



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

**A EVOLUÇÃO CLÍNICA DA HANSENÍASE EM PACIENTES
CO- INFECTADOS PELO *Mycobacterium leprae* E O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

VINICIUS MARTINS DE MENEZES

RIO DE JANEIRO

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**A EVOLUÇÃO CLÍNICA DA HANSENÍASE EM PACIENTES
CO- INFECTADOS PELO *Mycobacterium leprae* E O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

VINICIUS MARTINS DE MENEZES

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Medicina no Curso de Pós- Graduação em Medicina Topical do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz.

Orientadores: Dra. Euzenir Nunes Sarno

Dra. Maria Clara Gutierrez Galhardo

RIO DE JANEIRO

2009

*Aos pacientes hansenianos e
aos infectados pelo HIV.*

Agradecimentos

Em especial, aos orientadores desta dissertação Dra. Euzenir Sarno e Dra. Maria Clara Galhardo.

À Dra. Mariana Hacker pela colaboração nas análises estatísticas das pesquisas.

À Dra. Ximena Illaramendi pela colaboração e revisão desta dissertação.

Ao Dr. José Augusto Nery que sempre me incentivou a estudar hanseníase e à Dra. Anna Sales,

Dra. Márcia Jardim, Dra. Nádia Duppre, Dra. Alice Miranda, Denise Vieira, Rita Pereira, Emmanuel Rangel e toda a equipe do Ambulatório Souza Araújo e do ambulatório de HIV e enfermagem do IPEC que através de seus trabalhos possibilitaram a execução destas pesquisas.

Aos meus pais Marcello e Maria Inez; aos meus irmãos Marcello e Roberta; aos meus cunhados Alan e Graziela; aos meus pequenos sobrinhos Henrique, Guilherme, Miguel, Lucas e Mariana e à minha querida namorada Maria Cristina por todo o incentivo, companheirismo, carinho e

paciência.

À minha colega de mestrado e amiga Lucia Brum pelas construtivas discussões em sala de aula e pela amizade que se formou.

À Michele do Departamento de Ensino do IOC, ao Julio e Augusto do Laboratório de Hanseníase pelo apoio dispensado a mim.

Ao Mestrado em Medicina Tropical do IOC e à Fundação Oswaldo Cruz.

Resumo

Introdução: Nos últimos anos, alguns estudos vêm demonstrando uma associação entre terapia anti-retroviral altamente potente (HAART) e o desenvolvimento de estados reacionais em pacientes co-infectados pelo HIV/ *M. leprae*.

Objetivo: Avaliar a influência da infecção pelo HIV na evolução clínica da hanseníase paucibacilar em uma coorte de pacientes co-infectados pelo HIV e hanseníase paucibacilar e descrever os casos de estados reacionais da hanseníase associados à síndrome inflamatória de recuperação imune (IRIS) do HIV na coorte de pacientes co- infectados pela hanseníase/ HIV.

Material e Método: Dois estudos distintos foram realizados concomitantemente:

Estudo I: estudo de coorte retrospectiva no qual o grupo de estudo foi formado por todos os pacientes com HIV e hanseníase paucibacilar (baciloscopia de esfregaço cutâneo= 0) atendidos no ASA entre 1997 a 2006, totalizando 41 pacientes. Comparou- se com um grupo designado controle composto por todos aqueles com hanseníase paucibacilar sem HIV que foram atendidos no ASA no mesmo período (N= 319 pacientes). Todos os pacientes eram maiores de 18 anos de idade, foram tratados para hanseníase segundo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil e permaneceram em acompanhamento por pelo menos 1 ano após o fim do tratamento.

Estudo II: estudo descritivo de uma série de casos de pacientes coinfectedos HIV e hanseníase, atendidos no ASA entre 1996 e 2007, que apresentaram reações hansênicas tipo 1 nos primeiros 6 meses de uso de HAART associadas à redução de carga viral do HIV $> 1 \log_{10}$.

Resultados: Estudo 1: Os pacientes coinfectedos apresentaram um tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico de hanseníase menor do que os pacientes do grupo controle e apresentaram mais frequentemente estado reacional como primeira manifestação de hanseníase. A forma clínica borderline tuberculóide predominou em ambos os grupos mas a forma neuralpura foi proporcionalmente mais freqüente no grupo controle. O *status* de infecção pelo HIV foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de estado reacional e uma maior proporção de pacientes coinfectedos apresentaram reação reversa recorrente. Quatro pacientes HIV+ apresentaram lesões cutâneas atípicas contra apenas um do grupo controle.

Estudo II: 10 pacientes com diagnósticos de hanseníase borderline apresentaram reação reversa como manifestação de IRIS, configurando a maior casuística já descrita.

Conclusões: Em nossa casuística, a infecção pelo HIV mostrou-se ser um fator que interfere na história natural clínica da hanseníase.

PALAVRAS- CHAVES: Hanseníase paucibacilar, reação tipo 1, HIV/ AIDS, IRIS.

Abstract

Introduction: recent reports have highlighted a link between antiretroviral treatment and the development of reverse reaction in HIV/ *M. leprae* co- infected patients

Objective: to study the influence of the HIV infection on the clinical outcomes of a cohort of HIV/ paucibacillary leprosy patients and to describe cases of leprosy reaction associated to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in a cohort of HIV/Leprosy co-infected patients from the Ambulatório Souza Araújo (ASA)/ Fiocruz.

Subjects and Methods: two different studies were simultaneously carried out:

Study 1: a retrospective cohort study identified all co-infected HIV/ *paucibacillary* leprosy patients diagnosed at ASA from 1997 to 2006 and matched with all paucibacilar leprosy patients not infected by HIV diagnosed at ASA in the same period. All patients were older than 18. All of them were treated for leprosy as recommended by the Ministry of Health of Brazil and were followed at least for 1 year after the end of the leprosy treatment.

Study 2: The present study describes IRIS-associated reversal reaction in a cohort of co-infected HAART patients diagnosed with leprosy from 1996 - 2007. IRIS has been defined as the presence of reversal reaction during the first 6 months of HAART together with a greater-than-one-log viral load reduction.

Results: Study 1: co-infected patients presented a shorter median period from the beginning of the symptoms to the diagnostic of leprosy. Reaction as the first manifestation of leprosy was more frequent seen at the HIV positive group. The predominant clinical form in both groups was *borderline* tuberculoid but pure neural leprosy was proportionally more frequent in the control group. HIV infection was an independent risk factor for leprosy reaction and co-infected patients presented more frequently recurrent episodes of type 1 reaction. Four patients in the HIV positive group presented atypical leprosy lesions against only one in the control group.

Study 2: A total of 10 *borderline* leprosy patients meeting all IRIS criteria had type 1 leprosy reaction. It represents the largest case series of IRIS in co-infected patients described in the literature to date.

Conclusions: In the present study, HIV infection has demonstrated to modify the clinical course of leprosy.

KEY- WORDS: Paucibacillary leprosy, type 1 reaction, HIV/ AIDS, IRIS

Sumário

Resumo.....	V
Abstract.....	Vii
Lista de abreviações.....	X
Lista de Tabelas.....	XII
Lista de Figuras.....	XII
I-Introdução.....	1
II- Revisão da literatura.....	3
1- A hanseníase.....	3
2- Os estados reacionais da hanseníase.....	8
3- A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.....	9
4- A síndrome inflamatória de recuperação imune do HIV.....	12
5- A coinfeção HIV/ hanseníase.....	14
6- Hanseníase e síndrome de recuperação imune do HIV.....	15
II- Objetivos.....	18
1- Objetivos gerais.....	18
2- Objetivos específicos.....	18
III- Material e Método.....	19
1- Rotina de acompanhamento dos pacientes.....	19
2- Estudos.....	20
2.1- Estudo I: Análise da evolução clínica da hanseníase e dos estados reacionais em pacientes infectados pelo HIV e com hanseníase paucibacilar.....	20
2.1.1- Desenho do estudo.....	20
2.1.2- Critérios de inclusão.....	20
2.1.3- Critérios de exclusão.....	20
2.2- Estudo II: Reação tipo 1 como manifestação de síndrome inflamatória de recuperação imune do HIV.....	20
2.2.1- Desenho do estudo.....	20
2.2.2- Critérios de inclusão.....	21
2.2.3- Critérios de exclusão.....	21

3- Coletas de dados.....	21
4- Considerações sobre as variáveis.....	21
5- Análise estatística.....	24
IV- Resultados.....	25
A- Estudo I: Análise da evolução clínica da hanseníase e dos estados reacionais em pacientes infectados pelo HIV e com hanseníase paucibacilar.....	25
1- Características dos grupos estudados.....	25
1.1- Características demográficas.....	25
1.2- Datas dos diagnósticos de hanseníase e HIV.....	25
1.3- Classificação da hanseníase.....	26
1.4- Reação ao teste da lepromina (Teste de Mitsuda).....	26
1.5- Descrição do status imunológico dos pacientes HIV positivos.....	28
2- Características evolutivas da hanseníase.....	30
2.1- Fatores de risco para o desenvolvimento de estado reacional Tipo 1.....	32
3- Características dermatológicas e neurológicas dos pacientes no momento do diagnóstico de hanseníase, sem reação.....	33
4- Características neurológicas e dermatológicas dos pacientes em estado reacional.....	36
B- Estudo II: Reação tipo 1 como manifestação de síndrome inflamatória de recuperação imune do HIV.....	40
VI- Discussão.....	46
VII- Conclusões.....	60
VIII- Referências bibliográficas.....	62
Anexo 1.....	74
Anexo 2.....	81

Lista de abreviações

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida
ASA: Ambulatório Souza Araújo
ATV: Atazanavir
AZT: Zidovudina
BAAR: Bacilo álcool ácido resistente
BB: *Borderline borderline*
BL: Lepromatosa *borderline*
BT: Tuberculóide *borderline*
DDI: Didanosina
D4T: Estavudina
EFV: Efavirenz
ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ENH: Eritema nodoso hanseniano
HAART: Terapia anti-retroviral altamente potente.
HIV: Vírus da imunodeficiência humana
IB: Índice baciloscópico
IFN- γ : Interferon gama
IL: Interleucina
IP: Inibidor de protease
IPEC: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
IRIS: síndrome inflamatória de reconstituição imune
LL: Lepromatosa lepromatosa
LPV: Lopinavir
MHI: Hanseníase indeterminada
MHC II: Complexo Major de Histocompatibilidade
N: Neurite
NFV: Nelfinavir
NP: Neural pura
NRTI: Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo.
NNRTI: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo

NVP: Nevirapina

OMS: Organização Mundial da Saúde

PDN: Prednisona

PGL-1: Glicolípido- fenólico 1

PQT: Poliquimioterapia

P: Nível de significância

RNA: Ácido ribonucleico

RR: Reação reversa

rr: Risco relativo

RTV: Ritonavir

SES- RJ: Secretaria estadual de saúde- Rio de Janeiro

SINAN: Sistema de informação de agravos de notificação

TLR2: Receptores toll- like 2

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TT: tuberculóide tuberculóide.

Lista de Tabelas

Tabela 1: Casos de reação reversa como manifestação de IRIS publicados na literatura.....	17
Tabela 2: Características dos grupos estudados.....	27
Tabela 3: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes infectados pelo HIV.....	29
Tabela 4: Características evolutivas da hanseníase.....	31
Tabela 5: Fatores de risco para o desenvolvimento de reação reversa.....	32
Tabela 6: Características das lesões dermatológicas e neurológicas da hanseníase em pacientes sem reação.....	35
Tabela 7: Características das lesões dermatológicas e neurológicas da hanseníase em pacientes em estado reacional.....	38
Tabela 8: Dados clínicos e epidemiológicos dos 10 pacientes que apresentaram IRIS.....	42
Tabela 9: Dados clínicos e laboratoriais dos 10 pacientes que apresentaram IRIS.....	43
Tabela 10: Dados histopatológicos dos 10 casos que apresentaram IRIS.....	44

Lista de Figuras

Figura 1: Número de pacientes diagnosticados com HIV por ano no ambulatório Souza Araújo/ Fiocruz entre 1997 a 2006.....	27
Figura 2: lesões atípicas em pacientes co-infectados HIV/ hanseníase em reação reversa.....	39
Figura 3: Lesões dermatológicas em pacientes co- infectados que apresentaram IRIS.....	45

1- Introdução:

A hanseníase e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são duas enfermidades de importância para a saúde coletiva. Não se sabe a prevalência global de pessoas co-infectadas, mas a sobreposição geográfica crescente das duas endemias poderá elevar o número de indivíduos com as duas doenças no mundo. Recentemente o departamento de epidemiologia do Programa Nacional de Controle da Hanseníase reportou a existência de 1.200 casos de pacientes co- infectados pelo HIV/ *M. leprae* no Brasil, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), sendo a maioria deles diagnosticados na região Amazônica (comunicação pessoal da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, dados ainda não publicados). É importante ressaltar que, nos últimos anos, verifica-se um aumento do número de pessoas infectadas pelo HIV na região Norte do país, justamente onde estão localizados os principais conglomerados de pessoas com hanseníase, o que pode resultar em um aumento na prevalência de indivíduos co- infectados.

O Brasil tem um papel fundamental no estudo dos indivíduos co-infectados, pois é o único país, no momento, que comporta condições necessárias para isso tendo em vista que a hanseníase continua a ser uma doença endêmica no território brasileiro, há um programa nacional de controle da hanseníase bem estruturado, possui uma epidemia de HIV estável e desde 1996 oferece gratuitamente tratamento anti-retroviral a todos os indivíduos infectados pelo HIV.

O Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) / Fiocruz tem a finalidade principal de realizar pesquisa clínica envolvendo diagnóstico, terapêutica e epidemiologia das doenças infecciosas e parasitárias. Desde 1986, O IPEC realiza atendimento a indivíduos infectados pelo HIV por intermédio de uma equipe multidisciplinar que faz parte de uma estrutura ambulatorial, hospital- dia e de hospitalização. O Ambulatório Souza Araújo (ASA) / Laboratório de Hanseníase do Instituto Oswaldo Cruz/ Fiocruz apresenta uma estrutura laboratorial e ambulatorial que desde 1977 vem prestando atendimento e paralelamente desenvolvendo pesquisas em hanseníase. Desde a década de 90 formou-se um grupo de pesquisa entre o IPEC e o ASA para o acompanhamento de uma coorte de pacientes co- infectados pelo HIV/ hanseníase.

Poucos estudos analisaram a evolução clínica da hanseníase e dos estados reacionais em indivíduos co- infectados após o advento da terapia anti-retroviral altamente potente (HAART) para o tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Recentemente, Sarno *et al*, ao analisarem uma coorte de pacientes co- infectados pelo HIV/ *M.leprae* atendidos na Fundação

Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro, Brasil) verificaram que o *status* de infecção pelo HIV é um fator de risco para o desenvolvimento de estados reacionais da hanseníase, principalmente entre os pacientes paucibacilares. Sendo assim, o presente estudo pretende continuar estudando a influência do HIV na frequência dos estados reacionais e, ainda, avaliar diferentes parâmetros relacionados à evolução clínica das formas paucibacilares da hanseníase em pacientes concomitantemente infectados pelo HIV.

Os mecanismos patogênicos relacionados à ocorrência dos estados reacionais ainda não estão totalmente esclarecidos, todavia sabe-se que as reações tipo 1 estão relacionados à ativação da resposta imune celular, mesmo em pacientes previamente tolerantes à infecção pelo *M. leprae*. Nos últimos anos, uma associação entre reação reversa e síndrome de recuperação imune do HIV tem sido tema de diversas publicações em revistas científicas. Devido à expansão da disponibilidade de HAART no mundo, torna-se necessário esclarecer se o uso dos anti-retrovirais e a recuperação imunológica decorrente do tratamento são fatores de risco para o desenvolvimento de estados reacionais.

II- Revisão da Literatura:

1- A Hanseníase:

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria álcool-ácido (BAAR) resistente, de multiplicação lenta, intracelular obrigatória, descrita pela primeira vez por Gerhard H. Armauer Hansen em 1873(1). Essa moléstia acompanha a humanidade desde as eras mais remotas e nos dias atuais continua a ser um grave problema de saúde pública, não somente pelo seu caráter marginalizante, mas também pela sua alta prevalência em determinados países em desenvolvimento e pela sua potencialidade de provocar seqüelas incapacitantes para o resto da vida. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) trabalha com o objetivo da eliminação da doença, definida como uma taxa de prevalência menor que 1 caso por 10.000 habitantes, em níveis nacionais e regionais(2). No início de 2008, apenas três países com mais de 1 milhão de habitantes ainda não haviam atingido esse objetivo: Brasil, Nepal e Timor Leste(3).

No Brasil, apesar da queda da taxa de prevalência de 19,5 /10.000 em 1990 para 4,71/ 10.000 habitantes em 2000, a hanseníase ainda é um grave problema de saúde coletiva. O Brasil, considerado o país com a maior taxa de prevalência no mundo, apresentou um coeficiente de prevalência de 2,37 no final de 2006 (44.176 pessoas em tratamento em dezembro de 2006) (4) e um coeficiente de detecção de casos novos de 2,49/ 10.000 habitantes (46.535 casos novos de hanseníase em 2006) (5). No estado do Rio de Janeiro, a endemia de hanseníase ainda não atingiu os objetivos propostos pela OMS, apresentando uma taxa de prevalência de 1,59/10.000 habitantes no final de 2006(4). O coeficiente de detecção de casos novos neste mesmo período foi de: 1,63/10.000 habitantes no estado do Rio de Janeiro(5).

O homem é o reservatório natural do *M. leprae* e sua transmissão parece ocorrer principalmente pela via respiratório após longo e íntimo período de contato. Pode se dizer que a hanseníase sempre afeta os nervos periféricos; geralmente acomete a pele; às vezes afeta as mucosas da via aérea superior e dos olhos e raramente afeta outros órgãos como linfonodos, baço, fígado e medula óssea. Todavia, a maioria dos indivíduos expostos ao bacilo não desenvolve a doença e nos indivíduos que adoecem, a infecção evolui de maneiras diversas, de acordo com a resposta imunológica específica do hospedeiro frente ao bacilo.

Sendo assim, a apresentação clínica da hanseníase abrange um grande pleomorfismo de sinais e sintomas, assim como de alterações histopatológicas que podem ser divididas em dois pólos

distintos de acordo com a resposta imunológica do hospedeiro: pólos tuberculóide e lepromatoso(6). Os indivíduos com a forma tuberculóide apresentam um predomínio da resposta celular de perfil Th1 contra o *M. lepra* com expressão de citocinas dos tipos interleucina (IL) IL - 2, IL- 12, IL-18; Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF –alfa) e interferon gama (IFN – gama). Por outro lado, os indivíduos do pólo lepromatoso apresentam um quadro de anergia específica ao *M. leprae*. As lesões se apresentam com uma relação CD4/CD8 invertida. Há expressão de citocinas predominantemente de perfil Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10), sugerindo suscetibilidade à doença(7). Algumas apresentações clínicas e alterações histopatológicas caem entre esses dois pólos e a classificação proposta por Ridley e Jopling em 1966 e modificada em 1971 descreve a doença em seis categorias diferentes(6):

Indeterminada (MHI): Lesões maculares hipocrômicas ou áreas de hipoestesia cutânea. Frequentemente, apenas a sensibilidade térmica está alterada com comprometimento apenas de ramos cutâneos nervosos. Caracteriza-se histologicamente por infiltração leve de células mononucleares ao redor de vasos sanguíneos, anexos cutâneos e nervos. BAAR habitualmente não são encontrados.

Tuberculóide (TT): lesões em placas ou máculas eritematosas ou hipocrômicas com bordas bem delimitadas, localizadas, únicas ou em pequenos números, apresentando pouco ou nenhum bacilo e com alteração da sensibilidade, tanto térmica, como dolorosa e tátil. Caracteriza-se histologicamente pela presença de granulomas epitelióides com predomínio de linfócitos T CD4 e produção de interleucina- 2 (IL-2) e interferon- gama (INF- γ). Os granulomas são focais, circundados por zonas espessas de linfócitos, podendo estar presentes células gigantes de Langerhans e tocar a camada basal da epiderme. A pesquisa de BAAR geralmente é negativa e, quando presente, encontra-se no interior dos nervos.

Tuberculóide *Borderline* (BT): lesões em máculas ou placas, semelhantes à forma tuberculóide, porém são menores em diâmetro e em maior número. A superfície é menos seca, o crescimento de pêlos é menos afetado e os nervos periféricos afetados são mais numerosos. Lesões pequenas, satélites, estão, às vezes, presentes na periferia das lesões maiores. Na histopatologia, existe granuloma de células epitelióides, com menor número de células gigantes. O infiltrado geralmente não toca a zona subepidérmica. Os nervos podem estar moderadamente edemaciados e o índice bacilos cópico (IB) varia de 0 a 2⁺(8) (9).

Borderline Borderline (BB): lesões de tamanhos e números intermediários entre as tuberculóides e lepromatosas, a anestesia é de grau moderado e algumas exibem aspecto de “saca-bocado” ou “queijo suíço.” São placas eritematosas com bordas externas não delimitadas e centro oval hipopigmentado e com bordas internas bem definidas. Pequenas lesões satélites também podem ser visualizadas. Histologicamente caracteriza-se pela presença de granulomas epitelióides que se espalham difusamente, não delimitados por zonas de linfócitos. As células de Langerhans estão ausentes. Os nervos podem estar parcialmente acometidos com laminação do perineuro. Os bacilos estão presentes em concentração de 3⁺ ou 4⁺ (8) (9).

Lepromatosa Borderline (BL): lesões clinicamente semelhantes às da forma lepromatosa, porém não tão brilhantes e suculentas. Alguns nódulos são deprimidos no centro e algumas placas podem ter aspecto de “saca-bocado”. São comuns os nervos periféricos espessados. Histologicamente, as lesões podem ser de dois tipos: granuloma composto de células histiocíticas com tendência a se assemelhar a células epitelióides, não há degeneração gordurosa e os linfócitos são raros. Outro tipo de lesão é aquela em que o histiócito mostra uma tendência à degeneração gordurosa (mas grandes globias não são formadas), porém há áreas de denso infiltrado linfocitário. Em ambos os tipos de lesão os bacilos estão presentes na concentração de 5⁺. Os nervos perdem a estrutura normal, mas não apresentam aumento de celularidade(8) (9).

Lepromatosa (LL): Lesões cutâneas podem, inicialmente, apresentar aspectos variados (máculas, pápulas, tubérculos, nódulos e infiltração), múltiplas, simétricas e de coloração eritematosa. À medida que vão surgindo novas máculas e pápulas, as mais antigas vão se tornando placas e nódulos, respectivamente. Gradativamente, ocorre infiltração difusa da pele, mucosas das vias aéreas superiores, olhos, testículos, nervos e podendo afetar ainda linfonodos, baço e fígado. Neste grupo, não há lesão neural pura e as lesões iniciais são cutâneas. O comprometimento dos nervos acontece nos pequenos ramos da pele, na inervação vascular e nos troncos nervosos, podendo ocasionar deficiências funcionais e seqüelas tardias. Observa-se, na histologia, granuloma formado por histiócitos com variável grau de degeneração gordurosa, formação de células vacuoladas e eventualmente globias; os linfócitos são raros, quando presentes, estão espalhados difusamente. Os nervos podem mostrar alguma alteração estrutural, mas sem infiltração celular. Os bacilos estão presentes em concentração de 5⁺ a 6⁺(8, 9).

Alguns autores descrevem outra classificação clínica da hanseníase, denominada neural pura (NP). Essa forma da doença é caracterizada pelo acometimento dos nervos periféricos, porém sem evidência de lesão dermatológica. Diversos estudos, realizados em diferentes áreas endêmicas, relatam uma incidência de forma neural pura que varia entre 4,2 a 17,7% dos indivíduos com hanseníase, dependendo do local onde o estudo foi realizado(10).

O comprometimento neurológico nas formas tuberculóides caracteriza-se principalmente por uma mononeuropatia simples ou múltipla. Já nas formas lepromatosas, o envolvimento dos nervos é compatível com uma polineuropatia, com o acometimento inicial de fibras mielínicas de pequeno calibre e fibras amielínicas. Os principais nervos acometidos são ulnar, mediano, femoral, ramo oftálmico, fibular comum e tibial posterior(11). A gênese da lesão neural parece estar associada a diversos fatores. Se a ação direta do *M. leprae* nas células de Schwann seria capaz de provocar danos neurais ainda não está totalmente comprovada, uma vez que bacilos vivos e mortos estão presentes nas lesões. Todavia, alguns estudos observaram que a ligação da bactéria em receptores *toll like 2* (TLR2) expressados pelas células de Schwann podem provocar apoptose celular. Além disso, Rambukkana *et al* observaram grande desmielinização dos nervos logo após a aderência do *M. leprae* na superfície das células de Schwann e na ausência de resposta imune celular, interpretando como se tal fato ocorresse por um mecanismo contato dependente que se relacionaria com o glicolípido- fenólico 1 (PGL-1). Por outro lado, a resposta imune parece ter uma ação importante no processo do dano neural. A ação destrutiva de granulomas bem formados é bem conhecida na pele e parece ter papel semelhante nos nervos. As células de Schwann infectadas por *M. leprae* expressam moléculas do complexo major de histocompatibilidade (MHC II) e se mostraram altamente susceptíveis à destruição por clones de linfócitos T CD4 citotóxicos. Os nervos infectados parecem ser também lesados por episódios inflamatórios recorrentes. Macrófagos intraneurais são capazes de secretar citocinas e quimiocinas, como por exemplo, TNF- alfa e óxido nítrico, que são deletérias para os nervos. Uma resposta de anticorpos policlonais tem sido verificada em muitos pacientes e a destruição provocada pela interação desses anticorpos com componentes do sistema nervoso periférico tem sido tema de investigação de diversos pesquisadores. Além de mediadores químicos, outro fator decorrente da resposta imunológica e inflamatória parece exercer papel fundamental na patogênese da lesão neural: o edema. Há indícios que a compressão dos nervos pelo aumento da pressão decorrente da formação do edema é uma das causas de dano neurológico.

Além do diagnóstico clínico e histopatológico, alguns exames complementares como a baciloscopia de esfregaço cutâneo, o teste da lepromina (reação de Mitsuda), a sorologia e a reação de polimerase em cadeia são importantes para o diagnóstico, classificação e prognóstico da doença.

A baciloscopia é uma importante ferramenta diagnóstica. O exame é realizado através da coleta de linfa, por raspagem de tecido dérmico, nos lóbulos das orelhas, dos cotovelos e na lesão suspeita. O material é examinado pela técnica de Ziehl- Neelsen para a identificação de BAAR. O resultado é apresentado sob a forma de índice baciloscópico (IB) e é positivo quando o IB é maior que zero(12). A reação de Mitsuda é um teste de aplicação intradérmica de lepromina que determina o grau de reatividade celular apresentado contra o *M. leprae* após 28 dias a contar da aplicação(12).

A reação de polimerase em cadeia para detecção de DNA de *M. leprae* e o teste sorológico ELISA (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay) para detecção de anticorpos contra o antígeno específico do *M. leprae*: PGL-1, ainda não são utilizados rotineiramente, mas são aplicados em caso de dúvida diagnóstica em centros de referência e para estudos epidemiológicos respectivamente(13).

Com o objetivo de facilitar o acesso ao tratamento, a hanseníase é classificada em paucibacilar e multibacilar. Segundo as recomendações da OMS, o paciente é paucibacilar quando apresenta $IB = 0$ e multibacilar quando o $IB > 0$ (13). O Ministério da Saúde do Brasil e a OMS adotam, atualmente, a classificação que considera o número de lesões: os pacientes são classificados como paucibacilares quando apresentam até 5 lesões de pele e multibacilares quando apresentam mais do que cinco lesões(12).

O tratamento da Hanseníase se faz segundo recomendações da OMS, através de um regime de associação de quimioterápicos: poliquimioterapia (PQT) com a finalidade de aumentar o índice de cura e prevenir resistência às drogas(1). As medicações atualmente disponíveis para o tratamento são: rifampicina, clofazimina, dapsona, ofloxacina e minociclina(7). As três primeiras medicações são consideradas como agentes de primeira linha, enquanto as duas últimas são utilizadas em caso de intolerância ou alergia às outras drogas(1). A rifampicina é a droga de maior poder antibactericida contra a *M. leprae* e é considerado como o principal componente da associação de quimioterápicos(1, 7).

Segundo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil, os pacientes paucibacilares são tratados com 600 mg de rifampicina em dose única mensal sob supervisão dos profissionais de saúde e 100 mg de dapsona em doses diárias auto-administradas. O tratamento para pacientes paucibacilares deve ser concluído após seis doses supervisionadas em até nove meses. Os pacientes multibacilares são tratados com rifampicina 600mg/ mês e clofazimina 300 mg/ mês em doses únicas mensais e sob supervisão, além de dapsona 100 mg/ dia e clofazimina 50 mg/ dia em doses diárias auto-administradas. O tratamento para pacientes multibacilares deve ser concluído após doze doses supervisionadas em até 18 meses(12).

2- Os estados reacionais da hanseníase:

Durante a evolução da hanseníase, alguns pacientes apresentam episódios imunomediados denominados de estados reacionais da hanseníase. Os estados reacionais se caracterizam por serem agudos ou subagudos; com comprometimentos neurológicos, cutâneos e/ ou sistêmicos e ocorrem por meio de alterações no sistema imunológico(7). Eles podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento, mas são mais frequentes durante a PQT. As reações são classicamente classificadas em: reação tipo 1 ou reação reversa (RR) e reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH)(7). Há, ainda, um tipo de estado reacional caracterizado por dor e espessamento de troncos nervosos, sem associação aos quadros cutâneos, denominado neurite isolada. Alguns autores consideram a neurite isolada como um terceiro tipo de reação(14), mas a maioria dos trabalhos a incluem como reação tipo 1.

A reação reversa caracteriza-se clinicamente por reativação das lesões pré-existentes com sinais flogísticos que podem, excepcionalmente, apresentar ulceração e o aparecimento de lesões novas à distância, com características semelhantes às anteriores. Sintomas sistêmicos como edema de extremidades, febre baixa e mal estar geral podem ocorrer(7). As neurites são frequentes e se caracterizam pelo espessamento dos nervos acometidos com dor e sensibilidade local. Pode haver alterações motoras, sendo os nervos mais acometidos o ulnar, causando “mão em garra”; o nervo poplíteo lateral, provocando “pé caído”; e o nervo facial, produzindo paralisia facial e, conseqüentemente, lagoftalmo(15, 16). A RR pode ocorrer no curso da evolução tanto no pólo paucibacilar quanto no multibacilar, mas acometem principalmente os pacientes com as formas clínicas BT, BB e BL. Ela ocorre essencialmente nos primeiros seis meses de tratamento com poliquimioterapia(17) e cerca de 33% dos pacientes podem apresentar episódios recorrentes

(18, 19). Imunologicamente verifica-se na RR aumento da resposta imune celular com elevação da produção de IFN- gama e TNF- alfa, levando a formação de granulomas e crescimento da atividade microbicida dos macrófagos(7).

A apresentação clínica do ENH caracteriza-se pelo aparecimento súbito de nódulos inflamatórios, que freqüentemente, são dolorosos ao toque (20). As lesões nem sempre são representadas pelos nódulos típicos, podendo assumir vários aspectos, sob forma de máculas, pápulas e placas (21, 22). Vesículas e ulcerações podem, eventualmente, ocorrer em reações graves (23). A síndrome da resposta inflamatória sistêmica está usualmente presente e, em alguns casos, o quadro reacional evolui com neurite, orquite, epididimite, irite, iridociclite, artrite, linfadenite e danos hepáticos e renais. A reação tipo 2 geralmente ocorre após o primeiro ano de tratamento com PQT (24) e recorrências são comuns. O ENH acomete os indivíduos com as formas clínicas BL e LL e não ocorre em pacientes do pólo tuberculóide. A reação tipo 2 está associada à exacerbação das respostas imunológicas humoral e celular com aumento da produção de citocinas como: TNF- alfa, IL-1, IL- 2, IL-6 e IL- 8. Nas lesões, predominam o infiltrado linfoplasmocitário com neutrófilos e vasculite(7).

O tratamento das reações é baseado em drogas antiinflamatórias. Na reação tipo 1, as drogas de primeira linha são as drogas esteroidais, sendo a prednisona (PDN) a mais utilizada por ser administrada por via oral. A metilprednisolona venosa e mais raramente outros imunossupressores como a azatioprina são utilizados para tratamento quando em casos graves e quando há falha terapêutica com o uso de prednisona. Na reação tipo 2, utilizam- se preferencialmente drogas não esteroidais inibidoras do TNF- alfa como a talidomida e a pentoxifilina, entretanto, em alguns casos, associa-se outros antiinflamatórios como a indometacina e antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina para o auxílio no tratamento da dor (25) (26) (27).

3- A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é o estágio clínico e laboratorial mais avançado da infecção pelo HIV. Ela foi inicialmente reconhecida, nos Estados Unidos, em meados do ano de 1981 (28). Apenas dois anos após o aparecimento dos primeiros casos da doença, o vírus causador da moléstia foi descrito por Luc Montagnier na França e Robert Gallo nos Estados Unidos, sendo mais tarde, denominado vírus da imunodeficiência humana(29) e

classificado na família Retroviridae. Atualmente a infecção pelo HIV é pandêmica, distribui-se universalmente e é uma das principais causas de morte em todo o mundo(30).

Estima-se que 33 milhões de pessoas vivam com HIV no mundo atualmente(31). O número de casos novos em todo o planeta declinou de três milhões em 2001 para 2,7 milhões em 2007 e o número de óbitos pelo AIDS aumentou de 1,7 milhão em 2001 para 2 milhões em 2007, sendo que 35% dos casos novos e 38% das mortes em 2007 ocorreram na África subsaariana (31). No Brasil, uma forte ênfase na prevenção e um programa internacionalmente reconhecido de tratamento dos infectados pelo HIV vêm mantendo a taxa de prevalência estável (32). Estima-se que, no território brasileiro, cerca de 593.000 pessoas vivam com HIV ou AIDS atualmente (33). Em 2007, 33.689 casos de AIDS foram notificados no país, sendo 4.452 no Rio de Janeiro(33). Em 2006, houve 11.201 óbitos por AIDS no Brasil, dos quais 1.579 no Rio de Janeiro (33).

A resposta imunológica ao HIV é um mecanismo complexo que envolve a destruição e baixa produção de linfócitos T CD4; alteração na qualidade de funcionamento dos linfócitos, com diminuição da produção de IL-2 e destruição e redução na atividade citotóxica dos linfócitos T CD8. Além disso, células dendríticas e outras células da linhagem macrofágicas são também afetadas. A infecção pelo HIV está associada à hipergamaglobulinemia e hiperativação inespecífica de linfócitos B, apesar de sua capacidade de responder a antígenos esteja reduzida.

Didaticamente, o espectro clínico da infecção pelo HIV inclui a síndrome retroviral aguda, infecção assintomática, infecção sintomática precoce e AIDS(34).

Parte dos indivíduos com infecção aguda pelo HIV apresenta sintomatologia. As manifestações iniciam-se, geralmente, entre 1 a 6 semanas após a exposição ao vírus e se caracterizam por uma síndrome gripal ou mononucleose-símile (34) apesar de casos mais graves já terem sido descritos (34). Sua ocorrência está relacionada a altos níveis de viremia, em geral acima de 500.000 cópias/ml e uma súbita queda de células CD4 (35). Os testes de detecção de anticorpos, realizados durante esta fase podem ser negativos, tornando-se positivos dias ou até semanas após o aparecimento dos sintomas(35). Após a resolução do quadro agudo, cerca de 6 a 12 semanas depois da exposição, ocorre um aumento do número de linfócitos T CD4 que, no entanto, na maioria dos indivíduos, não retorna a níveis pré-infeciosos e uma queda das concentrações plasmáticas de RNA- HIV a um ponto de equilíbrio ou “*set-point*” como resultado de uma resposta imunológica (35). Após o período agudo, o indivíduo entra em uma fase de latência clínica, algumas vezes totalmente assintomática ou, em 50 a 70% dos casos, com a

presença de um quadro de linfadenomegalia generalizada persistente(34). Nesse espaço de tempo, apesar da escassez de sintomas, o vírus continua seu processo de replicação, a contagem de células CD4 cai gradualmente no decorrer dos anos e uma série de sinais e sintomas pode aparecer, dependendo do grau de imunossupressão, da exposição aos patógenos e do subtipo do HIV (36, 37). A infecção sintomática precoce caracteriza-se pelo aparecimento de manifestações clínicas que são mais frequentes em indivíduos com imunossupressão inicial, mas que podem ocorrer em imunocompetentes (35). A AIDS é a manifestação mais grave do espectro clínico da infecção pelo HIV(28). A síndrome é definida pelo desenvolvimento de infecções oportunistas ou neoplasias, resultantes da progressiva imunossupressão causada pelo vírus(34). Define-se como imunossupressão grave relacionada ao HIV uma contagem de linfócitos T CD4 < 200 células/mm³. Além de processos neoplásicos e infecções oportunistas, uma série de infecções orgânicas pode agravar o estado clínico do paciente como, por exemplo, alterações oculares, renais, cardíacas e hematológicas provocadas pela própria ação viral(34).

Além disso, a neuropatia periférica é comumente associada à infecção pelo HIV. Estima-se que cerca de 35% dos pacientes HIV positivos apresentem sinais e sintomas de neuropatia periférica. A forma mais comum de doença neurológica periférica relatada em pacientes infectados pelo HIV é a polineuropatia simétrica distal e acomete principalmente os membros inferiores. Outros tipos de neuropatia também podem ocorrer como: polirradiculopatia, mononeurite múltipla e síndrome linfocitária infiltrativa difusa. A patogenia do acometimento neurológico periférico em pacientes HIV positivos parece estar relacionada à ação direta do vírus e a toxicidade indireta de seu metabolismo; o mal estado nutricional dos pacientes e, também, a deficiência de vitaminas- principalmente do complexo B, com B12 e B1 e o uso de medicações neurotóxicas como a estavudina, didanosina, vincristina e isoniazida (34).

A terapia anti-retroviral altamente potente (HAART), definida como a combinação de três ou mais drogas anti-retrovirais, de pelo menos duas classes distintas é à base da terapêutica da AIDS. Após o advento da HAART, verificou-se uma queda significativa na morbidade e na mortalidade determinadas pela doença (38). Existem, atualmente, diversos medicamentos anti-retrovirais de cinco classes distintas disponíveis para tratamento. As cinco classes são: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, inibidores da

protease e inibidores de fusão. A indicação de início da terapia anti-retroviral depende de parâmetros clínicos e laboratoriais(38).

4- A Síndrome inflamatória de recuperação imune do HIV:

O tratamento da AIDS com a HAART aparentemente restaura, rapidamente, a resposta antígeno- específica dos pacientes, logo depois do início do tratamento. Isso pode ser indiretamente confirmado pela diminuição na incidência de doenças oportunistas após o advento da HAART e pela possibilidade de suspensão das quimioprofilaxias para infecções oportunistas, após o aumento de células T CD4 subsequente ao tratamento anti-retroviral (39). Entretanto, alguns pacientes apresentam doenças oportunistas atípicas ou doenças inflamatórias, após o início de HAART, apesar da queda da viremia do HIV. Este fenômeno inflamatório é denominado de síndrome inflamatória de recuperação imune (IRIS), síndrome de recuperação imune (SRI), doença de restauração imune (IRD) ou reação paradoxal. Embora já tenha sido descrita, desde 1955, relacionada ao início de anti-tuberculostático em pessoa soronegativas para HIV com tuberculose pulmonar, a IRIS tornou- se freqüente com o advento da HAART. O primeiro relato de caso deste fenômeno associado à infecção pelo HIV foi descrito em 1992 por French *et al*, e aborda um caso de um paciente que apresentou quadro clínico atípico de infecção por micobactéria do Complexo Avium (MAC), após ter iniciado monoterapia com AZT(39). Desde então, diversos relatos de casos e séries de casos foram descritos associando a IRIS principalmente à tuberculose e micobacteriose atípica, assim como às infecções por citomegalovírus, vírus herpes simplex, vírus herpes- zoster, vírus das hepatites B e C, *Criptococcus neoformans* e processos não infecciosos como sarcoidose, lupus eritematoso sistêmico, polimiosite, artrite reumatóide e doença de Graves(39).

A IRIS é caracterizada pela piora paradoxal de parâmetros clínicos e laboratoriais de infecções ou processos não infecciosos sub-clínicos ou latentes subsequentes ao início de HAART, apesar da melhora dos marcadores imunológicos contra a infecção pelo HIV. Não existe consenso sobre a definição de infecção relacionada a IRIS, no entanto, em 2004, French *et al* propuseram uma série de critérios de diagnóstico que são amplamente utilizados pela literatura científica. De acordo com essa proposta, o diagnóstico de infecção relacionada a IRIS deve incluir dois critérios maiores ou um critério maior associado a dois menores. Os critérios maiores e menores são:

- Critérios maiores:
 - A. Apresentação atípica de doenças oportunistas ou tumores em pacientes com boa resposta ao tratamento anti-retroviral. Considera-se apresentação atípica: doença localizada; resposta inflamatória exagerada e progressão de disfunção de órgão previamente afetado e aumento de lesões pré-existentes após melhora com o tratamento patógeno- específico.
 - B. Diminuição de carga viral do HIV > 1 log₁₀ cópias/ ml.
- Critérios menores:
 - C. Aumento de linfócitos T CD4 após o início de HAART.
 - D. Aumento da resposta imune específica a determinante patógeno. Ex.: positividade da prova tuberculínica em paciente previamente negativo.
 - E. Resolução espontânea da doença sem utilização de antimicrobiano específico ou quimioterapia para neoplasia, em uso contínuo de HAART.

Poucos trabalhos estudaram a patogenias da IRIS. Na revisão de French *et al*, a IRIS é classificada em dois tipos: precoce e tardia. A síndrome inflamatória de recuperação imune precoce teria como mecanismo patogênico uma resposta imune contra infecções subclínicas, o que ocorreria nos primeiros três meses de HAART. Micobacteriose atípica e tuberculose como manifestações de IRIS seriam dois típicos exemplos dessa resposta precoce. A IRIS tardia parece resultar de uma resposta imune contra antígenos não viáveis de patógenos oportunistas e ocorrem após três meses de terapia anti-retroviral. Dois exemplos desse tipo de resposta seria uveíte por citomegalovírus e linfadenite por *Cryptococcus neoformans*(39). French *et al* sugerem, ainda, que o substrato imunopatológico da IRIS está relacionado aos diferentes patógenos. IRIS desencadeada por infecções fúngica e de micobactérias parecem ser o resultado de uma resposta de hipersensibilidade tardia, enquanto nas infecções virais estariam relacionadas a uma resposta de linfócitos citotóxicos T CD8(39). Bourgarit *et al*, ao analisar a produção in vitro de 25 citocinas inflamatórias e imunomodulatórias, quimiocinas e receptores solúveis de citocinas em sobrenadante de células mononucleares antígeno- estimuladas coletadas de sangue periférico de quatro pacientes (três em curso de IRIS e um sem IRIS), mostraram que nos pacientes com IRIS há uma maior produção de citocinas/ quimiocinas de perfil Th1 (IFN- gama, IL-2, IL-12, proteína 10 induzida por IFN-gama e monocina induzida por IFN-gama), citocinas/ quimiocinas inflamatória (TNF- alfa, IL-6, IL1b e proteína 1 monócito quimioatrativa) e citocina de perfil Th2

(IL-10) (40). Sarcoidose relacionada a IRIS está associada com intensa infiltração de linfócitos T CD4 nos granulomas e alveolite por infiltração de células T CD4(39).

Alguns autores avaliaram os fatores de risco para o desenvolvimento de IRIS. Shelburne *et al* verificaram que a diminuição da carga viral em 2 Log_{10} em pacientes que iniciam uso de anti-retroviral pela primeira vez e o começo precoce da HAART em relação à terapia específica da doença oportunista são fatores independentes de risco para IRIS(41). Murdoch *et al* mostraram que a única variável independente que se relacionou ao desenvolvimento de IRIS foi contagem de $\text{CD4} < 100/\mu\text{l}$ antes da introdução da HAART(42). Já Manabe *et al* verificaram que o desenvolvimento de IRIS estaria independentemente relacionado ao uso de inibidores de protease associados ao ritonavir, contagem de $\text{CD4} < 100/\mu\text{l}$ antes do início de HAART e redução de $2,5 \text{ Log}_{10}$ de carga viral do HIV(43). Lawn *et al* observaram que contagem de células T CD4 $< 50/\mu\text{l}$ e início precoce de HAART em relação ao início de anti-tuberculostáticos seriam fatores independentes de risco para IRIS(44).

A IRIS se apresenta na maioria das vezes como um fenômeno autolimitado ou com poucos sintomas. Entretanto, em alguns casos pode apresentar – se como uma doença grave e potencialmente fatal(39). Não há consenso de como manejar os sintomas da IRIS. Alguns estudos sugerem o uso de antiinflamatório não hormonal, talidomida, corticosteróide ou imunoglobulina intravenosa. Outra discussão gira em torno da interrupção da HAART no decorrer da SRI. A maioria dos trabalhos não recomenda interromper os anti-retrovirais a não ser quando a resposta inflamatória passa a ser uma condição de ameaça a vida (45).

5- A co-infecção Hanseníase e AIDS

Desde o início da pandemia do HIV, houve uma grande preocupação em relação à co-infecção HIV/hanseníase, uma vez que era observada uma interação entre o HIV e outras micobacterioses, como a tuberculose e as micobactérias do complexo MAC. Entretanto, na era pré HAART, ou seja, até 1997, os diversos estudos realizados sobre o tema encontraram poucas e contraditórias associações entre as duas doenças. A seguir, encontra-se uma revisão dos trabalhos realizados sobre diferentes aspectos da co-infecção pelo HIV/ *M. leprae*.

A Infecção pelo HIV aumenta o risco de desenvolver hanseníase? Em oito estudos de caso controle realizados em diferentes países da África e Ásia não se verificou uma maior prevalência de infecção pelo HIV em pacientes com hanseníase em relação aos controles(46-53). Três

estudos de caso controle realizados na África, cujos grupos controles eram doadores de sangue (54-56) verificaram um pequeno aumento da prevalência de infecção pelo HIV em pacientes com hanseníase. Esses trabalhos, no entanto, mostraram que qualquer aumento na prevalência de HIV em hansenianos é pequena e substancialmente menor se comparada com a prevalência de HIV em tuberculosos ou infectados com MAC(57).

A partir do momento que a infecção pelo HIV afeta a imunidade celular, acreditou-se que os pacientes co-infectados apresentariam as formas lepromatosas da doença. Cinco estudos mostraram que o HIV não afeta a frequência das formas tuberculóides nem das lepromatosas(55, 58-61). Dois estudos evidenciaram proporções significativamente maiores de pacientes multibacilares do que paucibacilares(47, 53). O espectro das manifestações clínicas da hanseníase e as alterações histopatológicas são semelhantes em pacientes co- infectados, assim como a resposta à PQT como á foi demonstrado em vários relatos de casos ou séries de casos(57, 62-86).

Algumas evidências sugerem que a frequência e o tipo de reação se alteram na co-infecção. Um estudo realizado na Etiópia com pacientes multibacilares mostrou um maior risco de evolução para reação tipo 2 (rr: 5,2) e recorrência de reação reversa (rr: 2,2) entre os pacientes co- infectados(61). Entretanto, o referido estudo baseou-se em um número pequeno de pacientes (apenas três pacientes co-infectados tiveram ENH e reação reversa recorrente) (57). Já em outro estudo realizado em Uganda revelou que pacientes com hanseníase multibacilar e HIV têm maior chance de apresentarem reação reversa e neurite associadas(87). Em 2008, Sarno *et al* também demonstraram uma maior prevalência de reação reversa em pacientes co- infectados(88).

6- Hanseníase e Síndrome de Recuperação Imune do HIV:

O primeiro caso que associou o uso de HAART com o desenvolvimento de estado reacional da hanseníase foi publicado por Opromolla *et al* em 2000 ao descreverem o caso de uma paciente, do interior do estado de São Paulo, com hanseníase dimorfa, que evoluiu com reação reversa um mês após a troca do esquema anti-retroviral. Nessa publicação, os autores não associaram os parâmetros imunológicos do HIV para a definição de IRIS, o que fez com que, para a literatura mundial, o primeiro caso de reação reversa como manifestação de IRIS fosse registrado como sendo o descrito por Lawn *et al* em 2002. Eles descreverem o caso de uma paciente de Uganda que apresentou estado reacional um mês após a introdução de HAART em vigência de declínio da carga viral do HIV e do aumento de células T CD4. Desde então, cerca

de dezenove casos de estado reacional como manifestação de síndrome inflamatória de recuperação imune do HIV foram descritos na literatura(86, 89-92) (93-99). Dois desses casos, publicados por Pignataro *et al*(92) foram incluídos nesta dissertação por preencherem os critérios de inclusão e serão apresentados nos resultados com dados adicionais que não foram previamente publicados.

Dos 17 casos relatados na literatura, 14 pacientes (82,3%) eram do sexo masculino e três (17,7%) do sexo feminino. A média de idade foi de 35,5 anos. Nove pacientes (52,9%) eram brasileiros, quatro (23,5%) indianos, dois (11,7%) haitianos, um (5,9%) ugandense e um (5,9%) proveniente da Guiana Francesa. Quinze pacientes (88,2%) foram classificados com a forma clínica tuberculóide *borderline*, um *borderline borderline* (5,9%) e o outro (5,9%) com a forma lepromatosa *borderline* (Tabela 1). Todos os pacientes evoluíram com reação reversa, sendo que 6 (35,3%) apresentaram neurite associada (Tabela 1). Em cinco dos casos relatados, houve presença de lesões cutâneas ulceradas. Todos os pacientes apresentaram estados reacionais em até seis meses após a introdução de HAART. Na maioria dos casos houve aumento de contagem de linfócitos T CD4, entretanto em outros não foi mensurada a contagem de carga viral do HIV. Todos os pacientes foram tratados com corticóide e evoluíram com melhora do quadro reacional.

Tabela 1: Casos de reação reversa como manifestação de IRIS publicados na literatura:

Referências	Classificação lepra/reação	Semanas em HAART	CD4/ mm ³		Carga viral/ ml	
			Basal	IRIS	Basal	IRIS
Lawn <i>et al</i> (89)	BT + RR	4	10	70	120.000	1.000
Couppie <i>et al</i> (90)	BB + RR	6	87	257	19.000	650
Couppie <i>et al</i> (90)	BT + RR + N	8	130	278	40.701	68
Couppie <i>et al</i> (90)	BT + RR + N	12	31	171	62.700	50
Pereira <i>et al</i> (86)	BT +RR	8-24	73	270	-	-
Pereira <i>et al</i> (86)	BT +RR	8-24	35	100	-	-
Visco-Comandini <i>et al</i> (91)	BT + RR	8	7	90	-	-
Pignataro <i>et al</i> (92)	BT+ RR	8	142	499	-	-
Pignataro <i>et al</i> (92)	BB+ RR	4	37	200	-	-
Singal <i>et al</i> (93)	BL + RR+N	4	108	224	-	-
Narang <i>et al</i> (94)	BT + RR	8	125	280	150.000	1.750
Kharkar <i>et al</i> (95)	BT + RR	12	299	504	-	-
Kharkar <i>et al</i> (95)	BT + RR	8	114	184	-	-
Talhari <i>et al</i> (96)	BT + RR+N	12	92	426	-	8.300
Caruso <i>et al</i> (99)	BT+ RR	16	-	57	-	< 80
Batista <i>et al</i> (97)	BT + RR+N	8	14	172	21.300	69.000
Batista <i>et al</i> (97)	BT + RR+N	8	104	235	-	<80
Deps <i>et al</i> (98)	BT + RR	10	33		6.310	-
Deps <i>et al</i> (98)	BT + RR	4	170		9.230	-

CD4/ mm³= contagem de linfócitos T CD4/ mm³; HAART= Terapia anti-retroviral altamente potente; IRIS= Síndrome inflamatória de recuperação imune; BT= Tuberculóide *borderline*; BB= *Borderline borderline*; BL= *Lepromatoso borderline*; RR= Reação reversa; N= Neurite

III- Objetivos:

Objetivos gerais:

1. Analisar a influência da condição do *status* de infecção pelo HIV na evolução clínica da hanseníase paucibacilar.
2. Descrever os casos de estados reacionais da hanseníase associados à síndrome inflamatória de recuperação imune do HIV da coorte de pacientes co- infectados pelo HIV/ hanseníase.

Objetivos específicos:

1. Avaliar o acometimento dermatológico e neurológico nos pacientes com a forma paucibacilar da hanseníase e infectados pelo HIV.
2. Avaliar a frequência e as características dos estados reacionais nos pacientes com a forma paucibacilar da hanseníase e infectados pelo HIV.
3. Avaliar o status de infecção pelo HIV como fator de risco para o desenvolvimento de estado reacional.
4. Analisar os aspectos clínicos e evolutivos dos pacientes co- infectados relacionado-os com o uso de HAART, a contagem de células T CD4, a carga viral do HIV e o Teste de Mitsuda.
5. Avaliar a incidência e descrever os estados reacionais como manifestação de síndrome inflamatória de recuperação imune do HIV.

IV- Material e Método:

1- Rotina de acompanhamento dos pacientes:

Os pacientes incluídos nos estudos aqui relatados foram acompanhados no ASA / Fiocruz e foram submetidos aos procedimentos de rotina:

- 1- Exame dermatológico e neurológico quando presente sinais ou sintomas de doença neural.
- 2- Exame fisioterápico com avaliação de incapacidades.
- 3- Biópsia cutânea e, quando necessário, neural para exame histopatológico.
- 4- Teste de Mitsuda
- 5- Baciloscopia de esfregaço cutâneo
- 6- Exames complementares de sangue e urina, radiografia de tórax.

Todos os pacientes foram tratados para hanseníase com poliquimioterapia específica, segundo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil, com uma dose mensal supervisionada de 600 mg de rifampicina e 100 mg diárias de dapsona auto- administradas. A duração do tratamento obedeceu aos prazos estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil: 6 doses de rifampicina em um período máximo de 9 meses(100).

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

Os pacientes infectados pelo HIV foram acompanhados no IPEC/ Fiocruz e foram submetidos aos procedimentos de rotina:

- 1- Acompanhamento clínico, psicológico e nutricional
- 2- Sorologia para citomegalovírus, sífilis, toxoplasmose, herpes simples e hepatites virais.
- 3- Teste intradérmico de tuberculina com derivado purificado de proteína (PPD)
- 4- Exames complementares de hemograma, bioquímica e radiografia de tórax
- 5- Contagem de linfócitos T CD4 e carga viral do HIV.

Os pacientes receberam tratamento com anti-retrovirais segundo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (101). Os anti-retrovirais foram iniciados em pacientes com sintomas de imunodeficiência pelo HIV, em pacientes assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4 < 200 células/ mm³ e em alguns casos de pacientes assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4 entre 200 e 350 células/ mm³.

2- Estudos

Dois estudos distintos foram realizados concomitantemente:

2.1- Estudo I: Análise da evolução clínica da hanseníase e dos estados reacionais em pacientes infectados pelo HIV e com hanseníase paucibacilar.

2.1.1: Desenho do estudo:

Estudo analítico de coorte, a partir do levantamento de dados dos prontuários dos indivíduos atendidos no IPEC e Laboratório de Hanseníase/ Fiocruz, no período de 1997 a 2006.

2.1.2- Critérios de inclusão

- Grupo HIV positivo: foram incluídos no estudo todos os indivíduos infectados pelo HIV e com hanseníase paucibacilar, acompanhados no ASA, no período de 1997 a 2006.
- Grupo controle: foi composto por todos os indivíduos com hanseníase paucibacilar, acompanhados, no ASA, no mesmo período de tempo citado acima. Cinquenta (15,6%) desses pacientes foram testados negativos para HIV. Assumimos que os outros pacientes também eram HIV negativos tendo em vista a baixa probabilidade de serem infectados pelo HIV (88).

Todos os pacientes incluídos no estudo foram acompanhados por pelo menos um ano após o tratamento com poliquimioterapia específica para hanseníase. A classificação da hanseníase em paucibacilar foi realizada através do exame baciloscópico de esfregaço cutâneo, em que os pacientes com baciloscopia igual a zero foram considerados paucibacilares, segundo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (12).

2.1.3- Critérios de exclusão:

Foram excluídos todos os pacientes menores de 18 anos de idade, pacientes que não terminaram o tratamento da PQT e aqueles que perderam o seguimento no Laboratório de Hanseníase/ Fiocruz antes de um ano pós- PQT.

2.2- Estudo II: Reação tipo 1 como manifestação de síndrome inflamatória de recuperação imune do HIV. Esse estudo foi aceito para publicação na seção *research letter* da revista científica *AIDS* em 23 de dezembro de 2009. (anexo1)

2.2.1- Desenho do estudo:

Estudo descritivo de uma série de casos a partir da análise dos dados dos prontuários de todos os pacientes co-infectados pelo HIV/ hanseníase que foram atendidos no IPEC e Laboratório de Hanseníase/ Fiocruz, no período de 1996 a 2007.

2.2.2-Critérios de inclusão:

Todos os indivíduos co- infectados que apresentaram reação hansênica até 06 meses após o início de HAART, associado à diminuição da carga viral $\geq 1 \log_{10}$. Na impossibilidade de se conhecer a contagem de células CD4 e da carga viral na época do início da HAART, as doenças definidoras de AIDS foram consideradas como marcadores de imunossupressão.

2.2.3- Critérios de exclusão:

Todos os pacientes que não atenderam a nenhum dos critérios de inclusão anteriormente descritos.

3-Coleta de dados:

A análise dos prontuários das duas instituições envolvidas foi realizada através de um questionário (anexo 2), contemplando diferentes aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais de interesse para os dois estudos.

4- Definições utilizadas:

Na primeira parte do estudo I, algumas variáveis epidemiológicas e clínicas foram analisadas a fim de se avaliar a homogeneidade dos grupos estudados e contribuir para a investigação da epidemiologia da hanseníase na cidade do Rio de Janeiro e municípios vizinhos. Definiu-se o “tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de hanseníase” como o período entre a data em que o paciente relatou ter percebido os primeiros sintomas da doença e a data em que este recebeu o diagnóstico de hanseníase.

Os pacientes foram estratificados por locais de moradia, baseada na divisão regional do estado do Rio de Janeiro da SES - RJ. A distribuição dos indivíduos por local de moradia contemplou as seguintes regiões: cidade do Rio de Janeiro; municípios da baixada fluminense, região metropolitana II e outras cidades do estado. Considerou-se os municípios componentes da região da baixada fluminense, os seguintes: Belford Roxo, Duque de Caxias, Itaguaí, Japeri, Magé, Mesquita, Nilópolis, Nova Iguaçu, Queimados, São João de Meriti e Seropédica. Considerou-se municípios da região metropolitana II, os seguintes: Itaboraí, Marica, Niterói, Rio Bonito, São Gonçalo, Silva Jardim e Tanguá.

Ainda no estudo I, partindo do princípio que reação é uma intercorrência no curso da hanseníase, optou-se por comparar as características das lesões neurológicas e dermatológicas em pacientes sem reação nos dois grupos, separadamente daqueles que apresentavam estado

reacional. A análise das características do acometimento neurológico e dermatológico dos pacientes em estado reacional contemplou apenas os primeiros episódios de reação de cada participante, excluindo os episódios recorrentes para evitar um viés de informação.

Em relação às datas dos diagnósticos de hanseníase e do HIV, em ambos os estudos, considerou-se que as doenças foram diagnosticadas simultaneamente quando o período entre os diagnósticos foi ≤ 3 meses.

O exame dermatológico constou de exame (ectoscopia) de toda a superfície corporal, tendo sido anotados o número, o tamanho e o tipo de lesão cutânea. Designou-se lesão cutânea atípica as lesões de pele com presença de úlcera e/ ou vesículas.

O exame neurológico do sistema nervoso periférico foi realizado por uma equipe de neurologistas que avaliaram pela anamnese a história clínica, incluindo questionamento sobre dor, parestesia, alterações de sensibilidade. Também foi levada em consideração a localização das queixas de dor e parestesia nos territórios dos nervos periféricos (ulnar, radial, mediano, sural peroneal, tibial, safeno e plantar). No exame neurológico realizado após a anamnese, analisaram-se os seguintes itens:

- A palpação de troncos nervosos para identificação de espessamento nos seguintes nervos: ulnar, radial, mediano, sural, peroneal, tibial, transverso do pescoço e retroauricular bilateralmente.
- A sensibilidade superficial foi avaliada e registrada para análise na seqüência: tátil, térmica e dolorosa. Os seguintes nervos foram avaliados: ulnar, mediano, radial (nas mãos), cutâneo anterior medial e lateral (nos antebraços), sural, peroneal, safeno, calcâneo, plantar (pés), sural, peroneal e safeno (pernas). As sensibilidades: tátil, térmica e dolorosa foram avaliadas utilizando-se: teste com monofilamentos, a face externa resfriada do diapasão e a ponta de um alfinete respectivamente. O teste da sensibilidade tátil através de monofilamentos graduados conforme a espessura tinha como convenção os seguintes valores (0 = anestesia, 1 = 300g, 2 = 4g, 3 = 2g, 4 = 0,2g e 5 = 0,05g). A sensibilidade térmica e dolorosa foi graduada da seguinte maneira: normal (valor 2), hipoestesia (valor 1) e anestesia (valor 0).

Os pacientes foram avaliados por fisioterapeuta no momento do diagnóstico e da alta. No estudo I avaliamos os graus de incapacidades no momento do diagnóstico (grau de incapacidade inicial) e da alta (Grau de incapacidade final). De acordo com os critérios estabelecidos pelo

Ministério da Saúde do Brasil(102), consideramos grau de incapacidade zero quando o paciente não apresentava nenhuma alteração nos olhos, mãos e pés e grau de incapacidade > 1 quando havia alterações de sensibilidade e/ ou motora nas mesmas áreas corporais acima descritas.

O teste de Mitsuda foi realizado através da aplicação de 0,1ml de lepromina no antebraço esquerdo ou direito, com leitura 28 dias após a aplicação, utilizando-se como antígeno a mitsudina A, derivada de tatu. Considerou-se reação de Mitsuda positiva, quando o endurecido foi ≥ 3 mm. A baciloscopia de esfregaço cutâneo foi realizada através da coleta de linfa, por raspagem de tecido dérmico, nos lóbulos das orelhas, dos cotovelos e na lesão suspeita. O material foi examinado pela técnica de Ziehl- Neelsen para a identificação de BAAR.

A classificação da hanseníase foi realizada no início do acompanhamento do paciente no ASA, através de critérios clínicos, laboratoriais e histopatológicos, segundo os critérios propostos por Ridley e Jopling (6).

Os quadros de reação tipo 1 foram caracterizados de acordo com critérios clínicos histopatológicos.

Critérios clínicos de reação tipo 1:

- Reativação das lesões pré-existentes com sinais de inflamação aguda tais como eritema, edema e hipersensibilidade.
- Aparecimento de lesões novas com características semelhantes às anteriores.
- Edema de extremidade uni ou bilateral.
- Espessamento de nervos periféricos, acompanhado de dor espontânea ou decorrente de compressão (Neurite).
- Distúrbios sistêmicos como, por exemplo: mal estar geral e eventualmente febre.

Características histopatológicas dos quadros de reação tipo 1:

A reação tipo 1 se caracterizou histologicamente pelo aparecimento de granulomas formados por abundantes células epitelióides e algumas células gigantes multinucleadas, raramente do tipo Langerhans. Esses granulomas foram acompanhados de edema dérmico moderado, quantidade variável de linfócitos e de hiperplasia da epiderme na maior parte dos casos.

Os filetes nervosos quando encontrados nas biópsias exibiram granulomas intraneurais, edema e permeação por células inflamatórias mononucleares.

O diagnóstico de neurite caracterizou-se pelo aparecimento de dor espontânea ou decorrente de compressão em nervos periféricos, acompanhada de espessamento do nervo periférico. Para

efeito de classificação, os casos que apresentaram apenas sintomas neurais, sem manifestações cutâneas de reação reversa, foram denominados neurite isolada.

Para a avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento dos estados reacionais, foram escolhidos os seguintes parâmetros clínicos e laboratoriais: *status* de infecção pelo HIV, Teste de Mitsuda, idade e classificação da hanseníase. O teste de Mitsuda, a idade e a classificação da hanseníase foram incluídas pelo fato de outros estudos terem verificado uma relação entre essas variáveis.

Definiu-se como reação recorrente quando o paciente apresentou os critérios clínicos e histopatológicos acima referidos após pelo menos três meses, a contar da interrupção do tratamento com corticosteroide devido à melhora do episódio reacional prévio.

5-Análise estatística

Para a análise dos dados coletados, foi criado um banco de dados na plataforma EpiInfo 3.3.2. As variáveis categóricas foram analisadas utilizando o Teste χ^2 e a análise das variáveis contínuas feita por meio do Teste T *student*, assumindo uma diferença de 5% para considerar um valor estatisticamente significativo. Para a avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento dos estados reacionais, utilizou-se método Log Binomial, a fim de determinar o valor independente das diversas variáveis contribuintes para o evento.

Ambos os estudos foram aprovados pelos comitês de ética em pesquisa do IPEC (número 0038.0.009.000-07) e da Fiocruz em 19 de março de 2000.

V- Resultados:

A - Estudo I: Análise da evolução clínica da hanseníase e dos estados reacionais em pacientes infectados pelo HIV e com hanseníase paucibacilar.

Pelos critérios de inclusão e exclusão, o grupo HIV positivo foi formado por 41 pacientes e o grupo controle por 319 pacientes.

1- Características dos grupos estudados:

1.1- Características demográficas:

No grupo de co- infectados pelo HIV/ hanseníase houve um discreto predomínio dos homens sobre as mulheres com uma relação de 1,15 homens para cada mulher. Já no grupo controle, registrou- se um ligeiro predomínio do sexo feminino, com uma relação homem/ mulher de 0,95. No entanto essa diferença na distribuição dos gêneros por grupo não foi estatisticamente significativa (Tabela 2). A média de idade foi um pouco mais alta nos pacientes HIV negativos (Tabela 2). Em relação à cor da pele não houve diferenças estatísticas entre os grupos: sete pacientes HIV+ (17,1%) e 37 HIV- (11,6%) eram negros; 14 HIV+ (34,1%) e 112 HIV- (35,1%) eram pardos ($p= 0,57$) e 20 HIV+ (48,8%) e 170 HIV- (53,3%) eram brancos ($p= 0,45$).

Os pacientes incluídos no estudo eram em sua grande maioria nascidos na cidade do Rio de Janeiro: 33 HIV+ (80,5%) e 192 HIV- (60,2%), ($p= 0,01$) e a distribuição por município de moradia se comportou da seguinte maneira: 25 pacientes HIV+ (61%) e 184 HIV- (57,6%) moravam na cidade do Rio de Janeiro ($p= 0,49$); 15 pacientes HIV+ (36,6%) e 119 HIV- (37,5%) viviam em municípios da Baixada Fluminense ($p= 0,53$); 1 HIV+ (2,4%) e 13 HIV- (4%) moravam em municípios da Região Metropolitana II e 3 HIV- (0,9%) vieram de outras cidades do interior do estado do Rio de Janeiro ($p= 0,70$).

1.2- Datas dos diagnósticos de hanseníase e HIV:

A distribuição dos anos em que foram realizados os diagnósticos de hanseníase, estratificada nos dois grupos estudados, encontra- se na figura 1. Nota- se que nos últimos 2 anos do período de estudo houve um aumento do número de casos de pacientes HIV positivos atendidos no ASA em relação aos primeiros 2 anos de estudo ($rr: 3,07/ p= 0,04$). Não houve diferença estatística entre os outros biênios em relação aos primeiros dois anos de pesquisa.

Em nossa casuística, 86,8% (33/38) dos pacientes co-infectados tiveram os diagnósticos de hanseníase estabelecidos após o diagnóstico de HIV; em 10,5% dos casos os diagnósticos

foram feitos simultaneamente (< 3 meses) e 2,6% (1/38) dos pacientes foram previamente diagnosticados com hanseníase.

O período médio entre o dia em que pela primeira vez o paciente percebeu algum dos sintomas relacionados à hanseníase e o dia do diagnóstico da doença foi menor entre os co-infectados (Tabela 2).

1.3- Classificação da hanseníase:

A maioria dos pacientes em ambos os grupos foram classificados com a forma tuberculóide *borderline*. Entretanto, evidenciou-se, no grupo controle, uma maior proporção de pacientes com a forma neural pura (Tabela 2).

1.4- Reação ao teste da lepromina (Teste de Mitsuda):

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à reação de Mitsuda em nossa casuística. Verificou-se que cerca de 87% dos indivíduos em ambos os grupos apresentaram os testes da lepromina positivos (Tabela 2).

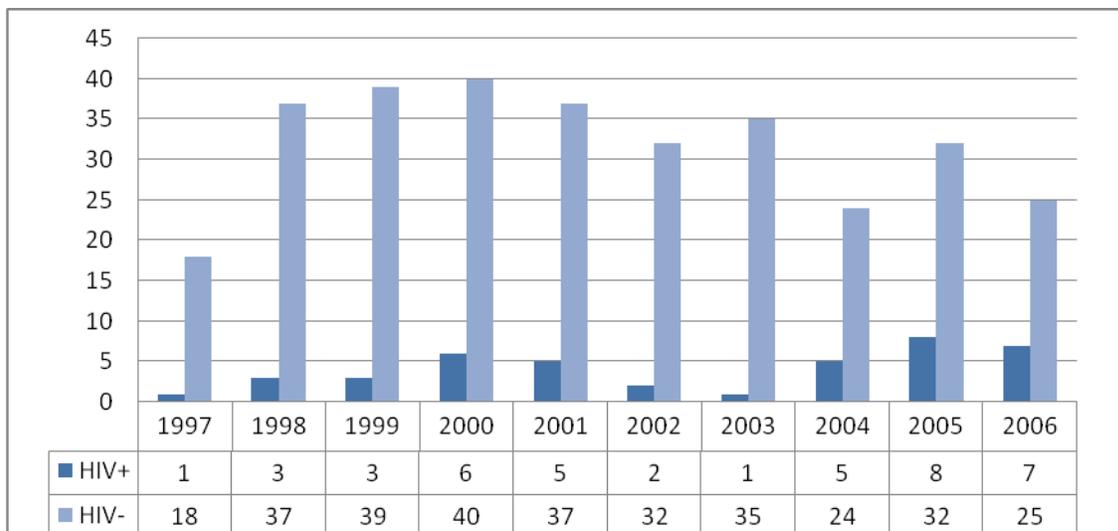
Tabela 2: Características dos grupos estudados*:

	HIV+	HIV-	P	rr
Classificação das formas clínicas da hanseníase				
BT	35 (85,4%)	208 (65,2%)	0,84	1,03
NP	1 (2,4%)	74 (23,2%)	0,02	0,25
MHI	5 (12,2%)	37 (11,6%)	-	-
Gênero				
Masculino	22 (53,7%)	156 (48,9%)	0,68	1,10
Feminino	19 (46,3%)	163 (51,1%)	-	-
Idade				
Média	39,92	44,0	0,03	
Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de hanseníase				
Média (em dias)	321,8	750,1	0,03	
Reação de Mitsuda				
≥ 3 mm	35 (87,5%)	261 (87,6%)	0,81	0,99
< 3 mm	5 (12,5%)	37 (12,4%)	-	-

p: nível de significância, rr: risco relativo. BT= Tuberculóide *borderline*; MHI= hanseníase indeterminada; NP= Neural Pura.

* Número de pacientes avaliados: 41 HIV+ e 319 HIV-.

Figura 1: Número de pacientes diagnosticados com hanseníase por ano no ambulatório Souza Araújo/ Fiocruz entre 1997 a 2006:



1.5- Descrição do status imunológico dos pacientes HIV positivos:

No momento do diagnóstico de hanseníase, entre os pacientes que não estavam em reação, 18 (78,2%) pacientes apresentaram contagem de CD4 > 200 células/ mm³, apenas 1 (4,3%) apresentou CD4 < 200 células/ mm³ e em outros 4 (17,4%) pacientes não foi possível mensurar a contagem de CD4 (Tabela 3). Oito pacientes (34,8 %) manifestaram hanseníase associada ao aumento da contagem de CD4 em relação à última contagem prévia ao diagnóstico, 6 (26%) pacientes não apresentaram aumento de linfócitos T CD4 e em nove (39,1%) não foi possível verificar esses dados.

Vinte e três pacientes co- infectados pelo HIV/ *M. leprae* apresentaram estado reacional durante a evolução da hanseníase, destes 17 (73,9%) estava em uso de HAART e 6 (26,1%) não estava em tratamento para a AIDS (Tabela 3). Um total de 34 pacientes do grupo HIV+ estava em tratamento anti-retroviral em algum momento durante o acompanhamento do estudo, destes 17 (50%) apresentaram reação e 17 (50%) não apresentaram.

Em relação ao momento do diagnóstico do estado reacional, 14 (60,9%) indivíduos apresentaram valor de linfócitos T CD4 > 200 células/ mm³, sete (30,4%) tiveram CD4 < 200 células/ mm³ e em 2 (8,7%) os dados não estavam disponíveis (Tabela 3). Doze pacientes (92,3%) fizeram reação com aumento de células CD4, um (4,3%) paciente não apresentou aumento de linfócitos T CD4 e em 10 esses dados não estavam disponíveis.

Tabela 3: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes infectados pelo HIV

HIV+	
Valor da contagem de linfócitos T CD4 no momento do diagnóstico de hanseníase.¹	
< 200 células/ mm ³	1 (4,3%)
>200 células / mm ³	18 (78,3%)
Estava em uso de HAART no momento do diagnóstico de reação ?	
Sim	17 (73,9%)
Não	6 (26,1%)
Valor da contagem de linfócitos T CD4 no momento do diagnóstico de reação.²	
< 200 células/ mm ³	7 (30,4%)
>200 células / mm ³	14 (60,9%)

HAART: Terapia anti-retroviral altamente potente

1= Não havia dados disponíveis de 4 (17,4%) pacientes.

2= Não havia dados disponíveis de 2 (8,7%) pacientes.

2- Características evolutivas da hanseníase:

Durante o período de acompanhamento, dos 360 pacientes estudados, 87 (24,1%) apresentaram estados reacionais da hanseníase, sendo 23 HIV positivos e 64 HIV negativos (tabela 4). Dezoito dos 23 pacientes HIV positivos, representando 43,9% de todos os pacientes incluídos no grupo HIV +, e 27 dos 64 pacientes HIV negativos, representando 8,5% dos pacientes do grupo controle, já estavam em reação no momento do diagnóstico de hanseníase, ou seja, antes do início de PQT (Tabela 4). Cinco pacientes HIV positivos e 37 HIV negativos apresentaram reação tipo 1 no curso do acompanhamento, durante ou após a PQT. Em resumo, um total de 102 episódios de reação foi registrado: 31 entre os 23 pacientes HIV positivos e 71 entre os 64 HIV negativos.

A classificação dos episódios reacionais evidenciou uma maior proporção de indivíduos HIV negativos com diagnóstico de neurite isolada do que reação reversa + neurite, entretanto a maioria dos pacientes apresentou reação reversa sem neurite (Tabela 4). Em resumo, 6 (26,1%) pacientes HIV+ e 20 (31,3%) HIV- tiveram N ou parte de um quadro de RR ($rr= 0,83$; $p= 0,84$).

Os pacientes de co- infectados pelo HIV/ hanseníase apresentaram mais frequentemente reação tipo 1 recorrente do que os pacientes do grupo controle (Tabela 4). O máximo de números de episódios de reação reversa recorrentes foram 3 em ambos os grupos.

Em relação ao tratamento dos episódios reacionais, 1 (4,3%) paciente HIV+ e 2 (3,1%) HIV- foram tratados somente com PQT; 22 (95,7%) pacientes do grupo HIV + e 61 (95,3%) do grupo controle receberam tratamento à base de corticóide, ($rr= 0,99$ / $p= 0,61$) e um (1,6%) paciente do grupo HIV- recebeu azatioprina ($p= 0,73$). O tempo médio do uso de corticóide foi maior no grupo HIV negativo, porém sem significância estatística (Tabela 4).

Seis (1,6%) pacientes necessitaram de internação hospitalar durante a evolução da doença para controle dos estados reacionais por meio de pulsoterapia com corticóide (Tabela 4). As indicações de pulsoterapia foram lesões cutâneas disseminadas e neurite que não responderam ao tratamento com prednisona (PDN).

Dos indivíduos avaliados pela fisioterapia, 10 pacientes HIV+ (26,3%) e 106 HIV- (33,5%) apresentaram grau de incapacidade inicial maior do que zero e 11 pacientes (27,5%) HIV+ e 89 (28,7%) HIV- apresentaram algum grau de incapacidade final. (Tabela 4).

Tabela 4: Características evolutivas da hanseníase:

	HIV+	HIV-	P	rr
Nº de pacientes que apresentaram estado reacional				
	23 (56,1%)	64 (20,1%)	<0,01	2,80
Nº de pacientes que apresentaram reação como 1ª manifestação de hanseníase				
	18 (43,9%)	27 (8,5%)	< 0,01	5,1
Classificação dos estados reacionais				
RR	17 (73,9%)	44(68,8%)	0,30	0,86
N	1 (4,3%)	15 (23,4%)	0,01	0,22
RR+ N	5 (21,7%)	5 (7,8%)	-	-
Nº de pacientes que apresentaram reação recorrente				
	7 (30,4%)	6 (9,4%)	0,02	3,25
Internação durante a evolução da hanseníase				
Sim	2 (4,9%)	4 (1,3%)	0,14	3,89
Não	39 (95,1%)	315 (98,7%)	-	-
Tempo de uso de corticóide (em meses)				
Média	9,1	14,0	0,73	
Grau de incapacidade inicial				
Maior que zero	10 (26,3%)	106 (33,5%)	0,47	1,36
Grau de incapacidade final				
Maior que zero	11 (27,5%)	89 (28,7%)	0,98	1,00

P= nível de significância; rr= risco relativo; RR= reação reversa; N= neurite

2.1- Fatores de risco para o desenvolvimento de estado reacional tipo 1:

A infecção pelo HIV mostrou-se ser um fator de risco ($rr= 4,0$) para o desenvolvimento de reação ($p< 0,01$) (Tabela 5). Além da infecção pelo HIV, avaliamos outros fatores clínicos e demográficos que poderiam contribuir para o desenvolvimento de reação. Não houve associação entre a positividade do Teste de Mitsuda e o desenvolvimento de estado reacional ($p= 0,38$; $rr= 0,80$). A classificação da hanseníase em BT mostrou-se estar relacionada ao risco de apresentação de reação ($p= 0,02$; $rr= 1,72$) (Tabela 5). A idade dos participantes foi um fator de risco para o desenvolvimento de estado reacional ($p= 0,02$) (Tabela 5). Por meio da análise multivariada, evidenciou-se três fatores independentes que atuam como fatores de risco para a conclusão do evento: a infecção pelo HIV, a idade e a classificação da hanseníase BT (tabela 5).

Tabela 5: Fatores de risco para o desenvolvimento de reação reversa:

Análise	Bivariada		Multivariada	
	<i>P</i>	<i>rr</i>	<i>P</i>	<i>rr</i>
Status de infectado pelo HIV	<0,01	4,0	<0,01	2,5
Idade	0,02	-	0,03	0,98
BT	0,02	1,72	0,03	2,4
NP	0,49	1,57	0,13	2,0
MHI	-	-	-	-

P= nível de significância; *rr*= risco relativo

BT= Tuberculóide *borderline*; NP= neural pura, MHI: hanseníase indeterminada

3- Características dermatológicas e neurológicas dos pacientes no momento do diagnóstico de hanseníase, sem reação

No momento do diagnóstico de hanseníase, 315 (87,5%) dos pacientes incluídos neste trabalho não apresentavam reação: 23(56%) dos indivíduos do grupo de pacientes co-infectados HIV/ *M. leprae* e 292 (91,5%) do grupo controle (rr: 0,61/ $p < 0,001$).

Em relação à classificação da hanseníase desses pacientes sem reação, no grupo HIV +: 18 pacientes (78,3%) foram classificados inicialmente com a forma clínica BT e 5 (21,7%) com a forma clínica indeterminada; no grupo controle: 184 pacientes (63%) foram classificados como BT, 37 (12,7%) como MHI e 71(24,3%) como NP.

Todos os pacientes (100%) do grupo HIV positivo e 76,7% do grupo controle apresentaram lesão cutânea (Tabela 6). Em relação ao número das lesões, a grande maioria dos pacientes apresentou até 5 lesões [HIV+: 20 (87%) e HIV-: 180 (80,7%), (rr= 1,08, $p = 0,34$)], entretanto os pacientes HIV negativos apresentaram, em média, um maior número de lesões (tabela 6). A média do tamanho da maior lesão de cada grupo variou entre 8 cm no grupo HIV positivo e 6,5 cm no grupo controle ($p = 0,25$).

A maioria os pacientes estudados nos dois grupos manifestaram lesões cutâneas tipo placa. A frequência dos tipos de lesões cutâneas está representada na tabela 6. A distribuição das lesões cutâneas por paciente em ambos os grupos se comportou da seguinte maneira: 16 pacientes HIV+ (69,7%) e 130 HIV - (58,2%) apresentaram somente placas; 5 HIV + (21,7%) e 31 HIV- (13,9%) apresentaram apenas manchas como tipo de lesão cutânea; 1 HIV + (4,3%) e 34 HIV- (15,2%) apresentaram áreas hipoestésicas localizadas; 4 pacientes HIV- (1,8%) apresentaram somente pápulas; 1 HIV+ (4,3%) e 16 HIV- (7,2%) apresentaram placas e manchas associadas; 5 (2,2%) HIV- apresentaram placas e pápulas; 2 HIV- (0,9%) apresentaram placas e infiltração de pele e 1(0,5%) paciente HIV- apresentou mancha e pele infiltrada.

Dez (43,4%) pacientes do grupo HIV + e 156 (53,4%) do grupo controle apresentaram sintomas neurológicos (Tabela 6). A média do número de nervos comprometidos entre os que apresentaram acometimento neurológico foi similar nos dois grupos estudados (Tabela 6).

A frequência dos tipos de sintomas neurológicos nos dois grupos em relação aos que apresentaram perda da sensibilidade encontra-se na tabela 6. A distribuição dos sintomas neurológicos, por paciente, nos dois grupos mostrou: 1 paciente HIV+ (10%) e 9 pacientes HIV-

(5,8%) apresentaram somente parestesia; 1 HIV + (10%) e 8 HIV- (5,1%) manifestaram espessamento isoladamente; 2 HIV- (1,3%) apresentaram dor; 2 HIV+ (20%) e 31 HIV - (19,9%), perda da sensibilidade; 2 HIV- (1,3%), parestesia e espessamento associado; 1 HIV+ (10%) e 2 HIV- (1,3%) parestesia e dor; 3 HIV+ (30%) e 23 HIV- (14,7%) apresentaram parestesia e perda da sensibilidade associadas; 3 HIV- (1,9%), espessamento e dor; 1 HIV + (10%) e 12 HIV- (7,7%) manifestaram espessamento e perda da sensibilidade; 8 HIV- (5,1%), dor e perda da sensibilidade; apenas 1 paciente HIV- (0,6%) apresentou parestesia, espessamento e dor associados e 27 HIV-(17,3%) apresentaram parestesia, espessamento e perda da sensibilidade ao mesmo tempo; 8 pacientes HIV- (5,1%) apresentaram parestesia , dor e perda da sensibilidade; 7 HIV- (4,5%), espessamento, dor e perda da sensibilidade e 1 paciente HIV+ (10%) e 13 HIV- (8,3%) manifestaram os 4 sintomas associados (parestesia, espessamento, dor e perda da sensibilidade).

Sete pacientes HIV positivos (70%) e 130 HIV negativos (83,3%) apresentaram perda da sensibilidade como único sintoma neurológico ou associado ($p= 0,24$). Entre esses indivíduos, o tipo de perda de sensibilidade variou da seguinte forma, nos dois grupos, em relação aos que somente apresentaram sensibilidade tátil afetada [1 HIV+ (14,3%)/9 HIV- (6,9%)]: somente sensibilidade térmica [apenas 7 HIV- (5,4%), $p= 0,58$]; somente sensibilidade dolorosa [apenas 3 HIV- (2,3%), $p= 0,76$]; perdas das sensibilidades tátil e térmica associadas [6 HIV- (4,6%), $p= 0,62$]; sensibilidades tátil e dolorosa juntas [2 HIV-(1,5%), $p= 0,83$]; sensibilidades térmica e dolorosa [1 HIV+ (14,3%) e 30 HIV- (23,1%), $p= 0,43$] e pacientes com sensibilidades tátil, térmica e dolorosa afetadas [5 HIV+ (71,4%)/ 71 HIV-(55,4%), $p= 0,53$].

Tabela 6: Características das lesões dermatológicas e neurológicas da hanseníase em pacientes sem reação*:

	HIV+	HIV-	P	rr
Nº de pacientes que apresentaram lesão cutânea				
	23 (100%)	223 (76,7%)	<0,01	-
Nº de lesões, entre os pacientes com manifestação dermatológica				
Média	2,0	3,6	<0,01	-
Tipos de lesões apresentadas, entre os pacientes com lesão cutânea				
Placa	17/23 (73,9%)	153/ 223 (62%)	0,77	1,27
Mancha	6/ 23 (26%)	48/ 223 (21,5%)	0,81	1,25
Pápula	0/ 23	9/ 223 (4%)	0,40	-
Área hipoestésica limitada	1/ 23 (4,3%)	34/ 223 (15,2%)	0,12	0,26
Infiltrado	0/ 23	3 (1,3%)	0,74	-
Nº de pacientes que apresentaram sintomas neurológicos				
	10 (43,4%)	156 (53,4%)	0,48	0,69
Nº de nervos afetados entre aquele que manifestaram sintomas neurológicos				
Média	5,3	5,8	0,7	-
Tipos de sintomas neurológicos apresentados				
Parestesia	6/10 (60%)	85/ 156 (54,4%)	0,49	1,24
Espessamento	3/10 (30%)	73/ 156 (46,7%)	0,24	0,51
Dor	2/10 (20%)	44/ 156(28,2%)	0,44	0,84
Perda da sensibilidade	7/10 (70%)	129/ 156 (82,6%)	0,26	0,51

P= Nível de significância, rr= risco relativo.

* Foram avaliados 23 pacientes HIV+ e 292 pacientes HIV-, os quais não estavam em reação no momento do diagnóstico de hanseníase.

4- Características neurológicas e dermatológicas dos pacientes em estado reacional:

Oitenta e sete pacientes desta coorte estudada [23HIV+ (56%)/ 64 HIV- (20%), rr: 2,80; $p < 0,01$] apresentaram estado reacional, em algum momento da evolução da doença. Nesta parte do trabalho, foram analisados os primeiros episódios de reação de cada participante.

Desses 87 pacientes, a classificação inicial da hanseníase mostrou no grupo HIV+: 21 pacientes (91,3%) com a forma clínica BT, 1 (4,3%) com MHI e 1 (4,3%) com NP; já no grupo controle: 47 pacientes (73,4%) com a forma clínica BT, 4 (6,3%) com MHI e 13 (20,3%) com neural pura.

Uma maior proporção de pacientes HIV positivos apresentou lesões cutâneas (Tabela 7). A maioria dos pacientes manifestou lesão em placa e a frequência de todos os tipos de lesões encontra-se na tabela 7. A distribuição dos tipos de lesões cutâneas, em cada participante de ambos os grupos, mostrou: 17 pacientes HIV+ (77,3%) e 36 HIV- (72%) apresentaram somente placas; 2 HIV+ (9,2%) e 7 HIV- (14%) apresentaram apenas manchas como tipo de lesão cutânea; 1 paciente HIV- (2%) apresentou somente pápulas e outro HIV- (2%) somente infiltração de pele; 1 HIV+ (4,5%) e 1 HIV- (2%) apresentaram placas e manchas associadas; 1 HIV+ (4,5%) apresentou placas e pápulas; 1 (4,5%) HIV+ e 2 HIV- (4%) apresentaram placas e infiltração de pele; 1 paciente HIV- (2%) apresentou mancha e pele infiltrada e outro HIV- (2%) apresentou placas e tubérculos.

O número médio de lesões foi similar nos dois grupos (Tabela 7) e o tamanho da maior lesão de cada indivíduo foi em média 10,3 entre os infectados pelo HIV e 7,1 entre os não infectados ($p = 0,03$). Quanto à presença de lesões atípicas, 4 pacientes HIV+ (18,2%) apresentaram úlceras e 1 paciente HIV negativo (2%) apresentou vesículas nas lesões cutâneas (Tabela 7).

Em relação ao acometimento do sistema nervoso periférico, 14 (60,8%) dos 23 pacientes HIV+ e 39 (60,9%) dos 64 pacientes do grupo controle apresentaram algum tipo de sintoma neurológico (tabela 7). A média do número de nervos comprometidos foi similar nos dois grupos estudados (Tabela 7).

A maioria dos pacientes apresentou parestesia associada à dor, espessamento e perda da sensibilidade como manifestação neurológica. A frequência dos sintomas neurais está descrita na tabela 7. A distribuição dos sintomas neurológicos, por pacientes, de ambos os grupos, evidenciou: 2 pacientes HIV+ (14,3%) e 2 pacientes HIV- (5,1%) apresentaram somente

parestesia; 1 HIV + (7,1%) e 2 HIV- (5,1%) manifestaram espessamento; 1 HIV- (2,4%) apresentou dor; 3 HIV - (7,7%), perda da sensibilidade; 3 pacientes HIV- (7,7%) manifestaram parestesia e dor; 3 HIV+ (21,4%) e 5 HIV- (12,8%) apresentaram parestesia e perda da sensibilidade associada; 5 HIV- (12,8%), espessamento e perda da sensibilidade; 2 HIV- (5,1%), dor e perda da sensibilidade; 2 pacientes HIV+ (14,3%) e 2 HIV- (5,1%) apresentaram parestesia, espessamento e dor associadas e 4 HIV-(10,3%) apresentaram parestesia, espessamento e perda da sensibilidade juntos; 1 paciente HIV+ (7,1%) e 2 HIV- (5,1%) apresentaram parestesia , dor e perda da sensibilidade; 2 HIV+ (14,3%) e 2 HIV- (5,1%), espessamento, dor e perda da sensibilidade e 3 pacientes HIV+ (21,4%) e 6 HIV- (15,4%) manifestaram os 4 sintomas associados (parestesia, espessamento, dor e perda da sensibilidade).

Nove (64,2%) pacientes HIV+ e 29 (59,2%) HIV- apresentaram perda da sensibilidade como sintoma neurológico exclusivo ou associado ($r= 0,86$; $p= 0,70$). Dentre esses indivíduos, a distribuição dos tipos de perda da sensibilidade se comportou da seguinte forma em relação aos que somente apresentaram sensibilidade tátil afetada [1 HIV+ (11,1%)/1 HIV- (3,4%)]: somente sensibilidade térmica [2 HIV- (6,9%), $p= 0,50$]; perdas das sensibilidades tátil e térmica associadas [1 HIV+ (11,1%), $p= 0,66$]; sensibilidades térmica e dolorosa [1 HIV+ (11,1%) e 6 HIV- (20,7%), $p= 0,41$] e pacientes com perda das sensibilidades tátil, térmica e dolorosa afetadas [6 HIV+ (66,7%)/ 20 HIV-(69%), $p= 0,44$].

Tabela 7: Características das lesões dermatológicas e neurológicas em pacientes em estado reacional*.

	HIV+	HIV-	P	rr
Nº de pacientes que apresentaram lesões dermatológicas				
	22 (96,7%)	50 (80,2%)	0,04	1,22
Número de lesões entre aqueles que apresentaram manifestação cutânea				
Média	7,3	8,9	0,42	
Nº de pacientes que apresentaram lesão cutânea atípica.				
Sim	4(18,2%)	1(2%)	0,02	2,98
Tipo de lesões				
Placa	20/ 22 (90,9%)	40/ 50 (80%)	0,87	1,09
Mancha	3/ 22 (13,6%)	9/ 50 (18%).	0,46	0,79
Infiltrado	1/ 22 (4,5%)	4/ 50 (8%)	0,51	0,64
Tubérculo	0/ 22	1/ 50 (2%)	0,69	-
Pápula	1/ 22 (4,5%)	1/ 50 (2%)	0,52	1,67
Nº de pacientes que apresentaram sintomas neurológicos				
	14 (60,8%)	39 (60,9%)	0,80	1,00
Número de nervos afetados entre aqueles que apresentaram manifestação neurológica				
Média	5,7	6,8	0,48	-
Sintomas neurológicos				
Parestesia	11/ 14 (78,6%)	24/ 39 (61,5%)	0,20	1,89
Espessamento	8/ 14 (57,1%)	21/ 39 (53,8%)	0,92	1,10
Dor	8/ 14 (57,1%)	18/ 39 (46,1%)	0,69	1,38
Perda da sensibilidade	9/ 14 (64,2%)	29/ 39 (74,3%)	0,70	0,71

P= significância estatística; rr= risco relativo.

* Foram avaliados 23 pacientes HIV + e 64 HIV- que apresentaram estado reacional, durante o curso da hanseniase.

Figura 3: lesões atípicas em pacientes co-infectados HIV/ hanseníase em reação reversa:

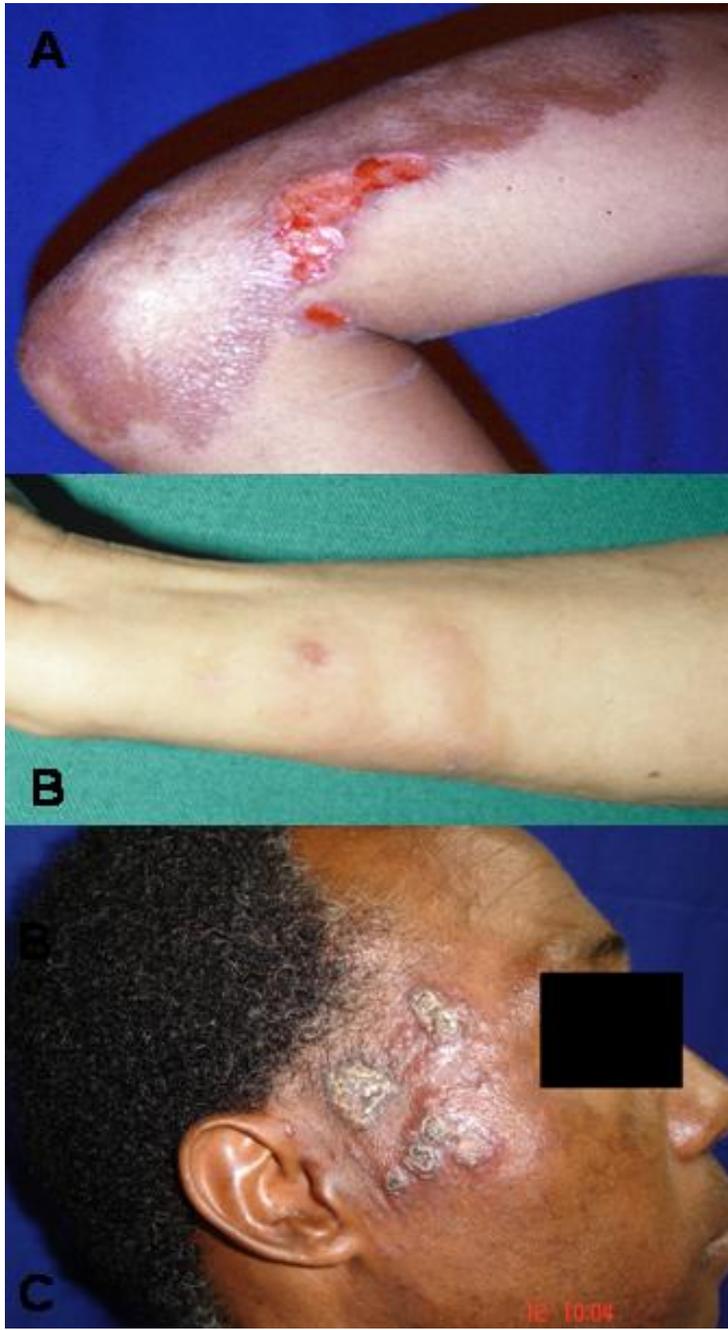


Figura A: extensa úlcera em borda de lesão em placa, na região posterior do braço esquerdo.

Figura B: Lesão em placa, eritematosa ,com ulceração central, no braço esquerdo.

Figura C: Lesão em placa eritematosa, com presença de úlceras e crostas, na hemiface direita.

B- Estudo II: Reação tipo 1 como manifestação de síndrome inflamatória de recuperação imune do HIV:

Setenta e oito pacientes co- infectados pelo HIV/ hanseníase foram acompanhados no ASA no período de 1996 a 2007. Destes, 28 apresentaram estados reacionais da hanseníase em uso de HAART. Entre os pacientes que apresentaram reação em uso de HAART, dez (35,7%) pacientes preencheram os critérios de inclusão de síndrome inflamatória de recuperação imunológica propostos neste estudo.

Dos dez pacientes incluídos nesta dissertação, oito (80%) eram homens e duas (20%), mulheres. A média de idade foi de 35, 4 anos de idade (22 a 54 anos) e apenas três pacientes tinham mais de 40 anos de idade (Tabela 8). A maioria dos pacientes, exceto dois, tiveram os diagnósticos de HIV confirmados anteriormente aos de hanseníase. O período médio entre o diagnóstico de HIV e de hanseníase foi de 25,5 meses (1 a 104 meses) e, por outro lado, o período médio entre o diagnóstico de hanseníase e o de HIV foi de 6 e 24 meses. Dos 8 casos inicialmente diagnosticados com HIV, sete apresentaram reação tipo 1 relacionada ao início de HAART como primeira manifestação de hanseníase.

Todos os pacientes manifestaram sinais clínicos e/ ou laboratoriais de imunossupressão, sendo que cinco apresentaram doenças oportunistas: pneumocistose, candidíase esofágica, neurotoxoplasmose e tuberculose disseminada.

Os pacientes foram classificados como hanseníase *borderline*, sendo 4 (40%) *borderline borderline* e 6 (60%) tuberculóide *borderline* (Tabela 8). Todos os pacientes apresentaram reação tipo 1 (Tabela 8) em um período médio de 7,8 semanas (4 a 16 semanas) após a o início (70%) ou substituição (30%) de HAART (Tabela 9). Um paciente (10%) teve neurite associada ao quadro de reação reversa (Tabela 8). Todos os pacientes manifestaram lesões em placas eritematosas e infiltradas. Seis (60%) pacientes apresentaram mais de 10 lesões nos episódios reacionais e três desenvolveram lesões atípicas, com presença de ulcerações nas placas (Tabela 8). Todos os pacientes fizeram uso de 2 inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo, sendo que 5 (50%) associaram 1 inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo, quatro (40%) associaram 1 inibidor de protease reforçado por ritonavir e um (10%) paciente associou um inibidor de protease isolado (Tabela 9). Cinco (50%) pacientes apresentaram o Teste de Mitsuda positivo e 4 (40%) apresentaram baciloscopia de esfregaço cutâneo positiva (Tabela 9).

A maioria dos pacientes evoluiu com aumento de CD4 após a introdução da HAART e a média desse aumento foi de 170 células/ mm³ (92 a 357 células/ mm³) (Tabela 9). Quatro pacientes que apresentavam carga viral detectável no período pré HAART evoluíram com carga viral indetectável na época do aparecimento da reação. Em três pacientes houve decréscimo médio de carga viral de 2,4log₁₀ (1,2-4,6 log₁₀). Em outros três, não foi possível mensurar a carga viral anteriormente ao início do tratamento da AIDS, mas todos eram virgens de tratamento anti-retroviral e evoluíram com carga viral não detectável após a introdução da HAART no momento da reação (Tabela 9).

As características histopatológicas verificadas nas análises dos fragmentos de pele biopsiados variaram entre infiltração pesada com focos de necrose tecidual e extenso envolvimento da epiderme até infiltração média com presença de pequenos granulomas bem formados. Houve evidências de fragmentos de BAAR em cinco biópsias de pele analisadas. Em uma amostra de tecido cutâneo (Caso 1), evidenciou-se a incomum presença de um grande número de células multinucleadas permeando os granulomas. A amostra do Caso 2 apresentou grande edema e importante infiltrado inflamatório, incluindo leucócitos polimorfonucleares e muitos focos de necrose (Tabela 8).

Todos os pacientes, exceto dois, foram tratados com prednisona além da PQT. A dose de prednisona utilizada inicialmente foi de 1 mg/ Kg por dia seguida de redução gradual de 10 mg por mês. Apesar de 3 pacientes terem necessitado de um tempo maior que 6 meses de terapia com corticóide, nenhuma complicação grave foi verificada e todos os pacientes evoluíram bem (Tabela 8).

Tabela 8: Dados clínicos e epidemiológicos dos 10 pacientes que apresentaram IRIS:

Casos	Idade	Gênero	Classificação Lepra/ reação	Lesões atípicas	Nº de lesões	Tamanho da maior lesão (cm)	Meses em prednisona
1	48	M	BT + RR	-	2	11	0
2	33	F	BB+ RR	úlceras	>20	11	9
3	39	M	BT+ RR	úlceras	>10	17	12
4	34	M	BT+ RR	-	>20	10	8
5	28	M	BT+ RR+N	-	>20	10	10
6	46	M	BB+ RR	-	1	6	11
7	22	M	BL+ RR	-	>20	2	ND
8	28	M	BT+ RR	úlceras	1	8	6
9	22	F	BB+ RR	-	2	10	2
10	54	M	BT+RR	-	>20	ND	0

BT: tuberculóide *borderline*; **BB:** *Borderline borderline*; **RR:** reação reversa; **RR+N:** reação reversa + Neurite;
ND: não disponível.

Tabela 9: Dados clínicos e laboratoriais dos 10 pacientes que apresentaram IRIS:

caso	HAART	Semanas em HAART	Células CD4/ mm ³		Carga Viral /ml		Teste de Mitsuda (mm)	BI
			basal	IRIS	basal	IRIS		
1	AZT+3TC+NfV	4	142	499	300	<80	12	0
2	AZT+ DDI+EFVZ	4	37	200	5300	2200	10	0,5
3	AZT+ DDI+EFVZ	8	ND	226	ND	<80	6	0
4	D4T+ 3TC+ NVP	10	62	226	ND	<80	0	0
5	D4T+3TC+ LPV/RTV	4	85	190	5700000	140	0	0
6	AZT+3TC+ LPV/ RTV	8	179	271	39000	<80	12	0,5
7	TDF+ 3TC+ ATV/ RTV	4	160	140	77204	4880	0	2,25
8	AZT+ 3TC+EFVZ	16	76	215	180000	<80	9	0
9	AZT+3TC+ LPV/ RTV	4	ND	408	ND	<80	0	0,5
10	D4T+ 3TC + EFVZ	16	ND	171	14000	<80	0	0

AZT: Zidovudina; 3TC: Lamivudina; D4T: Estavudina; TDF: Tenofovir; DDI: Didanosina; EFVZ: Efavirens; NVP: Nevirapina; NfV: Nelfinavir; LPV/ RTV: Lopinavir/ Ritonavir; ATV/ RTV: atazanavir/ Ritonavir; BI: índice baciloscópico; ND: não disponível.

Tabela 10: Dados histopatológicos dos 10 casos que apresentaram IRIS:

casos	Diagnóstico histopatológico	BAAR		Granuloma	
		(ILB)	Céls.gigantes ^a	linfócitos	necrose ^b
1	BT	0	+++	20%	+
2	BB	2.6	++	20%	++
3	BT	0	+	15%	+
4	BT	1	-	30%	+
5	BB	3	-	20%	-
6	BT	0	+	30%	-
7	BB	2.8	+	20%	-
8	BT	0	+	20%	-
9	BT	0	+	20%	++
10	BB	1.9	++	19%	+

BT: tuberculóide *borderline*; BB: *Borderline borderline*; BAAR: Bacilo álcool- ácido resistente; a: + poucas, ++ moderadas, +++ muitas; b: + pequena, ++ média, +++ grande.

Figura 3: Lesões dermatológicas em pacientes co- infectados que apresentaram IRIS:



Figura A: Lesão em placa com bordas bem delimitadas, ulcerada com fundo limpo

Figura B: Lesões em placas, eritemato- infiltradas com superfícies descamativas e bordas delimitadas e irregulares.

Figura C: Lesão em placa eritematosa, aspecto queloidiforme com presença de pequenas ulcerações centrais.

Figura D: Lesões disseminadas de tamanhos variados, eritematosas e com aspecto urticariforme.

VI- Discussão:

A coorte de 41 pacientes co- infectados analisada nesta dissertação compõe a maior casuística de pacientes co- infectados pelo HIV/ hanseníase paucibacilar já estudada. Isso se deve ao fato de as duas doenças serem endêmicas no Rio de Janeiro e do Ambulatório Souza Araújo/ IOC e IPEC/ Fiocruz serem centros de referência para o atendimento dos pacientes com hanseníase e HIV. A alta porcentagem de pacientes co- infectados pelo HIV/ *M. leprae* (11,3%) que foram atendidos no ASA/ Fiocruz no período de 1997 a 2006 provavelmente não reflete a real incidência, neste mesmo período, de infecção pelo HIV entre os pacientes com hanseníase no Rio de Janeiro e cidades vizinhas. Provavelmente essa incidência está sobrestimada uma vez que o ASA/ Fiocruz é desde 1989 o principal centro de referência do estado do Rio de Janeiro para o tratamento da associação dessas duas doenças. Em um estudo prévio realizado no Rio de Janeiro, Andrade *et al* encontraram uma soroprevalência de infecção pelo HIV de 0,3% em 1.016 pacientes com hanseníase, testados entre 1990 a 1992. A baixa prevalência de infecção pelo HIV em pacientes com hanseníase relatada por Andrade *et al* e o fato de que 50 pacientes do grupo controle foram diagnosticados negativos para infecção pelo HIV no grupo controle reforçam a convicção de que quase todos ou senão todos os pacientes do grupo controle eram verdadeiramente HIV negativos. O presente estudo mostra, ainda, um aumento do número de pacientes co- infectados que foram atendidos no ASA nos últimos 2 anos. Esse aumento, todavia, provavelmente não indica um crescimento da incidência de pacientes co- infectados no Rio de Janeiro, tendo em vista que há uma diminuição da incidência tanto de hanseníase como de AIDS em todo o estado, mas sim um maior número de encaminhamento de outros centros de saúde para o ASA.

Neste trabalho, optou- se por desenvolver a pesquisa através de um estudo de coorte retrospectiva, uma vez que este foi o desenho de estudo mais adequado que se apresentou para avaliar a influência do HIV nas diversas variáveis clínicas e laboratoriais relatados nos objetivos específicos desta dissertação. Isso porque a rotina de atendimento de todos os pacientes com HIV ou hanseníase e daqueles co- infectados com as duas doenças gerou uma riqueza de dados de grande importância para o esclarecimento de diversos aspectos da coinfeção, além de que um estudo prospectivo seria de difícil realização pelo limite de tempo disponível para a pesquisa diante da baixa incidência de coinfeção no Rio de Janeiro assim como o caráter crônico das duas enfermidades. No entanto, o estudo apresentou o limite da impossibilidade de alocar os

integrantes do grupo HIV positivo a partir de um período de exposição determinado uma vez que é impossível precisar exatamente a data de infecção pelo HIV de cada participante. Uma vez que foram incluídos no grupo HIV + todos os pacientes co- infectados pelo HIV e hanseníase paucibacilar atendidos no ASA entre 1997 e 2006 que não apresentavam os critérios de exclusão, optou- se por inserir no grupo controle todos os pacientes com hanseníase paucibacilar não infectados pelo HIV que também não apresentavam os critérios de exclusão em vez de constituir um grupo controle pareado demograficamente. Ao proceder desta maneira, aumentou- se o grupo de pacientes estudados e, conseqüentemente, o poder do estudo em questão. Os grupos, todavia, foram demograficamente homogêneos, exceto pela discreta, mas estatisticamente significativa, discrepância da média de idade. Para fins de análise dos desfechos de apresentação de estado reacional, a diferença de idade foi controlada junto com outras variáveis de interesse através do modelo estatístico de Log Binomial.

A diferença na distribuição dos participantes nos grupos por gênero apesar de não haver valor estatístico e a discrepância entre as médias de idade dos dois grupos podem estar relacionadas ao perfil epidemiológico da infecção pelo HIV e da hanseníase no Brasil e no Rio de Janeiro. Segundo dados da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro (SES- RJ) ao analisar os casos de AIDS notificados no SINAN, ainda há uma maior proporção de pacientes do sexo masculino do que feminino e a razão homem/ mulher com AIDS no estado foi de 1,6 em 2006 (103). No presente estudo, encontramos uma razão homem/ mulher de 1,15 entre os casos HIV positivos. No único estudo realizado no Brasil e publicado na literatura em que foi feita uma avaliação do perfil demográfico dos pacientes co- infectados pelo HIV/ *M. leprae*, Pereira *et al* também verificou uma maior proporção de pacientes do sexo masculino sobre o sexo feminino em Goiânia- GO(86). Segundo dados da SES-RJ, as faixas etárias de maior risco para o desenvolvimento de AIDS estão entre 30 a 34 anos e 35 a 39 anos e 83,5% dos casos da doença estão na faixa etária de 20 a 45 anos (103). Neste trabalho, os casos de pacientes co- infectados compartilham com esse perfil, uma vez que a média de idade foi de 39,9 anos. Alguns trabalhos avaliaram a distribuição da hanseníase por faixa etária no Brasil: Queiroz e Puntel, ao descreverem o perfil epidemiológico de 45 pacientes de hanseníase em Campinas (SP), mostraram que entre os adultos a doença predominou na faixa etária de 30,1 a 40 anos(104).

Apesar de uma maior proporção de pacientes co- infectados serem naturais da cidade do Rio de Janeiro no grupo HIV positivo, em ambos os grupos a maioria dos pacientes são cariocas. A

distribuição dos pacientes pelos locais de moradia mostrou que a maior porcentagem de pacientes nos dois grupos é proveniente do município do Rio de Janeiro, seguido pelos municípios que compõem a Baixada Fluminense, os municípios da região metropolitana II e de outros municípios do interior do estado. Esses dados diferem dos dados apresentados pela SES- RJ, nos quais a maior concentração de casos de hanseníase ocorre nos municípios da baixada fluminense. Os dados da distribuição dos casos confirmados de hanseníase de 1998 a 2006, estratificados pelos municípios de notificação, relatados pela SES- RJ, mostrou que 32,9% dos casos são da capital do estado; 36,8% são provenientes das cidades da Baixada Fluminense; 11,2% são da região Metropolitana II e 19,1% de outras cidades do estado (comunicação pessoal da SES- RJ). Em nossa casuística, houve um maior número de paciente provenientes da cidade Rio de Janeiro, principalmente da Zona Norte do município. Considera-se, no entanto, que o fato da Fiocruz estar localizada justamente nessa região da cidade pode ter influenciado esse desfecho. Vale ressaltar, o grande número de pacientes provenientes dos municípios da Baixada Fluminense neste estudo e nos dados da SES- RJ, sendo os municípios de origem da maioria dos pacientes co- infectados encaminhados ao ASA. Ao se fazer a associação entre o grande número de pacientes nascidos na cidade do Rio de Janeiro (62,5%) e o número de pacientes que vivem na cidade do Rio de Janeiro e municípios vizinhos (99,17%), demonstra-se a importância da hanseníase na região metropolitana do estado.

Uma vez que o HIV afeta a imunidade celular especulou-se que o paciente infectado pelo vírus poderia apresentar uma susceptibilidade maior à infecção pelo *M. leprae* e ter uma deficiência na formação de granuloma. Sendo assim, os pacientes co- infectados pelo HIV/ *M. leprae* poderiam apresentar uma resposta deficiente frente ao teste de Mitsuda da mesma maneira que ocorre com os pacientes co- infectados pelo HIV/ *M. tuberculosis* em relação ao teste de PPD. Pereira Junior *et al* avaliaram a resposta ao teste de Mitsuda em 22 pacientes HIV positivos e 20 indivíduos saudáveis e mostraram que no grupo HIV positivo houve uma reatividade diminuída, com 77% dos testes de Mitsuda < 3mm, 13% entre 3 mm e 4 mm e 9% > 4mm, enquanto no grupo controle, 80% dos indivíduos apresentaram Teste de Mitsuda > 4mm(105). Sampaio *et al* também verificaram uma diferença em relação à resposta ao teste da lepromina, onde apenas 2 (25%) de 8 pacientes infectados pelo HIV e com hanseníase BT apresentaram reação ≥ 3 mm, enquanto entre os pacientes com hanseníase BT sem HIV, 91,7% apresentaram reação ≥ 3 mm(75). Alguns relatos de casos na literatura, por outro lado, descreveram pacientes

HIV positivos com resposta positiva ao teste de Mitsuda(106). Nenhum estudo analítico de grande porte, no entanto, foi realizado para verificar a hipótese da deficiência de resposta ao teste de lepromina em pacientes co- infectados. No presente estudo não foi verificada tal diferença e exatamente 12,5% dos indivíduos de cada grupo tiveram o teste de Mitsuda menor do que 3 mm. Esse dado mostra que a capacidade de formação de granuloma frente ao estímulo da infecção pelo *M. leprae* estava preservada nos dois grupos, reforçando a homogeneidade destes grupos também em relação a esse aspecto. Vale ressaltar que em nossa casuística a grande maioria dos casos de coinfeção apresentava contagem de linfócitos T CD4 > 200 células/ mm³ no momento do diagnóstico da hanseníase, diferentemente do estudo de Sampaio *et al* em que a maioria dos pacientes apresentava grave imunossupressão de linfócitos T CD4.

O presente estudo mostra que o grupo HIV positivo teve um período de progressão entre a percepção dos primeiros sintomas de hanseníase pelos pacientes e o diagnóstico da doença menor que o grupo controle. Duas hipóteses concorrem para esse fato. Em nossa casuística, 86,8% dos pacientes HIV positivos receberam o diagnóstico de infecção pelo vírus previamente ao de hanseníase. Os pacientes infectados pelo HIV, na rede de saúde, são acompanhados regularmente em centros de saúde o que poderia facilitar o diagnóstico precoce da hanseníase pelos médicos responsáveis pelo tratamento do HIV logo quando do aparecimento dos primeiros sintomas. Em contrapartida, os pacientes do grupo controle eram previamente saudáveis e tiveram que buscar a atenção médica por demanda própria. No livro de Queiroz e Puntel: A endemia hanseníase: uma perspectiva multidisciplinar, os autores avaliam as representações sobre saúde e doença no âmbito da endemia de hanseníase e mostram que um indivíduo com disposição para o trabalho tende a considerar- se e a ser considerado saudável, mesmo que esteja acometido por uma doença potencialmente grave como a hanseníase(104). É sabido que a hanseníase é uma doença crônica com sintomas insidiosos e, muitas vezes, os pacientes procuram assistência médica em um período mais tardio da enfermidade, onde os sintomas são mais evidentes e atrapalham a vida laboral e social dos indivíduos acometidos, retardando assim o diagnóstico. A outra possibilidade para o diagnóstico de hanseníase ter sido estabelecido mais rapidamente entre os pacientes HIV positivos seria a de que a infecção pelo vírus interferiria na história natural da hanseníase e contribuiria para uma progressão mais rápida e com uma clínica mais exuberante da enfermidade, facilitando o reconhecimento e o diagnóstico. Essa hipótese está embasada neste trabalho pelo fato de uma maior proporção de pacientes do grupo HIV positivo (43,9%) ter apresentado como

primeira manifestação da doença estado reacional em relação aos participantes do grupo controle (8,5%). Além disso, em nossa casuística, 78,3% dos pacientes HIV positivos apresentaram estado reacional antes da poliquimioterapia específica da hanseníase contra apenas 42,2% do grupo HIV negativo. De acordo com a literatura, a maioria dos casos de reação tipo 1 acontece durante o tratamento da hanseníase conforme o ocorreu no grupo controle analisado nesta dissertação.

No presente estudo, mais da metade dos pacientes do grupo HIV + (56,1%) apresentaram estado reacional em algum momento da evolução da hanseníase, enquanto no grupo controle, essa proporção foi de 20,1%. A incidência de estados reacionais encontrada no grupo controle é similar à frequência de reação tipo 1 encontrada na literatura (107), no entanto destaca-se, na pesquisa, a alta incidência encontrada no grupo HIV positivo. Alguns autores avaliaram a frequência de reação reversa em pacientes hansenianos. Kumar *et al* encontraram uma incidência de 33% de reação reversa entre pacientes paucibacilares e multibacilares(108). Van Brakel *et al* também verificaram uma incidência de reação reversa de 30% entre pacientes com hanseníase BT (109), enquanto Ranque *et al* observaram uma incidência de 23.9% em pacientes paucibacilares (110). Souza *et al*, ao avaliarem 135 pacientes paucibacilares brasileiros por três anos, observaram que 14,8% evoluíram com RR(111).

Segundo a literatura, a maioria dos casos de estados reacionais ocorre nos primeiros seis a nove meses de tratamento poliquimioterápico para hanseníase (108). Entretanto, neste estudo, verificou-se que 78,3% dos pacientes do grupo HIV positivo e 42,2% dos pacientes do grupo controle que apresentaram reação em algum momento da evolução da doença já estavam em estado reacional quando foram diagnosticados com hanseníase. Apesar do grande número de pacientes em estado reacional antes da PQT no grupo controle, a maioria dos pacientes HIV negativos evoluiu com reação durante e após o fim do tratamento conforme relata a literatura. Essa alta incidência de pacientes em reação na chegada ao ASA, deve-se provavelmente ao fato de a Fiocruz ser um centro de referência para os casos mais graves da doença. Outros trabalhos baseados em centros de referências para o tratamento de hanseníase também verificaram grande incidência de estados reacionais como primeira manifestação da doença. Kumar *et al* observaram que 20,6% dos pacientes paucibacilares apresentaram reação tipo 1 como primeira manifestação de hanseníase(108), já Lockwood *et al* mostraram uma incidência de 47,5% de casos de estados reacionais no momento da chegada dos pacientes no Dhoolpet Leprosy Research Center, na Índia(19). No entanto, é importante ressaltar a grande proporção de pacientes HIV positivos que

apresentaram estado reacional como primeira manifestação de hanseníase, verificada neste estudo. Isso sugere que nos pacientes HIV positivos a hanseníase pode ter uma evolução diferente.

No estudo I, cinco pacientes (1 HIV+ e 4 HIV-) que foram inicialmente diagnosticados com hanseníase indeterminada apresentaram estado reacional no decorrer do acompanhamento no ASA. É sabido, pela literatura, que os estados reacionais não ocorrem na forma indeterminada da hanseníase. Provavelmente, estes pacientes apresentavam, no momento do diagnóstico, manifestações iniciais de outras formas da classificação da hanseníase, mas como a notificação é realizada no período em que os pacientes são diagnosticados, esses casos permaneceram na nossa casuística com a classificação de hanseníase indeterminada.

Evidências substanciais indicam que a reação tipo 1 da hanseníase está relacionada ao aumento da imunidade mediada por células (CMI) e ao fenômeno de hipersensibilidade tardia(13). Diversos estudos demonstram aumento na expressão de genes de diversas citocinas pró-inflamatórias de perfil Th-1, incluindo IL-1, IL-2, IL-12, IFN- γ e TNF-alfa(13). A ativação dessas células ocorre tanto localmente, em lesões cutâneas e neurais reacionais, quanto em leucócitos circulantes e no soro(112). Pouco se sabe, entretanto, sobre os mecanismos que desencadeiam este fenômeno imunológico- inflamatório. Alguns estudos avaliaram os fatores de riscos envolvidos com o desenvolvimento de reação reversa. Kumar *et al* observaram gênero feminino, doença disseminada (caracterizada nesse estudo como manifestação da hanseníase em três ou mais áreas do corpo) ou esfregaço cutâneo positivo como fatores de risco para o desenvolvimento de reação reversa(108). Ranque *et al* verificaram que em pacientes acima de 15 anos de idade, a forma clínica BT, esfregaço cutâneo positivo ou > 5 lesões cutâneas apresentavam maior chance de evoluir com RR em pacientes vietnamitas(110). Van Brakel *et al* verificaram que doença disseminada (3 de 9 áreas corporais com manifestação de hanseníase) e forma clínica BT estavam associadas ao desenvolvimento de reação reversa(109). Souza *et al* observaram que idade acima de 40 anos e Reação de Polimerase em Cadeia positiva em lesões únicas eram fatores de risco isolados para o desenvolvimento de RR(111). Reação reversa é vista freqüentemente também em gestantes e puérperas(113). No presente trabalho, status HIV positivo, hanseníase *borderline* tuberculóide e idade foram fatores independentes de risco para o desenvolvimento de reação tipo 1. Como relatado na revisão da literatura desta dissertação, poucos estudos analíticos verificaram a associação entre a infecção pelo HIV e a reação tipo 1. Nenhum desses estudos, até 1997, havia verificado o status de HIV positivo como fator de risco

para RR, porém desde 2000 diversos relatos de casos e séries de casos vêm demonstrando uma relação entre a IRIS e o desenvolvimento de reação tipo 1. Sarno *et al*, em 2008, foram os primeiros a verificarem através de um estudo analítico a associação entre status de HIV positivo e RR. Em nossa casuística 73,9% dos pacientes do grupo HIV + que apresentaram estado reacional estavam em uso de HAART e 60,9% apresentaram reação com contagem de células T CD4 > 200 célula/ mm³. Tais dados mostram que a reação tipo 1 parece ser um fenômeno de recuperação imunológica e não de imunossupressão e, por isso, os trabalhos realizados antes do advento da HAART não encontravam associação entre HIV e estado reacional.

O estado reacional recorrente é um importante fenômeno clínico que resulta em danos neurais mais graves, e conseqüentemente, aumenta a possibilidade de seqüelas. No presente estudo verificou-se uma incidência de 3,6% de episódios reacionais recorrentes. Kumar *et al*, em sua casuística, verificaram que 9,7% dos pacientes apresentaram reação reversa recorrente (108) e em outro estudo baseado em hospital de referência, houve uma incidência de 33% de reações reversas recorrente (19). Uma das possibilidades para a menor freqüência de episódios reacionais encontrada neste estudo se comparada à literatura seria que avaliamos somente pacientes paucibacilares, enquanto nos outros trabalhos foram incluídos também pacientes multibacilares. Entretanto, deve-se ressaltar, nesta dissertação, o fato que uma maior proporção de pacientes do grupo HIV + ter apresentado reação reversa recorrente em relação ao grupo controle. Ou seja, o status de infecção pelo HIV não somente é um fator independente para o desenvolvimento de reação, como também contribui para a evolução de episódios recorrentes. Outro estudo, realizado na Etiópia, com um número limitado de pacientes co- infectados multibacilares, também verificou uma maior incidência de reação reversa recorrente entre os pacientes HIV positivos(61).

Mais de 95% dos pacientes que apresentaram reação foram tratados com corticóide, sendo que 6 indivíduos necessitaram de internação hospitalar. As internações foram necessárias para a realização de pulsoterapia com corticóide, em decorrência de quadros de disseminação da doença ou de neurite que não responderam ao uso de corticóide oral. Os pacientes de ambos os grupos necessitaram em média de um período mais prolongado de uso de prednisona do que os seis meses estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil (12). A ocorrência desse período mais prolongado de uso de corticóide pode estar relacionada ao fato do ASA ser um centro de referência para os casos de neurite e os casos mais graves de RR. É importante ressaltar que apesar de um período médio mais prolongado de prednisona, os pacientes apresentaram uma

evolução clínica favorável em ambos os grupos, evidenciando a eficácia da corticoterapia para o tratamento dos estados reacionais, inclusive entre os pacientes HIV positivos.

Uma vez que tanto a infecção pelo HIV quanto a hanseníase são duas importantes causas de neuropatia periférica, era esperado no início deste trabalho que os pacientes co-infectados pelas duas doenças apresentassem um quadro neurológico mais exuberante. Entretanto, em nossa casuística não houve diferença estatísticas entre o número de indivíduos que apresentaram sintomas neurológicos, os tipos de sintomas neurológicos, média do número de nervos acometidos e grau de incapacidade nos dois grupos tanto em pacientes sem reação quanto naqueles em estado reacional. Vale ressaltar, ainda, que 24 pacientes (58,5%) HIV positivos fizeram uso de estavudina e/ ou didanosina. Nossos dados são semelhantes aos de outros autores que avaliaram a neuropatia hanseniana em pacientes sem HIV(114). Não há estudos publicados na literatura que tenha avaliado o acometimento do sistema nervoso periférico em pacientes co-infectados pelo HIV/ *M. leprae*. Interessante, todavia, que em nossa casuística, observamos uma maior proporção de pacientes com a forma neural pura no grupo controle do que no grupo HIV +. Estudos realizados na Índia, em regiões de alta prevalência de hanseníase, mostraram uma incidência de NP que variou de 4 a 17% entre indivíduos com diagnóstico de hanseníase, dependendo dos locais onde os estudos foram realizados(10). A alta incidência (23,2%) encontrada no grupo controle pode ser explicada pelo fato do ASA ser um centro de referência para diagnóstico e tratamento das complicações neurológicas provocadas pela hanseníase. Entretanto, deve-se ressaltar a baixa incidência de NP no grupo HIV positivo: 2,4%. Duas hipóteses concorrem para justificar esse fato: a primeira seria um viés de seleção, em que a hanseníase NP seria subdiagnosticada entre os pacientes com HIV. A forma neural pura manifesta-se com sinais e sintomas neurológicos sem nenhum envolvimento evidente da pele e o diagnóstico requer, na maioria dos casos, além de uma forte suspeição clínica, métodos sofisticados de diagnóstico como eletroneuromiografia (ENMG), biópsia e exame histopatológico dos nervos. Esses métodos, muitas vezes, não estão disponíveis nos postos de saúde e hospitais, onde os pacientes HIV positivos e com hanseníase são acompanhados. Apesar de as formas mais comuns de neuropatia periférica serem distintas na hanseníase (mononeurite) e no HIV (polineuropatia simétrica distal), as alterações neurológicas da hanseníase podem ser compatíveis com polineuropatia simétrica distal e, em contrapartida, a infecção pelo HIV pode manifestar-se como mononeurite. Ou seja, a semelhança na sintomatologia das alterações

neuroológicas periféricas nas duas doenças somada às dificuldades de diagnóstico das neuropatias periféricas na rede pública de saúde podem contribuir para que as alterações neuroológicas periféricas em pacientes co- infectados sejam atribuídas somente à infecção pelo HIV, fazendo com que a hanseníase neural pura em pacientes infectados pelo vírus seja subdiagnosticada. Em nossa casuística, o único caso de paciente co- infectado com hanseníase neural pura, apresentou-se com um típico caso de mononeuítide hanseniana com dor, parestesia e espessamento do nervo ulnar, o que pode ter facilitado a suspeição clínica e o conseqüente encaminhamento ao ASA. Além disso, o paciente era contactante de hanseníase. Todavia, não podemos descartar, nesse momento, uma segunda hipótese na qual os pacientes co- infectados pelo HIV/ *M. leprae* apresentariam, de fato, uma menor incidência da forma neural pura da hanseníase em relação aos pacientes sem HIV. As causas de neuropatia são distintas nas duas doenças. Enquanto na hanseníase parece haver uma ação direta do *M. leprae* e de mecanismos imunológicos e inflamatórios na patogênese da lesão neural(115), na infecção pelo HIV há indícios de participação do próprio vírus, além da toxicidade de alguns medicamentos normalmente utilizados pelos pacientes como estavudina, didanosina, isoniazida e vincristina e efeitos de má nutrição e deficiência de vitamina B12, B6 e B1 (34). Essas causas de neuropatia em indivíduos HIV positivos são normalmente abordadas nos locais de tratamento. É sabido que o uso de anti-retroviral reduz drasticamente a carga viral do HIV e conseqüentemente diminuindo suas ações danosas no organismo humano. Além disso, o uso de anti-retroviral está associado com uma melhora do seu estado nutricional. A toxicidade de drogas como o D4T e o DDI é bastante conhecida e sabe-se que seus efeitos no sistema nervoso periférico podem ser minimizados com a substituição dessas medicações. Para os pacientes que estão utilizando isoniazida, há um consenso quanto ao uso de piridoxina como profilaxia de dano neural. Por outro lado, para o tratamento da neuropatia periférica na hanseníase, há necessidade de um diagnóstico, precoce de preferência, da doença para uma abordagem adequada com PQT e uso de corticóide quando necessário. Dessa forma, a primeira hipótese, anteriormente discutida, na qual os pacientes seriam subdiagnosticados parece improvável uma vez que sem o diagnóstico e, conseqüentemente, sem uma abordagem adequada o quadro neural, apesar de evoluir lentamente, provocaria danos graves ao sistema nervoso periférico e esse paciente, em algum momento teria que ser encaminhado para centros especializados. Alguns aspectos da patogenia e evolução da hanseníase podem estar relacionados à baixa incidência de forma neural pura em pacientes co-

infectados. A ação destrutiva de granulomas inflamatórios é bem conhecida na pele e parece exercer papel semelhante na gênese do dano neural. Além disso, já foi mostrado que as células de Schwann infectadas por *M. leprae* expressam moléculas MHC II e se mostraram altamente susceptíveis à destruição por clones de linfócitos T CD4 citotóxicos(115). Nesse contexto, podemos pensar que nos pacientes HIV positivos a formação de granulomas intraneurais e a ação de clones de linfócitos T CD4 estão prejudicadas em razão da imunodeficiência de células T CD4. Sampaio *et al*, entretanto, demonstraram que mesmo em pacientes com diminuição de CD4, a resposta imunológica e a formação de granulomas não estão alteradas nas lesões dermatológicas em pacientes co- infectados pelo HIV/ *M. leprae*(75). Todavia, alguns autores mostraram que os achados histopatológicos encontrados na pele nem sempre se correlacionam aos presentes nos nervos em pacientes com diagnóstico de hanseníase NP sem HIV(116-118). Sendo assim, não é possível concluir que em pacientes co- infectados a resposta imune esteja preservada no sistema nervoso periférico. Alguns autores sugerem que a NP seria uma manifestação inicial de outras formas da hanseníase(10). Nesse sentido, se pensarmos que a infecção pelo HIV e/ ou o uso de HAART poderia acelerar a história natural da hanseníase, os pacientes HIV positivos apresentariam lesões cutâneas mais precocemente do que os pacientes HIV negativos, dificultando o diagnóstico de neural pura em co- infectados.

Nesta dissertação, observa-se uma maior proporção de pacientes que apresentaram algum tipo de lesão cutânea no grupo HIV positivo do que no grupo controle, tanto em pacientes sem reação, quanto naqueles em estado reacional. Isso se deve ao fato de que na população HIV negativa houve uma maior incidência hanseníase NP. Os tipos de lesões foram semelhantes em ambos os grupos e vão ao encontro dos tipos de lesões comumente relatadas na literatura em pacientes co- infectados pelo HIV/ *M. leprae* e naqueles com hanseníase sem HIV. A média do número de lesões nos pacientes que apresentaram hanseníase sem reação foi discretamente maior no grupo HIV negativo. Entretanto, as médias dos números de lesões em ambos os grupos foram menores do que cinco lesões, compatíveis com as características clínicas da hanseníase paucibacilar. Evidências sugerem que a resposta granulomatosa ao *M. leprae* está preservada na pele de indivíduos infectados pelo HIV. Sampaio *et al* descreveram oito pacientes com hanseníase *borderline* tuberculóide e mostraram que apesar da contagem de linfócitos T CD4 estar reduzida no sangue periférico, as lesões cutâneas dos pacientes co- infectados apresentavam granulomas bem formados que continham um número normal de células T CD4(75). Sampaio *et*

al demonstraram ainda que nas lesões dos pacientes co- infectados havia produção normal de interferon- gama pelos keratinócitos adjacentes aos granulomas(75). Outra evidência dessa resposta imunológica preservada é a ausência de bacilos nas lesões, fato descrito em diversos relatos d casos ou séries de casos nos quais foram realizadas biópsias cutâneas.

Interessante, entretanto, é a diferença da proporção de pacientes que apresentaram lesões atípicas no dois grupos. Em nossa casuística, 4 pacientes HIV positivos tiveram lesões ulceradas contra 1 paciente HIV negativo que manifestou lesão cutânea com vesículas. Lesões cutâneas ulceradas não são comuns na hanseníase paucibacilar em reação reversa mas já foram descritas na literatura(106). Esse tipo de manifestação recebeu a atenção de pesquisadores, na década de 1930, como Ryrie, Rodrigues e Wade(119). Cochrane, em 1964, também fez referência a esse fenômeno(119). Pfalzgraff e Ramu, em 1994, relataram que lesões ulceradas são manifestações infrequêntes em pacientes do pólo tuberculóide e que seriam resultados de hipersensibilidade exagerada nas reações tipo 1(119). Opromolla *et al* analisaram 15 casos de estado reacional tipo 1 que apresentaram lesões ulceradas e foram atendidos no Instituto Lauro de Souza Lima em Bauru, São Paulo, em um período de 40 anos (1958-1998). Na casuística de Opromolla *et al*, a incidência de episódios reacionais com lesão ulcerada, durante o período do estudo, foi de 6,3% ;13 pacientes foram classificados com a forma clínica tuberculóide e 2 com a forma clínica dimorfa; a grande maioria dos pacientes apresentou lesão ulcerada em um segundo episódio de reação e todos os pacientes, exceto um, apresentaram reação positiva ao teste de Mitsuda. No presente estudo, encontramos uma incidência de 1,4% (1 em 71 episódios de reação) no grupo controle e 12,9% (4/31) no grupo HIV +; todos os pacientes, exceto o paciente HIV negativo, tiveram reação positiva ao teste de Mitsuda e todos apresentaram úlcera no primeiro episódio de reação. Opromolla *et al* sugerem dois mecanismos que podem estar envolvidos na patogênese da lesão ulcerada: na primeira, os autores especulam que um estímulo antigênico contínuo decorrente da multiplicação dos bacilos poderiam causar dano tecidual pelo aumento da produção de TNF- α por macrófagos ativados(119). Na outra hipótese, os autores sugerem que os pacientes que apresentaram lesões ulceradas seriam um tipo de população selecionada geneticamente que apresentariam homozigose para o alelo TNFB₂, que se relaciona em pesquisas prévias, com indivíduos que apresentam concentrações plasmáticas mais altas de TNF- α (119). No entanto, em outro estudo de Opromolla *et al* com um número limitado de pacientes, os autores não

verificaram qualquer tipo de associação entre os antígenos HLA e estado reacional da hanseníase tipo 1 com presença de úlceras cutâneas.

Nos últimos anos, quatro dos dezoito casos descritos na literatura de reação reversa como manifestação de síndrome inflamatória de recuperação imunológica apresentaram lesões ulceradas(90, 95, 99). Na presente dissertação, no estudo II, ao relatarmos os dez casos de RR como manifestação de IRIS, observou-se que 2 pacientes apresentaram lesões ulceradas, sendo que 1 era paucibacilar e se encontra entre os pacientes com lesões atípicas incluídos no Estudo I. Sendo assim, verificou-se uma incidência de 20% de episódios reacionais com lesões ulceradas decorrentes de IRIS. No presente estudo I, além do paciente que apresentou RR como manifestação de IRIS, um paciente manifestou RR em aumento de CD4 e queda de $3,2 \log_{10}$ de carga viral, porém não preencheu totalmente os critérios de IRIS tendo em vista que estava há mais de 1 ano com os mesmos anti-retrovirais. Outro paciente apresentou RR em aumento de contagem de linfócitos T CD4, mas sem redução da carga viral e a outra não apresentou dados sobre o status imunológico do HIV no momento da reação. Manifestações cutâneas atípicas em pacientes em vigência de IRIS também já foram relatadas em outras co- infecções como citomegalovírus, herpes simples, criptococose, micobacteriose atípica, tuberculose e sarcoma de Kaposi(90). Dessa forma, pode-se supor que o reconhecimento de antígenos após a recuperação imunológica em pacientes HIV positivos pode desencadear fenômenos inflamatórios intensos e, conseqüentemente, danos teciduais mais graves.

Apesar de poucos estudos publicados na literatura terem avaliado a co- infecção pelo HIV/ *M. leprae*, nos últimos anos, todavia, diversos relatos de casos e séries de casos vêm descrevendo os estados reacionais da hanseníase como manifestação de IRIS(86, 89-91, 93-99, 120). Como pode ser observado no presente estudo, esse fenômeno parece ser comum em pacientes co- infectados pela hanseníase e HIV. Este é o primeiro estudo que descreve uma série de casos de reação reversa decorrente de IRIS no contexto de uma ampla casuística de pacientes co- infectados uma vez que até o momento apenas casos isolados foram reportados na literatura. A incidência de estado reacional como manifestação de IRIS encontrada neste estudo foi de 36 %, semelhante à incidência de tuberculose como decorrência de IRIS relatada na literatura que variou de 10% a 43%(39, 41-43, 121-124).

A hanseníase é caracterizada por um grande espectro clínico, dependente da resposta imunológica do hospedeiro ao patógeno(125). Interessante, entretanto, que a diversidade de

formas clínicas não foi verificada entre os casos de IRIS em nossa casuística. Como visto nos diversos relatos de casos de RR como manifestação de IRIS, no presente estudo há uma predominância das formas tuberculóides.

A patogênese da IRIS é ainda especulativa. Teorias correntes relacionam uma combinação caracterizada pela presença de antígenos, a susceptibilidade do hospedeiro e o grau de recuperação imunológica(126). Uma característica comum entre os casos descritos de IRIS é a apresentação atípica das infecções oportunistas em comparação as manifestações usuais das doenças oportunistas no decorrer do curso da infecção pelo HIV(39). Por outro lado, muitos aspectos da gênese da reação reversa também permanecem obscuros. As formas *borderline* da hanseníase são consideradas mais instáveis, nas quais a capacidade da resposta imunológica do hospedeiro é parcial e onde ocorre uma maior incidência de episódios reacionais. Os estados reacionais da hanseníase também dependem de fatores inerentes da resposta imunológica própria de cada indivíduo. Além disso, durante os episódios, há uma produção exacerbada de citocinas e quimiocina como INF- alfa e TNF- gama, provocando as lesões cutâneas com características de ativação imune, vistas no pólo tuberculóide(75, 127).

Como regra geral, a reação reversa ocorre nos primeiros meses de PQT específica para hanseníase em indivíduos HIV negativos. No entanto, neste estudo II, a maioria dos pacientes já estava em reação no momento do diagnóstico de hanseníase. O período entre o início da HAART e o início dos estados reacionais variou entre os dez pacientes, mas ocorreu em até 24 semanas como os outros casos de IRIS descritos na literatura.

O aumento absoluto das células T CD4 foi observado em todos os pacientes, exceto um. Como descrito recentemente na literatura, o aumento de linfócitos T CD4 não está presente em todos os casos de IRIS(39, 128). Aproximadamente 10% dos casos de micobacteriose atípica decorrentes de IRIS ocorrem na ausência de aumento de células CD4(129). Robertson *et al* critica o fato de alguns autores utilizarem a contagem de células T CD4 como critério único de IRIS, uma vez que a contagem dessas células não necessariamente reflete uma restauração funcional e que a reconstituição imune pode acontecer antes do aumento de linfócitos CD4 no plasma de sangue periférico. O mesmo autor sugere ainda que o aumento de CD4 deve servir como um critério secundário, em vez de principal, para a definição de IRIS(128). French *et al*, seguindo essa mesma linha, ao estabelecer critérios de definição para IRIS classifica o aumento de linfócitos T CD4 como critério menor(39).

Contrariamente às expectativas iniciais, quando era considerado que a infecção pelo HIV *per se* não modificaria o curso da hanseníase, a restauração imune parece influenciar a história natural da doença e os estados reacionais. No presente estudo, alguns pacientes apresentaram lesões disseminadas, ulcerações cutâneas e ainda um período mais extenso de corticoterapia. Essas manifestações clínicas são mais comuns em pacientes que apresentam reação tipo II, que são mais frequentes em pacientes multibacilares e que nunca foi relatada como decorrência de IRIS. Por outro lado, os pacientes paucibacilares que apresentam uma resposta celular mais forte tendem a evoluir com neurite. Entretanto, surpreendentemente, apenas um paciente, em nossa casuística foi diagnosticado com neurite.

Os achados histopatológicos observados nas biópsias cutâneas de todos os pacientes incluídos no estudo são típicas de reação reversa(130), mesmo naqueles em que foram encontrados bacilos. Granulomas desorganizados e dispersos foram observados em alguns casos, dificultando a classificação dos pacientes de acordo com os critérios de Ridley e Jopling. A presença de necrose se dá apenas em casos graves de reação, tanto em pequenos focos, quanto causando liquefação do granuloma seguida de fibrose, como ocorreu em um dos casos aqui relatados, resultando em cicatrizes profundas. Nos outros casos, no entanto, os granulomas apresentaram características típicas tuberculóides com células epitelióides coesivas envolta de halo linfocítico. A presença de BAAR já foi descrita em lesões de pacientes com hanseníase tuberculóide *borderline*(6).

Alguns estudos mostraram uma resposta clínica favorável ao o uso de corticosteróides para o tratamento de IRIS(131, 132). Em nosso estudo, os pacientes tratados com corticoterapia tiveram uma boa evolução clínica apesar da gravidade de alguns casos e de três pacientes terem necessitado de um uso mais prolongado da medicação. Prednisona é a droga de escolha para o tratamento de reação tipo 1, uma vez que reduz o edema neural, possui efeito imunossupressor e diminui a formação de cicatrizes pós- inflamatórias. Portanto, os resultados deste estudo claramente indicam nenhuma mudança no tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil para reação tipo 1 quando diante de um caso como manifestação de IRIS.

VII- Conclusões:

1. Em relação às formas clínicas de hanseníase, em ambos os grupos, predominou a forma tuberculóide *borderline*. Entretanto, no grupo controle houve uma maior proporção de pacientes com a forma neural pura.
2. No momento do diagnóstico de hanseníase, os pacientes HIV positivo apresentaram um período de progressão entre o início dos sintomas e o diagnóstico de hanseníase menor do que os pacientes HIV negativos e apresentaram mais frequentemente estado reacional como primeira manifestação de hanseníase do que o grupo de pacientes HIV negativos.
3. Os estados reacionais foram mais frequentes entre os pacientes HIV positivos durante a evolução da doença e, ainda, os pacientes co- infectados apresentaram uma maior incidência de reações tipo 1 recorrentes do que os pacientes do grupo controle. Em relação á classificação dos episódios reacionais, houve, no grupo HIV negativo, uma maior proporção de pacientes com neurite isolada.
4. Em nossa casuística não houve diferença estatística quanto aos tipos de lesões cutâneas e números de lesões tanto em pacientes em estado reacional quanto sem reação. Entretanto, o presente estudo mostra que lesões cutâneas ulceradas são mais comuns em pacientes HIV positivos do que em pacientes HIV negativos.
5. A maioria dos pacientes HIV positivos no momento do diagnóstico de reação estava em uso de HAART, apresentava mais frequentemente teste de Mitsuda positivo e uma maior proporção de pacientes apresentavam contagem de células T CD4 $> 200/ \text{mm}^3$, o que nos permite sugerir que os estados reacionais da hanseníase em pacientes HIV positivos é um fenômeno de reconstituição imune e não de imunossupressão.

6. Verificou-se uma alta incidência de 36% de reação tipo 1 como manifestação de IRIS em pacientes co-infectados pelo HIV/ *M. leprae*. Em países como o Brasil onde tanto a hanseníase quanto o HIV são endêmicos, a síndrome inflamatória de recuperação imunológica pode ocorrer em pacientes co-infectados que iniciam ou trocam o esquema anti-retroviral.

7. Concluiu-se, portanto, que a infecção pelo HIV interfere na evolução clínica da hanseníase paucibacilar.

VIII- Referências Bibliográficas:

1. Levis WR, Ernst JD. *Mycobacterium leprae* (Leprosy, Hansen's Disease). In: Mandell G, Douglas R, Bennet J, Dolin R, editors. Principles and practice of Infectious Disease. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2886-96.
2. Organização Mundial da Saúde. the Final Push Strategy To Eliminate Leprosy as a public Health Problem. Genebra: 2003.
http://www.who.int/lep/resources/Final_Push_%20QA.pdf
3. Organização Mundial da Saúde. Weekly Epidemiological Report. Geneva: 2008; 33 (83): 293-300.
<http://www.who.int/lep/resources/wer8333.pdf>
4. Programa Nacional de controle da Hanseníase, Ministério da saúde do Brasil. Tabela com o coeficiente de prevalência de hanseníase por 10⁴ habitantes por regiões e unidades Federadas no Brasil, 1990 a 2006. Brasília: 2008.
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/coeficiente_prev_hansen.pdf
5. Programa Nacional de controle da Hanseníase, Ministério da saúde do Brasil.. Tabela com o coeficiente de detecção de casos novos de hanseníase por 10⁴ habitantes por regiões e unidades Federadas, no Brasil, 1990 a 2007. Brasília: 2008.
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/coeficiente_de_deteccao.pdf
6. Ridley DS, Jopling WH. Classification of Leprosy according to immunity. A five group system. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1966;34:255-73.
7. Gallo MEN, Sampaio E, Nery JAC, Moraes MO, Antunes SL, Pessolani MCV, et al. Hanseníase: Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Imunológicos. In: Coura JR, editor. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 1^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005: 1383- 94.
8. Ridley DS, Hilson GR. A logarithmic index of bacilli in biopsies. I. Method. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1967;35(2):184-6.
9. Ridley DS. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. Bull WHO 1974;51(5):451-65.
10. 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.
11. Waters MF, Jacobs JM. Leprous neuropathies. Baillieres Clin Neurol 1996;5(1):171-97.

12. Departamento de Atenção Básica, Ministério da Saúde do Brasil. Guia de Controle da Hanseníase. In: Cadernos de Saúde Básica N° 10. Brasília: 2002.
13. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(2):338-81.
14. Lienhardt C, Fine PE. Type 1 reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? *Lepr Rev* 1994;65(1):9-33.
15. Pearson JM, Ross WF. Nerve involvement in leprosy--pathology, differential diagnosis and principles of management. *Lepr Rev* 1975;46(3):199-212.
16. Swift TR, Sabin TD. Neurological manifestations of leprosy. *The Neurologist* 1998:21-30.
17. Rose P, Waters MF. Reversal reactions in leprosy and their management. *Lepr Rev* 1991;62(2):113-21.
18. Vijayakumaran P, Manimozhi N, Jesudasan K. Incidence of late lepra reaction among multibacillary leprosy patients after MDT. *Int. J. Lepr.* 1994;63:18-22.
19. Lockwood DN, Vinayakumar S, Stanley JN, McAdam KP, Colston MJ. Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993;61(1):8-15.
20. Jolliffe DS. Leprosy reactional states and their treatment. *Br J Dermatol* 1977;97(3):345-52.
21. Guinto RS, Tolentino LG, Malabay MC. Observations on Erythema Nodosum Leprosum: clinical evaluations studies in lepromatous leprosy. *Int. J. Lepr.* 1963;31:81-94.
22. Sehgal VN. Reactions in leprosy. Clinical aspects. *Int J Dermatol* 1987;26(5):278-85.
23. Rea TH. An overview of reactional states in Hansen's disease. *Star* 1989;49:1-6.
24. Scollard DM, Smith T, Bhoopat L, Theetranont C, Rangaeng S, Morens DM. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994;62(4):559-67.
25. Araújo M. Hanseníase no Brasil. *REv Soc Bras Med Trop* 2003;36(3):373-382.
26. Nery JAC, Garcia CC, Wanzeller SHO, Sales AM, Gallo MEN, Vieira L. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais na hanseníase em pacientes submetidos a poliquimioterapia. *An. Bras. Dermatol* 1999;74(1):27-33.

27. Nery JAC, Salles AM, Illarramendi X, Duppre NC, Jardim MR, Miranda A. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais: Uma abordagem prática. *An. Bras. Dermatol* 2006;81(4):367-375.
28. Del Rio C, Curran JW. Epidemiology and Prevention of Acquired immunodeficiency syndrome and Human immunodeficiency Virus infection. In: Mandell G, Douglas R, Bennet J, Dolin R, editors. *Principles and practice of Infectious Disease*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1477-1505.
29. Montagnier L. Historical Essay:A History of HIV Discovery. *Science* 2002;298(5599):1727-28.
30. Merson MH, Piot P. Global perspectives on Human Immunodeficiency Virus Infection and acquired Immunodeficiency syndrome. In: Mandell G, Douglas R, Bennet J, Dolin R, editors. *Principles and practice of Infectious Disease*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1465- 76.
31. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008. Organização Mundial de Saúde; Genebra: 2008.
32. UNAIDS. Aids epidemic update:special report on HIV/AIDS: December 2006. Organização Mundial da Saúde, Genebra: 2006.
33. Programa Nacional de DST/ AIDS, Ministério da Saúde do Brasil. Boletim epidemiológico DST AIDS. Brasília, 2008: 1-36.
34. Sterling TR, Chisson RE. General clinical manifestation of Human Immunodeficiency Virus Infection (including the acute retroviral syndrome and Oral, Cutaneous, renal, Ocularand cardiac Diseases). In: Mandell G, Douglas R, Bennet J, Dolin R, editors. *Principles and practice of Infectious Disease*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1546-66.
35. Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 8ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
36. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease. Part 1: cellular and humoral immune responses. *Ann Intern Med* 2001;134(9 Pt 1):761-76.
37. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease. Part 2: genetic factors and implications for antiretroviral therapeutics. *Ann Intern Med* 2001;134(10):978-96.

38. Hanna GJ, Hirsch MS. Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Mandell G, Douglas R, Bennet J, Dolin R, editors. Principles and practice of Infectious Disease. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1655- 78.
39. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18(12):1615-1627.
40. Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B, et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *Aids* 2006;20(2):F1-7.
41. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, Jr., et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2005;19(4):399-406.
42. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *Aids* 2008;22(5):601-10.
43. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(4):456-62.
44. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *Aids* 2007;21(3):335-41.
45. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(8):1159-66.
46. Kawuma HJ, Bwire R, Adatu-Engwau F. Leprosy and infection with the human immunodeficiency virus in Uganda; a case-control study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994;62(4):521-6.
47. Lienhardt C, Kamate B, Jamet P, Tounkara A, Faye OC, Sow SO, et al. Effect of HIV infection on leprosy: a three-year survey in Bamako, Mali. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996;64(4):383-91.
48. Sekar B, Jayasheela M, Chattopadhyaya D, Anandan D, Rathinavel L, Vasanthi B, et al. Prevalence of HIV infection and high-risk characteristics among leprosy patients of south India; a case-control study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994;62(4):527-31.

49. Milanga M, Kashala LO, Mbayo I, Yajima M, Yamada N, Mbowa KR, et al. Brief survey of leprosy situation in Congo: sero-epidemiologic profile in correlation with some emerging viral infections. *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi* 1999;68(2):109-16.
50. Leonard G, Sangare A, Verdier M, Sassou-Guesseau E, Petit G, Milan J, et al. Prevalence of HIV infection among patients with leprosy in African countries and Yemen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3(11):1109-13.
51. Ponnighaus JM, Mwanjasi LJ, Fine PE, Shaw MA, Turner AC, Oxborrow SM, et al. Is HIV infection a risk factor for leprosy? *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1991;59(2):221-8.
52. Tekle-Haimanot R, Frommel D, Tadesse T, Verdier M, Abebe M, Denis F. A survey of HTLV-1 and HIVs in Ethiopian leprosy patients. *Aids* 1991;5(1):108-10.
53. Borgdorff MW, van den Broek J, Chum HJ, Klokke AH, Graf P, Barongo LR, et al. HIV-1 infection as a risk factor for leprosy; a case-control study in Tanzania. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993;61(4):556-62.
54. Meeran K. Prevalence of HIV infection among patients with leprosy and tuberculosis in rural Zambia. *Bmj* 1989;298(6670):364-5.
55. Van den Broek J, Chum HJ, Swai R, O'Brien RJ. Association between leprosy and HIV infection in Tanzania. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1997;65(2):203-10.
56. Moses AE, Adelowo KA, Ajayi BB. Prevalence of HIV-1 infection among patients with leprosy and pulmonary tuberculosis in a semi-arid region, Nigeria. *J R Soc Health* 2003;123(2):117-9.
57. Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DN. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis* 2006;6(6):350-60.
58. Orege PA, Fine PE, Lucas SB, Obura M, Okelo C, Okuku P, et al. A case control study on human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection as a risk factor for tuberculosis and leprosy in western Kenya. *Tuber Lung Dis* 1993;74(6):377-81.
59. Frommel D, Tekle-Haimanot R, Verdier M, Negesse Y, Bulto T, Denis F. HIV infection and leprosy: a four-year survey in Ethiopia. *Lancet* 1994;344(8916):165-6.
60. Munyao TM, Bwayo JJ, Owili DM, Ndinya-Achola JO, Kwasa TO, Kreiss JK. Human immunodeficiency virus- 1 in leprosy patients attending Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J* 1994;71(8):490-2.

61. Gebre S, Saunderson P, Messele T, Byass P. The effect of HIV status on the clinical picture of leprosy: a prospective study in Ethiopia. *Lepr Rev* 2000;71(3):338-43.
62. Lamfers EJ, Bastiaans AH, Mravunac M. Leprosy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987(107):11-12.
63. Kennedy C, Lien RA, Stolz E, van Joost T, Naafs B. Leprosy and human immunodeficiency virus infection. A closer look at the lesions. *Int J Dermatol* 1990;29(2):139-40.
64. Vreeburg AE. Clinical observations on leprosy patients with HIV1-infection in Zambia. *Lepr Rev* 1992;63(2):134-40.
65. Graf von Ballestrem W, Alvarenga A, Namiki M. Leprosy in HIV-positive and syphilitic young Paraguayan man. *Acta Leprol* 1992;8(2):103-4.
66. Blum L, Flageul B, Sow S, Launois P, Vignon-Pennamen MD, Coll A, et al. Leprosy reversal reaction in HIV-positive patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993;61(2):214-7.
67. Bwire R, Kawuma HJ. Human immunodeficiency virus and leprosy--type 1 reactions, nerve damage and steroid therapy: 'a case report'. *Lepr Rev* 1993;64(3):267-9.
68. Bwire R, Kawuma HJ. Leprosy, Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome in two African patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87(5):559.
69. Olivares LM, Pizzariello GE, Benetucci J, Farina MH, Kien C, Btsh A. Lepromatous leprosy and HIV infection. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994;62(2):295-6.
70. de Almeida AM, Roselino AM, Foss NT. Leprosy and HIV infection. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994;62(1):133-5.
71. Arora VK, Johri A. Reactivation of tuberculosis and leprosy in an HIV-positive case. *Tuber Lung Dis* 1994;75(3):237-8.
72. Jayasheela M, Sharma RN, Sekar B, Thyagarajan SP. HIV infection amongst leprosy patients in south India. *Indian J Lepr* 1994;66(4):429-33.
73. Goodless DR, Viciano AL, Pardo RJ, Ruiz P. Borderline tuberculoid Hansen's disease in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(5 Pt 2):866-9.
74. Moran CA, Nelson AM, Tuur SM, Luengu M, Fonseca L, Meyers WM. Leprosy in five human immunodeficiency virus-infected patients. *Mod Pathol* 1995;8(6):662-4.

75. Sampaio EP, Caneshi JR, Nery JA, Duppre NC, Pereira GM, Vieira LM, et al. Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Infect Immun* 1995;63(5):1848-54.
76. Thappa DM, Garg BR, Rao MV, Gharami R. Impact of HIV infection on leprosy. *Indian J Lepr* 1996;68(3):255-6.
77. Jacob M, George S, Pulimood S, Nathan N. Short-term follow up of patients with multibacillary leprosy and HIV infection. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996;64(4):392-5.
78. Arunthathi S, Ebenezer L, Kumuda C. Reversal reaction, nerve damage and steroid therapy in three multibacillary HIV positive patients. *Lepr Rev* 1998;69(2):173-7.
79. Sayal SK, Das AL, Gupta CM. Concurrent leprosy and HIV infection: a report of three cases. *Indian J Lepr* 1997;69(3):261-5.
80. Moreno-Gimenez IC, Valverde F, Rios JI, Logrono C, Rubio FL. Lepromatous leprosy in an HIV-positive patient in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(4):290-2.
81. Mendiratta VR, Sharma RC, Sardana K, Koranne RV. Smear positive leprosy with HIV infection, silent neuritis and extensive tinea corporis and tinea unguium in an Indian male. *Indian J Lepr* 2001;73(4):349-52.
82. Lanjewar DN, Bhosale A, Iyer A. Spectrum of dermatopathologic lesions associated with HIV/AIDS in India. *Indian J Pathol Microbiol* 2002;45(3):293-8.
83. Belliappa AD, Bhat RM, Martis J. Leprosy in type I reaction and diabetes mellitus in a patient with HIV infection. *Int J Dermatol* 2002;41(10):694-5.
84. Inamadar AC, Palit A, Athanikar SB, Sampagavi VV, Deshmukh NS. Generalized anetoderma in a patient with HIV and dual mycobacterial infection. *Lepr Rev* 2003;74(3):275-8.
85. Rath N, Kar HK. Leprosy in HIV infection: a study of three cases. *Indian J Lepr* 2003;75(4):355-9.
86. Pereira GA, Stefani MM, Araujo Filho JA, Souza LC, Stefani GP, Martelli CM. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and *Mycobacterium leprae* co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71(5):679-84.

87. Bwire R, Kawuma HJ. Type 1 reactions in leprosy, neuritis and steroid therapy: the impact of the human immunodeficiency virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88(3):315-6.
88. Sarno EN, Illarramendi X, Nery JA, Sales AM, Gutierrez-Galhardo MC, Penna ML, et al. HIV-M. leprae interaction: can HAART modify the course of leprosy? *Public Health Rep* 2008;123(2):206-12.
89. Lawn SD, Wood C, Lockwood DN. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):e5-6.
90. Couppie P, Abel S, Voinchet H, Roussel M, Helenon R, Huerre M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol* 2004;140(8):997-1000.
91. Visco-Comandini U, Longo B, Cuzzi T, Paglia MG, Antonucci G. Tuberculoid leprosy in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *Scand J Infect Dis* 2004;36(11-12):881-3.
92. Pignataro P, Rocha Ada S, Nery JA, Miranda A, Sales AM, Ferreira H, et al. Leprosy and AIDS: two cases of increasing inflammatory reactions at the start of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(5):408-11.
93. Singal A, Mehta S, Pandhi D. Immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV seropositive leprosy patient. *Lepr Rev* 2006;77(1):76-80.
94. Narang T, Dogra S, Kaur I. Borderline tuberculoid leprosy with type 1 reaction in an HIV patient--a phenomenon of immune reconstitution. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2005;73(3):203-5.
95. Kharkar V, Bhor UH, Mahajan S, Khopkar U. Type I lepra reaction presenting as immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Lepr* 2007;73(4):253-6.
96. Talhari C, Machado PR, Ferreira LC, Talhari S. Shifting of the clinical spectrum of leprosy in an HIV-positive patient: a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome? *Lepr Rev* 2007;78(2):151-4.

97. Batista MD, Porro AM, Maeda SM, Gomes EE, Yoshioka MC, Enokihara MM, et al. Leprosy reversal reaction as immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):e56-60.
98. Deps PD, Gripp CG, Madureira BP, Lucas EA. Immune reconstitution syndrome associated with leprosy: two cases. *Int J STD AIDS* 2008;19(2):135-6.
99. Caruso RL, Fernandes RM, Serra MS, Lima RB, Martins CJ. Atypical reversal reaction in a borderline leprosy patient co-infected with HIV. *An. Bras. Dermatol* 2007;82(6):553-7.
100. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: 2005.
101. Programa Nacional de DST/ AIDS, Ministério da Saúde do Brasil. Recomendações para uso de terapia anti- retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008: Documento preliminar. Brasília: 2007.
102. Departamento de Saúde básica, Ministério da Saúde do Brasil. Cadernos de atenção Básica. Brasília; 2007.
103. Programa Nacional de DST/ AIDS, Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico DST AIDS. Brasília: 2007.
104. Queiroz MS, Puntel MA. A endemia hansênica: uma perspectiva multidisciplinar. Rio de Janeiro, 1997: 20 ed.
105. Pereira Jr. AC, Caneshi JRT, Azulay MM, Trope BM, Avé BRC, Carneiro SCS, et al. O estudo da resposta imune em pacientes com infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana(HIV) em relação ao antígeno de Mitsuda. *An. Bras. Dermatol* 1992;67(3):97-102.
106. Girão RJS, Ura S, Daolio A, Fleury RN, Opromolla DVA. Tuberculoid leprosy in AIDS patient. *An. Bras. Dermatol* 2005;80(Supl 3):S360-3.
107. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DN. Leprosy Type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. *An. Bras. Dermatol* 2008;83(1):75-82.
108. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004;72(2):125-33.
109. Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. *Lepr Rev* 1994;65(3):190-203.

110. Ranque B, Nguyen VT, Vu HT, Nguyen TH, Nguyen NB, Pham XK, et al. Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):33-40.
111. Sousa AL, Stefani MM, Pereira GA, Costa MB, Rebello PF, Gomes MK, et al. *Mycobacterium leprae* DNA associated with type 1 reactions in single lesion paucibacillary leprosy treated with single dose rifampin, ofloxacin, and minocycline. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(5):829-33.
112. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet* 2004;363(9416):1209-19.
113. Lockwood DN, Sinha HH. Pregnancy and leprosy: a comprehensive literature review. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1999;67(1):6-12.
114. Agrawal A, Pandit L, Dalal M, Shetty JP. Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107(6):445-54.
115. Scollard DM. The biology of nerve injury in leprosy. *Lepr Rev* 2008;79(3):242-53.
116. Srinivasan H, Rao KS, Iyer CG. Discrepancy in the histopathological features of leprosy lesions in the skin and peripheral nerve. Report of a preliminary study. *Lepr India* 1982;54(2):275-82.
117. Nilsen R, Mengistu G, Reddy BB. The role of nerve biopsies in the diagnosis and management of leprosy. *Lepr Rev* 1989;60(1):28-32.
118. Kumar SK, Reddy BS, Ratnakar C. Correlation of skin and nerve histopathology in leprosy. *Lepr Rev* 1996;67(2):119-25.
119. Opromolla DV, Ura S, Fleury RN, Daher FC, Pagung R. Reação hansênica tipo 1 ulcerada. *Hansen int* 1998;23(1):5-13.
120. Martiniuk F, Rao SD, Rea TH, Glickman MS, Giovinazzo J, Rom WN, et al. Leprosy as immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-positive persons. *Emerg Infect Dis* 2007;13(9):1438-40.
121. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006;42(3):418-27.
122. Jevtovic DJ, Salemovic D, Ranin J, Pesic I, Zerjav S, Djurkovic-Djakovic O. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2005;6(2):140-3.

123. Breton G, Duval X, Estellat C, Poaletti X, Bonnet D, Mvondo Mvondo D, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):1709-12.
124. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):157-61.
125. Bleharski JR, Li H, Meinken C, Graeber TG, Ochoa MT, Yamamura M, et al. Use of genetic profiling in leprosy to discriminate clinical forms of the disease. *Science* 2003;301(5639):1527-30.
126. Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *J Clin Virol* 2001;22(3):279-87.
127. Krutzik SR, Tan B, Li H, Ochoa MT, Liu PT, Sharfstein SE, et al. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat Med* 2005;11(6):653-60.
128. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42(11):1639-46.
129. Phillips P, Bonner S, Gataric N, Bai T, Wilcox P, Hogg R, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1483-97.
130. Ridley DS, Radia KB. The histological course of reactions in borderline leprosy and their outcome. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1981;49(4):383-92.
131. Riddell Jt, Kaul DR, Karakousis PC, Gallant JE, Mitty J, Kazanjian PH. Mycobacterium avium complex immune reconstitution inflammatory syndrome: long term outcomes. *J Transl Med* 2007;5:50.
132. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 2007;4:9.

133. Nery JA, Sampaio EP, Galhardo MC, Perisse AR, Vieira LM, Salles AM, et al. M. leprae-HIV co-infection: pattern of immune response in vivo and in vitro. Indian J Lepr 2000;72(2):155-67.

Anexo 1

Carta de aceite dos revisores da AIDS

Date: 23 Dec 2008
To: "Euzenir Nunes Sarno" euzenir@fiocruz.br
From: "AIDS" aids@lww.co.uk
Subject: AIDS-D-08-01094R1
23 Dec 2008

TO: Head of Leprosy Laboratory Euzenir Nunes Sarno
Rio de Janeiro, Rio de Janeiro
BRAZIL
E-mail: euzenir@fiocruz.br
Fax: (21) 2270-9997

Dear Sarno, E.N.,

Manuscript reference number: AIDS-D-08-01094R1
Title: Leprosy reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series of a Brazilian cohort.
Article type: Research letter

I am pleased to inform you that your article has now been accepted for publication in the next available issue of AIDS. Before I can pass it to the Production Editor, please list each author's contribution for the manuscript in the Acknowledgements section. Please send me the amended paper by email.

It currently takes approximately 12 weeks from acceptance of a paper to publication in AIDS once the changes are made. The Production Editor will contact you in due course to confirm when your article will appear and to send you the proofs.

Please note that at the end of the text the participation of all of the authors should be explained.

Thank you for submitting your paper to AIDS.

Yours sincerely,

Chris Mowat
Editorial Co-ordinator
AIDS Editorial Office
E-mail: Christopher.Mowat@wolterskluwer.com

Leprosy reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series of a Brazilian cohort.

Menezes VM¹, Sales AM¹, Illarramendi X¹, Miranda A¹, Morgado MG³, Gutierrez-Galhardo MC², Sarno EN¹, Nery JAC¹.

1- Leprosy Laboratory, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

2- Department of Infectology, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

3- Laboratory of AIDS and Molecular Immunology, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Corresponding author:

Euzenir Nunes Sarno, M.D.

Leprosy Laboratory, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation,
Av. Brasil 4365, Manguinhos
Rio de Janeiro, RJ, Brazil
CEP. 21040-360,

e-mail: euzenir@fiocruz.br

Short title: IRIS in HIV/*M. leprae* infected patients.

Word count: 942

Abstract

Several case reports have demonstrated that the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) induces reversal reaction (RR) in HIV and leprosy co- infected patients.

The present study describes 10 cases of IRIS-associated RR. The patients evolved satisfactorily despite presenting a more severe form of the disease and the fact that 3 required an additional use of corticoids.

This study, the largest case series published to date, demonstrates that leprosy reaction is a manifestation of immune reconstitution.

Keywords: IRIS, HIV co-infection, HAART, leprosy, reversal reaction.

Although HIV infection has been reported to have little impact on leprosy, initiation of anti-retroviral treatment has been associated with activation of sub-clinical *M. leprae* infection and exacerbation of existing leprosy lesions(88). Since the introduction of HAART for AIDS treatment, 17 cases of leprosy reaction associated to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) have been described in the literature(86, 89-98). The present study describes 10 cases of IRIS-associated reversal reaction (RR) in a cohort with 28 co-infected HAART patients diagnosed with leprosy from 1996 - 2007 at the Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil. Pertinent data on these patients were collected from patient charts. Case reports of 2 of these patients have been published (92); but since additional data were added, they were maintained in the cohort.

Leprosy was diagnosed and classified according to Ridley-Jopling criteria (6). The histopathological definition of RR was primarily based on the presence of epitheloid-cell granuloma. RR treatment and HIV diagnosis followed the Brazilian Ministry of Health regulations (100) (101). HAART was initiated when the CD4 cell count was ≤ 200 cells/ μ L or if an opportunistic infection was diagnosed. IRIS was defined as the presence of reaction during the first 6 months of HAART in association with a decrease of >1 log in the HIV-1 viral load (39), or when naïve patients with no laboratory test data previous to HAART initiation were found to have an undetectable HIV-1 viral load at the onset of RR .

Among the 28 patients experiencing leprosy RR under HAART, 10 (36%) met the pre-determined IRIS criteria. Demographic, clinical and laboratory data of these 10 IRIS cases are presented in Table 1. Eight patients were initially diagnosed with HIV. Significantly, HAART induced reaction in 7 patients who had not been diagnosed with leprosy. The mean time all patients presented RR after starting HAART was 7.8 weeks.

The clinical or laboratory findings of all patients showed immune suppression prior to RR diagnosis. Moreover, by the time reaction occurred during HAART treatment, all patients had an increased CD4/CD8 T lymphocyte rate, mainly due to an increased CD4 cell count mean of 170 cells/ μ L (92-357cells/ μ L). Seven patients had an undetectable viral load when reaction developed and 3 had a mean viral load reduction of 2.4 log (1.4-4.6 log). All patients were treated for HIV with regimens containing two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination with a protease inhibitor (10%), a boosted protease inhibitor (40%), or a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (50%).

All patients presented erythematous-infiltrated plaques. The histopathological features observed in the skin biopsies ranged from heavy infiltration, necrosis foci, and extensive epidermal involvement to mild infiltration with small, well-formed granulomas. Four biopsies showed evidence of fragmented acid-fast bacilli.

Eight patients received standard treatment for reaction in addition to the multidrug therapy for leprosy. Three patients required prolonged use of prednisone for up to 11 months.

As observed in the present case series, in the HAART era, leprosy reaction associated to IRIS appears to be a frequent event in co-infected patients. The 36% RR rate in co-infected patients undergoing HAART is similar to that estimated for tuberculosis as a manifestation of IRIS(42, 44). Interestingly, HAART triggered RR in 88% of the patients not previously known to have leprosy. As likewise seen in the literature, most of the present IRIS cases associated to leprosy had the predominantly borderline-tuberculoid form(86, 89-98).(89)(89) The borderline forms are considered the most unstable in that the immunological capability of the patient to restrain the infection is only partial. During RR, high amounts of inflammatory cytokines such as interferon gamma and tumor necrosis factor are produced, reflecting the immune activation characteristics of skin lesions with a tuberculoid pattern(133).

Furthermore, immune restoration by HAART does appear to worsen RR. In the present series, 60% of patients had numerous lesions, 30% had skin ulcers, and 30% needed extended corticoid therapy, demonstrative of a more intense inflammatory process. This type of presentation is more commonly seen in type II leprosy reaction, which are more frequent in multibacillary patients and which have never been referred to in the context of IRIS. On the other hand, patients with the tuberculoid forms, which tend to display a strong cellular response to *M leprae*, are more often found to have neuritis. Therefore, it is surprising that only 1 patient in this series was diagnosed with neuritis.

The histological findings observed in all patients were typical of RR. Disorganized and disperse granulomas could be seen in some cases, thus making it difficult to classify them according to the Ridley and Jopling leprosy spectrum. The presence of necrosis only occurred during severe reaction, either in small foci or when causing liquefaction of the granuloma followed by fibrosis, as seen in 1 case. The presence of a small number of AFB has already been described in borderline tuberculoid lesions(6).

It is worth noting that in the present series, patients treated with prednisone as standard RR therapy had a favorable evolution despite disease severity. Thus, the results of this study clearly indicate that no modification of the standard RR therapy appears necessary in leprosy patients with IRIS.

In countries like Brazil, where both epidemics overlap and HAART has been broadly administered, leprosy reaction associated to IRIS is prone to occur. It might be posited, therefore, that the appearance of clinical signs of *M. leprae* infection in HIV-infected individuals is not a manifestation of immune suppression but rather of immune reconstitution. However, further prospective studies are required to more adequately evaluate the association of leprosy reaction and IRIS so as to more precisely characterize the pathology and immunology of this worrisome co-infection.

Table 1: Demographic, clinical and laboratory data of 10 patients with reversal reaction and defined IRIS

Cases	Age/ Gender	Leprosy/ reaction types	Lesions number/ complication	BI	Lepromin test (mm)	Weeks on HAART	CD4 cell / μ L		Viral load/ml	
							HIV	IRIS	HIV	IRIS
1	48/M	BT/RR	2/none	0	12	4	142	499	300	<80
2	33/F	BB/RR	>20/ulcer	0.5	10	4	37	200	53,000	2,200
3	39/M	BT/RR	>10/ulcer	0	6	8	NA*	226	NA	<80
4	34/M	BT/RR	>20/none	0	0	10	62	226	NA	<80
5	28/M	BT/RR + N	>20/none	0	0	4	85	190	5,700,000	140
6	46/M	BB/RR	1/none	0.57	12	8	179	271	39,000	<80
7	22/M	BB/RR	>20/none	2.25	0	4	160	140	77,204	4880
8	28/M	BT/RR	1/ulcer	0	9	16	76	215	180,000	<80
9	22/F	BB/RR	2/none	0.5	0	4	NA*	408	NA	<80
10	54/M	BT/RR	>20/none	0	0	16	NA*	171	14,000	<80

BT= Borderline Tuberculoid, BB= Borderline Borderline. RR= reversal reaction, N= neuritis. BI= bacilloscopic index. NA: not available.
*CD4 not available (NA) but presence of opportunistic infection previous to HAART regimen.

References

1. Sarno EN, Illarramendi X, Nery JA, Sales AM, Gutierrez-Galhardo MC, Penna ML, *et al*. **HIV-M. leprae interaction: can HAART modify the course of leprosy?** *Public Health Rep* 2008,123:206-212.
2. Lawn SD, Wood C, Lockwood DN. **Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person.** *Clin Infect Dis* 2003,36:e5-6.
3. Couppie P, Abel S, Voinchet H, Roussel M, Helenon R, Huerre M, *et al*. **Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy.** *Arch Dermatol* 2004,140:997-1000.
4. Pereira GA, Stefani MM, Araujo Filho JA, Souza LC, Stefani GP, Martelli CM. **Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and Mycobacterium leprae co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort.** *Am J Trop Med Hyg* 2004,71:679-684.
5. Pignataro P, Rocha Ada S, Nery JAC, Miranda A, Sales AM, Ferreira H, *et al*. **Leprosy and AIDS: two cases of increasing inflammatory reactions at the start of highly active antiretroviral therapy.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004,23:408-411.
6. Visco-Comandini U, Longo B, Cuzzi T, Paglia MG, Antonucci G. **Tuberculoid leprosy in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome.** *Scand J Infect Dis* 2004,36:881-883.
7. Narang T, Dogra S, Kaur I. **Borderline tuberculoid leprosy with type 1 reaction in an HIV patient--a phenomenon of immune reconstitution.** *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2005,73:203-205.
8. Singal A, Mehta S, Pandhi D. **Immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV seropositive leprosy patient.** *Lepr Rev* 2006,77:76-80.
9. Kharkar V, Bhor UH, Mahajan S, Khopkar U. **Type I lepra reaction presenting as immune reconstitution inflammatory syndrome.** *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007,73:253-256.

10. Talhari C, Machado PR, Ferreira LC, Talhari S. **Shifting of the clinical spectrum of leprosy in an HIV-positive patient: a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome?** *Lepr Rev* 2007,78:151-154.
11. Batista MD, Porro AM, Maeda SM, Gomes EE, Yoshioka MC, Enokihara MM, *et al.* **Leprosy reversal reaction as immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with AIDS.** *Clin Infect Dis* 2008,46:e56-60.
12. Deps PD, Gripp CG, Madureira BP, Lucas EA. **Immune reconstitution syndrome associated with leprosy: two cases.** *Int J STD AIDS* 2008,19:135-136.
13. Ridley DS, Jopling WH. **Classification of Leprosy according to immunity. A five group system.** *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966,34:255-273.
14. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. **Guide to Epidemiological Surveillance.** In. Brasília: Ministry of Health of Brazil; 2005:1-33.
15. National STD and AIDS program of Brazil. **Recommendations for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents.** In. Brasilia: Ministry of Health of Brazil; 2007:1-209.
16. French MA, Price P, Stone SF. **Immune restoration disease after antiretroviral therapy.** *AIDS* 2004,18:1615-1627.
17. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. **Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa.** *Aids* 2007,21:335-341.
18. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. **Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study.** *Aids* 2008,22:601-610.
19. Nery JAC, Sampaio EP, Galhardo MC, Perisse AR, Vieira LM, Sales AM, *et al.* **M. leprae-HIV co-infection: pattern of immune response in vivo and in vitro.** *Indian J Lepr* 2000,72:155-167.

Apresenta comorbidades (S) (N) (IG) quais:
 Apresentou neuropatia periférica? (S) (N) (IG) Localização:
 Simétrica? (S) (N) (IG) Ascendente? (S) (N) (IG) Diagnóstico provável: (HIV) (TARV) (DM)
 (Hanseníase)
 ENMG:
 biópsia neural:

3- Hanseníase

Data do início provável:
 Sinais e sintomas: Reação? (S) (N)
 Artralgia (S) (N) (IG)
 Febre (S) (N) (IG)
 Edema (S) (N) (IG)
 Queixas visuais (S) (N) (IG) Especificar:
 Cianose (S) (N) (IG)
 Congestão nasal (S) (N) (IG)
 Epistaxe (S) (N) (IG)
 Adenomegalia (S) (N) (IG)
 Dor neural (S) (N) (IG) Especificar:
 Parestesia (S) (N) (IG) Especificar :
 Espessamento (S) (N) (IG) Especificar:
 Orquite (S) (N) (IG)
 Deformidade (S) (N) (IG) Especificar:
 Lesão cutânea (S) (N) (IG)
 Placa (S) (N) N° Tamanho maior: Eritematosa (S) (N) Descamativa: (S) (N)
 Bordas: Localização:
 Mancha (S) (N) N° Tamanho maior: Eritematosa (S) (N) Descamativa: (S) (N)
 Bordas: Localização:
 Pápula (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:
 Tubérculo: (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:
 Nódulo: (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:
 Infiltração: (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:
 Perda da sensibilidade: (S) (N) (IG) Qual? Local:
 Déficit de força muscular: (S) (N) (IG) Grau: Local:
 Grau de incapacidade: MS: ASA: Índice de incapacidade:
 Apresenta neurite: (S) (N) (IG)
 Teste de Mitsuda: (S) (N) (IG) tamanho:
 Baciloscopia: (S) (N) (IG) IB:
 Biópsia: (S) (N) (IG) número: Data: Lesão:
 Diagnóstico histopatológico:
 Pesquisa de BAAR:
 Fez PGL- 1: (S) (N) (IG) resultado:
 Manifestações atípicas? (S) (N) (IG) Especificar: vesícula (S) (N) (IG) Úlcera (S) (N) (IG)
 Diagnóstico definitivo:
 Tratamento da hanseníase: completou tratamento: (S) (N) (IG)
 Evolução : Melhora absoluta (S) (N) (IG) Sequela (S) (N) (IG) qual?
 Óbito (S) (N) (IG) Abandono do tratamento (S) (N) (IG) Recidiva (S) (N) (IG)
 Fez reação: (S) (N) quantos episódios? Data: Dose de PQT:
 Características da reação:
 Artralgia (S) (N) (IG)
 Febre (S) (N) (IG)
 Edema (S) (N) (IG)

Queixas visuais (S) (N) (IG) Especificar:
 Cianose (S) (N) (IG)
 Congestão nasal (S) (N) (IG)
 Epistaxe (S) (N) (IG)
 Adenomegalia (S) (N) (IG)
 Dor neural (S) (N) (IG) Especificar:
 Parestesia (S) (N) (IG) Especificar :
 Espessamento (S) (N) (IG) Especificar:
 Orquite (S) (N) (IG)
 Deformidade (S) (N) (IG) Especificar:
 Lesão cutânea (S) (N) (IG)
 Placa (S) (N) N° Tamanho maior: Eritematosa (S) (N) Descamativa: (S) (N)
 Bordas: Localização:
 Mancha (S) (N) N° Tamanho maior: Eritematosa (S) (N) Descamativa: (S) (N)
 Bordas: Localização:
 Pápula (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:
 Tubérculo: (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:
 Nódulo: (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:
 Infiltração: (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:
 Perda da sensibilidade: (S) (N) (IG) Qual? Local:
 Déficit de força muscular: (S) (N) (IG) Grau: Local:
 Grau de incapacidade: MS: ASA: Índice de incapacidade:
 Apresenta neurite: (S) (N) (IG) Local:
 Teste de Mitsuda: (S) (N) (IG) tamanho:
 Baciloscopia: (S) (N) (IG) IB:
 Biópsia: (S) (N) (IG) número: Data: Lesão:
 Diagnóstico histopatológico:
 Pesquisa de BAAR:
 Manifestações atípicas? (S) (N) (IG) Especificar: vesícula (S) (N) (IG) Úlcera (S) (N) (IG)
 Diagnóstico definitivo:
 Tratamento da reação: completou tratamento: (S) (N) (IG)
 Evolução da reação : Necessitou internação? (S) (N) (IG) Melhora absoluta (S) (N) (IG) Sequela (S) (N) (IG)
 (IG) qual? Óbito (S) (N) (IG) Abandono do tratamento (S) (N) (IG)

Outro episódio de reação(S) (N) (IG) Data: Dose de PQT:
 Características da reação:
 Artralgia (S) (N) (IG)
 Febre (S) (N) (IG)
 Edema (S) (N) (IG)
 Queixas visuais (S) (N) (IG) Especificar:
 Cianose (S) (N) (IG)
 Congestão nasal (S) (N) (IG)
 Epistaxe (S) (N) (IG)
 Adenomegalia (S) (N) (IG)
 Dor neural (S) (N) (IG) Especificar:
 Parestesia (S) (N) (IG) Especificar :
 Espessamento (S) (N) (IG) Especificar:
 Orquite (S) (N) (IG)
 Deformidade (S) (N) (IG) Especificar:
 Lesão cutânea (S) (N) (IG)
 Placa (S) (N) N° Tamanho maior: Eritematosa (S) (N) Descamativa: (S) (N)
 Bordas: Localização:
 Mancha (S) (N) N° Tamanho maior: Eritematosa (S) (N) Descamativa: (S) (N)
 Bordas: Localização:
 Pápula (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:
 Tubérculo: (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:

Nódulo: (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:
 Infiltração: (S) (N) N° Tamanho maior: Localização:
 Perda da sensibilidade: (S) (N) (IG) Qual? Local:
 Déficit de força muscular: (S) (N) (IG) Grau: Local:
 Grau de incapacidade: MS: ASA: Índice de incapacidade:
 Apresenta neurite: (S) (N) (IG) Local:
 Teste de Mitsuda: (S) (N) (IG) tamanho:
 Baciloscopia: (S) (N) (IG) IB:
 Biópsia: (S) (N) (IG) número: Data: Lesão:
 Diagnóstico histopatológico:
 Pesquisa de BAAR:
 Manifestações atípicas? (S) (N) (IG) Especificar: vesícula (S) (N) (IG) Úlcera (S) (N) (IG)
 Diagnóstico definitivo:
 Tratamento da reação: completou tratamento: (S) (N) (IG)
 Evolução da reação : Necessitou internação? (S) (N) (IG) Melhora absoluta (S) (N) (IG) Seqüela (S) (N) (IG) qual?
 Óbito (S) (N) (IG) Abandono do tratamento (S) (N) (IG)

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)