



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**TELMA RODRIGUES SANTOS DA PAIXÃO**

**PERFIL CLÍNICO ASSOCIADO ÀS  
REAÇÕES HANSÊNICAS E INCAPACIDADE FÍSICA**

Aracaju – SE

2014

**TELMA RODRIGUES SANTOS DA PAIXÃO**

**PERFIL CLÍNICO ASSOCIADO ÀS  
REAÇÕES HANSÊNICAS E INCAPACIDADE FÍSICA**

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina, pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Amélia Maria Ribeiro de Jesus.

Aracaju – SE

2014

**TELMA RODRIGUES SANTOS DA PAIXÃO**

**VARIÁVEIS CLÍNICAS ASSOCIADAS À REAÇÕES HANSÊNICAS E  
PERSISTÊNCIA DA INCAPACIDADE FÍSICA**

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina, pela Universidade Federal de Sergipe.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Autor: \_\_\_\_\_  
TELMA RODRIGUES SANTOS DA PAIXÃO

Orientadora: \_\_\_\_\_  
PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> AMÉLIA MARIA RIBEIRO DE JESUS

**BANCA EXAMINADORA**

---

---

---

**LISTA DE ABREVIATURAS**

APC	Célula apresentadora de antígenos
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
HDD	Hanseníase Dimorfa-dimorfa
HDT	Hanseníase Dimorfa- tuberculóide
HDV	Hanseníase Dimorfa- virchowiana
HI	Hanseníase indeterminada
HT	Hanseníase Tuberculóide
HV	Hanseníase Virchowiana
IB	Índice baciloscópio
IFN	Interferon
IL	Interleucina
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MS	Ministério da Saúde
MB	Multibacilar
OMS	Organização Mundial da Saúde
PB	Paucibacilar
PGL	Glicolípido fenólico
PQT	Poliquimioterapia
RIC	Resposta immune celular
RR	Reação Reversa
Th	T-helper
TNF	Fator de Necrose Tumoral
Treg	T-reguladora
WHO	World Health Organization

## SUMÁRIO

1	REVISÃO DE LITERATURA .....	06
1.1.1	INTRODUÇÃO .....	06
1.1.2	EPIDEMIOLOGIA .....	06
1.3	AGENTE ETIOLÓGICO E TRANSMISSÃO.....	07
1.4	CLASSIFICAÇÃO E FORMAS CLÍNICAS.....	08
1.5	IMUNOPATOGÊNESE.....	10
1.6	DIAGNÓSTICO .....	12
1.7	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	14
1.8	TRATAMENTO .....	14
1.9	COMPLICAÇÕES .....	16
1.9.1	ESTADOS REACIONAIS .....	16
1.9.1.1	REAÇÃO TIPO 1 .....	18
1.9.1.2	REAÇÃO TIPO 2 .....	19
1.9.2	TRATAMENTO DOS ESTADOS REACIONAIS .....	20
1.9.3	LESÃO NEURAL E INCAPACIDADE FÍSICA .....	21
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	24

## 1 REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma doença infecciosa crônica, lentamente progressiva, causada pelo bacilo álcool-ácido resistente *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). A Hanseníase é endêmica em muitas partes do mundo, representando, ainda nos dias de hoje, um grande problema de saúde pública em países da Ásia, América Latina e África. Assim, a doença é considerada um importante desafio para saúde pública apesar de sua terapêutica eficaz, não só pela sua alta prevalência, como pela influência socioeconômica, pelos danos advindos das incapacidades funcionais gerados e pelo estigma relacionado a ela. A Hanseníase é fácil de diagnosticar, tratar e curar, no entanto, as complicações inflamatórias da doença, as reações hansênicas, são potencialmente graves, pois levam frequentemente a neurite aguda. As lesões neurológicas, quando diagnosticadas e tratadas tardiamente, podem trazer graves conseqüências para os portadores, porque as lesões nos nervos periféricos possuem grande potencial para provocar incapacidades físicas e até deformidades.

### 1.2 EPIDEMIOLOGIA

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que existam cerca de 2 milhões de casos de Hanseníase no mundo e, em 2010, 130 países notificaram 228.474 casos novos da doença no mundo. A Índia ocupa o primeiro lugar no mundo em número de casos novos de hanseníase: 126.800; o Brasil é o país que apresenta o segundo maior número de casos novos: 34.894, com um coeficiente de prevalência de 1,56 casos/100.000 habitantes, representando mais de 80% do total de casos da doença registrados nas Américas. O coeficiente de detecção de novos casos em menores de 15 anos foi de 5,34/100.000 habitantes, considerado elevado e demonstrando exposição contínua e precoce, por se tratar de uma doença de longo período de incubação (WHO, 2011).

A Hanseníase é um sério problema de saúde pública em Sergipe, sendo documentada em todas as regiões do estado. Sergipe ocupa 15<sup>o</sup> posição em detecção de casos no país, apresentando, entre os anos de 2005 e 2010, um total de 3.039 casos diagnosticados da doença. Dos 75 municípios, 25 (33%) não notificaram casos em 2010 e dos 08 municípios considerados anteriormente como hiperendêmicos, 05 possuíram menos de 05 casos novos

naquele ano. Em 2011, o coeficiente de detecção de casos novos em Sergipe foi de 20,77 casos/100.000 habitantes e, para os menores de 15 anos, 4,9 casos/100.000 habitantes, padrão de elevada magnitude. A capital Aracaju apresentou 21,7 casos/100.000 habitantes, sendo considerada de endemicidade muito alta. Apesar da redução de casos novos, detectados nos últimos anos, sugerindo uma redução da endemicidade ou uma maior atuação dos programas de controle da Hanseníase, a doença ainda é muito presente (OLIVEIRA *et al.*, 2012; MS, 2009; BRASIL, 2011; NSAGHA, 2011; OLIVEIRA, ASSIS & SILVA, 2013).

A Hanseníase pode atingir pessoas de todas as idades, de ambos os sexos, no entanto, raramente ocorre em crianças. Quando menores de 15 anos adoecem, significa que existe uma maior endemicidade da doença. Há uma incidência maior da doença nos homens do que nas mulheres, na maioria das regiões do mundo (BRASIL, 2002).

O baixo nível socioeconômico, carências nutricionais, condições higiênicas desfavoráveis, condições precárias de saúde e movimentos migratórios são premissas sociais relacionadas a esta enfermidade e que dificultam o seu controle (LASTÓRIA & ABREU, 2012; MAGALHÃES & ROJAS, 2007). Oliveira *et al.* (2012) observou um maior número de casas com mais de 9 residentes, nos municípios do estado de Sergipe, com casos de Hanseníase, em comparação com os municípios sem casos relatados, sugerindo uma influência da aglomeração na transmissão (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Apesar das dificuldades, programas de controle da Hanseníase estão sendo desenvolvidos tanto pela OMS quanto pelo Ministério da Saúde (MS) baseando-se na detecção precoce de novos casos; no tratamento adequado; na redução da incapacidade física, do estigma e da discriminação; e promoção da reabilitação social e econômica das pessoas afetadas.

### 1.3 AGENTE ETIOLÓGICO E TRANSMISSÃO

O agente etiológico da Hanseníase, o *M. leprae* ou bacilo de Hansen, é uma bactéria gram-positiva, álcool-ácido resistente, agente intracelular obrigatório de macrófagos com tropismo para as células de Schwann, acometendo, portanto, células cutâneas e células dos nervos periféricos. Acarreta frequentemente sequelas físicas relacionadas tanto à infecção direta dos nervos periféricos como à extraordinária resposta imunológica contra a presença do patógeno (ARAÚJO, 2003).

Esse bacilo tem a capacidade de infectar grande número de indivíduos (alta infectividade), no entanto, poucos adoecem (baixa patogenicidade), sendo a maioria dos

indivíduos infectados assintomáticos. Entre os que adoecem, o grau de imunidade varia e determina a evolução da doença, com seu espectro de formas clínicas com características, evoluções e tratamentos distintos (BARRETO *et al.*, 2005; MENDONÇA *et al.*, 2008).

O ser humano é reconhecido como a única fonte de infecção, sendo a via aérea superior responsável pela eliminação dos bacilos nos doentes bacilíferos não tratados, transmitidos a indivíduos suscetíveis de convívio próximo e prolongado. A inoculação se faz pela mucosa nasal, todavia, também é descrita a inoculação através da pele (MARTINS, 1995; RODRIGUES *et al.*, 2011).

Em uma minoria de indivíduos infectados, há a propagação do bacilo na pele e em nervos periféricos e, ao atingir esses sítios, os bacilos são fagocitados, respectivamente, por macrófagos e células de Schwann, onde persistem. Ao se instalar no organismo da pessoa infectada, o *M. leprae* pode se multiplicar. O tempo de multiplicação do bacilo é lento, podendo durar, em média, de 11 a 16 dias e o período de incubação é longo, variando de 2 a 7 anos (média de 5 anos) (AZULAY, 2011; TALHARI & NEVES, 1997; BARBIERI & MARQUES, 2009).

#### 1.4 CLASSIFICAÇÃO E FORMAS CLÍNICAS

A Hanseníase possui suas formas clínicas estratificadas com base na classificação de Ridley & Jopling, 1966, a qual abrange critérios clínicos, histopatológicos e imunológicos. São cinco subtipos de Hanseníase: tuberculóide (HT), virchowiana (HV), dimorfa tuberculóide (HDT), dimorfa dimorfa (HDD) e dimorfa virchowiana (HDV). Adicionalmente a esta classificação, existe a forma indeterminada (HI), correspondente ao estágio inicial da doença. Essa classificação favorece uma melhor vigilância dos pacientes, uma vez que algumas formas clínicas estão sob maior risco de desenvolver complicações e eventos adversos (PAVANI, TONOLLI & D'AVILA, 2008; RIDLEY & JOPLING, 1966).

A forma HI é o estágio inicial da doença, surgindo após o período de incubação. Caracteriza-se pela presença de mácula hipocrômica ou eritêmato-hipocrômica associada a distúrbios da sensibilidade. Diante da ação da imunidade celular ou do tratamento específico, a infecção pode ser abortada ou, caso não tratada, a depender da resposta imune do pacientes, pode evoluir para um dos cinco subtipos da doença (ARAÚJO, 2003; AZULAY, 2011; BRITTON & LOCKWOOD, 2004; TALHARI & NEVES, 1997).

A forma HT é caracterizada pela presença de lesões cutâneas únicas ou em pequeno número e apresentam-se como placas eritêmato-acastanhadas ou róseo-acastanhadas

com bordos bem delimitados e, freqüentemente, elevados. A resposta granulomatosa desta forma clínica pode precocemente lesar um ou mais nervos, de forma agressiva. Como esses pacientes apresentam poucos bacilos no organismo, eles não são considerados como fontes de infecção (GALLO *et al.*, 2003; LASTÓRIA & ABREU, 2012; SCOLLARD, 2006).

A forma HV, pólo anérgico da doença, caracteriza-se pelo polimorfismo das lesões cutâneas e pela presença, facultativa, de manifestações sistêmicas resultantes da infiltração bacilar (rinite, lagoftalmo, conjuntivite, linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia, atrofia testicular, osteoporose). As lesões cutâneas manifestam-se como máculas infiltradas de limites imprecisos e de coloração variável, desde eritêmato-hipocrômicas até ferruginosas, com ou sem alteração da sensibilidade, caracteristicamente simétricas e acometendo todo o corpo. Podem ser vistos ainda pápulas, placas ou nódulos. O comprometimento neurológico é menos intenso e mais difuso. Devido à infiltração perianexial intensa, pode ocorrer alopecia em diferentes regiões, podendo resultar em madarose. Não é incomum o achado do fáceis leonina, devido a presença de múltiplas lesões infiltradas na face com acentuação dos sulcos naturais. À histopatologia observam-se macrófagos com grande número de bacilos e microcolônias de bacilos chamadas globias. A baciloscopia mostra-se fortemente positiva configurando, portanto, a forma contagiana da doença até que seja instituído tratamento adequado (BAKKER *et al.*, 2006; BRITTON & LOCKWOOD, 2004; PENNA *et al.*, 2008; SCOLLARD *et al.*, 2006).

Entre os dois pólos estáveis da doença, HT e HV, existem as formas intermediárias, da HD, englobando a maioria dos pacientes. A variedade HDT apresenta lesões cutâneas numerosas com aspecto tuberculóide, além de importante comprometimento de troncos nervosos. Já os casos clássicos da forma HDD apresentam lesões anulares com área central hipocrômica e com bordos imprecisos (lesões “em queijo suíço”), assimetricamente distribuídas pelo corpo. O comprometimento neural também é expressivo e assimétrico. Por fim, a forma HDV é caracterizada por numerosas lesões, menos polimorfas que a HV, e por comprometimento neural semelhante ao do pólo anérgico. A baciloscopia é positiva na maioria dos casos e a histopatologia pode revelar desde um granuloma tuberculóide até um infiltrado, ao redor de anexos cutâneos e nervos, granulomatoso com linfócitos e macrófagos repletos de bacilos (BRITTON & LOCKWOOD, 2004; SCOLLARD, 2006).

Aproximadamente 5 a 15% dos casos apresentam uma forma incomum de doença denominada Hanseníase Primariamente Neural, com comprometimento assimétrico de nervos periféricos, alteração da sensibilidade e da força muscular, sem lesões cutâneas. Pode

manifestar-se por queixas de disestesia ou alteração da força muscular, avaliadas pelo exame físico neurológico, eletroneuromiografia ou biópsia de nervo. Esses pacientes podem apresentar teste de Mitsuda positivo ou negativo e com a evolução do quadro desenvolver manifestações cutâneas (GARBINO, 2004; JARDIN, 2007).

Existe ainda a classificação operacional da Hanseníase, utilizada para fins práticos de tratamento, que classifica os pacientes pelo número de lesões cutâneas. Os casos com até cinco lesões cutâneas são classificados como paucibacilares (PB), geralmente representados pelas formas clínicas HT e HI. Os casos com mais de cinco lesões cutâneas são multibacilares (MB), geralmente representados pelas formas HV e HD. São também considerados pacientes MB, aqueles cuja baciloscopia é positiva, independente do número de lesões (AZULAY, 2011; MS, 2009; TALHARI & NEVES, 1997).

O doente MB é a principal fonte de infecção, pois apresenta elevada carga bacilar na derme e em mucosas, podendo eliminar bacilos no meio exterior por meio das vias aéreas, sendo os seus contatos domiciliares, independente do gênero, os maiores susceptíveis ao contágio. Esses pacientes permanecem como fonte de transmissão da doença até que seja instituído o tratamento adequado, pois as primeiras doses da medicação matam os bacilos, ou os torna incapazes de infectar outras pessoas (BAKER *et al.*, 2006; JOB, 2008; LOCKWOOD & SUNEETHA, 2005; SALES, 2001; SILVA *et al.*, 2010).

## 1.5 IMUNOPATOGÊNESE

A ampla diversidade de formas clínicas da Hanseníase é relacionada à resposta imune do hospedeiro. Dependendo da atividade macrofágica, da subpopulação de linfócitos T envolvida e de quando e como uma determinada citocina está disponível no sítio da presença do parasita, haverá predominância de mecanismos de defesa (resistência à infecção) ou de disseminação da doença (susceptibilidade à infecção). Assim, o indivíduo infectado é capaz de evoluir para a cura espontânea de uma infecção assintomática, ou de desenvolver diferentes formas clínicas da doença a depender da interação entre o microorganismo e o hospedeiro (ALTER *et al.*, 2008; FOSS, 1997; GOULART, PENNA & CUNHA, 2002; LOCKWOOD *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2005; SCOLLARD, 2008).

Uma extremidade do espectro imunológico do hospedeiro compreende pacientes PB que apresentam baixos títulos de anticorpos para o *M. leprae* e forte resposta imune celular (RIC) específica. Esta resposta controla o crescimento bacteriano e sua difusão, tipicamente resultando em uma ou algumas poucas lesões de pele localizadas, formação de

granuloma bem definido e destruição completa dos bacilos. Essa alta resistência à infecção pelo *M. leprae*, caracterizam os pacientes com a forma HT (DUTHIE *et al.*, 2007; DUTHIE *et al.*, 2008).

Na outra extremidade do espectro, os pacientes MB têm imunidade celular pobre, mas a imunidade humoral potente. As respostas desses pacientes não controlam o crescimento bacteriano e a infecção torna-se sistêmica, resultando em múltiplas lesões disseminadas. Essa alta suscetibilidade caracteriza pacientes com a forma HV (DUTHIE *et al.*, 2007; DUTHIE *et al.*, 2008). Entre estas formas polares, situam-se as formas instáveis da doença, com amplo espectro de manifestações clínicas descritas anteriormente e, a depender do número de lesões, sendo classificadas em PB ou MB. Assim, a depender da potencialidade da resposta imune celular do hospedeiro frente ao parasita, a HD pode adquirir características da HDT, HDV ou HDD (DIAS, 2008; MENDONÇA *et al.*, 2008; OPROMOLLA & MARTELLI, 2005; TEIXEIRA *et al.*, 2008).

A rota de entrada do *M. leprae*, sua concentração e a natureza das células apresentadoras de antígenos (APC) podem influenciar o tipo de resposta expressada pelas células T CD4+ antígeno específicas, com o desenvolvimento dos diferentes tipos de resposta, T helper 1 e T helper 2 (Th1 e Th2, respectivamente), ou T reguladora (Treg), com atividades imunorreguladoras específicas, mediadas por citocinas (SAMPAIO & SARNO, 1998; PALERMO, 2012).

No sítio de inoculação, o bacilo é capturado pelas APCs, representadas na pele principalmente pelas células de Langerhans, que o processam expressando antígenos do bacilo em sua superfície. Entre esses antígenos está o glicolípido fenólico-1 (PGL-1), específico da parede celular do *M. Leprae* e importante alvo da resposta imunológica. Atribui-se ao PGL-1 a capacidade supressora da atividade macrofágica. Há diferenças quantitativas em relação às células de Langerhans nas diferentes formas clínicas da Hanseníase, de modo que, nas lesões da HT, há maior número dessas células quando comparadas às HV. As células de Langerhans migram para os linfonodos onde apresentam os antígenos do bacilo às células T CD4+ virgens. Neste momento, ocorre a ativação do linfócito T virgem, o início da produção de interleucina 2 (IL-2) e a diferenciação deste linfócito em Th0, o qual continua a se diferenciar em outros subtipos: Th1 ou Th2. A diferenciação em Th1 ou Th2 é responsável pela evolução do indivíduo em direção aos pólos HT ou HV, respectivamente. As formas HD são imunologicamente dinâmicas, apresentando oscilações entre as polares (BARROS & OLIVEIRA, 2000; FOSS, 1997; MACHADO, 2004; MENDONÇA *et al.*, 2008; PALERMO, 2012).

O padrão de resposta Th1 é caracterizado pela produção de IL-2, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral- $\beta$  (TNF- $\beta$ ), entre outras citocinas, responsáveis pela construção de uma imunidade mediada por células. Os indivíduos que desenvolvem uma resposta Th1 apresentam formas clínicas mais brandas, com poucos bacilos nas lesões cutâneas e na linfa, ou seja, as formas PB. O padrão de resposta Th2 caracteriza-se pela secreção de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, responsáveis pela produção de anticorpos, inibição de macrófagos e supressão da resposta imune celular. Tem-se, portanto, a construção de uma resposta humoral que é ineficaz contra o *M. leprae*. As células Treg produzem IL-10 e TNF- $\beta$ , citocinas que modulam tanto a resposta de células T como as células fagocíticas e APCs. Assim, a predominância de respostas Th2 ou Treg associa-se às manifestação de formas clínicas MB. As formas HDT, HDD e HDV representam um padrão clínico e imunológico de resposta imunológica intermediária (FOSS, 1999; GOULART, PENNA & CUNHA, 2002; SAMPAIO & SARNO, 1998; YEMURI, 2000).

## 1.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Hanseníase é essencialmente clínico e epidemiológico, realizado por meio da análise da história clínica e epidemiológica do paciente, do exame dermatoneurológico e de exames que confirmam o diagnóstico, dentre eles, o teste da histamina (ausência de eritema pseudopódico) e da pilocarpina (presença de anidrose), o estudo pormenorizado das lesões, do acometimento neurológico, a bacterioscopia e o estudo histopatológico (ARAÚJO, 2003; LASTÓRIA & ABREU, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2008).

O MS define como caso de Hanseníase a presença de um ou mais dos seguintes sinais: lesões cutâneas com alteração da sensibilidade, espessamento de nervos periféricos (sensitivo, motor e/ou autonômico) e baciloscopia positiva. A investigação epidemiológica é muito importante para se descobrir a origem da doença e para o diagnóstico precoce de novos casos de Hanseníase. O exame dermatoneurológico inclui o exame da pele e a palpação dos nervos periféricos, bem como a avaliação funcional dos mesmos (BRASIL, 2002; VILARROEL, 2007).

Os pacientes geralmente queixam-se de manchas dormentes na pele, dores, câimbras, parestesia e fraqueza nas mãos e pés. Ao exame dermatológico, a Hanseníase manifesta-se através de lesões de pele que se apresentam com diminuição ou ausência de sensibilidade (térmica, dolorosa e tátil), podendo estar localizada na epiderme, derme e/ou hipoderme. As lesões mais comuns são: manchas pigmentares ou discrômicas, placas,

infiltrações, tubérculos e nódulos. Essas lesões podem estar localizadas em qualquer região do corpo, inclusive nas mucosas nasal e oral. Ocorrem, porém, com maior frequência, na face, orelhas, nádegas, braços, pernas e costas (AZULAY, 2011).

A palpação e avaliação funcional (sensitiva, motora e autonômica) dos nervos periféricos têm como objetivo pesquisar possíveis alterações decorrentes de processos inflamatórios (neurites), causados tanto pela ação do bacilo quanto pela reação do organismo ao bacilo. A neurite, geralmente, manifesta-se através de um processo agudo, acompanhado de dor intensa e espessamento dos nervos periféricos. Posteriormente, há comprometimento funcional do nervo, com a perda da sudorese localizada (anidrose); perda de pêlos (alopecia); perda de sensibilidade, principalmente nos olhos, mãos e pés; e perda da força muscular, causando paralisia nas áreas inervadas pelos nervos comprometidos principalmente nas pálpebras e nos membros superiores e inferiores. Os nervos mais acometidos nos membros superiores são o nervo ulnar, radial e mediano; nos membros inferiores, o nervo fibular comum e o tibial posterior; e no segmento cefálico, o nervo grande auricular e o facial (motor, porém não palpável). Quando o acometimento neural não é tratado pode provocar incapacidades e deformidades pela alteração de sensibilidade nas áreas inervadas pelos nervos comprometidos. Em alguns casos, denominados neurite silenciosa, as alterações sensitivas e motoras não causam sintomas agudos de neurite (ARAÚJO, 2003; LIMA, PRATA & MOREIRA, 2008; MARTINS, 1995).

A avaliação neurológica deve ser realizada no momento do diagnóstico, semestralmente e na alta do tratamento, na ocorrência de neurites e reações ou quando houver suspeita das mesmas, durante ou após o tratamento e sempre que houver queixas (BRASIL, 2002).

Entre os principais exames complementares para confirmação laboratorial da doença, estão a baciloscopia e a histopatologia. A baciloscopia é o exame microscópico onde se observa o *M. leprae*, diretamente nos esfregaços de raspados intradérmicos das lesões hansênicas ou de outros locais de coleta de linfa selecionados: lóbulos auriculares e/ou cotovelos, e lesão quando houver. Porém, como nem sempre evidencia o *M. leprae*, o resultado negativo da baciloscopia negativa não afasta o diagnóstico da Hanseníase. Este teste utiliza a coloração pelo método de Ziehl-Neelsen e seu resultado é apresentado sob a forma de índice baciloscópico (IB) (quantitativo de 0 a 6+) e índice morfológico (qualitativo), que refere-se à integridade ou não dos bacilos. É um exame de fácil realização que permite classificar os pacientes em MB ou PB, de acordo respectivamente com sua positividade ou negatividade. A histopatologia da pele, considerada o padrão ouro para o diagnóstico da

doença, a subdivide em suas principais formas clínicas; já histopatologia do nervo periférico, somente solicitada em casos especiais, faz o diagnóstico diferencial com outras neuropatias (ARAÚJO, 2003; BARROS & OLIVEIRA, 2000; BRITTON & LOCKWOOD, 2004).

Existem ainda outros métodos laboratoriais, como a reação de Mitsuda, teste de aplicação intradérmica com leitura em 28 dias utilizado como auxílio à classificação da doença e na definição do prognóstico, porém sem valor diagnóstico, e como a dosagem sérica de anticorpos anti-PGL-1, antígeno imunodominante do *M. leprae*, que pode ser usada para detecção precoce de recidivas e para acompanhamento terapêutico, como marcador de carga bacteriana. As formas MB se associam à positividade de anticorpos anti-PGL-1 em 80 a 100% dos casos. Entretanto, a sorologia anti PGL-I tem limitado valor diagnóstico para hanseníase PB, devido ao IB baixo ou ausente e à sua RIC, ao invés de resposta imune humoral (ARAÚJO, 2003; BARROS, 2000; BRITTON & LOCKWOOD, 2004; MOURA, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2008).

## 1.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A Hanseníase faz diagnóstico diferencial tanto com outras doenças da pele quanto neurológicas que apresentem sinais e sintomas semelhantes aos seus. As principais doenças que provocam lesões de pele semelhantes às da Hanseníase são: Pitiríase Versicolor, Eczemátide, Tinha do corpo e Vitiligo. A principal diferença entre essas doenças dermatológicas e a Hanseníase é que esta última sempre apresenta alteração de sensibilidade, o que não ocorre nas demais doenças. Entre as doenças que provocam lesões neurológicas semelhantes às da Hanseníase, estão a Síndrome do túnel do carpo; Neuralgia parastésica; Neuropatia alcoólica; Neuropatia diabética e as lesões por esforços repetitivos (BRASIL, 2002).

## 1.8 TRATAMENTO

A melhoria das condições de vida e o avanço do conhecimento científico modificaram significativamente o quadro da Hanseníase, que atualmente tem tratamento e cura com esquemas de antimicrobianos altamente eficazes. O tratamento adotado pela OMS e pelo MS é a poliquimioterapia (PQT), a qual possibilita, além da cura, o bloqueio da cadeia de transmissão da doença, a supressão dos surtos reacionais, a prevenção de incapacidades físicas e as reabilitações física e psicossocial (AZULAY, 2011; BARBIERI & MARQUES,

2009; TALHARIS & NEVES, 1997).

A PQT adequada para o tratamento da Hanseníase utiliza a classificação operacional da doença em PB e MB. Alguns estudos demonstraram que os critérios operacionais nem sempre estão de acordo com os baciloscópicos, revelando a necessidade de combinar métodos clínicos e laboratoriais para escolha adequada da PQT. Assim, uma baciloscopia positiva também classifica os pacientes como MB (GALLO *et al.*, 2003; LASTÓRIA & ABREU, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2008).

A PQT tem ação bactericida e bacteriostática, tornando o bacilo inviável e garantindo a cura quando realizada adequadamente, de modo que, casos de recidiva são raros (1% dos pacientes). Quando existentes, em geral essas recidivas se associam ao tratamento inadequado ou à resistência bacteriana. Ao tornar o bacilo inviável, a PQT evita a evolução da doença, prevenindo consequências como deformidades e incapacidades físicas. Ademais, o bacilo morto é incapaz de infectar outras pessoas, rompendo a cadeia de transmissão da doença (OLIVEIRA, ASSIS & SILVA, 2013).

Existem dois esquemas terapêuticos, um direcionado aos pacientes PB e o outro, aos MB, ambos realizados ambulatorialmente. A PQT utiliza combinações dos antibióticos Rifampicina, Dapsona e Clofazimina, evitando a resistência medicamentosa do bacilo que ocorre quando se utiliza apenas um medicamento. A alta por cura é dada após a administração do número de doses preconizadas pelo esquema terapêutico (BALAGON *et al.*, 2010; BRITTON & LOCKWOOD, 2004; LASTÓRIA & ABREU, 2012).

Os pacientes PB devem ser tratados com 600 mg de Rifampicina em dose supervisionada mensal, associada a 100 mg de Dapsona diariamente, por 6 meses, havendo uma tolerância de até 9 meses para completá-lo. A recomendação para os pacientes MB é de 600 mg de Rifampicina e 300 mg de Clofazimina em dose supervisionada mensal, associada a 100 mg de Dapsona e 50 mg de Clofazimina diariamente por 12 meses, havendo uma tolerância de até 18 meses para completá-lo. A duração do tratamento não visa necessariamente a negatização da baciloscopia (índice baciloscópico), mas sim a inviabilidade dos bacilos (índice morfológico); já que quando inviáveis não crescem em modelos experimentais (AZULAY, 2011; MS, 2009; RODRIGUES, 2011; TALHARIS & NEVES, 1997).

As doses são diferenciadas para adultos e crianças, a duração do tratamento continua a mesma a depender somente da classificação operacional (PB ou MB) do paciente. Em crianças, as doses de medicamentos dos esquemas PB e MB são ajustadas de acordo com a idade. Crianças PB de 0 a 5 anos, são tratadas com 100 a 300 mg de Rifampicina em dose

supervisionada mensal, associada a 25 mg de Dapsona diariamente; as que possuem de 6 a 14 anos, devem ser tratadas com 300 a 450 mg de Rifampicina em dose supervisionada mensal, associada a 50 a 100 mg de Dapsona diariamente. Crianças MB de 0 a 5 anos, são tratadas com 100 a 300 mg de Rifampicina e 100 mg de Clofazimina em dose supervisionada mensal, associada a 25 mg de Dapsona diariamente e 100 mg de Clofazimina semanalmente; aquelas que possuem de 6 a 14 anos, devem ser tratadas com 300 a 450 mg de Rifampicina e 150 a 200 mg de Clofazimina em dose supervisionada mensal, associada a 50 a 100 mg de Dapsona diariamente e 150 mg por semana de Clofazimina (BRASIL, 2002).

Essas drogas possuem efeitos colaterais conhecidos que raramente causam a interrupção do tratamento. A Rifampicina pode levar a quadros de hepatite, síndrome pseudogripal, trombocitopenia, rash cutâneo, choque e insuficiência renal. A Dapsona tem como efeitos colaterais a anemia hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD, metemoglobinemia, fotofermatite, síndrome de Stevens Johnson, dermatite esfoliativa, eritrodermia e neuropatia motora periférica. A Clofazimina pode causar hiperpigmentação cutânea, ressecamento da pele, dor abdominal e diminuição da peristalse (BRASIL, 2009).

No caso de pessoas com intolerância a um dos medicamentos do esquema-padrão, é indicado o esquema alternativo ROM (Rifampicina 600 mg, Minociclina 100 mg e Ofloxacina 400 mg, todos em dose única supervisionada), exclusivamente recomendado para tratar pacientes PB com lesão única, sem envolvimento de troncos nervosos (BRASIL, 2002).

O sucesso do tratamento da Hanseníase envolve terapia antimicrobiana apropriada, tratamento dos estados reacionais, prevenção e tratamento de incapacidades, além de intervenção psicossocial. Por gerar grande impacto psicológico e social, justifica-se tanto avanços para abordagem multidisciplinar ao paciente, quanto à necessidade de ações em saúde que visem o controle da doença (BRITTON & LOCKWOOD, 2004; LASTÓRIA & ABREU, 2012).

## 1.9 COMPLICAÇÕES

### 1.9.1 ESTADOS REACIONAIS

O curso crônico da Hanseníase pode ser afetado, antes, durante ou depois da instituição do tratamento recomendado da doença, por eventos inflamatórios agudos e agressivos que envolvem os nervos periféricos, denominados reações hansênicas ou estados reacionais, complicações imunomediadas, que ocorrem em 30 a 50% dos pacientes e que

acarretam grande morbidade. Os estados reacionais são a principal causa das incapacidades físicas e seus conseqüentes estigma e prejuízo da qualidade de vida dos pacientes, sendo de extrema importância o diagnóstico e tratamento precoces da Hanseníase objetivando a prevenção dessas complicações (SCOLLARD, 2006).

As reações são diagnosticadas através do exame físico geral e dermatoneurológico do paciente e podem ocorrer em qualquer forma clínica da doença, mais frequentemente nas formas HV, HDV, HD e HDT. Quando os estados reacionais aparecerem durante o tratamento, esse não deve ser interrompido, mesmo porque reduz significativamente a frequência e a gravidade dos mesmos. Se forem observados após o tratamento específico para a Hanseníase, não é necessário reiniciá-lo (BRASIL, 2009).

As reações são classificadas em dois tipos: reação tipo 1 ou reação reversa (RR), e reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH), de acordo com suas particularidades inerentes à fisiopatologia, quadro clínico e terapêutica. Estas reações podem desencadear alterações permanentes das funções dos nervos acometidos, denominadas sequelas neurológicas da Hanseníase. Clinicamente as sequelas se apresentam de formas variadas, como dor neuropática crônica, parestias ou deformidades físicas incapacitantes. O monitoramento do comprometimento de nervos periféricos deve ser realizado durante o acompanhamento dos pacientes. Entre as lesões incapacitantes, secundárias ao dano neural irreversível, destacam-se: paralisias de face e membros que evoluem com contratura articular e reabsorção óssea e úlceras crônicas palmoplantares resultantes de traumatismo contínuo não identificado pelo paciente em função do dano sensitivo (MARTINS, TORRES & OLIVEIRA, 2008; RICHARDUS, 2004; SCOLLARD *et al.*, 2006).

Não há parâmetro clínico ou teste laboratorial com boa acurácia para prever qual paciente desenvolverá esses episódios e em que momento isso ocorrerá. Estudos sugerem fatores associados para desenvolvimento de reações como a presença de alta carga bacilar após alta por cura, gênero masculino, vacinação, anemia, puberdade, gestação, parto, intervenção cirúrgica, stress físico e/ou psicológico, uso de drogas, sendo as mais comuns: antibióticos, iodeto de potássio, progesterona e vitamina A e infecções intercorrentes (FOSS *et al.*, 2003; FOSS, 2003; MASTRANGELO *et al.*, 2011; MOTTA *et al.*, 2012; YAWALKAR, 2002).

É importante diferenciar um quadro de estado reacional de um caso de recidiva. No caso de estados reacionais o paciente deve receber tratamento anti-reacional, sem reiniciar o tratamento PQT. No caso de recidiva, o tratamento PQT deve ser reiniciado, de acordo com a classificação em PB ou MB. Recidiva ocorre quando a PQT foi completada, e

após cura, aparecem novos sinais e sintomas da doença. A maior causa de recidivas é o tratamento PQT inadequado ou incorreto (BRASIL, 2002).

#### 1.9.1.1 REAÇÃO TIPO 1

A Reação do tipo 1 ou RR é a mais freqüente das reações hansênicas, ocorrendo em até 30% dos pacientes suscetíveis, sendo a principal causa de dano neural na hanseníase. Esta reação parece estar associada ao aumento súbito da resposta imune celular contra antígenos do *M. Leprae* e à hipersensibilidade tardia tipo IV. O padrão encontrado de citocinas, tanto séricas quanto nas lesões teciduais, demonstra que ocorre uma resposta imunológica do tipo Th1. Ocorre a produção sistêmica e local de citocinas pró-inflamatórias e a invasão de células mononucleares que levam à degeneração axonal (GOULART, PENNA & CUNHA, 2002; HARBOE *et al.*, 2005; RANQUE *et al.*, 2007; WALKER & LOCKWOOD, 2008).

Clinicamente se manifesta como inflamação aguda na pele ou em nervos periféricos ou em ambos. Na pele, apresenta-se com o surgimento de novas lesões eritematosas e infiltradas em área de pele sã ou em locais de lesões antigas da Hanseníase. Nos nervos periféricos, em função da resposta granulomatosa, ocorre espessamento dos mesmos, seguido de alteração de suas funções sensitivas e/ou motoras, acompanhadas ou não de dor aguda de intensidade variável. O comprometimento dos nervos periféricos, denominado neurite, costuma ser grave e requer intervenção médica imediata, para prevenir o estabelecimento de incapacidades. Geralmente não há comprometimento sistêmico, as manifestações são localizadas, como neurites isoladas, ou acompanhadas de lesões cutâneas. São frequentemente recorrentes e isso pode levar a um permanente dano neural (FOSS, 2003; KAHAWITA e LOCKWOOD, 2008; NERY, 2006).

Episódios de RR têm sido associados a diversos fatores de risco como: subtipos clínicos borderlines e doença extensa, estimada pelo número de áreas corpóreas envolvidas, número de lesões e envolvimento de nervos periféricos (FOSS *et al.*, 2003; GUERRA *et al.*, 2002; PENNA, 2008; RANQUE *et al.*, 2007).

Mais comum entre os pacientes com as formas HD e rara entre os pacientes com a HV. Não se conhecem os fatores que precipitam esse evento ou a razão de não afetar todos os pacientes. Raros casos ocorrem após o tratamento para Hanseníase e exigem diagnóstico diferencial com recidiva da doença. Os casos de recidiva ocorrem geralmente após 1 ano do término da PQT, de forma insidiosa, podendo vir acompanhados de eritema

discreto de algumas lesões antigas, com discreto comprometimento neurológico e normalmente sem alteração do estado geral, diferente da reação reversa que costuma apresentar-se de modo agudo, principalmente após início da PQT, e com quadro clínico cutâneo e neurológico mais exuberante (ARAÚJO, 2003; BALAGON *et al.*, 2010; FOSS, 2003; GALLO & OLIVEIRA, 1997; SCOLLARD, 2006).

#### 1.9.1.2 REAÇÃO DO TIPO 2

A reação tipo 2, ou eritema nodoso hansênico (ENH), ocorre em pacientes com imunidade celular deficiente contra o *M. leprae*, com muitos bacilos e uma forte resposta humoral com produção de grande quantidade de imunoglobulinas circulantes, exemplo de hipersensibilidade tipo III. Envolve a participação de imunocomplexos, de citocinas do padrão Th2 e de TNF- $\alpha$ . O dano neural, nesse evento, é provavelmente induzido pelo depósito local de imunocomplexos e pela ativação do complemento (BELGAUMKAR *et al.*, 2007; BRITO *et al.*, 2008; COOMBS, 1971; GELL, 1967; GOULART, PENNA & CUNHA, 2002; HARBOE *et al.*, 2005; MODLIN *et al.*, 1986; SCOLLARD *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2007).

O ENH é quadro inflamatório sistêmico, com comprometimento potencial de múltiplos órgãos, que tem como critério diagnóstico a presença do eritema nodoso, caracterizado pela presença de nódulos subcutâneos eritematosos e espontaneamente dolorosos, de coloração rósea, que podem evoluir para pústulas e bolhas, com posterior ulceração e até necrose, nas formas mais graves do ENH, como no “eritema nodoso necrotizante”. As manifestações extra-cutâneas têm intensidade variável e incluem febre, dores no corpo, apatia, irite, hepatoesplenomegalia, adenomegalia, glomerulonefrite, artrite e neurite. No ENH, a neurite, caracterizada por espessamento dos nervos periféricos acompanhado ou não de dor e alteração da função neural, tende a ser menos agressiva que na RR. Contudo, pelo potencial risco de perda da função do nervo acometido, também deve ser identificado e tratado precocemente. As manifestações do ENH podem regredir rapidamente, mas na maior parte dos pacientes, persistem durante anos, como formas crônicas e recorrentes (AZULAY, 2011; KAHAWITA e LOCKWOOD, 2008; WALKER, WATERS & LOCKWOOD, 2007).

Ocorre com maior frequência durante o tratamento com a PQT, afetando 41% dos pacientes neste período. É a primeira manifestação da Hanseníase, possibilitando o diagnóstico da doença, em um terço dos pacientes que desenvolvem essa reação. O gênero masculino parece ser mais suscetível à evolução clínica da doença com episódios reacionais e

isso pode estar associado à maior incidência da forma HV entre os homens ou a outros fatores, uma vez que a relação entre ENH e gênero não esteja completamente elucidada (FEUTH *et al.*, 2008; FOSS, 2003; GUERRA *et al.*, 2002).

### 1.9.2 TRATAMENTO DOS ESTADOS REACIONAIS

O tratamento das reações hansênicas, em particular as que se apresentam com neurite, envolve o uso de medicações imunossupressoras e deve ser instituído precocemente para prevenir lesões neurológicas definitivas. Os corticosteróides orais são as drogas de escolha para o controle das reações com neurite, porém nem todos os pacientes respondem bem ao tratamento, dependendo da intensidade do dano neural, de modo que sequelas físicas podem persistir em 20 a 40% dos casos tratados (LOCKWOOD & SUNEETHA, 2005; VAN VEEN, 2008; YAWALKAR, 2002).

Segundo recomendação do MS, a RR é tratada com o uso de glicocorticóides em doses que variam entre 1 a 2 mg/kg/dia em um período de 30 a 60 dias. Ainda existem controvérsias quanto ao regime ideal de corticoterapia, incluindo a dose ideal e o tempo de tratamento. O tratamento adequado com Prednisona é capaz de reduzir a expressão de citocinas inflamatórias nas lesões cutâneas após 1 mês de tratamento e estudos demonstram que o tempo longo de tratamento tem melhor resultado na resposta clínica. A correta administração de Prednisona melhorou a condição clínica e eletrofisiológica dos pacientes neurais puros, contribuindo para prevenção de posteriores danos neurais. Apesar de melhorar os sinais cutâneos da reação, a função neurológica pode melhorar apenas em 50% dos pacientes tratados com a Prednisona. Após o período de tratamento, a redução da dose de Prednisona após o período de tratamento deve ser lenta, 5 a 10 mg a cada 10 a 15 dias, até a dose de 5 mg/dia, que deve ser mantida durante 10 a 15 dias antes da suspensão do medicamento (ANDERSON, 2005; FOSS, 2003; JARDIM *et al.*, 2007; RAO, 2006; WALKER, 2011).

O tratamento do ENH deve ser feito com Talidomida, na dose de 100 a 400 mg/dia devendo-se manter a dose inicial até a regressão clínica do quadro. A indicação da Talidomida baseia-se na ação da droga como inibidora de um dos fatores desencadeantes da reação inflamatória, o TNF, resultando no controle das alterações imunológicas e conseqüente melhora clínica. Devido aos seus efeitos teratogênicos, a Talidomida não deve ser prescrita a mulheres jovens em idade fértil ou, neste caso, sua prescrição deve ser acompanhada de contraceptivos. Os corticosteróides serão indicados para pacientes que apresentem

comprometimento neural, irite ou iridociclite, orquiepidimite, nefrite, eritema nodoso necrotizante, fenômeno de Lúcio, mãos e pés reacionais e para mulheres em idade fértil, que não podem utilizar a Talidomida. A Pentoxifilina pode utilizada como esquema alternativo nos casos em que a Talidomida for contraindicada, na dose de 1200 mg/dia divididos de 8 em 8h, associado ou não a corticosteróides (AZULAY, 2011; FOSS *et al.*, 2003; BRASIL, 2009).

### 1.9.3 LESÃO NEURAL E INCAPACIDADE FÍSICA

A morbidade da Hanseníase está relacionada às reações hansênicas e às suas seqüelas neurológicas que resultam em incapacidades físicas. O termo incapacidade física refere-se à dificuldade funcional corporal em domínio pessoal ou em sociedade, vivenciada pelo indivíduo com problema de saúde em interação com fatores contextuais (AZULAY,2011; ARAÚJO,2003; BALAGON *et al.*, 2010; BRITTON & LOOKWOOD, 2004; BRAKEL, 2012; FOSS *et al.*, 2003; NERY *et al.*, 2006; TALHARI & NEVES, 1997).

Os dados disponíveis sobre incapacidade física resultante da Hanseníase variam consideravelmente, apesar da OMS estimar sua presença de 25% dos pacientes. O acometimento neurológico está presente em todas as formas clínicas, com exceção à forma inicial (HI) (RAPOSO *et al.*, 2011).

A avaliação da incapacidade neural em Hanseníase é empregada como um indicador epidemiológico para acessar os programas relacionados à prevenção das incapacidades e reabilitação, determinar diagnóstico precoce/tardio e monitorizar o seguimento dos pacientes durante o curso do tratamento. A estratégia global da OMS (2011 a 2015) visa reduzir em pelo menos 35% a taxa de grau 2 de incapacidade física de 2010 por 100.000 habitantes ao final de 2015 (SLIM *et al.*, 2010; WHO, 2012).

As incapacidades físicas na Hanseníase, ou sequelas neurológicas, decorrem, principalmente, dos estados reacionais com neurites que não são diagnosticados e tratados adequadamente, causando danos irreversíveis aos nervos. Essas sequelas se apresentam de variadas formas com paralisia de músculos da face, mãos e pés ou úlceras crônicas, palmar ou plantar, por perda da função sensitiva (RICHARDUS, 2004; SCHURING *et al.*, 2008)

A classificação do grau de incapacidade física deve ser feita assim que for diagnosticada a Hanseníase, devendo haver um acompanhamento da evolução do comprometimento neurológico, através da avaliação neurológica, no início e final do tratamento ou em caso de queixas relatadas pelo paciente. O exame neurológico envolve a palpação de nervos periféricos, testes de sensibilidade e da força muscular e utiliza escalas

como a do Grau de Incapacidade cuja sensibilidade e valor preditivo negativo correspondem a 50% e 88% respectivamente. A palpação dos nervos periféricos identifica o espessamento neural, significativamente associado com aumento de incapacidades neurológicas (EBENSO, 2007; GONÇALVES, SAMPAIO & ANTUNES, 2009; WHO, 2010; YAWALKAR, 2002).

Os principais sinais e sintomas de comprometimento neural ou de incapacidades nos olhos são: ressecamento, alteração de sensibilidade, alteração da força muscular das pálpebras provocando lagofalmo e triquíase; nas mãos: ressecamento, perda de sensibilidade protetora e fraqueza muscular, fissuras, encurtamento ou retração de tecidos moles, úlceras e feridas; e nos pés: calos, ressecamento, perda de sensibilidade protetora, fissuras, úlceras e feridas nos pés, encurtamento ou retração de tecidos moles, fraqueza muscular provocando dificuldade em levantar o pé e garra de artelhos (BRASIL, 2002).

A OMS classifica a incapacidade neurológica em Hanseníase em grau 0: ausência de sinais e/ou sintomas em olhos, mãos e pés; grau 1: diminuição ou perda de sensibilidade em olhos, mãos e pés; grau 2: deformidades em olhos (lagofalmo, ectrópio, triquíase opacidade corneana central ou diminuição da acuidade visual); mãos (lesões tróficas e/ou traumáticas, garras, reabsorção, mão caída); e pés (lesões tróficas e/ou traumáticas, garras, reabsorção, pé caído, contratura do tornozelo) (AZULAY, 2011; BRASIL, 2002; TALHARI & NEVES, 1997).

As incapacidades físicas, identificadas como grau 2 de incapacidade podem estar presentes mesmo ao diagnóstico da Hanseníase. Nesses casos, normalmente estão relacionadas com o diagnóstico tardio, com a forma HV e com a quantidade de nervos periféricos espessados (MOSCHIONI *et al.*, 2010; VAN VEEN, 2008).

O MS recomenda tratamento com corticoterapia nos casos de reação hansênica (1 a 2 mg/kg/dia por pelo menos 30 dias) e nos casos de neurite aguda. Todavia, não há uma recomendação clara em relação ao uso de corticosteróides em caso de detecção de envolvimento neural ou até quando o grau de incapacidade 1 é detectado sem evidência de neurite aguda (BRASIL, 2009).

A presença de incapacidade física na doença está relacionada aos casos MB e à presença em estados reacionais, sendo mais frequente nos indivíduos do sexo masculino. Essa diferença de gênero pode estar associada a problemas socioculturais, como baixa procura por serviços de saúde por parte dos homens, o medo de perderem o emprego pelo estigma da doença ou pela alta exposição devido a atividades laborais ou sociais (BALAGON *et al.*, 2010; MONTEIRO *et al.*, 2013; RICHARDUS *et al.*, 2004; TRINDADE *et al.*, 2009).

Apesar da alta frequência de ocorrência das reações e incapacidades físicas na Hanseníase, não há marcadores clínicos ou testes laboratoriais com boa acurácia para predizer quais pacientes desenvolverão essas complicações. A avaliação da incapacidade física em Hanseníase é empregada como um indicador epidemiológico para avaliar os programas focados na doença, determinar diagnóstico precoce ou tardio e monitorar o acompanhamento do paciente nos centro de saúde ao longo do tratamento, com o objetivo de prevenir futuros casos de lesão irreversível do nervo. O Estado de Sergipe é uma prioridade para o programa nacional de controle da Hanseníase, com percentual de incapacidade física grau 2 no momento do diagnóstico de 8,7%, em 2010, demonstrando a necessidade da realização de estudos de avaliação de fatores de risco clínicos e epidemiológicos associados com o desenvolvimento de reações hansênicas e incapacidade física para que se possa estabelecer uma maior vigilância dos pacientes e, assim, prevenir as sequelas da doença que se associam a prejuízos físicos e psicossociais (OLIVEIRA, 2013).

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALTER, A.; ALCAIS, A.; ABEL, L.; SCHURR, E. Leprosy as a genetic model for susceptibility to common infectious diseases. **Hum Genet**, v. 123, n. 3, p. 227-35, 2008.

ANDERSON, A. K. et al. Effects of prednisolone treatment on cytokine expression in patients with leprosy type 1 reactions. **Infection and Immunity**, v. 73, n. 6, p. 3725-3733, jun. 2005.

ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 372-382, mai-jun. 2003.

AZULAY, R.D. & AZULAY D.R. – **Dermatologia**. Guanabara Koogan, 5ª edição, Rio de Janeiro, 2011.

BAKKER, M. I.; HATTA, M.; KWENANG, A.; MOSSEVELD, P.V.; FABER, W.R.; KLATSER, P.R.; OSKAM, L. Risk factors for developing leprosy- a population-based cohort study in Indonesia. **Leprosy Review**, v. 77, p. 48–61, 2006.

BALAGON, M.V.F.; GELBER, R.H.; ABALOS, R.M.; CELLONA, R. Reactions Following Completion of 1 and 2 Years. Multidrug Therapy (MDT). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 3, p. 637-644, 2010.

BARBIERI, C.L.A.; MARQUES, H.H.S. Hanseníase em crianças e adolescentes: revisão bibliográfica e situação atual no Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v.31, n.4, p. 281-290, 2009.

BARRETO, J.A.; BELONE, A.F.F.; FLEURY, R.N.; SOARES, C.T.; LAURIS, J.R.P. Manifestações de padrão tuberculóide reacional na hanseníase dimorfa: estudo histoquímico e imuno-histoquímico comparativo, em biópsias cutâneas, entre reações tipo 1 ocorridas antes e durante a poliquimioterapia. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 80: 68-74, 2005.

BARROS, R. P. C.; OLIVEIRA, M. L. W. R. Detecção de anticorpos específicos para o antígeno glicolípide fenólico-1 do *M. Leprae* (anti-PGL-1 IgM): aplicações e limitações. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 75, n. 6, p. 745-753, 2000.

BELGAUMKAR, V. A.; GOKHALE, N. R.; MAHAJAN, P. M.; BHARADWAJ, R.; PANDIT, D. P.; DESHPANDE, S. Circulating cytokine profiles in leprosy patients. **Lepr Rev**, v. 78, p. 223–230, 2007.

BRAKEL, W.H.; SIHOMBING, B.; DJARIR, H.; BEISE, K.; KUSUMAWARDHANI, L.; YULIHANE, R.; KURNIASARI, I.; KASIM, M.; KESUMANINGSIH, K.; WILDER-SMITH, A. Disability in people affected by leprosy: the role of impairment, activity, social participation, stigma and discrimination. **Global Health Action**, v. 5, 18394, 2012.

BRASIL. Ministério da saúde. **Guia para o Controle da hanseníase**. Brasília, 2002.

BRASIL. Ministério da saúde. Hanseníase. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, caderno 7, p. 1-28, 2009.

BRASIL. Ministério da saúde. **Indicadores epidemiológicos e operacionais da hanseníase Brasil- 2011**. MS. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/>>. Acesso em: 03 mar. 2014.

BRITO, M. F. M.; XIMENES, R. A. A.; GALLO, M. E. N.; SÉKULA-BÜHER, S. Association between leprosy reactions after treatment and bacterial load evaluated using anti PGL-I serology and bacilloscopy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 2, p. 67-72, 2008.

BRITTON, W.J.; LOCKWOOD, D.N. Leprosy. **Lancet**, v. 363, n. 9416, p.1209-19, abr. 2004.

COMBS, R. R.. Mechanisms of allergic tissue damage. **Clin Sci**, v. 41, n. 2, p. 1P, 1971.  
DIAS, C. R. Estudo do perfil de citocinas inflamatórias, moléculas antiinflamatórias e BDNF em pacientes com hanseníase. Belo Horizonte, 2008.

DUTHIE, M. S.; GOTO, W.; IRETON G. C.; REECE S. T.;SAMPAIO, L. H.; GRASSI A. B.; SOUSA A. L. M.; MARTELLI, C. M. T.; STEFANI, M.M. A.; REED, S. G. Antigen-specific T-cell responses of leprosy patients. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 15, n. 11, p. 1659–1665, 2008.

DUTHIE, M. S.; REECE, S. T.; LAHIRI, R.; GOTO, W.; RAMAN,V. S.; KAPLAN J. IRETON, G. C.; BERTHOLET, S.; GILLIS, T. P.; KRAHENBUHL, J. L.; REED, S. G. Antigen-specific cellular and humoral responses are induced by intradermal Mycobacterium lepraeinfection of the mouse ear. **Infection and Immunity**, v.75, n.11, p. 5290–5297. 2007.

EBENSO, J. The development of a short questionnaire for screening of activity limitation and safety awareness (SALSA) in clients affected by leprosy or diabetes. **Disability Rehabilitation**, v. 29, n.9, p. 689-700, 2007.

FEUTH, M.; BRANDSMA, J. W.; FABER, W. R.; BHATTARAI, B.; FEUTH, T.; ANDERSON, A. M. Erythema nodosum leprosum in Nepal: a retrospective study of clinical features and response to treatment with prednisolone or thalidomide. **Leprosy Review**, v. 79, p. 254–269, 2008.

FOSS, N. Estados Reacionais na Hanseníase. **Medicina**, v. 36, p. 453-459, 2003.

FOSS, N. T. Imunopatologia. In: Aspectos imunológicos da hanseníase. **Medicina Ribeirão Preto**, v. 30, p. 335-339, 1997.

FOSS, N. T.; SOUZA, C. S.; GOULART, H. S. *et al.* Hanseníase: Episódios reacionais. **Projeto Diretrizes**. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2003.

FOSS, N.T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.74, n.2, p.113-119, 1999.

GALLO, M. E. N.; JÚNIOR, L. A. N. R.; ALBUQUERQUE, E. C. A.; NERY, J. A. C., SALES, A. M. Alocação do paciente hansênico na poliquimioterapia: correlação da classificação baseada no número de lesões cutâneas com os exames baciloscópicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.78, n.4, p.415-424, 2003.

GALLO, M.E.; OLIVEIRA ML. Recidivas e Reinfecção em Hanseníase. **Medicina**, v.30, p. 351-357, 1997.

GARBINO, J. A. *et al.* Aspectos clínicos e diagnósticos da hanseníase primariamente neural. **Hansenologia Internationalis**, v. 29, n. 2, p. 124-129, 2004.

GELL, P. G. Delayed hypersensitivity: specific cell-mediated immunity. **Br Med Bull**, v. 23, p. 1–2, 1967.

GONÇALVES S. D.; SAMPAIO, R. S.; ANTUNES, C. M. F. Predictive factors of disability in patients with leprosy. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 2, p. 1-8, 2009.

GOULART, I. M. B.; PENNA, G. O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium Leprae*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 365-375, jul. 2002.

GUERRA, J, G.; PENNA, G. O.; CASTRO, L. C. M.; MARTELLI, C. M. T.; STEFANI, M. M. A. Eritema nodoso hansênico: atualização clínica e terapêutica. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 77, n. 4, p.389-407, 2002.

HARBOE, M.; ASEFFA, A.; LEEKASSA, R. Challenges presented by nerve damage in leprosy. **Lepr. Rev.**, v. 76, p. 5–13, 2005.

JARDIN, M. R. et al. Pure neural leprosy. **Archives Neuropsychiatry**, v. 65, n. 4, p. 696-673, 2007.

JOB, C. K. et al. Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, n. 3, p. 518-521, 2008.

KAHAWITA, I. P.; LOCKWOOD, D. N. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 102, p. 329–337, 2008.

LASTÓRIA, J.C.; ABREU, M.A. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 17, n. 4, p. 173-179, 2012.

LIMA, M.; PRATA, M.O.; MOREIRA, D.. Perfil da hanseníase no Distrito Federal no período de 2000 a 2005. **Com. Ciências Saúde**, v.1, n.2, p.163-170, 2008.

LOCKWOOD, D. N. J.; SARNO, E.; SMITH, W. C. Classifying leprosy patients- searching for the perfect solution. **Leprosy Review**, v. 78, p. 317-320, 2007.

LOCKWOOD, D. N. J.; SUNEETHA, L.; SAGILI, K. D.; CHADUVULA, M. V.; MOHAMMED, I.; VAN BRAKEL, W.; SMITH, W. C.; NICHOLLS, P.; SUNEETHA, S. Cytokine and Protein Markers of Leprosy Reactions in Skin and Nerves: Baseline Results for the North Indian INFIR Cohort. **Plos Neglected Tropical Disease**. (online) v. 5, 2011.

LOCKWOOD, D. N. J.; SUNEETHA, S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. **Public Health Reviews**, v. 83, n.3, p. 230-235, 2005.

MACHADO, P. R. L. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 76, n. 6, p. 647-664, 2004.

MAGALHÃES, M.C.C.; ROJAS, L.I. Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 2, p. 75-84, 2007.

MARTINS, B. D. L.; TORRES, F. N.; OLIVEIRA, M. L. W. Impacto na qualidade de vida em pacientes com hanseníase: correlação do Dermatology Life Quality Index com diversas variáveis relacionadas à doença. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 1, p. 39-43, 2008.

MARTINS, C. F. Exame palpatório de nervos periféricos (espessados na hanseníase) e suas vias anatômicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 70, n. 3, p. 247-250, 1995.

MASTRANGELO, G.; NETO, J.S.; SILVA, G.V.; SCOZZATO, L.; FADDA, E.; DALLAPICOTA, M.; FOLLETO, A.L.; CEGOLON, L. Leprosy reactions: the effect of gender and household contacts. **Memorial Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 1, p. 92-96, 2011.

MENDONÇA, V. A.; MELO, G. E.; TEIXEIRA, M. M.; MARTINS-FILHO, O. A.; ANTUNES, C. M.; TEIXEIRA, A. L. Analysis of chemokine receptors on the surface of circulating leukocytes of individuals infected with *Mycobacterium leprae*: preliminary results. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41(Suppl 2), p. 95-98, 2008.

MODLIN, R. L.; MEHRA, V.; JORDAN, R.; BLOOM, B. R.; REA, T. H. In situ and in vitro characterization of the cellular immune response in erythema nodosum leprosum. **J Immunol**, v. 136, p. 883-886, 1986.

MOHAMMED, I.; VAN BRAKEL, W.; SMITH, W. C.; NICHOLLS, P.; SUNEETHA, S. Cytokine and Protein Markers of Leprosy Reactions in Skin and Nerves: Baseline Results for the North Indian INFIR Cohort. **Plos Neglected Tropical Disease**. (online) v. 5, 2011.

MONTEIRO, L.D.; ALENCAR, C.H.; BARBOSA, J.C.; BRAGA, K.; CASTRO, M.D.; HEUKELBACH, J. Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 29, n. 5, p. 909-920, 2013.

MOSCHIONI, C. et al. Risk factors for physical disability at diagnosis of 19,283 new cases of leprosy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 1, p. 19-22, jan-fev. 2010.

MOTTA, A.C.F.; PEREIRA, K.J.; TARQUÍNIO, D.C.; VIEIRA, M.B.; MIYAKE, K.; FOSS, N.T. Leprosy reactions: coinfections as a possible risk factor. **Clinics**. São Paulo, v. 67, n. 10, p. 1145-1148, 2012.

MOURA, R. S. et al. Leprosy serology using PGL-I: revisão sistemática. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, p. 11-18, 2008.

NERY, J.; SALES, A.; ILLARRAMENDI, X.; DUPPRE, N.; JARDIM, M.; MACHADO, A. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.81, n.4, p. 367-75, 2006.

NSAGHA, D. S. Elimination of leprosy as a public health problem by 2000 AD: an epidemiological perspective. **Pan Afr Med J**, v. 9, n. 4, 2011.

OLIVEIRA, D.T.; BEZERRA, M.M.; ALMEIDA, J.A.P.; DUTHIE, M.; REED, S.; JESUS, A.M. Neurological disability in leprosy: incidence and gender association in Sergipe, Brazil. **Geospatial Health**, v. 6, n. 3, p. 125- 129, 2012.

OLIVEIRA, V.M.; ASSIS, C.R.D.; SILVA, K.C.C. Levantamento epidemiológico da hanseníase no nordeste brasileiro durante o período de 2001-2010. **Scire Salutis**, 2013.

OPROMOLLA, P.A.; MARTELLI, A.C.C. A terminologia relativa à hanseníase. **An Bras Dermatol**. 2005.

PALERMO, M. L. et al. Increased Expression of Regulatory T Cells and Down-Regulatory Molecules in Lepromatous Leprosy. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 5, p. 878-883, 2012.

PAVANI, R. A. B.; TONOLLI, E. R.; D'ÁVILA, S. C. G. P. Classificação histopatológica e correlação clínica de 50 casos de hanseníase diagnosticados em um hospital-escola, São José do Rio Preto, SP. **Medicina Ribeirão Preto**, v. 41, n. 2, p. 188-195, abr-jun. 2008.

PENNA, G.; PINHEIRO, A.M.; NOGUEIRA, L.; CARVALHO, L.; OLIVEIRA, M.; CARREIRO, V. Clinical and epidemiological study of leprosy cases in the University Hospital of Brasília: 20 years- 1985 to 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 6, p. 575-580, 2008.

RANQUE, B.; NGUYEN, V. T.; VU, H. T.; NGUYEN, T. H.; NGUYEN, N. B.; PHAM, X. K.; SCHURR, E.; ABEL, L.; ALCAIS, A. Age is na important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 1, p. 33-40, 2007.

RAO, P. S. S. S. et al. Multi-centre double blind, randomized trial of three steroid regimens in the treatment of type-1 reactions in leprosy. **Leprosy Review**, v. 77, p. 25-33, 2006.

RAPOSO M.T.; CAMINHA A.V.Q.; HEUKELBACH, J.; SÁNCHEZ-GONZÁLEZ M.A.; MEDEIROS, J.L.A.; NEMES M.I.B. Assessment of physical impairments in leprosy patients: a comparison between the world health organization (WHO) disability grade and the eye-hand-foot score. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 53, n. 2, p. 77-81, 2011.

RICHARDUS, J.H. Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomised placebo controlled trial (TRIPOD 1). **BMJ** 328:1-6, 2004.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. **International Journal of Leprosy**. v. 34, p.255-73, 1966.

RODRIGUES, L.C. Leprosy now: epidemiology, progress, challenge, and research gaps. **The Lancet Infectious Diseases**, v.11, p. 464-470, 2011.

SALES, A. M. et al. Leprosy among patient contacts: a multilevel study of risk factors. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 3, p. 1013-1019, mar. 2011.

SAMPAIO, E.P.; SARNO, E.N. Expression and cytokine secretion in the states of immune reactivation in leprosy. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.31, p.69-76, 1998.

SANTOS, APT; ALMEIDA, GG; MARTINEZ, CJ; REZENDE, C. Imunopatologia da hanseníase: aspectos clínicos e laboratoriais. **NewLab**73: 142-156, 2005.

SCHURING, R.P., RICHARDUS, J.H., STEYERBERG E.W., PAHAN, D., FABER, W.R, OSKAM, L. Preventing nerve function impairment in Leprosy: Validation and Updating of a Prediction Rule. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 8, p. 283-287, 2008.

SCOLLARD, D. M. et al. The Continuing Challenges of Leprosy. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 2, p. 338-381, apr. 2006.

SCOLLARD, D. M.. The biology of nerve injury in leprosy. **Lepr Ver**, v. 79, n. 3, p. 242-253, 2008.

SCOLLARD, D. M.; JOYCE, M. P.; GILLIS, T. P. Development of leprosy and type 1 leprosy reactions after treatment with infliximab: a report of 2 cases. **Clin Infect Dis.**, v. 43, n. 2. P. e19-e22, 2006.

SLIM, F.J.; SCHIE, C.H.; KEUKENKAMP, R.; FABER, W.R.; NOLLET, F. Effects of impairments on activities and participation in people affected by leprosy in the Netherlands. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 42, n.6, p. 536-543, 2010.

TALHARI, S. & NEVES, R.G. – **Hanseníase**. Manaus: Gráfica Tropical, 3ª edição, 1997.

TEIXEIRA, A.C.; CRUVINEL, D.L.; ROMA, F. R.; LUPPINO, L.F., RESENDE, L.H.P; SOUSA, T.; BUHRER-SEKULA, S.; GOULART, I.M.B. Avaliação da concordância entre exames clínicos e laboratoriais no diagnóstico da hanseníase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 41 (Suplemento II):48-55, 2008.

TRINDADE, M.A.B.; VARELLA, T.C.N.; CISNERON, C.; BOTTINI, V.; MOURA, A. Delayed diagnosis of Multibacillary Leprosy: a report of 8 cases. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 13, n. 2, p. 155-157, 2009.

VAN VEEN, N. H. J. et al. Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy. A Cochrane review. **Leprosy Review**, v. 79, p. 361-371, 2008.

VILARROEL, , M. F. et al. Comparative study of the cutaneous sensation of leprosy-suspected lesions using Semmes–Weinstein monofilaments and quantitative thermal testing. **Leprosy Review**. v. 78, p. 102-109, 2007.

WALKER, S. L. et al. A phase two randomized controlled double blind trial of high dose intravenous methylprednisolone and oral prednisolone versus intravenous normal saline and oral prednisolone in individuals with leprosy type 1 reactions and/ or nerve function impairment. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 4, p. 1-10, apr. 2011.

WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D.N.J. Leprosy type 1 (reversal) reactions and their management. **Leprosy Review**, v. 79, p. 372–386, 2008.

WALKER, S. L.; WATERS, M. F. R.; LOCKWOOD, D. N. J. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. **Leprosy Review**, v. 78, p. 197–215, 2007.

WHO (World Health Organization). **Weekly epidemiological record**, v. 86, v. 36, p. 389–400, 2011.

WHO (World Health Organization). **Weekly epidemiological record**, v. 85, n. 35, p. 337-348, 2010.

WHO (World Health Organization). **Weekly epidemiological record**, v. 87, n.34, p. 317-328, 2012.

YAWALKAR, S.J. Reactions in leprosy. In: YAWALKAR, S.J. Leprosy for medical practioners and paramedical workers. **World Health Organization** – Novartis Foundation for Sustainable Development, v. 12, p. 72-79, 2002.

YEMURI, N. Cytokine patterns using molecular tools. **International Journal of Leprosy**, v. 72, p. 175-185, 2000.