

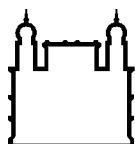
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

RECIDIVA DE HANSENÍASE EM PACIENTES TRATADOS COM
POLIQUIMIOTERAPIA 12 DOSES

RAQUEL CRISTINA MAIA

Rio de Janeiro
Julho de 2019



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

RAQUEL CRISTINA MAIA

Recidiva de Hanseníase em Pacientes Tratados com Poliquimioterapia 12 Doses

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Orientador (es): Prof. Dra. Euzenir Nunes Sarno
Prof. Dr. José Augusto da Costa Nery

RIO DE JANEIRO

Julho de 2019

Maia, Raquel Cristina.

**Recidiva de hanseníase em pacientes tratados com poliquimioterapia 12 doses / Raquel Cristina Maia. - Rio de Janeiro, 2019.
xvi ,116 f.; il.**

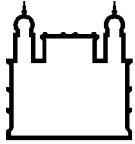
Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2019.

Orientadora: Euzenir Nunes Sarno.

Co-orientador: José Augusto da Costa Nery.

Bibliografia: f. 88-97

1. Hanseníase. 2. Recidiva. 3. Poliquimioterapia. 4. Diagnóstico. I. Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: RAQUEL CRISTINA MAIA

**RECIDIVA DE HANSENÍASE EM PACIENTES TRATADOS COM
POLIQUIMIOTERAPIA 12 DOSES**

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dra. Euzenir Nunes Sarno
Prof. Dr. José Augusto da Costa Nery**

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Danuza Esquenazi - Presidente (IOC)

Prof. Dr. Vinícius Martins Menezes (UNIRIO)

Prof. Dr. Marcelo Rosandiski Lyra (INI)

Prof. Dra. Martha Cecília Suárez-Mutiz (IOC)

Prof. Dra. Cristina Maria Rabelais Duarte (ICITC)

Rio de Janeiro, 3 de Julho 2019

Dedico este trabalho a todos os pacientes
do Ambulatório Souza Araújo.

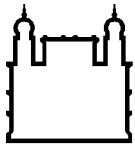
AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os que, comigo, estiveram de mãos dadas.

“Queremos saber:
O que vão fazer com as novas invenções?
Queremos notícia mais séria,
sobre a descoberta da antimatéria
e suas implicações...
Na emancipação do homem
das grandes populações.

Queremos, de fato, um relato.
Retrato mais sério,
do mistério.”

GIL, G. Queremos Saber.1976



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

RECIDIVA DE HANSENÍASE EM PACIENTES TRATADOS COM POLIQUIMIOTERAPIA 12 DOSES

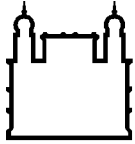
RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Raquel Cristina Maia

Introdução: O conceito de recidiva em hanseníase jamais foi bem estabelecido. Apesar disso, o reconhecimento precoce das características de recorrência da doença após o tratamento poliquimioterápico atual, com 12 doses, é de grande importância para o melhor controle da endemia e a prevenção de graves incapacidades físicas. Parâmetros confiáveis, que possam ser utilizados na rede pública de saúde, precisam ser identificados. **Objetivo:** Descrever os casos de recidiva de hanseníase e os fatores a ela associados, em pacientes tratados com 12 doses de poliquimioterapia (PQT) no Ambulatório Souza Araújo (ASA). **Métodos:** Variáveis epidemiológicas e clínico laboratoriais de 8 pacientes que apresentaram recidiva da doença, entre janeiro de 1998 e junho de 2017, foram coletadas do banco de dados do ASA. Os dados foram organizados em textos descritivos da história de cada paciente, partindo do diagnóstico da hanseníase até o final do tratamento da recidiva. Para permitir a interpretação visual de cada caso, 8 linhas temporais foram elaboradas, com aspectos relevantes em destaque. **Resultados:** O número de recidivas foi pequeno em relação ao total de casos. As características encontradas em maior número foram: sexo masculino, idade superior a 40 anos, formas clínicas *borderlines*, índice baciloscópico (IB) inicial maior que 4 e final, maior que 3. O aumento do IB foi parâmetro útil, mas não o melhor, em todos os casos, para o diagnóstico da recidiva. Dentre elas, 7 ocorreram a partir do quinto ano após a alta. Houve 2 pacientes que não apresentaram lesões cutâneas quando recidivaram. Acometimento visual, orquite, epistaxe e dor lombar, em alguns casos, precederam o diagnóstico da recidiva. A análise histopatológica foi decisiva em 2 casos. **Conclusões:** O diagnóstico da recidiva, estabelecido através de dados clínico laboratoriais no contexto da história de cada paciente, parece fidedigno. Foram descritos fatores de risco conhecidos e também características pouco relatadas em associação à atividade da doença. Futuras pesquisas são necessárias para verificar a relevância das características identificadas.

Palavras-chave: hanseníase, recidiva, poliquimioterapia, diagnóstico



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

RELAPSE IN LEPROSY PATIENTS TREATED WITH 12 DOSES OF MULTIDRUG THERAPY

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN TROPICAL DISEASES

Raquel Cristina Maia

Introduction: The concept of relapse in leprosy has never been well established. However, the early recognition of characteristics related to the recurrence of the disease, after discharge of multidrug therapy with 12 doses, is of great importance for a better endemic control and prevention of severe physical disabilities. **Objective:** To describe the leprosy relapsed cases and its associated factors in patients treated with 12 doses of multidrug therapy (MDT) at Souza Araújo Outpatient Clinic (ASA) **Methods:** Epidemiological, clinical and laboratory variables of 8 patients who presented recurrence of the disease between January 1998 and June 2017 were collected from the ASA database. The data were organized in texts describing the history of each patient, starting from leprosy diagnosis until the end of relapse treatment. In order to allow a visual interpretation of each case, 8 timelines were elaborated, with relevant aspects highlighted. **Results:** The number of relapses was small if compared to the total number of treated cases. The characteristics found in higher numbers were: male, age over 40 years, *borderlines* clinical forms, initial bacilloscopic index (BI) greater than 4 and final, greater than 3. The BI increase was a useful parameter, but not the best one in all cases, for the diagnosis of relapse. Among them, 7 occurred from the fifth year after discharge. 2 patients did not present skin lesions when they relapsed. Visual impairment, orchitis, epistaxis and low back pain, in some cases, preceded the diagnosis of relapse. The histopathological analysis was mandatory in 2 cases. **Conclusions:** The diagnosis of relapse established by clinical laboratory data in the context of each patient's history seems reliable. Known risk factors have been described, as well as poorly reported characteristics associated with disease activity. Future research is needed to verify the relevance of the identified characteristics.

Keywords: leprosy, relapse, multidrugtherapy, diagnosis

ÍNDICE

RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE TABELAS	XIII
LISTA DE QUADROS	XIV
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XV
1. INTRODUÇÃO	01
1.1 HANSENÍASE	04
1.1.1 Definição	04
1.1.2 Epidemiologia	04
1.1.3 Agente etiológico e mecanismo de transmissão	07
1.1.4 Imunopatogenia da hanseníase	09
1.1.5 Fatores genéticos	11
1.1.6 Classificação	12
1.1.7 Formas clínicas	13
1.1.8 Estados reacionais	15
1.1.9 Diagnóstico	18
1.1.10 Acometimento Neurológico e GIF	18
1.1.11 Exames complementares	20
1.1.12 Tratamento da hanseníase	23
1.1.13 Tratamento dos estados reacionais	25
1.2 RECIDIVA	26
1.2.1 Definição	26
1.2.2 Intervalo entre alta por cura e recidiva	26
1.2.3 Critérios para o diagnóstico da recidiva entre 1985 e 2009	26
1.2.4 Conceito de recidiva pelo Ministério da Saúde	29
1.2.5 Conceito de recidiva pela OMS	30
1.2.6 Taxas de recidiva	30
1.2.7 Novos indicadores epidemiológicos	31
1.2.8 Fatores associados à recorrência da hanseníase	32

1.2.9	Persistência do <i>Mycobacterium leprae</i>	32
1.2.10	Formas multibacilares avançadas	33
1.2.11	Índices baciloscópicos inicial e final elevados	33
1.2.12	Resistência medicamentosa	34
1.2.13	Estados de imunossupressão	36
1.2.14	Reinfecção	37
1.2.15	Diagnóstico tardio	37
1.2.16	Tratamento inadequado, insuficiente ou irregular	38
1.2.17	Análise histopatológica no diagnóstico da recidiva	39
1.2.18	Aspectos imunológicos	39
1.2.19	Pacientes do sexo masculino	40
1.3	JUSTIFICATIVA	41
2	OBJETIVOS	42
2.1	Objetivo Geral	42
2.2	Objetivos Específicos	42
3	MATERIAL E MÉTODOS	43
3.1	Tipo de Estudo	43
3.2	Localidade	43
3.3	População do Estudo	43
3.4	Rotinas do Ambulatório	43
3.5	Critérios de Inclusão	45
3.6	Critérios de Exclusão	45
3.7	Variáveis do Estudo	45
3.8	Coleta e Análise dos Dados	45
3.9	Diagnóstico da Recidiva	46
3.10	Aspectos Éticos	47
4	RESULTADOS	48
4.1	Primeiro caso	48
4.2	Segundo Caso	51
4.3	Terceiro Caso	54
4.4	Quarto Caso	57
4.5	Quinto Caso	60
4.6	Sexto Caso	63

4.7 Sétimo Caso	66
4.8 Oitavo Caso	70
5 DISCUSSÃO	75
6 CONCLUSÕES	87
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
8 ANEXO	98
8.1 Parecer Consubstanciado do CEP	98

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Variações no número de casos novos de hanseníase e na taxa de detecção de casos novos /100.000 habitantes por região da OMS entre 2006 e 2016	05
Figura 2	Número de casos novos de hanseníase por região da OMS registrados em 2017	06
Figura 3	Total de casos novos de hanseníase no Brasil por região de notificação em 2017	06
Figura 4	Etapas padronizadas no ASA para investigação de casos suspeitos de recidiva	44
Figura 5	Características clínico laboratoriais do primeiro caso	50
Figura 6	Características clínico laboratoriais do segundo caso	53
Figura 7	Características clínico laboratoriais do terceiro caso	56
Figura 8	Características clínico laboratoriais do quarto caso	59
Figura 9	Características clínico laboratoriais do quinto caso	62
Figura 10	Características clínico laboratoriais do sexto caso	65
Figura 11	Características clínico laboratoriais do sétimo caso	69
Figura 12	Características clínico laboratoriais do oitavo caso	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios de recidiva segundo estudos entre 1985 e 2003	28
Tabela 2	Diferenças entre reação reversa e recidiva na hanseníase	29
Tabela 3	Iniciadores utilizados para análise de resistência medicamentosa	44
Tabela 4	Características clínico laboratoriais dos pacientes de recidiva de hanseníase tratados com PQT 12 doses	73
Tabela 5	Índices baciloscópicos dos oito pacientes no diagnóstico, no final do tratamento e no período de seguimento até a recidiva	74
Tabela 6	Principais fatores de risco e características potencialmente relacionadas à recidiva, detectados entre os casos relatados	74

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios para avaliação do grau de incapacidade física	20
Quadro 2	Esquema terapêutico para casos de hanseníase PB: 6 cartelas	24
Quadro 3	Esquema terapêutico para casos de hanseníase MB: 12 cartelas	24

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASA	Ambulatório Souza Araújo
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
BB	<i>Borderline Borderline</i>
BCG	Bacilo de Calmette Guérin
BL	<i>Borderline</i> Lepromatoso
BT	<i>Borderline</i> Tuberculoide
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
DDS	Diamino Dimetil Sulfona (Dapsona)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (do inglês, <i>Deoxyribonucleic acid</i>)
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (do inglês, <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
EM	Eritema Multiforme
ENL	Eritema Nodoso Lepromatoso
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GIF	Grau de Incapacidade Física
HE	Hematoxilina-Eosina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HP	Histopatológico
I	Indeterminada
IB	Índice Baciloscópico
IFN- γ	<i>Interferon gamma</i>
Ig	Imunoglobulina
IL	interleucina
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IM	Índice Morfológico
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
LAHAN	Laboratório de Hanseníase
LL	Lepromatoso Lepromatoso
MB	Multibacilar
MH	Mal de Hansen (Hanseníase)

MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade (do inglês, <i>Major Histocompatibility Complex</i>)
ML	<i>Mycobacterium leprae</i>
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
MS	Ministério da Saúde
NK	<i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMPs	Padrões Moleculares Associados ao Patógeno (do inglês, <i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>)
PB	Paucibacilar
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês, <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PDN	Prednisona
PGL-1	Glicolipídiófenólico-1
PQT	Poliqumioterapia
PRRs	Receptores de Reconhecimento de Patógenos (do inglês, <i>Pathogen Recognition Receptor</i>)
RNA	Ácido Ribonucleico (do inglês, <i>Ribonucleic Acid</i>)
RR	Reação Reversa
TARV	Terapia Antirretroviral
TLR	<i>Toll-like Receptor</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral (do inglês, <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TT	Tuberculoide Tuberculoide

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), de evolução crônica e notificação compulsória. A história da humanidade e a história da doença estão, há milênios, interligadas. Conhecida como “lepra” ou “mal de Lázaro”, a hanseníase foi interpretada como impureza, castigo divino ou desonra por milênios. Era comum a sua associação a doenças venéreas e, portanto, ao pecado (Trautman, 1984; Pinto, 1995). O termo “lepra” vem do grego *lepros* e significa “descamação”. Ainda que utilizado em vários países, ele foi substituído no Brasil por “hanseníase”, devido ao teor estigmatizante do primeiro (Opromolla & Martelli, 2005).

A introdução da poliquimioterapia (PQT) em escala mundial, a partir 1982, alterou de maneira significativa o perfil da doença, prevenindo milhões de incapacidades. Desde então, inúmeras mudanças ocorreram nos parâmetros de diagnóstico e cura da hanseníase, nas classificações das suas formas clínicas e, ainda, nos esquemas de tratamentos poliquimioterápicos preconizados.

Segundo as diretrizes atuais, o diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico, principalmente através de manifestações cutâneas e neurológicas, mas pode ser corroborado por exames laboratoriais (OMS, 2018). De forma diferente das outras doenças infecciosas, o conceito de “cura” se estabelece pelo critério “tempo” de tratamento com as doses fixas recomendadas. É considerado “curado”, todo paciente que recebeu a PQT completa, com as doses fixas preestabelecidas, corretamente indicada, dentro dos prazos recomendados (MS, 2016). A inatividade da doença, do ponto de vista clínico e laboratorial, só acontece meses ou anos após o término do tratamento (Opromolla, 2000).

Dessa forma, o conceito de recidiva, em princípio entendido como o reaparecimento de sinais e sintomas de atividade da doença após o término do tratamento não é fidedigno, uma vez que, após a alta, a “atividade” da doença pode se manifestar principalmente por meio de episódios reacionais e da piora neurológica, não relacionados à “reativação” da doença (Kaimal & Thappa, 2009). Por outro lado, o principal critério preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o diagnóstico da recidiva multibacilar (MB), o aumento do índice baciloscópico (IB) em pelo menos 2 +, se revelou essencialmente impraticável sob inúmeros aspectos (Foss & Motta, 2012).

Em sua Nota Informativa Nº 51, de 2015, sobre recidiva, insuficiência, falência e resistência medicamentosa na hanseníase, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil preconiza novos critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico da recidiva. Conceitos como insuficiência terapêutica e falência terapêutica são introduzidos para designar determinados casos de “recorrência da doença” que não mais devem ser notificados como recidiva (MS, 2015).

Nesse contexto, a OMS reconhece que a definição de recidiva é bastante frágil. Uma vez que a realização do IB não é pré-requisito para o diagnóstico da hanseníase, nem para o início do tratamento e, ainda menos, para o final deste, o diagnóstico da recidiva, por consequência, fica refém do diagnóstico da doença em primeiro lugar. Numa tentativa de conciliação semântica, de adaptação dos critérios de reconhecimento da recidiva ao critério operacional do diagnóstico da doença e de inclusão de todos os pacientes que, por diversos motivos, devem receber novamente a PQT, a OMS preconizou, em 2017, que fosse utilizado um conceito abrangente de “retratamento” em hanseníase, que incluiu a recidiva (ou “recaída”). O seu diagnóstico passou a ter a possibilidade de ser essencialmente clínico e não mais depender da comprovação por exames laboratoriais, nem mesmo do IB (OMS, 2017).

Entre os casos de “retratamento”, além da recidiva, estão aqueles relacionados à perda de seguimento, transferência, além de “outros retratamentos”, em que o paciente, segundo avaliação do clínico, necessita de novo tratamento com PQT (OMS, 2017). No Brasil, o MS incluiu os “casos de retratamento” dentro dos conceitos de insuficiência terapêutica e falência terapêutica (MS, 2016).

Apesar das conturbadas definições, a recidiva é relatada como evento raro, desde que o esquema poliquimioterápico tenha sido corretamente indicado, completo e regular (OMS, 2017). A taxa de recidiva é considerada a melhor ferramenta para se avaliar a eficácia da PQT. A OMS estimou um risco de recidiva de 0,77% para MB e 1,07% para pacientes PB, 9 anos após a interrupção da PQT (OMS, 1994).

O tratamento com 24 doses fixas já teve sua eficácia comprovada por vários autores, que mostraram baixas taxas de recidiva, após longos períodos de seguimento em diferentes lugares do mundo (Gebre; Sauderson; Byass, 2000; Ali *et al.*, 2005; Shetty *et al.*, 2005; Desikan *et al.*, 2008). Por outro lado, quanto à PQT 12 doses, as grandes discrepâncias entre as taxas encontradas em estudos recentes, somadas à escassez de dados publicados, não oferecem respaldo suficiente para a

comprovação da eficácia do tratamento. Há variações entre 98/1000 pessoas-ano (Guerrero-Guerrero; Muvdi-Arenas; León-Franco, 2012) e 7,5/1000 pessoas-ano (Prabu *et al.*, 2015).

Essas discrepâncias mostram, antes de tudo, que se faz necessário o estabelecimento de parâmetros confiáveis para o diagnóstico da recidiva e do tempo de seguimento dos pacientes após a alta. Ao utilizar parâmetros semelhantes, os resultados dos estudos podem ser comparáveis e as conclusões resultantes, mais fidedignas.

O presente estudo se propõe a descrever os casos de recidiva de hanseníase na coorte de pacientes tratados no período de janeiro de 1998 a junho de 2017, com 12 doses de PQT, no Ambulatório Souza Araújo (ASA). O ambulatório, integrante do Laboratório de Hanseníase (LAHAN), do Instituto Oswaldo Cruz (IOC), da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) do Rio de Janeiro é unidade de referência no atendimento a pacientes com hanseníase. Além da infraestrutura que permite o acolhimento de pacientes de diversas regiões do estado por uma equipe multidisciplinar estável e capacitada, são realizados exames laboratoriais de reconhecida qualidade.

A descrição detalhada dos casos compreende dados confiáveis utilizados no diagnóstico da hanseníase e da recidiva, na correta indicação e regularidade da PQT, no manejo dos estados reacionais e no período de seguimento após a alta por cura, realizado de forma sistemática e próxima aos pacientes, por meio de consultas pré-agendadas, durante pelo menos 10 anos.

Entre as características que se encadeiam na descrição da história de cada paciente, algumas já foram exaustivamente relatadas como fatores de risco para a recidiva da doença. Outras, por sua vez, são pouco conhecidas e chamam atenção quando se mostram no contexto de cada caso. Espera-se que a leitura auxilie profissionais de saúde no processo de suspeita e diagnóstico da recidiva, através do reconhecimento de aspectos variados, desde os amplamente conhecidos, até os mais inusitados, o mais precocemente possível.

1.1 HANSENÍASE

1.1.1 Definição

Um caso de hanseníase é definido como um indivíduo que apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais e, segundo avaliação de um profissional de saúde, necessita de tratamento específico com PQT: 1) Lesão ou área de pele com alteração de sensibilidade e/ou perda definitiva de sensibilidade sobre área cutânea hipopigmentada ou eritematosa; 2) Comprometimento neurológico evidenciado por nervo periférico espessado ou com edema; redução da força muscular e/ou perda da sensibilidade cutânea em sua área de inervação; distúrbios da função autônoma como anidrose; deformidades visíveis; 3) Bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) evidenciados no exame baciloscópico do raspado intradérmico ou na análise histopatológica de fragmento cutâneo (MS, 2016; OMS, 2017).

É considerado “curado”, ou seja, tem “alta por cura”, todo paciente de hanseníase que recebeu o tratamento poliquimioterápico com as doses fixas preestabelecidas, corretamente indicado, dentro dos prazos recomendados (MS, 2016). Admite-se que a cura pode acontecer na vigência de IB positivo e que, em geral, a análise histopatológica das lesões, apontando resolução (ou regressão) e a melhora clínica do paciente ocorrem meses ou anos após o término do tratamento (Kailmal & Thappa, 2009). Em 2017, a OMS sugeriu a utilização do termo “tratamento finalizado dentro do prazo recomendado” com o objetivo de uniformizar o sistema de informação em saúde (OMS, 2017).

1.1.2 Epidemiologia

Apesar da grande queda na prevalência dos casos em âmbito mundial, nas duas últimas décadas, após a introdução da PQT pela OMS em 1982, a hanseníase ainda se apresenta como um desafio. A eliminação da doença como problema de saúde pública (definida como uma prevalência registrada de menos de 1 caso por 10.000 habitantes) foi alcançada globalmente no ano 2000 e, em vários países, em 2005. A taxa de detecção de casos novos da doença tem apresentado redução progressiva ao longo dos anos, porém em ritmo mais lento que o esperado pela OMS, como mostrado na figura 1 (OMS, 2018).

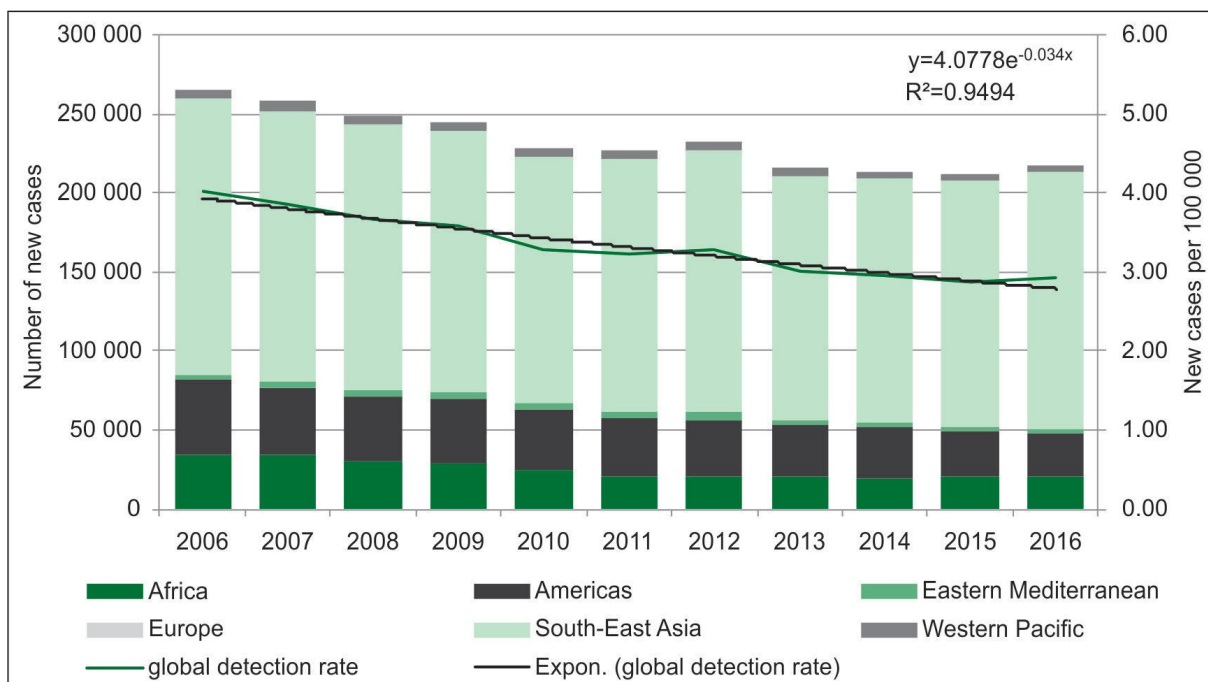


Figura 1: Variações no número de casos novos de hanseníase e na taxa de detecção de casos novos /100.000 habitantes por região da OMS entre 2006 e 2016.

Fonte: OMS, 2018. *Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy.*

Índia, Brasil e Indonésia ainda não atingiram a taxa preconizada, pois apresentam focos regionais de concentração de casos da doença (OMS, 2018). Em 2017, um total de 147 países ou territórios reportaram casos da doença à OMS: 43 países da África, 29 das Américas, 10 do Sudeste Asiático, 19 do Mediterrâneo Oriental, 25 da Europa e 21 do Pacífico Ocidental. No mesmo ano, foram detectados 210.973 casos novos de hanseníase no mundo e a prevalência total registrada foi de 193.069 casos. O Brasil ocupou a segunda posição, com 26.875 casos novos e a Índia, a primeira, com 126.164 casos novos reportados (Figura 2; OMS, 2018).

No Brasil, a doença exibe distribuição heterogênea, com registro de casos novos em todas as regiões, principalmente nas de elevada endemicidade (Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Norte), o que compromete a interrupção da cadeia de transmissão (Figura 3; MS, 2017).

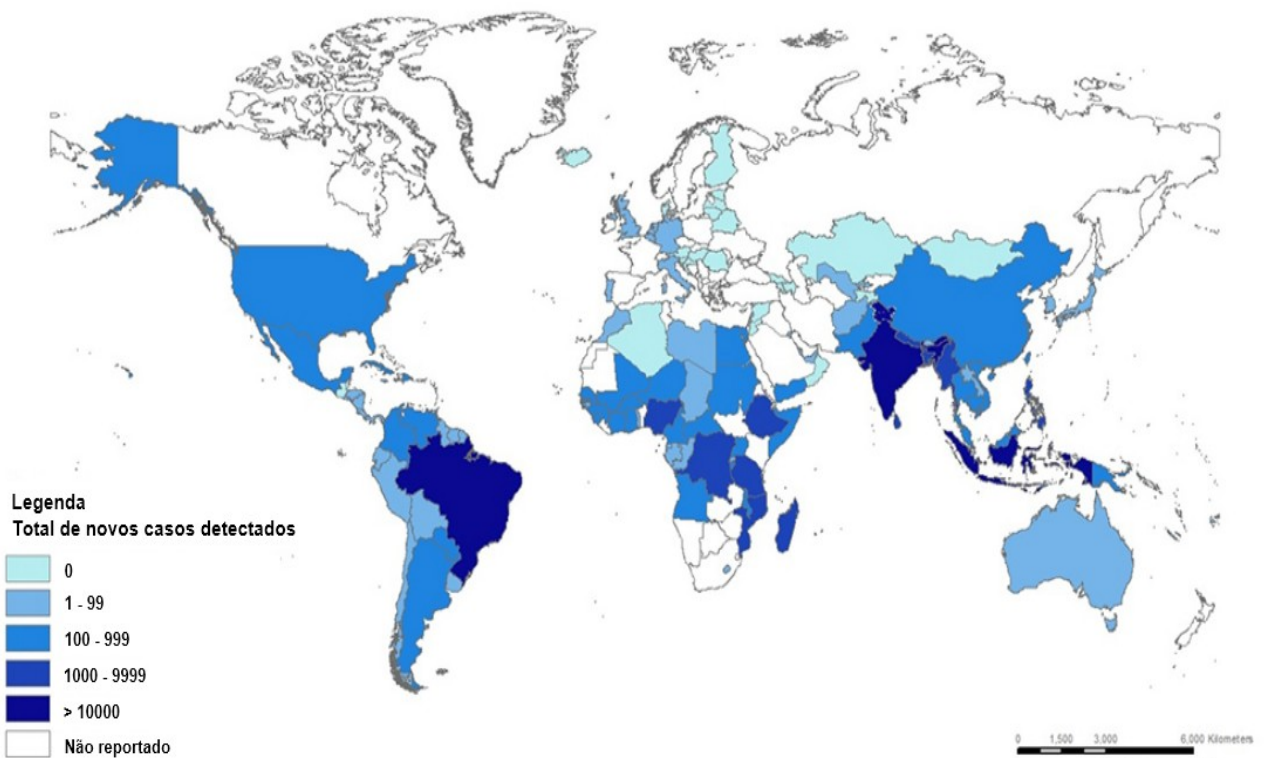


Figura 2: Número de casos novos de hanseníase registrados por região da OMS em 2017.
Fonte: OMS, 2018. *Weekly Epidemiological Record*.

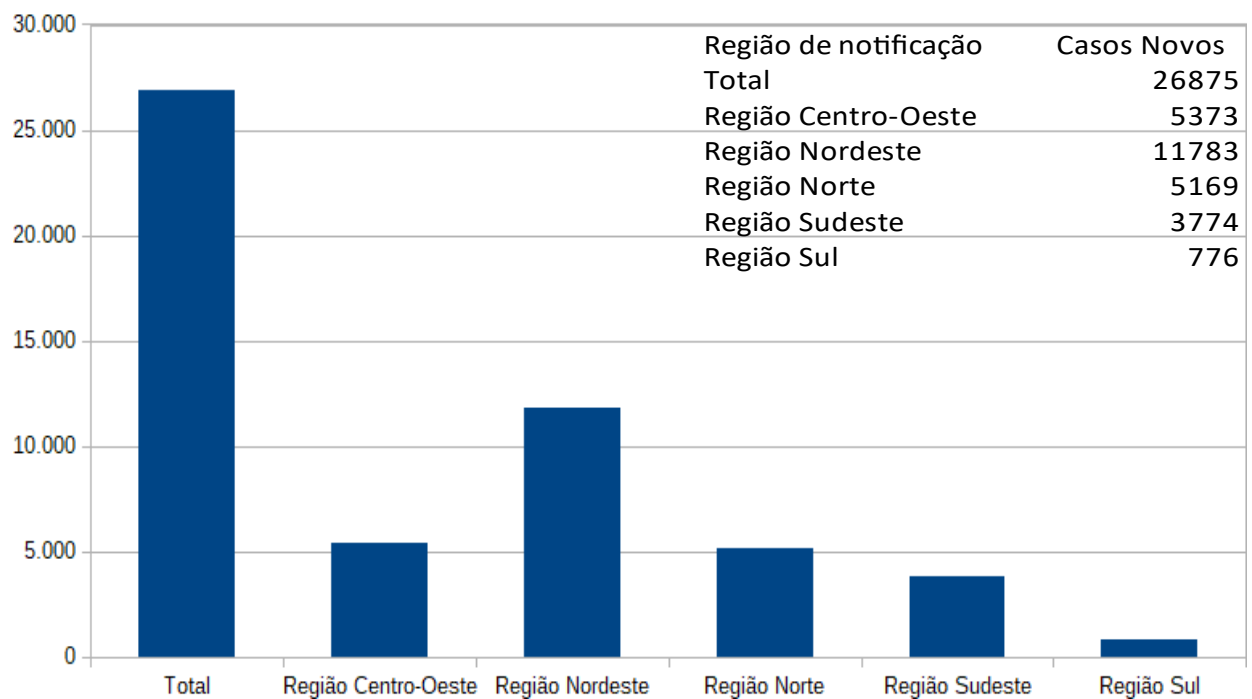


Figura 3: Total de casos novos de hanseníase no Brasil, por região de notificação, em 2017.
Fonte: Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação-CGHDE/SINAN/SVS/MS, 2017.

1.1.3 Agente Etiológico e Mecanismo de Transmissão

O *Mycobacterium leprae* (ordem *Actinomycelalis* e família *Mycobacteriaceae*) foi identificado, pela primeira vez, pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen, em 1873. O organismo possui forma de bastonete com lados paralelos e extremidades arredondadas, tem 1 a 8 μ de comprimento por 0,2 a 0,4 μ de largura, pode ser encontrado isolado ou em aglomerados compactos denominados globias. Caracteriza-se por ser fortemente álcool-ácido resistente (BAAR). Apresenta aspecto regular, fragmentado ou granular quando submetido às colorações especiais como Wade ou Ziehl-Neelsen. Em 1895, Hansen e Looft consideraram a transformação em grânulos, como um fator de degeneração ou morte bacilar (Opromolla, 2000).

Trata-se de um bacilo intracelular obrigatório, encontrado sobretudo dentro de macrófagos e células de Schwann dos nervos periféricos. Reproduz-se lentamente pelo processo de divisão binária, entre 12 a 14 dias e tem preferência por temperaturas menores que 37°C, o que pode explicar a sua predileção (ou o seu tropismo) por áreas mais frias do corpo. Em secreção nasal, foi demonstrado que o patógeno permanece vivo por até 7 dias em temperatura de 20,6°C (Opromolla, 2000).

A parede celular do *M. leprae* é constituída de peptidoglicanos que servem de suporte para ácidos micólicos. Nela se destaca o lipoarabinomanana (LAM). O bacilo apresenta uma cápsula composta por vários lipídios, provavelmente responsáveis pelo aspecto espumoso dos macrófagos dos pacientes com IB alto. O lipídio mais importante é o glicolipídio fenólico 1 (PGL-1), por estar presente unicamente no *M. leprae*. Ele constitui cerca de 2% da massa total bacteriana, podendo ser encontrado no sangue, tecidos, saliva e urina de pacientes. A entrada do patógeno no nervo é mediada pela ligação do PGL-1 com a laminina da célula de Schwann (Brennan, 1994).

Outros componentes do patógeno também possuem propriedades antigênicas e são importantes na fisiopatologia da hanseníase. Dentre eles, se destacam alguns peptídios estudados por meio de técnicas desenvolvidas nas últimas décadas, que permitiram a descoberta de mecanismos de importância crucial na interação do *M. leprae* às células do hospedeiro. Os principais avanços na proteômica do *M. leprae* foram obtidos após o sequenciamento completo do seu genoma (Parkash & Singh, 2012).

A falta de um modelo animal e da possibilidade de cultivo do *M. leprae* em meios de cultura são alguns dos problemas básicos para a investigação dos

mecanismos de transmissão do patógeno. Em 1960, Shepard desenvolveu uma técnica de cultivo *in vivo* por meio de inoculação em coxim plantar de camundongos, o que possibilitou melhores condições para estudo do bacilo. Mais tarde, em 2001, o sequenciamento genômico do *M. leprae* revelou 1605 genes com proteínas codificadas e 50 genes para moléculas de RNA estáveis. Vários genes foram substituídos por pseudogenes e, a este fato, é atribuída a dependência do bacilo de produtos metabólicos da célula do hospedeiro e também a dificuldade de seu cultivo em meio artificial (Shepard, 1960; Cole *et al.*, 2001).

Sequências específicas de DNA do bacilo podem ser exploradas através de técnicas moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR). Ela pode ser utilizada, ainda que restrita a centros de pesquisa, para diagnóstico, monitoramento de possíveis reservatórios do bacilo no meio ambiente de áreas endêmicas, detectar atividade metabólica do bacilo, identificar determinadas mutações nos genes *rpoB*, *folP*, *gyrA* e *gyrB*, sabidamente envolvidas em mecanismos de resistência às principais drogas do tratamento da hanseníase (Cambau *et al.*, 1997; Scollard *et al.*, 2006).

O mecanismo preciso de transmissão do *M. leprae* ainda não foi elucidado, mas acredita-se que as vias aéreas superiores constituam uma importante porta de entrada e também de eliminação de bacilos, através da propagação de aerossol nasal ou de gotículas do trato respiratório. Outra forma de adquirir a doença, ainda que mais raramente, seria pelo contato do bacilo com a pele não íntegra (Pontes *et al.*, 2008; MS, 2016). Secreções orgânicas como leite, esperma, urina, suor e secreção vaginal podem eliminar os bacilos, mas não apresentam importância na disseminação da doença (MS, 2002; Araújo, 2003).

O contágio ocorre de pessoa a pessoa através do convívio com pacientes portadores de formas MB da hanseníase, que são considerados a principal fonte de infecção, sendo importante ressaltar que, para se adquirir a doença, é necessário contato próximo e prolongado. Santos e colaboradores sustentam que os contatos de pacientes com hanseníase apresentam um risco maior de desenvolver a doença, em relação à população em geral (Santos; Faria; Menezes, 2008).

A hanseníase apresenta um período de incubação atipicamente longo, para uma doença bacteriana: de 5 a 7 anos. Entretanto, existem relatos de períodos mais curtos, em torno de 7 meses e mais longos, de aproximadamente 10 anos (OMS, 2000; MS 2002). Embora os seres humanos sejam considerados o principal hospedeiro e reservatório do *M. leprae*, outras fontes animais, incluindo tatus,

macacos e chimpanzés já foram apontadas como reservatórios (Alfort *et al.*, 1996). Mais recentemente, apesar de achados nos Estados Unidos que sugeriram se tratar de uma zoonose (no estado da Louisiana, foram encontradas cepas idênticas do *M. leprae* em pacientes e tatus infectados naturalmente), a hipótese de transmissão pelas vias nasais ainda é a mais aceita (Truman *et al.*, 2011).

A interrupção da transmissão, além do tratamento adequado, está relacionada a inúmeros fatores: ambientais, socioeconômicos, resposta imune e predisposição genética de cada indivíduo, representando um grande desafio para os programas de controle da doença (OMS, 2018).

1.1.4 Imunopatogenia da Hanseníase

O *M. leprae* possui alta infectividade e baixa patogenicidade. Grande parte da população de uma área endêmica é exposta ao bacilo, mas poucos indivíduos desenvolvem a doença. Essa característica foi, inicialmente, atribuída ao fator natural de proteção, denominado “fator N” (Rotberg, 1989). A resposta imune do indivíduo e fatores genéticos associados a determinados fatores ambientais estão relacionados às formas clínicas de manifestação da doença (ou à ausência de manifestação) entre os pacientes infectados (Gallo *et al.*, 2005).

A resposta imune inata constitui o primeiro nível de interação do *M. leprae* com o hospedeiro e está diretamente relacionada ao perfil da resposta adaptativa. Ela possui mecanismos que podem ser suficientes para reconhecer o patógeno e restringir a infecção no estágio inicial, quando se define o estabelecimento ou não da doença (Pinheiro *et al.*, 2018).

No primeiro contato com o patógeno, os monócitos circulantes ativados se diferenciam em células dendríticas (25%) e macrófagos (75%). O reconhecimento de diferentes patógenos ocorre por meio de moléculas presentes em sua superfície, os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Os PAMPs são reconhecidos por receptores de reconhecimento de patógenos (PPRs) presentes nas células do hospedeiro, dos quais fazem parte os receptores do tipo *Toll* (TLRs), presentes em macrófagos e células dendríticas. Os receptores TLR1, TLR2 e TLR6 reconhecem componentes de micobactérias (Scollard *et al.*, 2006).

Os macrófagos participam da interação inicial com o patógeno por meio de uma ação diretamente efetora na restrição do crescimento e da proliferação bacilar e também pela produção de IL-12, IL-23 e IL-27, que atuam estimulando os linfócitos T e as células *Natural Killer* (NK) a produzir suas próprias citocinas. O *M. leprae*, ao

ser fagocitado, deflagra, no macrófago, a ativação de vias para impedir o sucesso da infecção. Dentro dos macrófagos, os bacilos podem estimular tanto os linfócitos T CD4+ através da expressão de antígenos associados ao MHC classe II, como também linfócitos T CD8+ através da expressão de antígenos associados a moléculas do MHC classe I. Os linfócitos T CD4+ e T CD8+ ativados participam do mecanismo de defesa destruindo os macrófagos infectados (Liu *et al.*, 2006).

A imunidade adquirida mediada por linfócitos T é essencial para conter a multiplicação do *M. leprae*. As células dendríticas são as principais células apresentadoras de antígenos capazes de ativar linfócitos T virgens e assim constituem uma ponte entre a imunidade inata e a imunidade adquirida. Uma vez ativadas, as células dendríticas passam a fagocitar, processar e apresentar o antígeno aos linfócitos T e B distantes do sítio da infecção. Além disso, participam na modulação do curso da resposta imune adaptativa (Scollard *et al.*, 2006).

De acordo com a produção de citocinas e expressão de moléculas co-estimuladoras, as células dendríticas podem estimular a diferenciação dos linfócitos T helpers (Th) em tipo 1 ou tipo 2. A produção de IL-12 pelas células dendríticas é essencial para o desenvolvimento da resposta imune Th1, que resulta em produção de IL-2 e IFN- γ , que ativam macrófagos. Na ausência de IL-12 ou presença de IL-4, ocorre a diferenciação dos linfócitos na subpopulação Th2 com produção de IL-10 e IL-4, que estimulam a produção de anticorpos e inibem a ativação de macrófagos. No entanto, o *M. leprae* é capaz de interferir no desempenho das células dendríticas, inibindo a sua interação com os linfócitos T (com a participação do PGL-1) ou suprimindo sua maturação, por meio da inibição de IL-12, indução de IL-10 e de IL-1 β (Scollard *et al.*, 2006).

Dessa forma, o espectro das manifestações clínicas se relaciona com o nível de imunidade celular do hospedeiro quando exposto ao bacilo. A análise dos dois extremos de intensidade da resposta celular do hospedeiro evidencia as duas formas polares de manifestação da doença: a forma tuberculoide e, no extremo oposto, a lepromatosa. A forma polar tuberculoide apresenta resistência ao bacilo, com exacerbação e predomínio da resposta imune celular do tipo Th1. Há secreção de IL-2, TNF- α , IFN- γ nas lesões com presença de granulomas bem formados. Os linfócitos T CD4+ são encontrados principalmente no interior dos granulomas e os CD8+, na periferia destes (Pinheiro *et al.*, 2018; Sadhu & Mitra, 2018).

Na forma lepromatosa, ocorre predomínio da resposta imune celular do tipo Th2, com produção das citocinas: IL-4, IL-5 e IL-10 que estimulam a produção de

linfócitos B para a formação de anticorpos (principalmente anti PGL-1), suprimindo a produção de IL-12 e regulando, negativamente, a resposta Th1. Nessa forma da doença, há predomínio dos linfócitos T CD8+ sem formação de granulomas. Além disso, apesar de exacerbada, a resposta imune humoral não é efetiva na destruição dos bacilos, visto que são microorganismos intracelulares obrigatórios e se disseminam por vários órgãos e sistemas (Pinheiro *et al.*, 2018; Sadhu & Mitra, 2018).

Observa-se o fenômeno da progressiva redução da imunidade mediada por células partindo do polo tuberculoide em direção ao lepromatoso (Krutzik *et al.*, 2005). Entre as duas formas polares, situam-se formas instáveis (*borderlines*) da doença, que podem adquirir características próximas aos polos tuberculoide ou lepromatoso, dependendo da resposta imune celular do hospedeiro (Foss & Motta, 2012; Lockwood & Saunderson, 2012).

1.1.5 Fatores Genéticos

Fatores genéticos parecem desempenhar um importante papel na susceptibilidade do indivíduo ao desenvolvimento da doença e em seu curso clínico. Além disso, a associação destes com fatores ambientais propícios tem alto impacto na definição da resposta imune do hospedeiro infectado pelo bacilo (Cardoso *et al.*, 2011). Um polimorfismo na produção de linfotóxina- α (LTA) parece ser um grande fator de risco para o desenvolvimento precoce da hanseníase (Moraes *et al.*, 2006). Entre os indivíduos com suscetibilidade à doença, aqueles que apresentam alelos HLA-DR2 e HLA-DR3 tendem a evoluir para a forma PB e os que apresentam o alelo HLA-DQ1 para a forma MB, de acordo com o tipo de resposta desencadeada pelos linfócitos T (Cardoso *et al.*, 2011).

Polimorfismos nos TLRs também estão associados com aumento da suscetibilidade. Marques e colaboradores (2013) observaram que o TLR1 248S está associado com um risco aumentado de desenvolvimento da hanseníase. Como o TLR2 controla a produção de citocinas, a sinalização celular e outros aspectos que conferem resistência ao bacilo, a mutação em seu gene demonstrada nesse trabalho é compatível com a hiporresponsividade dos pacientes lepromatosos (Marques *et al.*, 2013). Outros polimorfismos genéticos vem sendo encontrados e diferem quanto à suscetibilidade ou resistência à hanseníase de acordo com as diferentes populações estudadas. Esses polimorfismos afetam tanto mecanismos associados à resposta imune inata quanto à adaptativa (Cardoso *et al.*, 2011).

1.1.6 Classificação

Várias classificações foram propostas ao longo da história. Entre as mais significativas, estão a classificação de Madrid, a classificação de Ridley & Jopling e a classificação operacional da OMS (Opromolla, 2000).

Em 1953, no VI Congresso Internacional de Hanseníase, foi criada a chamada classificação de Madrid, definindo as formas clínicas polares Tuberculoide – T e Virchowiana – V, o grupo transitório e inicial denominado forma Indeterminada – I e o grupo da forma instável e intermediária, Dimorfa – D (Davison; Kooij; Wainwright, 1960).

Em 1966, Ridley e Jopling conceberam uma classificação para a doença que vem sendo usada nos trabalhos de investigação, em alguns centros, na rotina diagnóstica, baseada em critérios clínicos, bacteriológicos, imunológicos e histopatológicos, definindo os grupos como: tuberculoide-tuberculoide (TT), *borderline*-tuberculoide (BT), *borderline-borderline* (BB), *borderline*-lepromatoso (BL) e lepromatoso-lepromatoso (LL) (Ridley & Jopling, 1966). Sendo considerada uma fase inicial da doença que não apresenta granulomas, a forma Indeterminada (I) não foi incluída inicialmente na classificação de Ridley e Jopling. Em 1974, Ridley propôs uma modificação em que a forma I foi acrescentada e a LL, subdividida em polar e subpolar (Ridley, 1974).

A partir desse período, foram feitas várias simplificações na classificação da doença, tomando como base principalmente o número de lesões e o IB (Lockwood; Sarno; Smith, 2007). No ano 2000, o MS adotou critérios que se baseavam no número de lesões cutâneas, de nervos acometidos e no IB. Eram considerados PB: pacientes com menos de 5 lesões cutâneas, sem acometimento neurológico ou apenas 1 nervo acometido com IB negativo; MB: mais de 5 lesões cutâneas e/ou acometimento de mais de 1 nervo periférico com IB positivo ou negativo. Em 2002, o MS passou a adotar uma classificação ainda mais simplificada, apenas pelo número de lesões, como preconizado em 2000 pela OMS. O exame baciloscópico do raspado intradérmico, sempre que possível, deveria ser realizado, IB negativo = PB e IB positivo = MB, independentemente do número de lesões (MS, 2002).

Em 2017, além do número de lesões e do IB, quando disponível, acrescentou-se como critério a “neurite pura” ou “qualquer número de lesões cutâneas e neurite” para a classificação de pacientes MB (OMS, 2017). O MS acrescentou que, na forma PB, a doença está localizada em apenas uma região anatômica e/ou tem apenas um tronco nervoso comprometido e na MB, em várias

regiões anatômicas e/ou mais de um tronco nervoso acometido e faz-se, ainda, a ressalva de que o IB negativo não afasta a possibilidade de hanseníase MB (MS, 2017).

1.1.7 Formas Clínicas

A identificação das formas clínicas deve ser feita corretamente, permitindo o diagnóstico e o tratamento adequados do paciente.

a) Forma indeterminada (I): estágio transitório da hanseníase que ocorre nos indivíduos com resposta imune mal definida ao bacilo. É caracterizada pelo aparecimento de manchas hipocrômicas ou eritemato hipocrômicas com alteração da sensibilidade. Geralmente são únicas ou se apresentam com poucas lesões. As bordas podem ser bem ou mal definidas. Alteração da sudorese e alterações vasomotoras, com áreas de alopecia são achados comuns. Não há comprometimento de troncos nervosos e, por isso, não há, em princípio, desenvolvimento de incapacidades. As lesões podem permanecer estáveis, regredir ou evoluir para as formas do polo tuberculoide ou lepromatoso (Ridley, 1974).

b) Forma tuberculoide (TT): caracteriza-se pela contenção da multiplicação bacilar. As lesões se apresentam com bordas pronunciadas, geralmente são únicas ou pouco numerosas, assimetricamente distribuídas. Essa forma pode apresentar lesões em placas ou anulares, com margens papulosas, eritema ou áreas da pele com hipocromia. As lesões com desenvolvimento centrífugo lento induzem atrofia em seu interior, podendo ainda, adquirir aspecto tricofitoide, com descamação das bordas. Podem, também, apresentar aspecto tuberoso, algumas vezes agrupadas em placas, de tamanhos variados, lesões circinadas e geográficas. A coloração varia de róseo eritematoso a eritemato acastanhado com alteração marcante da sensibilidade. Existem relatos da ocorrência de alopecia parcial ou total. Os troncos nervosos podem estar comprometidos, geralmente de forma assimétrica (MS, 2002).

c) Formas *Borderlines* (BT, BB, BL): são caracterizadas pela instabilidade imunológica e caminham entre as formas tuberculoide e lepromatosa, variando os seus aspectos clínicos entre elas. Essas formas refletem graduais variações da resistência ao bacilo, que tendem a se aproximar das características de cada uma das formas polares. A variedade BT apresenta lesões com aspecto tuberculoide, porém são mais numerosas e pode haver o acometimento de vários troncos nervosos. Na BL, as lesões são polimórficas com predomínio de placas e nódulos em grande número, com tonalidade pardacenta ou ferruginosa. Na BB, observamos

lesões anulares ou em alvo, de aspecto foveolar, lembrando “queijo suíço”. A área central é geralmente hipocrômica ou normal, com borda interna bem definida, enquanto a borda externa é mal delimitada. O comprometimento neural, em geral, é importante. A pesquisa de BAAR pode ser negativa ou positiva com número de bacilos variável (Foss & Motta, 2012).

d) Forma lepromatosa (LL): caracterizada por grande polimorfismo lesional. Essa forma da doença pode envolver difusamente diversas áreas da pele, múltiplos troncos nervosos e outros órgãos. Pode apresentar lesões disseminadas que podem ser infiltrativas, eritematosas, com limites indeterminados e brilhantes. Nos locais de grande infiltração, podem surgir pápulas, tubérculos, nódulos. Pode haver infiltração difusa da face e pavilhões auriculares, com perda de cílios e supercílios. A infiltração da face produz a chamada “*facies leonina*” (OMS, 2000).

É comum a ocorrência de rinite, pela infiltração difusa da mucosa e a presença de hansenomas, podendo evoluir para ulceração, perfuração e desabamento do septo nasal. A mucosa oral pode apresentar infiltração difusa e lesões papulosas ou nodulares em lábios, língua, palato mole, palato duro, úvula ou região peridentária. A laringe pode ser atingida com risco de infiltração da epiglote em situações de maior gravidade, podendo evoluir para obstrução da fenda glótica com afonia, dispneia ou até mesmo asfixia. Nos olhos, pode ocorrer espessamento dos nervos corneanos, da córnea, da íris e do corpo ciliar, sendo a iridociclite aguda ou crônica a complicação mais grave e, quando não tratada, ter amaurose como consequência. O lagoftalmo pode ocorrer devido ao espessamento dos nervos facial e trigêmeo (Talhari; Talhari; Penna, 2015).

Observam-se ainda: linfadenomegalia, comprometimento das adrenais, hepatomegalia, esplenomegalia, infiltração de testículos com possível evolução para impotência funcional, infertilidade e ginecomastia. A anemia ocorre por alteração na hematopoiese. Alterações ósseas e amiotrofias de músculos também são relatadas. A absorção das falanges pode se desenvolver em consequência de osteomielites recorrentes, osteoporose, desuso ou traumas repetidos (Foss & Motta, 2012). Ocorre ainda comprometimento da sensibilidade das lesões de pele e acometimento de troncos nervosos, em grande número, bilateralmente. O exame baciloscópico do raspado intradérmico é positivo, com grande número de bacilos (Araújo, 2003).

Existem variações da forma lepromatosa: a forma difusa, também conhecida como “hanseníase de Lúcio” ou “hanseníase bonita de Latapi” e a forma históide,

com múltiplas lesões, que são semelhantes aos dermatofibromas (Talhari; Talhari; Penna, 2015).

e) Forma Neural Pura ou Neural Primária (NP): Alguns autores de países como a Índia e o Brasil relatam a existência da forma neural pura, em que se observa comprometimento neural, sem evidência de lesão cutânea (Jardim *et al.*, 2003; Rao & Suneetha, 2016). Outros estudos demonstram que as manifestações neurológicas, principalmente parestesias localizadas, mononeurites ou mononeurites múltiplas e mais raramente, polineuropatias, podem preceder, por vários meses, o aparecimento de lesões cutâneas (Garbino *et al.*, 2013).

A queixa inicial de parestesia pode evoluir com hipo ou anestesia em determinada área e comprometimento motor. Na maior parte dos casos, o comprometimento é assimétrico. Pode haver acometimento de mais de um tronco nervoso. Os nervos mais comprometidos são: ulnar, mediano, radial, tibial posterior, fibular, trigêmeo e facial. Dependendo do nervo acometido e da área por ele inervada, as manifestações clínicas variam entre mão em garra, mão caída, garra de artelhos, amiotrofia de interósseos, atrofia cutânea, lagofalmo, pé caído, mal perfurante plantar entre outras (Jardim *et al.*, 2003; Kumar *et al.*, 2012). O exame histopatológico de nervo periférico acometido pode gerar parâmetros suficientes para o estabelecimento de um diagnóstico de certeza ou uma probabilidade diagnóstica, que deve ser analisada em conjunto com os dados clínicos, eletroneuromiográficos, laboratoriais e epidemiológicos (Garbino *et al.*, 2013).

1.1.8 Estados Reacionais

O curso crônico e lento da hanseníase pode ser interrompido, pois suas formas clínicas não são estáticas. A alternância entre elas pode ocorrer antes, durante e até mesmo após o tratamento, especialmente nas formas *borderlines*, levando a episódios agudos de resposta imunoinflamatória, denominados reações hansências ou episódios reacionais. Cerca de 50% dos pacientes são acometidos, em geral no primeiro ano de tratamento poliquimioterápico e 30%, após a alta (em geral até 5 anos, principalmente nos 2 ou 3 primeiros anos). Devido ao elevado potencial de dano neurológico associado, seu diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem prevenir o aparecimento ou agravamento de incapacidades e deformidades (Nery *et al.*, 1998; Gallo *et al.*, 2005)

As alterações que ocorrem no sistema imunológico tem fatores desencadeantes que ainda não estão completamente elucidados, embora haja

evidências de fatores que possam precipitar sua ocorrência, como vacinação, gravidez e infecções secundárias. Mais recentemente, algumas evidências apontam para uma susceptibilidade genética no desencadeamento das reações (Moraes *et al.*, 2006; Cardoso *et al.*, 2011).

As reações se dividem em tipo I ou reação reversa (RR) e tipo 2 ou *Eritema Nodosum Leprosum* (ENL). Nos casos em que a agudização se exterioriza unicamente com comprometimento dos troncos nervosos periféricos, utiliza-se a denominação neurite isolada (Jopling, 1978; Naafs, 1996; Britton & Lockwood, 2004). Para efeitos de classificação, a neurite isolada é caracterizada por sintomas ou sinais neurológicos sem manifestação cutânea de RR ou ENL durante todo o acompanhamento. A neurite isolada pode prevalecer nos primeiros 12 meses de tratamento (Nery *et al.*, 2013).

Os pacientes PB desenvolvem apenas a RR ou a neurite isolada e a ocorrência é pouco frequente. Nos MB, esses episódios são mais frequentes e recorrentes, principalmente o ENL em cerca de 59% dos casos (Nery *et al.*, 1998).

Em estudo com pacientes MB (BB, BL e LL), foi demonstrado que nos pacientes com IB>3+ existe maior proporção de eritema nodoso, enquanto nos pacientes com IB<3+, a reação reversa é a mais frequente (Nery *et al.*, 2006). A apresentação de disfunção neurológica no momento do diagnóstico também é descrita como fator de risco para a piora do quadro instalado ou acometimento de novos nervos, principalmente em multibacilares (Croft *et al.*, 2003).

a) Reação tipo 1

Essa forma reacional decorre do aumento da imunidade celular e se exterioriza, clinicamente, por inflamação das lesões cutâneas e dos troncos nervosos periféricos. É caracterizada por lesões granulomatosas na pele e nos nervos e pela emergência de resposta imune antígeno-específica, com produção de mediadores pró-inflamatórios como IFN γ , IL-2, IL-12 e IL-6 (Sampaio & Sarno, 1998). Mais recentemente, Santos e colaboradores demonstraram que linfócitos T de memória ativados pelo processo reacional possuem papel crítico no desencadeamento da RR em pacientes BL (Santos *et al.*, 2016).

Aproximadamente 25% de todos os pacientes com hanseníase podem manifestar a RR, sendo 10% em PB e 35% em MB, geralmente nos 6 primeiros meses de tratamento (principalmente pacientes BT e BB). A regressão se dá entre 3 e 6 meses. Os pacientes BL tendem a apresentar reações mais exuberantes e

persistentes. Alguns pacientes podem apresentar reações prolongadas por mais de um ano (Andrade *et al.*, 2007).

As lesões que existiam anteriormente se tornam hiperestésicas, salientes, eritematosas (ou vinhosas), brilhantes, quentes e novas lesões podem surgir, com características semelhantes. O quadro pode evoluir com ulceração e necrose e regredir com descamação das lesões. As neurites são frequentes, devem ser diagnosticadas e corretamente tratadas em tempo hábil, caso contrário, podem acarretar danos neurológicos permanentes. A forma silenciosa da neurite (dano neural sem dor ou espessamento do nervo) é de difícil manejo. Seu diagnóstico requer acompanhamento periódico com avaliação clínica e eletroneuromiográfica (Nery *et al.*, 2006; Garbino *et al.*, 2013).

Febre, mal estar e anorexia podem ocorrer em alguns pacientes (principalmente BL) mas, em geral, os sintomas de acometimento sistêmico são raros e as manifestações são predominantemente localizadas. Nos quadros mais graves, podem ocorrer edema acentuado da face, mãos e pés, inflamação de nervos periféricos, comprometimento da sensibilidade e força muscular (Gallo *et al.*, 2005).

b) Reação tipo 2

Já foi proposto amplamente que os imunocomplexos depositados nas lesões teciduais e liberados na circulação sejam desencadeadores da reação (Bjorvatn *et al.*, 1976; Rao & Rao, 1988; Ramanathan, 1991). Entretanto, a fisiopatologia do ENL está fortemente correlacionada com o aumento de TNF- α e IL-1 β (Sarno *et al.*, 1991). Sendo assim, a resposta imune celular é determinante na gênese desse tipo de reação que, além dos comprometimentos neurológico e cutâneo, cursa com sintomas sistêmicos (Silva *et al.*, 2019).

A manifestação clínica mais frequente é o súbito aparecimento de nódulos inflamatórios subcutâneos, dolorosos, geralmente acompanhados de febre, dores articulares e mal estar generalizado. Eles ocorrem por episódios que podem ser recorrentes e subintrantes (Andrade *et al.*, 2007; MS 2017).

Neurite pode ocorrer associada ao quadro e deve ser diagnosticada e tratada prontamente. Alterações sistêmicas podem ser discretas, moderadas ou graves. Febre, mal estar, mialgia, artralgia, rinite, epistaxe, irite e iridociclite uni ou bilateral, dactilite, linfadenite dolorosa, epidídimo orquite, glomerulonefrite, vasculite e hepatite são algumas das manifestações sistêmicas que podem ocorrer. Além disso, sintomas gerais como prostração, cefaleia, anorexia, insônia e depressão (Nery *et al.*, 2006).

Além da manifestação típica do eritema nodoso, podemos observar lesões cutâneas do tipo Eritema Multiforme (EM). Essa manifestação cursa com lesões superficiais, por vezes bolhosas (Miranda *et al.*, 2012). Outra forma mais rara é o Fenômeno de Lúcio, vasculite infecciosa com isquemia e necrose da epiderme subjacente (Jurado *et al.*, 2015).

1.1.9 Diagnóstico

O diagnóstico da hanseníase nas unidades básicas de saúde é principalmente clínico e epidemiológico, podendo ser auxiliado por exames laboratoriais. O roteiro do diagnóstico abrange anamnese, avaliação dermatológica e avaliação neurológica.

A anamnese é direcionada à obtenção das histórias clínica e epidemiológica. O paciente deverá ser cuidadosamente questionado sobre sinais e sintomas da doença, além de informações relacionadas à sua ocupação e atividades diárias, moradia, contato com pessoas no domicílio, presença de lesões na pele – máculas, placas, infiltrações, tubérculos, nódulos – e tempo de evolução, possíveis alterações de sensibilidade, alteração da força muscular (principalmente em mãos e pés) e se usou alguma medicação para tal fim, além de dor no trajeto de nervos (MS, 2017).

Na avaliação dermatológica, deve ser realizada uma cuidadosa inspeção de toda a superfície corporal, no sentido crânio caudal, procurando identificar áreas acometidas por lesões em: face, pavilhões auriculares, nádegas, membros superiores, tronco e membros inferiores. A inspeção ocular e da mucosa nasal são de grande importância. Sensibilidades térmica, dolorosa e tátil deverão ser avaliadas nas lesões e em áreas suspeitas (MS, 2017). A pesquisa da sensibilidade protetora é realizada nas lesões, nos membros inferiores e superiores, utilizando-se estesiômetro, objeto pontiagudo ou a ponta de uma caneta esferográfica. Essa é a pesquisa mais importante para a prevenção de incapacidades (MS, 2017).

1.1.10 Acometimento Neurológico e Grau de Incapacidade Física

A neuropatia 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 durante os episódios reacionais (Garbino *et al.*, 2011).

Os principais nervos acometidos e as alterações associadas são:

- 1 Trigêmeo – diminuição da sensibilidade corneana e úlcera de córnea;
- 2 Ramo zigomático do nervo facial – lagoftalmo;
- 3 Ulnar – garra ulnar; sinal de Fromment (ou sinal da pinça);
- 4 Mediano – garra do mediano, perda da oponência do polegar;
- 5 Ulnar e mediano – garra completa;
- 6 Radial – mão caída;
- 7 Fibular comum – pé caído;
- 8 Tibial – garra dos artelhos, mal perfurante plantar.

O acometimento neurológico aumenta com a evolução da doença e com a idade do paciente, podendo ser agudo, crônico, silencioso, recorrente, de início tardio ou com danos progressivos e contínuos (Jardim *et al.*, 2003).

A neurite pode ocorrer com pouca ou nenhuma lesão do nervo (Pimentel *et al.*, 2004) ou pode se manifestar de forma aguda, crônica e silenciosa (Van Brakel, 2000; Scollard, 2008).

A neurite aguda aparece de forma abrupta, com quadro objetivo de hipersensibilidade à palpação, dor intensa, espontânea ou desencadeada pelo exame. Com frequência, as estruturas neurais desenvolvem edema, resultando em espessamento dos nervos, com alteração da função sensitiva ou sensitivo motora, que podem ser reversíveis com tratamento adequado. Este quadro tem, no máximo, seis meses de evolução e responde a corticosteroides (Jardim *et al.*, 2003; Scollard, 2008).

Além disso, a neuropatia recorrente se caracteriza por episódio de acometimento agudo de nervo periférico no período maior de três meses após a interrupção da terapêutica, durante o qual nenhum sinal ou sintoma de neurite foi evidente (Pimentel *et al.*, 2004). Os pacientes podem desenvolver a neuropatia de início tardio, apresentando um quadro que pode variar de uma neuropatia aguda a uma neuropatia crônica lentamente progressiva, sem que seja identificado qualquer outro sinal de atividade da doença. Acredita-se que essa forma de apresentação represente uma resposta imunológica a antígenos remanescentes do bacilo (Kumar *et al.*, 2004; Scollard, 2008).

Segundo estudo realizado por Sales e colaboradores (2013), após o término do tratamento, a neuropatia hansênica pode piorar em até 40% dos casos e aumentar o grau de incapacidade física do indivíduo (Sales *et al.*, 2013).

Para determinar o grau de incapacidade física (GIF) são realizados os testes de força muscular e de sensibilidade dos olhos, mãos e pés. Todos os doentes devem ter o grau de incapacidade física avaliado, no mínimo, no diagnóstico e no momento da alta por cura, com os parâmetros mostrados no quadro 1 (MS, 2016).

Quadro 1: Critérios para avaliação do grau de incapacidade física.

grau	características
0	<p>Olhos: Força muscular das pálpebras e sensibilidade da córnea preservadas e conta dedos a 6 metros ou acuidade visual $\geq 0,1$ ou 6:60.</p> <p>mãos: Força muscular das mãos preservada e sensibilidade palmar: sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p> <p>pés: Força muscular dos pés preservada e sensibilidade plantar: sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p>
1	<p>Olhos: Diminuição da força muscular das pálpebras sem deficiências visíveis e/ou diminuição ou perda da sensibilidade da córnea: resposta demorada ou ausente ao toque do fio dental ou diminuição/ausência do piscar.</p> <p>mãos: Diminuição da força muscular das mãos sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade palmar: não sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p> <p>pés: Diminuição da força muscular dos pés sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade plantar: não sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p>
2	<p>Olhos: Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: lagofalmo; ectrópio; entrópio; triquíase; opacidade corneana central; iridociclite e/ou não conta dedos a 6 metros ou acuidade visual $< 0,1$ ou 6:60, excluídas outras causas.</p> <p>mãos: Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, mão caída, contratura, feridas.</p> <p>pés: Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, pé caído, contratura, feridas.</p>

Fonte: Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. CGHDE/DEVIT/SVS/MS, 2016.

1.1.11 Exames Complementares

Os exames complementares buscam a demonstração direta do bacilo (biópsia da lesão, exame do raspado intradérmico, inoculação em coxim plantar de camundongo, PCR), a demonstração indireta (testes sorológicos, como dosagem do anti PGL-1) ou alterações decorrentes da resposta imunológica (teste de lepromina, dosagem da produção de citocinas pró e anti-inflamatórias). Eles diferem em sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade e, portanto, são coadjuvantes na investigação, especialmente nas unidades básicas de saúde (Scollard, 1991; MS, 2017).

Dentre os exames complementares, destaca-se a análise histopatológica de fragmentos de lesão cutânea ou de nervo. Apesar da soberania do diagnóstico clínico na hanseníase, o diagnóstico histopatológico é de extrema importância para afastar ou confirmar o primeiro e definir a forma da doença, seus estados evolutivos e presença de quadros inflamatórios agudos, como ocorre nas reações. Abaixo, estão elencados os aspectos observados na análise histopatológica, de acordo com as formas da hanseníase (Fleury, 1989).

- **Hanseníase Indeterminada (I):** Observa-se infiltrado inflamatório exclusivamente linfocitário ou linfo histiocitário perineural, perivascular (envolvendo vasos dérmicos superficiais e profundos) e perianexial (circundando glândulas sudoríparas e músculos eretores dos pelos). Não há granulomas epitelioides formados (Browne, 1985).
- **Hanseníase Tuberculoide (TT):** Observa-se a formação de granulomas coesos, com histiócitos epitelioides, algumas células gigantes de Langhans e coroa de linfócitos. Os granulomas acompanham o trajeto de anexos, nervos e vasos sanguíneos, adquirindo aspecto alongado. Raramente são visualizados bacilos. O infiltrado granulomatoso pode permear e destruir filetes nervosos (Talhari *et al.*, 2006).
- **Hanseníase *Borderline* (BT, BB, BL):** A forma BT se caracteriza por apresentar granulomas que se assemelham aos da forma tuberculoide. No entanto, eles são mais frouxos, mais extensos e não tocam a epiderme (presença da faixa de Una). Em geral, os filetes nervosos são mais bem preservados que na forma tuberculoide. A forma BB é caracterizada pela presença de granulomas frouxos, difusos, com células epitelioides de citoplasma claro e ausência de células gigantes. Raros linfócitos, sem formação de coroa. Os filetes neurais são reconhecidos com facilidade e se observa intenso edema intersticial na derme. A forma BL apresenta linfócitos mais abundantes e tendência à ativação de macrófagos, que formam raros granulomas pouco definidos. Os nervos apresentam proliferação de células de Schwann e fibroblastos perineurais (aspecto em “casca de cebola”), presença de células espumosas em pouca quantidade (Job, 1994; Talhari *et al.*, 2006).
- **Hanseníase Lepromatosa (LL):** Numerosos macrófagos com citoplasmas amplos são vistos no infiltrado inflamatório, estendendo-se para o subcutâneo e envolvendo anexos. Podem ser constatados granulomas mal formados ou ausência deles. Os linfócitos são raros ou ausentes. A epiderme pode se apresentar com atrofia e retificação das papilas. Em geral, observa-se a presença da zona de grenz

(faixa de colágeno normal logo abaixo da epiderme). Em lesões iniciais, é possível identificar numerosos bacilos, na maior parte íntegros, no interior de macrófagos com citoplasma eosinofílico. O índice morfológico (IM) é utilizado para avaliar a eficácia da ação terapêutica e a classificação evolutiva da doença. Bacilos íntegros são representativos de doença ativa, enquanto células de Virchow, contendo apenas bacilos granulados, indicam doença em regressão (Massone *et al.*, 2015).

- **Reação Reversa (RR):** Caracteriza-se pelo aparecimento de granulomas formados por abundantes células epitelioides e por células gigantes bi ou multinucleadas, raramente do tipo Langhans. Esses granulomas são acompanhados de espessamento da epiderme na maior parte dos casos, de edema dérmico moderado e de quantidade variável de linfócitos desenhando um halo linfocitário em torno dos granulomas. Os filetes nervosos dérmicos, quase sempre visíveis nas lesões, exibem poucas alterações morfológicas quando se trata de lesão recente e estão sempre circundados e comprimidos pelos granulomas e pelo edema (Lockwood *et al.*, 2008).

- **Eritema Nodoso Lepromatoso (ENL):** Apresenta vasculite da derme e principalmente da hipoderme, acometendo capilares, veias e artérias. Esses vasos exibem edema pronunciado das células endoteliais e da parede vascular, infiltração da parede por células inflamatórias mononucleares, duplicação e espessamento da camada elástica, dilatação da luz, congestão e angiogênese. Apresentam também alterações da epiderme e da derme, com hiperplasia epitelial, grande influxo dérmico de linfócitos e polimorfonucleares, além de hiperplasia do colágeno na derme profunda e septos interlobulares da hipoderme, presença de bacilos fragmentados ou poeira bacilar (Job, 1994).

Detalhes dos outros exames complementares são resumidos abaixo:

a) Exame Baciloscópico do Raspado Intradérmico: Os locais de coleta são aqueles mais prováveis de se encontrar o bacilo, ou seja, nas regiões anatômicas frias, além do sítio de uma lesão ativa, se houver (MS, 2017).

b) Teste de lepromina: O teste tem valor prognóstico e avalia a resposta imune do indivíduo ao *M. leprae* por meio da inoculação intradérmica de uma suspensão de bacilos mortos pelo calor, denominada lepromina. A leitura da reação (reação de Mitsuda) é realizada entre 28 e 30 dias e, quando o resultado é positivo, forma-se uma pápula indurada de 5 mm ou mais no local na inoculação, como observado nos pacientes tuberculoides. O teste de lepromina é negativo nos pacientes lepromatosos (MS, 2016).

c) Reação em Cadeia da Polimerase (PCR): Desde que a PCR foi implantada e utilizada para detectar a presença de *M. leprae* em diferentes amostras clínicas, houve um avanço importante no diagnóstico da hanseníase. A detecção ocorre mediante a amplificação de regiões específicas do DNA do bacilo (Scollard *et al.*, 2006; Bang *et al.*, 2009). A maior vantagem da técnica é contribuir de forma significativa no diagnóstico de pacientes PB (em que o IB é negativo), quando a análise histopatológica é inconclusiva e, ainda, na forma neural pura (Martinez *et al.*, 2014; Barbieri *et al.*, 2019).

d) Detecção de anticorpos anti-PGL-1: A detecção sérica de anticorpos anti-PGL-1 pode ser feita por diferentes técnicas e são úteis para auxiliar no diagnóstico apenas quando os resultados são considerados juntamente com as informações clínicas. Pacientes lepromatosos tem grandes quantidades de IGM contra a PGL-1 (soropositividade de 80 a 100%) enquanto os do polo tuberculoide apresentam soropositividade de 30 a 60% (Büher-Sékula *et al.*, 2008). Além de auxiliar no diagnóstico, o anti-PGL-1 pode mostrar a eficácia terapêutica. Na maioria dos pacientes, os níveis de anticorpos diminuem acentuadamente após o início da PQT, entretanto, já foi demonstrada uma grande variabilidade nos títulos desses anticorpos entre os pacientes (Cho *et al.*, 2001; Düpre *et al.*, 2012).

1.1.12 Tratamento da Hanseníase

A descoberta da dapsona na década de 40 tornou a hanseníase uma doença tratável. Pelo baixo custo e baixa toxicidade, a monoterapia com a dapsona logo se tornou a principal medida dos programas de controle da doença. O aparecimento de resistência do bacilo à dapsona foi inicialmente secundário, resultante do tratamento inadequado. Entretanto, a resistência primária à dapsona apareceu posteriormente, levando ao aumento da taxa de resistência medicamentosa, o que tornou o tratamento ineficaz. Além disso, uma elevada taxa de recidiva após a cura com a monoterapia e a persistência de bacilos viáveis, mesmo após 10 a 12 anos de tratamento com a dapsona, fez com que a OMS incentivasse a busca por novos fármacos (OMS, 1982).

A PQT, iniciada na década de 80, utiliza associação de quimioterápicos bacteriostáticos e bactericidas por tempos pré-determinados de acordo com a classificação clínica operacional de cada paciente. Pacientes PB são tratados com 600 mg de rifampicina mensalmente e 100 mg de dapsona diariamente, no total de 6 doses em até 9 meses (quadro 2). Pacientes MB são tratados com 600 mg de

rifampicina e 300 mg de clofazimina mensalmente e 50 mg de clofazimina e 100 mg de dapsona diariamente, num total de 12 doses em até 18 meses (quadro 3; MS, 2016).

Quadro 2: Esquema de PQT pacientes PB de hanseníase com 6 cartelas.

adulto	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.
criança	Rifampicina (RFM): dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 50 mg supervisionada e dose diária de 50 mg autoadministrada.

Fonte: Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. CGHDE/DEVIT/SVS/MS, 2016.

Quadro 3: Esquema de PQT pacientes MB de hanseníase com 12 cartelas.

adulto	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.
	Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada e 1 dose diária de 50 mg autoadministrada.
criança	Rifampicina (RFM): dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 50 mg supervisionada e dose diária de 50 mg autoadministrada.
	Clofazimina (CFZ): dose mensal de 150 mg (3 cápsulas de 50 mg) com administração supervisionada e uma dose de 50 mg autoadministrada em dias alternados.

Fonte: Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. CGHDE/DEVIT/SVS/MS, 2016.

1.1.13 Tratamento dos Estados Reacionais

O manuseio dos estados reacionais com a utilização de drogas específicas segue, em nosso país, protocolos determinados pelo MS. A droga de escolha para o tratamento da RR e/ou Neurite é a prednisona na dosagem de 0,5 a 1 mg/kg/dia, de acordo com avaliação clínica. A dose calculada deve ser mantida até haver regressão clínica do quadro reacional e, então, esta é reduzida a intervalos fixos e quantidades pré-determinadas. Caso haja reagudização do quadro, deve-se retornar à dose imediatamente anterior; continuando a redução gradual da droga nas mesmas proporções (MS, 2017).

O efeito terapêutico do corticoide para os estados reacionais, principalmente no tratamento das neurites agudas, tornou esta droga (inicialmente utilizada em clínicas especializadas), de uso amplo em unidades ambulatoriais e unidades de atenção primária. O uso inadequado, quer por excesso ou por coexistência de outras patologias tem resultado em complicações que podem levar ao óbito. Infecções oportunistas graves, pulmonares e meníngeas tem sido referidas como causa de hospitalização e de óbito (Foss, 2003; Nery *et al.*, 2006).

Em relação ao ENL, a droga de escolha é a talidomida, exceto quando há contraindicação (mulheres em idade fértil). Sua dose é de 100 a 300 mg/dia, conforme a gravidade constatada. A dose inicialmente utilizada é mantida até a regressão clínica do quadro, sendo reduzida a intervalos fixos e quantidades pré-determinadas. Retorna-se à dose imediatamente anterior em caso de reagudização. Utiliza-se a prednisona no ENL frente a algumas situações especiais, como o envolvimento de troncos nervosos, orquiepididimite, eritema nodoso necrotizante, nefrite, iridociclite, irite, mãos e pés reacionais, mulheres em idade fértil. Para controle do ENL grave, crônico e subintrante é recomendado o uso da clofazimina 300 mg/dia, por até 90 dias, associada ao uso de corticoide durante o primeiro mês (Gallo *et al.*, 2005). Outra opção é a pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa (1000 mg) com redução progressiva durante 4 a 6 meses (Nery *et al.*, 2006).

Recomenda-se também o uso de pentoxifilina 400 mg de 8 em 8 horas, associado à prednisona. Após melhora do quadro, a dose da prednisona é reduzida em prazo médio de 20 a 30 dias, mantendo-se a pentoxifilina por 2 ou 3 meses. No tratamento das formas reacionais crônicas persistentes e com evidência de comprometimento neural em evolução, os imunossupressores despontam como drogas promissoras. Dentre elas, destacam-se a ciclosporina, 3 a 5 mg/Kg/dia, e a azatioprina, 50 mg 3 vezes ao dia, durante 6 meses (Nery *et al.*, 2006).

1.2 RECIDIVA

1.2.1 Definição

A recidiva em hanseníase é definida pelo reaparecimento de sinais e sintomas de atividade clínica da doença (cutâneos e/ou neurológicos), não considerados decorrentes de reações hansênicas (que não respondem às medicações anti-reacionais dentro dos prazos e doses recomendados), após o término do tratamento poliquimioterápico completo, corretamente indicado e realizado de forma regular. A recidiva ocorre tardiamente, em geral após 5 anos do término da PQT (MS, 2016; OMS, 2017).

1.2.2 Intervalo entre alta por cura e recidiva

O tempo entre a alta por cura e a recidiva da doença difere entre pacientes PB e MB. Ramu (1995) concluiu que pacientes PB devem estar sob vigilância por pelo menos 3 anos e pacientes MB, por 9 anos após a alta, para que a maioria das recidivas possa ser detectada (Ramu, 1995).

Acredita-se que as recidivas que ocorrem mais tardiamente sejam consequentes à reativação de bacilos persistentes e sua lenta multiplicação, quando retornam ao estado metabolicamente ativo (Pattyn *et al.*, 1990).

Outros autores relatam que a maior parte das recidivas ocorre até o quinto ano após a alta, sendo negligenciável a porcentagem que ocorre após esse período (Beck-Bleumink, 1992). Há consenso, no entanto, de que, após 5 anos da alta, o diagnóstico mais provável seja de recidiva. Antes disso, principalmente nos 3 anos subsequentes à alta, a reação deve ser considerada preferencialmente (Nery *et al.*, 2006; Kaimal & Thappa, 2009).

1.2.3 Critérios para o diagnóstico da recidiva entre 1985 e 2009

Os variados critérios utilizados em diferentes estudos para a confirmação diagnóstica de recidiva incluem: aparecimento de novas lesões cutâneas e/ou lesões de nervos com sinais clínicos e histopatológicos consistentes com as formas ativas da doença (Shetty *et al.*, 2005; Ferreira *et al.*, 2012); aumento no tamanho de lesões preexistentes, dor no trajeto ou espessamento de nervos, nova paralisia muscular (Pandian *et al.*, 1985; Boerrigter *et al.*, 1991); aumento do IB 2+ em exames do raspado intradérmico, novo nervo acometido ou com perda de função, evidência

histológica de recidiva na biópsia de pele ou nervo (Beck-Bleumink, 1992; Jamet & Ji, 1995; Li *et al.*, 1997); viabilidade do *M. leprae* pela inoculação em pata de camundongo (Jamet & Ji, 1995); lesões novas ou exacerbação das anteriores que não respondem à corticoterapia, presença de bacilos íntegros (Oliveira, 1997); aumento do IB de 1+ em 2 ocasiões com 6 meses de intervalo, com ou sem atividade clínica das lesões (Haldar *et al.*, 2003; Nair & Mathew, 2017). Os critérios utilizados em alguns dos principais estudos estão organizados na tabela 1.

Segundo Kailmal e Thappa (2009), os seguintes critérios podem direcionar a investigação dos casos suspeitos:

1) novas lesões ativas com IB alto (mensurado na lesão) ou IB maior do que era originalmente na lesão preexistente;

2) aumento de 2+ no IB ou reaparecimento de positividade para BAAR após o caso ter se tornado negativo;

3) aumento no IB de até 1+ deve ser considerado como evidência de apoio adequada para diagnosticar a recidiva em pacientes que anteriormente haviam se tornado negativos ou apresentavam uma tendência de queda no IB após a PQT (Kailmal & Thappa, 2009).

Tabela 1: Critérios de recidiva segundo estudos entre 1985 e 2003.

Critérios utilizados e Estudos	IB	Lesões Antigas (pele)	Lesões Novas (pele)	Nervo	Outros Órgãos	Histopatologia	Resposta a corticoides
Pandian et al., 1985	Positivo	Aumento/ Infiltração/ Edema	Presentes	Dor/ Aumento espessura	Nova paralisia muscular	_____	_____
Grugni et al., 1990	Positivo	Aumento/ Edema/ Eritema	Presentes	Dor / Aumento espessura	Nova paralisia muscular	_____	_____
Beorrigter et al., 1991	_____	Aumento/ Aspecto clínico típico	Presentes/ Aspecto clínico típico	_____	_____	Cutânea compatível hanseníase	_____
Beck-Bleumink, 1992	PB < 4 anos pós alta: neg. 2 ocasiões MB † 2+ 2 ocasiões	PB atividade < 4 anos: IB - >4 anos: ver corticoterapia MB atividade das lesões	PB atividade < 4 anos: IB - >4 anos: ver corticoterapia MB podem surgir	MB perda de função/ Novo nervo acometido	MB doença em atividade nos olhos	MB recidiva evidente em biópsia de pele/ nervo	Ausente/ Precária
Jamet & Ji, 1995	MB † 2+ qualquer sítio	MB IB < Lesão Nova	MB IB > Lesão Antiga	_____	_____	_____	_____
Li et al., 1997	MB † 2+ no mesmo local previamente examinado	PB e MB Aumento/ 6 meses após PQT	PB e MB Insidiosas/ 6 meses após PQT	_____	_____	MB BAAR presente e infiltrado específico (pele)	_____
Oliveira, 1997	MB † 2+ do IB da alta ou † 1+ após a negatificação/ Bacilos íntegros	PB : nova atividade	PB Podem surgir MB EN/RR/ Neurite até 3 anos da alta/ EN mantido até 5 anos	PB Novos troncos afetados	_____	_____	Ausente/ Precária
Girdhar et al., 2000	† 2+ qualquer sítio	Podem surgir Insidiosas	Podem surgir Insidiosas	_____	_____	_____	Ausente/ Precária
Gebre et al., 2000	MB † 2+ IM 2% 2 ocasiões,	PB Aumento	PB Podem surgir	_____	_____	_____	PB Ausente com até 6 meses de corticoide
Büher-Sékula et al., 2001	MB † 2+ qualquer sítio	_____	PB e MB Presentes	PB Novo nervo acometido	_____	_____	PB Ausente com até 4 semanas de corticoide
Wu et al., 2002	PB torna-se positivo MB † 2+ IM 2% 2 ocasiões	PB nova atividade	PB e MB Presentes	PB Novo nervo acometido	_____	PB recidiva evidente em biópsia de pele/ nervo BAAR +	_____
Haldar et al., 2003	MB † 2+ qualquer sítio	_____	PB menos de 5/ áreas de anestesia MB insidioso	_____	_____	_____	Ausente/ Precária
Shaw et al., 2003	† 1 + em duas ocasiões com 6 meses de intervalo	Podem estar presentes	Podem surgir	_____	_____	_____	_____

Fonte: Maia, R. C. 2019.

1.2.4 Conceito de recidiva pelo Ministério da Saúde do Brasil

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, o conceito de recidiva se aplica a todos os casos de hanseníase tratados regularmente com esquemas padronizados de PQT, que tiveram alta por cura e posteriormente apresentaram sinais e sintomas compatíveis com a doença em atividade (MS, 2015). Eles são raros e geralmente ocorrem após 5 anos da alta por cura. Em casos MB, pacientes que após 12 doses de PQT-MB (ou esquemas alternativos padronizados) apresentem novas lesões cutâneas e/ou evolução de lesões antigas, novas alterações neurológicas que não respondem ao tratamento com corticosteroides e/ou talidomida nas doses e prazos recomendados; IB positivo e com valor superior ao IB no momento da alta, coletado nos mesmos sítios; pacientes com surtos reacionais geralmente após 5 anos da alta e manutenção de níveis elevados de ELISA anti-PGL-1 e/ou bacilos íntegros bem definidos em fragmento de biópsia cutânea e/ou exame do raspado intradérmico. Diagnóstico diferencial principal: RR (tabela 2).

Tabela 2: Diferenças clínicas entre reação reversa e recidiva na hanseníase.

Características	Reação	Recidiva
Período de ocorrência	Frequente durante a PQT e/ou menos frequente no período de dois a três anos após o término do tratamento	Em geral, período superior a cinco anos após término da PQT
Surgimento	Súbito e inesperado	Lento e insidioso
Lesões antigas	Algumas ou todas podem se tornar eritematosas, brilhantes, intumescidas e infiltradas	Geralmente imperceptíveis
Lesões recentes	Em geral, múltiplas	Poucas
Ulceração	Pode ocorrer	Raramente ocorre
Regressão	Presença de descamação	Ausência de descamação
Comprometimento neural	Muitos nervos podem ser rapidamente envolvidos ocorrendo dor e alterações sensitivo-motores	Poucos nervos podem ser envolvidos com alterações sensitivo-motoras de evolução mais lenta
Resposta a medicamentos antirreacionais	Excelente	Não pronunciada

Fonte: Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. CGHDE/DEVIT/SVS/MS, 2016.

O conceito de insuficiência terapêutica se estabelece quando o tratamento recebido foi inadequado e, portanto, insuficiente para que o paciente possa ser considerado curado e, após criteriosa avaliação clínica e/ou baciloscópica, terá necessidade de 12 doses adicionais de PQT. A falência terapêutica, por outro lado, ocorre quando o paciente não responde ao tratamento poliquimioterápico e ainda apresenta quadro clínico e/ou laboratorial compatível com doença em atividade, mesmo após ter recebido 12 doses adicionais de PQT (MS, 2016).

1.2.5 Conceito de recidiva pela Organização Mundial de Saúde

A recidiva acontece quando um paciente, após ter recebido o tratamento poliquimioterápico completo e corretamente indicado, apresenta sinais e sintomas compatíveis com doença em atividade, sendo excluídos os episódios reacionais, principalmente quando se deseja diferenciá-los dos casos de recidiva PB. A OMS recomenda que seja feito um teste terapêutico com corticosteroides: a melhora definitiva em quatro semanas após corticoterapia fala a favor de reação; caso não haja resposta à corticoterapia durante o mesmo período, o diagnóstico de recidiva é o mais provável. A recidiva MB pode ser classificada pelo número de lesões cutâneas (mais de 5 lesões) ou presença de neurite (com qualquer número de lesões) ou IB positivo (OMS, 2017).

1.2.6 Taxas de recidiva

A taxa de recidiva sempre foi considerada o melhor parâmetro para a avaliação da eficácia da PQT. A OMS estimou, em 1994, um risco de recidiva de 0,77% para MB e 1,07% para pacientes PB, 9 anos após a interrupção da PQT (OMS, 1994). Vale ressaltar que os primeiros estudos tinham curto tempo de seguimento e consideravam PB os pacientes com IB de até 2+, posteriormente considerados como MB. Outros estudos encontraram taxas variadas, de <1% a 20% (Jamet & Ji, 1995; Oliveira, 1997; Gebre *et al.*, 2000; Ali *et al.*, 2005; Shen *et al.*, 2006; Guerrero-Guerrero; Muydi-Arenas; Léon-Franco, 2012). Entretanto, os critérios divergentes utilizados, somados às diferenças nos tempos de seguimento dos pacientes explicam resultados tão diferentes e fazem com que, muitos deles, não sejam comparáveis, principalmente em pacientes MB (Kaimal & Thappa, 2009).

Estudos mostrando baixas taxas de recidiva relatadas após 24 meses de tratamento poliquimioterápico em pacientes MB levaram à recomendação de reduzir o tempo de tratamento para 12 meses (OMS, 1998). Ainda assim, novos estudos

retrospectivos foram feitos para corroborar a eficácia da PQT 24 doses a longo prazo (Gebre *et al.*, 2000; Ali *et al.*, 2005; Shetty *et al.*, 2005; Shen *et al.*, 2006; Desikan *et al.*, 2008). Por outro lado, ainda são escassos os estudos de acompanhamento a longo prazo das taxas de recidiva após o tratamento com 12 doses de PQT. Entre eles, alguns apresentaram taxas baixas, corroborando a eficácia das 12 doses (Maghanoy *et al.*, 2011; Prabu *et al.*, 2015), enquanto outros, apresentaram taxas maiores, contrariando as expectativas (Kumar *et al.*, 2013; Nair & Mathew, 2017). Também são poucos os estudos sobre as características clínico laboratoriais de pacientes com recidiva da doença após as 12 doses de PQT (Dogra *et al.* 2013; Nair & Mathew, 2017).

1.2.7 Novos indicadores epidemiológicos

Os novos indicadores propostos pela OMS em 2017, em relação à recidiva, fazem parte das ferramentas que tem por objetivo avaliar a qualidade do manejo e retenção ou seguimento dos casos após o diagnóstico e o início do tratamento (OMS, 2017).

O primeiro deles é o número total de casos de retratamento em hanseníase, incluindo as recidivas, além de perda de acompanhamento, casos transferidos e outros retratamentos. Esse número deve ser registrado a cada 3 meses e anualmente.

O segundo é a proporção de casos de retratamento (incluindo recidivas) sobre o total de casos de hanseníase notificados, registrada nos mesmos períodos. Para o cálculo, utiliza-se a fórmula:

$$\frac{\text{N casos de retratamento}}{\text{N total casos de hanseníase}} \times 100$$

Os dois são indicadores de resultado e refletem a qualidade do serviço, mas é preciso avaliar também fatores que influenciam os resultados. Um número crescente de casos de retratamento pode indicar melhora na notificação ou pode ser devido à existência de bacilos persistentes ou com maior grau de resistência aos medicamentos. Um baixo número de casos de retratamento pode refletir a boa qualidade de um serviço ou ser devido à subnotificação, falta de definições padronizadas, infraestrutura e recursos apropriados para investigar suspeitas de recidiva (OMS, 2017).

1.2.8 Fatores associados à recorrência da hanseníase

Fatores de recorrência da doença podem estar relacionados: **1) ao agente etiológico:** persistência e resistência bacterianas; **2) ao hospedeiro:** imunossupressão, gravidez, formas lepromatosas polares avançadas, hiporrespondedoras, com IB inicial alto, vários nervos acometidos, falhas na absorção ou alterações no metabolismo das drogas utilizadas na PQT; pacientes do sexo masculino **3) à endemicidade do meio:** reinfecção **4) causas operacionais:** erro de classificação, tratamento irregular, diagnóstico tardio, terapêutica inadequada ou insuficiente (Van Brakel *et al.*, 1989; Klioze & Ramos-Caro, 2000; Ganapati *et al.*, 2001; Oliveira *et al.*, 2002; Illarramendi *et al.*, 2013).

Em relação à recidiva propriamente dita, a causa mais provável é a persistência bacilar e os fatores a ela associados: IB alto, formas multibacilares avançadas, tempo de aparecimento das lesões após o término do tratamento, em geral maior que 5 anos (JI, 2001).

1.2.9 Persistência do *Mycobacterium leprae*

A persistência do bacilo é considerada a mais provável causa da recidiva propriamente dita, uma vez que a localização mais frequente de bacilos persistentes é o nervo periférico e a recidiva da doença pode ocorrer a partir dessa localização, ou somente neste local (Ramu, 1995; Kumar *et al.*, 1996)

Alguns autores demonstraram que, nesses casos, o estado metabólico do bacilo resulta em redução da atuação das drogas sobre as bactérias em estado latente, levando à persistência bacilar, considerada um processo adaptativo da micobactéria, que por sua vez, continua sensível às mesmas drogas da PQT quando retorna ao estado metabolicamente ativo (Katoch, 1995; Gupta & Katoch, 1997).

A persistência também pode estar relacionada à baixa dose da medicação ingerida ou à penetração inadequada da mesma em sítios imunologicamente favoráveis ao bacilo, como nervos, músculo liso, linfonodos, íris, medula óssea e fígado. Shetty e colaboradores (1997) demonstraram bacilos comprovadamente viáveis (por meio do crescimento em pata de camundongo) em fragmentos de nervos obtidos por biópsia em 46% dos pacientes BL e LL e em 23% de fragmentos cutâneos dos mesmos pacientes após a alta da PQT (Shetty *et al.*, 1997). Este fato mostra uma forte correlação positiva entre a carga bacilar inicial e a presença de bacilos viáveis ao final do tratamento, além da maior concentração de bacilos viáveis nos nervos. Outros estudos em linfa e fragmentos cutâneos relataram que bacilos

persistentes estão presentes em aproximadamente 10% dos pacientes MB, sendo que uma população bacteriana que permanece elevada após o tratamento e casos com altos índices baciloscópicos 2 anos após a alta correspondem de 9 a 16% dos pacientes com recidiva (Katoch, 1995; Gupta *et al.*, 2005).

1.2.10 Formas multibacilares avançadas

Quanto mais severa a carga bacilar, maior é o risco de recidiva da doença (Waters, 1995). A grande quantidade de bacilos nas formas lepromatosas polares avançadas reflete a sua intensa disseminação, com manifestações cutâneas difusas ou grande número de lesões e acometimento sistêmico pronunciado. O teste de lepromina é negativo e o IB, muito elevado. O acometimento neurológico, em geral, ocorre precocemente, embora de forma gradual, bilateralmente, em grande número de nervos, que abrigam alta concentração bacilar (Opromolla, 2000).

Estudos mostram que a chance de recidiva aumenta em pacientes com as formas clínicas do polo lepromatoso, principalmente BL e LL (Jamet & Ji, 1995) e que esses pacientes devem ser mantidos em acompanhamento após o término da PQT (Sharma *et al.*, 1999). A PQT 12 doses pode não ser capaz de matar todos os bacilos, que continuam viáveis em 14 a 16% em fragmentos cutâneos das formas clínicas MB no momento da alta e comprovadamente após 6 meses do término da PQT (Shetty *et al.*, 2010).

Pacientes LL geralmente recidivam como LL ou BL, raramente BT. Pacientes BL podem recidivar sob as formas LL ou *borderlines*. As formas paucibacilares geralmente recidivam como paucibacilares, raramente caminham em direção ao polo oposto. Nesses casos, faz-se necessário, antes de tudo, investigar a possibilidade de erro na classificação inicial ou de reinfeção (Beck-Bleumink, 1992).

1.2.11 Índices baciloscópicos inicial e final elevados

Pacientes com IB elevado no diagnóstico tem maior chance de apresentar recidiva da doença. Alguns autores preconizam que o IB inicial ≥ 4.0 é um importante fator de risco de recidiva em pacientes MB (Jamet & Ji, 1995; Cellona *et al.*, 2003).

No estudo de Jamet e Ji, pacientes que apresentavam IB inicial ≥ 4 e IB ao término da PQT > 3 , tiveram maior chance de recidiva e os autores sugeriram que o monitoramento desses pacientes é essencial (Jamet & Ji, 1995). Outro estudo relatou que a chance de recidiva se elevou quando, ao final da PQT, o IB foi ≥ 2 (Ramu, 1995). Sendo assim, o IB inicial alto está diretamente relacionado à

precariedade da resposta imune celular (inata e adaptativa) do hospedeiro ao *M. leprae* além da endemicidade do meio e estados de imunossupressão. Esses pacientes são os mais prováveis de abrigar bacilos persistentes e geralmente apresentam alta carga bacilar tanto no início quanto ao final do tratamento (Gallo *et al.*, 2005).

Já foi demonstrado que o clearance bacilar é lento e mediado por células, principalmente macrófagos, portanto a eliminação dos bacilos também pode ser mais demorada em pacientes hiporrespondedores. Alguns bacilos, com metabolismo reduzido, não são mortos pela PQT (ainda que corretamente indicada e realizada de forma regular) e em condições favoráveis, voltam a se multiplicar. Os pacientes com alta carga bacilar inicial e final são os mais suscetíveis a proporcionar tais condições favoráveis ao patógeno (Ji, 2001; Cellona *et al.*, 2003; Kumar *et al.*, 2003).

1.1.12 Resistência medicamentosa

A resistência medicamentosa constitui um problema emergente em todo o mundo devido, principalmente, à cronicidade da doença e à longa duração do tratamento. Segundo a OMS, todos os casos de retratamento devem ser testados para a possibilidade de resistência às principais drogas da PQT (OMS, 2017).

Dentre elas, a resistência à rifampicina é a mais alarmante. Resistência à dapsona pode ocorrer principalmente naqueles que fizeram monoterapia prévia, entretanto esses casos respondem bem ao tratamento poliquimioterápico. Resistência à clofazimina é extremamente rara e não tem sido causa de preocupação por conta da ação das outras duas drogas que fazem parte da PQT (Cambau *et al.*, 1997; OMS, 2017).

A resistência se dá através de mutações cromossômicas nos genes que codificam as moléculas alvo das drogas, dificultando ou impedindo sua ação na morte bacteriana. O processo é espontâneo e ocorre por erro na replicação do DNA. A terapia inadequada (frequentemente por doses baixas das drogas) seleciona as bactérias com a mutação que podem se multiplicar. Trata-se portanto de resistência secundária ou adquirida, sendo o mecanismo mais frequentemente observado. Inicialmente ocorre melhora com a terapêutica utilizada que, entretanto, não se mantém e evolui com deterioração do quadro. Por outro lado, a resistência primária é observada em pacientes que não foram previamente tratados com a PQT e possivelmente já se infectaram com bacilos resistentes (Williams & Gillis, 2004; Scollard *et al.*, 2006).

A frequência e o grau de resistência dependem do bacilo, do tamanho da população bacteriana, do tipo e da concentração das drogas utilizadas. Já foi demonstrado que o grau de resistência pode variar entre baixo, intermediário e alto (Jamet & Ji, 1995; Oliveira *et al.*, 2002). O mesmo paciente pode abrigar pequeno número de bacilos resistentes a alguma das drogas da PQT (fato corroborado pela presença de 14-16% de bacilos viáveis na pele até 6 meses após a alta) e depois, em sua grande maioria, são eliminados pela ação continuada do sistema imunológico, o que explica, em parte, a magnitude das taxas de recidiva relatadas, em geral menores que 1% (Shetty *et al.*, 2010).

Outros autores relataram que pacientes de recidiva portadores de bacilos com resistência comprovada à dapsona foram submetidos ao mesmo esquema de PQT, com êxito na morte bacilar (Sharma *et al.*, 1999; Ebenezer *et al.*, 2004). Este fato é explicado pelo aumento do tempo de atuação das outras duas drogas, por mais 12 meses, e pela hipótese de que nem todos os bacilos pertencentes à mesma população apresentem a resistência. Isso explica o fato de que pacientes com recidiva recebam a mesma PQT e, na grande maioria dos casos, com resultado satisfatório (Ebenezer *et al.*, 2004).

A resistência medicamentosa, no entanto, quando determinada por um processo seletivo, no qual a maioria dos bacilos suscetíveis morrem pela ação das drogas, mas os mutantes sobrevivem e podem se multiplicar, pode resultar em recidivas mais tardias e com bacilos altamente resistentes. No tratamento poliquimioterápico regular, apenas as micobactérias com alto grau de resistência sobrevivem. A suspeita de resistência medicamentosa deve existir quando o paciente, apesar de corretamente tratado com o esquema poliquimioterápico adequado, não apresentar melhora clínica, mesmo após a ampliação do tempo de tratamento (Oliveira, 1997; MS, 2016). Nesses casos, a pesquisa da resistência é de grande importância e deve ser realizada em centros de referência, com as técnicas adequadas (MS, 2017). No entanto, ainda que não haja detecção comprovada de mutações nos sítios já conhecidos (o que de fato pode acontecer), as drogas do esquema poliquimioterápico devem ser alteradas, e o tratamento, prolongado (OMS, 2018).

1.2.13 Estados de imunossupressão

A incidência de formas multibacilares de hanseníase não tem aumentado entre os pacientes portadores do vírus HIV. Esse fato contrariou as expectativas iniciais. O espectro clínico e os achados histopatológicos das lesões de hanseníase não sofrem modificações na coinfeção. O tratamento poliquimioterápico deve ser mantido durante o período convencional (Talhari & Neves, 2002). Outro estudo sugere que o início da terapia anti-retroviral (TARV) estaria associado ao aparecimento dos sinais e sintomas clínicos da hanseníase nos pacientes com HIV, possivelmente devido à reconstituição imune (Menezes *et al.*, 2009).

Menezes e colaboradores (2014), em um estudo retrospectivo de coorte entre 1989 e 2011, observaram que as taxas de incidência e prevalência das duas doenças diminuíram no mesmo período. O mesmo estudo relatou o predomínio das formas paucibacilares da hanseníase e de reação reversa entre os pacientes (Menezes *et al.*, 2014).

Gebre e colaboradores (2000) observaram risco aumentado de ENL no paciente HIV positivo, sem associação com aumento do grau de incapacidade física (Gebre *et al.*, 2000). Estudos sugerem que a resposta imunológica contra o bacilo é similar aos demais pacientes, mas a infecção pelo HIV pode induzir resposta negativa ao teste de lepromina e pode desencadear a doença em indivíduos com infecção subclínica pelo *M. leprae*. Além disso, no momento do diagnóstico, alguns pacientes coinfectados e que apresentem a forma MB da hanseníase, possuem maiores chances de desenvolver lesões neurológicas (Massoni *et al.*, 2011).

Não existem, até o momento, estudos que correlacionem a recidiva da hanseníase em pacientes HIV positivos. A inclusão do teste anti-HIV 1 e 2 em estudos de recidiva poderia indicar se a coinfeção é, realmente, um fator de risco (Ustianowski *et al.*, 2006).

A redução da imunidade celular durante a gravidez e a lactação constitui fator de risco para a recidiva da hanseníase (Klioze & Ramos-Caro, 2000) e um estudo de coorte na Etiópia, com 25 mulheres portadoras da forma tuberculoide da hanseníase e tratadas com dapsona 100 mg/dia em esquema monoterápico por 1 a 4 anos mostrou que 12 recidivaram durante o período da gravidez (Lyde, 1997).

1.2.14 Reinfecção

O reaparecimento de sinais e sintomas da hanseníase após a alta pode acontecer por via exógena ou reinfecção. Essa hipótese deve ser considerada especialmente em países hiperendêmicos. Nessas áreas, a exposição ao bacilo é muito frequente, tornando possível a reinfecção de pacientes, especialmente os lepromatosos, mesmo após o tratamento até a negatização do IB (Van Brakel *et al.*, 1989; Illarramendi *et al.*, 2013).

Segundo Haldar e colaboradores (2003), a chance de reinfecção pode ser 2,6 vezes maior entre os pacientes que mantem contato com casos ativos da doença. Brito e colaboradores (2005), ao estudarem 155 pacientes com recidiva de hanseníase constataram que 33,9% tinham contatos intradomiciliares bacilíferos, o que apontava a possibilidade de reinfecção, considerando também a irreversibilidade imunológica específica ao *M. leprae* (Haldar *et al.*, 2003; Brito *et al.*, 2005).

Da Silva Rocha e colaboradores (2012) estudaram a genotipagem do *M. leprae* em fragmentos de biópsias de 8 pacientes de hanseníase brasileiros, 7 dos quais foram diagnosticados como casos de recidiva. A análise de sequências de parte dos genes de resistência *rpoB*, *folP1*, *gyrB* e *gyrA* não mostrou qualquer alteração genética que sugerisse resistência às principais drogas da PQT, mas evidenciou alterações sugestivas de que a recidiva da hanseníase, nesses pacientes, poderia ser pelo *M. leprae* com um genótipo diferente daquele que causou a doença inicial. Esses dados sugerem reinfecção ou mutações na população bacteriana inicial (Da Silva Rocha *et al.*, 2012).

1.2.15 Diagnóstico tardio

Pacientes com hanseníase multibacilar que procuram assistência médica já em estado avançado da doença, em geral apresentam IB elevado no momento do diagnóstico. O risco de recidiva relatado por Oliveira e colaboradores (2002) foi maior em pacientes com IB inicial ≥ 4 , o que respalda o diagnóstico tardio como fator de risco (Oliveira *et al.*, 2002).

1.2.16 Tratamento inadequado, insuficiente ou irregular

O tratamento inadequado em decorrência de erro na classificação clínica inicial pode ser fator precipitante de recorrência da doença. Pacientes multibacilares eventualmente podem apresentar poucas lesões cutâneas e até mesmo lesão única extensa, o que pode levar ao diagnóstico equivocado de forma paucibacilar, principalmente quando não há disponibilidade do exame baciloscópico do raspado intradérmico. Por outro lado, formas PB com lesão única são também um desafio diagnóstico. Büher-Sékula e colaboradores (2001) encontraram sensibilidade de 85% e especificidade de 81% no diagnóstico das formas multibacilares através do critério do número de lesões utilizado pela classificação operacional (Büher-Sékula *et al.*, 2001).

O número e a extensão das lesões, incluindo lesões de nervos, quando múltiplos, ou seja, mais de cinco e cobrindo três ou mais áreas corporais, também podem ser alvo de diagnósticos equivocados. Anticorpos anti-PGL-1 foram encontrados em pacientes BT com muitas lesões. Como essa é uma evidência de um número razoavelmente grande de organismos, esses pacientes podem não ser verdadeiramente PB e o tratamento com dois medicamentos durante 6 meses pode ser considerado inadequado (Kaimal & Thappa, 2009).

Casos em que a intolerância à dapsona levam à suspensão da mesma sem a substituição por droga alternativa configuram tratamentos insuficientes, com uso apenas de rifampicina e clofazimina (Da Silva Rocha *et al.*, 2012). A irregularidade no tratamento pode acontecer quando o paciente não faz uso adequado das drogas autoadministradas, o que pode favorecer a persistência bacilar, resistência medicamentosa e risco aumentado ao desenvolvimento de incapacidades (Oliveira *et al.*, 2002).

As causas que levam o paciente à irregularidade ou abandono do tratamento incluem, entre outros: fatores sócioeconômicos, culturais, psicológicos, distúrbios comportamentais, uso de drogas, além de fatores relacionados com a própria doença (Heulkenbach *et al.*, 2011). Outros motivos foram observados em um estudo na cidade de São Paulo: o paciente não acreditar na cura com o uso da medicação, os efeitos colaterais, os prejuízos financeiros em decorrência da falta de um dia de trabalho, o longo período de tratamento relacionado à involução lenta da doença e o uso de bebida alcoólica (Araújo, 2003). Um estudo realizado na Índia constatou que a não aderência ao tratamento estava intimamente relacionada ao estigma da doença (Rao, 2008).

1.2.17 Análise histopatológica no diagnóstico da recidiva

A análise histopatológica de fragmentos de lesão cutânea ou de nervos obtidos por biópsia pode ser de grande valia no diagnóstico de alguns casos de recidiva. Como já mencionado, estudos relataram a presença de bacilos íntegros em tecido cutâneo em cerca de 20% dos pacientes MB até 6 meses após a alta da PQT. Apesar desses dados indicarem que a presença desse bacilos não necessariamente predispõe à recidiva, o MS aponta que esses achados podem ser considerados como fator de risco (Croft *et al.*, 2003; Shetty *et al.*, 2010; MS, 2015).

Por outro lado, mesmo com o ritmo lento do clearance bacilar, acredita-se que, após 5 anos, a presença de bacilos íntegros seja indício de que a doença está ativa e há multiplicação bacilar. A quantidade aumentada de bacilos pode, em alguns casos, ser detectada mais precocemente, ou de forma mais expressiva, no tecido que na linfa (Beck-Bleumink, 1992; Sharma *et al.*, 1999).

O achado de granulomas em lesões de pele durante os primeiros anos após a alta, não necessariamente indica recidiva da doença. Pattyn e colaboradores (1990) relataram que em pacientes PB tratados com o esquema de PQT recomendado pela OMS, granulomas ainda estavam presentes 24 meses após o início do tratamento em 40% dos pacientes, 36 meses em 28%, 48 meses em 10 % e, após 60 meses, em nenhum paciente (Pattyn *et al.*, 1990). Entretanto, a presença de granulomas bem formados no tecido de pacientes cuja análise histopatológica anterior já apresentava características de remissão da doença (ausência de granulomas, infiltrado inflamatório disperso) é um forte indício de que a mesma se encontra em atividade (Beck-Bleumink, 1992).

1.2.18 Aspectos imunológicos

A detecção do antígeno ND-O por ELISA também tem sido relatada em estudos para o rastreamento de pacientes com maior risco de recidiva (Sengupta, 1995; Bühner-Sékula *et al.*, 2001).

Esquenazi e colaboradores (2015) estudaram a correlação clínica e imunológica de pacientes com recidiva de hanseníase. Foi observado expressão reduzida de CD86 em monócitos e células dendríticas do sangue de pacientes multibacilares que recidivaram. Além disso, não houve mudanças significativas na expressão de INF- γ contra o *M. leprae* antes ou depois do tratamento. Entretanto, esses pacientes demonstraram aumento significativo nos linfócitos T de memória CD4+ e CD8+ específicos para o patógeno. A frequência aumentada de linfócitos T

de memória em pacientes com recidiva é diretamente proporcional à carga bacilar e ao número de lesões cutâneas neles observadas. A produção de citocinas antígeno-específicas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α nos pacientes que recidivaram, somada à baixa produção de IL-10 resultou em uma alta correlação TNF- α / IL-10. Os autores concluíram que a inibição da expressão de CD86 pode ser a causa da redução da resposta dos linfócitos T efetores contra o *M. leprae*. A grande expressão de células de memória em associação ao predomínio de TNF- α sobre os níveis de IL-10 e a ausência da produção de INF- γ podem estar relacionados à patogênese da recidiva em pacientes MB (Esquenazi *et al.*, 2015).

1.2.19 Pacientes do sexo masculino

A maior frequência de homens com as formas MB da hanseníase parece estar relacionada ao maior número de pacientes do sexo masculino na recidiva.

Do ponto de vista epidemiológico, existem diferenças comportamentais entre os sexos quando adoecem. As mulheres, em geral, apresentam maior procura aos serviços de saúde e melhor adesão ao tratamento. Uma vez que o tempo de interação patógeno/hospedeiro favorece a persistência bacteriana e é proporcional ao tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o início do tratamento, a resistência inicial à procura de atendimento médico pode explicar, em parte, o elevado número de recidivas entre os homens (Shepard, 1982; Foss & Motta, 2012).

Além disso, os andrógenos podem diminuir a competência imunológica tornando os homens mais suscetíveis às infecções enquanto os estrógenos, por sua vez, podem aumentar as respostas imunes celular e humoral além de reduzir a apoptose linfocitária devido à presença de receptores para estrógenos no citosol de linfócitos T CD8+ (Klein & Sato, 2000).

Uma investigação dos hormônios do eixo hipófise-gonadal e do padrão de interleucinas na hanseníase mostrou que os níveis de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) mensurados foram diretamente proporcionais aos de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , enquanto a testosterona e o andrógeno adrenal dehidroepiandrosterona (DHEA) apresentaram uma correlação inversa (Leal *et al.*, 2006). Este fato sugere que a influência das citocinas inflamatórias na secreção de androgênio e testosterona proporciona maior suscetibilidade à infecção pelo *M. leprae* ou ao desenvolvimento das formas hiporrespondedoras da doença (Leal *et al.* 2006, Leal & Foss 2009) e, por consequência, maior número de pacientes do sexo masculino nos casos de recidiva.

1.3 JUSTIFICATIVA

Apesar dos avanços alcançados em relação ao tratamento e estratégias de controle, a hanseníase ainda se traduz em medo, deformidades e baixa autoestima. Como doença negligenciada, suas características muitas vezes não são reconhecidas pela população e por grande parte dos profissionais de saúde. A dificuldade no diagnóstico da hanseníase se mostra, ainda maior, quando se trata de reconhecer o reaparecimento de sinais e sintomas de atividade clínica da doença, ou seja, de sua recidiva.

A ausência de uma definição concisa tem criado contextos contraditórios, com áreas onde se faz o diagnóstico em excesso e outras, onde a recidiva é subdiagnosticada, ou tardiamente reconhecida. Face ao problema, o MS e a OMS colocaram, em suas últimas diretrizes, outras possibilidades de retratamento, além da recidiva. Busca-se a inclusão de todos os pacientes que necessitem, por motivos variados, de um novo ciclo de poliquimioterapia. Além disso, a OMS caminha no sentido de encontrar ferramentas mais consistentes para o diagnóstico clínico da recidiva, considerando o fato de que os países mais endêmicos possuem sistemas precários de saúde pública.

O momento é de redefinição de conceitos e indicadores epidemiológicos. De qualquer forma, o diagnóstico da recidiva e demais casos passíveis de retratamento em hanseníase, no menor tempo possível, é de suma importância. O retratamento, quando bem indicado, é fundamental na prevenção ou agravamento de incapacidades físicas, redução da cadeia de transmissão da doença, diminuição do estigma e controle da endemia.

Conhecer com riqueza de detalhes as características clínicas e laboratoriais que se mostram em cada caso pode ser o primeiro passo. Este estudo descritivo, desde o diagnóstico inicial, passando pelos 12 meses de poliquimioterapia e, após a alta, períodos em que a doença manifesta sinais de sua possível reativação permite o raciocínio num contexto amplo, onde se observa, além de momentos e fatos específicos, o conjunto que, com todos eles, se forma. Ao longo da história de cada paciente, faz-se a construção do diagnóstico.

Espera-se, por fim, colaborar na elaboração ou aprimoramento de critérios, incluindo aspectos clínicos e laboratoriais, que possam ser aplicados na rede pública de saúde para o reconhecimento precoce da recidiva.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os casos de recidiva de hanseníase entre os pacientes tratados com 12 doses de poliquimioterapia no Ambulatório Souza Araújo de janeiro de 1998 a junho de 2017.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar o número de pacientes do sexo masculino e do sexo feminino;
- Relatar a idade de cada paciente no diagnóstico da hanseníase e da recidiva;
- Relatar os índices baciloscópicos de cada paciente no início e no final do primeiro tratamento da hanseníase e no tratamento da recidiva;
- Descrever as formas clínicas da hanseníase no diagnóstico inicial de cada paciente e no diagnóstico da recidiva;
- Descrever a ocorrência de estados reacionais durante o tratamento, no período após a alta por cura e na recidiva;
- Relatar a ocorrência de resistência medicamentosa às drogas da poliquimioterapia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo, retrospectivo, de série de casos de recidiva de hanseníase, em uma coorte de pacientes tratados com 12 doses de PQT.

3.2 LOCALIDADE

Ambulatório Souza Araújo (ASA), Instituto Oswaldo Cruz (IOC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes diagnosticados e tratados para hanseníase MB com 12 doses de PQT no Ambulatório Souza Araújo e que apresentaram recidiva da doença, entre janeiro de 1998 e junho de 2017.

3.4 ROTINA DO AMBULATÓRIO

Os pacientes atendidos no ambulatório para confirmação diagnóstica foram submetidos a exames dermatológico, neurológico, fisioterápico (com avaliação do GIF), exame baciloscópico do raspado intradérmico, teste de lepromina, biópsia de lesão cutânea para análise histopatológica, além de exames laboratoriais tais como: hemograma e bioquímica utilizados para controle e acompanhamento. Esses exames foram realizados no início da PQT, no seu término e no diagnóstico da recidiva. Nesse último momento, fragmentos de lesões cutâneas obtidos por biópsia foram enviados para realização da PCR, com o propósito de identificar possíveis resistências do bacilo às principais drogas utilizadas no tratamento poliquimioterápico. As principais etapas realizadas na investigação de casos de recorrência da doença foram organizadas em um fluxograma (Figura 4).

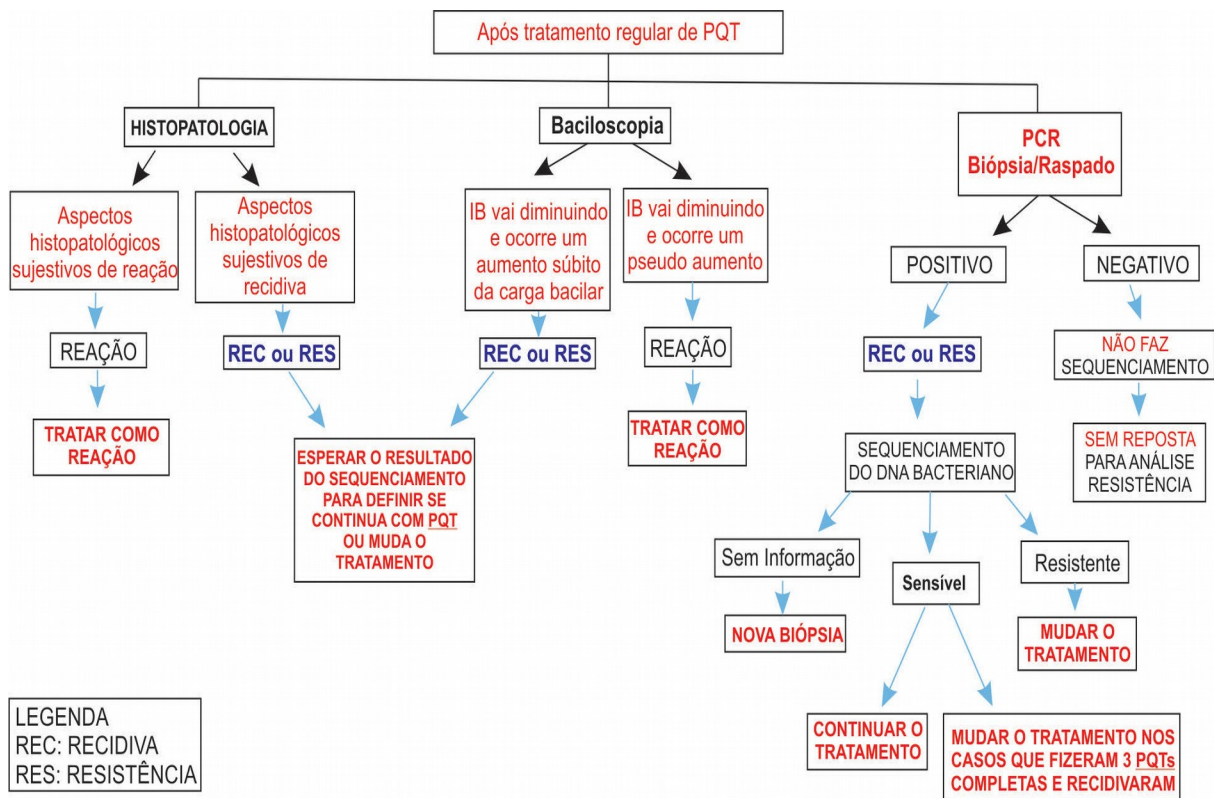


Figura 4: Etapas padronizadas no ASA para investigação de casos suspeitos de recidiva.
Fonte: ASA.

Na tabela 3, é mostrada a seqüência dos genes associados à resistência do patógeno à dapsona, rifampicina e ofloxacina utilizados no presente estudo.

Tabela 3: Iniciadores utilizados para análise de resistência medicamentosa.

Gene	Seqüência dos iniciadores
<i>rpo</i>	S: 5' - GGT GGT CGC CGC TAT CAA G - 3'
	AS: 5' - TTT GCG GTA CGG TGT TTC G - 3'
<i>folP</i>	S: 5' - TAC TTA CTG TAA TCC CCT GTG CTG - 3'
	AS: 5' - TTG ATC CTG ACG ATG CTG TC - 3'
<i>gyrA</i>	S: 5' - TAA GTC AGC ACG GTC AGT CG - 3'
	AS: 5' - GAC ACA CAA TAA CGC ATC GC - 3'
<i>gyrB</i>	S: 5' - ACT GAT CCT CGA AGT TCT GAA CTG - 3'
	AS: 5' - CAA TGC CGT AAT AAT TGC TTG AA - 3'

Fonte: Matinez e colaboradores, 2009.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1) Ter recebido tratamento regular e completo para hanseníase com PQT 12 doses no Ambulatório Souza Araújo;

2) Não ter recebido qualquer tratamento prévio para hanseníase;

3) Ter apresentado recidiva da doença diagnosticada no ASA entre janeiro de 1998 e junho de 2017.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1) Ter apresentado efeito colateral grave a alguma das drogas da poliquimioterapia;

2) Ter usado esquema poliquimioterápico alternativo.

3.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis epidemiológicas selecionadas foram: sexo, idade, naturalidade, data do diagnóstico da hanseníase e do diagnóstico da recidiva.

As seguintes variáveis clínico laboratoriais foram descritas: forma clínica da hanseníase, tipo de acometimento cutâneo (mácula, placa, nódulo, tubérculo, infiltração, edema, cianose), número de lesões cutâneas, acometimento neurológico (evidenciado por espessamento, alteração da função, neurite ou dor neuropática), grau de incapacidade física, índice baciloscópico, índice logarítmico bacilar verificado pela análise histopatológica.

3.8 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

As variáveis selecionadas foram coletadas no banco de dados do Ambulatório Souza Araújo e armazenadas com codificação de informações para manutenção dos princípios de sigilo e confidencialidade. Os dados epidemiológicos e clínico laboratoriais foram organizados em textos e figuras na seguinte ordem:

1) Foram elaborados 8 textos descritivos da história de cada paciente, começando pelo diagnóstico da hanseníase, até o final do tratamento da recidiva. Eles incluíram, de forma detalhada, todas as variáveis do estudo, em todos os momentos em que se mostraram importantes no relato. Desta forma, foi possível não apenas identificar as variáveis categóricas (sexo, naturalidade, formas clínicas, tipo de lesão cutânea, ocorrência de episódios reacionais, presença de alteração das funções sensitiva e motora) e contínuas (número de lesões cutâneas, número de nervos espessados, grau de incapacidade física, índice baciloscópico, índice logarítmico bacilar), mas também as modificações ocorridas ao longo do tempo na evolução de cada caso, em direção à recidiva.

2) Variáveis clínico laboratoriais foram organizadas sobre 8 linhas temporais correspondentes aos 8 casos. As figuras foram feitas utilizando o programa *Corel Draw* e foram dispostas em ordem, após cada texto descritivo. A interpretação visual de cada caso permitiu um olhar abrangente, com os aspectos mais importantes destacados.

3) Tabelas com: 1) dados epidemiológicos e clínico laboratoriais dos 8 pacientes; 2) índices baciloscópicos dos 8 pacientes, registrados em diversos momentos, do diagnóstico até a recidiva; 3) principais fatores de risco e características potencialmente associadas à recidiva, detectados entre os casos relatados.

Através dessas 3 formas de apresentação dos dados, foi possível cumprir os objetivos geral e específicos propostos.

3.9 DIAGNÓSTICO DA RECIDIVA

Além das etapas padronizadas no fluxograma, o diagnóstico da recidiva foi feito através da associação e análise crítica de alguns parâmetros após a alta:

- Aparecimento de novas lesões cutâneas da doença;
- Aparecimento de neurite;
- Piora neurológica de rápida evolução;
- Episódios reacionais crônicos e persistentes ou atípicos por mais de 5 anos;
- Aumento do IB em 2+ em qualquer sítio ou 1+ após negativação, por pelo menos 2 anos, na ausência de episódio reacional;
- Achados histopatológicos compatíveis com a recidiva da doença.

3.10 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz, sendo aprovado sob o CAAE nº 8658618.1.0000.5248 e parecer consubstanciado nº 2.590.831 (Anexo 1), em 10 de abril de 2018.

Todos os pacientes atendidos, diagnosticados e tratados no Ambulatório Souza Araújo assinaram termo padrão de consentimento do uso de suas informações, que foram armazenadas no banco de dados do serviço, com garantia de sigilo e confidencialidade.

Ressalta-se que todos os procedimentos deste estudo foram conduzidos conforme os princípios éticos contidos na Resolução 466/ 2012, do Conselho Nacional em Saúde que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

4 RESULTADOS

4.1 PRIMEIRO CASO

Paciente masculino, 31 anos na época do diagnóstico, natural do Rio de Janeiro, tendo residido em Japeri por 27 anos e depois em Nova Iguaçu por 4 anos, com diagnóstico clínico de hanseníase lepromatosa (LL), confirmada por exame do raspado intradérmico (IB inicial: 4,16+) e histopatológico (ILB: 4,85) em fevereiro de 2004. Queixava-se de perda da sensibilidade no quinto quirodáctilo direito, congestão nasal, crostas e epistaxe. Apresentava, ao exame, infiltração difusa, edema, cianose de extremidades e lesões tuberonodulares disseminadas, acometendo principalmente face, tronco e abdome. Reação de Mitsuda: negativa.

O exame neurológico inicial mostrou espessamento dos nervos ulnar, radial e tibial (todos bilateralmente), sem dor, reflexos preservados. Constatou-se alteração sensitiva no território do ulnar direito (Score: 230/234) e também leve redução da força muscular no mesmo território (Score: 78/80). GIF: 1. Foi tratado com 12 doses de PQT (iniciada em 26/02/2004).

Na décima primeira dose, apresentou episódio reacional clinicamente classificado como tipo 2 (ENL), com lesões eritematosas, de aspecto nodular e em pequenas placas disseminadas pelo tegumento, edema de mãos e pés, febre e mal estar geral. O exame histopatológico, no entanto, foi compatível com reação tipo 1 (RR): infiltrado granulomatoso epitelióide maduro, perivascular, perianexial e perineural em derme média e profunda, presença de BAAR. ILB: 3.0 (confirmado por revisão de lâmina solicitada em 19/07/2005). Teve alta por cura, após tratamento regular, em fevereiro de 2005 (23/02/2005). IB final: 3,83+. O exame neurológico da alta constatou espessamento do nervo ulnar direito, sem dor à palpação, além de piora sensitiva em mãos e pés (Score: 227/234), força muscular preservada (Score: 80/80), sem sinais de neurite ou dor neuropática. GIF: 1.

Foi tratado com talidomida 100 mg/dia e prednisona 60 mg/dia, com períodos alternados de redução gradual e aumento das doses medicamentosas, do início do quadro reacional até março de 2009 (quarto ano pós alta). Nesse período, apresentou 6 episódios de exacerbação do quadro, relacionados às tentativas de redução das doses de prednisona e de talidomida. Permaneceu em uso contínuo da

medicação reacional por 4 anos consecutivos. Apresentou anemia macrocítica, pouco responsiva à utilização de sulfato ferroso e ácido fólico (hematócrito oscilando entre 27% e 34%), trombocitopenia, além de alterações sistêmicas (adenomegalia, febre, mal estar geral). Pentoxifilina 1.200 mg/dia foi acrescentada ao arsenal terapêutico em 2007 (outubro a dezembro).

No quinto ano pós alta (10/03/2010), apresentava edema no membro superior direito, com dor articular mais acentuada no punho. O exame neurológico evidenciou piora da sensibilidade palmoplantar (Score: 225/234) e redução da força muscular no território do ulnar (Score: 78/80). Realizada eletroneuromiografia (ENMG) que evidenciou padrão de desmielinização. A análise histopatológica de fragmento do nervo ulnar direito obtido por biópsia (em 31/03/2010) revelou neurite crônica por hanseníase (interrogado neurite silenciosa) e presença de BAAR, compatível com recidiva da doença. GIF: 1. Reação de Mitsuda: negativa.

A análise histopatológica do fragmento obtido por biópsia da pele “aparentemente normal” sobre o nervo ulnar revelou macrófagos espumosos residuais, mastócitos e raros linfócitos em toda a extensão da derme e hipoderme, dilatação vascular e restos bacilares no interior de macrófagos (compatível com MH multibacilar tratada, sem sinais de doença ativa). A forma clínica da recidiva não foi definida apesar do quadro clínico apresentado: edema de mãos e pés, associado a parestesia em luva e bota. Ausência de lesões cutâneas de hanseníase em atividade. A PCR foi negativa para resistência medicamentosa.

Os índices baciloscópicos do primeiro ao quinto anos foram: primeiro em 28/02/2006: 3,5+ (em vigência de episódio reacional); segundo em 01/03/2007: 2,25+ (em reação); terceiro em 22/02/2008: 1,5+ (em reação); quarto 09/03/2009: 0,75+ (em reação); quinto em 10/03/2010: 1,25+ (não se encontrava em reação, tendo sido observado aumento de 2+ no lóbulo direito e de 1+ no lóbulo esquerdo). Iniciado tratamento com PQT 12 doses em 27/07/2010. Completou o tratamento corretamente, sem episódios reacionais e recebeu alta por cura em 11/08/2011. IB final: 0. GIF: 1. O exame neurológico da alta mostrou melhora sensitiva (Score: 230/234) e motora (Score: 80/80). A ENMG, no entanto, revelou neurite crônica. Não houve melhora da desmielinização. Prescrito prednisona 70 mg/dia, com redução gradual, até 06/10/2011, com melhora parcial do quadro sensitivo. Na figura 5, encontra-se detalhada a linha temporal do caso 1.

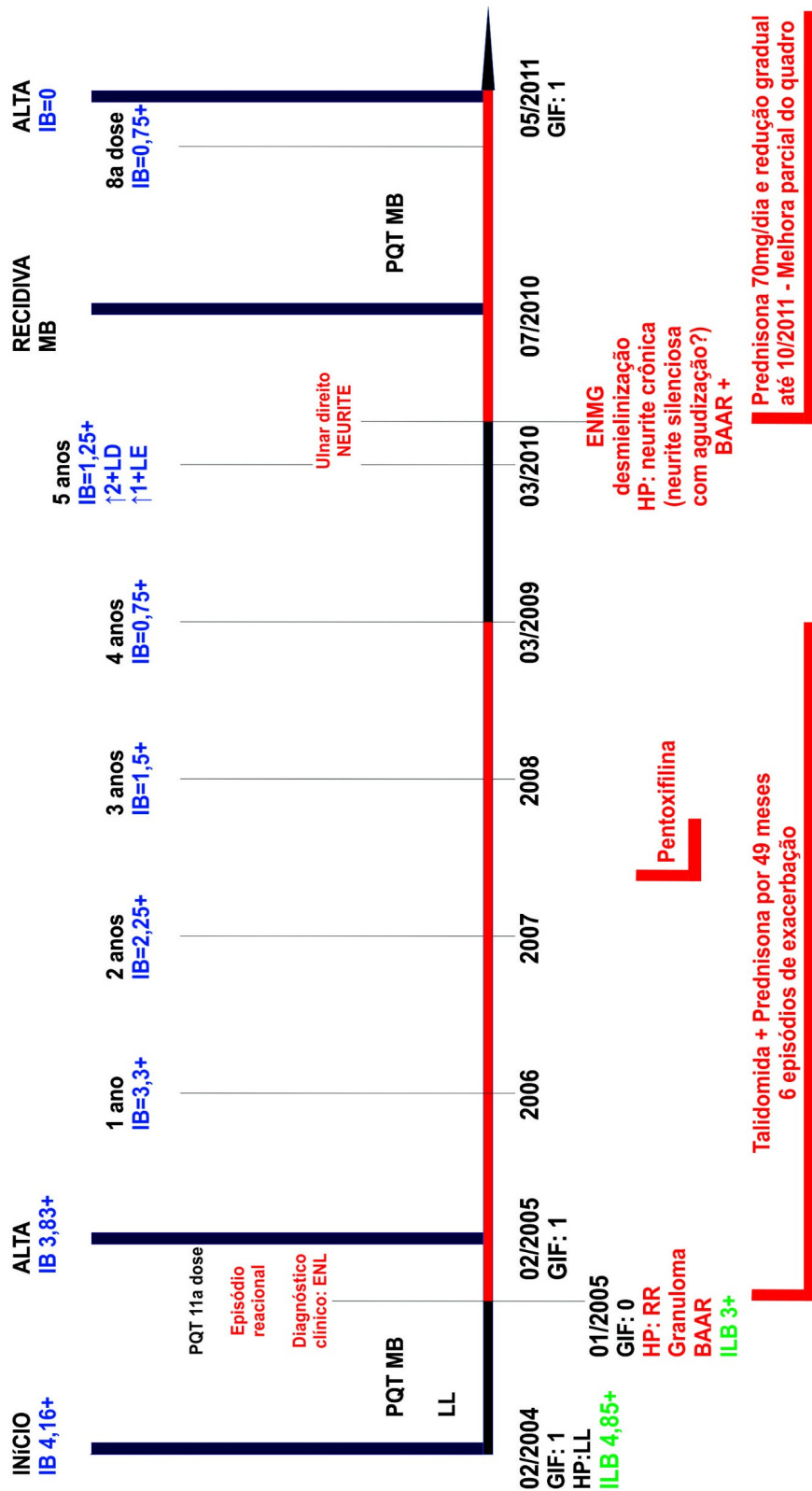


Figura 5: Variáveis clínico laboratoriais do primeiro caso.
 Fonte: Maia, R C. 2019

4.2 SEGUNDO CASO

Paciente do sexo feminino, 46 anos na época do diagnóstico, natural de Alegre, Espírito Santo, residente há 10 anos em Pedra de Guaratiba, Rio de Janeiro, com diagnóstico clínico de hanseníase *borderline* lepromatosa (BL), confirmada por exame do raspado intradérmico (IB inicial: 4,0+) e histopatológico (ILB: 3,5), em outubro de 2004. Reação de Mitsuda: negativa. O exame neurológico inicial mostrou cianose palmoplantar, neuropatia sensitiva em membros superiores e inferiores, acometendo os principais nervos examinados, bilateralmente: ulnar, mediano, radial, tibial posterior e fibular (Score: 212/234), sem acometimento motor (Score: 80/80). GIF: 0.

A paciente recebeu tratamento com 12 doses de PQT e teve alta por cura, após tratamento regular, em outubro de 2005. IB final: 1,0+. GIF: mantido. Durante o tratamento, na décima segunda dose, apresentou exacerbação das lesões cutâneas antigas, com infiltração, eritema acentuado, hiperestesia e edema de extremidades. Os diagnósticos clínico e histopatológico foram compatíveis com RR. Foi tratada com prednisona 60 mg/dia, mantendo-se a PQT. No momento da alta, estava em uso de prednisona 50 mg/dia, que foi suspensa com redução gradual, após 8 meses, tendo tido um episódio de piora da reação no período.

Após 4 meses da alta medicamentosa, apresentou dor no trajeto de nervos nos membros inferiores. Foi avaliada pela equipe de neurologia do serviço, que constatou dor neuropática, com prescrição de amitriptilina e carbamazepina. No primeiro ano pós alta, apresentou piora da neuropatia sensitiva (Score: 186/315), espessamento dos nervos fibulares direito e esquerdo, força muscular preservada. GIF: 1. Foram mantidas amitriptilina e carbamazepina, permanecendo em acompanhamento pelas equipes de neurologia e fisioterapia até dezembro de 2007, quando deixou de comparecer às consultas e à avaliação anual.

Convocada pelo serviço social, retornou em 2009, no quarto ano pós alta, com quadro clínico mantido. No sexto ano pós alta (2011), apresentou diminuição da acuidade visual, dor espontânea no trajeto dos principais nervos periféricos e piora sensitivo motora com anestesia palmoplantar, bilateralmente (Score: 78/234). Além disso, espessamentos dos nervos ulnares e fibulares foram constatados ao exame físico, acompanhados de redução da força muscular em membros superiores e inferiores (Score: 84/100), com alteração de marcha do pé esquerdo (“pé caído”). GIF: 2.

Foram realizados os seguintes exames para investigação de possível caso de recidiva: exame baciloscópico do raspado intradérmico (IB: 0,5+ com aumento de 1+ no cotovelo direito e 1+ no cotovelo esquerdo), ENMG (que evidenciou polineuropatia sensitivo motora) além de biópsia do nervo fibular superficial esquerdo, cuja análise histopatológica foi compatível com neurite por hanseníase, com presença de BAAR. A análise histopatológica do fragmento de pele “aparentemente normal” sobre o nervo fibular mostrou a presença de infiltrado granulomatoso e foi compatível com RR (ILB: 0). Reação de Mitsuda: negativa. A PCR foi negativa para resistência medicamentosa.

Recebeu novamente o tratamento com PQT 12 doses, iniciado em 19/05/2011, além de amitriptilina e pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa, 1g por 3 dias consecutivos e depois semanalmente, com redução gradual, em 60 dias. Teve alta por cura em 19/06/2012, após completar corretamente o tratamento, sem novos episódios reacionais. IB pós retratamento: 0. GIF: 1 (houve redução do GIF depois do novo tratamento).

Permanece em acompanhamento pelas equipes de neurologia e fisioterapia, além da avaliação dermatológica anual. Encontra-se no sétimo ano pós alta do novo tratamento, permanece com IB negativo, sem queixas dermatológicas, com melhora parcial do deficit sensitivo motor em membros superiores (parestesia em mão direita) e sequelas (anestesia plantar bilateralmente e redução da acuidade visual à esquerda). GIF: 2. Na figura 6, encontra-se detalhada a linha temporal do caso 2.

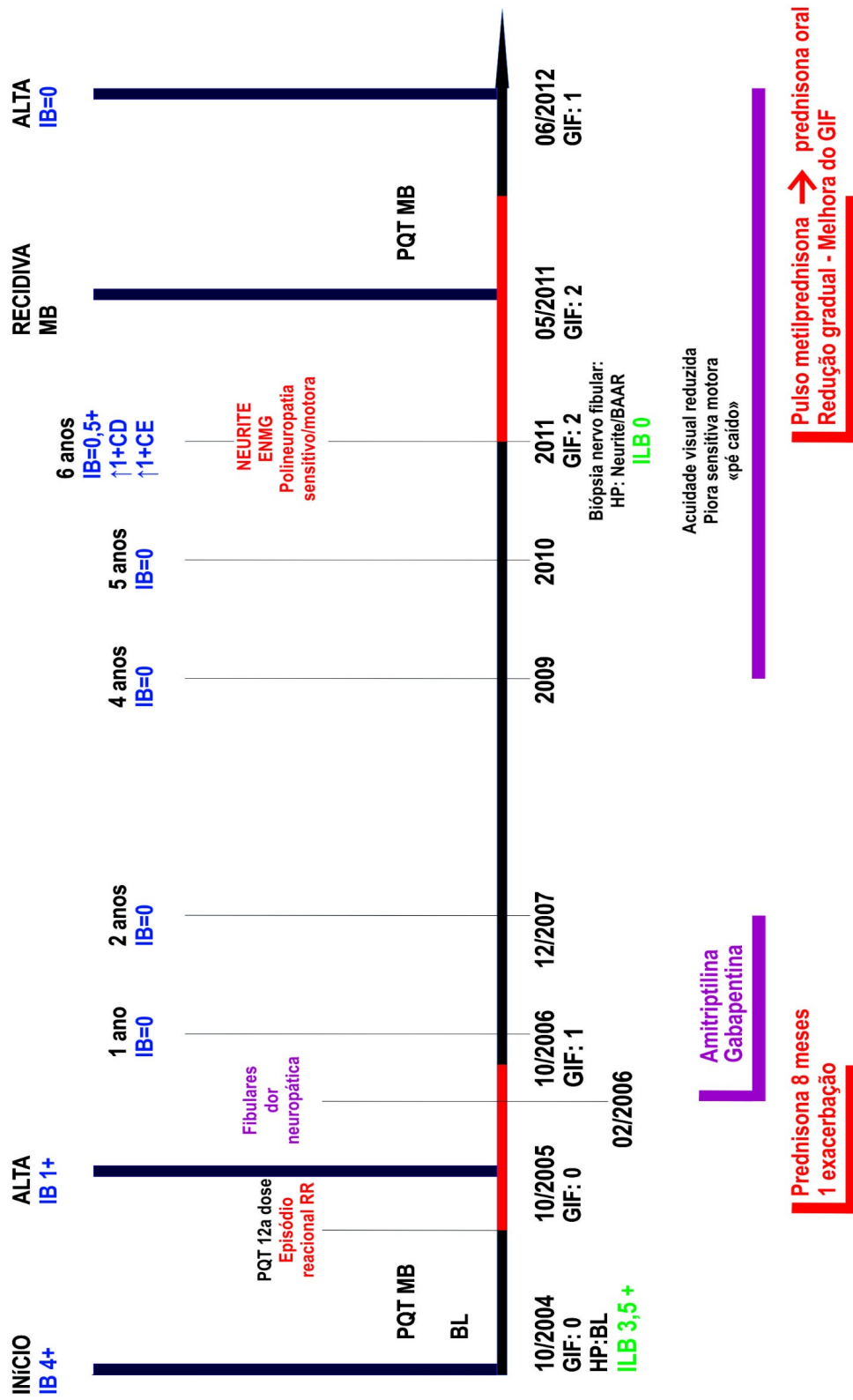


Figura 6: Variáveis clínico laboratoriais do segundo caso.
Fonte: Maia, R C. 2019.

4.3 TERCEIRO CASO

Paciente do sexo masculino, 37 anos na época do diagnóstico, natural da Paraíba, tendo residido por 20 anos em Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, residente há 5 anos na cidade do Rio de Janeiro, com diagnóstico clínico de hanseníase lepromatosa (LL), apresentando cianose palmoplantar e placas eritematosas (>20), bem delimitadas, com hipoestesia térmica. Queixava-se de mialgia e áreas de parestesia em membros inferiores e dorso. A forma clínica foi confirmada pelos exames baciloscópico (IB: 4,0+) e histopatológico (ILB: 5,85) em fevereiro de 2002. Reação de Mitsuda: negativa.

O exame neurológico inicial mostrou neuropatia sensitiva em membros superiores e inferiores, com espessamento de alguns dos principais nervos bilateralmente: ulnar, tibial posterior e fibular (Score: 207/234), sem acometimento motor (Score: 80/80). Realizou ENMG em 26/03/2002, sem alterações. GIF inicial: 0.

O paciente recebeu tratamento com 12 doses de PQT (início: 14/02/2002), sem ocorrência de episódios reacionais, com alta por cura, após tratamento regular, em abril de 2003 (14/04/2003). IB final: 3,66+, com bacilos íntegros em 2 sítios (cotovelos direito e esquerdo), além de aumento em 1+ no lóbulo esquerdo. GIF: 0. Foi realizada nova biópsia cutânea, cuja análise histopatológica revelou infiltrado linfocitário perivascular e perineural em derme média e profunda, com presença de bacilos fragmentados (ILB: 2,3). Conclusão: MH em regressão. Nesse momento, queixou-se ainda de mialgia em região dorsal superior, tendo sido avaliado pela equipe de neurologia do serviço, que interrogou compressão de ramo sensitivo cervical.

No segundo ano pós alta, o IB se tornou negativo. Nesse mesmo ano, o paciente se queixava de orquite, acrescida de edema do testículo direito no terceiro ano. Orientado a procurar urologista. No quarto ano, apresentava edema de membros inferiores.

No quinto ano (abril de 2008), encontrava-se em bom estado geral, sem queixas, sem alterações ao exame físico, sem lesões cutâneas (nem mesmo residuais). IB: 1+ (aumento em 2+ no lóbulo direito, 1+ no lóbulo esquerdo e 1+ no cotovelo direito). No sexto ano, permanecia clinicamente bem, sem queixas e o IB se tornou novamente negativo. No sétimo, voltou a se queixar de dor testicular. No oitavo, sem queixas. Em 04/06/2012 (nono ano), apresentava epistaxe e dor lombar. Foi encaminhado ao otorrinolaringologista.

No décimo ano pós alta (03/03/2013), queixava-se de parestesia no braço esquerdo acompanhada de dor no trajeto de nervos. Apresentava, também, mácula hipocrômica no abdome, mal delimitada, 8X6 cm, normoestésica. IB: 1+ (aumento de 4+ no cotovelo esquerdo, antes negativo). Encaminhado para avaliação neurológica, apresentou diminuição da sensibilidade nos membros superior e inferior esquerdos (Score: 203/252), sem alterações motoras (Score: 100/100). GIF: 0. Realizou ENMG, que não foi compatível com neuropatia hansênica, apesar de também não apresentar sinais de radiculopatia. Foi encaminhado ao ortopedista.

No décimo primeiro ano pós alta (10/10/2014), o paciente retornou ao serviço com piora do estado geral, parestesia, infiltração da face, placas eritematosas (>20), acometendo principalmente tronco e membros inferiores, com alteração de sensibilidade. Levantada a hipótese de recidiva.

Foram realizados os seguintes exames: análise histopatológica de fragmento cutâneo obtido por biópsia, cujo resultado foi compatível com recidiva, forma BL (ILB: 4,5); exame baciloscópico do raspado intradérmico (IB: 2,5+) e teste de lepromina, cuja reação de Mitsuda foi negativa. A PCR também foi negativa para resistência medicamentosa.

Recebeu novamente o tratamento com a PQT 12 doses, iniciado em 01/12/2014. Teve alta por cura em 25/10/2015, após completar corretamente o tratamento, sem episódios reacionais. IB pós novo tratamento: 2+ (permanecendo 4+ nos cotovelos direito e esquerdo, sítios que apresentavam bacilos íntegros ao final do primeiro tratamento). A análise histopatológica de fragmento cutâneo foi compatível com hanseníase em regressão (ILB: 2,5). GIF: 0. Na figura 7, encontra-se detalhada a linha temporal do caso 3.

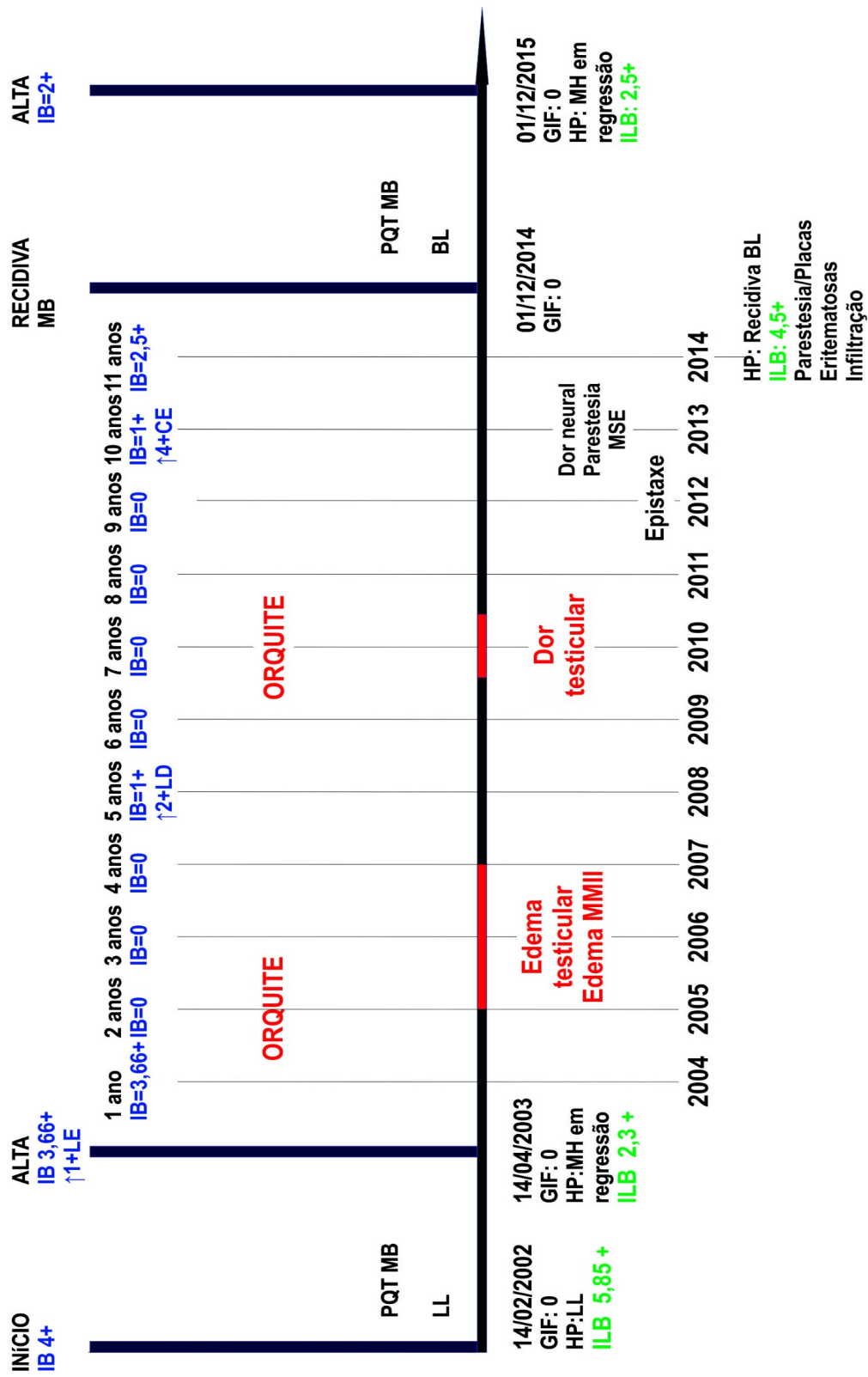


Figura 7: Variáveis clínico laboratoriais do terceiro caso.
Fonte: Maia, R.C. 2019.

4.4 QUARTO CASO

Paciente do sexo feminino, 40 anos na época do diagnóstico, natural do Rio de Janeiro, residente em São João de Meriti há 30 anos, com diagnóstico clínico de hanseníase lepromatosa (LL) e reação tipo 2 (ENL), apresentando infiltração difusa, edema de extremidades, cianose palmar e nódulos inflamatórios (>20) na face, membros superiores e inferiores. Queixava-se de fadiga e mialgia nos membros inferiores, além de inflamação ocular. Realizado exame baciloscópico (IB: 4.0+) e biópsia cutânea, cuja análise histopatológica foi compatível com a forma LL (ILB: 4,5) e reação tipo ENL, em novembro de 2000. Reação de Mitsuda: negativa.

O exame neurológico inicial mostrou espessamento dos nervos ulnares, mediano direito, tibiais posteriores, fibulares (com dor à palpação destes) e também constatou perda de sensibilidade protetora nos pés, reflexos preservados e força muscular preservada. GIF inicial: 1.

A paciente recebeu 12 doses de PQT com início em 22/11/2000. Durante o primeiro mês, além da PQT, recebeu pentoxifilina 1.200 mg/dia para controle do quadro reacional, por trinta dias. Recebeu alta por cura, após tratamento regular, em 12/11/2001, sem novos episódios reacionais. A análise histopatológica de fragmento de lesão cutânea biopsiada foi compatível com hanseníase em regressão (infiltrado inflamatório composto por macrófagos vacuolados perianexiais e perivasculares, sem formação granulomatosa, presença de BARR fragmentados). ILB: 3,6. IB final: 3,66+. GIF final: 0.

Em fevereiro de 2002 (3 meses pós alta), a paciente apresentou novo episódio reacional com febre, mal estar geral e dor no membro superior direito. O exame físico constatou placas e nódulos eritematosos, dolorosos, acometendo face, membros superiores e inferiores, além de espessamento e dor à palpação do nervo ulnar direito. O diagnóstico clínico foi de reação tipo 2 com eritema multiforme (EM), não corroborado pelo resultado da análise histopatológica de ENL (ILB: 2,5) e neurite. Foi tratada com prednisona 70 mg/dia associada a pentoxifilina 1.200 mg/dia com redução gradual das doses, de fevereiro/2002 a maio/2003. Nesse período, apresentou 4 exacerbações do quadro reacional: agosto/2002 (reação tipo 2 com EM, confirmado pela análise histopatológica, ILB: 3,7), janeiro/2003, abril/2003 e maio/2003 (todas as 3, com reação tipo ENL). Nesse mesmo mês, a paciente comprovou laqueadura tubária através de ultrassonografia e passou a receber medroxiprogesterona intramuscular. A partir de então, a pentoxifilina foi suspensa e

talidomida 300 mg/dia foi iniciada, associada a prednisona 50 mg/dia, com redução gradual das doses.

A prednisona foi mantida até janeiro/2004 e a talidomida, até dezembro de 2005. Durante esse período, apresentou 4 exacerbações do episódio reacional, sempre após curto período de suspensão da talidomida (setembro/2003, abril/2004, outubro/2004, janeiro/2005). Não compareceu às consultas de acompanhamento a partir de dezembro de 2005. Retornou, por curtos períodos de tempo, 1 a 4 meses, com novos episódios reacionais: agosto/2006, agosto/2008 e maio/2009. Deixou de comparecer às consultas em dezembro de 2009.

Em dezembro de 2014, retornou ao serviço com placas eritematosas em membros superiores e inferiores. A análise histopatológica de fragmento cutâneo foi compatível com recidiva BL (ILB: 3,5). A PCR não foi indicativa de resistência medicamentosa. Iniciou tratamento para recidiva com PQT 12 doses em 26/01/2015. IB: 2,25+. GIF: 0. Abandonou o tratamento após a nona dose. Foram realizadas tentativas de contato até 2017. Na figura 8, encontra-se detalhada a linha temporal do caso 4.

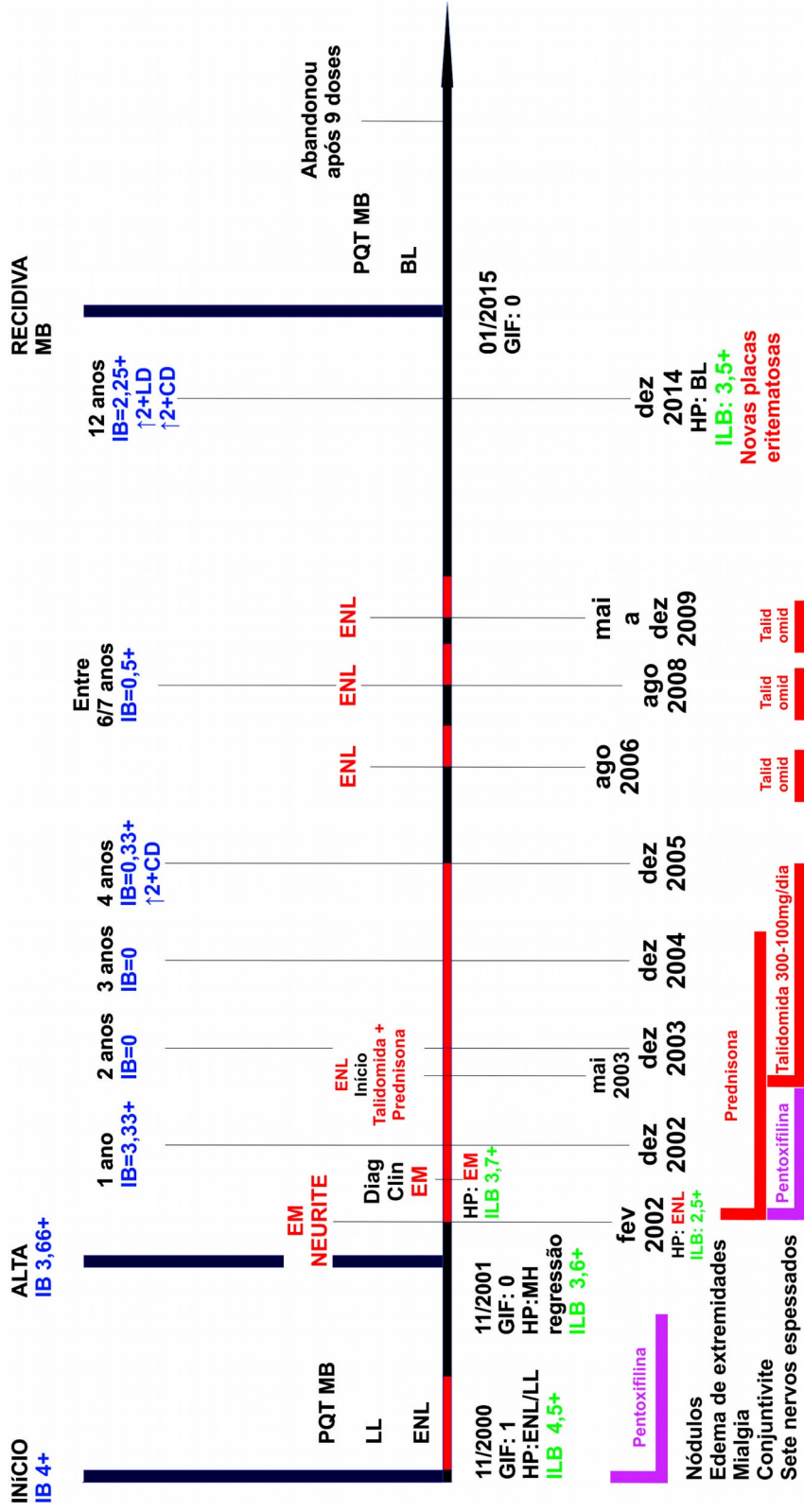


Figura 8: Variáveis clínico laboratoriais do quarto caso.
Fonte: Maia, R C. 2019.

4.5 QUINTO CASO

Paciente do sexo masculino, 26 anos na época do diagnóstico, natural de Japeri, Rio de Janeiro, onde residia há 26 anos, com diagnóstico clínico de hanseníase lepromatosa (LL), confirmada pela análise histopatológica (ILB: 5,8) e exame baciloscópico do raspado intradérmico (IB: 3,83+) em fevereiro de 2006 (08/02/2006). Reação de Mitsuda: negativa. Apresentava infiltração difusa, lesões tuberonodulares disseminadas, edema dos 4 membros e cianose palmoplantar. Queixava-se de parestesia em membros superiores e inferiores. O exame neurológico inicial mostrou neuropatia sensitiva em membros inferiores, bilateralmente, acometendo os nervos fibulares (com espessamento e dor à palpação) e tibial posterior (Score: 217/234), sem acometimento motor (Score: 80/80). GIF: 0.

O paciente recebeu tratamento com 12 doses de PQT, com alta por cura, após tratamento regular, em fevereiro de 2007 (08/02/2007), sem ocorrência de episódios reacionais. IB final: 3,75+. GIF: 0 (mantido). O exame neurológico da alta mostrou persistência do espessamento e da dor à palpação do nervo fibular esquerdo (sem sinais de neurite à ENMG), com melhora sensitiva (Score: 232/232) e força muscular preservada (Score: 80/80).

No primeiro ano pós alta (11/02/2008), apresentou quadro clínico compatível com reação tipo ENL, confirmado pela análise histopatológica de fragmento cutâneo (ILB: 3,5). Foi tratado com diclofenaco de potássio por 15 dias. Apresentou infecção bacteriana secundária em uma das lesões cutâneas e recebeu cefalexina por 10 dias, com melhora dos quadros reacional e infeccioso. IB: 2,5+. GIF: 0.

No segundo ano pós alta (05/03/2009), queixava-se de dormência em membros superiores e apresentou aumento do IB: 3,25+ (aumento de 1+ em 3 sítios: lóbulo direito, lóbulo esquerdo e cotovelo direito). GIF: 0.

Não compareceu às consultas anuais nos anos subsequentes (2010 e 2011), retornando ao serviço em 22/03/2012 (quinto ano pós alta). Nesse momento, apresentou parestesia em membros superiores. IB: 2,0+. GIF: 0. Sexto ano (04/04/2013), IB: 1,25+. GIF: 0. Sétimo ano (07/05/2014), IB: 0. GIF: 0.

No oitavo ano (04/03/2015), estava sem queixas, em bom estado geral. Apresentava, no entanto, nova lesão cutânea, tuberonodular, em antebraço esquerdo, sugestiva de hansenoma. A análise histopatológica da lesão cutânea biopsiada evidenciou BAAR 6+ íntegros (ILB: 5,85), confirmando o diagnóstico de

recidiva, forma LL. IB: 0,25+ (aumento de apenas 1+ em sítio único: lóbulo esquerdo). GIF: 0. A PCR foi negativa para resistência medicamentosa.

Recebeu novamente PQT 12 doses (inciada em 15/07/2015). IB inicial: 0,25+. ILB: 5,85. GIF: 0. Reação de Mitsuda: negativa. Exame neurológico sem alterações sensitivas (Score: 234/234), força muscular preservada (Score: 80/80). Completou o tratamento corretamente, sem episódios reacionais e recebeu alta por cura, em 13/10/2016. IB final: 0. GIF: 0. Encontra-se em acompanhamento anual, com IB negativo. GIF: 0. Na figura 9, encontra-se a linha temporal do caso 5.

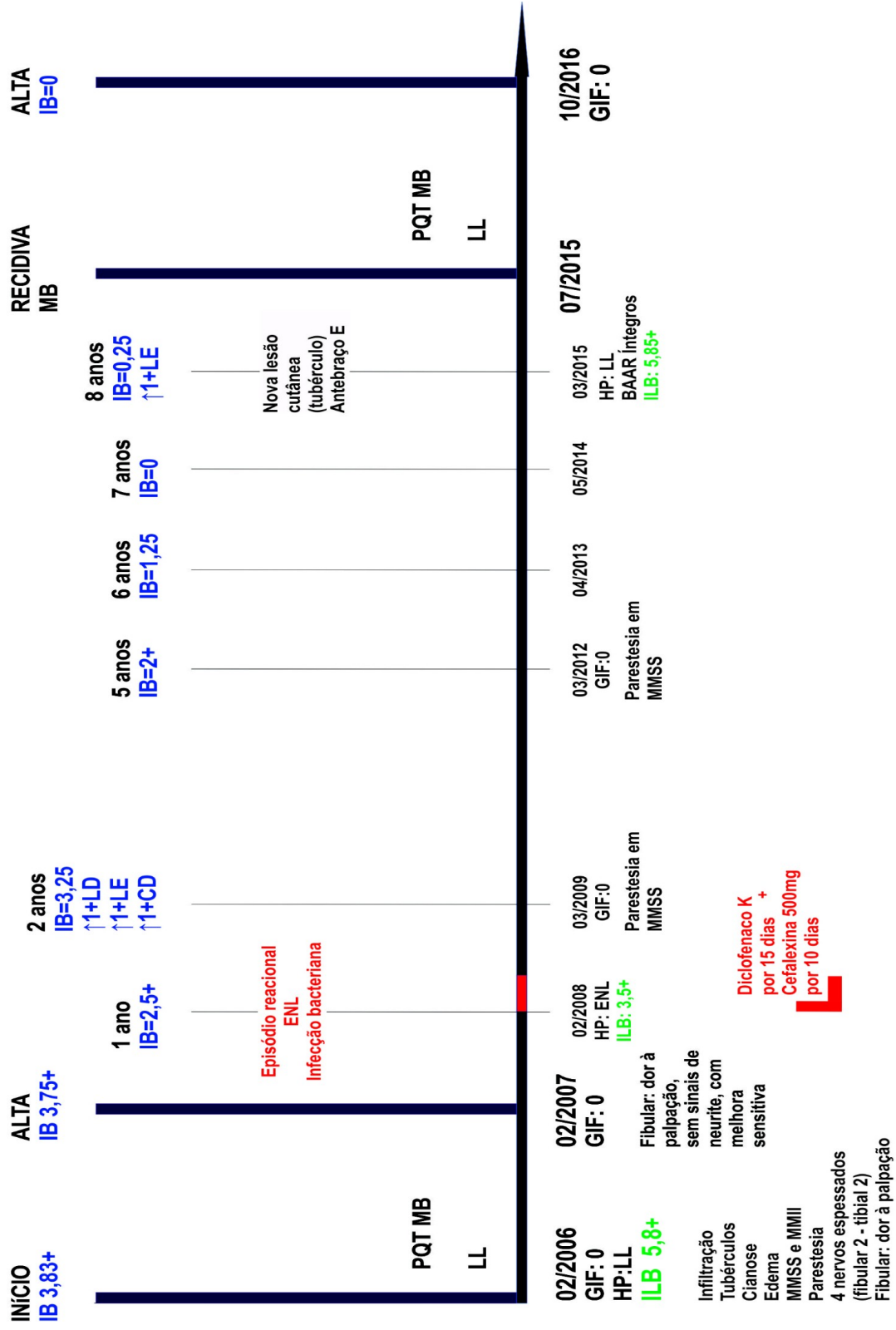


Figura 9: Variáveis clínico laboratoriais do quinto caso.
Fonte: Maia, R C. 2019.

4.6 SEXTO CASO

Paciente masculino, 18 anos na época do diagnóstico, natural do Rio de Janeiro, residente em Vila Iracema, Nova Iguaçu, com diagnóstico clínico de hanseníase *borderline borderline* (BB), confirmada pela análise histopatológica de fragmento cutâneo (ILB: 3,6) e exame baciloscópico do raspado intradérmico (IB inicial: 2,83+), em novembro de 2000. Queixava-se do surgimento de “manchas na pele” há cerca de 5 meses, com diminuição da sensibilidade, sem outros sintomas. Apresentava, ao exame, infiltração da face, cianose plantar bilateralmente e lesões maculares hipocrômicas (cerca de 6), bem delimitadas, com alteração da sensibilidade térmica, acometendo principalmente tronco e membros inferiores. Reação de Mitsuda: negativa.

O exame neurológico inicial foi normal, sem alterações sensitivas nos territórios dos principais nervos (Score: 234/234) e força muscular preservada (Score: 80/80). Alterações de sensibilidade foram constatadas apenas nas lesões cutâneas. GIF: 0. Foi tratado com 12 doses de PQT (tratamento iniciado em 03/01/2001) e teve alta por cura, após tratamento regular, sem episódios reacionais, em dezembro do mesmo ano (27/12/2001). IB final: 3,66+ (aumento em 2+ no lóbulo direito, 1+ no lóbulo esquerdo, 1+ no cotovelo esquerdo, 1+ no joelho direito e 1+ na lesão cutânea).

Na quinta dose, apresentou espessamento neural na região cervical, classificado como espessamento do nervo auricular, bilateralmente. Na décima primeira dose (30/10/2001), apresentou novo nervo espessado na região cervical. O exame neurológico realizado na ocasião, revelou espessamento e sinais de inflamação crônica do nervo transverso do pescoço, bilateralmente, com diagnóstico de neurite silenciosa. Recebeu prednisona 60 mg/dia, sendo gradualmente reduzida até junho de 2002.

Além disso, o exame neurológico evidenciou leve alteração sensitiva em mãos e pés, acometendo territórios dos nervos ulnar, tibial posterior e fibular, bilateralmente (Score: 230/234), com força muscular preservada (Score: 80/80). GIF mantido: 0. A análise histopatológica de fragmento cutâneo obtido por biópsia em 27/12/2001 foi compatível com MH em regressão, presença de BAAR . ILB: 2,7.

Em 22/07/2002, apresentou edema de membros superiores e foi encaminhado à avaliação fisioterápica, que não constatou alterações sensitivas, motoras ou do grau de incapacidade, apesar do edema.

Primeiro ano pós alta (10/12/2002), IB: 2,33+. GIF: 0. Em Fevereiro de 2003 (28/02/2003), apresentou placas eritematosas infiltradas (>20), bem delimitadas, acometendo os 4 membros, edema e cianose palmar bilateralmente. A análise histopatológica de fragmento cutâneo foi compatível com RR. ILB: 2,5. Recebeu prednisona 60 mg/dia, com redução gradual da dose, até 10/06/2003. Em 19/04/2004 (entre segundo e terceiro anos pós alta), apresentou, ao exame clínico, lesões nodulares inflamatórias compatíveis com ENL. IB: 0,33+. Recebeu talidomida 100 mg/dia por 60 dias, com remissão do quadro. A análise histopatológica de fragmento cutâneo, entretanto, foi compatível com RR, ausência de BAAR. ILB: 0. Quarto ano (14/12/2005), IB: 0. GIF: 0. Sétimo ano (03/12/2008), IB: 0. GIF: 0. Oitavo ano (05/11/2009), IB: 0. GIF: 0. Nono ano (07/06/2010), IB: 0. GIF: 0.

Em abril de 2011 (11/04/2011), no decorrer do nono ano pós alta, apresentou novas lesões cutâneas, infiltradas, com alteração de sensibilidade. O exame do raspado intradérmico foi positivo. IB: 0,5+ (aumento de 2+ em lesão cutânea). Vale ressaltar que o mesmo se encontrava negativo desde o quarto ano. A análise histopatológica do fragmento cutâneo obtido por biópsia de placa eritematosa no flanco direito mostrou infiltrado linfocitário perivascular e perineural, formando granuloma epitelióide em endoneuro (de nervo sensitivo cutâneo), ausência de BAAR. ILB: 0.

Análise histopatológica: *“O achado de granuloma intraneural pode ser visto em pacientes com MH BT, MH BB ou em reação tipo 1. A falta de bacilos, num paciente previamente multibacilar, fala a favor de reação tipo 1. Entretanto, após tanto tempo do tratamento inicial (9 anos), talvez seja melhor refazer a PQT. Conclusão: recidiva. Forma clínica BB”.*

Reação de Mitsuda: negativa. O resultado da PCR foi negativo para resistência medicamentosa. Iniciado tratamento com PQT 12 doses em 07/06/2011. IB: 0,5+. GIF: 0. A análise histopatológica de novo fragmento cutâneo realizada após o início do tratamento da recidiva (em setembro de 2011) mostrou infiltrado granulomatoso epitelióide maduro perivascular, perianexial e perineural, com presença de BAAR 2+, íntegros. ILB: 1,6. O resultado foi compatível com recidiva BB. Em 01/04/2012, entre a nona e a décima doses, apresentou RR. Recebeu prednisona 60 mg/dia, com redução gradual das doses em 3 meses e remissão do quadro. Completou o tratamento corretamente e recebeu alta por cura, em 11/06/2012. IB final: 0, GIF: 0. Na figura 10, encontra-se detalhada a linha temporal do caso 6.

4.7 SÉTIMO CASO

Paciente do sexo masculino, 24 anos na época do diagnóstico, natural da Bahia, residente na cidade do Rio de Janeiro há 5 anos, com diagnóstico clínico de hanseníase lepromatosa (LL) em reação tipo 2 (ENL), apresentando infiltração difusa, cianose palmoplantar, lesões tuberonodulares (aspecto de hansenomas) e lesões nodulares inflamatórias, dolorosas, disseminadas pelo tegumento (>20), acometendo face, tronco e membros. Queixava-se de dor e mal estar geral. Realizado exame baciloscópico do raspado intradérmico (IB: 4,0+) e biópsia cutânea, cuja análise histopatológica foi compatível com ENL (ILB: 3,5) em outubro de 2001. Reação de Mitsuda: negativa.

O exame neurológico inicial mostrou neuropatia sensitiva no território do tibial posterior (Score: 212/234), sem dor, reflexos preservados, força muscular preservada (Score: 80/80). GIF: 0.

O paciente recebeu 12 doses de PQT (início: 09/10/2001) e teve alta por cura, após tratamento regular, em outubro de 2002 (14/10/2002). IB final: 4,16+ (aumento de 1+ no CD e 2 + em lesão cutânea). Desde o primeiro mês, recebeu também talidomida 300 mg/dia, com redução progressiva até 100 mg/dia.

Na sexta dose, a reação (ENL) se exacerbou com neurite (fibular D) e novas lesões cutâneas (confirmada pela análise histopatológica: macrófagos e polimorfonucleares, BAAR+). Prednisona 60 mg foi acrescentada ao arsenal terapêutico, com redução progressiva. No momento da alta, estava em uso de talidomida 100 mg e prednisona 5 mg. GIF na alta: 0. A análise histopatológica de biópsia cutânea foi compatível com hanseníase LL em regressão. ILB: 3,5 (bacilos fragmentados e granulosos, macrófagos vacuolados circundando vasos e anexos em toda a extensão da derme e parte do tecido subcutâneo).

Quanto à medicação reacional após a alta, permaneceu em uso de talidomida até junho de 2010 (entre 7 e 8 anos), com redução ou suspensão temporária da mesma e subsequente retorno do quadro reacional, geralmente após 15 dias, tendo havido 3 intervalos maiores (entre 30 e 60 dias). Em relação à prednisona, inicialmente seu uso foi contínuo, com doses variadas na tentativa de retirada, até dezembro/2003 (2 anos e 9 meses). Após 2004, principalmente em vigência de neurite, foi utilizada em períodos de 3 a 8 meses (4 períodos), com intervalos de 12 a 18 meses até março/2008.

Antes do primeiro ano pós alta, houve 3 exacerbações do quadro reacional. Além de novas lesões cutâneas de ENL, apresentou orquite, novo episódio de neurite nos fibulares (dor, edema e espessamento dos mesmos), o que resultou em aumento do GIF: 1. IB do primeiro ano pós alta: 2,83+.

Entre o primeiro e o segundo anos, ocorreram mais 3 exacerbações do mesmo episódio reacional (reaparecimento súbito de nódulos inflamatórios com a redução da dose ou após 15 dias de suspensão da talidomida). Em maio de 2004, a piora neurológica foi evidenciada com a instalação de dor neuropática (nervo fibular direito), piora sensitiva (Score: 192/234), força muscular preservada (Score: 80/80). GIF: 1 (mantido). Medicação para dor neuropática: amitriptilina 25 mg/dia.

Nos segundo, terceiro e quarto anos pós alta, foram feitas 6 tentativas de manter a talidomida em dias alternados e 5 tentativas de suspender a medicação, todas com subsequente piora reacional e retorno à dose diária de 100 mg. No segundo ano, teve piora da dor neuropática e consequente aumento da dose de amitriptilina (50 mg/dia). IB do segundo ano: 1,83+. Terceiro ano: 1,33+. No quarto ano, o IB se tornou negativo. O GIF se manteve: 1.

A partir do quinto ano, quadros cutâneos menos exuberantes e mais caracterizados por edema, dor articular e dor neural acentuada apareciam após a redução da dose de talidomida (uso em dias alternados) ou suspensão da mesma e melhoravam com a reintrodução da medicação. O período entre a suspensão da droga e o reaparecimento dos sintomas também ficou maior: 33, 45 e 60 dias. GIF: 1. O IB, entretanto, se tornou positivo: 0,5+ (aumento em 2+ no cotovelo direito) na avaliação do sexto ano.

No sétimo ano (outubro de 2009), o paciente apresentou quadro reacional atípico após 2 meses de suspensão da talidomida: ausência de lesões cutâneas, edema, dores articulares e em trajetos de nervos (ulnar, tibial posterior, fibular), com variadas intensidades, que também melhoraram com a reintrodução de 100 mg/dia de talidomida. A avaliação neurológica no início do quadro constatou que as queixas algicas do paciente não caracterizavam neurite, nem possuíam padrão neuropático. IB: negativo, confirmado em dois exames.

No oitavo ano, o IB se tornou novamente positivo: 0,5+ (aumento em 2 + no cotovelo direito) e se negativou no exame do nono ano pós alta. Apresentava, nesse ano (2011), espessamento bilateral dos nervos ulnar, tibial posterior e fibular direito. No décimo ano, em novembro de 2012, o paciente apresentou tubérculos (2 a 5), cianose palmoplantar e edema de membros inferiores. Constatou-se, ainda, perda

da sensibilidade protetora nas mãos e nos pés, com aumento do GIF: 2. O exame do raspado intradérmico foi positivo (IB:1,25+, com 5+ no sítio de análise de lesão cutânea). O índice morfológico mostrou bacilos íntegros em grande quantidade.

No início de 2013, placas eritematosas disseminadas pelo tegumento e hiperqueratose palmar bilateral se juntaram ao quadro anteriormente descrito (tubérculos, edema, cianose). A análise histopatológica do fragmento de uma placa na região infraescapular foi compatível com recidiva MB: infiltrado granulomatoso epitelióide imaturo circundando vasos, anexos e filetes nervosos, ocupando toda a extensão da derme. ILB: 4,5. A análise histopatológica do fragmento de um nódulo na perna esquerda mostrou infiltrado granulomatoso composto por macrófagos vacuolados perivascular, perianexial e perineural. ILB: 5,7. Conclusão: recidiva LL. O resultado da PCR foi negativo para resistência medicamentosa.

O paciente recebeu novamente 12 doses de PQT, iniciada em 30/04/2013. IB inicial: 2,5+. Reação de Mitsuda: negativa. GIF inicial: 2 (lesões hipertróficas nas mãos, perda da sensibilidade protetora em mãos e pés, espessamento e dor à palpação dos nervos ulnares, tibiais posteriores e fibular direito, diminuição de sensibilidade na córnea). Na décima dose (janeiro de 2014), apresentou reação tipo 2 (ENL) com nódulos inflamatórios nos membros superiores e dorso, além de febre, mal estar geral, dor no trajeto do ulnar e dor em fisgada nas panturrilhas. A avaliação neurológica constatou neurite do ulnar esquerdo, fibulares e tibiais. Conduta: talidomida 100 mg/dia e prednisona 70 mg/dia com redução gradual. Recebeu alta por cura, após tratamento regular, em 15/04/2014. No momento da alta, não apresentava lesões cutâneas de reação. Estava em uso de talidomida 100 mg/dia e prednisona 20 mg/dia. IB final: 0. GIF final: 1 (melhora sensitiva em mãos e pés). Na figura 11, encontra-se detalhada a linha temporal do caso 7.

4.8 OITAVO CASO

Paciente do sexo masculino, 53 anos na época do diagnóstico, natural de Recife, residente em São João de Meriti há 20 anos, com diagnóstico clínico de hanseníase lepromatosa (LL), apresentando infiltração difusa, edema de extremidades, lesões tuberonodulares disseminadas pelo tegumento (>20). Queixava-se de leve diminuição da sensibilidade nas mãos e no pé esquerdo, além de epistaxe e visão turva. Realizado exame baciloscópico (IB: 3,0+) e biópsia cutânea, cuja análise histopatológica foi compatível com a forma LL (ILB: 5,9), em outubro de 2007. Teste de lepromina: negativo.

O exame neurológico inicial mostrou espessamento dos nervos radial direito, ulnares, tibial posterior esquerdo e fibulares, sem dor, com redução da sensibilidade em membros inferiores (Score: 212/234), reflexos preservados, força muscular preservada (Score: 80/80). GIF inicial: 0.

O paciente recebeu 12 doses da PQT (início:16/10/2007). No segundo mês de tratamento, apresentou quadro clínico compatível com episódio reacional tipo 2 (ENL), que se exacerbou em 3 ocasiões (quinto, oitavo e décimo segundo meses). Na décima primeira dose, apresentou edema importante no membro inferior direito. Na décima segunda, houve piora do quadro clínico, constatada pela presença de nódulos inflamatórios disseminados (>20), edema de membros inferiores, adenomegalia, artralguas além de febre e mal estar geral. Nesse momento, a análise histopatológica de fragmento de lesão cutânea foi compatível com ENL. ILB: 3,8. Foi tratado com talidomida, pentoxifilina e minociclina. Teve alta por cura, após tratamento regular, em outubro de 2008 (21/10/2008). IB final: 3,5+ (aumento em 2+ no lobo direito), com melhora parcial do quadro reacional, apresentando lesões cutâneas em involução. GIF na alta: 0.

Manteve-se em uso de talidomida, a partir da alta, até setembro de 2011. Em janeiro de 2009, além do ENL, novas lesões cutâneas (2-5), nodulares, sem sinais inflamatórios foram observadas no membro inferior esquerdo do paciente. Nos meses subsequentes, elas se tornaram mais numerosas (10-15 lesões). No primeiro ano pós alta, foi realizada biópsia de lesão cutânea, cuja análise histopatológica, em outubro de 2009, foi compatível com hanseníase LL (faixa de colágeno preservada sob epiderme retificada, infiltrado mononuclear denso na derme, raros polimorfonucleares de permeio, aglomerados de macrófagos xantomatosos com BAAR íntegros e granuloses 6+. ILB 5,9). Devido à proximidade do término do

tratamento, não foi possível diferenciar, do ponto de vista histopatológico, tratar-se de recidiva ou de hansenoma ainda em atividade. IB: 4,75+. GIF: 0.

Manteve-se a medicação reacional e coletou-se amostra para investigação de possível resistência medicamentosa através da PCR. Entretanto, uma nova análise histopatológica de biópsia cutânea realizada em janeiro de 2010 foi compatível com ENL e outra, em março do mesmo ano, com remissão da doença (aglomerados de macrófagos xantomatosos e bacilos granuloses). Clinicamente, o paciente apresentava mais de 20 lesões tuberonodulares em tronco e membros, além de nódulos inflamatórios em menor quantidade. IB do segundo ano pós alta: 4+. GIF: 0.

O paciente foi mantido em observação, com tratamento para reação tipo 2. Em setembro de 2011, houve exacerbação acentuada das lesões cutâneas: placas eritematosas, tubérculos, nódulos inflamatórios e lesões residuais. A análise histopatológica de uma nova lesão cutânea foi compatível com recidiva LL (faixa de Unna, infiltrado granulomatoso com macrófagos vacuolados ao redor de vasos e anexos, BARR 4+ íntegros e granuloses. ILB: 3,85). O resultado da PCR foi negativo para resistência medicamentosa,

O paciente recebeu novamente 12 doses de PQT, com início em 06/12/2011. IB inicial: 2,5+. Reação de Mitsuda: negativa. GIF: 0. Durante o tratamento, permaneceu em uso de talidomida para controle do ENL. Recebeu alta por cura, após tratamento regular, em 26/11/2012. No momento da alta, ainda apresentava lesões cutâneas de reação e estava em uso de talidomida 100 mg/dia. IB final: 1,75+. GIF final: 0. O quadro reacional permaneceu, em menor intensidade, até 2015 (segundo ano pós alta). Na figura 12, encontra-se detalhada a linha temporal do caso 8.

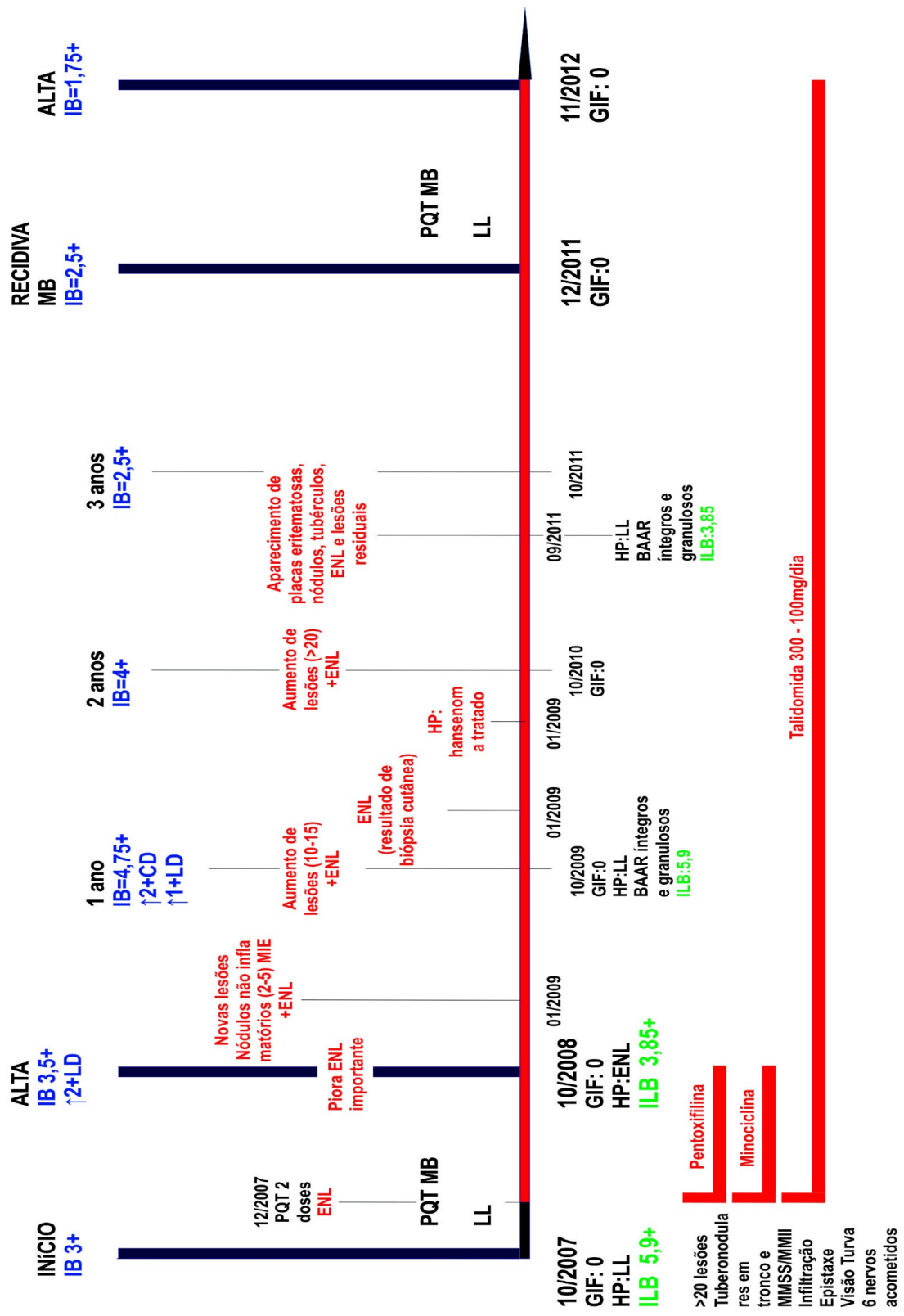


Figura 12: Variáveis clínico laboratoriais do oitavo caso.
Fonte: Maia, R C. 2019.

Nas tabelas a seguir, estão dispostas as características clínico laboratoriais dos casos estudados (Tabela 4), os índices baciloscópicos ao longo do acompanhamento de cada caso (Tabela 5) e características relevantes para o diagnóstico da recidiva (Tabela 6).

Tabela 4: Características clínico laboratoriais dos pacientes de recidiva do ASA

Pacientes								
Variáveis	1	2	3	4	5	6	7	8
Sexo	M	F	M	F	M	M	M	M
Idade	31	46	37	40	26	18	24	53
Data do diagnóstico	26/02/04	07/10/04	13/11/02	12/11/00	08/02/06	03/01/01	09/10/01	16/10/07
Forma Clínica do diagnóstico	LL	BL	LL	LL	LL	BB	LL	LL
IB inicial	4.16	4.00	4.00	4.00	3.83	2.83	4.00	3.00
IB final	3.83	1.00	3.66	3.66	3.75	3.66	4.16	3.50
Reação durante o tratamento	RR	RR	Não	ENL	Não	Neurite	ENL Neurite	ENL
Reação após a alta	RR/ Neurite	RR/ Neurite	Não	ENL Neurite	ENL	RR	ENL Neurite	ENL
Data da recidiva	27/07/10	19/05/11	04/03/15	26/01/15	04/03/15	07/06/11	14/5/13	5/12/11
Lesões cutâneas em atividade	Não	Não	Placas com eritema	Placas com eritema	Lesões tuberosas	Placas Máculas	Placas Lesões tuberosas	Placas Lesões tuberosas
Forma clínica na recidiva	NC	NC	BL	BL	LL	BB	LL	LL
IB inicial na recidiva	1.25	0.50	2.50	2.25	0.25	0.50	2.50	2.50
IB final na recidiva	0.75	0	2.00	NR	0	0	0	1.75

Legenda: NC = Não Classificado; NR = Não Realizado.

Fonte: Maia RC. 2019.

Tabela 5: Índices baciloscópicos dos oito pacientes no diagnóstico, no final da PQT e no período de seguimento até a recidiva

IB Casos	PQT início	PQT final	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos
1	4.16	3.83	3.50	2.25	1.50	0.75	1.25							
2	4.00	1.00	0	0	0	0	0	0,50						
3	4.00	3.66	3.66	0	0	0	1.00	0	0	0	0	1.00	2.50	
4	4.00	3.66	3.33	0	0	0.33	x	x	0.50	x	x	x	x	2,25
5	3.83	3.75	2.50	3.25	x	x	2.00	1.25	0	0.25				
6	2.83	3.66	2.33	0.33	x	0	0	0	0	0	0.5			
7	4.00	4.16	2.83	1.83	1.33	0	0	0.5	0	0.5	0	1.25	2.50	
8	3.00	3.50	4.75	4.00	2.50									

Legenda: x = faltou à consulta de avaliação anual.

Fonte: Maia R C. 2019.

Tabela 6: Principais fatores de risco e características potencialmente relacionadas à recidiva, detectados entre os casos relatados.

Características / Pacientes do estudo	1	2	3	4	5	6	7	8
Novas lesões cutâneas	-	-	x	x	x	x	x	x
Neurite	x	x	-	x	-	x	x	-
Dor neuropática	-	x	-	-	-	-	x	-
Aumento do GIF	-	x	-	-	-	-	x	-
Deformidades visíveis após a alta	-	x	-	-	-	-	x	-
RR ou Neurite durante o tratamento, de início tardio	x	x	-	-	-	x	-	-
RR com mais de 1 episódio ou com exacerbação	x	x	-	-	-	x	-	-
RR de difícil manejo por mais de 3 anos	x	-	-	-	-	-	-	-
ENL durante o tratamento, início precoce	-	-	-	x	-	-	x	x
ENL de difícil manejo por mais de 3 anos	-	-	-	x	-	-	x	x
Ausência de reações durante a PQT	-	-	x	-	x	-	-	-
Análise histopatológica decisiva p/ diagnóstico recidiva	-	-	-	-	x	x	-	-
IB inicial ≥ 4	x	x	x	x	x	-	x	-
IB final > 3	x	-	x	x	x	x	x	x
IB final $>$ IB inicial	-	-	-	-	x	x	x	x
Bacilos íntegros ao final da PQT	-	-	x	-	-	-	x	-
Aumento do IB após a alta (sem prévia negatificação)	x	-	-	-	x	-	-	x
Positivização do IB	-	x	x	x	x	x	x	-
Oscilações do IB no seguimento após a alta	-	-	x	x	x	-	x	x
Orquite	-	-	x	-	-	-	x	-
Epistaxe	x	-	x	-	-	-	-	x
Dores articulares	x	-	x	-	-	-	x	-
Acometimento ocular	-	x	-	x	-	-	-	x

X Presente; - Ausente

Fonte: Maia R C. 2019.

5 DISCUSSÃO

Embora o tratamento poliquimioterápico seja universalmente utilizado com sucesso, a existência de casos de recidiva ainda é um tema preocupante na hanseníase. Nesse estudo, descrevemos detalhadamente a evolução clínica de 8 pacientes com diagnóstico de recidiva em uma coorte de pacientes multibacilares, acompanhados por mais de 10 anos.

Chama atenção a variedade de eventos clínicos e laboratoriais, assim como os diferentes critérios que permitiram definir o diagnóstico. Isso pode justificar os diferentes dados na literatura em relação às taxas de recidiva nesses pacientes.

Ocorreram 8 casos de recidiva da hanseníase, entre 712 pacientes tratados com 12 doses da PQT entre janeiro de 1998 e junho de 2017, no Ambulatório Souza Araújo da Fiocruz, RJ. Esses casos totalizaram 1,12% (taxa bruta) de recidiva em 19 anos e 5 meses. Embora não se possa fazer comparações mais acuradas com as taxas de recidiva pessoas-ano, a magnitude, por nós observada, foi baixa e menor do que a taxa bruta de até 5% em 5 anos, aceita como razoável pela OMS (OMS, 2000; Diniz *et al.*, 2009). Este baixo número de casos se deve, provavelmente, ao fato de que nosso estudo foi conduzido em um centro de referência, com acompanhamento meticuloso dos pacientes, por meio de exames clínico laboratoriais sistematizados.

Os casos que descrevemos apresentaram características epidemiológicas semelhantes às encontradas em outros estudos, com maior número de pacientes do sexo masculino, em idade economicamente produtiva, com formas avançadas da doença, em direção ao polo lepromatoso (Diniz *et al.*, 2009; Ferreira *et al.*, 2012).

Dentre os pacientes que apresentaram recidiva em nosso estudo, verificamos que 75% pertenciam ao sexo masculino. Outros relatos também encontraram perfil semelhante: Jamet e Ji (1995) descreveram um total de 7 casos de recidiva, todos em homens. Haldar e colaboradores (2003) encontraram 78 casos do sexo masculino, entre 128 pacientes que recidivaram. Shen e colaboradores (2006) descreveram 5 casos de recidiva entre 1989 e 2000, sendo 4 homens e uma mulher (Jamet & Ji, 1995; Haldar *et al.*, 2003; Shen *et al.*, 2006). Essa predominância do gênero masculino pode ser explicada, em parte, por um conjunto de características socioeconômicas, culturais e hormonais. Apesar da grande inserção das mulheres no mercado de trabalho nas últimas décadas, este ainda concentra o maior

percentual de indivíduos do sexo masculino, sobretudo entre as classes menos privilegiadas. Assim, uma possibilidade é que os homens sejam mais expostos ao bacilo ou, como já observado na introdução desta dissertação, as mulheres sejam hormonalmente protegidas, enquanto o perfil hormonal masculino os torna mais suscetíveis à infecção e ao desenvolvimento das formas polares lepromatosas. A maior frequência das formas LL entre os homens, por nós observada, reforça também a hipótese de que as mulheres procuram auxílio médico mais precocemente, possibilitando o diagnóstico e o tratamento da doença em fases iniciais, resultando, assim, em menor número de recidivas.

Alguns estudos relataram que o maior número de recidivas ocorreu entre 41 e 50 anos (Ramu, 1995; Nair & Mathew, 2017). Neste estudo, a idade mínima encontrada no diagnóstico da recidiva foi 27 anos e a máxima, 56, sendo que 4 pacientes tinham mais de 45 anos e a média encontrada foi de 42,5 anos. Nossos dados estão, portanto, de acordo com os da literatura e reforçam a hipótese de que a multiplicação lenta do *M. leprae* interfira no aparecimento mais tardio dos sinais e sintomas da recidiva, o que leva, conseqüentemente, à maior frequência do diagnóstico em adultos de meia idade.

As recidivas foram por nós constatadas entre 3 e 12 anos após a alta. Farjado e colaboradores (2009) relataram que as recidivas multibacilares ocorreram a partir de 5 anos do início da PQT (Farjado *et al.*, 2009). Dentre os nossos casos relatados, 7 recidivas ocorreram a partir do quinto ano da data de início do tratamento, em conformidade com os dados da literatura. Outros estudos verificaram que os pacientes multibacilares recidivaram, em média, 9 anos após a alta (OMS, 1994; Ramu, 1995). Em nosso estudo, 4 pacientes recidivaram após 9 anos da alta da PQT e os outros 4, em menos de 9 anos. A média de tempo entre a alta medicamentosa e a recidiva foi de 8,12 anos, o que, possivelmente, se deve ao seguimento meticuloso de cada paciente, possibilitando diagnósticos precoces.

Resultados diferentes, entretanto, foram encontrados no estudo realizado por Prabu e colaboradores (2015), no qual 72% das recidivas ocorreram nos 3 primeiros anos e 95%, dentro de 5 anos. No estudo realizado por Dogra e colaboradores em 2013, todas as recidivas ocorreram em até 3 anos. Alguns autores relatam que, se a recidiva não se manifestar em até 5 anos, a chance de ocorrência, após esse período, é considerada irrisória (Kumar *et al.*, 2013; Dogra *et al.*, 2013; Prabu *et al.*, 2015). Esses dados diferem dos números que encontramos: dentre 8 pacientes, apenas 2 (primeiro e oitavo casos) recidivaram até o quinto ano. Acreditamos que,

em nosso estudo, as recidivas mais tardias se devam realmente à multiplicação de bacilos persistentes ou à reinfecção, possibilidade que não pode ser descartada em nosso país, sobretudo em áreas de alta endemicidade, como a Baixada Fluminense, local de residência dos pacientes estudados.

Quanto às formas clínicas, a recidiva ocorre, em maior frequência, nos pacientes inicialmente BL ou LL (Jamet & Ji, 1995). Neste estudo, a forma LL foi observada em maior número no diagnóstico da hanseníase e as formas *borderlines*, no momento da recidiva. Embora a forma clínica da recidiva, no segundo caso, não tenha sido classificada, o aumento do IB somado à presença de granuloma e ausência de BAAR no tecido cutâneo (revelado pela análise histopatológica) falam a favor da forma *borderline* da doença. Nossos dados estão em conformidade com os resultados encontrados por outros pesquisadores, que relataram a predominância das formas *borderlines* na recidiva (Opromolla, 2000; Diniz *et al.*, 2009).

De fato, a instabilidade clínica e imunológica observada nas formas *borderlines* pode contribuir para o fenômeno da recidiva, uma vez que esses pacientes possuem o sistema imune (tanto o inato, quanto o adaptativo) mais suscetíveis a mudanças. Da forma BT à BL há uma diminuição gradual da resposta imune, inversamente proporcional ao aumento da carga bacilar. Este perfil pode ser permissivo ao aparecimento da recidiva, especialmente em conjunto com outras comorbidades (infecções virais, fúngicas, entre outras).

Por outro lado, admitindo que as formas multibacilares avançadas são as que possuem maior risco de recidiva, alguns autores apontam que a elevada carga bacilar encontrada nesses pacientes é, de fato, o maior fator de risco associado, principalmente quando o IB inicial é $\geq 4,0$ e o IB final $> 3,0$ (Oliveira, 1997; Ji, 2001; Gelber *et al.*, 2004; Norman *et al.*, 2004). Em nosso trabalho, observamos um perfil semelhante ao descrito por esses autores, visto que, dentre os 8 pacientes aqui relatados, 5 tinham IB inicial $\geq 4,0$ e apresentaram IB final $>3,0$. Os resultados do nosso estudo corroboram, portanto, o fato de que a população de bacilos persistentes é diretamente proporcional à carga bacilar inicial e predispõe à recidiva.

Uma vez que até 16% dos pacientes MB são potencialmente portadores de bacilos persistentes, constatados pelo crescimento em patas de camundongos timectomizados (Shetty *et al.*, 2010), e aqueles com IB inicial $\geq 4,0$ e final $>3,0$ estão sabidamente sob maior risco de recidiva (JI, 2001; Gelber *et al.*, 2004), acreditamos que esses pacientes devam ter acompanhamento meticuloso desde o início da PQT até, pelo menos, 5 anos subsequentes à alta. Questionamos, ainda, a viabilidade e o

benefício da possível instituição de 24 doses da PQT para esses pacientes específicos.

Além disso, Segundo Ji (2001), os pacientes com alta carga bacilar também tem maior chance de desenvolver episódios reacionais durante a PQT (Ji, 2001). Sendo assim, a ausência de episódios reacionais, nesses pacientes, é considerada preocupante, pois indica falha do sistema imunológico em ativar mecanismos capazes de eliminar os bacilos configurando, portanto, fator de risco para recidiva. Observamos este fato nos pacientes do terceiro e do quinto casos. Por outro lado, como já relatado por Nery e colaboradores (1998), reações tardias, persistentes e pouco responsivas às medicações preconizadas são as que mais se relacionam ao risco de recidiva (Nery *et al.*, 1998). Esse fato pode estar relacionado à maior presença de bacilos persistentes em pacientes com RR ou neurite de início tardio, com mais de 1 episódio reacional ou exacerbação do mesmo (Ji, 2001; Shetty *et al.*, 2010).

De fato, em nosso estudo, 2 pacientes de recidiva apresentaram RR de instalação tardia (nos últimos meses de PQT ou logo após a alta), com vários episódios de grande intensidade e curso prolongado, por até 4 anos após o término da PQT. Os episódios de ENL, ao contrário, foram caracterizados, em 3 dos nossos pacientes de recidiva, pela instalação precoce dos quadros (no diagnóstico ou após o primeiro mês), sendo também de difícil manejo, com episódios subintrantes e que se prolongaram por até 10 anos após a alta.

Não foram observadas, em nosso estudo, divergências entre os diagnósticos clínicos e histopatológicos quanto às formas iniciais da hanseníase, mas de fato foram constatadas, em relação aos episódios reacionais. No primeiro caso, o diagnóstico clínico de um episódio de ENL foi diferente do histopatológico, que concluiu RR. No quarto caso, uma reação tipo 2 clinicamente apresentada como eritema multiforme, não foi corroborada pela análise histopatológica de ENL. No sexto caso, um episódio reacional com diagnóstico clínico de ENL teve a conclusão histopatológica de RR.

Essas divergências podem ser explicadas pelo polimorfismo lesional dos episódios reacionais, observados principalmente em pacientes BL. Lesões de reação tipo 2, além dos nódulos inflamatórios do ENL, podem ter aspecto de eritema multiforme ou apresentações atípicas, paniculite símile, vesiculosas, áreas difusas de eritema ou ainda manifestações unicamente extracutâneas. Por outro lado, lesões de RR podem se apresentar como pápulas ou pequenas placas

disseminadas, que podem assumir aspecto ENL símile. (Nery *et al.*, 2006). Esses dados reforçam nossa visão de que, embora a clínica seja fundamental, a análise histopatológica pode ser uma ferramenta de grande utilidade para auxiliar o clínico no diagnóstico final da recidiva e na escolha da melhor conduta terapêutica.

A pesquisa de resistência medicamentosa foi realizada através da técnica da PCR para amplificação do DNA bacteriano e sequenciamento de aminoácidos para análise de possíveis mutações em regiões específicas. Sabe-se que mutações no gene *folP1* do *M. leprae* resultam em resistência à dapsona. Mutações no gene *rpoB* são responsáveis pela resistência à rifampicina e mutações nos genes *gyrA* e *gyrB* são correlacionadas com resistência às fluoroquinolonas (Scollard *et al.*, 2006).

Em nosso estudo, nenhum dos pacientes apresentou mutações nos genes pesquisados para resistência à rifampicina, dapsona e ofloxacina. Entretanto, é possível que haja outras mutações relacionadas à resistência em locais ainda não identificados. Além disso, a resistência à clofazimina não é testada no Brasil. Vale ressaltar que os pacientes incluídos no estudo nunca haviam recebido qualquer tipo de tratamento para hanseníase. De fato, dois pacientes do serviço apresentaram recidiva com resistência comprovada à rifampicina, após diversos tratamentos prévios, incluindo monoterapia e, portanto, não corresponderam aos critérios de inclusão em nosso estudo.

Em relação às características peculiares de cada caso, a dificuldade encontrada no diagnóstico da recidiva é certamente um dos aspectos mais relevantes. No primeiro caso, a ausência de lesões cutâneas dificultou a conclusão de que a doença estava, novamente, em atividade. A evidência clínica de neurite, constatada no sexto ano após a alta, levou à suspeição de recidiva. O aumento do IB em 2+ (critério vigente no momento) confirmou a existência de multiplicação bacilar. Vale ressaltar que a confirmação através do IB só foi possível porque o exame do raspado intradérmico foi realizado no início, no final do tratamento e a cada ano, após a alta da poliquimioterapia.

O aumento do IB em 1+, depois de ter se tornado negativo, já foi usado como critério auxiliar para o diagnóstico de recidiva por outros autores (Oliveira, 1997; Shaw *et al.*, 2003). Segundo estudo publicado por Kaimal e Thapa, em 2009, o aumento no IB de até 1+ deve ser considerado como evidência de apoio para diagnosticar a recidiva em pacientes que, anteriormente, haviam se tornado negativos, ou apresentavam uma tendência à queda do IB após a alta (Kaimal & Thappa, 2009). Em nosso estudo, a importância do IB no diagnóstico da recidiva se

deu especialmente na interpretação de seus valores em diversos momentos da história de cada paciente, e não como parâmetro estático ou por si só definidor do direcionamento da conduta.

A partir de 2017, a OMS passou a considerar que a neurite, mesmo sem lesões cutâneas, é critério diagnóstico para recidiva multibacilar (OMS, 2017). O tempo de ocorrência da neurite no caso relatado, após 5 anos, certamente fortalece o diagnóstico de recidiva. O tratamento com mais 12 doses de PQT e corticoterapia proporcionou melhora da sensibilidade, mas manteve o GIF: 1. No estudo realizado por Shetty e colaboradores (2010), os resultados mostraram que o corticoide associado à PQT foi pouco eficaz na prevenção ou reversão de danos neurológicos, motores e sensitivos. Os autores apontam a necessidade de outros medicamentos imunomoduladores ou pesquisas direcionadas à modificação no protocolo de tratamento corticoterápico (Shetty *et al.*, 2010).

No segundo caso por nós estudado, também sem lesões cutâneas em atividade, um conjunto de parâmetros foi utilizado: aumento do IB 1+ em 2 sítios após 4 anos negativos, neurite aguda evidenciada no nervo fibular superficial esquerdo (após mais de 5 anos da alta), anestesia palmoplantar, espessamento e dor espontânea dos ulnares e fibulares, deformidade visível (“pé caído”) com aumento do GIF e acometimento ocular. Além disso, a análise histopatológica da biópsia de fragmento de pele “aparentemente normal” sobre o nervo fibular biopsiado, revelou infiltrado granulomatoso e foi compatível com RR. Embora a paciente não apresentasse lesões cutâneas evidentes, a presença de granulomas após 5 anos da alta, fala a favor de doença em atividade, provavelmente no espectro *borderline*.

Ainda com relação ao segundo caso, a piora do GIF no primeiro ano pós alta (de 0 para 1) com aparecimento de dor no trajeto dos fibulares, novos troncos nervosos espessados e com função sensitiva alterada, segundo alguns autores, este caso já poderia ser considerado suspeito de recidiva (OMS, 2017). Por outro lado, estudo desenvolvido por Croft e colaboradores (2003) demonstrou que 65% dos casos multibacilares que iniciaram o tratamento com função sensitiva ou motora alteradas em pelo menos 1 nervo, apresentaram novos danos neurológicos durante o tratamento ou em até 1 ano após a alta da poliquimioterapia. Este fato, já esperado, não estaria portanto, relacionado à recidiva (Croft *et al.*, 2003).

O paciente apresentou, no entanto, novos danos neurológicos importantes após a alta e posterior evolução para deformidade visível (“pé caído”) após 5 anos

com dor neuropática. Acreditamos que a possibilidade de recidiva ou da necessidade de retratamento, ainda que precoce (1 ano após a alta), em casos semelhantes, deva ser cuidadosamente avaliada pelos profissionais de saúde, devido ao potencial incapacitante a ela associado. Esses parâmetros no entanto, ainda precisam ser melhor definidos. Novos estudos são necessários para a compreensão do real valor preditivo do aumento do GIF e da dor neuropática no diagnóstico da recidiva, bem como do potencial benefício associado ao retratamento precoce. Nesse sentido, a OMS afirma que a análise dos diversos mecanismos subjacentes à lesão neurológica e a implementação de melhores ferramentas clínicas para prevenção, diagnóstico e reabilitação dos pacientes estão entre as prioridades das pesquisas em hanseníase (OMS, 2018).

No terceiro caso, o diagnóstico da recidiva foi feito após o reaparecimento de lesões cutâneas, compatíveis com hanseníase BL ativa, além do aumento significativo do IB no décimo primeiro ano pós alta. Nesse momento, o diagnóstico não deixava dúvidas de que, realmente, se tratava de um caso de recidiva. No entanto, alguns pontos importantes podem ser observados. No quinto ano, houve aumento do IB (2+ em um sítio) e o mesmo aconteceu no décimo ano pós alta. Em princípio, nesses dois momentos, o critério laboratorial para o diagnóstico da recidiva estaria preenchido. Por outro lado, a ausência de lesões cutâneas, neurite ou qualquer outro sinal clínico, especialmente no quinto ano, levou ao receio da conclusão diagnóstica precipitada de recidiva. A oscilação do IB, em pacientes MB após a alta, já foi relatada (Oliveira,1997). Este parâmetro pode ser um fator preditivo para a recidiva, mas deve ser melhor avaliado em futuras pesquisas e observá-lo, sobretudo nos pacientes que não recidivaram, nos parece de grande importância.

A ocorrência de orquite durante os segundo, terceiro e sétimo anos, acompanhada de edema testicular e de membros inferiores, embora não configure, classicamente, episódio reacional, já foi relatada em quadros de reação tipo 2 (Nery *et al.*, 2006). A possibilidade de um paciente hiporrespondedor, com alta carga bacilar, ter apresentado episódio reacional frustrado, atípico, deve ser considerada. Analisando a hanseníase sob a perspectiva de doença sistêmica, não são raros os relatos de manifestações extracutâneas que acometem os testículos (localizados em região com temperaturas favoráveis à multiplicação bacilar) além de olhos, orofaringe, tireoide, mucosa oral, glândulas salivares, entre outros.

As manifestações do envolvimento das gônadas pelo *M. leprae*, particularmente dos testículos, já foram amplamente estudadas, ao longo de mais de 8 décadas. Alguns autores relataram que, em 50% dos pacientes com a forma lepromatosa da doença, houve acometimento testicular com quadros de orquite, ginecomastia, disfunção erétil, infertilidade e osteoporose, sendo esta última preocupante, devido ao risco aumentado de fraturas, deformidades e incapacidades (Foss & Motta, 2012). O tratamento do hipogonadismo pode ser indicado para determinados pacientes, uma vez que a terapia com testosterona está associada à melhora dos marcadores clínicos e inflamatórios (Leal & Foss 2009).

Apesar disso, o acometimento das gônadas (e suas consequências), nos pacientes de hanseníase, é pouco valorizado (ou pouco conhecido) pelos especialistas, tanto no diagnóstico da doença, quanto durante a PQT e, menos ainda, na suspeita de recidiva (Foss & Motta, 2012). Acreditamos que a valorização de queixas como a orquite deva levar o profissional de saúde à investigação aprofundada, por meio de exames clínico laboratoriais, preferencialmente em parceria com o urologista ou o endocrinologista. Assim, a relação entre a orquite e a hanseníase em atividade poderá ser estabelecida ou, ao contrário, outra etiologia ser identificada sendo que, em ambos os casos, o paciente será beneficiado pela conduta mais acertiva.

Nesse mesmo caso, a presença de bacilos íntegros na linfa, observados no IB ao final do primeiro tratamento, pode levar à suspeição de recorrência da doença, o que de fato aconteceu. Contudo, a presença de 3,3% de bacilos viáveis no momento da alta após 12 doses de PQT já foi constatada em pacientes MB com elevada carga bacilar inicial (Ebenezer *et al.*, 2004). Em 2010, pesquisadores observaram a existência de bacilos viáveis (confirmada pela multiplicação no coxim plantar de ratos) em 16% de todos os pacientes MB após 6 meses da alta terapêutica com 12 doses (Shetty *et al.*, 2010). Segundo Shen e colaboradores (2015), esses bacilos, apesar de viáveis, podem ser persistentes, com baixa atividade metabólica (Shen *et al.*, 2015). Como a taxa de recidiva após a PQT é baixa (em geral, menor que 1%), a presença de tais bacilos viáveis não se correlaciona com um alto risco de recidiva. De qualquer forma, esses pacientes devem ter um seguimento cuidadoso após a alta.

No quarto caso, o diagnóstico da recidiva ocorreu no décimo segundo ano após a alta, também devido ao aparecimento de novas lesões cutâneas e aumento do IB. O caso chama atenção pela intensidade e número de episódios reacionais

durante a PQT e após a alta. Ocorreram 4 episódios do tipo 2, com 8 exacerbações no decorrer de 7 anos. Nesse período, a paciente apresentou aumento do IB em 2 momentos (quarto e sexto anos) após prévia negatificação do mesmo. Esse fato serviu como sinal de alerta para suspeição de recidiva e a necessidade de um seguimento mais próximo. Entretanto, o IB, quando em vigência de estado reacional, pode ter resultados mais elevados, diferentes do esperado.

Durante o tratamento, a paciente permaneceu em uso prolongado de medicações anti reacionais com possíveis efeitos colaterais importantes, em especial a corticoterapia. Medidas preventivas (como albendazol, para prevenir a *estrongiloidíase* disseminada, reposição de cálcio e alendronato, para prevenção de osteoporose), além do monitoramento cuidadoso da paciente em relação à glicemia, pressão arterial e demais efeitos adversos possíveis, foram necessários. No entanto, o uso bem indicado e monitorado do corticoide concomitante à PQT da hanseníase, não é considerado fator de risco para a recidiva. Corroborando nossa apreciação, no estudo realizado por Croft e colaboradores em 2003, concluiu-se que o corticoide associado ao tratamento não exerce efeito negativo na resolução dos granulomas, nem no processo de morte e eliminação dos bacilos (Croft *et al.*, 2003).

A continuidade do seu uso após a alta da PQT, entretanto, requer medidas de acompanhamento ainda mais rigorosas, pois pode levar o paciente ao estado de imunossupressão e maior suscetibilidade a diversas infecções oportunistas. Di Luca e colaboradores relataram, em 2013, 8 casos de co-infecção de hanseníase e outras doenças negligenciadas, como leishmaniose tegumentar americana (LTA), esporotricose e criptococose (Di Luca *et al.*, 2013). A influência da corticoterapia prolongada após o término da PQT em casos de recidiva também não foi ainda devidamente estabelecida. A pesquisa de novos medicamentos antirreacionais, que possam ser utilizados em protocolos seguros na rede pública de saúde, se faz necessária para o adequado manejo clínico dos pacientes.

O quinto caso tem como elemento importante a biópsia cutânea como ferramenta auxiliar no diagnóstico da recidiva. A positividade do IB em 0,25+ (com aumento de 1+ em único sítio) foi pouco expressiva, assim como o número de novas lesões cutâneas de hanseníase ativas (2-3 tubérculos). A análise histopatológica de fragmento de lesão cutânea revelou a existência de multiplicação bacilar, com presença de bacilos íntegros e aumento exuberante do ILB: 5.85, confirmando a recidiva na forma LL.

Esse fato mostra que a análise histopatológica, em alguns casos, é capaz de detectar a multiplicação bacilar mais precocemente que o exame baciloscópico do raspado intradérmico (Sharma *et al.*, 1999). Sua relevância deve ser considerada no acompanhamento de pacientes MB que possuam conhecidos fatores de risco para recidiva (como IB inicial ≥ 4 e IB final > 3), preferencialmente de forma sistematizada (como no terceiro e quinto anos após a alta) e sempre que houver suspeita de recidiva.

Ainda em relação ao quinto caso, as positivamente prévias do IB serviram como alerta em 2009 e em 2011. Talvez esta oscilação novamente possa sugerir que esses casos devam ser ativamente acompanhados. Também não houve piora neurológica, ao contrário, o paciente teve melhora sensitiva após o primeiro tratamento e a manteve, até o momento da recidiva.

O paciente BB, do sexto relato, em princípio, teve uma história bastante clássica: recebeu corretamente a PQT, teve melhora clínica e laboratorial e reaparecimento de lesões cutâneas de hanseníase após a alta por cura. A recidiva foi confirmada, no decorrer do sexto ano, pela positividade do IB com aumento de 2+ em 1 sítio e pela análise histopatológica. Vale ressaltar que, por ser uma forma clínica bastante instável, os achados histopatológicos foram interpretados com cautela, por patologista experiente do serviço. Outro aspecto a ser mencionado: o IB final foi maior que o inicial no primeiro tratamento, o que pode ter sido em consequência da lesão escolhida para o exame baciloscópico ou o primeiro sinal de alerta para a recidiva.

O paciente do sétimo caso teve uma história bastante complexa. A necessidade de novo tratamento foi estabelecida mediante diversos critérios como: aparecimento de novas lesões cutâneas compatíveis com doença em atividade, reação de longa duração e de difícil controle durante 10 anos, piora neurológica e do GIF, além do aumento do índice baciloscópico. Uma análise sob olhar retrospectivo, aponta possibilidades do diagnóstico da recidiva no sexto e no oitavo anos, dois momentos de positividade do IB após prévia negatividade.

Apesar da possibilidade de oscilação com aumento do IB em vigência de estado reacional, pode-se avaliar a intensidade dessa reação, que foi repleta de episódios subintrantes (antes e após o quinto ano), apresentações atípicas e uso contínuo de talidomida por 10 anos. Uma reação com tais características, por si só, suscita a hipótese de recidiva. É possível que a análise histopatológica de fragmento cutâneo pudesse ter auxiliado a investigação da recidiva previamente. Esse olhar

crítico, entretanto, só foi possível neste momento, sob a luz do conhecimento atual de características da recidiva.

Vale ressaltar que o reconhecimento, pelos profissionais de saúde, dos casos em que a recidiva da hanseníase se manifesta precisamente através de episódios reacionais (e portanto, foge ao conceito clássico de diferenciação entre “reação” e “recidiva”) é de suma importância para que não se prolongue o reinício da PQT, evitando que pacientes permaneçam demasiadamente expostos aos efeitos colaterais da corticoterapia e da talidomida.

O aspecto que diferencia o oitavo caso dos demais se relaciona ao menor tempo de recorrência da doença, no terceiro ano após a alta. Alguns autores acreditam que recidivas precoces podem ser, na verdade, reações hansênicas (muito frequentes nos 2 primeiros anos) ou consequência de irregularidade terapêutica. Outra possibilidade relatada é a reativação de lesões quiescentes, não identificadas previamente (Gidhar *et al.*, 2000).

O paciente em questão havia realizado tratamento regular e apresentava lesões cutâneas em involução no momento da alta. Um episódio de ENL ocorreu no segundo mês de PQT e se manteve após o término do tratamento. O aparecimento insidioso de novas lesões cutâneas com características clínicas e histopatológicas compatíveis com atividade da doença confirmaram o diagnóstico de recidiva. Por outro lado, a precocidade do reaparecimento das lesões neste paciente, segundo diretrizes do MS, poderia indicar a classificação do caso como insuficiência terapêutica, situação não considerada recidiva. Neste caso, logo após o término das 12 doses, o paciente deve receber novo ciclo do tratamento, totalizando 24 doses da PQT (MS, 2017).

Esperamos que nosso trabalho chame atenção para o reconhecimento dos fatores de risco já amplamente estudados e de características pouco observadas em relação à recidiva da hanseníase, em especial quando se manifestam em outros órgãos e sistemas, que não a pele e nervos periféricos. Caminhamos, portanto, no mesmo sentido das diretrizes da OMS e do MS, que almejam encontrar ferramentas confiáveis para o diagnóstico precoce dos casos de recidiva, que possam ser aplicados na rede pública de saúde. Ao partilhar nossas experiências provenientes de um centro de referência, onde o acompanhamento dos pacientes é feito por tempo prolongado e com grande minuciosidade, esperamos contribuir para que diagnósticos ainda mais precoces do que os apresentados em nossos relatos, sejam possíveis.

Dessa forma, antes que a recidiva se manifeste com exuberância clínica, sua identificação em momentos anteriores pode ser viável, através da análise crítica do contexto de toda a história do paciente e não apenas das características observadas isoladamente, no breve período da consulta. Novas ferramentas de registro de dados clínico laboratoriais dos pacientes, a cada consulta e ao longo dos anos, são necessárias. Elas devem ser construídas para permitir o raciocínio num contexto amplo, porém de forma simples e de manejo prático, sendo portanto viáveis para implementação na rede pública de saúde.

Consideramos, assim, que a descrição detalhada dos casos diagnosticados de recidiva no centro de referência vem ajudar, significativamente, os profissionais de saúde das unidades básicas a suspeitar e investigar os casos corretamente.

6 CONCLUSÕES

- Quando analisada sob a perspectiva de doença sistêmica, a hanseníase revela características que tem sido pouco valorizadas, provavelmente úteis no seu diagnóstico inicial e no diagnóstico da recidiva;
- A recidiva pode se manifestar como neurite, sem lesões cutâneas, o que dificulta o seu diagnóstico. Essa forma é classificada como MB pela OMS, devido ao seu grande potencial incapacitante;
- Pioras neurológicas podem ocorrer durante o tratamento e após a alta, não relacionadas à recidiva, por processos contínuos de danos neurais cicatriciais;
- A análise histopatológica de fragmentos cutâneos ou de nervos obtidos por biópsia é uma ferramenta auxiliar importante no diagnóstico da recidiva;
- No diagnóstico da recidiva, o IB se revelou um parâmetro útil, mas nem sempre fidedigno e, possivelmente, melhor interpretado dentro do contexto de cada caso;
- A hipótese de que alguns dos primeiros sinais e sintomas da recidiva possam se manifestar através de acometimento visual, orquite, epistaxe, dor lombar, entre outros, poderá ser investigada em futuras pesquisas;
- O diagnóstico essencialmente clínico da recidiva é possível, mas outros parâmetros devem ser pesquisados e definidos;
- Por se tratar de estudo de série de casos, as características observadas não tem significância estatística. Futuras pesquisas, com metodologias apropriadas, devem ser realizadas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alford PL, Lee DR, Binhazim AA, Hubbard GB, Matherne CM. Naturally acquired leprosy in two wild-born Chimpanzees. *Lab Anim Sci.* 1996;46(3):341-346.

Ali MK, Thorat DM, Subramanian M, Parthasarathy G, Selvaraj U, Prabhakar V. A study on trend of relapse in leprosy and factors influencing relapse. *Indian J Lepr.* 2005;77(2):105-115.

Andrade ARC, Lehman LF, Schreuder PAM, Fuzikawa PL (ed). *Como reconhecer e tratar reações hansênicas.* 2a ed. Belo Horizonte: Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; 2007.

Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(3):373-382.

Bang PD, Suzuki K, Phuong le T, Chu TM, Ishii N, Khang TH. Evaluation of polymerase chain reaction-based detection of *Mycobacterium leprae* for the diagnosis of leprosy. *J Dermatol.* 2009;36(5):269-276.

Barbieri RR, Manta FSN, Moreira SJM, Sales AM, Nery JAC, Nascimento LPR, Hacker MA, Pacheco AG, Machado AM, Sarno EN, Moraes MO. Quantitative polymerase chain reaction in paucibacillary leprosy diagnosis: A follow-up study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(3).

Beck-Bleumink, M. Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: Experience in the leprosy control programme of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Centre (ALERT) in Ethiopia; practical difficulties with diagnosing relapses; operational procedures and criteria for diagnosing relapses. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992;60(3):421-435.

Bjorvatn B, Barnetson RS, Kronvall G, Zubler RH, Lambert PH. Immune complexes and complement hypercatabolism in patients with leprosy. *Clin Exp Immunol.* 1976;26(3):388-396.

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

Brennan PJ. The microbiology of *Mycobacterium leprae*: Reflections on major developments and those responsible for them. *Int J Lepr.* 1994;62(4):594-598.

Brito M de F, Ximenes R A, Gallo ME. O retratamento por recidiva em hanseníase. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2005;80(3): 255-260. Acesso em 20/02/2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scieloOrg/php/articleXML.php?lang=pt&pid=S0365-05962005000300005>.

Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet.* 2004;363: 1209-1219.

Browne SG. Indeterminate leprosy. *Int J Dermatol.* 1985;24(9):555-559.

Bührer-Sékula S, Cunha MG, Foss NT, Oskam L, Faber WR, Klatser PR. Dipstick assay to identify leprosy patients who have an increased risk of relapse. *Trop Med Int Health.* 2001;6(4):317-323.

Bührer-Sékula, S. Sorologia PGL-I na hanseníase. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2008; 41(2):3-5. Acesso em: 25/04/2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822008000700002>.

- Cambau E, Perani E, Guillemin I, Jamet P, Ji B. Multidrug-resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in *Mycobacterium leprae*. *Lancet*. 1997;349(9045):103-104.
- Cardoso CC, Pereira AC, Marques CS, Moraes MO. Leprosy susceptibility: genetic variations regulate innate and adaptive immunity, and disease outcome. *Future Microbiology*. 2011;6(5):533-549.
- Cellona RV, Balagon MVF, dela Cruz EC, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP, Topolski R, Gelber RH, Walsh DS. Long-term efficacy of 2 year WHO multiple drug therapy in multibacillary leprosy patients. *Int. J. Lepr*. 2003;71(4):308-319.
- Cho SN, Cellona RV, Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Balagon MV, Abalos RM, Tan EV, Walsh GP, Kim JD, Brennan PJ. Detection of phenolic glycolipid I of *Mycobacterium leprae* in sera from leprosy patients before and after start of multidrug therapy. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(1):138-142.
- Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, Honoré N, Garnier T, Churcher C, Harris D, *et al*. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*. 2001;409(6823):1007-1011.
- Croft RP, Nicholls P, Steyerberg E, Richardus J, Withington GS, Smith W. A clinical prediction rule for nerve function impairment in leprosy patients - Revisited after 5 years of follow-up. *Lepr Review*. 2003;74(1):35-41.
- Da Silva Rocha A, Cunha Md, Diniz LM, Salgado C, Aires MA, Nery JA, Gallo EN, Miranda A, Magnanini MM, Matsuoka M, Sarno EN, Suffys PN, de Oliveira ML. Drug and multidrug resistance among *Mycobacterium leprae* isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):1912-1917.
- Davison AR, Kooij R, Wainwright J. Classification of leprosy. Application of the Madrid classification of various forms of leprosy. *Int J Lepr*. 1960;28:113-25.
- Desikan KV, Sundaresh P, Tulasidas I, Rao PV. An 8–12 year follow-up of highly bacillated Indian leprosy patients treated with WHO multi-drug therapy. *Lepr Rev*. 2008;79(3):303-310.
- Di Luca DG, De Andrade PJ, Sales AM, Menezes VM, Galhardo MC, Pimentel MI, Lyra MR, Nery JAC. Superposition of leprosy and other neglected tropical diseases in the state of Rio de Janeiro: a case series report. *Lepr Rev*. 2013;84(4):302-307.
- Diniz ML, Moreira MV, Puppim MA, Oliveira MLW. Estudo retrospectivo de recidiva da hanseníase no Estado do Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(4):420-424.
- Dogra S, Kumaran MS, Narang T, Radotra BD, Kumar B. Clinical characteristics and outcome in multibacillary (MB) leprosy patients treated with 12 months WHO MDT-MBR: a retrospective analysis of 730 patients from a leprosy clinic at a tertiary care hospital of Northern India. *Lepr Rev*. 2013;84(1):65-75.
- Düppre NC, Camacho LAB, Sales AM, Illarramendi X, Nery JAC, Sampaio EP, Sarno EN, Bühner-Sékula S. Impact of PGL-I Seropositivity on the Protective Effect of BCG Vaccination among Leprosy Contacts: A Cohort Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2012; 6(6):1711.
- Ebenezer GJ, Daniel S, Norman G, Job CK. Are viable *Mycobacterium leprae* present in lepromatous patients after completion of 12 months' and 24 months' multi-drug therapy? *Ind J Lepr*. 2004;76(3):199-206.

Esquenazi D, Alvim IM, Pinheiro RO, Oliveira EB, Moreira LO, Sarno EN, Nery JAC. Correlation between Central Memory T Cell Expression and Proinflammatory Cytokine Production with Clinical Presentation of Multibacillary Leprosy Relapse. *PLoS One*. 2015;19;10(5):e0127416. Acesso em 20/06/2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4437650/>.

Farjado TT, Villahermosa L, Pardillo FEF, Abalos RM, Burgos J, Dela Cruz E, Gelber RH. A comparative clinical trial in multibacillary leprosy with long-term relapse rates of four different multidrug regimens. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(2):330-334.

Ferreira SM, Ignotti E, Gamba MA. Clinical and laboratory characteristics in the retreatment of leprosy relapse. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(3):573-581.

Fleury RN. Difficulties in the use of the Ridley and Jopling classification - a morphological analysis. *Hansenol Int*. 1989;14(2):101-106.

Foss NT, Motta ACF. Leprosy, a neglected disease that causes a wide variety of clinical conditions in tropical countries. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2012;107:28-33.

Foss NT, Souza CS, Goulart IMB, Gonçalves HS, Virmond M. Hanseníase: Episódios Reacionais. Projeto Diretrizes. 2003. Acesso em 28/04/2018. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/hanseníase-episodios-reacionais.pdf.

Gallo MEN, Sampaio EP, Nery JAC, Moraes MO, Antunes SLG, Pessolani MCV, Sarno EN. Hanseníase: Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Imunológicos. Em: Coura, JR (ed.) *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*, Rio de Janeiro, RJ: Ed. Guanabara Koogan; 2005:1383-1394.

Ganapati R, Bulchand HO, Pai VV, Kingsley S, Revankar CR. Relapsing multibacillary leprosy-a new dimension to transmission in urban areas. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2001;69(2):114-115.

Garbino JA, Jardim MMR, Marques Jr W, Antunes SL, Soares CT, Heise CO et al. Hanseníase Neural Primária-Revisão Sistemática. 1a ed. Projeto Diretrizes. Brasília: AMB/CFM; 2011. 26p.

Garbino JA, Marques W Jr, Barreto JA, Heise CO, Rodrigues MM, Antunes SL, Soares CT, Floriano MC, Nery JA, Trindade MA, Carvalho NB, Andrada NC, Barreira AA, Virmond M da C. Primary neural leprosy: systematic review. *Arq Neuro psiquiatr*. 2013;71(6):397-404.

Gebre S, Saunderson P, Byass P. Relapses after fixed duration multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Lep Rev*. 2000; 71: 325-331.

Gelber RH, Balagon MVF, Cellona RV. The Relapse Rate in MB Leprosy Patients Treated with 2-Years of WHO-MDT is Not Low. *Int J Lepr*. 2004;72(4):493-500.

Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. *Lep Rev*. 2000; 71(2):144-153.

Grugni A, Nadkarni NJ, Kini MS, Mehta VR. Relapses in paucibacillary leprosy after MDT - a clinical study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1990;58(1):19-24.

Guerrero-Guerrero MI, Muvdi-Arenas S, León-Franco CI. Relapses in multibacillary leprosy patients: A retrospective cohort of 11 years in Colombia. *Lep Review*. 2012;83:247-260.

Gupta UD, Katoch K, Singh HB, Natrajan M, Katoch VM. Persister Studies in Leprosy Patients after Multi-Drug Treatment. *Int J Lepr*. 2005;73(2):100-104.

- Gupta UD, Katoch VM. Understanding the phenomenon of persistence in mycobacterial infections. *Indian J Lepr.* 1997;69(4):385-393.
- Haldar A, Mahapatra BS, Mundle M, Haldar S, Saha AK. A study of relapse after MDT in a district in West Bengal, India. *Indian J Lepr.* 2003;75(1):1-8.
- Heukelbach J, André Chichava O, de Oliveira AR, Häfner K, Walther F, de Alencar CH, Ramos AN Jr, Ferreira AC, Ariza L. Interruption and defaulting of multidrug therapy against leprosy: population-based study in Brazil's Savannah Region. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(5):e1031.
- Illarramendi X, Oliveira MLW, Sales AM, Nery JAC, Sarno EN. Considerations on clinical trials of leprosy treatment: need of novel drug combinations. *Clin. Invest.* 2013;3(7):617-635.
- Jamet P, Ji B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1995;63(2):195-201.
- Jardim MR, Antunes SL, Santos AR, Nascimento OJ, Nery JA, Sales AM, Illarramendi X, Duppre N, Chimelli L, Sampaio EP, Sarno EP. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. *J Neurol.* 2003;250(7):806-809.
- Ji, B. Does there exist a subgroup of MB patients at greater risk of relapse after MDT? *Lepr Rev.* 2001;72(1):3-7.
- Job, CK. Pathology of leprosy. In: Hastings RS, Opromolla DVA, editors. *Leprosy*, 2nd ed, Philadelphia, Churchill Livingstone. 1994; p.190-233.
- Jopling, WH. *Handbook of Leprosy*, 2nd edition, London: William Heinemann Medical Books. 1978, 139p
- Jurado F, Rodriguez O, Novales J, Navarrete G, Rodriguez M. Lucio's leprosy: a clinical and therapeutic challenge. *Clin Dermatol.* 2015;33(1):66-78.
- Kaimal S, Thappa DM. Relapse in leprosy. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(2), 126–135.
- Katoch VM. Microbiological aspects of relapse in leprosy. *Indian J Lepr.* 1995; 67(1):85-98.
- Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *The New Engl J Medicine.* 2000; 343(10):702-9.
- Kliozé AM, Ramos-Caro FA. Visceral leprosy. *International J Dermatology.* 2000;39(9):641-58.
- Krutzik SR, Tan B, Li H, Ochoa MT, Liu PT, Sharfstein SE, Graeber TG, Sieling PA, Liu YJ, Rea TH, Bloom BR, Modlin RL. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat Med.* 2005;11(6):653-60.
- Kumar A, Girdhar A, K Girdhar B. Pattern of bacillary clearance in MB leprosy. *Acta Leprologica.* 2003;12(3):123-128.
- Kumar A, Girdhar A, K Girdhar B. Risk of developing disability in pre and post-multidrug therapy treatment among multibacillary leprosy: Agra MB Cohort study. *M J Open.* 2012;361.
- Kumar A, Girdhar A, K Girdhar B. Twelve months fixed duration WHO multidrug therapy for multibacillary leprosy: incidence of relapses in Agra field based cohort study. *Indian J Med Res.* 2013;138(4):536-40.

- Kumar B, Kaur I, Dogra S, Kumaran MS. Pure neuritic leprosy in India: an appraisal. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2004;72(3):284-90.
- Kumar SK, Reddy BS, Ratnakar C. Correlation of skin and nerve histopathology in leprosy. *Lepr Rev.* 1996;67(2):119-125.
- Leal AMO, Foss NT. Endocrine dysfunction in leprosy. *Eur J Clin Microbiol.* 2009;28: 1-7.
- Leal AMO, Magalhaes PKR, Souza CS, Foss NT. Adrenocortical hormones and interleukin patterns in leprosy. *Parasite Immunol.* 2003;25:457-461.
- Leal AMO, Magalhaes PKR, Souza CS, Foss NT. Pituitary-gonadal hormones and interleukin patterns in leprosy. *Trop Med Int Health.* 2006;11:1416-1421.
- Li H, Hu LF, Huang WB, Liu GC, Yuan LC, Jin Z, Li X, Li JL, Yang ZM. Risk of relapse in leprosy after fixed-duration multidrug therapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1997;65(2):238-45.
- Liu H, Prugnolle F, Manica A, Balloux F. A geographically explicit genetic model of worldwide human-settlement history. *Am J Hum Genet.* 2006;79:230-237.
- Lockwood DN, Lucas SB, Desikan KV, Ebenezer G, Suneetha S, Nicholls P. The histological diagnosis of leprosy type 1 reactions: Identification of key variables and an analysis of the process of histological diagnosis. *J Clin Pathol.* 2008;61:595-600.
- Lockwood DN, Sarno E, Smith WC. Classifying leprosy patients - searching for the perfect solution? *Lepr Rev.* 2007;78:317-320.
- Lockwood DN, Saunderson PR. Nerve damage in leprosy: a continuing challenge to scientists, clinicians and service providers. *Int Health.* 2012;4(2):77-85.
- Lyde CB. Pregnancy in patients with Hansen disease. *Arch Dermatol.* 1997;133(5):623-627.
- Maghanoy A, Mallari I, Balagon M, Saunderson P. Relapse study in smear positive multibacillary (MB) leprosy after 1 year WHO-multi-drug therapy (MDT) in Cebu, Philippines. *Lepr Rev.* 2011;82(1):65-69.
- Marques CS, Brito-de-Souza VN, Guerreiro LT, Martins JH, Amaral EP, Cardoso CC, Dias-Batista IM, Silva WL, Nery JA, Medeiros P, Gigliotti P, Campanelli AP, Virmond M, Sarno EN, Mira MT, Lana FC, Caffarena ER, Pacheco AG, Pereira AC, Moraes MO. Toll-like receptor 1 N248S single-nucleotide polymorphism is associated with leprosy risk and regulates immune activation during mycobacterial infection. *J Infect Dis.* 2013;208(1):120-129.
- Martinez AN, Lahiri R, Pittman TL, Scollard D, Truman R, Moraes MO, Williams DL, et al. Molecular Determination of *Mycobacterium leprae* Viability by Use of RealTime PCR. *J Clin Microbiol.* 2009;47(7): 2124-2130.
- Martinez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(4):1-8.
- Massone C, Belachew WA, Schettini A. Histopathology of the lepromatous skin biopsy. *Clin Dermatol.* 2015;33(1):38-45.
- Massone C, Talhari C, Ribeiro-Rodrigues R, Sindeaux RH, Mira MT, Talhari S, Naafs B. Leprosy and HIV coinfection: a critical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;(6):701-710.

Menezes VM, Nery JA, Sales AM, Miranda A, Galhardo MC, Bastos FI, Sarno EN, Hacker MA. Epidemiological and clinical patterns of 92 patients co-infected with HIV and *Mycobacterium leprae* from Rio de Janeiro State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108(2):63-70.

Menezes VM, Sales AM, Illarramendi X, Miranda A, Gonçalves Morgado M, Gutierrez-Galhardo MC, Sarno EN, Nery JAC. Leprosy reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series of a Brazilian cohort. *AIDS.* 2009;23(5):641-643.

Ministério da Saúde, Brasil. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília, 2002. Acesso em: 19/09/2018. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseniase.pdf.

Ministério da Saúde, Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral de Hanseníase e outras Doenças em Eliminação. Nota Informativa nº 51 sobre recidiva, insuficiência, falência e resistência medicamentosa na hanseníase de 15 de outubro de 2015.

Ministério da Saúde, Brasil. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública. Manual técnico-operacional, Brasília, 2016. Acesso em: 23/01/2018. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Manual_de_Diretrizes_Eliminacao_Hanseniase.pdf.

Ministério da Saúde, Brasil. Guia Prático sobre a Hanseníase. Brasília, 2017. Acesso em: 12/06/2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseniase-WEB.pdf>.

Ministério da Saúde, Brasil. Sistema de Informações de Agravos de Notificação; Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. Hanseníase – Brasil (2017). Acesso em 30/11/2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?hanseniase/hantfbr17.def>

Miranda AM, Antunes SL, Nery JA, Sales AM, Pereira MJ, Sarno EN. Erythema multiforme in leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(1):34-42.

Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborght PR, Pacheco AG. Genetics of host response in leprosy. *Leprosy Rev.* 2006;77(3):189-202.

Naafs B. Bangkok Workshop on Leprosy Research. Treatment of reactions and nerve damage. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996;64:21-28.

Nair SP, Mathew R. Relapse in Leprosy in Post-elimination Phase: Scenario from a Tertiary Care Center in South India. *Indian J Lepr.* 2017;89:119-125.

Nery JAC, Vieira LMM, Matos HJ, Gallo MEN, Sarno EN. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop.* 1998;40:363-370.

Nery JAC, Sales AM, Illarramendi X, Duppre NC, Jardim MR, Machado AM. Contribution to diagnosis and management of reactional states: a practical approach. *An Bras Dermatol.* 2006;81(4):367-375.

Nery JAC, Bernardes FF, Quintanilha J, Machado AM, Oliveira SSC, Sales AM. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *An Bras Dermatol.* 2013;88(5):787-792.

Norman G, Joseph G, Richard J. Relapses in Multibacillary Patients Treated with Multi-drug Therapy until Smear Negativity: Findings after Twenty Years. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2004;72(1):1-7

Oliveira ML. A cura da hanseníase x Magnitude das recidivas. *An Bras Dermatol.* 1997;72:63-69.

- Oliveira ML, Pierro AP, Silveira PA, Campos MM, Vilela MF. Relapse of lepromatous leprosy after WHO/MDT with rapid bacterial growth. *Lepr Rev.* 2002;73(4):386-388.
- Opromolla DVAO, Editor. *Noções de Hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr Reynaldo Quagliato; 2000.
- Opromolla PA, Martelli ACC. 2005. Terminology related to Hansen's disease. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 80(3):293-294.
- Organização Mundial de Saúde. World Health Organization. *Chemotherapy of Leprosy for Control Programmes*. Technical Report Series 675. Geneva; 1982.
- Organização Mundial de Saúde. World Health Organization. Leprosy Unit. Risk of relapse in leprosy, 1st document. Geneva; 1994. Acesso em 25/03/2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/61868>.
- Organização Mundial de Saúde. World Health Organization. Expert committee on leprosy. Technical Report Series 874, 7th report. Geneva; 1998.
- Organização Mundial de Saúde. World Health Organization. Department of Communicable Disease Prevention, Control and Eradication. *Guide to eliminate leprosy as a public health problem*. 1ª ed. Geneva; 2000.
- Organização Mundial de Saúde. World Health Organization. Department of Control of Neglected Tropical Diseases. *Global leprosy strategy 2016-2020. Accelerating towards a leprosy-free world. Monitoring and Evaluation Guide*. New Delhi; 2017.
- Organização Mundial de Saúde. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*. Global leprosy update, 2017: reducing the disease burden due to leprosy. 2018;93(35):445-456.
- Organização Mundial de Saúde. World Health Organization. Department of Control of Neglected Tropical Diseases. *Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy*. New Delhi; 2018.
- Pandian TD, Sithambaram M, Bharathi R, Ramu G. A study of relapse in non lepromatous and intermediate groups of leprosy. *Ind J Lepr.* 1985;57(1):149-158.
- Parkash O, Singh BP. Advances in proteomics of *Mycobacterium leprae*. *Scand. J Immunol.* 2012;75(4):369-378.
- Pattyn SR, Husser JA, Baquillon G, Maiga M, Jamet P. Evaluation of five treatment regimens, using either dapsone monotherapy or several doses of rifampicin in the treatment of paucibacillary leprosy. *Lepr Rev.* 1990;61(2):151-156.
- Pimentel MI, Nery JA, Borges E, Gonçalves RR, Sarno EN. Impairments in multibacillary leprosy; a study from Brazil. *Lepr Rev.* 2004;75(2):143-52.
- Pinheiro RO, Schmitz V, Silva BJA, Dias AA, Junqueira BS, Barbosa MGM, Esquenazi D, Pessolani MCV, Sarno EN. Innate Immune Responses in Leprosy. *Frontiers in Immunology.* 2018;9, 518pp.
- Pinto PGR. The stigma of sin. *Physis: Revista de Saúde Coletiva.* 1995;5(1):131-144.
- Pontes ARB, Almeida MGC, Xavier Marília Brasil, Quaresma JAS, Yassui EA. Detecção do DNA de *Mycobacterium leprae* em secreção nasal. *Rev. Bras. Enferm.* 2008;61:734-737.

- Prabu R, Manickam P, Mahalingam VN, Jayasree P, Selvaraj V, Mehendale SM. Relapse and deformity among 2177 leprosy patients released from treatment with MDT between 2005 and 2010 in South India: A retrospective cohort study. *Lepr Rev.* 2015;86(4):345-355.
- Ramanathan VD. The pathophysiology of the complement system in leprosy. *Indian J Lepr.* 1991; 63(34):418-434.
- Ramu G. Clinical features and diagnosis of relapses in leprosy. *Indian J Lepr.* 1995;67(1):45-59.
- Rao PN, Suneetha S. Pure neuritic leprosy: Current status and relevance. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(3):252-261.
- Rao PS. A study on non-adherence to MDT among leprosy patients. *Ind J. Lepr.* 2008;80(2):149-154.
- Rao TD, Rao PR. Serum immune complexes in erythema nodosum leprosum reactions of leprosy. *Indian J Lepr.* 1988;60(2):189-195.
- Ridley DS. Indeterminate leprosy. *Lepr Rev.* 1974;45(2):95-97.
- Ridley DS. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. *Bulletin of the World Health Organization.* 1974;51(5):451-465.
- Ridley DS, Jopling, WH. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;34:255-273.
- Roche PW, Britton WJ, Failbus SS, Neupane KD, Theuvenet WJ. Serological monitoring of the response to chemotherapy in leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993;61(1):35-43.
- Rotberg A. A Teoria Etiopatogenética da Hanseníase “Fator N/ Margem Hansen-anérgica” em seu 50º Aniversário e Exclusão da Origem Brasileira. *Rev Saúde Pública.* 1989;23(2):175-176.
- Sadhu S, Mitra DK. Emerging Concepts of Adaptive Immunity in Leprosy. *Front Immunol.* 2018;9:604.
- Sales AM, Campos DP, Hacker MA, Nery JAC, Düppre NC, Rangel E, Sarno EN, Penna MLF. Progression of leprosy disability after discharge: is multidrug therapy enough? *Trop Med Int Health.* 2013;18(9):1145-1153.
- Sampaio EP, Sarno EN. Expression and cytokine secretion in the states of immune reactivation in leprosy. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31(1):69-76.
- Sampaio LH, Sousa AL, Barcelos MC, Reed SG, Stefani MM, Duthie MS. 2012. Evaluation of various cytokines elicited during antigen-specific recall as potential risk indicators for the differential development of leprosy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(7):1443-1451.
- Santos C, Faria L, Menezes R F. Contrapontos da história da hanseníase no Brasil: cenários de estigma e confinamento. *Revista Brasileira de Estudos de População.* 2008;25(1):167-190.
- Santos LN, da Silva PH, Alvim IM, Nery JA, Lara FA, Sarno EN, Esquenazi D. Role of T_{EFFECTOR/MEMORY} Cells, TBX21 Gene Expression and T-Cell Homing Receptor on Type 1 Reaction in Borderline Lepromatous Leprosy Patients. *PLoS One.* 2016; 11(10):e0164543.
- Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JAC. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol.* 1991;84(1):103-108.

- Scollard DM. Inside the skin: the local immune and inflammatory milieu in leprosy. *Am J Trop Med Hyg.* 1991;44(2):17-23.
- Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl J, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(2):338-381.
- Scollard DM. The biology of nerve injury in leprosy. *Lepr Rev.* 2008;79(3):242-253.
- Sengupta U. Immunological aspects of relapse in leprosy. *Indian J Lepr.* 1995;67(1):81-83.
- Sharma A, Sharma VK, Rajwanshi A, Das A, Kaur I, Kumar B. 1999. Presence of *M. leprae* in tissues in slit skin smear negative multibacillary (MB) patients after WHO-MBR. *Lepr Rev.* 70(3):281-286.
- Shaw IN, Christian M, Jesudasan K, Kurian N, Rao GS. Effectiveness of multidrug therapy in multibacillary leprosy: a long-term follow-up of 34 multibacillary leprosy patients treated with multidrug regimens till skin smear negativity. *Lepr Rev.* 2003;74(2):141-147.
- Shen J, Liu M, Zhang J, Su W, Ding G. Relapse in MB leprosy patients treated with 24 months old MDT in South West China: a short report. *Lepr Rev.* 2006;77:219-224.
- Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacillus into footpads of mice. *J. Exp. Med.* 1960;112(3):445-454.
- Shepard CC. Leprosy today. *N Engl J Med.* 1982;307(26):1640-1641.
- Shetty VP, Suchitra K, Uplekar MW, Antia NH. Higher incidence of viable *Mycobacterium leprae* within the nerve as compared to skin among multibacillary leprosy patients released from multidrug therapy. *Lepr Rev.* 1997;68(2):131-138.
- Shetty VP, Wakade AV, Ghate SD, Pai VV, Ganapati RR, Antia NH. Clinical, histopathological and bacteriological study of 52 referral MB cases relapsing after MDT. *Lepr Rev.* 2005;76(3):241-252.
- Shetty VP, Khambati FA, Ghate SD, Capadia GD, Pai VV, Ganapati R. The effect of corticosteroids usage on bacterial killing, clearance and nerve damage in leprosy; part 3 – study of two comparable groups of 100 multibacillary (MB) patients each, treated with MDT + steroids vs MDT alone, assessed at 6 months post-release from 12 months MDT. *Lepr. Rev.* 2010;81(1):41-58.
- Silva PHL, Santos LN, Mendes MA, Nery JAC, Sarno EN, Esquenazi D. Involvement of TNF-Producing CD8(+) Effector Memory T Cells with Immunopathogenesis of Erythema Nodosum Leprosum in Leprosy Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(2):377-385.
- Talhari C, Talhari S, Penna GO. Clinical aspects of leprosy. *Clin Dermatol.* 2015; 33(1):26-37.
- Talhari S, Neves RG. Doenças Sexualmente Transmissíveis – Manifestações Cutâneas Associadas à AIDS. Lorena: Manaus, 2002.
- Talhari S, Neves RG, Penna GO, Oliveira ML. Hanseníase. 4 ed. Manaus: Gráfica Tropical 2006;10:128-132.
- Trautman JR. Epidemiological aspects of hansen's disease. *Bulletin of New York Academy Medicine.* 1984;60(1):722-731.
- Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J, Paniz-Mondolfi A, Kapopoulou A, Brisse S, Scollard DM, Gillis TP, Cole ST. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(17):1626-1633.

Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DN. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(6):350-360.

Van Brakel WH, Kist P, Noble S, O'Toole L. Relapses after multidrug therapy for leprosy: a preliminary report of 22 cases in west Nepal. *Lepr Rev.* 1989;60(1):45-50.

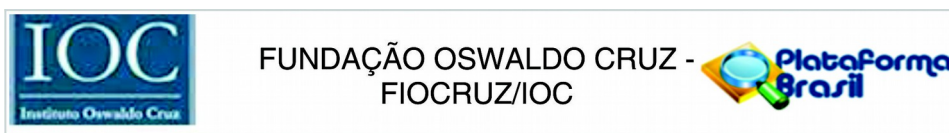
Van Brakel WH. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. *Lepr Rev.* 2000;71:146-53.
Waters MF. Relapse allowing various types 0 MDT therapy in MB leprosy. *Lepr Rev.* 1995;66(1):3.

Williams DL, Gillis TP. Molecular detection of drug resistance in *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev.* 2004; 75(2):118-30.

Wu Q, Yin Y, Zhang L, Chen X, Yu Y, Li Z, Yu H, Lu C, Feng S, Li X, Huo W, Ye G. A study on a possibility of predicting early relapse in leprosy using a ND-O-BSA based ELISA. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2002; 70(1):1-8.

8 ANEXO

8.1 Parecer Consubstanciado do CEP/IOC/FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da incidência da recidiva na coorte de pacientes de hanseníase tratados com 12 doses do tratamento poli quimioterápico no Ambulatório Souza Araújo em até 18 meses de 1998 a 2016

Pesquisador: José Augusto da Costa Nery

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 86568618.1.0000.5248

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.590.831

Apresentação do Projeto:

Estudo de Coorte retrospectivo de pacientes tratados no ASA com 12 doses de PQT e que apresentaram recorrência da doença no período de 1998 a 2016. Serão coletados dados epidemiológicos (idade, gênero, procedência), clínicos (forma clínica da doença, estados reacionais, grau de incapacidade física, presença de comorbidades) e laboratoriais (IB, análise histopatológica, ILB, hemograma, bioquímica, resistência medicamentosa a alguma das principais drogas do esquema poliquimioterápico detectada através da análise do PCR de biópsia) de todos os pacientes que foram diagnosticados com hanseníase multibacilar e tratados com 12 doses de PQT no Ambulatório Souza Araújo (ASA), que se encontram no Banco de Dados do serviço.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar a incidência da recidiva em uma coorte retrospectiva de pacientes com hanseníase multibacilar tratados com 12 doses de poliquimioterapia.

Objetivos Secundários:

1 – Correlacionar os Índices Baciloscópicos (IB) inicial e final do primeiro tratamento com os IB inicial e final do tratamento da recidiva;

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.040-360
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 **Fax:** (21)2561-4815 **E-mail:** cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -
FIOCRUZ/IOC



Continuação do Parecer: 2.590.831

- 2 - Avaliar a resistência medicamentosa às seguintes drogas: Rifampicina, Dapsona e Ofloxacina;
- 3 - Correlacionar os índices logarítmicos de biópsia (ILB) inicial e final do primeiro tratamento e da recidiva;
- 4 - Descrever a forma clínica dos casos através do exame histopatológico no início do primeiro tratamento e na recidiva;
- 5 - Avaliar o grau de incapacidade física no início do primeiro tratamento e na recidiva;
- 6 - Inferir a frequência de estados reacionais entre o primeiro e o segundo tratamentos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O pesquisador menciona que o projeto não apresenta riscos uma vez que, pela metodologia apresentada, as informações utilizadas serão apenas aquelas contidas nos prontuários e que se encontram no Banco de Dados do serviço. Não serão mencionadas quaisquer informações identificáveis dos pacientes.

Benefícios:

Espera-se que os resultados obtidos a partir da presente análise incrementem as ferramentas para o diagnóstico precoce da recidiva, assim como a instituição da melhor conduta terapêutica o mais breve possível, contribuindo para enfraquecer o potencial de transmissão da doença dentro do SUS e, possivelmente, em âmbito global. Espera-se também contribuir para a redução das taxas de recorrência da doença e reduzir o número de pacientes com grau 2 de incapacidade física.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante para a saúde pública, pois, apesar da grande queda na prevalência dos casos no mundo com a poliquimioterapia, a doença ainda é um problema de saúde pública no Brasil. O diagnóstico tardio tem como consequência o aparecimento de deformidades, algumas vezes incapacitantes, o que leva muitas vezes ao afastamento das atividades laborais, fortalecimento do estigma e da discriminação

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1- Folha de rosto:

Assinada pelo co-orientador, mas sem carimbo. E assinada e carimbada pela instituição proponente.

2- Carta de anuência:

Assinada pela chefia do Lab. de Hanseníase do IOC/FIOCRUZ.

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)
Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfioacruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.590.831

3-TCLE:

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte, no qual as informações dos pacientes se encontram no Banco de Dados do Ambulatório Souza Araújo e que todos os pacientes tratados no referido ambulatório, assinam um termo padrão de consentimento do uso de suas informações.

Recomendações:

1- No estudo haverá uso de dados secundários,(prontuários, banco de dados), portanto, deverá ser corrigido na folha de rosto, onde a pesquisadora coloca que não haverá uso de dados secundários.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP FIOCRUZ/IOC), em sua 237ª Reunião Ordinária, realizada em 10.04.2018, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1104004.pdf	30/03/2018 22:26:29		Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao.pdf	30/03/2018 22:25:27	José Augusto da Costa Nery	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	30/03/2018 22:24:42	José Augusto da Costa Nery	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	loc.pdf	30/03/2018 22:13:53	José Augusto da Costa Nery	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	30/03/2018 22:07:04	José Augusto da Costa Nery	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	30/03/2018 22:04:52	José Augusto da Costa Nery	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)
Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -
FIOCRUZ/IOC



Continuação do Parecer: 2.590.831

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 10 de Abril de 2018

Assinado por:
José Henrique da Silva Pilotto
(Coordenador)

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.040-360
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 **Fax:** (21)2561-4815 **E-mail:** cepfiocruz@ioc.fiocruz.br

Página 04 de 04