através de injeções ou por via oral. Esse medicamento, aliado ao isolamento, eram as formas de se tratar a hanseníase. Com os avanços da indústria químico-farmacêutica e o emprego da sulfona no final da década de 1940 nos infectados internados, aliado ao avanço nas pesquisas laboratoriais que priorizavam conhecer a "vida" do bacilo e as possibilidades ou não de sua sobrevivência fora do meio humano, o isolamento mostrou aos pesquisadores que não era a maneira ideal de tratamento (FIOCRUZ 2013).

No 7º Congresso Internacional de Lepra, realizado em 1958, em Tóquio, foi ratificado que não existia contágio hereditário e havia possibilidade de cura com os antibióticos e sulfas, de modo que o isolamento em leprosários não deveria ser mais recomendado como fundamental no tratamento da hanseníase.

Na década de 1980 a OMS recomendou o emprego da poliquimioterapia (PQT) no Brasil e, paralelamente a isso, começou um movimento com o intuito de minimizar o preconceito e os estigmas contidos no termo "lepra", com a doença passando a ser designada como "hanseníase", em homenagem ao médico norueguês Gerhard Armauer Hansen, que identificou o bacilo causador da doença em 1873. A PQT começou a ser implementada no Brasil em 1986 e, em 1991, foi adotada como tratamento oficialmente pelo Ministério da Saúde do país (Queiroz e Puntel 1997, Avelleira et al. 2013).

Na década de 1980, os leprosários tiveram o seu papel redefinido e muitos foram transformados em hospitais gerais, como é o caso do Hospital de Curupaiti, no Rio de Janeiro, e outros em centros de pesquisa, como é o caso do Sanatório Aymorés, que se transformou no Instituto Lauro de Souza Lima, em Bauru. Como forma de assegurar os direitos dos pacientes e atentar para o seu papel de cidadão, garantindo a sua reinserção social, foi criado o Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase (Morhan), que é um dos mais bem sucedidos movimentos sociais no Brasil, com representação no Conselho Nacional de Saúde (Queiroz e Puntel 1997).

Em 1991, a Assembléia Mundial de Saúde estabeleceu a meta de eliminar a hanseníase como problema de saúde pública até 2000. A eliminação se definiu como o alcance de uma prevalência de menos de 1 caso por 10 mil habitantes. O programa de eliminação teve êxito na distribuição de um esquema antibiótico altamente eficaz ao redor do mundo. Porém, apesar desse avanço, o coeficiente de detecção de novos casos continua estável nos países com maior taxa de endemidade para hanseníase, como Brasil e Índia. Isso sugere que a transmissão não foi controlada adequadamente somente com antibióticos e, uma nova meta de eliminação da doença foi estabelecida. No Brasil, por exemplo, a expectativa é de eliminar a doença até 2015, com o Plano Integrado de Ações Estratégicas de Eliminação da Hanseníase, Filariose, Esquistossomose e Oncocercose como Problema de Saúde Pública, Tracoma como Causa de Cegueira e Controle das Geohelmintíases.

2.1.2. Epidemiologia

O controle da hanseníase melhorou significativamente no mundo após a introdução da poliquimioterapia no início da década de 1980, juntamente com as campanhas nacionais e metas estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde. Dos 122 países em que a hanseníase era considerada um problema de saúde pública em 1985, 119 conseguiram eliminar a doença (WHO 2013c). A implementação da “Estratégia 2011-2015”, estabelecida pela OMS, prioriza principalmente a cobertura em populações carentes e em áreas de difícil acesso para oferecer o tratamento aos doentes (WHO 2013c).

A doença é endêmica nas áreas subdesenvolvidas ou em desenvolvimento da Ásia, África e América do Sul, sendo que Índia (134.752 casos), Brasil (33.303 casos) e Indonésia (18.994 casos) contribuíram com cerca de 75% dos casos novos no mundo em 2012 (WHO 2013c). De acordo com a OMS, 25 países da Região Africana, 28 da Região das Américas, 20 da Região do Mediterrâneo Oriental, 11 do Sudeste da Ásia e 31 países do Pacífico Ocidental Região ainda possuem hanseníase em seu território (WHO 2013c). A prevalência global de hanseníase no final do primeiro trimestre de 2013 situou-se em 189.018 casos e foram detectados 232.857 novos casos durante 2012 (WHO 2013c). O número de novos casos detectados durante 2011 foi de 219.075 em comparação com 228.474 em 2010 (WHO 2013c). Todos os países endêmicos permanecem altamente comprometidos com a eliminação da doença e continuam a intensificar suas atividades de controle da hanseníase (WHO 2013c).

Em 2012, o Brasil detectou 33.303 casos novos de hanseníase, dos quais, 2.446 foram em menores de 15 anos, apresentando um coeficiente de detecção de 4,81 por 100 mil habitantes (MS 2013a). O Ministério da Saúde do Brasil considera o coeficiente de detecção em menores de 15 anos como principal indicador para o monitoramento de endemia, sendo hiperendêmica a região Norte do país. Apesar da importante redução do coeficiente de prevalência da doença, com 4,71 em 2000 para 1,51 para cada 10 mil habitantes em 2012, algumas regiões demandam intensificação das ações para eliminação da doença (Figura 2.2). Quando observa a percentagem de cura na coorte, nota-se que ela foi de 85,9%. O perfil epidemiológico da hanseníase mostra que praticamente não há predileção por sexo e a incidência é maior entre 20-29 anos e 40-49 anos (MS 2013c).

O Rio de Janeiro apresentou um coeficiente de prevalência de 0,81 por 10 mil habitantes e 1.510 casos novos em 2012, sendo que a maioria dos casos no estado foram detectados nos municípios do Rio de Janeiro, São Gonçalo, Campos dos Goytacazes e cidades da Baixada Fluminense. Nesse mesmo ano, o estado apresentou coeficiente em menores de 15 anos de 2,3 por 100 mil habitantes e coeficiente de grau 2 de incapacidade de 0,83 por 10 mil habitantes (MS 2013a).

No Brasil, é necessário intensificar as ações de vigilância da hanseníase, voltadas especialmente à maior efetividade no diagnóstico precoce e tratamento da doença, especialmente nas regiões que apresentam maior concentração de casos no país. Deve haver um esforço continuado para aumentar a descentralização do atendimento para as unidades da rede básica de saúde, com a capacitação de profissionais das equipes do Programa de Saúde da Família. Quanto à reabilitação dos pacientes com grau maior de incapacidade, ainda é um paradigma a ser vencido com menos preconceito e inserção no mercado de trabalho. Além disso, é importante o contínuo aperfeiçoamento dos sistemas de informação melhorando a regularidade de alimentação e atualização do banco de dados pelos municípios, para garantir o adequado monitoramento da situação epidemiológica e para contribuir com a meta de eliminação da doença.

Sem dúvida, a dinâmica epidemiológica da hanseníase é determinada pelas condições socioeconômicas das populações. Políticas públicas que envolvam o desenvolvimento de educação e redução da pobreza repercutirão positivamente na redução da incidência da doença como problema de saúde pública.

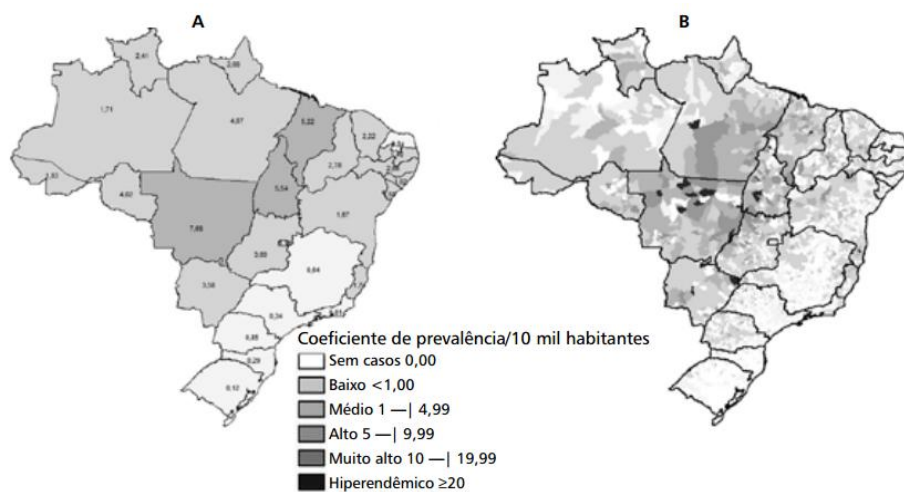


Figura 2.2: Coeficiente de prevalência de hanseníase por 10 mil habitantes nas Unidades da Federação (a) e municípios (b). Brasil – 2012. (Fonte: SINAN/SVS-MS; Dados disponíveis em 24/04/2013).

2.1.3. A doença

A hanseníase é uma doença infecciosa sistêmica de evolução crônica causada pela *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) (Figura 2.3). Admite-se que é transmitida por via aérea, atingindo a mucosa nasal ou respiratória e disseminando pelo organismo, afetando principalmente a pele e os nervos periféricos (Ramaprasad et al. 1997). *M. leprae* é um bacilo álcool-acido-resistente, que mede 0,3 a 0,4 μm de largura por 1 a 8 μm de comprimento (Brennan e Nikaido 1995).

A *M. leprae* é um parasita intracelular obrigatório, com alta infectividade e baixa patogenicidade. Sua multiplicação é lenta e seu crescimento pode durar, em média, 11 a 16 dias. O período de incubação pode variar de 3 a 20 anos (Moreira 2000). O homem é o principal reservatório e a *M. leprae* pode sobreviver fora de um corpo humano por até 45 dias (Desikan et al. 1995).



Figura 2.3: Microscopia eletrônica de varredura da *M. leprae* em divisão celular. (Fonte: Moreira 2000).

A *M. leprae* invade principalmente as células de Schwann do sistema nervoso periférico, tornando uma doença incapacitante, que, embora curável, ainda é um problema de saúde pública (Moreira et al. 2000, Pinheiro et al. 2011).

2.1.4. Formas da hanseníase

As formas clínicas da hanseníase apresentam distribuição espectral que está associada a manifestações imunológicas do hospedeiro frente ao bacilo. A seguir serão apresentadas as diferentes formas de classificação das manifestações da doença.

Classificação de Madri

Em 1953, no VI Congresso Internacional de Leprologia, realizado em Madri, a hanseníase foi dividida em quatro formas segundo a sua tendência de evoluir a um de seus polos. Os extremos seriam as formas tuberculoide e virchowiana e, os grupos intermediários, indeterminado e dimorfo (Sehgal et al. 1989, Baling e Valdez 1994):

- *Indeterminada*: Presença de mancha hipocrômica com bordas mal delimitadas, única ou em pequeno número, com alteração de sensibilidade; ausência de comprometimento neural; BAAR negativo; Mitsuda geralmente negativo (Figura 2.4.A). Os indivíduos chamados de indeterminados (HI) são a forma inicial da doença e podem evoluir para qualquer forma ou obter cura espontânea.
- *Tuberculoide*: Placas eritematosas ou eritemato-hipocrômica, bordas definidas e discretamente elevadas, anestésica térmica, dolorosa e tátil; comprometimento neural; bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) negativo; Mitsuda positivo (Figura 2.4.B).
- *Dimorfa*: Manchas hipocrômicas, placas eritematosas, numerosas, presença de nódulos e infiltrações, áreas anestésicas, com contornos internos bem definidos e externos mal definidos (lesões foveolares, aspecto “queijo-suíço”); acometimento neural frequente; BAAR positivo; Mitsuda positivo ou negativo (Figura 2.4.C).
- *Virchowiana*: Presença de numerosas placas eritematovioláceas, tubérculos e nódulos, infiltração, madarose, xerodermia, pele seca e brilhante; aspecto de *fácies leonina*; acometimento dos nervos periféricos; BAAR positivo; Mitsuda negativo (Figura 2.4.D).

Essa classificação é utilizada na ficha de notificação no Brasil (MS 2011).

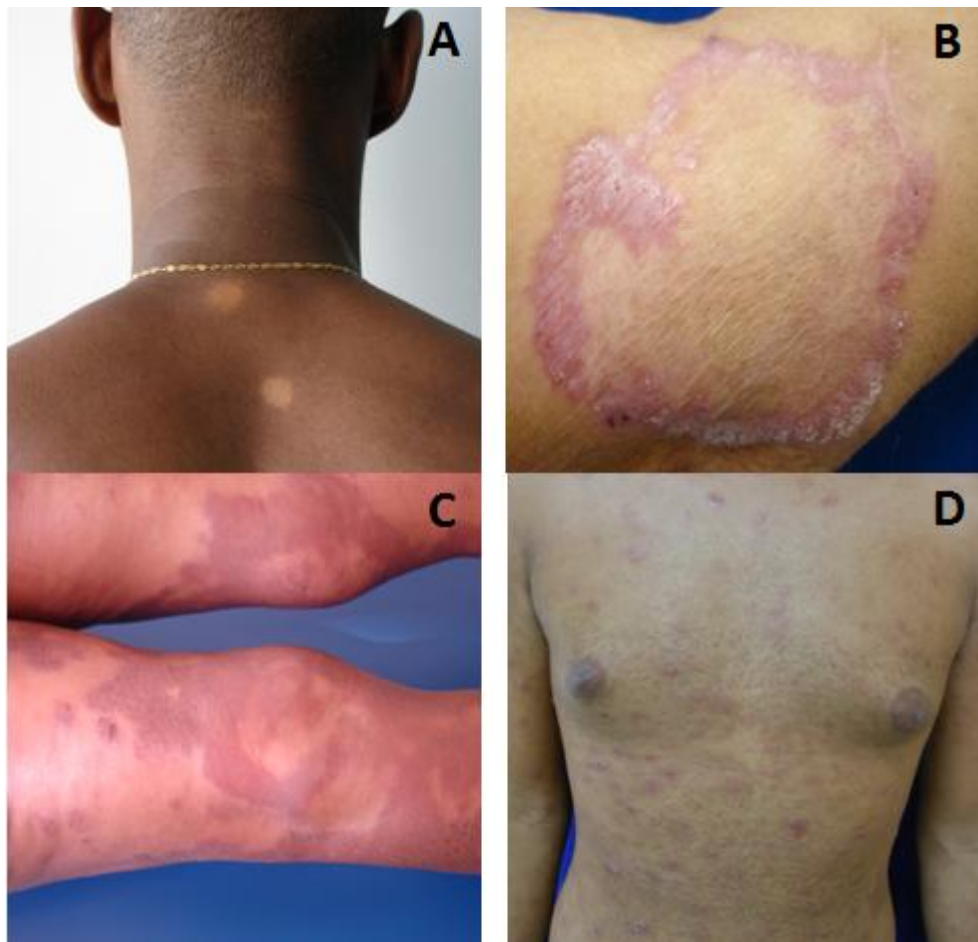


Figura 2.4: Formas clínicas da hanseníase segundo a classificação de Madri. A:Hanseníase indeterminada; B:Hanseníase tuberculoide; C:Hanseníase dimorfa. D:Hanseníase Virchowiana.

Classificação de Ridley e Jopling

Esta classificação foi sugerida por Ridley e Jopling em 1966 e modificada em 1971, considerando as características histopatológicas, clínicas, imunológica e carga bacilar, ampliando a classificação de Madri (Ridley e Jopling et al. 1966, Baling e Valdez 1994, Avelleira et al. 2013).

A resposta imune do hospedeiro frente à *M. leprae* determina a evolução clínica e a variedade das formas da hanseníase. Tem-se o pólo lepromatoso (LL) que é a doença mais disseminada e o pólo tuberculoide (TT), com lesões limitadas. Entre eles, há outras formas intermediárias chamadas de *borderline* e classificadas como *borderline lepromatoso* (BL), *borderline borderline* (BB) e *borderline tuberculoide* (BT) (Ridley e Jopling et al. 1966) (Quadro 1 e Figura 2.5).

Quadro 1: Formas da hanseníase de acordo com classificação de Ridley e Jopling.

TT	<i>Clínica</i>	Lesões em placas ou máculas eritematosas ou hipocrômicas com bordas bem delimitadas, localizadas, únicas ou em pequenos números, apresentando pouco ou nenhum bacilo. Alteração de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil.
	<i>Histopatologia</i>	Os granulomas coesos, constituídos por histiócitos epitelioides, podendo estar presentes células gigantes de Langerhans atingindo a camada basal da epiderme. Os granulomas são alongados porque acompanham os trajetos dos nervos, anexos epidérmicos e vasos sanguíneos.
	<i>Baciloscopia</i>	BAAR geralmente é negativa e, quando presente, encontra-se no interior dos nervos.
BT	<i>Clínica</i>	Lesões em máculas ou placas, semelhantes à forma tuberculóide, porém são menores em diâmetro e em maior número. Os nervos periféricos são mais afetados. Presença de lesões satélites na periferia das lesões maiores.
	<i>Histopatologia</i>	Granuloma de células epitelioides, com menor número de células gigantes. O infiltrado geralmente não toca a zona epidérmica. Os nervos podem estar moderadamente edemaciados.
	<i>Baciloscopia</i>	O índice baciloscópico varia de 0 a 2+.
BB	<i>Clínica</i>	Lesões em placas eritematosas com bordas externas não delimitadas, internas bem definidas e centro hipocrômico, lembrando o aspecto de “queijo-suíço”. São de tamanhos e números intermediários entre as formas tuberculóides e lepromatosas. Perda de sensibilidade é de grau moderado.
	<i>Histopatologia</i>	Presença de granulomas epitelioides que se espalhando difusamente, não delimitados por zonas de linfócitos. Células de Langerhans ausentes.
	<i>Baciloscopia</i>	IB de 3+ ou 4+.
BL	<i>Clínica</i>	Semelhante à forma lepromatosa. Presença de alguns nódulos deprimidos no centro e placas podem ter aspecto “saca-bocado”. Comumente encontram-se nervos espessados.
	<i>Histopatologia</i>	Podem ser de dois tipos: granuloma composto de células histiocíticas com tendência a se assemelhar a células epitelioides, não há degeneração gordurosa e os linfócitos são raros. Outro tipo de lesão é aquela em que o histiócito mostra uma tendência à degeneração gordurosa, porém há áreas de denso infiltrado linfocitário. Os nervos perdem a estrutura normal, mas não apresentam aumento de celularidade.
	<i>Baciloscopia</i>	Em ambos os tipos de lesão os bacilos estão presentes na concentração de 5+.
LL	<i>Clínica</i>	Doença disseminada com presença de lesões cutâneas iniciais em máculas, pápulas, tubérculos, nódulos e infiltração, podendo evoluir para placas e nódulos. Múltiplas, simétricas e eritematosas. Com evolução do quadro, pode ocorrer infiltração difusa da pele, mucosas, olhos e testículos. O comprometimento neural ocorre nos pequenos ramos da pele, na inervação vascular e nos troncos, podendo ocasionar sequelas. Presença de madarose, xerodermia, pele brilhante e seca.
	<i>Histopatologia</i>	Infiltrado inflamatório constituído por numerosos macrófagos vacuolados, com frequente presença de plasmócitos, e localizados na camada subcutânea aos anexos epidérmicos. Os linfócitos são raros, quando presentes, estão espalhados difusamente. Predomínio de células T CD8+ e ausência de granuloma. A epiderme está atrófica e os filetes neurais geralmente conservados. Ao longo do tratamento o citoplasma dos macrófagos se tornam vacuolados devido a presença dos bacilos degenerados, sendo então denominados de células de Virchow.
	<i>Baciloscopia</i>	Bacilos presentes em 5+ a 6+.



Figura 2.5: Representação das formas hansênicas de acordo com classificação de Ridley e Jopling. IC: imunidade celular; IB: índice baciloscópico; LL: pólo lepromatoso; TT: pólo tuberculoide; BL: *borderline lepromatoso*; BB: *borderline borderline*; BT: *borderline tuberculoide*. (Adaptado de Mendonça et al. 2008).

Classificação Operacional da OMS

Em 1981, de forma mais operacional para fins de tratamento, a OMS classificou os pacientes de acordo com a baciloscopia, em que aqueles com índice bacilar maior ou igual a 2 seriam multibacilares (MB) e os pacientes com índice bacilar menor que 2 em paucibacilares (PB) (WHO 2000). Em 2000, essa classificação foi modificada baseando-se no número de lesões cutâneas, sendo PB aqueles que tiverem até 5 lesões e MB para os pacientes com 6 ou mais lesões de pele (WHO 2000). Esse sistema de classificação é, até o momento, a melhor opção disponível, por ser mais simples e prático em situações onde há carência de ferramentas de diagnóstico. Entretanto, tal método de classificação é mais suscetível a erros, podendo resultar em uma escolha incorreta de tratamento dos pacientes, bem como subestimar o número de pacientes MB (Keita et al. 2003).

A classificação da OMS é útil para uma avaliação inicial e direcionamento do tratamento, enquanto que a de Ridley e Jopling para uma análise mais detalhada da doença, prognóstico e no contexto para pesquisa clínica, sendo interessante a avaliação conjunta das classificações (Avelleira et al. 2013).

2.1.5. Imunopatologia

A resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro ao *Mycobacterium leprae* irá definir a forma clínica da doença, seja com predominância de mecanismos de defesa ou de disseminação da doença.

A resposta imune frente à *M. leprae*

A primeira linha de interação entre a *M. leprae* e o homem é mediada por receptores “*toll-like*” (TLR) do hospedeiro que reconhecem o padrão da micobactéria pelos macrófagos e células dendríticas durante a imunidade inata. Os receptores TLR são ativados por lipoproteínas da micobactéria com a secreção de IL-12 que atuam na diferenciação de macrófagos e ativação das células T virgens (Goulart et al. 2002, Mendonça et al. 2008, Simon et al. 2011).

A destruição e eliminação dos bacilos pelos linfócitos T e macrófagos podem ou não ocorrer. Durante a resposta inata, a presença do bacilo dentro do macrófago induz à ativação e produção de citocinas IL-1, TNF e IL-12, que atuam sobre linfócitos T *helper*, geralmente CD4+, capazes agora de produzir suas próprias citocinas (Goulart et al. 2002, Mendonça et al. 2008, Simon et al. 2011).

No pólo tuberculoide há predomínio da resposta Th1 (imunidade celular) e citocinas como: IL-2, IL-12 e IFN- γ . IL-2 irá estimular o crescimento de células T e IFN- γ ativará os macrófagos. Os macrófagos sob a influência dessas citocinas, juntamente com os linfócitos, formarão o granuloma (com predomínio de linfócitos CD4+ no interior e CD8+ na área externa). A IL-12 estimula diretamente a célula *natural killer* (NK), induzindo a produção de IFN- γ , com função de potencializar a ativação do macrófago e predispõe células T ao padrão Th1. A exacerbação da imunidade celular e a produção de citocinas inflamatórias (IL-1 e TNF- α) impedem a proliferação bacilar, constituindo a forma mais branda da doença, mas podem se tornar lesivas ao organismo, causando lesões cutâneas e neurais (Modlin 1994, Goulart et al. 2002, Mendonça et al. 2008, Simon et al. 2011).

No pólo lepromatoso ocorre o predomínio da ação de linfócitos Th2, ou seja, resposta imune mediada por anticorpos (imunidade humoral). Com formação pobre de granuloma, há produção de citocinas IL-4, IL-5 e IL-6, que estimulam a proliferação de linfócitos B para plasmócitos para produção de anticorpos. Também produzem IL-10, que regula negativamente a resposta Th1, com ação inibitória sobre

os macrófagos. Além disso, estão também presente altos títulos de anticorpos contra PGL-1 (glicopeptídeo fenólicos 1) e LAM (lipoarabinomanana), sem contudo conferir proteção significativa, pois o indivíduo possui uma disseminação bacilar (Modlin 1994, Goulart et al. 2002, Mendonça et al. 2008, Simon et al. 2011).

As células de Langerhans migram para a pele, onde são mais presentes nos pacientes tuberculoides quando comparados aos lepromatosos, indicando uma grande infiltração dessa célula na biópsia. Além disso, a produção de mediadores da oxidação, como reativos intermediários de oxigênio (ROI) e do nitrogênio (RNI), são elementos fundamentais para destruição bacilar no interior dos macrófagos. Entretanto a *M. leprae* pode apresentar mecanismos de escape à oxidação (Goulart et al. 2002, Mendonça et al. 2008, Simon et al. 2011).

2.1.6. Estados reacionais

Os estados reacionais ou reações hansênicas são episódios inflamatórios agudos do sistema imune, de início agudo ou subagudo (Nery et al. 2006). Podem ocorrer antes, durante ou depois do início da poliquimioterapia e também nas formas clínicas, exceto na hanseníase indeterminada (Nery et al. 2006, Avelleira et al. 2013). Atingem tanto a pele como os nervos, podendo causar incapacidades (Nery et al. 2006).

São classificados por Ridley e Jopling em reação reversa ou tipo 1 e eritema nodoso hansênico ou tipo 2 (Ridley e Jopling et al. 1966). Os dois tipos de reações hansênicas refletem o processo inflamatório, envolvendo distintos mecanismos imunológicos.

A RR é caracterizada pelo aumento abrupto da resposta imune mediada por células contra antígenos fragmentados da *M. leprae*, representada pela reação tipo IV de Gell e Coombs. Em técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) observou-se elevação de citocinas de padrão Th1 (IL-2 e IFN- γ), pró-inflamatórias (TNF- α) e de IL-1 β , e a diminuição de IL-4, IL-5 e IL-10 que são de padrão Th2. Pelo aumento de IFN- γ , foram encontrados linfócitos CD4+ em grande número nos granulomas, assim como, expressão HLA-DR e receptores IL-2R e de ceratinócitos. Os corticoides utilizados no tratamento de RR suprimem a resposta imune causando redução de citocinas pró-inflamatórias IFN- γ e TNF- α , melhorando também o dano neural. Durante o tratamento pode-se observar o aumento de IL-10 e a redução de neopterin após a corticoterapia (Goulart et al. 2002, Mendonça et al. 2008, Simon et al. 2011).

A reação reversa é também caracterizada pela presença de lesões cutâneas inflamatórias de aparecimento súbito ou exacerbação de lesões antigas; do tipo manchas ou placas, infiltradas, edemaciada, eritematosas; pode ocorrer hiperestesia ou acentuação da parestesia sobre as lesões cutâneas. Além disso, pode haver dor ou espessamento neural aguda (neurites) com ou sem lesões cutâneas (Nery et al. 2006, Avelleira et al. 2013).

O ENH é uma reação inflamatória aguda sistêmica considerada por alguns autores decorrente de deposição de imunocomplexos nos tecidos. O aumento de TNF- α , ativação do complemento e infiltração de neutrófilos. Descreve-se também a

maior expressão do mRNA de IL-6, IL-8 e IL-10 nas lesões. Dentre as diversas drogas utilizadas no tratamento da reação tipo 2, como o uso de corticoides, tem-se a talidomida, que é eficaz e parece ter um efeito inibidor de TNF- α (Goulart et al. 2002, Mendonça et al. 2008, Simon et al. 2011).

O eritema nodoso hansênico acomete pacientes virchowianos e dimorfo-virchowianos. Pode-se observar a presença de nódulos, placas e pápulas, eritematosos ou eritematovioláceos e dolorosas. As lesões podem evoluir com necrose central (eritema nodoso necrotizante). Há manifestações sistêmicas, como: artralgia, febre, dor e neuropatia (Nery et al. 2006, Avelleira et al. 2013)

Dano neural

A neuropatia da hanseníase resulta, principalmente, de um processo inflamatório dos nervos periféricos, cuja intensidade, extensão e distribuição dependem da forma clínica, da fase evolutiva da doença e dos fenômenos de agudização dos episódios reacionais. Ela pode causar deformidades que levam a incapacidades. A neurite isolada pode estar presente nos pacientes hansênicos.

Quatro possíveis mecanismos estão relacionados à lesão nervosa periférica: a presença da *M. leprae* ou de seus antígenos, traumas em regiões superficiais de troncos nervosos, aumento da pressão intraneural e alterações vasculares em vasos sanguíneos intraneurais.

Nos pacientes da forma tuberculoide, ocorre menor número de troncos nervosos lesados, porém de uma forma mais intensa e mais precoce. O bacilo, que tem predileção por fibras mielinizadas das células de Schwann, ocorre uma intensa ação da imunidade celular. Adicionalmente, a citocina IFN- γ é responsável pelo agravamento do dano neural (Simon et al. 2011). Na forma lepromatosa, a neuropatia é relacionada com a infecção do bacilo nos nervos periféricos, com grande número de troncos afetados, mas o dano é lento e progressivo (Simon et al. 2011).

2.1.7. Diagnóstico

O diagnóstico da doença se constitui de uma parte clínica, epidemiológica e outra laboratorial, de forma a orientar sobre o tratamento do paciente. Por definição do Ministério da Saúde do Brasil, um caso de hanseníase é uma pessoa que apresenta uma ou mais de uma das seguintes características e que requer quimioterapia (MS 2002):

- lesão(ões) de pele com alteração de sensibilidade;
- acometimento de nervo(s) periféricos com ou sem espessamento neural;
- baciloscopia positiva.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da hanseníase é eminentemente clínico, constituído por história e epidemiologia e exame dermatoneurológico para identificação de lesões com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos do paciente (MS 2002).

Anamnese:

Deve-se colher informações sobre a história clínica da doença, ou seja, momento do aparecimento da presença de sinais e sintomas dermatoneurológicos; história epidemiológica para identificar a fonte de infecção e os novos casos; ocupação e atividades diárias (MS 2002).

Avaliação dermatológica:

Inicia-se com a ectoscopia de toda a superfície corporal, identificando-se o tempo de evolução e as formas das lesões elementares, dentre as quais as mais comuns são: manchas hipocrômicas ou eritematosas, pápulas, infiltrações, tubérculos e nódulos; pesquisa de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil (a alteração da sensibilidade é muito importante para o diagnóstico de hanseníase). O exame físico deve ser bastante preciso e detalhado em toda superfície corporal, explicando-se para o paciente cada ato realizado, alternando-se entre a pele doente com a sã para comparar e identificar a alteração (MS 2002).

Outros sintomas também podem estar presentes, tais como edema de mãos e pés, febre, artralgia, congestão nasal, epistaxe, mal-estar, orquite e ressecamento dos olhos. Uma vez feito o diagnóstico, inicia-se o tratamento para a hanseníase e, quando houver, das reações.

Avaliação neurológica:

Os processos inflamatórios (neurites) podem ser causados tanto pela ação do bacilo nos nervos quanto pela resposta do organismo ao bacilo. Adicionalmente, podem ser silenciosos, com ou sem espessamento de nervos periféricos e alterações de sensibilidade e motora, sem sinais ou sintomas de dor, ou podem ser agudos, acompanhados de dor intensa, hipersensibilidade, edema e paralisia dos músculos, que, se não tratadas, podem se tornar crônicos e também causar incapacidades e deformidades (MS 2002).

A avaliação neurológica é constituída pela inspeção dos olhos, nariz, membros superiores e inferiores, palpação dos troncos nervosos periféricos para identificar o espessamento neural, avaliação da força muscular e da sensibilidade tátil, térmica e dolorosa. Ressalta-se ainda que o paciente pode não ter o acometimento cutâneo, somente o neural (MS 2002).

O exame neurológico deve ser realizado no momento do diagnóstico, na alta do tratamento, na ocorrência de neurites e reações ou após o tratamento PQT, quando houver a suspeita de reação ou recidiva da doença.

Os principais nervos periféricos acometidos na hanseníase e que devem ser investigados são: trigêmeo, facial, radial, ulnar, mediano, fibular comum e tibial posterior.

Grau de incapacidade:

Para determinar o grau de incapacidade física (GI), realizam-se o teste da sensibilidade dos olhos, mãos e pés para avaliar a integridade da função neural no momento do diagnóstico da doença e/ou do estado reacional. Para isso, é recomendada a utilização do conjunto de monofilamentos de Semmes-Weinstein (6 monofilamentos: 0.05 g, 0.2 g, 2 g, 4 g, 10 g e 300 g), nos pontos de avaliação de sensibilidade em mãos e pés, e do fio dental (sem sabor) para os olhos. Será classificado (MS 2002):

- Grau 0: Nenhum problema com os olhos, mãos e pés;
- Grau 1: Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos, nas mãos ou pés;

- Grau 2: Olhos: lagoftalmo e/ou ectrópio, triquíase, opacidade corneana central, acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6m de distância; Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas, garras, reabsorção, mão caída; Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas, garras, reabsorção, pé caído, contratatura do tornozelo.

Diagnóstico diferencial:

Deve-se lembrar de outras doenças e equiparar com as formas clínicas da hanseníase, pois seus sinais e sintomas são semelhantes (Avelleira et al. 2013):

- *Indeterminada*: pitíriase versicolor, dermatite seborréica, hipocromias e vitiligo;
- *Tuberculoide*: psoríase, dermatofitose, farmacodermias, líquen plano, tuberculose cutânea, esclerodermia e granuloma anular;
- *Dimorfa e virchowiana*: leishmaniose, farmacodermia, sífilis secundária, linfoma, neurofibromatose e lúpus eritematoso sistêmico;
- *Neurites*: neuropatias diabética e alcoólica, esclerodermia, artrite reumatoide, síndrome do túnel do carpo, lesões por esforços repetitivos (LER), dentre outras.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exame baciloscópico de esfregaço cutâneo:

Realizado através da raspagem de tecido dérmico, em 4 partes distintas do corpo (uma amostra de cada lóbulo da orelha e de cada cotovelo), também podendo ser colhida na lesão suspeita. Os esfregaços obtidos são corados para identificação de bacilo álcool-ácido resistente pela técnica de Wade.

O esfregaço intradérmico, quando disponível, deve ser um exame complementar, utilizado para avaliar a carga bacteriana e para a classificação da resposta do tratamento. O índice bacilar é quantificado pela densidade de *M. leprae* numa escala logarítmica de 1+ a 6+. Será negativo para PB ou positivo para MB, independente do número de lesões. Sendo assim, quando negativo não se exclui o diagnóstico de hanseníase (MS 2002, Pinheiro et al. 2011)

Exame histológico:

Utilizado para a confirmação do diagnóstico de hanseníase e dos estados reacionais. As amostras são colhidas obedecendo-se às normas de padronização de

assepsia e anestesia e usando-se um punch de biópsia cutânea (contendo a epiderme e a derme). As amostras são fixadas em formol tamponado para inclusão em parafina e exame histológico. Os cortes são de 5 µm e analisados pelas técnicas de hematoxilina-eosina, tricrômico de Gomori e Wade.

O diagnóstico histopatológico de pele e nervos da hanseníase é realizado através da avaliação de alguns parâmetros, como, por exemplo, presença de bacilos, o granuloma, a epiderme, o infiltrado inflamatório, entre outros. A biópsia é indicada para investigação mais detalhada do diagnóstico e da forma hansênica e em pesquisas (MS 2002).

Teste de Mitsuda:

A medida padrão da imunidade mediada por células à *M. leprae* é o teste de Mitsuda. Neste teste é aplicada uma injeção intradérmica contendo 100 µL de uma suspensão de bacilos mortos por calor, e, após 21 a 28 dias, a reação é medida. Segundo o acordado no IV Congresso Internacional de Hanseníase (Madrid, 1953), o teste de Mitsuda é considerado negativo quando há ausência de resposta imunológica, e positivo quando surge uma infiltração, pápula ou nódulo com mais de 3 mm de diâmetro, a qual pode ser de 3 a 5 mm (+), mais de 5 mm (++) ou uma infiltração nodular ulcerada (+++). Infiltrações discretas com menos de 3 mm são consideradas duvidosas (MS 2002).

A reação de Mitsuda é tipicamente negativa em pacientes LL demonstrando ausência de resposta imune celular à *M. leprae*; e fortemente positiva nos pacientes tuberculoides, uma forma localizada, com vigorosa resposta celular ao bacilo.

Outros exames:

A reação de polimerase em cadeia para a detecção de DNA de *M. leprae* e o teste sorológico de ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) para a detecção de anticorpos contra antígeno específico da *M. leprae*, glicopeptídeo fenólico-1 (PGL-1), ainda não são usados rotineiramente, mas são aplicados em centros de referência para pesquisas e quando há dúvidas de diagnóstico (Avelleira et al. 2013).

2.1.8. Tratamento

A poliquimioterapia para hanseníase foi introduzida pela OMS em 1982 e é altamente eficaz na cura, prevenindo as incapacidades e rompendo a cadeia epidemiológica da doença. Ao longo das décadas de 1980 e 1990, o programa da hanseníase na OMS realizou uma campanha bem sucedida para implantar a PQT ao redor do mundo. Nesse programa, o paciente é classificado como: paucibacilar ou multibacilar e os adultos são tratados da seguinte forma (MS 2002):

PQT-OMS/PB:

- Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg), com administração supervisionada; Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg, supervisionada, e dose diária de 100 mg, autoadministrada;
- Critério de alta: o tratamento estará concluído com 6 doses supervisionadas, em até 9 meses. Na 6ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.

PQT-OMS/MB:

- Rifampicina: dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg), com administração supervisionada; Dapsona: dose mensal de 100 mg, supervisionada, e uma dose diária de 100 mg, autoadministrada; Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg), com administração supervisionada, e uma dose diária de 50 mg, autoadministrada;
- Critério de alta: o tratamento estará concluído com 12 doses supervisionadas, em até 18 meses. Na 12ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física, e receber alta por cura.

Em indivíduos que desenvolveram efeitos colaterais a drogas da PQT, outros medicamentos, como fluoroquinolonas, ofloxacina, moxifloxacina ou pefloxacina e minociclina, podem ser utilizados como segunda linha (MS 2002).

Estados Reacionais:

Todos os pacientes adultos são tratados para reação reversa/neurite com prednisona, preferencialmente, na dose de 1-2 mg/kg/dia com redução progressiva,

segundo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (MS 2010). A suspensão da prednisona deve ocorrer quando o paciente preencher todos os critérios clínicos de melhora das reações, a saber: redução do edema, da dor à palpação e da dor espontânea dos nervos envolvidos; melhora total do eritema e infiltração das lesões cutâneas; melhora do mapeamento sensitivo da pele e extremidades nos territórios desses nervos.

A pulsoterapia envolve o uso de altas doses de corticoesteroides, sendo utilizado 1g por via endovenosa durante 3 dias ou mais, ou em dias alternados. É utilizada para tratamento dos casos mais graves com grande acometimento cutâneo, neurite grave ou falha terapêutica com uso de prednisona. Os esteroides mais utilizados são metilprednisolona, prednisolona e dexametasona (MS 2010).

O eritema nodoso hansênico é tratado com drogas não esteroidais inibidoras do TNF- α , como a talidomida (exceto em mulheres em idade fértil, sendo recomendado a pentoxifilina). A dose da talidomida é de 100 a 400 mg por dia (MS 2002).

Há várias questões importantes no tratamento da hanseníase que requerem pesquisas adicionais para orientar a formação de políticas públicas e fornecer o tratamento apropriado. A aderência do paciente ao tratamento é sempre uma problemática para se romper a cadeia de transmissão.

2.2. Infecção pelo vírus HIV

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é causada pela infecção dos retrovírus humanos HIV-1 (mais virulento e comum no mundo) ou HIV-2. Esses vírus podem ser transmitidos por contato sexual, transfusão de sangue ou hemoderivados, por agulhas e seringas contaminadas, no intraparto ou perinatal da mãe para o lactente ou através do leite materno (Fauci et al. 2011).

Atualmente, a infecção pelo HIV é pandêmica, distribui-se universalmente e é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Estima-se que cerca de 35 milhões de pessoas vivem com HIV atualmente em todo o mundo (UNAIDS 2013). Já o número de casos novos passou de 3,2 milhões em 2001 para 2,5 milhões em 2011, porém, permanece o número de prevalência de 0,8 neste mesmo período (UNAIDS 2013). Ao se observar o número de óbitos, houve redução de 2,3 milhões em 2005 para 1,6 milhões em 2012, sendo que a maioria ocorreu na África Subsaariana (UNAIDS 2013).

Nos últimos 10 anos, de 2002 a 2011, foram notificados, em média, 36.903 casos de AIDS por ano, com tendência de aumento no Brasil como um todo (MS 2012). Já a taxa de incidência foi de 20,2 casos por 100 mil habitantes no país em 2011 (MS 2012). O número de óbitos acumulados de 1980 a 2011 foi de 253.706, e a taxa de mortalidade foi de 5,6 no país e de 12,3 no Rio de Janeiro (MS 2012). A taxa de prevalência tem se tornado estável, em torno de 0,6% desde 2004 no país, devido aos programas de prevenção e a maior distribuição dos antirretrovirais para o tratamento (MS 2012).

Existem três fases principais da infecção pelo HIV: síndrome retroviral aguda, infecção assintomática e a AIDS. As manifestações clínicas estão relacionadas à depleção e disfunção qualitativa e quantitativa dos linfócitos T auxiliares que expressam receptores CD4.

A doença pelo HIV começa com a infecção aguda caracterizada pela infecção dos linfócitos T CD4+ de memória que expressam CCR5 em tecidos linfoides das mucosas. Em seguida, as células dendríticas dos epitélios das mucosas capturam o vírus e migram para os linfonodos onde ocorre a replicação do HIV. Nesse momento inicial, os pacientes passam por um estágio virêmico, em que ocorre a disseminação

pelo corpo e infecção dos linfócitos T auxiliares, macrófagos e células dendríticas nos tecidos linfoides periféricos (Fauci et al. 2011, MS 2013b).

A síndrome retroviral aguda é a apresentação clínica da propagação inicial do vírus HIV e da resposta do hospedeiro, quando ocorre a alta viremia plasmática (carga viral está acima de 500.000 cópias/ml) e queda súbita da contagem de linfócitos T CD4. Geralmente os sintomas acometem cerca de 40% a 90% dos indivíduos e começam entre três e seis semanas após a exposição do vírus, caracterizando uma síndrome gripal ou mononucleose-símile (MS 2013b). Em geral, os testes de detecção ainda podem ser negativos (MS 2013b).

O indivíduo passa a desenvolver uma resposta imune à medida da propagação do HIV. A resposta imune é mediada tanto pela resposta humoral tanto pela celular. A resposta celular inclui a produção de células T CD4+ e CD8+, assim como células NK e mononucleares e citocinas. A resposta humoral consiste em anticorpos com atividade de neutralização do HIV, bem como anticorpos que participam da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA). Em grande parte, a resposta imune natural ao HIV não é adequada (Fauci et al. 2011, MS 2013b).

Ao final da fase aguda, cerca de seis a doze semanas depois da exposição, ocorre um aumento do número de linfócitos T CD4+ e das concentrações plasmáticas de RNA-HIV, ou seja, a carga viral reflete o equilíbrio entre a resposta do hospedeiro e a multiplicação do HIV, podendo o paciente estar estável por muitos anos. Neste momento, fase crônica de latência clínica é caracterizada pela ausência de sintomas ou, em 50% a 70% dos casos, a presença de linfadenomegalia generalizada nos pacientes (MS 2013b). O vírus continua se replicando, principalmente nos órgãos linfoides, e a contagem de CD4+ se torna um indicador de progressão da doença, já que se reduz cada vez mais associada a perda do sistema imune, sendo importante para determinar o início da terapia antirretroviral (MS 2013b, Fauci et al 2011). No decorrer dos anos, uma série de sinais e sintomas começam a aparecer dependendo do grau de imunossupressão (MS 2013b).

O vírus possui vários mecanismos de escape ao controle imune ainda pouco esclarecidos, como a destruição de linfócitos T CD4+, variação antigênica e modulação da classe MHC I para que os antígenos virais não sejam reconhecidos por linfócitos T CD8+. O vírus também passa a ter para entrada nas células-alvo tanto os correceptores CCR5 tanto os CXCR4, aumentando a sua infectividade (Fauci et al. 2011).

A AIDS é a fase avançada da infecção, caracterizada pelo colapso da deficiência da defesa do hospedeiro e o aumento dramático do vírus plasmático. É definida pelo desenvolvimento de doenças oportunistas ou neoplasias, ou quando o indivíduo apresenta uma contagem de linfócitos T CD4 < 200 células/mm³. Em adultos saudáveis, esse valor varia entre 800 a 1.200 unidades. O doente apresenta emagrecimento, febre, diarreia, linfadenopatia generalizada e comprometimento do sistema nervoso central, resultantes da progressiva imunossupressão (Fauci et al. 2011, MS 2013b). Estima-se que cerca de 35% dos pacientes HIV positivo apresentem sinais e sintomas de neuropatia periférica, sendo elas: polineuropatia simétrica, polirradiculopatia, mononeurite múltipla e síndrome linfocitária infiltrativa difusa. São causadas principalmente pela ação do vírus HIV e pela terapia antirretroviral neurotóxica (Araujo et al. 1996).

Em todos os indivíduos, o diagnóstico de infecção pelo HIV é estabelecido por dois exames sorológicos ELISA e teste confirmatório através de Western blot ou Imunofluorescência Indireta em duas amostras de sangue coletadas em épocas diferentes (MS 2013b).

O tratamento clínico da infecção pelo HIV é feito com a terapia antirretroviral de combinação intensamente ativa ou HAART, com combinação de três ou mais drogas, de pelo menos duas classes distintas. São cinco classes de fármacos principais: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina, Tenofovir, Zidovudina e a combinação Lamivudina/Zidovudina), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (Efavirenz, Nevirapina e Etravirina), inibidores de protease (Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/r, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir e Tipranavir) inibidores de fusão (Enfuvirtida), inibidores da integrase (Raltegravir) (MS 2013b).

A supressão da replicação viral é um importante componente para prolongar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, porém, o manuseio dos antirretrovirais exige um cuidado e acompanhamento especial (MS 2013b). A indicação de início da HAART depende de parâmetros clínicos e laboratoriais (MS 2013b).

A HAART restaura rapidamente a resposta imunológica dos pacientes, tal fato é observado pela queda significativa da morbidade e mortalidade pela doença. Entretanto, com essa melhora, alguns pacientes podem desenvolver manifestações atípicas de doenças oportunistas ou doenças inflamatórias. Esse fenômeno é

denominado de síndrome inflamatória de recuperação imunológica (IRIS) (French et al. 2004, MS 2013b).

Alguns critérios são utilizados para suspeita clínica de síndrome da reconstituição imune: piora de doença reconhecida ou surgimento de nova manifestação após início da TARV; presença de imunossupressão grave (contagem de linfócitos TCD4+ < 100) antes do início ou modificação do esquema; relação temporal entre o início da TARV e o aparecimento das manifestações inflamatórias (dentro de 4 a 8 semanas do início da TARV); presença de resposta imune, virológica ou ambas após início da TARV; exclusão de falha terapêutica, reação adversa ou superinfecção (MS 2013b).

3.3. Coinfecção hanseníase e vírus HIV

Infecção pelo vírus HIV e hanseníase são exemplos de doenças em que as interações entre o patógeno e a imunidade celular do hospedeiro determinam as manifestações clínicas. Assim, espera-se que pacientes coinfectados por essas duas doenças teriam um sinergismo de alterações imunopatológicas.

Carvalho et al. (2008) sugerem, em um estudo com 28 pacientes coinfectados, que as interações celulares da hanseníase poderiam exacerbar a infecção pelo HIV agravando a imunopatogênese. O grupo de coinfectados apresentaram menores proporções de CD4:CD8, maiores níveis de células ativadas TCD8+, aumento de proporções de subpopulações de linfócitos V δ 1:V δ 2 e diminuição da porcentagem de células dendríticas plasmotóides. Especula-se que isso pode ser o resultado de uma combinação de reações inflamatórias e predomínio da resposta Th2 agravada por antígenos da *M. leprae*.

Diversos relatos de caso e estudos têm mostrado que as características histopatológicas dos pacientes HIV positivo são semelhantes quando comparadas aos HIV negativo (Almeida et al. 1994, Sampaio et al. 1995, Pereira et al. 2004, Deps et al. 2013).

Sampaio et al. (1995) observaram que os pacientes BT, mesmo com baixos linfócitos T CD4+ no sangue periférico, apresentaram lesões granulomatosas bem formadas e presença de infiltrado de linfócitos T CD4+. Massone et al. (2011a) sugeriram que as respostas imunes mediadas por células são preservadas no local da doença e que, na ausência de células T CD4+, as células CD8+FOXP3+ e CD20+ podem estar envolvidas na formação de granulomas. Em contrapartida, Carvalho et al. (2008) sugeriram que a infecção crônica da *M. leprae* pode piorar a imunopatogênese do HIV-1 devido à combinação de reações inflamatórias agravada pela ação de seus antígenos.

Ademais, acreditava-se que o HIV, por afetar a imunidade celular, levaria à piora dos casos de hanseníase e o aumento da forma lepromatosa. Entretanto, nos pacientes coinfectados, a maioria dos estudos observaram a presença de qualquer forma clínica de hanseníase (Orege et al. 1993, Munyao et al. 1994, van den Broek et al. 1997, Gebre et al. 2000, Ustianowski et al. 2006), prevalecendo a forma BT naqueles após o uso de HAART.

Os sinais e sintomas não parecem ser mais graves nos coinfetados, entretanto algumas publicações na literatura têm mostrado a presença de ulceração na reação reversa (Opromolla et al. 1998, Couppié et al. 2004, Lockwood e Lambert 2010, Talhari et al. 2010). Essa apresentação cutânea é incomum e deve ser analisada com cuidado nesse grupo de pacientes. Pensava-se também que a infecção pelo HIV poderia agravar o dano neural já causado pelo bacilo devido à toxicidade dos antirretrovirais e ação do próprio vírus, mas algumas pesquisas não mostram a piora em relação aos não infectados (Gebre et al. 2010, Lockwood e Lambert 2010).

Algumas evidências mostraram que a frequência e o tipo de reação se alteram na coinfeção. Um estudo realizado na Etiópia (Gebre et al. 2000) e outro em Uganda (Bwire et al. 1994), mostraram a maior recorrência de RR e neurite entre os coinfetados, porém, são necessárias mais análises que comprovem essa relação (Ustianowski et al. 2006). Clinicamente, não existe diferença considerável entre os grupos (Frommel et al. 1994, Munyao et al. 1994), embora nos HIV positivo tenham sido observados maior inflamação e necrose tecidual.

Após o início de uso de HAART, pode ocorrer nos pacientes HIV positivo a síndrome inflamatória de recuperação imunológica como manifestação reacional, semelhante à clínica e à histopatologia da RR. Desde o ano 2000, diversos relatos de casos têm sido descritos na literatura de reação reversa como manifestação de IRIS (Opromolla et al. 2000, Law et al. 2003, Menezes et al. 2011).

Um aumento na prevalência de hanseníase foi esperado como ocorreu na tuberculose. Trabalhos desde a década de 1990 mostraram que a coinfeção com o HIV não aumentou a incidência da hanseníase (Pönnighaus et al. 1991, Ustianowski et al. 2006, Talhari et al. 2010, Massone et al. 2011b). Embora tenha sido argumentado que a associação entre *M. leprae* infecção e HIV pode não ter impacto sobre saúde pública (Ustianowski et al. 2006), muitas questões ainda permanecem sem resposta, fazendo-se necessários mais estudos para esse grupo de pacientes.

3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este trabalho faz parte de um projeto maior denominado “Coinfecção HIV/hanseníase: aspectos clínicos, patológicos e imunológicos envolvidos antes e durante os estados reacionais”, o qual foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz em 08/08/2011, com o número de registro 616/11 (Anexo 1).

4. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é avaliar a gravidade das reações reversas nos pacientes coinfectedados pelo HIV e *Mycobacterium leprae* e comparar com o grupo HIV negativo. Para tal, foram traçados os seguintes objetivos específicos:

1. Observar e descrever as características epidemiológicas desses pacientes;
2. Avaliar a gravidade dos episódios de reação reversa através de parâmetros clínicos;
3. Analisar o uso do corticoide no tratamento de reação reversa.

5. METODOLOGIA

Neste capítulo são apresentados os pontos fundamentais utilizados no desenho do estudo realizado, desde a seleção da coorte até os métodos estatísticos empregados para análise dos dados coletados. Também são definidos alguns conceitos-chave que serão necessários para compreensão e discussão dos resultados *a posteriori*.

5.1. Seleção da coorte

Foi realizado um estudo analítico de coorte retrospectivo no Ambulatório Souza Araújo (ASA) / Laboratório de Hanseníase (LAHAN) / Fiocruz-RJ, constituído pela análise dos dados revistos nos prontuários de pacientes hansênicos (Anexos 2 a 6) diagnosticados entre janeiro de 1996 e setembro de 2012, que apresentam o primeiro episódio de reação reversa até a alta da PQT e concluído seu tratamento poliquimioterápico.

Critérios de inclusão:

- Idade igual ou maior que 15 anos;
- Diagnóstico clínico de RR e confirmado por exame histopatológico;
- Primeiro episódio de reação reversa até a alta da poliquimioterapia.

Foi considerado como um novo episódio de RR quando o paciente apresentou novos sinais e sintomas de reação reversa após a suspensão do corticoide por mais de 3 meses.

Critérios de não inclusão:

- Sem registro da corticoterapia no prontuário;
- Uso irregular de corticoide por mais de três meses.

Esses pacientes foram divididos em dois grupos: um de coinfetados pelo HIV e *M. leprae* e outro grupo controle (HIV negativo). Apesar de nem todos os pacientes do grupo controle serem confirmados como HIV não reagente, eles também foram considerados HIV negativo, pois a coinfeção é um fenômeno raro, com a prevalência estimada de 2,9 por 1000 no Rio de Janeiro (Andrade et al. 1996) . Além disso, os pacientes não apresentaram sinais e sintomas da infecção do HIV e não

pertenciam a um grupo de risco. Sendo assim, existe uma possibilidade remota de esses pacientes serem HIV positivo (Sarno et al. 2008).

A infecção pelo HIV e AIDS dos pacientes analisados foram definidos de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil (MS 2013b).

5.2. Rotina do Ambulatório Souza Araujo (ASA)

Os pacientes incluídos no estudo foram acompanhados no ASA/LAHAN e, submetidos à rotina do ambulatório, que consiste em avaliação dermatológica, neurológica, fisioterápica, exames bacteriológicos, histopatológicos, imunológicos e complementares e Serviço Social (Ver Seção 2.1.7 e 2.1.8).

Os pacientes infectados pelo HIV, em sua maioria, são acompanhados no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) - Fiocruz, onde são realizados o acompanhamento clínico, psicológico e nutricional; a sorologia para citomegalovírus, sífilis, toxoplasmose, herpes simples e hepatites virais; teste intradérmico de tuberculina com derivado purificado de proteína (PPD); exames complementares de hemograma, bioquímica, urina e radiografia de tórax; contagem de linfócitos T CD4 e carga viral do HIV. Esses pacientes receberam tratamento com antirretrovirais segundo as resoluções do Ministério da Saúde do Brasil (MS 2013b).

5.3. Coleta de dados

Foi realizada coleta dos dados disponíveis nos prontuários (Anexos 2 a 6) da rotina desenvolvida no tratamento de cada paciente do ASA diagnosticado com reação reversa. Foram coletados dados referentes ao momento do diagnóstico da hanseníase e dados referentes ao primeiro episódio de RR, no início e no final do tratamento com corticoide. Esses dados serão descritos a seguir.

5.3.1. Avaliação epidemiológica e clínica dos pacientes

Foram observados e analisados no momento do diagnóstico da hanseníase (Figura 6.1):

- Sexo;
- Idade;
- Cor: branco, pardo ou negro;
- Estado civil: solteiro, casado, divorciado ou viúvo;

- Presença ou não de comorbidades, tais como diabetes mellitus, hipertensão e cardiopatias;
- Presença ou não de cicatriz da vacina BCG;
- Contato prévio ou não com pacientes com tuberculose;
- Forma clínica da hanseníase de acordo com a classificação de Ridley e Jopling (TT, BT, BB, BL, LL, HI);
- Classificação operacional de acordo com a OMS (PB ou MB);
- Índice baciloscópio no início e fim da PQT. Esta variável foi categorizada em IB = 0, $0 < IB \leq 3+$ ou $IB > 3+$;
- Valor de Mitsuda ($IB < 3$ mm ou $IB \geq 3$ mm);
- Dose da poliquimioterapia que houve o primeiro episódio de reação reversa. Os pacientes que fizeram diagnóstico de hanseníase com RR foi considerado a primeira dose da PQT. Após isso, foi calculado a dose média de cada grupo;
- Qual terapia antirretroviral em uso e perfil imunológico dos pacientes HIV positivo;

5.3.2. *Avaliação clínica da gravidade do primeiro episódio de reação reversa*

As variáveis abaixo descritas foram analisadas em dois momentos. O primeiro foi no diagnóstico de RR, enquanto que o segundo foi no final da corticoterapia (para aqueles pacientes que realizaram a corticoterapia por menos de seis meses) ou no sexto mês de tratamento (para aqueles que o uso da prednisona durou mais de seis meses), conforme as Figuras 6.1 e 6.2.

- Número de lesões cutâneas presentes durante a RR;
- Número de segmentos corporais afetados na RR e calculado a média de cada grupo;
- Tipo de lesões cutâneas: placas, manchas, tubérculos, nódulos, infiltrações e ulcerações;
- Presença de sinais e sintomas sistêmicos: mal-estar geral, mialgia, febre, edema, artralgia, adenomegalia, queixas visuais, orquite, queixas nasais, emagrecimento, hiperestesia, parestesia, dor neural, perda de sensibilidade e espessamento neural.

5.3.3. *Avaliação neurofisioterápica da gravidade do primeiro episódio de RR*

As variáveis abaixo descritas foram analisadas em dois momentos. O primeiro foi no diagnóstico de RR, enquanto que o segundo foi no final da corticoterapia (para aqueles pacientes que realizaram a corticoterapia por menos de seis meses) ou no sexto mês de tratamento (para aqueles que o uso da prednisona durou mais de seis meses), conforme as Figuras 6.1 e 6.2.

- Presença ou não de dor neural; se presente, estratificado quanto ao tipo (espontânea, à palpação ou choque à palpação) e, grau (leve, moderado ou grave). Foram analisados os nervos radial, ulnar, mediano, tibial posterior e fibular profundo;
- Presença ou não de espessamento neural. Para melhor avaliação do comprometimento, cada paciente foi analisado e, posteriormente, calculada a média de nervos acometidos. Foram examinados os nervos radial, ulnar, mediano, tibial posterior e fibular profundo;
- Presença de alguma alteração ou não de sensibilidade tátil superficial. Para a avaliação sensitiva utilizou-se a estesiometria de seis monofilamentos, em que foram testadas as áreas dos dermatômos dos nervos ulnar, mediano, radial, sural, peroneal, calcâneo, plantar e tibial;
- Presença de alguma alteração ou não da prova de força dos músculos abdutor do 5º dedo, 1º interosseo dorsal, lumbricais, extensores do carpo, abdutores do polegar, tibial anterior, extensor longo do halux, extensor comum, fibulares;
- Grau de incapacidade na avaliação inicial e final (GI=0, 1 ou 2);
- Presença ou não de neurite (dor aguda espontânea ou à compressão de nervos periféricos).

5.3.4. *Avaliação do uso de corticoide no tratamento da reação reversa*

As variáveis abaixo descritas foram analisadas entre o primeiro e último dia de uso de prednisona. O curso de avaliação do tratamento de corticoide poderá ocorrer até 6 meses (Figura 6.2):

- Em uso de corticoide na primeira dose de PQT;
- Em uso de corticoide na alta da PQT;
- Duração do tratamento da reação reversa (6 meses ou mais);
- Qual a dose de prednisona ainda em uso no sexto mês;
- Se houve ou não necessidade de uso de pulsoterapia durante o tratamento;

- A quantidade de prednisona (miligramas) por peso do paciente (quilogramas) por dia de uso. Essa quantidade foi calculada individualmente para cada caso e depois feita uma média da dose de cada grupo. Para aqueles pacientes que fizeram pulsoterapia foi utilizado o valor de 1 mg de metilprednisolona para 1,3 mg de prednisona;
- Presença ou não de infecções oportunistas;
- Necessidade ou não de hospitalização para tratamento dos episódios reacionais. Não foram consideradas internações além da hanseníase pelo difícil acesso aos prontuários em unidades de saúde.

5.4. Análise estatística

A análise estatística foi realizada no programa SPSS versão 16.0, a partir das informações das variáveis armazenadas em banco de dados. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de Qui-quadrado de Pearson ou Fisher (para valores esperados menores do que 5) e as contínuas pelo Teste t-Student, assumindo-se um nível de significância de 5% para ser considerado um valor estatisticamente significativo. Foi utilizado o teste de McNemar para comparar variáveis no início e no final do uso de corticoide.

Foi realizada análise através do modelo de regressão logística para comparar as variáveis entre os grupos, controlando pelos possíveis fatores de confundimento. Inicialmente, foi feita uma análise bivariada, em uma segunda etapa, a análise envolveu o agrupamento de variáveis estatisticamente significativas e de importância clínica-epidemiológica para a análise multivariada. Para isso as variáveis, foram divididas em três blocos: avaliação clínico-epidemiológica (sexo, idade, forma clínica e IB inicial e final), desenvolvimento do curso da RR na hanseníase (número de nervos espessados, espessamento e artralgia inicial) e tratamento de reação reversa (duração de mais 6 meses e início de PQT com corticoide). Por conseguinte, foi construído o modelo multivariado final, composto pelas variáveis que foram estatisticamente significativas e demais não significativas, porém com relevância clínica-epidemiológica em cada bloco.

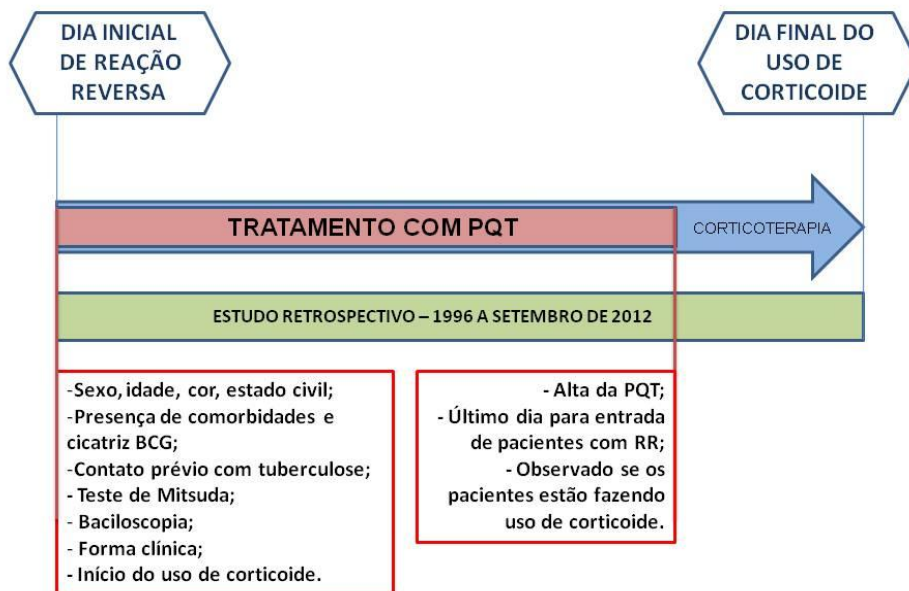


Figura 5.1: Desenho dos estudos epidemiológico e curso clínico da hanseníase.

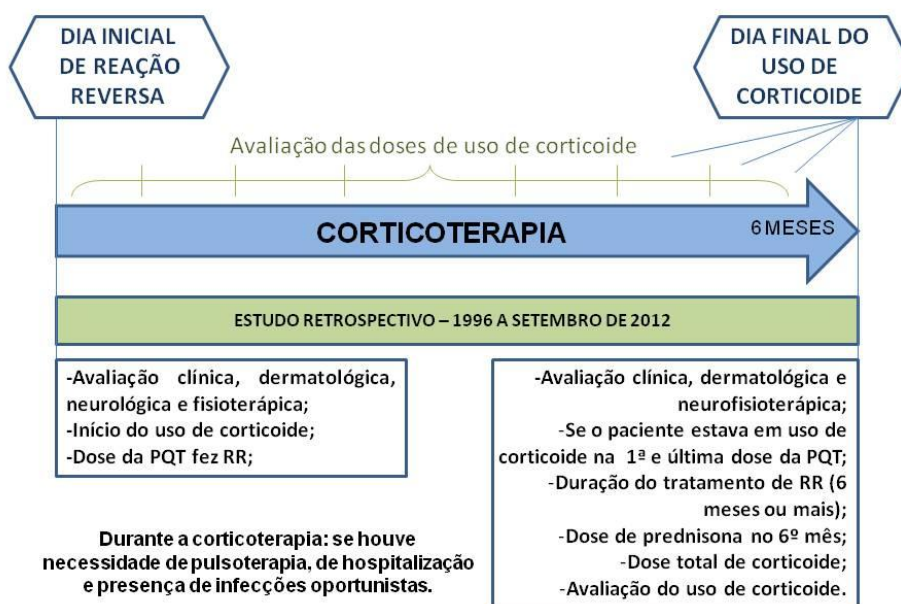


Figura 5.2: Desenho do estudo referente à avaliação do uso de corticoide.

6. RESULTADOS

No período estudado foram identificados 98 pacientes segundo os critérios de inclusão apresentado no Capítulo 6. Destes, 31 pacientes eram HIV positivo e 67 do grupo controle HIV negativo.

6.1. *Características epidemiológicas e clínicas*

A maioria dos pacientes foi do sexo masculino, no grupo HIV negativo foram encontrados 45 (67,2%) homens e no grupo HIV positivo temos 19 (61,3%) homens, porém não foi estatisticamente significativa a diferença entre a distribuição dos gêneros ($p=0,57$) (Tabela 6.1).

A média de idade encontrada no grupo controle foi de 41 anos (DP=12,6) e de 37 anos nos coinfectados pelo HIV/ *M. leprae* (DP=11,8) ($p=0,156$).

Em relação à cor, no grupo HIV negativo obteve-se: 28 (43,8%) brancos, 25 (39,1%) pardos e 11 (17,2%) negros, enquanto nos coinfectados: 11 (36,7%) brancos, 14 (46,7%) pardos e 5 (16,7%) negros ($p=0,765$) (Tabela 6.1).

Quanto ao estado civil, 30 (46,2%) eram solteiros, 29 (44,6%) casados, 1 (1,5%) divorciado, 5 (7,7%) viúvos no grupo controle. Já no grupo HIV positivo: 22 (73,3%) eram solteiros, 6 (20%) casados, 2 (6,7%) divorciados e nenhum viúvo. Havendo diferença estatística entre os grupos ($p=0,017$) (Tabela 6.1).

As comorbidades, tais como, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica ou cardiopatias, estavam presentes em 27 (40,3%) pacientes HIV negativo e 12 (38,7%) pacientes HIV positivo ($p=0,881$) (Tabela 6.1).

Cicatriz da vacina BCG foi encontrada em 18 (26,9%) pacientes do grupo controle e 7 (22,6%) dos coinfectados ($p=0,651$). Dezenove (28,4%) pacientes HIV negativo tiveram contato com algum paciente com tuberculose e 12 (38,7%) dos HIV negativo ($p=0,305$) (Tabela 6.1).

Em relação à classificação da hanseníase, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,007$). No grupo HIV negativo foram observados: 9 (13,4%) pacientes BB, 23 (34,3%) BL, 28 (41,8%) BT e 7 (10,4%) pacientes a forma LL. Quanto aos coinfectados pelo HIV/ *M. leprae*, 4 (12,9%) pacientes eram

BB, 3 (9,7%) BL, 22 (71%) a forma BT, 1 (3,2%) HI e 1 (3,2%) NP. Total de 50 (51%) pacientes BT (Tabela 6.2). Sendo assim, o predomínio da forma BT nos dois grupos.

Quanto à classificação operacional da OMS, foram encontrados 39 (58,2%) pacientes MB e 28 (41,8%) PB HIV negativo. Aos HIV coinfectados, 7 (22,6%) pacientes MB e 24 (77,4%) pacientes PB, havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,001$) (Tabela 6.2).

Tabela 6.1: Características epidemiológicas.

Características		HIV		Total N (%*)	p
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)		
Sexo	Masculino	45 (67,2%)	19 (61,3%)	64 (65,3%)	0,570
	Feminino	22 (32,8%)	12 (38,7%)	34 (34,7%)	
Cor	Branco	28 (43,8%)	11 (36,7%)	39 (41,5%)	0,765
	Pardo	25 (39,1%)	14 (46,7%)	39 (41,5%)	
	Negro	11 (17,2%)	5 (16,7%)	16 (17%)	
Estado civil	Solteiro	30 (46,2%)	22 (73,3%)	52 (54,7%)	0,017
	Casado	29 (44,6%)	6 (20,0%)	35 (36,8%)	
	Divorciado	1 (1,5%)	2 (6,7%)	3 (3,2%)	
	Viúvo	5 (7,7%)	0 (0%)	5 (5,3%)	
	NI	0	1	-	
Comorbidades	Não	40 (59,7%)	19 (61,3%)	59 (60,2%)	0,881
	Sim	27 (40,3%)	12 (38,7%)	39 (39,8%)	
Cicatriz da vacina BCG	Ausente	49 (73,1%)	24 (77,4%)	73 (74,5%)	0,651
	Presente	18 (26,9%)	7 (22,6%)	25 (25,5%)	
Contato com paciente com Tuberculose	Não	48 (71,6%)	19 (61,3%)	67 (68,4%)	0,305
	Sim	19 (28,4%)	12 (38,7%)	31 (31,6%)	

NI: não informado; *: Percentual do total válido.

Tabela 6.2: Formas da hanseníase.

Formas		HIV		Total N (%*)	p
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)		
Forma clínica de Ridley e Jopling	BB	9 (13,4%)	4 (12,9%)	13 (13,3%)	0,007
	BL	23 (34,3%)	3 (9,7%)	26 (26,5%)	
	BT	28 (41,8%)	22 (71,0%)	50 (51,0%)	
	HI	0 (0%)	1 (3,2%)	1 (1,0%)	
	LL	7 (10,4%)	0 (0%)	7 (7,1%)	
	NP	0 (0%)	1 (3,2%)	1 (1,0%)	
Classificação operacional da OMS	MB	39 (58,2%)	7 (22,6%)	46 (46,9%)	0,001
	PB	28 (41,8%)	24 (77,4%)	52 (53,1%)	

*: Percentual do total válido.

No início da poliquimioterapia, no grupo HIV negativo, 29 (43,3%) dos pacientes tiveram IB igual a zero, 24 (35,8%) IB maior que zero e menor ou igual a 3+ e 14 (20,9%) tiveram IB maior que 3+. Quanto ao grupo de coinfectados, 24 (77,4%) pacientes tinham IB igual a zero e 7 (22,6%) IB maior que zero e menor ou igual a 3+ (Tabela 6.3).

Ao final da PQT, no grupo controle foram obtidos: 36 (57,1%) pacientes com IB igual a zero, 19 (30,2%) IB maior que zero e menor ou igual a 3+ e 8 (12,7%) com IB maior que 3+. Quanto ao grupo HIV/ *M. leprae*: 23 (92%) pacientes com IB igual a zero e 2 (8%) com IB maior que zero e menor ou igual a 3+ (Tabela 6.3). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,002$ no início e $p=0,006$ no final da PQT) (Tabela 6.3).

Tabela 6.3: Índice baciloscópico no início e fim da poliquimioterapia.

Momento da avaliação	Valor IB	HIV		Total N (%*)	p
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)		
Início da PQT	IB = 0	29 (43,3%)	24 (77,4%)	53 (54,1%)	0,002
	0 < IB ≤ 3+	24 (35,8%)	7 (22,6%)	31 (31,6%)	
	IB > 3+	14 (20,9%)	0 (0%)	14 (14,3%)	
Final da PQT	IB = 0	36 (57,1%)	23 (92,0%)	59 (67,0%)	0,006
	0 < IB ≤ 3+	19 (30,2%)	2 (8,0%)	21 (23,9%)	
	IB > 3+	8 (12,7%)	0 (0%)	8 (9,1%)	

*: Percentual do total válido.

O teste de Mitsuda foi estatisticamente significativo entre os grupos quando estudou de uma forma geral todos os pacientes (Tabela 6.4). Porém, ao analisar esse teste de acordo com a forma clínica BT, não houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 6.5).

Tabela 6.4: Mitsuda no início da poliquimioterapia.

Mitsuda	HIV		Total N (%*)	p
	Negativo N (%*)	Positivo N (%*)		
< 3 mm	43 (66,2%)	7 (23,3%)	50 (52,6%)	<0,001
≥ 3 mm	22 (33,8%)	23 (76,7%)	45 (47,4%)	

*: Percentual do total válido.

Tabela 6.5: Mitsuda no início da poliquimioterapia em pacientes BT.

Mitsuda	HIV		Total N (%*)	p
	Negativo N (%*)	Positivo N (%*)		
< 3 mm	9 (32,1%)	5 (22,7%)	14 (28%)	0,462
≥ 3 mm	19 (67,9%)	17 (77,3%)	36 (72%)	

*: Percentual do total válido.

Nos pacientes MB, a quarta dose da poliquimioterapia foi a dose média entre os HIV negativo (DP=3,754) e a segunda dose a média entre os HIV positivo em que ocorreu reação reversa (DP=2,939) ($p=0,185$) (Tabela 6.6).

Dos PB, a dose média da PQT que ocorreu RR foi a primeira dose nos dois grupos (DP=2,393 nos HIV negativo e DP=1,296 nos HIV positivo, com $p=0,729$ na Tabela 6.6).

Tabela 6.6: Dose da poliquimioterapia em que ocorreu reação reversa.

		N	Dose Média	DP	p
MB	HIV -	39	4	3,754	0,185
	HIV +	7	2	2,939	
PB	HIV -	28	1	2,393	0,729
	HIV +	24	1	1,296	

Dos 31 pacientes HIV positivo, 23 (74,19%) estavam em uso de HAART, 5 (16,13%) não estavam fazendo uso de terapia antirretroviral no início da reação e 3 (9,68%) deles não possuíam registro de tratamento para AIDS no prontuário (Tabela 6.7). Foram encontrados dados do perfil imunológico nos prontuários de somente 17 pacientes descritos na Tabela 6.8.

Tabela 6.7: Terapia antirretroviral dos pacientes HIV positivo.

HAART	N	%
3TC+D4T+LPV/RTV	2	6,45
3TC+D4T+NFV	2	6,45
3TC+D4T+NVP	1	3,23
3TC+TDF+ATV/RTV	1	3,23
3TC+TDF+EFVZ	1	3,23
3TC+TDF+SINTONAVIR+ATAZANAVIR	1	3,23
AZT+3TC	1	3,23
AZT+3TC+EFVZ	7	22,58
AZT+3TC+INTAVIR	1	3,23
AZT+3TC+LPV/RTV	1	3,23
AZT+3TC+NVP	2	6,45
AZT+DDI+EFVZ	1	3,23
AZT+DDI+NFV	1	3,23
D4T+3TC	1	3,23
SEM USO DE HAART	5	16,13
SEM REGISTRO	3	9,68
TOTAL	31	100

AZT: Zidovudina; 3TC: Lamivudina; D4T: Estavudina; TDF: Tenofovir; DDI: Didanosina; EFVZ: Efavirenz; NVP: Nevirapina; NFV: Nelfinavir; LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir; ATV/RTV: Atazanavir/Ritonavir; HAART: Terapia antirretroviral altamente potente.

Tabela 6.8: Perfil imunológico dos pacientes HIV positivo.

Carga Viral	CD4	CD8	HAART
4700	433	*	D4T+3TC
53000	37	*	AZT+DDI+EFVZ
2500	520	*	SEM HAART
4700	336	*	SEM HAART
*	250	*	AZT+DDI+NFV
*	62	*	3TC+D4T+NVP
*	>350	*	SEM HAART
*	185	1022	AZT+3TC+EFVZ
*	114	*	SEM HAART
240.000	243	1196	AZT+3TC+EFVZ
<80	215	1249	AZT+3TC+EFVZ
5700000	85	1686	3TC+D4T+LPV/RTV
<80	271	1054	AZT+3TC+LPV/RTV
<50	408	1358	3TC+D4T+LPV/RTV
<80	160	*	3TC+TDF+SINTONAVIR+ATAZANAVIR
*	437	754	AZT+3TC+EFVZ
<50	571	1193	AZT+3TC+EFVZ

*Não realizado; AZT: Zidovudina; 3TC: Lamivudina; D4T: Estavudina; TDF: Tenofovir; DDI: Didanosina; EFVZ: Efavirenz; NVP: Nevirapina; NFV: Nelfinavir; LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir; ATV/RTV: Atazanavir/Ritonavir; HAART: Terapia antirretroviral altamente potente.

6.2. Aspectos clínicos da gravidade da reação reversa

No momento do diagnóstico da reação reversa, em cerca de 86% do total dos dois grupos foi encontrada lesão em placa ($p=0,790$). A presença de infiltração houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,006$), tendo 18 (26,9%) pacientes HIV negativo e 1 (3,2%) paciente no HIV positivo. A úlcera foi observada somente em 3 (9,7%) pacientes HIV positivo (Figuras 6.4 e 6.5), havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,010$) (Tabela 6.9 e Figura 6.1). No momento final da avaliação da RR, a lesão em mancha foi mais prevalente entre o grupo HIV negativo, com 17 (25,4%) pacientes ($p=0,110$), e, a placa entre o grupo dos coinfectados, com 5 (17,9%) pacientes ($p=0,861$) (Tabela 6.9 e Figura 6.1).

O grupo HIV negativo teve mais lesões cutâneas inicialmente e, nos dois grupos o número de lesões final foi menor em relação à avaliação inicial (Tabela 6.10).

A média de segmentos corporais afetados pelas lesões cutâneas foi de 6 (DP=3,1) segmentos no momento inicial da RR e 2 (DP=3) segmentos no momento final da avaliação no grupo controle. Já entre o grupo HIV/ *M. leprae*, a média de segmentos corporais afetados foi de 4 (DP=3,3) na avaliação inicial e de 1 (DP=2,4) segmento ao final. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na avaliação inicial ($p=0,004$) (Tabela 6.11).

Tabela 6.9: Lesões cutâneas encontradas no momento da avaliação inicial e final da corticoterapia.

Momento da avaliação	Sinais e sintomas	HIV		p
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)	
Inicial	Placa	57 (85,10%)	27 (87,10%)	0,790
	Mancha	12 (17,90%)	3 (9,70%)	0,292
	Tubérculo	2 (3,00%)	0 (0,00%)	0,331
	Nódulo	8 (11,90%)	2 (6,50%)	0,404
	Infiltração	18 (26,90%)	1 (3,20%)	0,006
	Úlcera	0 (0,00%)	3 (9,70%)	0,010
Final	Placa	13 (19,40%)	5 (17,90%)	0,861
	Mancha	17 (25,40%)	3 (10,70%)	0,110
	Tubérculo	0 (0,00%)	0 (0,00%)	-
	Nódulo	0 (0,00%)	0 (0,00%)	-
	Infiltração	4 (6,00%)	2 (7,10%)	0,830
	Úlcera	0 (0,00%)	1 (3,60%)	0,120

*: Percentual do total válido.

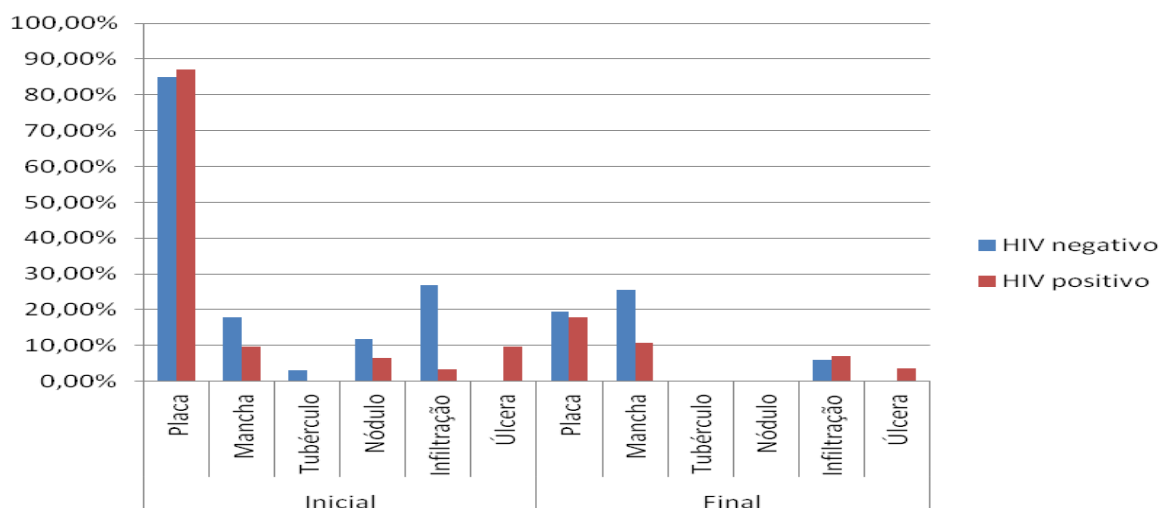


Figura 6.1: Avaliação inicial e final das lesões cutâneas da reação reversa.

Tabela 6.10: Número de lesões na avaliação inicial e final do tratamento de corticoide.

Classificação operacional	Número de lesões	AVALIAÇÃO INICIAL			Número de lesões	AVALIAÇÃO FINAL		
		HIV				HIV		
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)	Total N (%*)		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)	Total N (%*)
MB	1 a 5	2 (5,3%)	4 (66,7%)	6 (13,6%)	0	20 (55,6%)	3 (75,0%)	23 (57,5%)
	6 a 20	5 (13,2%)	0 (0%)	5 (11,4%)	1 a 5	3 (8,3%)	1 (25,0%)	4 (10,0%)
	Mais de 20	31 (81,6%)	2 (33,3%)	33 (75,0%)	Mais de 20	13 (36,1%)	0 (0%)	13 (32,5%)
PB	1 a 5	8 (29,6%)	11 (47,8%)	19 (38,0%)	0	18 (66,7%)	15 (65,2%)	33 (66,0%)
	6 a 20	9 (33,3%)	6 (26,1%)	15 (30,0%)	1 a 5	8 (29,6%)	7 (30,4%)	15 (30,0%)
	Mais de 20	10 (37,0%)	6 (26,1%)	16 (32,0%)	Mais de 20	1 (3,7%)	1 (4,3%)	2 (4,0%)

p valor (MB)= 0,262; *p* valor (PB)= 0,990; *: Percentual do total válido.

Tabela 6.11: Média de segmentos corporais afetados pelas lesões cutâneas.

Momento avaliação	HIV	Média	DP	<i>p</i>
Inicial	Negativo	6	3,1	<i>p</i> = 0,004
	Positivo	4	3,3	
Final	Negativo	2	3	<i>p</i> = 0,236
	Positivo	1	2,4	

No primeiro dia de RR, os sinais e sintomas mais frequentes nos HIV negativo foram: 43 (64,2%) pacientes com parestesia, 33 (49,3%) atralgia, 30 (44,8%) edema de membros inferiores e 29 (43,3%) tiveram dor neural. Nos HIV positivo, tivemos a presença de 16 (57,1%) pacientes com perda de sensibilidade, 15 (48,4%) com parestesia, 12 (44,4%) espessamento e 13 (41,9%) com dor neural. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: emagrecimento ($p=0,046$), espessamento ($p=0,049$), febre ($p=0,002$), mialgia ($p=0,020$) e perda de sensibilidade ($p=0,008$) (Tabela 6.12 e Figura 6.2).

No último dia de avaliação da reação reversa, no grupo controle, os sinais e sintomas mais frequentes foram: parestesia em 33 (49,3%) pacientes, perda de sensibilidade em 17 (25,4%) e artralgia em 16 (23,9%). Nos HIV positivo, parestesia em 14 (48,3%) pacientes, espessamento em 14 (48,3%) e dor neural em 8 (27,6%). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos: artralgia ($p=0,050$) e mialgia ($p=0,028$) (Tabela 6.12 e Figura 6.3).

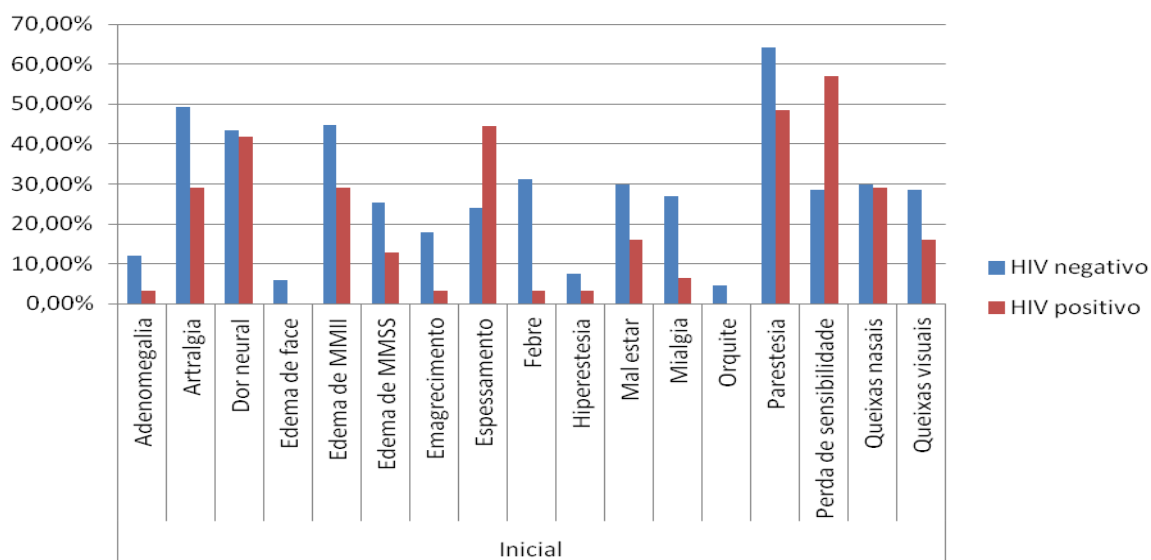


Figura 6.2: Avaliação inicial dos sinais e sintomas da reação reversa.

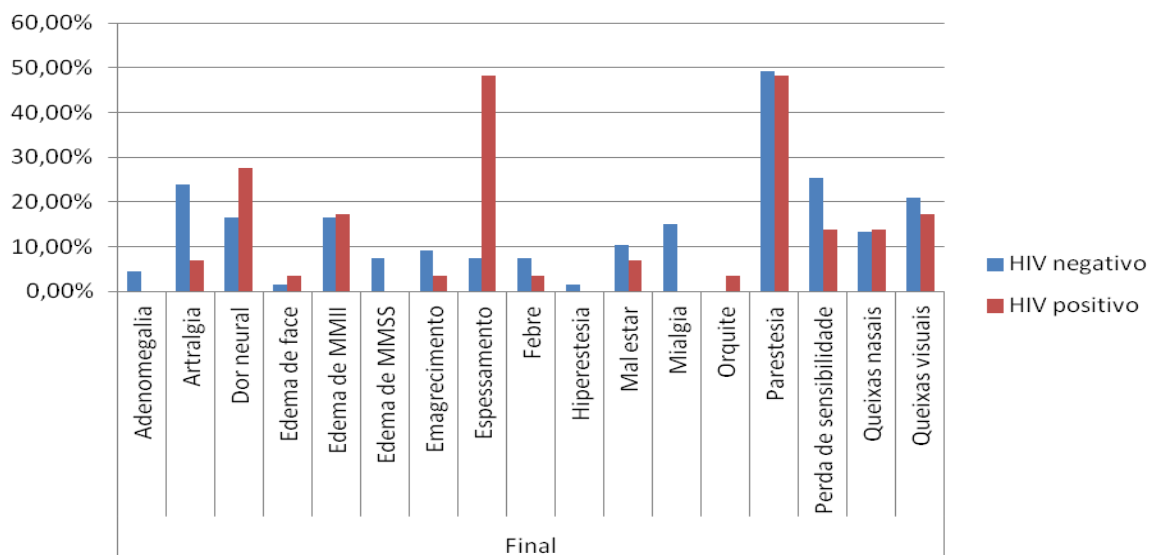


Figura 6.3: Avaliação final dos sinais e sintomas da reação reversa.

Tabela 6.12: Sinais e sintomas no momento da avaliação inicial e final da corticoterapia.

Momento da avaliação	Sinais e Sintomas	HIV		p
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)	
Inicial	Adenomegalia	8 (11,90%)	1 (3,20%)	0,165
	Artralgia	33 (49,30%)	9 (29,00%)	0,060
	Dor neural	29 (43,30%)	13 (41,90%)	0,900
	Edema de face	4 (6,00%)	0 (0,00%)	0,165
	Edema de MMII	30 (44,80%)	9 (29,00%)	0,139
	Edema de MMSS	17 (25,40%)	4 (12,90%)	0,162
	Emagrecimento	12 (17,90%)	1 (3,20%)	0,046
	Espessamento	16 (23,90%)	12 (44,40%)	0,049
	Febre	21 (31,30%)	1 (3,20%)	0,002
	Hiperestesia	5 (7,50%)	1 (3,20%)	0,416
	Mal estar	20 (29,90%)	5 (16,10%)	0,147
	Mialgia	18 (26,90%)	2 (6,50%)	0,020
	Orquite	3 (4,50%)	0 (0,00%)	0,231
	Parestesia	43 (64,20%)	15 (48,40%)	0,139
	Perda de sensibilidade	19 (28,40%)	16 (57,10%)	0,008
	Queixas nasais	20 (29,90%)	9 (29,00%)	0,934
	Queixas visuais	19 (28,40%)	5 (16,10%)	0,190
Final	Adenomegalia	3 (4,50%)	0 (0,00%)	0,247
	Artralgia	16 (23,90%)	2 (6,90%)	0,050
	Dor neural	11 (16,40%)	8 (27,60%)	0,207
	Edema de face	1 (1,50%)	1 (3,40%)	0,538
	Edema de MMII	11 (16,40%)	5 (17,20%)	0,921
	Edema de MMSS	5 (7,50%)	0 (0,00%)	0,131
	Emagrecimento	6 (9,00%)	1 (3,40%)	0,341
	Espessamento	5 (7,50%)	14 (48,30%)	0,930
	Febre	5 (7,50%)	1 (3,40%)	0,456
	Hiperestesia	1 (1,50%)	0 (0,00%)	0,508
	Mal estar	7 (10,40%)	2 (6,90%)	0,584
	Mialgia	10 (14,90%)	0 (0,00%)	0,028
	Orquite	0 (0,00%)	1 (3,40%)	0,127
	Parestesia	33 (49,30%)	14 (48,30%)	0,930
	Perda de sensibilidade	17 (25,40%)	4 (13,80%)	0,208
	Queixas nasais	9 (13,40%)	4 (13,80%)	0,962
	Queixas visuais	14 (20,90%)	5 (17,20%)	0,680

*: Percentual do total válido.

6.3. Avaliação neurofisioterápica da gravidade da reação reversa

No momento inicial da reação reversa, cerca de 55% do total dos pacientes apresentaram dor neural, quanto ao momento final, cerca de 65% do total dos dois grupos a dor estava presente (Tabela 6.13).

Tabela 6.13: Avaliação da presença de dor neural no momento inicial e final da corticoterapia.

Momento da avaliação	Dor neural	HIV		Total N (%*)	p
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)		
Inicial	Presente	30 (56,6%)	14 (53,8%)	44 (55,7%)	0,817
	Ausente	23 (43,4%)	12 (46,2%)	35 (44,3%)	
Final	Presente	27 (62,8%)	15 (68,2%)	42 (64,6%)	0,667
	Ausente	16 (37,2%)	7 (31,8%)	23 (35,4%)	

*: Percentual do total válido.

Nos dois momentos, a maioria dos pacientes de ambos os grupos apresentaram dor neural à palpação. Entretanto, essa dor melhorou ao final da avaliação, passando de moderada para leve (Tabela 6.14).

Tabela 6.14: Avaliação do tipo de dor neural no momento inicial e final da corticoterapia.

Momento da avaliação	Tipo de dor	HIV		p
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)	
Inicial	Espontânea	2 (8%)	2 (15,38%)	0,455
	Palpação	17 (68%)	8 (61,54%)	0,907
	Choque	6 (24%)	3 (23,08%)	0,977
	Leve	11 (32,35%)	6 (31,58%)	0,813
	Moderada	16 (47,06%)	8 (42,1%)	0,958
	Intensa	7 (20,59%)	5 (26,36%)	0,483
Final	Espontânea	1 (5,27%)	1 (10%)	0,624
	Palpação	13 (68,42%)	7 (70%)	0,896
	Choque	5 (26,32%)	2 (20%)	0,755
	Leve	8 (42,1%)	6 (55,55%)	0,421
	Moderada	7 (36,84%)	5 (45,45%)	0,526
	Intensa	4 (21,05%)	0 (0%)	0,140

*: Percentual do total válido.

A média de nervos espessados inicial no grupo HIV negativo foi de 4,4 nervos (DP=3,2) e, nos coinfectados, foi de 2,6 nervos acometidos (DP=1,5) ($p=0,003$). Já

na avaliação final, a média do grupo controle foi de 2,3 nervos afetados (DP=2,3) e, nos HIV positivo, de 2 nervos espessados (DP=2,2) ($p=0,618$) (Tabela 6.15).

Tabela 6.15: Média de nervos espessados no momento inicial e final da corticoterapia.

Momento avaliação	HIV	N	Média	DP	<i>p</i>
Inicial	Negativo	45	4,4	3,2	0,003
	Positivo	20	2,6	1,5	
Final	Negativo	43	2,3	2,3	0,618
	Positivo	22	2	2,2	

Todos os pacientes tiveram diminuição de sensibilidade na avaliação inicial e grande maioria do total dos pacientes também permaneceram com alguma perda no final da avaliação da corticoterapia (96,92%) (Tabela 6.16).

Tabela 6.16: Avaliação da sensibilidade no momento inicial e final da corticoterapia.

Momento da avaliação	Sensibilidade	HIV		Total N (%*)	<i>p</i>
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)		
Inicial	Alterada	53 (100%)	26 (100%)	79 (100%)	-
Final	Não alterada	42 (97,7%)	21 (95,5%)	63 (96,92%)	0,624
	Alterada	1 (2,3%)	1 (4,5%)	2 (3,07%)	

*: Percentual do total válido.

Em ambos os grupos, tanto no momento da avaliação inicial e final, a maioria dos pacientes não tiveram o resultado da prova da força muscular alterado (Tabela 6.17).

Tabela 6.17: Avaliação da força muscular no momento inicial e final da corticoterapia.

Momento da avaliação	Força muscular	HIV		Total N (%*)	<i>p</i>
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)		
Inicial	Não alterada	43 (81,1%)	21 (80,8%)	64 (81%)	0,969
	Alterada	10 (18,9%)	5 (19,2%)	15 (19%)	
Final	Não alterada	35 (81,4%)	19 (86,4%)	54 (83,1%)	0,613
	Alterada	8 (18,6%)	3 (13,6%)	11 (16,9%)	

*: Percentual do total válido.

Em relação ao grau de incapacidade, a maioria dos pacientes de ambos os grupos apresentaram grau zero no momento inicial e final no tratamento de RR (Tabela 6.18).

Tabela 6.18: Grau de incapacidade no momento inicial e final da poliquimioterapia.

Características	Grau de incapacidade	HIV		Total N (%*)	p
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)		
Inicial	0	34 (64,2%)	16 (61,5%)	50 (63,3%)	0,333
	1	16 (30,2%)	6 (23,1%)	22 (27,8%)	
	2	3 (5,7%)	4 (15,4%)	7 (8,9%)	
Final	0	27 (62,8%)	14 (63,6%)	41 (63,1%)	0,817
	1	12 (27,9%)	5 (22,7%)	17 (26,2%)	
	2	4 (9,3%)	3 (13,6%)	7 (10,8%)	

*: Percentual do total válido.

Comparando-se o grau de incapacidade no momento inicial e final da PQT, no grupo controle, 3 pacientes melhoraram e 4 pioraram. Já no grupo de coinfectados, 3 melhoraram e 1 piorou (Tabela 6.19). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 6.19: Correlação do grau de incapacidade inicial e ao final da avaliação da RR.

HIV	Grau de incapacidade final	Grau de incapacidade inicial			Total	p
		0	1	2		
Negativo N (%)	0	20 (83,3%)	3 (30%)	0 (0%)	23 (63,9%)	0,333
	1	2 (8,3%)	7 (70%)	0 (0%)	9 (25%)	
	2	2 (8,3%)	0 (0%)	2 (100%)	4 (11,1%)	
	Total	24 (100%)	10 (100%)	2 (100%)	36 (100%)	
Positivo N (%)	0	10 (90,9%)	1 (20%)	1 (25%)	12 (60%)	0,572
	1	0 (0%)	4 (80%)	1 (25%)	5 (25%)	
	2	1 (9,1%)	0 (0%)	2 (50%)	3 (15%)	
	Total	11 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	20 100%	

Dezessete pacientes tiveram neurite associada a RR, sendo que 9 (13,4%) eram HIV negativo e 8 (25,8%) coinfectados ($p=0,132$) (Tabela 6.20).

Tabela 6.20: Presença de neurite.

Neurite	HIV		Total N (%*)	p
	Negativo N (%*)	Positivo N (%*)		
Sim	9 (13,4%)	8 (25,8%)	17 (17,3%)	0,132
Não	58 (86,6%)	23 (74,2%)	81 (82,7%)	

*: Percentual do total válido.

6.4. Uso de corticoide

No momento de introdução de corticoide, foi analisado que 20 (64,5%) pacientes HIV positivo iniciaram associado à PQT. Entretanto, 39 (58,2%) pacientes HIV negativo não iniciaram a poliquimioterapia com RR. O valor de $p=0,036$, havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 6.21).

Quanto ao término da PQT, cerca de 63% do total dos pacientes dos grupos ainda estavam em uso de corticoide (Tabela 6.21).

Somente 2 (3%) pacientes HIV negativo e 2 (6,5%) pacientes HIV positivo necessitaram de pulsoterapia durante o tratamento de RR ($p=0,420$). E a maioria dos dois grupos necessitaram de um tempo superior de 6 meses para corticoterapia.

Quanto à frequência da dose de corticoide no sexto mês de tratamento, no grupo controle, 24 (35,8%) pacientes ainda faziam uso de 5 mg a 15 mg de corticoide e 26 (38,8%) 20 mg ou mais. E no grupo de coinfectados pelo HIV/ *M. leprae*, 11 (35,5%) pacientes faziam uso de 5 mg a 15 mg de corticoide e 8 (25,8%) deles usavam 20 mg ou mais ($p=0,316$) (Tabela 6.21).

A dose média de corticoide no grupo HIV negativo foi de 0,4 mg/kg/dia (DP=0,13) e de 0,5 mg/kg/dia no grupo HIV positivo (DP=0,19). O p valor encontrado foi de 0,013, havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Do total de 98 pacientes, apenas 2 pacientes HIV positivo necessitaram de internação hospitalar para tratamento clínico de reação reversa. E do total dos pacientes coinfectados, apenas um paciente teve diagnosticadas duas infecções oportunistas, durante a corticoterapia, sendo elas: pneumonia por *Pneumocystis carinii* e neurotoxoplasmose.

Tabela 6.21: Avaliação do uso de corticoide.

Características		HIV		Total N (%*)	P
		Negativo N (%*)	Positivo N (%*)		
Iniciou PQT com corticoide	Não	39 (58,2%)	11 (35,5%)	50 (51,0%)	0,036
	Sim	28 (41,8%)	20 (64,5%)	48 (49,0%)	
Terminou PQT com corticoide	Não	26 (38,8%)	10 (32,3%)	36 (36,7%)	0,532
	Sim	41 (61,2%)	21 (67,7%)	62 (63,3%)	
Necessidade de pulsoterapia	Não	65 (97,0%)	29 (93,5%)	94 (95,9%)	0,420
	Sim	2 (3,0%)	2 (6,5%)	4 (4,1%)	
Usou corticoide por mais de 6 meses	Não	17 (25,4%)	12 (38,7%)	29 (29,6%)	0,179
	Sim	50 (74,6%)	19 (63,3%)	69 (70,4%)	
Frequência da dose de corticoide no 6º mês	0 mg	17 (25,4%)	12 (38,7%)	29 (29,6%)	0,316
	5 mg a 15 mg	24 (35,8%)	11 (35,5%)	35 (35,7%)	
	20 mg ou mais	26 (38,8%)	8 (25,8%)	34 (34,7%)	

*: Percentual do total válido.

6.5. Análise multivariada

Na análise do primeiro bloco de variáveis (clínica-epidemiológica), a forma clínica e o índice baciloscópico perderam a significância estatística apresentada na análise bivariada. As demais variáveis foram introduzidas no modelo multivariado devido à sua relevância clínica-epidemiológica. Porém, os resultados mostraram que não houve diferença entre os grupos (Tabela 6.22).

Tabela 6.22: Análise clínico-epidemiológica.

Variáveis	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	0,859	0,293-2,524	0,783
Idade	0,961	0,914-1,010	0,114
Forma clínica MB	2,555	0,455-14,343	0,287
IB*	0,139	0,011-1,806	0,132
IB ^o	0,475	0,008-29,916	0,725
Constante	3,415	-	0,240

*Avaliação inicial; ^oAvaliação final; IB: índice baciloscópico.

Em relação ao curso clínico da hanseníase durante a RR, o número de nervos espessados na avaliação inicial ($p=0,032$) manteve-se estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 6.23).

O uso de corticoide por mais de 6 meses passou de estatisticamente significativa na análise bivariada para não significativa. Adicionalmente, as demais variáveis do tratamento da reação reversa demonstraram significância estatística entre os grupos (Tabela 6.24).

Tabela 6.23: Análise do curso clínico da hanseníase.

Variáveis	OR	IC 95%	p
Número de nervos espessados*	0,679	0,476-0,967	0,032
Espessamento neural	1,912	0,558-6,555	0,302
Artralgia	0,309	0,092-1,033	0,056
Constante	2,037	-	0,302

*Sinal e sintoma da avaliação inicial.

Tabela 6.24: Análise do tratamento da reação reversa.

Variáveis	OR	IC 95%	p
Terminou o tratamento com mais de 6 meses	0,568	0,224-1,438	0,232
Iniciou PQT com corticoide	2,459	1,012-5,978	0,047
Constante	0,422	-	0,067

No modelo final, a forma clínica ($p=0,033$) e o número de nervos espessados ($p=0,050$) foram os principais fatores que diferiram entre os grupos HIV positivo e HIV negativo. As demais variáveis não foram estatisticamente significantes (Tabela 6.25).

Tabela 6.25: Análise do modelo final.

Variáveis	OR	IC 95%	<i>p</i>
Sexo masculino	1,071	0,241-4,768	0,928
Idade	0,990	0,941-1,042	0,701
Forma clínica MB	0,172	0,040-0,742	0,018
Número de nervos espessados*	0,655	0,449-0,954	0,027
Iniciou PQT com corticoide	1,125	0,295-4,289	0,863
Terminou o tratamento com mais de 6 meses	1,880	0,420-8,412	0,409
Constante	2,999	-	0,494

*Avaliação inicial.



Figura 6.4: Placas eritematosas e descamativas em antebraço esquerdo em paciente coinfestado pela *M. leprae* e HIV.



Figura 6.5: Lesão ulcerada com fundo sanguinolento e placas hipercrômicas descamativas na coxa anterior direita em paciente coinfestado pela *M. leprae* e HIV.

7. DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa que pode levar a deficiências físicas e ao preconceito social. A poliquimioterapia é eficaz, mas o diagnóstico precoce da doença continua sendo a forma mais eficaz de impedir a cadeia de transmissão e evitar incapacidades. A forma clínica depende da resposta imunológica do hospedeiro frente à *M. leprae*, e o curso clínico pode ser complicado pelos estados reacionais. A reação reversa pode acometer cerca de 30% dos pacientes hansênicos e pode ocorrer antes, durante ou depois da PQT (Lienhardt et al. 1996, Ranque et al. 2007). É uma doença antiga que, apesar de intensos esforços ao longo dos anos, ela ainda não é totalmente compreendida, tornando-se mais complexa quando associada à infecção do HIV.

Alguns estudos realizados até o momento analisaram a soropositividade do HIV em pacientes hansênicos (Meeran 1989, Leonard et al. 1990, Pönnighaus et al. 1991, Borgdorff et al. 1993, Sekar et al. 1994, Frommel et al. 1994, Kawuma et al. 1994, Andrade et al. 1996, Lienhardt et al. 1996, Machado et al. 1998) e, no Brasil, os estudos sugerem que, nos pacientes coinfectados, cada doença progride separadamente (de Almeida et al. 1994, Moran et al. 1995, Sampaio et al. 1995, Schettini et al. 1996, Pereira et al. 2004).

A coorte de 98 pacientes descritos neste estudo é uma das maiores casuísticas do mundo já analisadas até o momento. Isso se deve ao fato das duas doenças serem endêmicas no Rio de Janeiro e o ASA/LAHAN ser um Centro de Referência Nacional para o tratamento de pacientes coinfectados pela hanseníase e HIV, tornando o estudo importante para observação desse grupo.

7.1. Aspectos epidemiológicos e clínicos

Algumas características demográficas descritas neste trabalho são semelhantes aos dados nacionais, tanto para hanseníase quanto para AIDS. O predomínio do sexo masculino e do acometimento da idade entre 30 a 59 anos para as duas doenças são semelhantes aos dados do Ministério da Saúde do Brasil (MS 2012, MS 2013a). Alguns estudos epidemiológicos de coinfectados realizados no Brasil também mostraram o mesmo perfil desta dissertação, como

Pereira et al. (2004), em Goiânia/GO, e Talhari et al. (2010), em Manaus/AM, no qual observaram que a média de idade foi de 36 (25-55) anos e 37,04 (20-59) anos, respectivamente, e que há uma maior proporção de homens em relação às mulheres. Sarno et al. (2008) observaram um predomínio do sexo masculino e média de idade de 39,8 anos, sendo que parte dos pacientes que participaram dessa análise fazem parte deste estudo. Adicionalmente, em 2012, semelhante no estado do Rio de Janeiro, 54,7% dos casos novos em hanseníase também eram homens (MS 2013a).

Neste trabalho, grande parte dos pacientes HIV positivo são solteiros. Ressalta-se que a principal fonte de transmissão do vírus HIV se dá pela forma sexual, logo, o comportamento, como múltiplos parceiros, aumentaria a chance de adquirir a doença. A cor branca e parda são 83% do total dos pacientes, dados equivalentes à expressão da população do Rio de Janeiro, de acordo com IBGE em 2009 (IBGE 2009).

Algumas comorbidades têm sido relatadas como fator de predisposição ao desenvolvimento de reações (Lienhardt e Fine. 1994, Pinheiro et al. 2011) e no presente estudo, cerca de 60% do total dos pacientes apresentavam hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e/ou cardiopatias, visto na Tabela 6.1.

A imunoterapia com a vacina BCG é administrada em crianças para a proteção e tem impacto sobre o controle da doença na infância (Setia et al. 2006, Düppre et al. 2008, Naafs 2000, Pinheiro et al. 2011), no entanto, van den Broek et al (1997) sugeriram que a vacinação BCG perde o seu poder de proteção na presença de infecção pelo HIV. Neste trabalho, a ausência da cicatriz em 74,5% de todos os pacientes, mostra uma população exposta às formas graves da hanseníase durante a infância e, também, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, cujo valor de $p=0,651$ apresentado na Tabela 6.1.

Com o surgimento da AIDS, previa-se que a infecção pelo HIV aumentaria o desenvolvimento da forma multibacilar da doença, mas isso não ocorreu e todos os tipos de hanseníase têm sido relatos em pacientes coinfectados (Lucas 1993, Naafs 2000). Um estudo realizado na Tanzânia (Borgdorff et al. 1993) e outro na Quênia (Orege et al. 1993) mostraram aumento de multibacilares e, três realizados no Brasil, relataram a predominância da forma paucibacilar (Pereira et al. 2004, Sarno et al. 2008, Talhari et al. 2010). Na presente dissertação, houve predomínio da forma BT em ambos os grupos, visto também em outras coortes da literatura, como de Pereira et al. (2004), Talhari et al. (2010) e Deps et al. (2013). Ademais,

quando se observa de acordo com a classificação operacional da OMS, nos HIV positivo predominou PB e, nos HIV negativo, os MB. Esse resultado difere aos dados epidemiológicos do Rio de Janeiro, em 2012, onde há o predomínio da forma MB (57,7%) da hanseníase em geral, contra 53,1% PB desta análise (MS 2013a).

O IB maior que 3+ encontrado no grupo HIV negativo, com diferença estatisticamente significativa (Tabela 6.3), pode ter sido influenciado por termos mais pacientes multibacilares. O IB alto é importante para que se identifiquem aqueles com grande potencial de continuidade da doença, favorecendo a cadeia de transmissão da hanseníase, em especial, aos comunicantes (Sales et al. 2011).

Uma vez que o vírus HIV afeta a imunidade celular e proporciona uma deficiência na formação de granulomas, esperava-se que o teste de Mitsuda fosse negativo nos pacientes HIV positivo, como ocorreu com o teste tuberculínico em pacientes coinfectedados pela *Mycobacterium tuberculosis*. Neste estudo, quando analisados os grupos HIV positivo e negativo, observou-se que o teste foi estatisticamente significativo entre os grupos (Tabela 6.4), podendo ser explicado pela maior frequência de MB no grupo controle e de PB nos coinfectedados (Tabela 6.2). Entretanto, essa hipótese não foi observada quando analisou a forma BT distintamente (Tabela 6.5), para qual o teste permaneceu positivo nos dois grupos, tal fato pode ser explicado pela preservação da imunidade celular específica dos coinfectedados contra a *M. leprae*. Em contrapartida, Sampaio et al. (1995) mostraram que a maioria dos BT HIV positivo foram negativos no teste de Mitsuda.

7.2. Avaliação clínica da gravidade da RR

Os episódios de reação reversa ocorrem principalmente nos seis primeiros meses da poliquimioterapia nos pacientes BT e BB e em períodos mais longos nos BL, mas a RR também pode se apresentar como a primeira manifestação da hanseníase (Nery et al. 2006). Kumar et al. (2004), na Índia, analisaram 2.600 pacientes retrospectivamente, por um período de 15 anos (1983-1998), ao longo dos quais a reação reversa ocorreu em 9,5% dos casos e a incidência foi mais elevada durante seis a doze meses após o início da PQT. No presente estudo, a maioria dos PB tiveram RR antes ou durante a primeira dose de PQT, mostrando que pacientes paucibacilares apresentam reação reversa como primeira manifestação da doença, visto também por Sarno et al. (2008).

As manifestações cutâneas dos coinfectedados não são diferentes dos pacientes hansênicos sem o vírus HIV (Massone et al. 2011b). Porém, a ulceração é

uma apresentação incomum em reações reversas e, nesta pesquisa, foi encontrada somente no grupo HIV positivo (Tabela 6.9), como já foi descrito na literatura (Opromolla et al. 1998, Couppié et al. 2004, Lockwood e Lambert. 2010, Talhari et al. 2010). Opromolla et al. (1998) analisaram 15 casos de reação reversa que apresentaram lesões ulceradas, num período de 40 anos (1958-1998), no Instituto Lauro de Souza Lima em Bauru/SP, e sugeriram dois mecanismos envolvidos na patogênese da lesão ulcerada. A primeira seria uma estimulação contínua dos macrófagos, podendo levar ao dano tecidual e aumento na produção de TNF- α . A segunda seria a presença da homozigose para o alelo TNFB2, que se relaciona com indivíduos que apresentam concentrações plasmáticas altíssimas de TNF- α . Ressalta-se, também, que as lesões cutâneas dos dois grupos, de uma forma geral, melhoraram no momento final da avaliação, como apresentado na Tabela 6.10.

Com relação à extensão da doença, avaliou-se a média de segmentos corporais afetados pelas lesões cutâneas. Observou-se que a manifestação cutânea de RR foi mais exuberante no grupo HIV negativo no momento inicial da avaliação, conforme mostrado na Tabela 6.11 ($p=0,004$), e com melhora durante o tratamento nos dois grupos. Talvez o acometimento possa ser explicado pela imunidade mais competente e/ou pela presença de mais multibacilares.

Muitas são as manifestações sistêmicas das reações reversas, dentre as quais podemos citar a artralgia. Pereira et al. (2009) analisaram 1.257 pacientes hansênicos, dos quais foram excluídos os pacientes com doenças reumatológicas, a dor articular foi associada à hanseníase em 6,3% da população. A maioria dos casos apresentava artrite antes ou durante a PQT e estava associada aos estados reacionais. Quanto à patogenia, muitos autores postulam a presença da *M. leprae* em líquido sinovial (Donnie et al. 1973). A artralgia foi um sintoma estatisticamente significativo entre os grupos no momento inicial e final da avaliação (Tabela 6.12). Tal fato pode ser explicado pela maior presença das formas BL e LL no grupo HIV negativo, como descrito na literatura por Pereira et al. (2009). A presença de artralgia no momento final da avaliação revela a necessidade de uso de esteroides a longo prazo e investigação de doenças reumatológicas, sendo que poucos estudos publicados estimam a frequência do envolvimento articular na hanseníase e o tratamento adequado.

O início da terapia antirretroviral tem sido descrita associada à supressão da replicação do HIV e à restauração quantitativa e funcional do sistema imune e a

diminuições da morbidade e mortalidade pelo HIV (Palella et al. 1998). Durante os primeiros meses de uso de HARRT, pode ocorrer a síndrome de reconstituição imune. A IRIS é uma resposta inflamatória exagerada contra os patógenos, que pode ser o gatilho para a manifestação da hanseníase incubada ou uma exacerbação da resposta inflamatória para as reações reversas (Mayer et al. 2004). Diversos relatos de casos têm sido publicados mostrando a exacerbação das lesões cutâneas no desenvolvimento de RR em paucibacilares na IRIS (Müller et al. 2010, Sarno et al. 2008, Couppié et al. 2009, Lockwood e Lambert. 2010, Pinheiro et al. 2011, Massone et al. 2011b, Deps et al. 2013). Observou-se que 24 (77,42%) coinfectados estavam em uso de HAART, um fator que se pode pensar na presença de IRIS, apesar de não ter sido utilizado no estudo os seus critérios definidores de inclusão. Foi observado também que 5 (16,13%) pacientes infectados pelo HIV não estavam em uso de HAART (Tabela 6.7), mas foram imunocompetentes em manifestar reação reversa. Com a disponibilidade de HAART, casos de hanseníase começam a ser vistos em alguns países endêmicos. Sendo assim, indivíduos infectados pelo HIV e fazendo uso da terapia antirretroviral, devem ser avaliados pelos profissionais de saúde de forma mais cuidadosa, observando-se lesões cutâneas e espessamento neural para realizar o diagnóstico precoce de hanseníase.

7.3. Avaliação neurofisioterápica da gravidade da reação reversa

As manifestações neurológicas ainda não são bem definidas e o dano neural talvez seja a consequência mais importante da hanseníase pela magnitude das deficiências e incapacidades que provoca. A hanseníase é uma das principais causas de neuropatia periférica não traumática em todo mundo. A infecção das células de Schwann pela *M. leprae* conduz à desmielinização e degeneração axonal e até a deformidades (Pinheiro et al. 2011). Essas lesões são consequentes à invasão bacilar, infiltração celular, isquemia e fibrose. Adicionalmente, os pacientes portadores do HIV têm grande risco de desenvolver neuropatia periférica e/ou neurite devido ao dano neural causado pela infecção do vírus e à toxicidade indireta de seu metabolismo; mal estado nutricional dos pacientes, como deficiência de B12; ou pelos antirretrovirais neurotóxicos, como estavudina, didanosina, vincristina e isoniazida (Araujo et al. 1996, Talhari et al. 2010, Massone et al. 2011b). Por isso, acreditava-se que os danos neurais seriam agravados nesses pacientes somando-se a ação do bacilo no nervo periférico, porém, alguns estudos mostraram que não

houve diferença de dano neural entre os grupos (Gebre et al. 2010, Lockwood e Lambert 2010). Bwire e Kawuma (1994), contrariamente, afirmaram que neurite e RR estão aumentados no grupo multibacilares coinfectados.

A presença de dor neural é outro aspecto presente na neuropatia hansênica e pode ocorrer durante o processo inflamatório, associado ou não à compressão neural ou sequela da neurite. Na casuística deste trabalho, a dor neural melhorou de intensidade quando comparada a avaliação inicial, passando de moderada/intensa para leve. Entretanto, a média de nervos espessados foi maior nos HIV negativo com diferença estatisticamente significativa entre os grupos na avaliação inicial (Tabela 6.15), indicando uma inflamação crônica. Em relação à neurite, não houve diferença estatisticamente significativa, com $p=0,123$ na Tabela 6.20.

A avaliação feita por fisioterapeuta e neurologista é de suma importância para a avaliação da progressão da doença a fim de prevenir incapacidades. A alteração de sensibilidade e o espessamento neural são dois sinais importantes para o diagnóstico da hanseníase e, na casuística utilizada neste trabalho, a perda sensitiva foi a queixa mais pronunciada, semelhante à Talhari et al. (2010), atingindo todos os pacientes na avaliação inicial. Tal fato alerta que já existe uma lesão nervosa em curso nas fibras cutâneas e nos troncos dos nervos periféricos.

Quanto à avaliação da força muscular, cerca de 19% de todos os pacientes tiveram alguma alteração, porém, não houve melhora expressiva durante o tratamento entre os grupos (Tabela 6.17). A alteração da força muscular resulta em deformidades em tecidos moles e articulações (Orsini et al. 2008).

A maioria dos pacientes de ambos os grupos apresentaram grau de incapacidade igual a zero no momento inicial e final do tratamento da hanseníase, ou seja, o diagnóstico precoce do acometimento neural e tratamento adequado com PQT e corticoterapia favoreceram um bom prognóstico para doença, como cita Gonçalves et al. (2009), independente do indivíduo ser ou não infectado pelo HIV. Pacientes que tem graus de incapacidade igual a 1 ou 2 no momento do diagnóstico são mais propensos a desenvolver RR graves (Schreuder 1998, Walker e Lockwood 2008).

7.4. Corticoterapia no tratamento da reação reversa

O tratamento de reação reversa está destinado a controlar a inflamação aguda, aliviar a dor e reverter os danos neurais. O uso de corticoide para tratar RR foi relatado pela primeira vez em 1952 (Lowe et al. 1952) e deve ser iniciado o mais

precoce possível, porém, poucos ensaios clínicos em coinfectados foram realizados até o momento. Não existem consensos sobre o uso ideal de corticoides em pacientes coinfectados que possam definir a dosagem, duração e segurança do tratamento, mas alguns trabalhos mostraram que a corticoterapia também é recomendada em pacientes com AIDS (Birwe et al. 1994, Pereira et al. 2004, Talhari et al. 2010, Lockwood e Lambert 2010).

A prednisona é a droga de escolha para o tratamento de RR e deve ser iniciada imediatamente a fim de evitar danos neurais e sequelas (Smith et al. 2004). Pode ser utilizada inicialmente em doses de 1 a 2 mg/kg/dia e a retirada deve ser lenta e gradual (MS 2002, MS 2010). Nesta dissertação, o grupo HIV positivo recebeu uma dose média de corticoide (mg/kg/dia) maior do que o grupo controle e foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos na análise bivariada ($p=0,013$).

A pulsoterapia está indicada para pacientes com quadro dermatoneurológico sem controle e/ou com sintomas muito intensos. Esse procedimento estaria associado a uma melhora mais rápida do quadro inflamatório (MS 2010). Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos, 2 (6,5%) pacientes coinfectados e 2 (3%) não coinfectados necessitaram de pulsoterapia (Tabela 6.21). Outras medicações se mostraram eficazes no tratamento de RR, como o uso de azatioprina e ciclosporina (Marlowe et al. 2004, Nery et al. 2006, Lockwood e Lambert 2010). Além disso, em alguns casos faz-se necessário ter maiores cuidados, como a internação para controle dos quadros reacionais e, neste estudo, mais pacientes coinfectados foram internados para tratar RR e realizar pulsoterapia do que o grupo controle.

Sarno et al. (2008) mostraram em sua pesquisa que o grupo coinfectados tiveram mais reação no momento do diagnóstico do que o grupo controle, mas a taxa acumulada nos dois grupos foi semelhante. O aumento na frequência de reações nos pacientes coinfectados ainda não é clara e pode ser explicado pela desregulação do sistema imune caracterizada pela infecção do HIV. Este estudo está de acordo com a bibliografia, pois 64,5% pacientes HIV positivo iniciaram a PQT associada ao corticoide para tratamento de reação reversa, contrapondo 58,2% dos HIV negativo, havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,036$ na Tabela 6.21).

Quanto ao tempo de corticoterapia, a OMS recomenda que as reações reversas e neurites sejam tratadas durante 3 a 6 meses e encaminhados a um

centro de referência especializado (WHO 2006). Porém, algumas análises refletem necessidade de um tempo maior de tratamento. Naafs (2003) conclui que reação reversa deve ser tratada com prednisona durante um período superior a 12 semanas. O estudo também adverte quanto aos danos neurais quando o corticoide é interrompido precocemente. Sundar Rao et al. (2006) mostraram o benefício do regime de 5 meses sobre o uso de 3 meses de corticoide para o controle de reações. Em contrapartida, Richardus et al. (2003), em um estudo duplo-cego, mostraram que não há melhoria da função nervosa em tratamento superior a 6 meses com corticoterapia quando comparado ao placebo. Porém, é provável que o tempo do estudo de Richardus et al. (2003) foi muito curto, uma vez que ainda foram observadas reações e lesão neural em um terço do grupo analisado. A maioria dos pacientes descritos nesta análise, independente do grupo, também necessitaram de um tempo superior a 6 meses preconizado pela OMS e continuaram a fazer uso de prednisona após a PQT, indicando a necessidade de acompanhamento na continuidade do tratamento.

Dos casos deste estudo que ainda estavam em uso de prednisona no sexto mês, 35 (35,7%) pacientes usavam a dose de 5 mg a 15 mg e 34 (34,7%) pacientes a dose de 20 mg ou mais ($p=0,316$, na Tabela 6.21). Pai et al. (2012) mostraram que os pacientes tratados com a dose inicial alta tiveram menos recidiva e dano neural. Entretanto, é importante lembrar que, apesar da dose alta ainda em uso no dia final da observação deste trabalho, o ASA/LAHAN é um centro de referência para o tratamento de casos mais graves de reação reversa/neurite, de modo que a necessidade de doses maiores e o tempo prolongado de tratamento podem ter sido influenciados. Além disso, o corticoide é o pilar no tratamento de episódios reacionais, mas deve-se ser prudente no seu manuseio evitando o uso abusivo e negligência. A utilização prolongada dessas drogas pode predispor a eventos adversos e doenças, como diabetes, hipertensão, osteoporose, glaucoma e doenças dermatológicas (Sugumaran 1998, Richardus et al. 2003, van Brakel et al. 2005, Walker e Lockwood 2008, Papang et al. 2009, Lockwood e Lambert. 2010). Sendo assim, essa droga deve ser usada de forma criteriosa, pois pode agravar a doença preexistente dos casos descritos na dissertação, como apresentado na Tabela 1.

Neste trabalho, um paciente coinfestado teve dois fatores importantes para imunossupressão e o desenvolvimento de infecções oportunistas: a própria infecção pelo vírus HIV e o uso de corticoide, como cita Britton (1998). Entretanto, o diagnóstico da infecção oportunista se torna difícil, pois a análise foi retrospectiva e

esses pacientes foram encaminhados para outro serviço para acompanhamento. Vale ressaltar que, para análise dessa variável, o tempo observado foi pequeno e pode-se levantar a hipótese de que o paciente pode ter tido a infecção antes da corticoterapia, porém, o diagnóstico foi feito durante o tratamento de reação reversa.

7.5. Análise multivariada

Na análise multivariada, observou-se que a forma clínica e o número de nervos espessados foram os que se mantiveram com diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com $p=0,018$ e $p=0,027$, respectivamente, porém, de uma forma geral, nota-se que a reação reversa não foi mais grave nos pacientes coinfectados (Tabela 6.25).

Por fim, observa-se que, de uma forma geral, a corticoterapia foi eficaz para os dois grupos, com melhora das manifestações cutâneas, sistêmicas e neurais quando comparadas ao momento da avaliação inicial. É importante lembrar que são necessários mais ensaios clínicos randomizados, pesquisas para compreender melhor o dano neural, identificação de marcadores da reação reversa e introdução de novos medicamentos alternativos (Walker e Lockwood 2008, Lockwood e Lambert 2010).

8. CONCLUSÃO

A interação entre a *M. leprae* e a infecção do HIV parece ser fascinante e ao mesmo tempo intrigante porque quase todos os aspectos do mecanismo imunopatológico ainda não são claros.

A grande contribuição deste trabalho foi a abordagem da análise de vários dados, o que permitiu a observação simultânea dos efeitos, tanto no grupo HIV negativo quanto no grupo HIV positivo. A capacidade de identificar com precisão e tratar corretamente os pacientes com hanseníase é de extrema importância para prevenção de incapacidades e do agravamento da doença, além do combate ao estigma social.

O presente estudo mostra que os pacientes HIV positivo podem apresentar todas as formas clínicas da hanseníase, porém, houve predomínio da forma BT nos dois grupos. Em relação à classificação operacional da OMS, foi prevalente a forma paucibacilar nos coinfectados e a multibacilar nos HIV negativo.

Apesar da maior frequência de lesões ulceradas nos coinfectados, a reação reversa não parece ser mais grave, pois as lesões cutâneas, de uma forma geral, tiveram as mesmas apresentações e melhoraram após o uso de prednisona.

As manifestações neurológicas da RR ainda são pouco compreendidas. A neurite estava mais presente no grupo HIV positivo, porém, o resultado não foi estatisticamente significativo. A presença de nervos espessados foi maior no grupo controle. Já a dor neural teve melhora com a corticoterapia em ambos os grupos.

A maioria dos coinfectados teve o diagnóstico de hanseníase com reação reversa, sugerindo IRIS.

O tratamento com prednisona durou mais de 6 meses nos dois grupos, no qual deve-se adequar o tempo recomendado pela OMS, desmame e uso abusivo da corticoterapia. Os coinfectados utilizaram mais corticoide do que o grupo controle, mas, de um modo geral, foi igualmente eficaz.

A baixa frequência de infecções oportunistas mostrou que o uso de corticoide não teve uma efeito imunossupressor grave, porém o tempo de análise do estudo foi pequeno.

Na análise multivariada, a forma clínica e número de nervos espessados permaneceram estatisticamente significantes, mas, de uma forma geral, observou-se que a reação reversa não foi mais grave nos pacientes coinfectedos e os cuidados e tratamento devem ser o mesmo para ambos os grupos.

Os profissionais de saúde devem estar cientes da possibilidade do surgimento da hanseníase logo após o início da HAART, principalmente pela possibilidade da manifestação de IRIS em forma de reação reversa. É recomendado integrar os programas de controle da hanseníase, com programas de controle de HIV para otimizar o diagnóstico, o tratamento e o gerenciamento de pacientes coinfectedos. Para isso, testes sorológicos para HIV poderiam ser oferecidos para aqueles pacientes que apresentarem RR.

Adicionalmente, são necessárias novas pesquisas para entender as associações epidemiológicas e clínicas desses pacientes. Seria importante avaliar a frequência e a gravidade das reações hansênicas e recidivas entre coinfectedos, explorando o impacto da IRIS pela HAART no desenvolvimento de episódios agudos inflamatórios da hanseníase.

Em suma, espera-se que os resultados aqui apresentados possam contribuir para o esclarecimento de questões até então não respondidas e que, dessa forma, sirvam para o planejamento de diretrizes de tratamento e condutas voltadas para os profissionais de saúde que atendem esse tipo de população.

9. REFERÊNCIAS

- Andrade V, Alves TM, Avelleira JCR, Bayona M 1996. Prevalência de HIV 1 em pacientes de hanseníase no Rio de Janeiro, Brasil. *Hansen int* 21(11):22-33.
- Araújo AD, Araújo AP, Novis SA 1996. Neuropathogenesis of HIV infection. *Arq Neuropsiquiatr* 54(2):335-345.
- Avelleira JC, Azulay-Abulafia L, Azulay DR, Azulay RD 2013. Micobacterioses. In Azulay, *Dermatologia*, 6ª ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.396-424.
- Baling LM, Valdez RP 1994. Reflections on the International Leprosy Congress and other events in research, epidemiology, and elimination of leprosy. *Int J Lepr* 62(3):412-427.
- Borgdorff MW, van den Broek J, Chum HJ, Klokke AH, Graf P, Barongo LR, Newell JN 1993. HIV-1 infection as a risk factor for leprosy; a case-control study in Tanzania. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 61(4):556-562.
- Brennan PJ, Nikaido H 1995. The envelope of mycobacteria. *Annu Rev Biochem* 64:29-63.
- Britton WJ 1998. The management of leprosy reversal reactions. *Lepr Rev* 69:225-234.
- Bwire R e Kawuma HJ 1994. Type 1 reactions in leprosy, neuritis and steroid therapy: the impact of the human immunodeficiency virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88(3):315-316.
- Carvalho KI, Maeda S, Marti L, Yamashita J, Haslett PA, Kallas EG 2008. Immune cellular parameters of leprosy and human immunodeficiency virus-1 co-infected subjects. *Immunology* 124(2):206-214.
- Santos LADC, Faria L, e Menezes RFD 2008. Contrapontos da história da hanseníase no Brasil: cenários de estigma e confinamento. *Revista Brasileira de Estudos de População* 167-190.
- Couppié P, Abel S, Voinchet H, Roussel M, Hélénon R, Huerre M, ... e Cabié A 2004. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Archives of dermatology* 140(8):997.
- Couppié P, Domergue V, Clyti E, El Guedj M, Vaz T, Sainte-Marie D, Marty C, Nacher M 2009. Increased incidence of leprosy following HAART initiation: a manifestation of the immune reconstitution disease. *AIDS* 23(12):1599-1600.
- de Almeida AM, Roselino AM, Foss NT 1994. Leprosy and HIV infection. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 62(1):133-135.
- Deps P, Lucas S, Porro AM, Maeda SM, Tomimori J, Guidella C, Reuter T, Oliveira NS, Madureira BP, Souza VA, Loureiro RM, Alves BL, Bellone A, Lockwood DN 2013. Clinical and histological features of leprosy and human immunodeficiency virus co-infection in Brazil. *Clin Exp Dermatol* 38(5):470-477.
- Desikan KV, Sreevatsa 1995. Extended studies on the viability of *Mycobacterium leprae* outside the human body. *Lepr Rev* 66(4):287-295.
- Diedrich CR, Flynn JL 2011. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infect Immun* 79(4):1407-1417.
- Donnie JS, Koransky JR, Cohen AH 1973. Lepra cells in synovial fluid of a patient with erythema nodosum leprosum. *N Engl J Med* 289:1410-1411.

- Düppre NC, Camacho LA, da Cunha SS, Struchiner CJ, Sales AM, Nery JA, Sarno EN 2008. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102(7):631-638.
- Eidt LM 2004. Trajectory in the Brazilian Public Health. *Saúde e sociedade* 13(2), 76-88.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J 2011. Infecção por HIV e AIDS. In *Manual de Medicina de Harrison*, 17ª ed., AMGH, Porto Alegre, p.600-618.
- FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz 2013. [Acessado em 07 de novembro de 2013]. Disponível em: <http://www.agencia.fiocruz.br/hansen%C3%ADase>.
- French MA, Price P, Stone SF 2004. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 18(12):1615-1627.
- Frommel D, Tekle-Haimanot R, Verdier M, Negesse Y, Bulto T, Denis F 1994. HIV infection and leprosy: a four-year survey in Ethiopia. *Lancet* 344(8916):165-166.
- Gebre S, Saunderson P, Messele T, Byass P 2000. The effect of HIV status on the clinical picture of leprosy: a prospective study in Ethiopia. *Lepr Rev* 71(3):338-343.
- Gonçalves SD, Sampaio RF, Antunes CMF 2009. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase. *Rev Saúde Pública* 43(2):267-74.
- Goulart IM, Penna GO, Cunha G 2002. [Immunopathology of leprosy: the complexity of the mechanisms of host immune response to Mycobacterium leprae]. *Rev Soc Bras Med Trop* 35(4):365-375.
- Huis in 't Veld D, Sun HY, Hung CC, Colebunders R 2012. The immune reconstitution inflammatory syndrome related to HIV co-infections: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31(6):919-927.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) 2009. População total e respectiva distribuição percentual, por cor ou raça, segundo as Grandes Regiões, Unidades da Federação e Regiões Metropolitanas. [Acessado em 29 de outubro de 2013]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/indicadoresminimos/sinteseindicadores2009/indic_sociais2009.pdf.
- Kawuma HJ, Bwire R, Adatu-Engwau F 1994. Leprosy and infection with the human immunodeficiency virus in Uganda; a case-control study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 62(4):521-526.
- Kumar B, Dogra S, Kaur I 2004. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 72(2):125-33.
- Keita S, Faye O, Konare HD, Sow SO, Ndiaye HT, Traore I 2003. Evaluation of the clinical classification of new cases of leprosy. Study conducted at the Marchoux Institute in Bamako, Mali. *Ann Dermatol Venereol* 130(2 Pt 1):184-186.
- Lawn SD, Wood C, Lockwood DN 2003. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. *Clinical Infectious Diseases* 36(1):e5-e6.
- Leonard G, Sangare A, Verdier M, Sassou-Guesseau E, Petit G, Milan J, M'Boup S, Rey JL, Dumas JL, Hugon J 1990. Prevalence of HIV infection among patients with leprosy in African countries and Yemen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3(11):1109-1113.
- Lienhardt C e Fine PE. 1994 Type 1 reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? *Lepr Rev* 65(1):9-33.
- Lienhardt C, Kamate B, Jamet P, Tounkara A, Faye OC, Sow SO, Bobin P 1996. Effect of HIV infection on leprosy: a three-year survey in Bamako, Mali. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 64(4):383-391.
- Lockwood DN e Lambert SM 2010. Leprosy and HIV, where are we at? *Lepr Rev* 81(3):169-175.

- Lowe J 1952. A.C.T.H. and cortisone in treatment of complications of leprosy. *Br Med J* 2(4787):746-749.
- Lucas SB 1993. Human immunodeficiency vírus and leprosy. *Lepr Rev* 64:97-103.
- Machado P, David Y, Pedroso C, Brites C, Barral A, Barral-Netto M 1998. Leprosy and HIV infection in Bahia, Brazil. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 66(2):227-229.
- Macieira S 2000. Aspectos Microbiológicos do *Mycobacterium leprae*. [Acessado em 08 de novembro de 2013]. Disponível em: http://hansen.bvs.ilsl.br/textoc/livros/OPROMOLLA_DILTOR_nocoos/PDF/aspecto_leprae.pdf.
- Marlowe SN, Hawksworth RA, Butlin CR, Nicholls PG, Lockwood DN 2004. Clinical outcomes in a randomized controlled study comparing azathioprine and prednisolone versus prednisolone alone in the treatment of severe leprosy type 1 reactions in Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 98(10):602-609.
- Massone C, Talhari C, Talhari S, Brunasso AMG, Campbell TM, Curcic P, ... e Ribeiro-Rodrigues R 2011a. Immunophenotype of skin lymphocytic infiltrate in patients co-infected with *Mycobacterium leprae* and human immunodeficiency virus: a scenario dependent on CD8+ and/or CD20+ cells. *British Journal of Dermatology* 165(2):321-328.
- Massone C, Talhari C, Ribeiro-Rodrigues R, Sindeaux RH, Mira MT, Talhari S, Naafs B 2011b. Leprosy and HIV coinfection: a critical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9(6):701-710.
- Mayer KH, Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M 2004. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases* 38(8):1159-1166.
- Meeran K 1989. Prevalence of HIV infection among patients with leprosy and tuberculosis in rural Zambia. *BMJ* 298(6670):364-365.
- Mendonça VA, Costa RD, de Melo GEBA, Antunes CM, Teixeira AL 2008. Immunology of leprosy. *An Bras Dermatol* 83(4):343-50.
- Menezes VM, Sales AM, Nery JAC, Illarramendi X, Miranda A, Galhardo MCG, Sarno EN 2011. Reversal reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/M. *leprae* co-infected patients. In Dr. Yi-Wei-Tang. *Recent Translational Research in HIV/AIDS*, In Tech, Croatia, p. 161-176
- MS - Ministério da Saúde do Brasil 2002. Guia para o Controle da Hanseníase. 3ª ed. Brasília.
- MS - Ministério da Saúde do Brasil 2010. Orientações para uso Corticosteroides em Hanseníase. [Acessado em 07 de novembro de 2013]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bvs>.
- MS- Ministério da Saúde do Brasil 2011. Portaria Nº 104. [Acessado em 08 de novembro de 2013]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis./gm/2011/prt0104_25_01_2011.html).
- MS - Ministério da Saúde do Brasil 2012. Boletim Epidemiológico - HIV e AIDS. Ano I, nº 01. Brasília.
- MS - Ministério da Saúde do Brasil 2013a. Indicadores epidemiológicos e operacionais de hanseníase Brasil 2001 – 2012. [Acessado em 07 de novembro de 2013]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Jul/16/tab_indicadores_epid_operacionais_2012.pdf.
- MS - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais 2013b. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/AIDS. Brasília.
- MS - Ministério da Saúde do Brasil 2013c. Boletim Epidemiológico. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil – análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação. Vol 44, Nº 11.

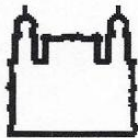
- Modlin RL 1994. Th1-Th2 paradigm: insights from leprosy. *J Invest Dermatol* 102(6):828-832.
- Moran CA, Nelson AM, Tuur SM, Luengu M, Fonseca L, Meyers WM 1995. Leprosy in five human immunodeficiency virus-infected patients. *Mod Pathol* 8(6):662-664.
- Munyao TM, Bwayo JJ, Owili DM, Ndinya-Achola JO, Kwasa TO, Kreiss JK 1994. Human immunodeficiency virus- 1 in leprosy patients attending Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J* 71(8):490-492.
- Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, Africa ISaC 2010. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 10(4):251-261.
- Naafs B 2000. Leprosy and HIV: an analysis. *Hansen Int* 25(1):63–66.
- Naafs B 2003. Treatment duration of reversal reaction: a reappraisal. Back to the past. *Lepr Rev* 74(4):328-336.
- Nery JAC, Dupre NC, Sales AM, Rodrigues Jardim M, Illarramendi X, Machado AM 2006. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais. Uma abordagem prática. *An Bras Dermatol* 81(4):367-375.
- Opromolla DVA, Ura S, Fleury RN, Daher FC, Pagung R 1998. Reação Hansênica Tipo 1 Ulcerada. *Hansen. Int* 23(1/2):5-13.
- Opromolla DVA, Tonello CJS, Fleury RN 2000. Hanseníase dimorfa e infecção pelo HIV (aids). *Hansen int* 25(1):54-9.
- Orege PA, Fine PE, Lucas SB, Obura M, Okelo C, Okuku P, Were M 1993. A case control study on human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection as a risk factor for tuberculosis and leprosy in western Kenya. *Tuber Lung Dis* 74(6):377-381.
- Orsini M, Freitas MRG, Antonioli RS, Mello MP, Reis JPB, Reis CHM, Silva JG, Carvalho RW, Nascimento OJM, Guimarães RR 2008. Estudos clínicos, imunopatológicos e eletrofisiológicos dos nervos periféricos na hanseníase. *Rev Neurocienc* 16/3:220-230.
- Pai VV, Tayshetye PU, Ganapati R 2012. A study of standardized regimens of steroid treatment in reactions in leprosy at a referral centre. *Indian J Lepr* 84(1):9-15.
- Parella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD 1998. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 338:853–860.
- Papang R, John AS, Abraham S, Rao PSSS 2009. A study of steroid-induced diabetes mellitus in leprosy. *Indian J Lepr* 81:125-129.
- Pereira GA, Stefani MM, Araújo Filho JA, Souza LC, Stefani GP, Martelli CM 2004. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and *Mycobacterium leprae* co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. *Am J Trop Med Hyg* 71(5):679-684.
- Pereira HL, Ribeiro SL, Pennini SN, Sato EI 2009. Leprosy-related joint involvement. *Clin Rheumatol* 28(1):79-84.
- Pinheiro RO, de Souza Salles J, Sarno EN, Sampaio EP 2011. *Mycobacterium leprae*-host-cell interactions and genetic determinants in leprosy: an overview. *Future Microbiol* 6(2):217-230.
- Pönnighaus JM, Mwanjasi LJ, Fine PE, Shaw MA, Turner AC, Oxborrow SM, Lucas SB, Jenkins PA, Sterne JA, Bliss L 1991. Is HIV infection a risk factor for leprosy? *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 59(2):221-228.

- Queiroz MS 1997. *A endemia hansênica: uma perspectiva multidisciplinar* [online]. Ed. FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 120 p.
- Ramaprasad P, Fernando A, Madhale S, Rao JR, Edward VK, Samson PD, ... & Cree IA 1997. Transmission and protection in leprosy: indications of the role of mucosal immunity. *Lepr Rev* 68(4):301.
- Ranque B, Nguyen VT, Vu HT, Nguyen TH, Nguyen NB, Pham XK, Schurr E, Abel L, Alcaïs A 2007. Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy. *Clin Infect Dis* 44(1):33-40.
- Richardus JH, Withington SG, Anderson AM, Croft RP, Nicholls PG, Van Brakel WH, Smith WC 2003. Treatment with corticosteroids of long-standing nerve function impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 3). *Lepr Rev* 74(4):311-318.
- Ridley DS e Jopling WH 1966. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 34(3):255-273.
- Sales AM, Ponce de Leon A, Düppre NC, Hacker MA, Nery JA, Sarno EN, Penna ML 2011. Leprosy among patient contacts: a multilevel study of risk factors. *PLoS Negl Trop Dis* 5(3):e1013.
- Sampaio EP, Caneshi JR, Nery JA, Duppre NC, Pereira GM, Vieira LM, Moreira AL, Kaplan G, Sarno EN 1995. Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Infect Immun* 63(5):1848-1854.
- Sarno EN, Illarramendi X, Nery JA, Sales AM, Gutierrez-Galhardo MC, Penna ML, Sampaio EP, Kaplan G 2008. HIV-*M. leprae* interaction: can HAART modify the course of leprosy? *Public Health Rep* 123(2):206-212.
- Schettini AP, Ribas J, Rebello PF, Ribas CB, Schettini MC 1996. Leprosy and AIDS in the Amazon basin. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 64:171-173.
- Schreuder PA 1998. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in northeastern Thailand, 1987–1995 [correction of 1978–1995]. II. Reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 66:159–169.
- Sehgal VN, Jain MK, & Srivastava G 1989. Evolution of the classification of leprosy. *International journal of dermatology* 28(3):161-167.
- Sekar B, Jayasheela M, Chattopadhyaya D, Anandan D, Rathinavel L, Vasanthi B, Subramanian M, Rao PS 1994. Prevalence of HIV infection and high-risk characteristics among leprosy patients of south India; a case-control study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 62(4):527-531.
- Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW 2006. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 6(3):162-170.
- Simon M, Scherlock J, Duthie MS, Ribeiro de Jesus A 2011. Clinical, immunological, and genetic aspects in leprosy. *Drug Development Research*, 72(6):509-527.
- Smith WCS, Anderson AM, Withington SG, van Brakel WH, Croft RP, Nicholls PG, e Richardus JH 2004. Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomised placebo controlled trial (TRIPOD1). *Bmj* 328(7454),1459.
- Sugumaran DS 1998. Leprosy reactions--complications of steroid therapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 66(1):10-15.
- Sundar Rao PSS, Sugumaran DST, Richard J, Smith WCS 2006. Multi-centre, double blind, randomized trial of three steroid regimens in the treatment of type-1 reactions in leprosy. *Lepr Rev* 77:25–33.
- Talhari C, Mira MT, Massone C, Braga A, Chrusciak-Talhari A, Santos M, Orsi AT, Matsuo C, Rabelo R, Nogueira L, de Lima Ferreira LC, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari S 2010. Leprosy and HIV coinfection: a clinical, pathological, immunological, and therapeutic study of a cohort from a

- Brazilian referral center for infectious diseases. *J Infect Dis* 202(3):345-354.
- Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, Edmonds KL, Spahlinger T, Hom DL, Aung H, Mugenyi P, Ellner JJ, Whalen CW 2001. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol* 123(2):233-238.
- UNAIDS - Joint United Nations Program on HIV/AIDS 2013. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. AIDSinfo [Acessado em 07 de novembro de 2013]. Disponível em:
http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf.
- Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DN 2006. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis* 6(6):350-360.
- van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Suneetha SK, Jadhav RS, ... e Desikan KV 2005. The INFIR cohort study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in North India. *Lepr Rev* 76:14-34.
- van den Broek J, Chum HJ, Swai R, O'Brien RJ 1997. Association between leprosy and HIV infection in Tanzania. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 65(2):203-210.
- Vinay K, Smita J, Nikhil G, Neeta G 2009. Human immunodeficiency virus and leprosy coinfection in Pune, India. *J Clin Microbiol* 47(9):2998-2999.
- Walker SL e Lockwood DNJ 2008. Leprosy Type 1 (reversal) reactions and their management. *Lepr Rer* 79:372-386.
- WHO - World Health Organization 2000. Guide to as a Public Health Problem Eliminate Leprosy. 1 ed. Geneva. [Acessado em 08 de novembro de 2013]. Disponível em:
http://www.who.int/lep/resources/Guide_Int_E.pdf.
- WHO - World Health Organization 2006. Global Strategy for Further Reducing the Leprosy Burden and Sustaining Leprosy Control Activities Global Strategy for Further Reducing the Leprosy Burden and Sustaining Leprosy Control Activities (2006-2010). [Acessado em 07 de novembro de 2013]. Disponível em: <http://www.who.int/lep/resources/SEAGLP20062.pdf>.
- WHO - World Health Organization 2013a. Leprosy elimination. [Acessado em 07 de novembro de 2013]. Disponível em: <http://www.who.int/lep/en/>.
- WHO - World Health Organization 2013b. HIV/AIDS. [Acessado em 07 de novembro de 2013]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/en/index.html>.
- WHO - World Health Organization 2013c. *Wkly Epidemiol Rec* 35:365-380.

10. ANEXOS

Anexo 1: Documento de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Oswaldo Cruz
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS-CEP FIOCRUZ-IOC

Rio de Janeiro, 20 de agosto de 2012.

APROVADO

Título do Projeto: **"CO-INFECÇÃO HIV/HANSENÍASE: ASPECTOS CLÍNICOS, PATOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS ENVOLVIDOS ANTES E DURANTE OS ESTADOS REACIONAIS"**.

Registro do Projeto no CEP Fiocruz-IOC: **616/11**

Versão 2.0 datada de 06 de junho de 2012.

Pesquisador (a) Responsável: **Euzenir Nunes Sarno**

Instituição (ões): **LaHan - Instituto Oswaldo Cruz.**

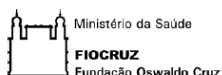
Síntese do projeto:

Os estados reacionais são importantes problemas de saúde pública em países endêmicos para hanseníase. Esses fenômenos inflamatórios são as principais causas de internação na hanseníase e podem deixar sequelas neurológicas para toda a vida. É comprovada a relação entre infecção pelo HIV e seu tratamento com o desenvolvimento de reação reversa. A prednisona é a droga de escolha para o tratamento de reação reversa, entretanto, nenhum trabalho até o momento verificou a segurança e a eficácia do uso de corticosteroíde nos pacientes coinfectados HIV/*M. leprae*. O presente estudo avaliará a eficácia e a segurança do uso de prednisona para o tratamento das reações reversas nos pacientes coinfectados pelo HIV e *M. leprae*. Os resultados darão subsídios para diretrizes e recomendações voltadas para os profissionais de saúde que atendem essa população.

Objetivos gerais:

- O presente estudo pretende fornecer diretrizes e recomendações voltadas para os profissionais de saúde que atendem pacientes com diagnóstico de hanseníase e infecção pelo HIV.
- Avaliação da gravidade dos episódios de reação reversa em pacientes coinfectados pelo HIV/*M. leprae* para verificar se há necessidade de acompanhamento especial através de centros de referências.

Anexo 2: Ficha clínica do diagnóstico



Ambulatório Souza Araújo – ASA

FICHA CLÍNICA DO DIAGNÓSTICO

Data digitação ____/____/____

Rubrica digitador: _____

NOME: _____ REGISTRO: _____

DATA: ____/____/____ Hora: ____:____ h ANAMNESE

QP: _____

HDA: Data do início dos sintomas: ____/____/____ Forma de Manifestação: Dermatológica () Neurológica () Ambas ()

Sintomas: S () N () Febre: S () N () Mal estar geral : S () N () Parestesia: S () N () Queixas nasais: S () N ()

Queixas visuais: S () N () Mialgia S () N () Dor testicular: S () N () Artralgia: S () N () Dor neural: S ()

Perda de peso: S () N () Outros: _____

HPP: Tuberculose: S () N () Diabetes: S () N () HAS: S () N () Cardiopatia: S () N () Doença Renal: S () N ()

Doença Reumatológica S () N () Doença Respiratória: S () N () Doença Hepática S () N () Doença GI: S () N ()

Hepatite viral: S () N () A B C Data do exame: ____/____/____ Alergias: S () N () Sulfa () Outras () _____

HIV: Resultado: Positivo () Negativo () Data do exame: ____/____/____ Etilismo: S () N () ____ x/semana

Ex-etilista: S () N () ____ anos Tabagismo: S () N () ____ cigarros/dia Ex-tabagista: S () N () ____ anos

Vacinação recente: S () N () Qual: _____ Cirurgias anteriores: S () N () qual: _____

Observações: _____

EXAME FÍSICO: P.A: ____X____ mmHg FC: ____ bpm FR: ____ irpm Temp: ____ Peso: ____ Kg EVA: ____

Cianose: S () N () Mãos () Pés () Infiltração: S () N () Localizada () Difusa ()

Edema: S () N () MSD () MSE () MID () MIE () Face () Adenomegalia: S () N ()

Deformidades: S () N () MSD () MSE () MID () MIE () Face ()

Alteração da Força muscular: S () N () Alteração da Sensibilidade: S () N () Neurite: S () N ()

Observações: _____

EXAME DERMATOLÓGICO

REAÇÃO: S () N () Tipo: ENH () RR () EM () Neurite () Atípica () _____

LESÕES CUTÂNEAS DA HANSENÍASE / REAÇÃO Local: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Todos ()

Nº de Lesões: (1) (2-5) (6-10) (11-20) (> 20)

PLACA: S () N () Bem delimitada S () N () Ulcerada: S () N ()

Coloração: Eritematosa () Hipocrômica () Hiperocrômica () Violácea ()

Tamanho: ____ x ____ cm Local _____

Sensibilidade: Térmica: 0 1 2 3 Tátil: 0 1 2 3 Dolorosa: 0 1 2 3

MANCHA: S () N () bem delimitada S () N ()

Coloração: Eritematosa () Hipocrômica () Hiperocrômica. ()

Tamanho: ____ x ____ cm Local _____

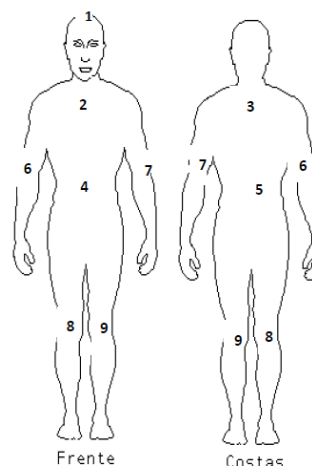
Sensibilidade: Térmica: 0 1 2 3 Tátil: 0 1 2 3 Dolorosa: 0 1 2 3

TUBÉRCULO: S () N () PÁPULAS: S () N ()

NÓDULOS: S () N () Inflamatórios () Ulcerados ()

Infiltração: S () N () Localizada () Difusa ()

ÁREA ANESTÉSICA: S () N () _____



Frete

Costas

Legenda: Mancha Placa Nódulo Tubérculo Infiltração
Úlcera Edema Pápulas Dormência Hiperestesia
Área anestésica: Linfadenomegalia Biópsia Dor outro

Sensibilidade:
0= anestesia 2= normoestesia
1= Hipoestesia 3= Hiperestesia

Form 02 POP-PAA

Medicações em uso: _____

Observações: _____

CONDUTA

1 - Exames: Hemograma () EAS () Bioquímica () Parasitologia () RX tórax () RX extremidades () Soro ()
IB/IM () Teste de Mitsuda () Biópsia de Pele () Biópsia de nervo () HIV () outro: _____

2- Encaminhamento: Neuro () Otorrino () Oftalmo () fisioterapia () Serv. Social () Internação ()
Outro(s): _____

Motivo do encaminhamento: _____

3- Tratamento: Primeira dose: S () N () PQT: MB () PB () Alternativo () _____

Medicações Prescritas: S () N () PDN ___ mg/dia por ___ dias TAL ___ mg /dia por ___ dias

PTX ___ mg/dia por ___(dias) Pulsoterapia () Ciclo ___ Clofazimina ___ MG/dia por ___ dias

Outro(s): _____

Plano para o retorno: _____

Retorno: ___/___/___ _____

Assinatura e carimbo

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

Data ___/___/___ Hora: ___:___ h

IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA: Normal () Neuropatia troncular () Neuropatia de ramos cutâneos () NP () Neurite ()

Dor Neuropática () Outra () _____

CONDUTA: ENMG () Biópsia nervo () Ambulatório dor () US () RMN () QST () LDF () Pulsoterapia ()

Outra(s): _____

Medicações Prescritas: PDN ___ mg/dia por ___ dias Gabapentina ___ mg/ dia por ___ dias

Carbamazepina ___ mg/dia por ___ dias Amitríptilina ___ mg/dia por ___ dias

Outra (s): _____

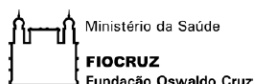
IMPRESSÃO: _____

Plano para o retorno: _____

Retorno: ___/___/___ _____

Assinatura e carimbo

Anexo 3: Ficha de acompanhamento



Ambulatório Souza Araújo – ASA
FICHA DE ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES REGISTRADOS

Data digitação ___/___/___
Rubrica digitador: _____

NOME: _____ REGISTRO: _____

DATA: ___/___/___ Hora: ___:___ h () Mensal: _____ () Reacional () EOSTQ ___ ano () Intercorrência

ANAMNESE : Sintomas: S () N () melhora () Mantido () Piora ()

Febre: S () N () Mal estar geral: S () N () Parestesia: S () N () Queixas nasais: S () N () Queixas visuais: S () N ()

Mialgia: S () N () Dor testicular: S () N () Artralgia: S () N () Dor Neural: S () N () Perda de peso : S () N ()

Observações: _____

EXAME FÍSICO

Sinais vitais: PA: ___X___ mmHg FC: ___ bpm FR: ___ irpm Temp: ___°C Peso: ___Kg EVA: _____

Cianose: S () N () Mãos () Pés () Infiltração: S () N () Localizada () Difusa () Adenomegalia: S () N ()

Edema: S () N () MSD () MSE () MID () MIE () Face () Alteração da sensibilidade: S () N ()

Deformidades: : S () N () MSD () MSE () MID () MIE () Face () Alteração da Força muscular: S () N ()

Neurite: S () N () Inicial () Melhorada () Estacionada () Piorada ()

Observações: _____

EXAME DERMATOLÓGICO

LESÕES CUTÂNEAS DA HANSENÍASE

Lesão Nova: S () N () Lesão antiga: S () N ()

Tipo: Placa S () N () Mancha: S () N () Nódulo: S () N ()

Tubérculo: S () N () Área anestésica: S () N ()

Características: Ativas () Estacionadas () Involuídas ()

LESÕES CUTÂNEAS DA REAÇÃO

Nova Reação: S () N ()

Tipo: ENL () EM () RR () Neurite () Atípica ()

Lesão Nova: S () N () Lesão antiga: S () N ()

Características: Ativas () Estacionadas () Involuídas ()

Observações: _____

LESÕES CUTÂNEAS DA REAÇÃO (NOVAS E/OU ANTIGAS)

Nº de Lesões: (1) (2 – 5) (6 – 10) (11 - 20) (> 20)

Local: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Todos ()

PLACA: S () N () bem delimitada S () N () Ulcerada: S () N ()

Coloração: Eritematosa () Hipocrômica () Hiperocrômica () Violácea ()

Tamanho: ___ x ___ cm Local _____

Sensibilidade: Térmica: 0 1 2 3 Tátil: 0 1 2 3 Dolorosa: 0 1 2 3

MANCHA: S () N () bem delimitada S () N ()

Coloração: Eritematosa () Hipocrômica () Hiperocrômica ()

Tamanho: ___ x ___ cm Local _____

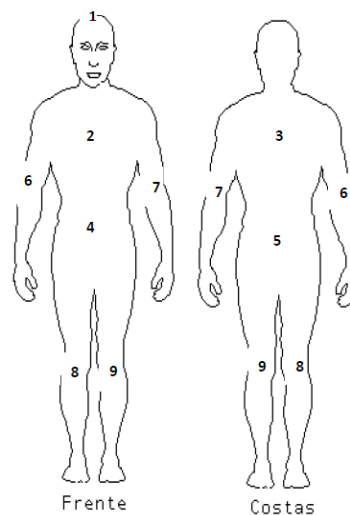
Sensibilidade: Térmica: 0 1 2 3 Tátil: 0 1 2 3 Dolorosa: 0 1 2 3

TUBÉRCULO: S () N () PÁPULAS: S () N ()

NÓDULOS: S () N () Inflamatórios () Ulcerado ()

Infiltração: S () N () Localizada () Difusa ()

ÁREA ANESTÉSICA: S () N () local: _____



Legenda: Mancha Placa Nódulo Tubérculo Infiltração
Úlcera Edema Pápulas Dormência Hiperesteia
Área anestésica Linfadenomegalia Biópsia Dor outro

Sensibilidade:
0= Anestesia 2= Normoestesia
1= Hipoestesia 3= Hiperestesia

MEDICAÇÕES EM USO

PQT: MB () PB () Esquema alternativo () _____

PDN ____ mg/dia por ____ dias PTX ____ mg /dia por ____ dias TAL ____ mg/dia por ____ dias

Pulsoterapia () Ciclo _____ Clofazimina ____ MG/dia por ____ dias outros: _____

Suspeita de Efeito Colateral: S () N () Observações: _____

CONDUTA

1 - Exames: Hemograma () EAS () Bioquímica () Parasitologia () RX tórax () RX extremidades ()

Soro () IB/IM () Teste de Mitsuda () Leitura ____/____/____ Resultado ____ mm Biópsia de Pele ()

2- Encaminhamento: Neurologia () Ambulatório de dor () Otorrino () Oftalmologista () Fisioterapia ()

Serviço Social () Internação () Outros () _____

Motivo do encaminhamento: _____

3- Medicações prescritas: S () N ()

PQT: MB () PB () Esquema alternativo () _____

PDN ____ mg/dia por ____ (dias) TAL ____ mg /dia por ____ (dias) PTX ____ mg/dia por ____ (dias)

Pulsoterapia () Ciclo _____ Clofazimina ____ MG/dia por ____ dias outros () _____

Plano para o retorno: _____

Data de retorno: ____/____/____

Assinatura e carimbo

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

Data ____/____/____ Hora: ____:____ h

Impressão Diagnóstica: Normal () Neuropatia troncular () Neuropatia de ramos cutâneos () NP () Neurite ()

Dor neuropática: () Outra () _____

Conduta: ENMG () Biópsia nervo () Ambulatório dor () US () RMN () QST () LDF ()

Pulsoterapia () ciclo _____ Outros: _____

Medicações Prescritas: PDN ____ mg/dia por ____ dias Gabapentina ____ mg/ dia por ____ dias

Carbamazepina ____ mg/dia por ____ dias Amitriptilina ____ mg/dia por ____ dias

Outras: _____

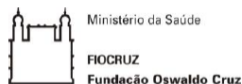
IMPRESSÃO: _____

Plano para o retorno: _____

Data de retorno: ____/____/____

Assinatura e carimbo

Anexo 4: Ficha de avaliação fisioterapêutica



Ambulatório Souza Araújo FICHA DE AVALIAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA

NOME: _____

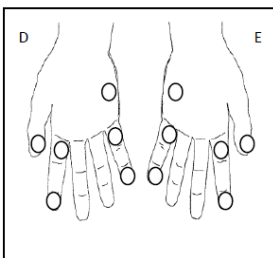
REGISTRO: _____ DATA: ___/___/___ Hora: ___:___ h

1ª avaliação		
Alta PQT		
Revisão EOSTQ		
Reação		
Banco		
Pesquisa		
Lauda		
Recidiva		

INSPEÇÃO Olhos (S/N) D E

Madarose			
Triquiase			
Ectrópio			
Red. Acuidade visual			
Amaurose			
Dor espontânea			
Dor à palpação			
Sensação de areia			
Lagoftalmo			
Embaçamento			
Espes. Neural			
Sensib. corneana			
Teste de Shimers			
p= preservada d=diminuída			

EXAME DA SENSIBILIDADE



NERVOS PERIFÉRICOS

Espessamento	D	E
Radial		
Ulnar		
Radial Cut.		
Mediano		
Tibial post.		
Fibulares		
Sural		
Sup. Orbit.		
Auricular		

FORÇA MUSCULAR

Mãos	D	E
Abdtor 5º d		
1º int. dorsal		
Lumbricais		
Ext. do campo		
Ab. curto pol		

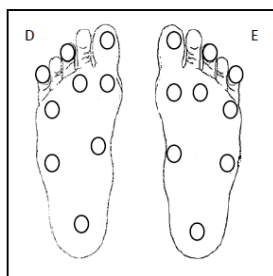
Pés	D	E
Tib. anterior		
Ext. longo halux		
Ext.comum		
Fibulares		
Flex. dos dedos		

Face (S/N) D E

Parestesia			
Paresia			
Prurido			
Dor			

Nariz (S/N) D E

Cong. Nasal			
Sang. Nasal			
Crostas nasais			
Coriza			
Ressecamento			
Ulceração			
Perfuração de septo			



Dor (S/N) D E	D	E
radial		
Ulnar		
Radial Cut.		
Mediano		
Tibial post.		
Fibulares		
Sural		
Sup. Orbit.		

DEFORMIDADES S () N ()

Face	D	E
Paralisia Facial		
Desabamento nasal		
Outro		

Mãos (S/N) D E

Ressecamento			
Cianose			
Fissura			
Calosidade			
Ferida			
Dor			
Aum. Temperatura			
Eritema			
Edema			
Mão reacional			
Câimbras			
Parestesia			
Amiotrofia			

Sensibilidade

Mãos D E	D	E
Ulnar		
Mediano		
Radial		

Dor - tipo	Grau
Espontânea	Leve
Movimento	Moderada
Palpação	Intensa

Mãos D E

Garra ulnar		
G. ulnar/mediano		
Mão caída		
Reabsorção óssea		
Contratura		
Dedo em martelo		
Pescoço de cisne		
Desvio cubital		
Órteses		
Descrição:		

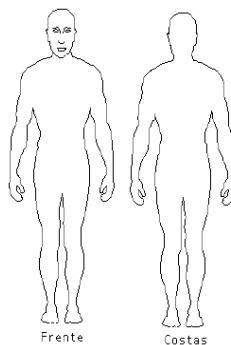
Pés (S/N) D E

Ressecamento			
Cianose			
Rachadura			
Fissura			
Úlcera			
Dor			
Aum. Temperatura			
Rubor			
Calosidade			
Parestesia			
Pé reacional			
Câimbras			
Edema			
Amiotrofia			

Pés D E

Sural		
Fibular		
Calcâneo		
Plantar		

Sensibilidade na Lesão



Legenda MS-W	
Cores	Monofil.
Verde	V
Azul	A
Lilás	L
Verm. fino	VF
Laranja	V
Magenta	VE
Preto	P

Pés D E

Garra de Artelhos		
Pé cavo		
Pé caído		
Reabsorção óssea		
Hálux valgo		
Anquilose		
Alteração Marcha		
Charcot		
Órteses		
Descrição:		

Legenda	
Hiperestesia	3
Normal	2
Hipoestesia	1
Anestesia	0

Local	tátil	Term.	dor

Articulações (S/N) D E

Limitadas			
Livres			
Anquilosadas			
Outros			

Legenda: Garra Móvel : M Garra Rígida: R Reabsorção: Ferida: Calosidade: C



FICHA DE AVALIAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA

CARACTERÍSTICAS DA DOR

Localização: Mapa corporal ao lado

Intensidade: EVA 1: _____ EVA 2: _____ EVA 3: _____ EVA 4: _____

Cronicidade: Aguda () Crônica () _____

Forma de instalação: Aguda () insidiosa () surtos ()

Evolução: Regressiva () Estável () Progressiva ()

Qualidade: _____

Frequência: Constante () Intermitente () espontânea ()

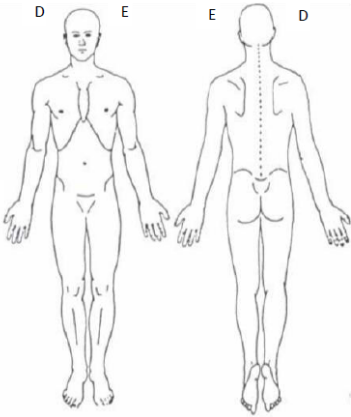
24 Horas: Manhã () Tarde () Noite () Não há ()

Profundidade: Superficial () Profunda () Ambos ()

Fatores de piora: _____

Fatores de melhora: _____

Severidade: Alta () Baixa () Irritabilidade: Alta () Baixa ()



Exame Físico: _____

Impressão: Dor nociceptiva () Dor Neuropática () Dor mista () Neurite () nervo (s): _____

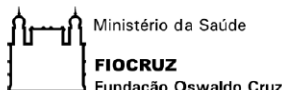
Risco de Lesão Nervosa Periférica S () N ()	D	E	Risco de Deformidade S () N ()	D	E
Espessamento/Edema Neural			Perda da sensibilidade Protetora - Olhos		
Dor Neural ao estiramento ou compressão			Perda da sensibilidade Protetora - Mãos		
Mudança sensorial no último ano			Perda da sensibilidade Protetora - Pés		
Mudança motora no último ano					
Alto risco (alteração aguda)					

OBSERVAÇÕES: _____

CONDUTAS				Mãos (S/N) D E				Nariz (S/N) D E				GRAU INCAPACIDADE				ESCORES	
Pés	(S/N)	D	E	Imobilização				Soro				MS	ASA	Índice			
Imobilização				Hidratação				Enc. Otorrino				0		EHF			
Hidratação				Férulas				Orientações PI				1		Salsa			
Férulas				Curativo								2		F. B			
Curativo				Cinesioterapia				Olho/face	(S/N)	D	E	3		F. C			
Cinesioterapia				Orientações PI				Cinesioterapia									
Orientações PI								Hidratação									
Palmita								Enc. Ocular									
Desbridamento								Orientações PI									

Assinatura e Carimbo

Anexo 5: Ficha de triagem



Ambulatório Souza Araújo – ASA

FICHA DE TRIAGEM

Data digitação ____/____/____

Rubrica digitador: _____

Nome: _____ Data Nasc.: ____/____/____

Data: ____/____/____ Hora: ____:____ h Idade: _____ Sexo: _____ Est. Civil: _____

Naturalidade: _____ Profissão: _____ Cor: _____

Endereço _____ Telefone: _____

Bairro: _____ Município: _____ CEP: _____

FORMA DE ENCAMINHAMENTO: Espontâneo: Mídia Amigo Internet Paciente

Médico Particular Nome: _____ Bairro: _____

Serviço Público Hospital Federal Estadual Municipal

Nome do Hospital/Unidade de Saúde: _____

Quantos serviços de saúde já procurou antes de chegar ao ASA? nº _____ Públicos _____ Particulares _____

MOTIVO DA CONSULTA: Confirmação Diag. de Hanseníase Controle Reacional Manuseio PQT

Suspeita de Recidiva Parecer Neurológico HIV e hanseníase Outros

Já teve hanseníase? S N Esquema de PQT: PB MB 24 doses 12 doses DNDS ROM

Tratamento anterior: Regular Irregular Abandono Local: _____

Já teve contato com paciente com MH? S N Atual Antigo do ASA? Tratamento: PB MB

ANAMNESE

QP: _____

HDA: Sintomas: Cutâneos: S N Neurológicos: S N Ambos: S N

Febre: S N Queixas visuais: S N Queixas nasais: S N Fraqueza muscular: S N

Deformidades: S N Parestesia: S N Alteração de sensibilidade: S N Edema: S N

Infiltração: S N Emagrecimento: S N Dor neural: S N Mialgia: S N Atralgia: S N

Início dos sintomas: _____ Aparecimento: súbito: S N insidioso S N surto: S N

Evolução: Estável Progressiva Regressiva

Observações: _____

HPP: Tuberculose: S N Diabetes: S N Hipertensão: S N Cardiopatia: S N

Doença Reumatológica: S N Doença Respiratória: S N Alcoolismo: S N Doença tireóide: S N

Fez exame HIV/AIDS? S N Data: Resultado: Positivo Negativo Hepatite Viral: S N A B C

Doença da coluna: S N Sind. do Túnel do carpo: S N Outras doenças: _____

Medicamentos em uso: _____

EXAME FÍSICO

Sinais vitais: PA: ____X____ mmHg

Peso: _____ Kg FR: _____ irpm FC: _____ bpm Temp: _____ °C EVA: _____

Lesões cutâneas: S N Sugestiva MH: S N Evolução: _____ meses

Nº de Lesões: (1) (2-5) (6-10) (11-20) (>20)

Locais das lesões: Segmentos: 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Tipo de Lesão:

Placa: S N Tamanho: ____ x ____ cm Bem delimitada: S N

Cor: Acastanhada Eritematosa Violácea Hiperocrômica

Sensibilidade: Térmica: 0 - 1 - 2 - 3 Tátil: 0 - 1 - 2 - 3 Dolorosa: 0 - 1 - 2 - 3

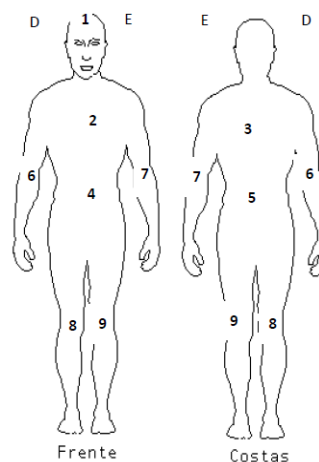
Mancha: S N Tamanho: ____ x ____ cm Bem delimitada S N

Cor: Eritematosa Hipocrômica Hiperocrômica

Sensibilidade: Térmica: 0 - 1 - 2 - 3 Tátil: 0 - 1 - 2 - 3 Dolorosa: 0 - 1 - 2 - 3

Tubérculo: S N Pápulas: S N Nódulos: S N Pústulas: S N

Área anestésica: S N Infiltração: S N Localizada Difusa



<p>Legenda: Mancha <input type="checkbox"/> Placa <input type="checkbox"/> Nódulo <input type="checkbox"/> Tubérculo <input type="checkbox"/> Infiltração <input type="checkbox"/></p> <p>Úlcera <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Pápulas <input type="checkbox"/> Dormência <input type="checkbox"/> Hiperestesia <input type="checkbox"/></p> <p>Anestesia <input type="checkbox"/> Linfadenomegalia <input type="checkbox"/> Biópsia <input type="checkbox"/> Dor <input type="checkbox"/> outras <input type="checkbox"/></p>	<p>Sensibilidade:</p> <p>0= anestesia 2= Normoestesia</p> <p>1= Hipoestesia 3= Hiperestesia</p>
--	---

Form 01 POP-PAA

IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA:

Hanseníase () Forma clínica: NP () I () TT () BT () BB () BL () LL ()
Recidiva () Reação () Tipo de reação: ENH () RR () EM () atípica: () _____
Outra patologia: () Especificar _____
Observações: _____

CONDUTA:

Teste de Histamina: S () N () Resultado: Lesão: Completa () Incompleta Controle: Completa () Incompleta ()
Teste Mitsuda: S () N () Resultado: _____ (mm) Baciloscopia: S () N () Soro: S () N () QST ()
Biópsia de Pele: S () N () Micológico: S () N () VDRL: S () N () Foto: S () N ()
Outros exames: _____
Encaminhamentos: Serviço Social () Fisioterapia () Neurologia () Outros: _____
Medicamentos prescritos: _____
Plano para o retorno: _____
Data de retorno: ____/____/____

Assinatura e Carimbo

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

Data ____/____/____ Hora: ____:____ h Resultado do Exame Neurológico: Normal () Alterado ()
Impressão Diagnóstica: Neuropatia: S () N () Troncular () Ramos cutâneos () NP () Dor neuropática: S () N ()
Outro diagnóstico: () _____
Conduta: ENMG: Data ____/____/____ Resultado _____
Biópsia de Nervo: Data ____/____/____ Resultado _____
Observações: _____

Assinatura e Carimbo

DESFECHO DO CASO: Data ____/____/____ Hora: ____:____ h
Conf. Hanseníase: S () N () Forma clínica: NP I TT BT BB BL LL
Grau Incapacidade Física: 0 1 2 Não Avaliado ()
Conf. Recidiva: S () N () Forma clínica: NP I TT BT BB BL LL
Tratamento anterior: PQT 24 doses () PQT 12 doses () PQT 6 doses () DNDS () ROM ()
Regularidade no tratamento anterior: Regular () Irregular () Abandono ()
Manuseio de Quadro Reacional? S () N () Tipo I () Tipo II () Neurite ()
Seqüelas de hanseníase? S () N () Especificar _____
Conf. Efeito Colateral: S () N ()
Manuseio Terapêutico: Concluído () Em andamento ()
Terapêutica Alternativa: S () N () Especificar _____
Outras patologias? S () N () Especificar _____
DESTINO DO PACIENTE: Alta: S () N () Retorno ao serviço de origem: S () N ()
Encaminhado outros serviços: S () N () Especificar: _____
Registrado no ASA: S () N ()

Anexo 6: Ficha sócio-econômica



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Ambulatório Souza Araújo

Data digitação: ___/___/___
Rubrica digitador: _____

FICHA SÓCIO-ECONÔMICA

Nome: _____ Registro: _____

Data: ___/___/___ Hora: ___:___ h Sexo: ()M ()F DN: ___/___/___ SINAN: _____

Cor: ()BR ()PD ()NG ()AM Estado Civil: ()Solteiro ()Casado ()Viúvo ()Divorciado

CIC/CPF: _____ Número Identidade: _____ Órgão Emissor: _____

Nome da mãe: _____

Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Endereço: _____ Complemento: _____

Bairro: _____ Município: _____ Estado: _____

CEP: _____ Tempo de Residência: () anos () meses

Telefone: () _____ Celular: () _____ Recados: () _____

Endereço anterior: Bairro: _____ Município: _____ Estado: _____

Tempo de residência no endereço anterior: _____

HISTÓRIA SÓCIO-ECONÔMICA

Ocupação: _____ Telefone Trabalho () _____

Nome do Empregador: _____

Situação Empregaticia: Formal () Informal () Autônomo () Aposentado () Pensionista ()

F. Público () Auxílio-doença () Não trabalha () Segurado: ()Sim ()Não Especifique: _____

Renda Familiar (em salários mínimos): _____ Quantas pessoas trabalham na casa: _____

OBS: _____

Habitação: Própria () Alugada () Cedida () Posse () Outro: _____

Tipo de Habitação: Alvenaria () Outros: _____ Saneamento básico: () Sim () Não

Nº de cômodos: _____ Nº pessoas que a habitam: _____

Escolaridade: Analfabeto () Alfabetizado () Fundamental comp. () Fundamental Incomp. () _____

Ensino Médio comp. () Ensino Médio Incomp. () _____ Univer. Comp. () Univer. Incomp. () _____

HISTÓRIA EPIDEMIOLÓGICA

Modo detecção: Espontânea () Vigilância Contato () Médico Particular () Serviço Público ()

Ignorado () Transferência () Especifique: _____

Cicatriz BCG: () Sim () Não Nº. de cicatrizes _____ Contato com BK: () Sim () Não

Fonte de Infecção Conhecida: () Sim () Não Caso Índice com registro no ASA: _____

Nome do caso índice: _____

Forma clínica da fonte de infecção: () MB () PB () Não sabe Tempo de Convivência: _____

Grau de Convivência: Mesmo cômodo () Mesma casa () Mesmo terreno () Outro domicílio ()

OBS: _____

FINALIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

Data: ___/___/___ Hora: ___:___ h

Data início do tratamento: ___/___/___ Caso Novo: S () N () Transferido: S () N ()

Recidiva: S () N () Re-início de tratamento: S () N () Data do re-início: ___/___/___

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Pele

NP () BB () ENL ()
HI () BL () EM ()
TT () LL () RR ()
BT () LLs () INE ()
Descritivo () TIPO II ()

Nervo

Neurite () Neural Pura ()
PCR () _____
Observações: _____

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

HI () BT () RR ()
TT () BB () ENL ()
BL () LL () EM ()
NP () NC () Neurite ()
Nodular Infantil ()

Esquema terapêutico: PQT/MB () PQT/PB () adulto () infantil ()

Índice baciloscópico inicial: _____

Esquema alternativo: S () N () Tipo de esquema alternativo: _____

Teste de Mitsuda: S () N () Data de leitura ___/___/___ Resultado _____ mm

Grau de Incapacidade Física Inicial (MS): GIF MS = 0 1 2 GIF ASA = 0 1 2 3

Observações: _____

Assinatura carimbo

DADOS DA ALTA

Data: ___/___/___ Hora: ___:___ h

Data do término do tratamento: ___/___/___

Motivo da Alta: Cura () Transferência () Abandono () Óbito () Data do Óbito ___/___/___

Índice Baciloscópico Final: _____ Avaliação Neurológica: S () N ()

Grau de Incapacidade Física Final (MS): GIF MS = 0 1 2 GIF ASA = 0 1 2 3

Suspensão PQT: S () N () Dose: _____ Tipo de esquema alternativo: _____

Observações: _____

Assinatura e carimbo

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DA ALTA

Data: ___/___/___ Hora: ___:___ h

Exame neurológico: Normal () Neurite () Neuropatia troncular () Neuropatia ramos cutâneos () Dor Neuropática ()

Outros: _____

Observações: _____

Assinatura e carimbo