

**Evolução da sensibilidade nas lesões cutâneas de hanseníase “*Borderline*”
Tuberculóide.**

Emanuel Rangel

Orientadores: Luna Azulay Abulafia e

José Augusto da Costa Nery

Novembro - 2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Emanuel Rangel

Tese apresentada, como pré-requisito
para obtenção do título de Mestre em
Ciências Médicas ao programa de
Pós-graduação em Ciências Médicas
UERJ/PGCM.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Haroldo José de Mattos – UERJ / PGCM

Prof.^a. Dra. Danuza Almeida Esquenazi – FIOCRUZ / UERJ

Prof. Dra. Márcia Maria Jardim Rodrigues - FIOCRUZ

Suplentes:

Prof. Dra. Lêda Macedo - UERJ

Prof. Dra. Alice de Miranda Machado - FIOCRUZ

Rio de Janeiro
2009

CATALOGAÇÃO

RANGEL, Emanuel

Evolução da sensibilidade nas lesões cutâneas de hanseníase “*Borderline*” Tuberculóide.

Orientadores: Luna Azulay Abulafia e José Augusto da Costa Nery

Dissertação (Mestrado): Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Pós-graduação em Ciências Médicas.

Área de concentração: Hanseníase

Linha de pesquisa: Imunopatologia das doenças crônico degenerativas cutâneo-articulares.

PENSAMENTOS

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

LISTA DE ABREVIATURAS

SAS	Ambulatório Souza Araújo
BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
BCG	Bacilo Calmette - Guerin
BT	Borderline tuberculóide
BB	Borderline borderline
BL	Borderline lepromatosa
ENL	Eritema nodoso leprótico
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HI	Hanseníase indeterminada

IB	Índice baciloscópio
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
INF γ	Interferon gama
Kg	Quilograma
LL	Lepromatoso lepromatoso
MB	Multibacilar
MG	miligrama
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
NK	Célula “natural Killer”
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Paucibacilar
PCR	Polymerase Chain Reaction
PGL-1	Glicolípido Fenólico 1
PQT	Poliquimioterapia
RNA-m	Ácido Ribonucleico-mensageiro
ROM	Rifampicina, Ofloxacin e Minociclina

RR	Reação reversa
T CD4+	Linfócito T auxiliar
T CD8+	Linfócito T citotóxico/Supressor
Th-0	Células T auxiliaries 0
Th-1	Células T auxiliaries 1
Th-2	Células T auxiliaries 2
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TT	Tubercuóide tuberculóide
WHO	World Health Organization
GI	Grau de Incapacidade
RT1	Reação tipo 1
RT2	Reação tipo 2
SUS	Sistema Único de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde

FIGURAS

Figura 1	7
Figura 2	7
Figura 3	7
Figura 4.....	19

Figura 5.....	19
Figura 6.....	19
Figura 7.....	20
Figura 8.....	20
Figura 9.....	20
Figura 10.....	21
Figura 11.....	22
Figura 12.....	22
Figura 13.....	22
Figura 14.....	25
Figura 15.....	25
Figura 16.....	25
Figura 17.....	38
Figura 18.....	38
Figura 19.....	41
Figura 20.....	42
Figura 21.....	62
Figura 22.....	62
Figura 23.....	63

TABELAS

Tabela 1.....	64
---------------	----

Tabela 2.....64

Tabela 3.....65

RESUMO

Uma das principais características da hanseníase são as lesões cutâneas com distúrbio da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil; alterações pelo comprometimento dos nervos periféricos, resultando em disfunção sensitiva, motora e autonômica expressando-se clinicamente também com alteração da sudorese, alopecia que constituem sinais clínicos importantes para a suspeita da hanseníase. Este estudo objetiva acompanhar a evolução das alterações das sensibilidades nas lesões cutâneas no diagnóstico, na forma paucibacilar “borderline” tuberculóide que se apresenta como placas eritematosas, e acompanhar a evolução ao final da poliquimioterapia, esquema PQT/PB preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil, para ser concluído em um período mínimo de 6 e máximo de 9 meses. Foram incluindo no estudo 36 pacientes registrados no Ambulatório Souza Araújo, do Laboratório de Hanseníase – IOC – FIOCRUZ – RJ, no período de Agosto de 2007 a Agosto de 2008, classificados segundo os critérios de Ridley e Jopling 1966. Pacientes que apresentavam várias lesões optou-se por aquela com maior comprometimento de pelo menos de uma das modalidades sensitivas, quando observamos no mesmo paciente, lesões com o mesmo grau de comprometimento, selecionamos aquela de maior diâmetro, 7 destes pacientes apresentaram no momento do diagnóstico reação reversa, envolvendo inclusive a lesão cutânea incluída no estudo e 1 apresentou este tipo de complicação durante a poliquimioterapia e sem envolvimento da lesão avaliada. Para avaliar alterações sensitivas (térmica, dolorosa e tátil) foram utilizados métodos convencionais (algodão embebido em éter, tubos de água quente e fria, chumaço de algodão seco) e utilizamos monofilamentos de Semmes-Weinstein como método alternativo para avaliar a sensibilidade tátil. Dos 36 pacientes avaliados, 7(19,4%) tiveram a sensibilidade abolida para as três modalidades, 21(58,3%) abolida para dolorosa e térmica, e 5(13,8%) abolida somente para a sensibilidade térmica. Quanto aos resultados finais, houve uma predominância em 64% pela manutenção da alteração da sensibilidade térmica no grupo de pacientes que não apresentou RR no início do tratamento, enquanto que para este grupo houve distribuição homogênea entre manutenção e recuperação parcial. Na modalidade dolorosa, houve um predomínio pela manutenção em 53% nos casos que não apresentaram RR e um percentual de 43% de melhora parcial registrado no grupo que apresentou RR, para a modalidade tátil foram registrados 11% de casos de piora entre os pacientes que não apresentaram RR e neste grupo não foi observado piora em nenhum dos casos, o diferencial entre os dois grupos é que foi acrescido o uso de corticoterapia para os pacientes que apresentaram RR em algum momento da PQT.

Palavras-chave: Hanseníase, sensibilidade cutânea, monofilamentos.

ABSTRACT

The main feature of leprosy are skin lesions with disturbance of sensitivity, abnormal autonomic function resulting change in sweating and hair loss, clinical signs of suspicion for leprosy. This study aims to identify changes in cutaneous sensitivity in the diagnosis, as borderline tuberculoid that present as erythematous plaques, and to monitor the end of multidrug therapy, MDT program / CP recommended by the Ministry of Health, to be completed in one minimum of 6 and maximum of 9 months. The study included 36 patients enrolled in Souza Araújo Outpatient Clinic, Laboratory of Leprosy - IOC-FIOCRUZ - RJ, between August 2007 to August 2008, classified according to criteria of Ridley and Jopling. Patients who had multiple lesions was chosen one with more commitment from at least one of the sensory modalities, when we observe the same patient, lesions with the same degree of commitment, we selected the one of largest diameter. To evaluate sensory changes (thermal, painful and tactile) were used conventional methods and monofilaments Semmes-Weinstein as an alternative method. Of the 36 patients evaluated, 7 (19.4%) had abolished the sensitivity to the three modalities, 21 (58.3%) abolished for painful and thermal, and 5 (13.8%) abolished only for the thermal sensitivity. The final results, there was a prevalence of 64% for the maintenance of the change in thermal sensitivity in the group of patients who had RR beginning of treatment, whereas for this group were distributed evenly between maintenance and partial recovery. In the form painful, there was a predominance of maintenance by 53% in cases not an RR and a percentage of 43% partial improvement in the group that had RR for the tactile modality were recorded 11% of cases of deterioration among patients who RR did not show, and this group was not observed in any of the worse cases, the difference between the two groups is that u was increased use of steroids for patients who had an RR at some time in MDT.

Keywords: leprosy, cutaneous sensitivity, monofilame

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

FIGURAS

TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 – INTRODUÇÃO.....	1
1.2 – Objetivos.....	3
1.2.1 – Geral.....	3
1.2.2 – Específicos.....	3
1.3 – Justificativa.....	4
2 - A HANSENÍASE.....	5
2.1 – História.....	5
2.2 – Epidemiologia.....	8
2.3 - Aspectos imunogênicos.....	9
2.4 - Formas clínicas.....	12
2.4.1 - Classificação de Ridley e Jopling.....	13
2.4.2 - Classificação de Madrid.....	17
2.4.3 - Classificação da OMS.....	18
2.4.4 - Classificação Operacional do Caso de Hanseníase.....	18
2.5 – Estados reacionais.....	23
2.5.1 - Aspectos clínicos dos estados reacionais.....	23
2.6 - A Neuropatia da Hanseníase.....	26
2.6.1 - Fisiologia do sistema nervoso sensitivo ou aferente.....	26

2.6.2 - Receptores sensoriais do sistema ântero-lateral.....	26
2.6.3 – Termorreceptores.....	26
2.6.4 – Nociceptores.....	27
2.6.5 – Mecanorreceptores.....	27
2.6.6 – O comprometimento neurológico na hanseníase.....	27
2.6.7 - A Resposta Inflamatória no Nervo.....	29
2.6.8 - Desmielinização, Compressão e Neuropatia Intersticial.....	30
2.7 – DIAGNÓSTICO.....	32
2.7.1 - Exame dermatológico.....	32
2.7.2 – Exame neurológico.....	32
2.8 – Diagnóstico diferencial.....	40
2.9 – Tratamentos específicos.....	41
2.10 – Tratamentos reacionais.....	43
2.11 - Condutas de prevenção e controle da hanseníase.....	49
3 - PACIENTES E MÉTODOS.....	51
4 – RESULTADOS.....	55
5 – DISCUSSÃO.....	58
6 – CONCLUSÃO.....	61
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66

1 - INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), que afeta principalmente a pele e os nervos; neste ataca as fibras do sistema nervoso periférico sensitivo, motor e autonômico (Garbino, 2000).

Nas lesões de pele, o agente etiológico invade tanto as fibras sensitivas como as fibras autônomas e tem, como resultado a diminuição da sensibilidade cutânea, alteração da prova de histamina e/ou da prova de pilocarpina. Quando houver lesões de fibras motoras, a resposta muscular aos estímulos eferentes do sistema nervoso ficará diminuída ou abolida, tendo, como consequência, a paralisia e atrofia muscular (Talhari et al, 2006).

O início da doença é geralmente gradual, o diagnóstico da doença é essencialmente clínico e epidemiológico, realizado por meio da análise da história e condições de vida do paciente, do exame dermatoneurológico para identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervo periférico (Brasil, 2009).

Em todas as formas clínicas da hanseníase, poderão ocorrer alterações neurológicas desde a perda da sensibilidade cutânea por comprometimento inicial de fibras intra-dérmicas (forma indeterminada) até graves comprometimentos nos nervos periféricos encontrados nas fases mais tardias da doença (Cacilda, 1997).

É interessante ressaltar que nas formas multibacilares, 30% delas podem não apresentar alteração da sensibilidade cutâneas, o que exige do profissional de saúde uma grande acurácia clínica e a utilização de exames complementares como a baciloscopia neste grupo ().

O programa nacional de controle da hanseníase do Ministério da Saúde do Brasil, desenvolve um conjunto de ações que visam orientar a prática em serviços de acordo com os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS).

A atenção à pessoa com hanseníase, suas complicações e sequelas, deve ser oferecida em toda rede de saúde de acordo com a necessidade de cada caso, é considerado pelo Ministério de Saúde do Brasil, um caso de hanseníase, a pessoa que apresenta entre outras características lesão(ões) e/ou área(s) de pele com diminuição ou alteração de sensibilidade (Brasil, 2009).

Desta afirmativa acima, a característica de apresentar, as lesões cutâneas principalmente nos formas de hanseníase paucibacilar com alteração de sensibilidade, é conhecida por todos os profissionais de saúde, entretanto, chama-se a atenção que são poucos os relatos na literatura, da evolução desta alteração, comparando-a no início e término do tratamento, o que é de bastante interesse, pois é um dos fatores que contribui para a dúvida da cura do paciente, quando esta permanece ainda alterada ao término do acompanhamento poliquimioterápico, causando descrença quanto a cura e levando a procura de outra unidade de saúde na tentativa de uma continuação da terapêutica, omitindo o seu tratamento anterior. Poucos relatos são referidos na literatura, em nosso trabalho estudamos este tema com a finalidade de contribuir com uma resposta aos profissionais de saúde e um subsídio para orientação do processo de cura aos pacientes.

1.2 - Objetivos

1.2.1 - Geral

Avaliar a sensibilidade das lesões cutâneas na forma clínica da hanseníase “borderline” tuberculóide, no momento do diagnóstico e na alta da poliquimioterapia.

1.2.2 - Específicos:

- Identificar as alterações sensitivas nas modalidades (térmica, dolorosa e tátil) em lesões dermatológicas tipo placas eritematosas, de pacientes com hanseníase na forma clínicas “borderline” tuberculóide, no momento do diagnóstico e no término do tratamento poliquimioterápico;
- Comparar a evolução da sensibilidade com tempo estimado de evolução da doença informado pelo paciente;
- Comparar a evolução da sensibilidade com o grau de incapacidade física no momento do diagnóstico;
- Comparar a evolução da sensibilidade em pacientes que apresentam reação reversa com os que não apresentam essa complicação.

1.3 - Justificativa

Nas formas paucibacilares da hanseníase, as lesões de pele geralmente são manchas hipocrômicas ou placas eritematosas que apresentam diminuição ou perda de sensibilidade, sem evidência de lesão nervosa troncular. Essas lesões podem ocorrer em qualquer região do corpo.

As definições dos sinais cardinais da hanseníase para auxiliar no diagnóstico e posterior tratamento já estão bastante conhecidas na literatura. Entretanto, com relação a perda de sensibilidade cutânea das lesões (embora seja a principal queixa que norteia o diagnóstico da hanseníase), pouco se sabe sobre sua evolução e se ocorre a recuperação desta sensibilidade durante e após poliquimioterapia(PQT).

Em nossa rotina de atendimento ao paciente hanseniano, observamos que no momento da alta, uma proporção significativa de pacientes questiona sobre a manutenção da dormência no local das lesões, gerando dúvidas quanto à cura real.

2 – A HANSENÍASE

2.1 - História

É muito difícil afirmar a época do aparecimento de uma doença com base em textos antigos, por dados fragmentados e suposições de tradutores dos mesmos, o assunto se torna confuso e gera uma série de falsas interpretações.

Esse é o caso da Hanseníase, muito já se escreveu sobre sua origem e existência, por outro lado muitos desses escritos são citações de fontes descrevendo a moléstia sem os seus aspectos peculiares.

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria álcool-ácido resistente (BAAR), de multiplicação lenta, intra-celular obrigatório, descrita pela primeira vez por Gerhard A. Armauer Hansen em 1873.

Esta 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 sequelas incapacitantes para o resto da vida.

O homem é o reservatório natural do *M. leprae*, que é um parasita intracelular, de baixa toxicidade e multiplicação lenta, levando de 11 a 16 dias para multiplicar-se por divisão binária. Quando comparado com outros patógenos, como por exemplo o *M. tuberculosis* (20 horas) e *Echeríchia Coli* (20 minutos), o *M. leprae* possui um tempo de geração extremamente longo. A transmissão parece ocorrer por um contato íntimo de longa duração e a principal fonte de contágio é através das vias aéreas superiores, mais provavelmente pela eliminação de partículas salivares e/ou partículas nasais eliminadas por um espirro por exemplo. No entanto, a maioria dos pacientes ignora um contato prévio, sugerindo outros fatores na cadeia epidemiológica, tais como fatores genéticos, ambientais e nutricionais ou prevalência de outras infecções mycobacterianas (Azulay e Azulay, 1997).

A maioria dos indivíduos expostos ao bacilo não desenvolvem a doença e as pessoas que adoecem o fazem de acordo com o nível de imunidade celular. O início da doença é geralmente gradual e os primeiros sinais e sintomas podem aparecer de dois a dez anos após a infecção, porém alguns pacientes podem apresentar sinais de doença aguda, com manifestações sistêmicas expressivas, como primeiros sintomas da doença. Pode-se dizer que a hanseníase sempre afeta os nervos periféricos; geralmente acomete a pele; às vezes afeta as mucosas das vias aéreas superiores e outros órgãos e sistemas (Hastings, 1994).

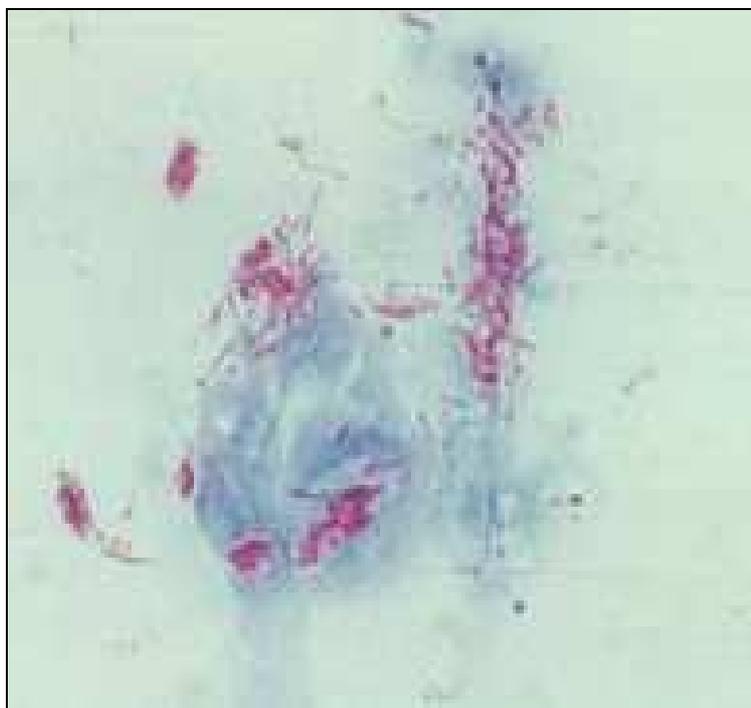
A Hanseníase pode ser curada. O tratamento com a poliquimioterapia mata a bactéria e interrompe a disseminação da doença.

É uma doença considerada de alta infectividade, porém, de baixa capacidade de se manifestar clinicamente, a maioria dos indivíduos expostos ao bacilo não desenvolve a doença e nos que a desenvolvem, a infecção evolui de maneiras diversas de acordo com a resposta imunológica específica do hospedeiro frente ao bacilo (Talhari, 2006).

Hoje, com o auxílio de medidas terapêuticas eficazes, está se realizando um trabalho coordenado e intenso para controlar a Hanseníase em nosso país, fazendo com que o Brasil irmanado às outras nações e sob a égide da Organização Mundial da Saúde consiga atingir a meta de eliminar a doença como um problema de saúde pública logo no início do século XX.

Hanseníase – Agente etiológico

Figura nº 1 - *Mycobacterium leprae*



Como é transmitida a Hanseníase?

A transmissão da Hanseníase se dá através da respiração.

A fonte de contágio é um portador de hanseníase multibacilar que não esteja em tratamento.

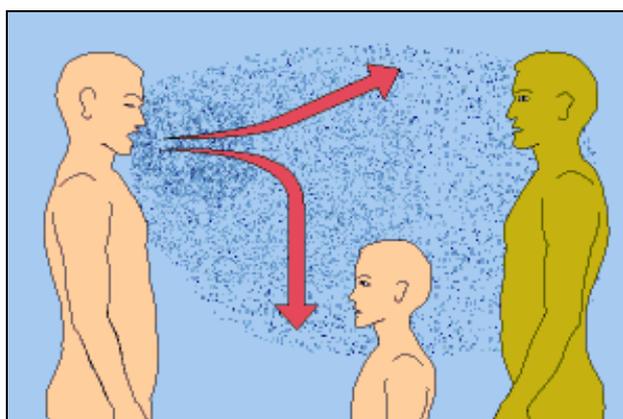


Figura nº 2 – Modo de transmissão

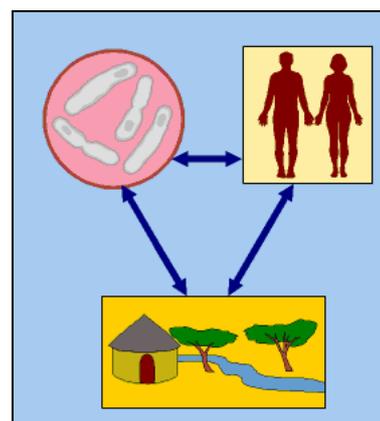


Figura nº 3 – Cadeia epidemiológica

2.2 – Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu como objetivo a eliminação da hanseníase até o ano 2000, sendo “eliminação” definida como um índice de menos de 01 caso/10.000 habitantes em países endêmicos. Apesar destes propósitos a doença não foi erradicada, mas conseguiu-se uma significativa redução do número de casos registrados de 5,4 milhões (21,1/10.000 habitantes) em 1985 para 641.091 (2,8/10.000 habitantes) em 2000.

O número de casos novos de 678.758 e a taxa de detecção de casos novos de 2,3/10.000 habitantes sofreram poucas alterações no ano de 1985 a 2000. Apenas 24 países permaneceram com coeficientes maiores que um caso por 10.000 habitantes; o que levou a OMS a identificar suas ações nestes territórios, principalmente nos seis países com maior incidência de 2001: Brasil, Índia, Madagascar, Moçambique, Mianmar e Nepal.

A hanseníase é um grave problema de saúde pública no Brasil sendo endêmico na região norte e centro-oeste e com incidência muito alta no nordeste do país; e é responsável pela invalidez permanente de importante parcela da população ativa consequente das sequelas neurológicas deixadas pela doença.

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) e um coeficiente de detecção de casos novos de 2,49/10.000 habitantes (46.535 casos novos de hanseníase em 2006 (Brasil, 2007).

Conforme dados do programa Nacional de Controle de Hanseníase os seus objetivos são de reduzir o número de casos a menos de 01/10.000 habitantes em mais de 50% dos 2.017 municípios endêmicos no país, até 2008; e que esta meta seja alcançada em todos os municípios brasileiros até o ano de 2010.

No Rio de Janeiro, a endemia da hanseníase ainda não atingiu os objetivos propostos, apresentando uma taxa de prevalência de 1,59/10.000 habitantes no final de 2006. O coeficiente de detecção de casos novos neste mesmo período foi de 1,63/10.000 habitantes no Rio de Janeiro (Brasil, 2006).

2.3 - Aspectos imunogênicos

A resposta imune específica, desencadeada pela infecção do *M. leprae*, determina não só o curso da infecção como as diversas formas clínicas da hanseníase. Embora a imunidade celular e humoral estejam simultaneamente ativadas na hanseníase, o componente celular assume maior importância na eliminação bacilar, pois o *M. leprae* é um patógeno intra-celular. Aqueles indivíduos com predomínio da imunidade celular localizam a doença na forma tuberculóide, e aqueles que apresentam depressão da imunidade celular disseminam a doença, caracterizando o pólo lepromatoso (Segal et al, 1989).

O desenvolvimento dos níveis de resposta imune e o aparecimento das formas clínicas da hanseníase parecem depender de fatores ainda não completamente estabelecidos. Segundo Godal et al (1972), a carga bacilar, ou seja, a concentração local de *M. leprae*, assim como a resposta imune do hospedeiro podem ser críticas. A carga bacilar se expressaria em função do tempo de estabelecimento da resposta imune após a exposição. Quanto maior o tempo decorrido para a resposta imune se estabelecer, mais o paciente caminhará para o pólo lepromatoso. A infecção sub-clínica é definida como um estágio no qual nenhum sinal da doença está presente ou a doença ou a imunidade definitiva não se desenvolveu.

Os linfócitos Th-1 caracteristicamente secretam IL-2 e interferon-gama (INF γ), enquanto os linfócitos Th-2 produzem tipicamente IL-4, IL-5 e IL-10. As células Th-1 agem como células efetoras do controle da infecção promovendo a imunidade mediada por células e a reação de hipersensibilidade tardia, enquanto as células Th-2 agem, principalmente exercendo uma atividade antiinflamatória, inibindo funcionalmente os macrófagos e estimulando a produção de anticorpos pelos linfócitos B (Mosmann e Coffman, 1989).

Assim, os linfócitos Th-1 mediam as reações de hipersensibilidade tardia, estimulando o aumento da atividade microbicida em macrófagos, que resultam em cura, ou doença localizada. Em contraste, as células Th-2 mediam a resposta humoral, inibindo parte da resposta imune celular, resultando em progressão da doença.

Levando em consideração estes fatos, estudos com leucócitos sanguíneos de pacientes com hanseníase na forma tuberculóide, mostram que quando estimulados *in vitro* com *M. leprae*, estes produzem IL-2 e INF γ , o que não ocorre com pacientes lepromatosos (Nogueira, 2000).

Yamamura et al (1991) mostram que os linfócitos T de lesões cutâneas de pacientes tuberculóides produziam citocinas associadas com o fenótipo Th-1 e os de pacientes lepromatosos, com o fenótipo Th-2.

Entretanto, estudos realizados em clones isolados de lesões cutâneas e do sangue periférico de pacientes com hanseníase, não conseguiram estabelecer uma correlação bem definida entre padrão de citocinas produzidas pelo clone celular com a forma clínica ou o tipo de reação apresentada, pois quase todos os clones produziram INF γ e algumas células, que morfológicamente se apresentavam com características blásticas, produziram simultaneamente IL-4 e INF γ (Howe, 1995).

No entanto, as lesões tuberculóides caracterizam-se por expressar principalmente RNA mensageiro (RNAm) para IL-2 e INF γ , ou seja, de padrão Th-1 com predomínio da imunidade celular e investigação dos linfócitos T presentes na lesão granulomatosa revelou que em sua maioria estes são CD4+, apresentando uma relação CD4+/CD8+ maior que 1 (Van Voorhis, 1982).

Analisando lesões lepromatosas por RT-PCR, demonstrou-se que estas expressam primariamente RNAm para IL-4, IL-5 e IL-10, o modelo Th-2, o qual favorece a imunidade humoral e à supressão da hipersensibilidade tardia. Os pacientes multibacilares apresentam baixa resistência à infecção pelo *M. leprae*, com negatividade do teste de Mitsuda e presença de altos níveis de anticorpos específicos para componentes da parede microbacteriana, os quais não conferem proteção imunológica. Nas lesões teciduais desses pacientes não há formação de granulomas epitelióides típicos e são encontrados poucos linfócitos T nos infiltrados, com predomínio das células CD8+, e uma relação CD4/CD8 maior que 1.

Embora os pacientes classificados como “*Borderline-borderline*”(BB) e “*Borderline*”lepromatoso (BL), em geral, não respondam imunologicamente a antígenos do *M. leprae*, os pacientes “*Borderline*”Tuberculóide (BT) apresentam uma resposta linfoproliferativa variável, de ausente a moderadamente forte (Pimentel, 1996)

O $\text{INF}\gamma$ é uma citocina produzida por linfócitos T ativados e tem sido considerado um importante mediador da resposta imune. Esta produção correlaciona-se com a capacidade microbicida dos fagócitos mononucleares, através da indução de mecanismos microbicidas efetivos, entre eles os radicais livres de oxigênio. A produção de $\text{INF}\gamma$ tem sido relacionada às formas resistentes da hanseníase. Sua detecção nos sobrenadantes de cultura de linfócitos reflete a capacidade de resposta imune celular efetiva, e tem sido amplamente utilizado como parâmetro de presença de resposta imune celular Th-1 (Mitsuyama e Kawamura, 1991).

A avaliação da resposta imunológica pode ser feita através da reação de Mitsuda, que consiste na inoculação intra-dérmica de suspensão de bacilos mortos pelo calor. A leitura é feita entre 28 e 32 dias, sendo positiva quando ocorre induração maior ou igual a 5 mm. Na maioria das formas Tuberculóide-tuberculóide (TT) e BT, a reação é positiva, já nas formas BL e LL, ela é geralmente negativa.

2.4 - Formas clínicas

Desde a mais remota época, sempre se buscou classificar a hanseníase de acordo com suas formas clínicas. As doenças mais antigas são oriundas da China e Índia e datam do século acVI. O tratado médico indiano Sushra Samhita, escrito por volta de 600 ac, foi o primeiro a reconhecer diferentes formas da doença (Hasting e Opromola, 1994): Vat Rakta, forma clínica com alterações sensoriais e deformidades, porém sem lesões cutâneas e Aruna Kusha, está subdividida em duas variedades com lesões cutâneas, sendo a primeira com alterações sensoriais e a outra com predomínio de ulcerações.

Danielssen e Boech (1848) dividiram a hanseníase em duas formas: nodular e anestésica. Hansen e Looft (1895) classificaram esta doença em três formas, Lepra tuberculosa, cutânea e nervosa. Darrier em 1923, foi o primeiro a adotar o termo tuberculóide em relação à lepra. Em 1931, nas Filipinas (Manila), houve a primeira tentativa em uniformizar a classificação da hanseníase. O Congresso Internacional de Lepra no Cairo (1938) aperfeiçoou a classificação de Manila, adotando o termo lepromatoso para a forma até então conhecida como cutânea e dividindo a forma neural em três subtipos: neuro-macular simples, neuro-macular tuberculóide e neuro-anestésica. Posteriormente, diversas classificações foram propostas, sendo dignas de nota a do II Congresso Pan Americano de Lepra no Rio de Janeiro (1946), a de Havana (1948), onde o conceito proposto por Rabello em dividir a doença em duas formas polares foi aceito, e a de Madri (1953) que admitia a presença de um novo grupo conhecido como dimorfo (Borderline), que seria uma forma intermediária entre os dois extremos (tuberculóide e lepromatosa). A classificação de Madri (1953) admitia ainda a forma indeterminada ou indiferenciada, capaz de evoluir para qualquer espectro clínico (Ridley e Jopling, 1962), propuseram uma nova classificação, baseada em critérios imunológicos e histopatológicos, originalmente planejada para fins de pesquisa. Em 1966, Ridley e Jopling aperfeiçoaram este sistema de classificação, que passou a levar em conta aspectos clínicos e baciloscópicos, além dos previamente citados. A grande vantagem que a classificação de Ridley e Jopling trouxe foi poder explicar a enorme variedade de manifestações clínicas encontradas na hanseníase através de mecanismos imunológicos, ou melhor, da interação do *Mycobacterium leprae* com o hospedeiro (Jopling e Mc Dugall, 1991). A classificação de Ridley e Jopling (1966), admite cinco formas clínicas espectrais e uma forma clínica inicial, que é a indeterminada.

2.4.1 - Classificação de Ridley e Jopling (1966)

Esta classificação adota um espectro mais amplo e deveria ser utilizada apenas em centros de referência, pois envolve aspectos imunológicos.

- Hanseníase indeterminada (HI)

Forma clínica inicial da doença capaz de envolver espontaneamente ou evoluir para qualquer das formas espectrais. Clinicamente, caracteriza-se por presença de máculas hipocrômicas, hipoestésicas, geralmente em pequeno número. Pode haver perda de pelos no interior das manchas. O aspecto histopatológico é de um infiltrado inflamatório do tipo linfo-histiocitário inespecífico e somente o envolvimento das terminações nervosas, com laminação do perineuro e aumento da celularidade intraneural, pode definir o diagnóstico. O índice bacteriológico é negativo, enquanto o teste de Mitsuda pode ser negativo ou positivo.

- Hanseníase tuberculóide tuberculóide (TT)

Uma das formas polares da doença, é classicamente representada por placa eritematosa ou hipopigmentada de limites bem definidos, uniformemente infiltrada, com centro deprimido, alopecia, anidrose e com anestesia precoce. Algumas vezes assume aspecto descamativo. Costumam ser lesões únicas ou pouco numerosas, associada a espessamento de nervos periféricos. Sintomas como anestesia, hiperestesia, fraqueza ou atrofia muscular podem estar presentes. Em geral, a lesão neurológica está restrita a um ou dois troncos nervosos, constituindo uma neuropatia múltipla.

O aspecto histopatológico é de granuloma tuberculóide, com grande número de células gigantes do tipo Langhans e halo linfocitário bem constituído, que se dispõe em faixa na derme papilar acompanhando o feixe vâsculo-nervoso superficial, algumas vezes podendo tocar a epiderme, na derme média/profunda o infiltrado inflamatório é focal, do tipo perivascular e perianexial. Raramente pode-se identificar filetes nervosos, provavelmente já destruídos pelo processo inflamatório. Mastócitos estão presentes em grande número, mas não se consegue identificar BAAR. O teste de Mitsuda é positivo e a baciloscopia negativa.

- Hanseníase “borderline” tuberculóide (BT)

As lesões cutâneas são semelhantes as da hanseníase tuberculóide tuberculóide, entretanto as placas costumam ser mais numerosas, algumas vezes com lesões satélites e

com bordas externas menos delimitadas. A xerodermia intralesional habitualmente não é tão pronunciada como na forma TT. Embora o número de troncos nervosos acometidos seja pequeno, geralmente é maior que na TT.

Na hanseníase BT os achados histopatológicos também são semelhantes ao TT. Entretanto, pode haver pequenas diferenças, tais como a presença de edema moderado dissociando os granulomas, a permanência de alguns filetes nervosos preservados, além da ausência da agressão a epiderme. Não se identificam BAAR ao exame histopatológico. O Mitsuda é positivo e a baciloscopia negativa.

- Hanseníase “borderline-borderline” (BB)

Entre os dois pólos, encontra-se a forma “borderline-borderline”, que substituiu a designação inicial da dimorfa. Esta é a mais instável das formas clínicas da hanseníase.

Caracteriza-se por apresentar placas infiltradas, cujo limite externo é impreciso e o centro oval, hipopigmentado, com bordas internas bem delimitadas, assumindo o aspecto conhecido como “foveolar” ou em “queijo suíço”. O grau de anestesia das lesões é menor quando comparado ao das formas tuberculóides (TT e BT). O número e o tamanho das lesões são bastante variados.

O aspecto histopatológico apresenta grande variação de acordo com a área biopsiada, ora se aproximando do pólo tuberculóide, ora se parecendo do pólo lepromatoso. Os granulomas são quase exclusivamente formados por células epitelióides pouco coesas e por raros linfócitos e plasmócitos e não se observam células gigantes de Langhans. Os feixes nervosos são mais facilmente identificáveis e podem mostrar proliferação moderada de células de Schwann. Em alguns casos, já se observa faixa subepidérmica de colágeno. Bacilos álcool-ácido resistentes podem ser encontrados.

O teste de Mitsuda costuma ser negativo, enquanto o índice baciloscópico é positivo.

- Hanseníase “borderline” lepromatosa (BL)

As lesões podem ser máculas, pápulas, placas e nódulos e costumam ser numerosas e assimétricas. Algumas placas tem grande dimensão, geralmente com configuração foveolar típica. Estas lesões não são brilhantes ou suculentas e não apresentam alteração

de sensibilidade tão marcante quanto na forma TT. Eventualmente, alguns nódulos demonstram característica depressão central.

A histopatologia demonstra raros agregados de células epitelióides em meio a macrófagos pouco diferenciados e quantidade variável de linfócitos e plasmócitos. O infiltrado inflamatório é mais denso do que o encontrado nas formas anteriormente descritas e a epiderme pode ser atrófica em determinados cortes. Os filetes nervosos são identificados com maior facilidade e encontram-se infiltrados por células mononucleares, assumindo o característico aspecto em “bulbo de cebola”.

O Mitsuda é negativo e a baciloscopia é positiva.

- Hanseníase lepromatosa – lepromatosa (LL)

Forma polar da doença que se caracteriza por apresentar imunidade celular deficiente, incapaz de reprimir a multiplicação do *M. leprae*. As lesões iniciais costumam ser máculas, levemente hipopigmentadas ou eritematosas, algo brilhantes, com limites mal definidos, tendência a simetria e numa fase precoce, podem passar despercebidas ao exame. As alterações de sensibilidade são pouco evidentes nesse período inicial, assim como o espessamento de nervos periféricos. Com a progressão da doença, toda a superfície corporal tende a ser acometida, com exceção do couro cabeludo, axilas, virilha, cavo poplíteo e períneo. A pele torna-se infiltrada, lisa, brilhante, eritematosa e ressecada, adquirindo aspecto característico. Pode haver aparecimento de tubérculos ou nódulos difusamente distribuídos, porém com predomínio na face, em especial nos pavilhões auriculares. A infiltração da face, o aprofundamento das linhas de expressão, o espessamento do nariz e pavilhões auriculares, associados a madarose e preservação dos cabelos, confere a estes pacientes o aspecto denominado “fácies leonina”. Nota-se ainda edema das mãos e membros inferiores, que podem apresentar livedo reticular, cianose e encontra-se particularmente xerodérmicos. Na face, as lesões são notavelmente simétricas, assim como as alterações de sensibilidade “em botas e luvas”. O espessamento dos troncos nervosos periféricos também tende a ser bilateral e simétrico. A infiltração mucosa nasal é comum levando a voz fanhosa, coriza, epistaxe, ulceração nasal, deformidade da asa do nariz e até destruição da cartilagem levando a desabamento da pirâmide nasal. Outros órgãos também podem ser acometidos. As alterações oftalmológicas comprometem o aparelho

lacrimal, pálpebra, córnea e úvea. Dacriocistite, ectrópio, lagofalmo, ceratite, uveíte, úlceras de córnea e até cegueira são complicações descritas. Lesões ósseas, tais como reabsorções de falanges distais, masl perfurante plantar, perda de incisivos e destruição dos ossos, são talvez as alterações mais estigmatizantes da hanseníase. Podem ocorrer lesões testiculares como orquite, epididimite e atrofia, que acarretam esterilidade, ginecomastia e impotência. Lesões de órgãos internos como laringe, fígado, rins e supra-renal são mais raramente observadas.

Existem ainda formas clínicas particulares de hanseníase lepromatosa lepromatosa como a variante históide e “lepra bonita” (de Lúcio).

A hanseníase históide foi descrita por Wade em 1960 e caracteriza-se pela presença de lesões nodulares, de superfície lisa, brilhante, de consistência firme e limites bem definidos, semelhante a dermatofibromas. Originalmente tida como forma resistente a dapsona. A hanseníase históide também tem sido observada em pacientes virgens de tratamento (Shaw, 2000).

Descrita em 1852 no México por Lúcio e Alvarado, a Lepra de Lúcio tem como característica principal a presença de infiltração cutânea difusa, que confere a pele aspecto espessado, úmido e brilhante, associado a extensa perda de pelos corporais. Nesta forma particular de hanseníase lepromatosa não ocorrem nódulos ou tubérculos (Jopling e Mc Dugall, 1991).

A injeção intra-dérmica do antígeno Mitsuda acarreta necrose local após 6 horas de sua aplicação, fenômeno conhecido como reação de Medina, de grande importância para o reconhecimento da “Lepra bonita” (Talhari e Neves, 1997, p.167).

A histopatologia da hanseníase lepromatosa é característica (Ridley e Jopling, 1966): a epiderme apresenta-se atrófica e retificada, estando separada da derme por uma faixa de colágeno bem delimitada (faixa de unna). Ocupando toda extensão da derme, encontra-se um denso processo inflamatório que se estende por grandes áreas do corte, sem contudo, tocar a epiderme. Este processo inflamatório é constituído basicamente por macrófagos, plasmócitos e poucos linfócitos com disposição perivascular. Os macrófagos, com a evolução da enfermidade, assumem aspecto vacuolado e encontram-se tumefeitos e repletos de bacilos, recebendo então o nome de células de Virchow ou células espumosas. Os bacilos álcool-ácido resistentes são facilmente reconhecíveis e

formam verdadeiras “massas” conhecidas como globias. Os nervos podem mostrar alguma alteração estrutural, todavia sem apresentar infiltração celular. O índice baciloscópico é positivo, enquanto o teste de Mitsuda é negativo.

2.4.2 - Classificação de Madrid

A classificação de Madrid (1953) adota critérios de polaridade, baseados nas características clínicas da doença, que foram acrescidos pelos aspectos bacteriológicos, imunológicos e histológicos da hanseníase, definindo os grupos polares, tuberculóide (T) e virchoviano (V) ou lepromatoso (L); o grupo transitório e inicial da doença, a forma indeterminada (I); e o instável e intermediário, a forma *borderline* (B) ou dimorfa (D). Os quatro grandes critérios que definem a classificação da doença são os abaixo citados 4:

Clínico: aspectos das lesões cutâneas, variando em número, extensão, definição de margens e simetria de distribuição, presença ou não de sensibilidade cutânea, como também o encontro de espessamento de troncos nervosos periféricos.

Bacteriológico: presença ou ausência do *M. leprae*, no esfregaço de linfa de seis sítios (lóbulo direito e esquerdo, cotovelo direito e esquerdo, joelho direito e esquerdo). Quando houver lesão cutânea pode-se substituir um desses segmentos por esta lesão.

Imunológico: teste de lepromina – reação de Mitsuda, com leitura após 21 a 28 dias. Atualmente, considera-se positiva ou negativo quando a intradermorreação apresentar induração acima de 5 mm ou abaixo deste respectivamente.

Histológico: Os aspectos histopatológicos dão um subsídio importante para a hipótese diagnóstica da hanseníase trazendo as características muitas das vezes das formas clínicas.

2.4.3 - Classificação da OMS

Visando otimizar a atuação dos programas de saúde pública, em 1982, um grupo de experts da OMS elaborou uma nova forma de classificação que divide os pacientes Hansênicos em dois grandes grupos: os paucibacilares e os multibacilares, baseado na ausência ou presença dos bacilos encontrados na linfa respectivamente.

2.4.4 - Classificação Operacional do Caso de Hanseníase

Com a finalidade de simplificar o sistema de classificação, visando o diagnóstico e o tratamento com o esquema PQT/OMS (poliquimioterapia), a classificação operacional do caso de hanseníase é baseada no número de lesões cutâneas de acordo com os seguintes critérios:

- Paucibacilar (PB) – casos com até cinco lesões de pele;
- Multibacilar (MB) – casos com mais de cinco lesões de pele.

A baciloscopia de pele (esfregaço dérmico), quando disponível, deve ser utilizada como exame complementar para a classificação dos casos em PB ou MB.

Ainda em relação à classificação operacional, alguns autores levam em consideração não só a questão das lesões cutâneas como também o número de nervos periféricos espessados.

HANSENÍASE PAUCIBACILAR

Indeterminada - forma inicial - poucas lesões



Figura nº 4 - Mácula hipocrômica
hipocrômica



Figura nº 5 - Mácula
hipocrômica

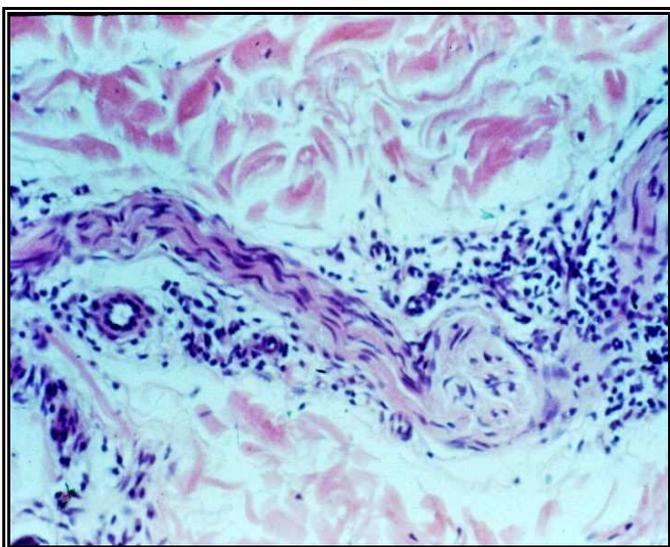


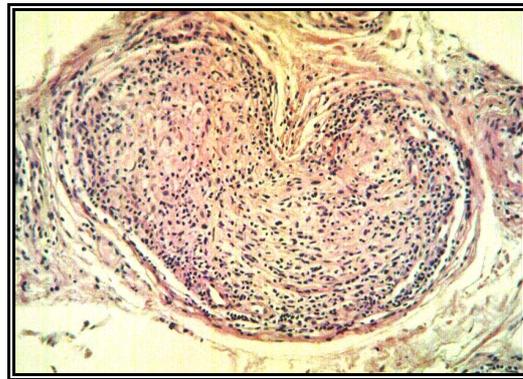
Figura nº 6 - Exame histopatológico de biópsia de pele

Forma tuberculóide

lesões em pequeno número, bem delimitadas ocorre dano neural precoce



**Figura nº 7 – Placa eritematosa
pele**



**Figura nº 8 – Histopatologia de biópsia de
pele**



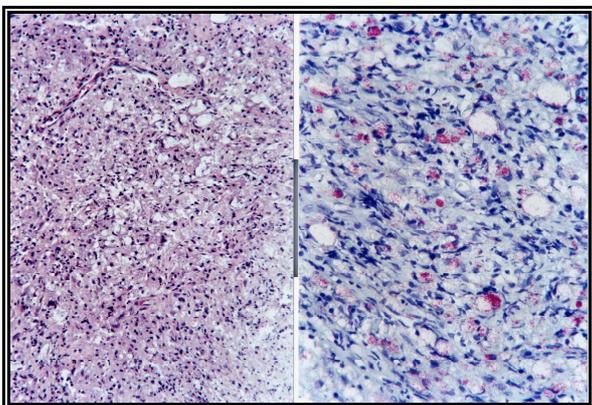
Figura nº 9 – Hanseníase nodular na infância

Hanseníase multibacilar

Forma dimorfa - lesões numerosas, lesão foveolar, ocorre dano neural precoce.



Figura nº 10 – Placa eritematosa

VIRCHOWIANA**Figura nº 11 - Facies leonina****Figura nº 12 - pápulas****Figura nº - 13 exame histopatológico**

2.5 - Estados reacionais

Durante a evolução da hanseníase, alguns pacientes apresentam picos de agudização denominados de estados reacionais estes se caracterizam por serem agudos ou subagudos com envolvimento de nervos, pele e/ou órgãos internos. Ora individualizados, ora associados, que são devidos a alteração do sistema imunológico, eles podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento e são classificados em: reação tipo 1 ou reação reversa RR ou reação tipo 2 este podendo se manifestar com quadro de eritema nodoso, eritema polimorfo e/ou lesões de aspectos de vasculite (Nery, 2000)

O envolvimento do comprometimento neurológico e/ou sistêmico podem acompanhar estes episódios reacionais caracterizando-os em suas formas clínicas. Interessante atentar que a reação reversa pode manifestar-se nos pacientes de hanseníase classificados como paucibacilares e multibacilares enquanto a reação tipo 2 manifesta-se apenas nos pacientes multibacilares.

2.5.1 - Aspectos clínicos dos estados reacionais

I . Reação Tipo um ou Reação Reversa (RR) caracteriza-se por:

- infiltração, alterações de cor e edema nas lesões antigas;
- surgimento de novas lesões dermatológicas (manchas ou placas);
- Comprometimento de nervos periféricos (neurite), com ou sem lesões cutâneas agudas.

II . Reação Tipo dois ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH) caracteriza-se por:

- Apresentar nódulos subcutâneos dolorosos, acompanhados ou não de febre;
- Dores articulares e mal-estar generalizado;
- Irite ou iridociclite;
- Orquiepididimite;
- Mãos e pés reacionais;

- Glomerulonefrite;
- Comprometimento de nervos periféricos (neurite).

Essas ocorrências deverão ser consideradas como situações de urgência e encaminhadas às unidades de referência para tratamento nas primeiras 24 horas. Nas situações em que há dificuldade de encaminhamento imediato, os seguintes procedimentos deverão ser aplicados até a avaliação:

- Orientar repouso do membro afetado em caso de suspeita de neurite;
- Iniciar prednisona na dose de 1mg/kg peso/dia, devendo ser tomadas as seguintes precauções para a sua utilização: registrar o peso, a pressão arterial e a taxa de glicose e fazer tratamento para estrogiloidíase.

O acompanhamento dos casos com reação deverá ser realizado pelas unidades de referência. No documento de referência e contra-referência utilizado pelo município deverão constar as seguintes informações: data do início do tratamento, esquema terapêutico, número de doses administradas, tempo de tratamento.

Apesar desse tema ser de grande interesse na hanseníase, pois é sabido sua estreita relação com o desenvolvimento das incapacidades físicas, como também dos quadros psíquicos que são levados os pacientes a depressões pela recorrência e utilização crônica de drogas que desenvolvem efeitos colaterais bastante deletério ao paciente. Os relatos da monitorização da alteração da sensibilidade nas lesões cutâneas são raros o que nos levou a fazer a investigação neste grupo apesar do número ser bastante reduzido (Naafs,).

REAÇÃO TIPO 1



Figura nº 14 - Reação tipo 1



Figura nº 15 - Reação tipo 1

REAÇÃO TIPO 2



Figura nº 16 - Reação tipo 2



Figura nº 17 - Reação tipo 2

2.6 - A Neuropatia da Hanseníase

2.6.1 - Fisiologia do sistema nervoso sensitivo ou aferente

A informação sensorial ascende da medula espinhal até os níveis mais altos do sistema nervoso pelo processamento através de duas vias principais:

1) O sistema ântero-lateral

2) O sistema da coluna dorsal. A principal via através a qual as informações sobre a dor e a temperatura são transmitidas (Cohen, 2001, p. 77)

2.6.2 - Receptores sensoriais do sistema ântero-lateral

O sistema Ântero-lateral origina-se dos neurônios sensoriais da medula espinhal. A presença de receptores sensoriais que são sensíveis de maneira seletiva a estímulos específicos facilita a capacidade de discriminar vários tipos de sensações cutâneas. Essa especificidade dos receptores sensoriais depende sobre tudo da estrutura da terminação nervosa periférica do neurônio sensorial primário. Embora as estruturas dos receptores periféricos que transmitem qualidades diferentes do tato variem consideravelmente, a sensibilidade térmica e a sensibilidade dolorosa são ativadas por terminações nervosas livres, não capsuladas, denominadas termorreceptores e nociceptores, respectivamente. Embora as terminações nervosas dessas duas modalidades pareçam similares, as membranas dos receptores em torno deles apresentam diferentes propriedades de resposta que são responsáveis por sua especificidade (Cohen, 2001, p. 77)

2.6.3 - Termorreceptores

A pele é extremamente sensível a alterações mínimas da temperatura. A capacidade de perceber as alterações térmicas depende principalmente dos termorreceptores cutâneos. Os receptores para o calor e para o frio são diferentes e não são distribuídos uniformemente na pele. Ao contrário, as áreas da pele de

aproximadamente 1 mm de diâmetro, respondem ao frio ou ao calor. A temperatura normal da pele é de 34°C podendo variar de acordo com a região do corpo. A aplicação de um estímulo frio 10° a 33°C a um receptor para o frio resulta numa maior taxa de disparo da fibra aferente. A exposição da pele inervada por um receptor para o calor, a temperaturas discretamente acima da temperatura cutânea normal resulta numa diminuição da taxa de disparo. Os receptores para o calor respondem dentro da faixa de 35° a 45°C. Temperaturas extremas (abaixo de aproximadamente 5°C e acima de 45°C) são percebidas como estímulos nocivos e, conseqüentemente, não são transmitidas pelos termorreceptores, mas sim pelos nociceptores (Cohen, 2001, p. 97).

2.6.4 - Nociceptores

Os nociceptores respondem preferencialmente aos estímulos nocivos. As alterações sensoriais nociceptivas são terminações nervosas livres localizadas na pele, músculos, articulações e vísceras, as quais servem como um sistema de alarme do organismo em relação aos estímulos que ameaçam causar uma lesão. Cada nociceptor é especificamente ativado por um dos vários tipos de informação sensorial, incluindo: 1) a informação mecânica ou cutânea, 2) a térmica e 3) a polimodal, que envolve mais de uma modalidade de estímulo. Os nociceptores mecânicos são excitados por estímulos mecânicos que lesam a pele e, por essa razão servem como receptores da dor e não como mecanorreceptores. Os nociceptores térmicos, são diferentes dos termorreceptores pelo fato de serem ativados por temperaturas extremas. Assim como com os termorreceptores, as terminações nervosas livres que transmitem o calor são diferentes daquelas que transmitem o frio. Os nociceptores polimodais podem representar várias formas diferentes de estímulos nocivos, incluindo os mecânicos, os térmicos ou os químicos.

2.6.5 - Mecanorreceptores

A função tátil discriminativa a nível cutâneo envolve mecanorreceptores, que são estruturas localizadas na camada dermo-epidérmica que mais especificamente em nosso trabalho explorou a função dos discos de Merkel que são fibras mielinizadas e de

adaptação lenta tipo 1, isto é, as descargas aferentes são mantidas durante a indentação da pele e o tamanho do campo receptor responde por uma área espacial pequena.

2.6.6 – O comprometimento neurológico na hanseníase

Uma das formas aceita de entrada e disseminação dos bacilos nos 26 nervos seria mediante a via sistêmica intramacrofágica ou retrógrada intraschwanniana, por meio dos nervos dérmicos até regiões proximais dos nervos (Job, 1989). A célula de Schwann é protagonista na patologia do nervo e, recentemente, já foi bem evidenciado o mecanismo de intemalização do bacilo no nervo por intermédio dessa célula. Demonstrou-se a especificidade imunológica do ML pelo domínio G da lâmina $\alpha 2$, uma proteína da matriz extracelular que está presente na lâmina basal dessa célula, e a existência, no ML, de uma proteína semelhante à histona (de 21 kDa), que seria um receptor de ligação para a lâmina. Os complexos UMLaminina $\alpha 2$, então, se ligam aos complexos α/β dextróglican expressos na superfície da célula de Schwann. Essa ligação desempenha um papel central nesse processo (Rambukkana, 2000).

Demonstrou-se que, em pacientes com hanseníase, as células de Schwann podem expressar MHC (major histocompatibility complex) da classe II e têm condições de processar e apresentar o ML às células CD4+, T citotóxicas específicas para o bacilo. Elas seriam, então, mortas por essas células que contêm granulinas, granzimas e perforinas, desencadeando, assim, a resposta inflamatória dentro do nervo (Spierings et al., 2001).

A neuropatia da hanseníase (NH) compromete as fibras nervosas (conjunto axônio e célula de Schwann) sensitivas, motoras e neurovegetativas, caracterizando-se como uma neuropatia mista. Todas as formas clínicas apresentam lesões em nervos periféricos. Esse achado é um sinal cardinal da doença, sendo necessária sua demonstração para estabelecer-se o diagnóstico.

Na forma indeterminada, o comprometimento nervoso é apenas ramuscular e é responsável pelas alterações da sensibilidade nas manchas hipocrômicas, que caracterizam essa forma inicial da doença. Nas demais formas, a doença pode acometer

os troncos nervosos, isoladamente ou de forma múltipla, desenvolvendo-se quadros de mononeuropatia, ou seja, um só nervo comprometido ou de mononeuropatia múltipla, com mais de um 27 nervo envolvido. Quando um grande número de nervos é comprometido e as suas alterações clínicas se confluem topograficamente, o quadro inicial de mononeuropatia múltipla simula o de polineuropatia (Garbino, 2000).

Nas formas T e DT, paucibacilares, os nervos são comprometidos de maneira intensa, mas pouco extensa, pela pequena quantidade de bacilos, com poucos nervos acometidos, um (mononeuropatia) ou dois nervos. Na forma T, pode-se encontrar abscessos de nervo como a expressão da necrose caseosa que ocorre no tronco ou em ramo nervoso superficial, durante as RT1.

Nas formas multibacilares, mais para o pólo lepromatoso, o envolvimento neural é extenso (caracterizando uma polineuropatia), o comprometimento dos troncos nervosos é mais tardio e muito insidioso, se agravando e agudizando nos apisódios reacionais. Nas formas borderline (BB e BL) ocorre mononeuropatias múltiplas, as lesões dos nervos periféricos são intensas e extensas ao mesmo tempo. Nesses pacientes, observam-se os mais pronunciados agravos dos nervos periféricos, também durante as RR, que normalmente são do tipo 1.

O espessamento, a dor à palpação e o endurecimento do nervo são características da hanseníase e podem se apresentar focal ou difusamente ao longo do nervo, especialmente nos locais de aprisionamento nos túneis osteoligamentares. E pode se apresentar como nodosidades e irregularidades. Os nódulos são decorrentes dos granulomas e abscessos, e o espessamento fusiforme, expressão do edema intraneural (Garbino, 2000). São raras as doenças que podem manifestar aumento de volume do nervo, os tumores de nervo (neurinomas), a neurofibromatose e as doenças hereditárias com neuropatia hipertrófica: a doença de Charcot-Marie-Tooth (Tipo I) e a doença de Déjérine Soltas (Dyck et al., 1993).

Tanto os fenômenos inflamatórios como os não inflamatórios participam no desenvolvimento da neuropatologia da hanseníase, embora seja o acometimento da célula de Schwann o seu ponto de partida.

2.6.7 - A Resposta Inflamatória no Nervo

Nos episódios reacionais tipo 1 ou 2, aumentam os riscos de danos neurais. Nesse período em que a inflamação se agudiza, ocorrerão efeitos pró-inflamatórios, culminando com lise celular e, conseqüentemente, lesão das células do tecido nervoso e intensificação do edema interno no tronco nervoso. O edema é comum nas reações e constitui importante fator na patogênese da degeneração axonal.

Nos episódios reacionais podem ocorrer neurites focais, limitadas a fascículos de um nervo ou poucos nervos, nas formas T e BT, paucibacilares. E podem ser mais disseminadas nos BB e BL, atingindo múltiplos nervos nos casos mais avançados e com maior carga bacilar. Nos pacientes das formas T e BT, as reações podem repercutir em inflamações intensas e produzir "abscessos com a necrose caseosa" (granulomas que sofrem necrose em sua região central), com destruição das células nervosas (célula de Schwann) e dos axônios (Fleury, 2000; Garbino, 2000).

A RT2 frequentemente acomete os pacientes multibacilares, os casos LL, e, mais raramente, os BL. A presença de imunocomplexos nos vasos pode produzir vasculites, levando à isquemia e necrose tecidual e, portanto, destruição das células de Schwann e perdas axonais (Garbino, 2000).

2.6.8 - Desmielinização, Compressão e Neuropatia Intersticial

O bacilo cresce na célula de Schwann provocando a desmielinização nos segmentos nervosos de maior população bacilar, o que ocorre mesmo antes do organismo perceber a presença do bacilo e responder imunologicamente.

Essa resposta imunológica, na hanseníase, pode demorar muito tempo, o que dificulta estabelecer com precisão o início da patologia, tanto no nervo como na pele, embora na pele seja mais evidente.

A desmielinização segmentar tem como expressão neurofisiológica a dispersão temporal, um achado precoce e característico dessa neuropatia, mesmo em pessoas com pouco ou nenhum sintoma. Já a degeneração axonal é comumente mais tardia, embora possa se apresentar aguda e precocemente nas formas polares T em RT1 (Garbino, 2000). Em um outro momento, concomitantemente aos processos reacionais, em que há

grande expansão de volume provocada pelo edema dos nervos nos canais osteoligamentares, ocorrem os fenômenos compressivos, com o aprisionamento do nervo nos túneis e sintomatologia dolorosa proeminente chamados de síndromes compressivas da neurite hansênica (Duerksen, 1997; Garbino, 2000). O edema intraneural, nas zonas dos túneis osteoligamentares, provoca repercussões imediatas sobre os vasos sanguíneos arteriais e venosos, ocasionando uma diminuição de sua luz e a uma agudização do ângulo de emergência dos ramos colaterais dos vasos longitudinais da circulação intrínseca, que levam a mais isquemia e perda axonal (Naafs, 1994).

Nos períodos mais tardios, em casos avançados da doença — ou seja, com mais de três nervos envolvidos, história de recorrentes episódios de reações e longo tempo de evolução — observa-se extensa hipertrofia do tecido conjuntivo intraneural. Isso acontece lentamente nos casos em que a doença é mais extensa (MB) chegando a tomar todo o parênquima do nervo, conforme demonstraram (Junqueira et al 1980).

A neuropatologia da hanseníase é universal, visto que abrange todas as estruturas do nervo: desde o comprometimento da célula de Schwann, com desmielinização focal e segmentar, até a degeneração axonal e a hipertrofia intersticial. Ou seja, do endoneuro e perineuro, com elevada frequência, evolui para paralisias completas. As perdas de função dos axônios: sensitivos, neurovegetativos e motores — por sua vez, limitam ou incapacitam para as atividades da vida diária e laborativa tomando-se mantenedoras e causadoras, em potencial, de mais e maiores incapacidades, mesmo depois de cessadas as reações, agora pelas conseqüências das paralisias (Garbino; Opromolla, 2003).

2.7 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de caso de hanseníase na Atenção Básica de Saúde é essencialmente clínico por meio do exame dermatoneurológico para identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos (sensitivo, motor e/ou autonômico). Os casos com suspeita de comprometimento neural sem lesão cutânea (suspeita de hanseníase neural pura) e aqueles que apresentam área(s) com alteração sensitiva e/ou autonômica sem lesão cutânea evidente deverão ser encaminhados para unidades de saúde de maior complexidade para confirmação diagnóstica.

Deve-se abordar, na anamnese, a presença dos sinais e sintomas citados anteriormente e precisá-los; bem como acolher as dúvidas, impressões e opiniões do paciente.

2.7.1 - Exame dermatológico

Consistem na identificação de lesões de pele por meio de inspeção de toda a superfície

corporal do paciente e realização de pesquisa de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil nas lesões e/ou áreas suspeitas para verificar qualquer alteração.

O profissional deverá orientar o paciente como os testes serão realizados, certificando-se de sua compreensão para maior colaboração. É necessária a concentração do examinador e do paciente. Veja as orientações gerais para realizar o teste de sensibilidade.

Vários materiais podem ser utilizados para o teste da sensibilidade. Para avaliar a sensibilidade ao calor, usar um tubo com água quente e fria; para usar sensibilidade a dor, usar um alfinete e para a sensibilidade ao tato, um chumaço de algodão.

A sensibilidade térmica é a mais precocemente alterada, portanto, deve ser a primeira a ser examinada.

É fundamental registrar em prontuário todo o exame dermatológico, as lesões e alterações de sensibilidade encontradas.

2.7.2 - Exame neurológico

Compreende a inspeção, palpação/percussão, avaliação funcional (sensibilidade, força muscular) dos nervos; a partir dele, podemos classificar o grau de incapacidade física.

Os principais troncos nervosos periféricos acometidos na hanseníase são:

Face – Trigêmeo e Facial: podem causar alterações na face, nos olhos e no nariz;

Braços – Radial, Ulnar e Mediano: podem causar alterações nos braços e nas mãos;

Pernas – Fibular e Tibial: podem causar alterações nas pernas e nos pés.

- **Olhos**

Anamnese/Inspeção: Perguntar se a pessoa sente ardor, coceira, vista embaçada, ressecamento, pálpebras pesadas, lacrimejamento ou outros sintomas. Verificar se há hiperemia (vermelhidão), madarose (queda dos pêlos das sobrancelhas, comumente caudal), triquíase (cílios invertidos), ectrópio (eversão da pálpebra), lagofalmo (desabamento da pálpebra inferior) e catarata e opacidade corneana.

- **Teste de força muscular**

a) Pedir ao paciente para fechar os olhos sem fazer força.

Com a lanterna clínica, avaliar se há fenda palpebral; se houver, medir com régua quantos milímetros é a abertura (fenda).

b) Utilizando o dedo mínimo, elevar a pálpebra superior e avaliar a força.

c) Soltar e observar a velocidade do retorno à posição inicial;

d) Pedir ao paciente para fechar os olhos com força;

e) Observe as rugas formadas, comparando um lado com o outro;

- f) Observar se existe fenda e, em caso positivo, medir em milímetros;
- g) Registrar os achados.

- **Avaliação de sensibilidade córnea**

Para realizar a avaliação da sensibilidade córnea, é preciso cortar um pedaço de fio dental, maior que cinco cm; com a régua, medir cinco cm e segurar logo abaixo, no restante do pedaço.

- a) Posicionar-se na frente do paciente e peça que ele olhe para sua testa, sem levantar a cabeça;
- b) Tocar a córnea em seu quadrante inferior externo, com o fio em posição perpendicular.
- c) Observar se o piscar do paciente é imediato, demorado ou ausente;
- d) Registrar a avaliação.

- **Acuidade visual**

- a) Posicionar o paciente sentado de forma confortável em um local bem iluminado e explicar quanto a realização do exame;
- b) A uma distância de 6 metros, fixar a tabela de Snellen à altura do olhar do paciente;
- c) Pedir que o paciente tampe um dos olhos e inicia-se o teste de acuidade visual;
- d) Fazer o mesmo com o outro olho;
- e) Registrar a acuidade visual de cada olho.

Obs.: Se não houver tabela de Snellen disponível, fazer o teste de contar dedos a 6 metros de distância.

- **Nariz**

Anamnese/Inspeção: Perguntar se a pessoa sente o nariz entupido, se há sangramento ou ressecamento. Verificar se há crostas, fissuras, atrofias, infiltrações, úlceras, perfuração de septo e desabamento da pirâmide nasal.

- **Membros superiores**

Anamnese/Inspeção: Perguntar se a pessoa sente dor, dormência, perda de força, observar se há inchaço ou outros sinais como: garras, ressecamento, fissuras, calosidades, úlceras, reabsorções, atrofias e cicatrizes.

Palpação dos troncos nervosos periféricos e avaliação da força muscular: os nervos ulnar, mediano e radial têm que ser palpados e a força muscular correspondente a sua inervação avaliada.

- **Palpação de nervos**

- Explicar ao paciente o exame que vai ser realizado;
- Avaliador de frente para o paciente;
- Paciente com braço ou perna a ser examinado relaxado e posicionado de acordo com a descrição específica de cada nervo.
- Acompanhar o trajeto do nervo acima e abaixo da área inicialmente palpada Verificar:
- Queixa de dor espontânea no trajeto do nervo;
- Queixa de choque ou dor à palpação no trajeto do nervo;
- Simetria (comparar sempre o lado direito com o esquerdo);
- Tamanho;
- Forma;

- Consistência (duro ou mole);
- Presença de nódulos.
 - **Teste de força muscular**
- Explicar ao paciente o exame que vai ser realizado;
- Avaliador de frente para o paciente;
- Paciente com braço ou perna a ser examinado relaxado e posicionado de acordo com a descrição específica de cada movimento;
- Demonstrar o movimento a ser realizado;
- O avaliador deve posicionar sua mão de forma a conseguir palpar a musculatura a ser testada (vide figuras específicas para cada teste - pág. 186);
- Pedir ao paciente para fazer o movimento e mantê-lo;
- Se o paciente realiza o movimento com amplitude total (de acordo com o padrão normal desse paciente) o avaliador deve aplicar a resistência em sentido contrário ao movimento realizado. Manter a resistência por 5 segundos (contar até cinco);
- Se o paciente não realiza o movimento com amplitude total o avaliador não deve aplicar qualquer resistência.
 - **Palpação Nervo Radial**
- Cotovelo fletido (dobrado) com o antebraço apoiado na mão do examinador.
- Local de palpação: ao nível do braço, dois dedos atrás da inserção do deltóide (vide figura).
 - **Palpação Nervo Radial-cutâneo**
- Punho ligeiramente fletido (dobrado) com a mão do paciente apoiada na mão do examinador.
- Local da palpação: ao nível do punho, próximo ao estilóide radial, na direção do centro da tabaqueira anatômica (vide figura).

- **Nervo Radial – teste de força muscular**

Movimento: Extensão do Punho

- Apoiar o antebraço com uma das mãos.

Solicitar ao paciente estender (levantar) o punho o máximo possível.

- O avaliador aplica resistência sobre o dorso da mão, no sentido contrário ao movimento feito pelo paciente (como mostra o desenho).
- Graduar a força muscular (F=Forte D=Diminuída P=Paralisado).

Obs.: A resistência só deve ser colocada quando o paciente realiza o movimento solicitado de forma completa.

Palpação do nervo ulnar

- Cotovelo fletido (dobrado) com a mão do paciente apoiada no braço do avaliador.
- Local: ao nível do cotovelo na goteira epitrocleana.

Nervo ulnar – teste de força muscular**Movimento: Abdução do 5º Dedo**

- Palma da mão do paciente apoiada sobre a mão do avaliador;
- Solicitar ao paciente que abra (afaste) o 5º dedo o máximo possível;
- O avaliador aplica resistência na falange proximal do 5º dedo, no sentido contrário ao movimento feito pelo paciente (vide desenho);
- Graduar a força muscular (F=Forte D=Diminuída P=Paralisado).

Obs.: A resistência só deve ser colocada quando o paciente realiza o movimento solicitado de forma completa.

Teste de sensibilidade – nervo ulnar

Nervo mediano: teste de força muscular

Abdução do polegar

- Dorso da mão do paciente apoiada sobre a mão do avaliador;
- Solicitar ao paciente que levante o polegar mantendo-o elevado na direção do 3º dedo;
- O avaliador aplica resistência na falange proximal do polegar, no sentido para frente e para baixo (vide desenho);
- Graduar a força muscular (F=Forte D=Diminuída P=Paralisado).

Obs.: A resistência só deve ser colocada quando o paciente realiza o movimento solicitado de forma completa.

Membros inferiores

Anamnese/Inspeção: Perguntar se a pessoa sente dor, dormência, perda de força, inchaço ou outros sintomas. Verificar se há edema, ressecamento, fissuras, calosidades, úlceras, reabsorções, atrofia e cicatrizes. Observar a marcha (modo de andar), que pode apresentar características de comprometimento neural (pé caído).

Testes de força muscular dos membros inferiores

O objetivo é verificar se há comprometimento funcional, ou seja, diminuição ou perda de força dos músculos inervados pelos nervos que passam pelas pernas-fibular comum e tibial posterior.

Teste de força muscular do extensor próprio do hálux (dedão do pé)

- Pedir ao paciente que levante o hálux, o máximo possível;
- Aplicar resistência na falange proximal, no sentido contrário ao movimento feito pelo paciente;
- Verificar se a força está normal, diminuída ou ausente.

Técnica de avaliação da sensibilidade com estesiômetro

- Antes de iniciar o teste, retirar os monofilamentos do tubo e encaixe-os cuidadosamente no furo lateral do cabo. Coloca-los em ordem crescente do mais fino para o mais grosso;
- Segurar o cabo do instrumento de modo que o filamento de nylon fique perpendicular à superfície da pele, a uma distância de aproximadamente dois cm. A pressão na pele deve ser feita até obter a curvatura do filamento sem permitir que o mesmo deslize sobre a pele.
- O teste começa com o monofilamento mais fino - 0,05g (verde). Se o paciente não sente o monofilamento, utilizar o 0,2g (azul) e assim sucessivamente;
- Aplicar os filamentos de 0,05g (verde) e 0,2 (azul) com três toques seguidos sobre a pele testada; nos demais monofilamentos, teste somente com um toque;
- Repetir o teste, em caso de dúvida;
- Aplicar o teste nos pontos específicos correspondentes aos nervos da mão e do pé.

Conjunto de monofilamentos de Semmes-Weinstein

Uso do monofilamento na avaliação da sensibilidade

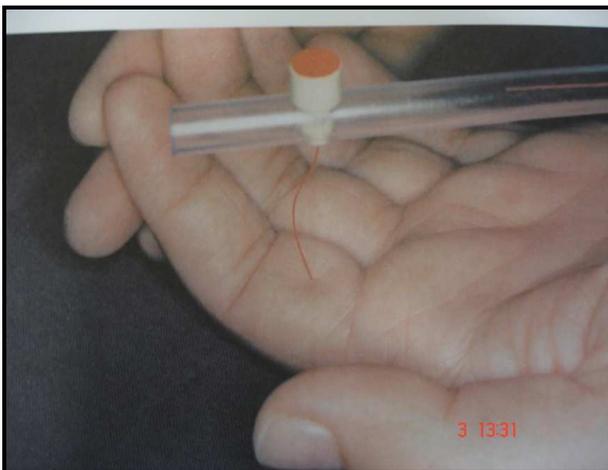


Figura nº 17 - Estesiômetro

Figura nº 18 – Uso do estesiômetro

Legenda: Cada filamento corresponde a um nível funcional representado por uma cor.

Verde 0,05g - sensibilidade normal na mão e no pé

Azul 0,2g - sensibilidade diminuída na mão e normal no pé - Dificuldade para discriminar textura (tato leve)

Violeta 2,0g - sensibilidade protetora diminuída na mão - Incapacidade de discriminar textura

Dificuldade para discriminar formas e temperatura

Vermelho 4,0g - perda da sensibilidade protetora da mão e às vezes no pé - Perda da discriminação de textura - Incapacidade de discriminar formas e temperatura

Laranja 10g - perda da sensibilidade protetora no pé - Perda da discriminação de textura

Magenta 300g - permanece apenas a sensação de pressão profunda na mão e no pé

Avaliação do Grau de Incapacidade Físicas

Deve ser realizada obrigatoriamente no momento do diagnóstico e na alta, e também a cada seis meses no tratamento MB. Esse procedimento é fundamental para o planejamento de ações de prevenção de incapacidades e para a obtenção de indicadores epidemiológicos. Esses indicadores possibilitam a análise da efetividade das ações de detecção precoce de casos, e a qualidade da assistência prestada durante o tratamento, podendo indicar a existência de casos não diagnosticados na população.

Grau de incapacidades físicas / Características	
Zero	Nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase
Um	Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos. Diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e /ou pés (não sente 2g ou toque da caneta)
Dois para o olhos	lagofalmo e/ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central; Acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6m.
Dois para as mãos	Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garras; reabsorção; mão caída.
Dois para os pés	Lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contratura do tornozelo.

Além do diagnóstico dermatoneurológico outras ferramentas são muitas vezes necessárias a sua utilização como, por exemplo: o exame de baciloscopia, o teste de histamina e o teste de pilocarpina dentre outros já citados anteriormente, não dissertamos cada exame por não ser o objetivo do tema abordado.

Atualmente com o avanço das pesquisas, novas técnicas de laboratório estão sendo implementadas para o auxílio no diagnóstico, como por exemplo: o Polymerase Chain Reaction (PCR), o teste sorológico do ELISA e o anti-PGL-1 (Brennan and Barrow, 1980). Ferramentas bastante sofisticadas que estão sendo desenvolvidas em centros de referência.

2.8 - Diagnóstico Diferencial

A hanseníase pode ser confundida com outras doenças dermatológicas ou neurológicas, que apresentam sinais e sintomas semelhantes aos seus. Portanto, deve ser feito diagnóstico diferencial em relação a essas doenças.

As principais doenças dermatológicas são:

- **Eczemátide** (Pitiríase alba, dartro volante): uma hipomelanose muito comum, sendo uma área esbranquiçada (alba) com descamação (pitiríase), localizadas na face, tronco e membros superiores. A sensibilidade das manchas está preservada.
- **Pitiríase Versicolor** (“pano branco”): micose causada por fungo que parasita a camada córnea da epiderme, produzindo manchas hipocrômicas, hiperocrômicas ou eritematosas, com sensibilidade sempre normal. Localiza-se preferencialmente em tronco, braços, pescoço, face e coxas.
- **Vitiligo**: caracteriza-se clinicamente por mácula acrômica, microscopicamente pela ausência completa de melanócitos e sistematicamente por freqüente associação com determinadas doenças clínicas, como distúrbios da tireóide. Manchas acrômicas são excepcionais em hanseníase.
- **Dermatofitoses** (*Tinea corporis*): é causada por fungos e possui uma tendência a cura central e progressão pelas bordas; as lesões tendem a confluir formando placas extensas. Geralmente há história clínica de ferimentos, cicatrizes superficiais e prurido (coceira) nas lesões. A sensibilidade está normal.
- **Doenças neurológicas**: as principais são a síndrome do túnel do carpo; meralgia parestésica; neuropatia alcoólica, neuropatia diabética e lesões por esforços repetitivos.

A confirmação do diagnóstico deve ser realizada por um médico.

Os casos com comprometimento neural sem lesão cutânea (suspeita de hanseníase neural pura) e os que apresentam área(s) com alteração sensitiva e/ou autonômica sem lesão cutânea evidente deverão ser encaminhados à unidade de referência (atenção secundária) para confirmação diagnóstica; no entanto a Atenção Básica deve manter-se acompanhando este paciente.

2.9 – Tratamentos específicos

POLIQUIMIOTERAPIA - PQT/OMS

É constituída por rifampicina, dapsona e clofazimina acondicionados em quatro (quatro) tipos de cartelas, com a composição de acordo com a classificação operacional de cada caso: Paucibacilar Adulto, Paucibacilar Infantil, Multibacilar Adulto e Multibacilar Infantil.

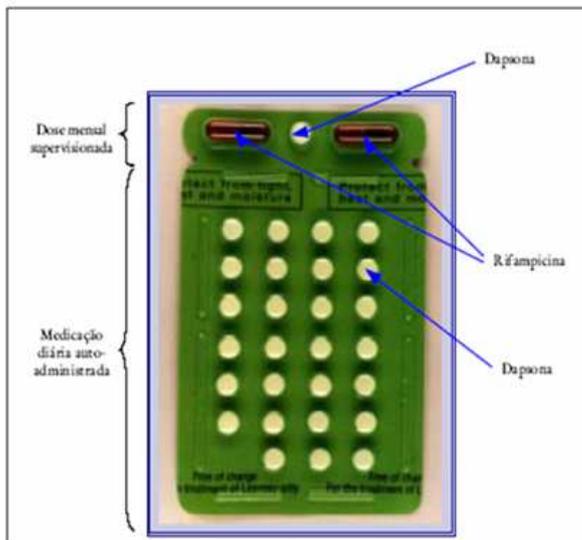
A equipe da Unidade Básica de Saúde deve realizar o tratamento para hanseníase como parte de sua rotina, seguindo esquema terapêutico padronizado de acordo com a classificação operacional.

Seu tratamento é ambulatorial e utiliza os seguintes esquemas terapêuticos padronizados:

Apresentação:

Esquemas de tratamento poliquimioterápico adulto:

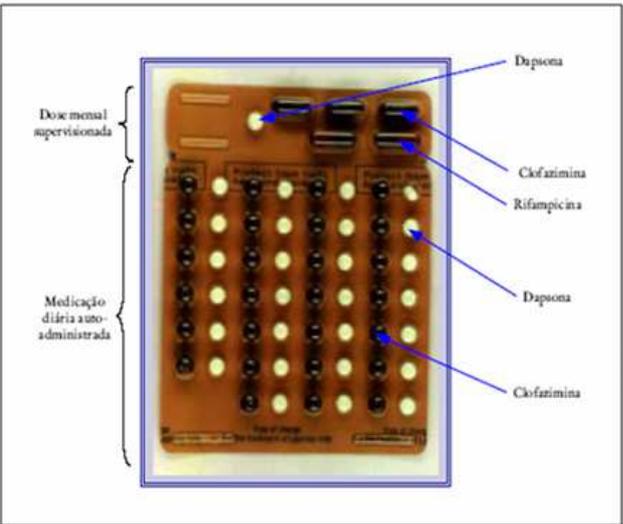
Esquema padrão Paucibacilar/PB



- **Dose supervisionada:**
 - ✓ 600 mg de rifampicina
 - ✓ 100 mg de dapsona
- **Dose auto-administrada:**
 - ✓ 100 mg de dapsona /dia
- **Tratamento completo:**
 - ✓ 6 blisteres (6 meses)
 - ✓ doses supervisionadas a cada 28 dias ou 4 semanas
 - ✓ Duração: 6 doses supervisionadas em até 9 meses consecutivos

Figura nº 19 – Blister PB

Esquema padrão Multibacilar/MB



- **Dose supervisionada**
 - ✓ 600 mg de rifampicina
 - ✓ 300 mg de clofazimina
 - ✓ 100 mg de dapsona
- **Dose auto-administrada**
 - ✓ 100 mg de dapsona
 - ✓ 50 mg de clofazimina
- **Tratamento completo**
 - ✓ 12 blisteres (12 meses)
 - ✓ Doses supervisionadas em dias ou 4 semanas
 - ✓ Duração 12 doses supervisionadas em até 18 meses

Figura nº 20 – Blister MB

Tratamento para crianças afetadas pela hanseníase

A dosagem para crianças varia dependendo da idade. No entanto, os medicamentos e a duração do tratamento são os mesmos tanto para crianças como para adultos. Isto quer dizer seis meses para a lepra do tipo PB e doze meses para o tipo MB. Como fica claro na tabela a seguir, a Clofazimina só é ministrada em caso de lepra MB.

PQT para crianças		Menores de 10 anos	De 10 a 14 anos
Dose mensal	Rifampicina	300 mg	450 mg
	Dapsona	25 mg	50 mg
MB somente	Clofazimina	100 mg	150 mg
Dose diária	Dapsona	25 mg	50 mg
MB somente	Clofazimina	50 mg duas vezes Por semana	50 mg em dias alternados

Observação: Em crianças com peso menor que 30 kg, ajustar a dose de acordo com o peso:

Esquemas terapêuticos alternativos

Recomendados para serem utilizados somente em centros de referência e naqueles casos onde há contra-indicação formal ou intolerância a um dos medicamentos da PQT.

A impossibilidade do uso da dapsona, a clofazimina deve ser ministrada na dose de 50 mg por dia ou 100 mg em dias alternados, tanto nas formas multibacilares como nas paucibacilares. O número de doses supervisionadas e a duração do tratamento são idênticos ao do esquema PQT/OMS padrão.

Caso a dose mensal de 600 mg de rifampicina não possa ser usada, recomenda-se o uso diário de 400 mg de ofloxacina ou 100 mg de minociclina, tanto nos pacientes paucibacilares quanto nos multibacilares. Nestes casos o critério de alta passa a ser o término do tratamento, cujo tempo de duração é de seis meses para PB e 24 meses para MB, associado a ausência de sinais atividade clínica. Estes paciente devem ser submetidos a revisão derma-neurológica e baciloscopia de 12 e 24 meses para os pacientes MB, para só então receberem alta terapêutica (Brasil, 2001).

No caso de haver intolerância a duas drogas (dapsona e rifampicina) o esquema sugerido associa a ofloxacina 400 mg/dia co a minociclina 100 mg/dia. Também neste caso o critério da alta passa a ser o fim do tratamento de 6 meses para PB e 24 meses para MB, desde que associado a ausência de sinais de atividade clínica e após revisão dermatoneurológica no 6º mês para os PB e acrescentando baciloscopia no 12º e 24º meses para os pacientes MB (Brasil, 2001).

2.10 - Tratamentos reacionais

A reação é uma complicação da doença que pode ocorrer antes, durante ou após o tratamento poliquimioterápico, os estados reacionais apresentam alto potencial incapacitante e requer detecção, intervenção e o manuseio medicamentoso de forma precisa.

O caráter muitas das vezes recorrente das reações obriga à instituição terapêutica por longo período de tempo, o que pode acarretar uma série de efeitos colaterais indesejados e reações adversas que devem ser cuidadosamente monitorados.

Embora existam protocolos direcionados para os tratamentos das reações, a abordagem deve ser individualizada, baseada na experiência do médico responsável e na resposta de cada paciente, principalmente quando relacionada a questões como “tempo de desmame” e dose ideal da droga a ser utilizada o que exige um acompanhamento bastante próximo por parte do médico.

Em linhas gerais, o tratamento ideal visa controlar rapidamente as reações, com a menor quantidade possível de medicamento, de forma que possa evitar as incapacidades e minimizar os efeitos colaterais.

Os tratamentos dos estados reacionais devem contemplar cinco aspectos:

- Manutenção da medicação antibacteriana específica;
- Controle da dor do paciente;
- Terapia antiinflamatória e imunossupressora para prevenir o dano neural;
- Medidas de prevenção de incapacidades físicas;
- Cirurgia neural descompressiva quando houver necessidade.

Segundo recomendações do Ministério da Saúde (Brasil, 2001), as reações do tipo 1 devem ser controladas com a instituição de prednisona de 1 a 2 mg/Kg/dia, conforme avaliação médica até a regressão clínica do estado reacional. A dose de manutenção deve ser utilizada por pelo menos dois meses e reduzida em intervalos fixos, conforme avaliação clínica e neurológica. No caso de haver piora clínica deve-se voltar a dose utilizada anteriormente.

Todavia, recomenda-se que algumas precauções sejam tomadas, tais como, o controle do peso, monitoramento da pressão arterial e glicemia, assim como especial atenção para possíveis efeitos colaterais. O ministério da Saúde (Brasil, 2001), também preconiza o tratamento preventivo do *Strongiloides stercoralis* com o intuito de evitar parasitemia, na dose de 50 mg/dia de tiabendazol durante 3 dias.

Deve-se imobilizar os segmentos dos pacientes que apresentarem sinais evidentes de neurites para evitar agravamento por traumatismos em proeminências ósseas.

O Ministério da Saúde (Brasil, 2001) preconiza o uso da talidomina na dose de 100 a 400 mg/dia, conforme avaliação clínica, para controle dos episódios reacionais do tipo 2. A dose inicial deve ser mantida até regressão clínica do quadro reacional para somente ser reduzida progressivamente.

Entretanto a portaria nº 344 de 12 de Maio de 1998 (Brasil, 2001) proíbe o uso da talidomida em mulheres em idade fértil devido seus conhecidos efeitos teratogênicos. Nesses casos deve-se usar a pentoxifilina ou prednisona (Sarno, 1995)

Existem outras indicações precisas para utilização da prednisona nas reações do tipo 2, como o comprometimento neural agudo (neurite), irite, iridociclite, orquite, eritema nodoso necrotizante, vasculites, mão e pés reacionais e lesões infiltradas nos trajetos dos nervos.

A clofazimina tem sido recomendada para o controle dos estados reacionais do tipo 2, entretanto sua principal ação parece estar relacionada à profilaxia, uma vez que os esquemas terapêuticos que utilizam esta droga apresentam menor número de reações (Becx-Bleumink e Berhe, 1992; WHO, 1994; Gallo et al, 1997; Manandhar, 1999; Sauderson, 2000).

O Ministério da Saúde (Brasil, 2001) ainda admite o uso de clafazimina na dose de 300 mg/dia por 30 dias, seguido de redução para 200 e 100 mg/dia nos 30 e 60 dias subsequentes, em associação com prednisona, principalmente para controle de surtos reacionais persistentes.

Sarno (1995) descreve a atividade da pentoxifilina, na dose de 1.200 mg/dia, no tratamento dos episódios reacionais do tipo 2. Com sua ação imunomoduladora, é capaz de diminuir a capacidade de adesão endotelial de leucócitos, aumentar a quimiotaxia destas células, reduzir a degranulação de neutrófilos e a liberação de superóxidos e, principalmente diminuir a produção de TNF- α e inibir a ativação de linfócitos T e B (Nery et al, 2000a).

Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda a pentoxilfilina comodroga alternativa, na dose de 400 mg três vezes ao dia.

Outras drogas, tais como a colchicina, a cloroquina e a ciclosporina A (Nery et al, 2000b) também tem mostrado alguma ação no controle das reações do tipo 2.

Nas condições onde está contra-indicado o uso de corticóides, a azatioprina aparece como excelente opção. Entretanto, seu mecanismo de ação é mais lento, as reações adversas graves (aplasia medular) e alto custo limitam a utilização dessa droga (Naafs, 1996).

A pulsoterapia com dexametasona (Mahajan, 2003) ou prednisolona, associados ou não a azatioprina, é utilizada em esquemas semelhantes aos preconizados para o tratamento de pênfigo, com excelentes resultados.

Seguimento de Casos

Os pacientes devem ser agendados de rotina a cada 28 dias para receberem, além das orientações e avaliações, a administração da dose supervisionada e nova cartela com os medicamentos para doses auto-administradas no domicílio. Orientar o paciente sobre a importância do exame dos contatos; convocá-los, agendá-los e proceder conforme descrito no item investigação de contatos intra-domiciliares.

Os procedimentos devem ser registrados em prontuários e formulários específicos, conforme descrito no item “Registro”.

No ato do comparecimento à unidade de saúde para receber a medicação específica preconizada, supervisionada, o paciente deve ser submetido à revisão sistemática por médico e ou enfermeiro responsáveis pelo monitoramento clínico e terapêutico, objetivando identificação de estados reacionais, efeitos colaterais ou adversos aos medicamentos em uso e surgimento de dano neural.

Orientações sobre técnicas de auto-cuidados deverão fazer parte da rotina de atendimento aos pacientes e suas famílias. Revisar mensalmente a realização destas técnicas para evitar a piora das conseqüências da lesão neurológica. A consulta médica deverá ser realizada sempre que necessário, no mínimo, a cada trimestre e em casos de intercorrências.

Os pacientes que não comparecerem a dose supervisionada por mais de 30 dias deverão ser visitados em seus domicílios, para pesquisar e intervir nas possíveis causas de falta, orientá-los e conseqüentemente evitar a situação de abandono.

Pessoas com hanseníase que apresentem outras doenças associadas (AIDS, tuberculose, nefropatias, hepatopatias e/ou endocrinopatias) deverão ser encaminhadas às unidades de saúde de maior complexidade para avaliação.

Os pacientes deverão ser orientados a comparecer ao serviço de saúde em casos de febre, mal estar, dores no trajeto dos nervos e ou alguma intercorrência clínica.

A gravidez e o aleitamento não contra-indicam o tratamento PQT.

Os casos suspeitos de efeitos adversos às drogas da PQT devem ter seu esquema terapêutico suspenso temporariamente, com imediato encaminhamento para a avaliação em unidades de saúde da média e alta complexidade. Os principais efeitos adversos às drogas específicas da PQT são: anemia hemolítica, hepatite medicamentosa, metahemoglobinemia, agranulocitose, síndrome pseudogripal, síndrome da dapsona, eritrodermia, dermatite esfoliativa e plaquetopenia.

Crítérios de Alta Por Cura

- O encerramento da poliquimioterapia deve ser estabelecido de acordo com os critérios de regularidade ao tratamento: número de doses e tempo de tratamento.
- Os casos paucibacilares terão concluído o tratamento com 06 (seis) doses supervisionadas (seis cartelas PQT/OMS – PB), em até 09 (nove) meses. Ao final da 6ª cartela, os pacientes deverão retornar para exame dermatoneurológico, avaliação do grau de incapacidade e alta por cura, quando serão retirados do registro de casos em curso de tratamento.
- Os casos multibacilares terão concluído o tratamento com 12 (doze) doses supervisionadas (12 cartelas PQT/OMS – MB), em até 18 (dezoito) meses. Ao final da 12ª cartela, os pacientes deverão retornar para exame dermatoneurológico, avaliação do grau de incapacidade e alta por cura, quando serão retirados do registro de casos em curso de tratamento.
- Os pacientes MB que não apresentarem melhora clínica ao final do tratamento preconizado de 12 doses (cartelas) deverão ser encaminhados para avaliação nas unidades de maior complexidade para verificar a necessidade de um segundo ciclo de tratamento com 12 doses (cartelas).

- No caso de aparecimento de novas lesões de pele e/ou de dores nos trajetos dos nervos periféricos, ou piora de déficit sensitivo ou motor, os pacientes deverão ser orientados para retorno imediato à unidade de saúde.
- A confirmação de alta por cura deve ser realizada por um médico.
-

Reinício de Tratamento de Hanseníase

Os pacientes PB e MB que não concluíram o tratamento no período preconizado conforme esquema indicado, deverão reiniciar tratamento, sempre que possível aproveitando doses anteriores desde que os prazos para conclusão sejam cumpridos.

Recidiva

Os casos de recidiva são raros e geralmente ocorrem no período superior a cinco anos após a cura. Todo caso suspeito de recidiva deverá ser encaminhado às unidades de média e alta complexidade para investigação e confirmação diagnóstica. Essas unidades poderão contra-referenciar os casos confirmados de recidiva para tratamento e acompanhamento na unidade básica.

Prevenção de Incapacidades

A principal forma de prevenir a instalação de incapacidades físicas é o diagnóstico e tratamento precoces. A prevenção de deficiências (temporárias) e incapacidades (permanentes) não deve ser dissociada do tratamento PQT/OMS, necessitando ser desenvolvida durante o acompanhamento do caso e estar integrada às ações na rotina dos serviços.

A prevenção das incapacidades físicas é realizada por meio de técnicas simples e orientação do paciente para a prática regular de auto-cuidados.

O Sistema Único de Saúde deverá dispensar para os pacientes os seguintes insumos: colírio para reposição de lágrima, soro fisiológico para ressecamento do nariz, óleo com ácidos graxos essenciais e creme com uréia a 10% para lubrificar e hidratar a pele.

Auto-Cuidado

É um conjunto de procedimentos que o próprio paciente, devidamente orientado, deverá realizar regularmente no seu domicílio.

2.11 - Condutas de prevenção e controle da hanseníase.

A investigação epidemiológica tem o objetivo de interromper a cadeia epidemiológica da doença, procurando identificar a fonte de contágio do doente e descobrir novos casos de hanseníase entre as pessoas que com ele convivem no mesmo domicílio (contatos intradomiciliares), bem como prevenir a contaminação de outras pessoas. As pessoas que vivem com o doente de hanseníase nas formas multibacilares, correm maior risco de desenvolver a doença pela exposição mais intensa do que a população em geral. Por isso, a vigilância de contatos intradomiciliares é muito importante.

Considera-se como contato intradomiciliar toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente nos últimos cinco anos (Brasil, 1994).

A vigilância de contatos, portanto, compreende a busca sistemática de novos casos de hanseníase entre as pessoas que convivem com o doente.

Uma vez identificados, os contatos do portador de hanseníase devem ser submetidos ao exame dermatoneurológico e se o diagnóstico de hanseníase for confirmado devem ser notificados e receber o tratamento específico.

Os contatos devem receber informações sobre a doença e sobre a necessidade de ficarem atentos ao aparecimento de sinais e sintomas, devendo, neste caso, procurar a unidade de saúde.

- **Vacinação BCG (bacilo de Calmette-Guërin) – Recomendações:**

A aplicação de duas doses da vacina BCG-ID a todos os contatos intradomiciliares dos casos de hanseníase, independentemente de serem PB ou MB.

A aplicação da 1ª dose da vacina está condicionada à realização do exame dermatoneurológico; se já existir a cicatriz por BCG-ID, essa deve ser considerada como primeira dose, independente da época em que foi aplicada.

A vacina BCG será administrada na dose de 0,1ml, sem necessidade de prova tuberculínica prévia.

A aplicação da vacina será efetuada por via intradérmica, no braço direito, na altura da inserção inferior do músculo deltóide. Essa localização permite a fácil verificação da cicatriz e limita as reações ganglionares à região axilar.

A segunda dose deverá ser feita seis meses após a aplicação da primeira, próximo ao local da 1ª aplicação, para mais fácil reconhecimento.

Todo contato deve receber orientação no sentido de que não se trata de vacina específica para a hanseníase e que, prioritariamente, esta é destinada ao grupo de risco, contatos intradomiciliares. Em alguns casos, o aparecimento de sinais clínicos de hanseníase logo após a vacinação pode estar relacionado com o aumento da resposta imunológica, em indivíduo anteriormente infectado (Brasil, 2001, p. 71)

3 - PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo incluindo 36 pacientes com hanseníase na forma clínica BT, classificados segundo os critérios imunológicos (Ridley e Jopling, 1966), registrados no Ambulatório Souza Araújo, do Laboratório de Hanseníase – IOC – FIOCRUZ – RJ, no período de Agosto de 2007 a Agosto de 2008. Todos os pacientes foram submetidos a esquema poliquimioterápico (PQT) preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para pacientes PB (Brasil, 2008). A avaliação dos pacientes foi finalizada em Fevereiro de 2009 quando todos haviam recebido alta por cura.

Para a confirmação diagnóstica da hanseníase, todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, dermatoneurológica, e exames complementares de rotina do serviço (biópsia cutânea para exame histopatológico, teste de Mitsuda, e coleta de linfa para índice bacteriológico).

Todos os pacientes receberam educação em saúde e assinaram o de termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da FIOCRUZ, Protocolo de pesquisa nº FR – 13147, cadastro 396/07, data do parecer 20/08/2007.

A seleção dos pacientes para a inclusão no estudo obedeceu aos seguintes critérios: pacientes virgens de tratamento com classificação clínica e histopatológica BT, apresentando lesão cutânea com alteração de sensibilidade; idade acima de 18 anos, não estar apresentando quadro febril no momento do exame da sensibilidade na lesão cutânea e concordância em participar do estudo.

Foi selecionada apenas uma única lesão para ser avaliada antes e após a PQT. Nos pacientes que apresentavam várias lesões, optou-se por aquela com maior comprometimento de pelo menos uma das modalidades da sensibilidade (térmica, dolorosa ou tátil). Em paciente apresentando lesões com o mesmo grau de comprometimento foi selecionada aquela de maior diâmetro. Todos os pacientes tiveram suas lesões avaliadas seguindo as orientações preconizadas no manual de controle de hanseníase para avaliação sensitiva de lesões cutâneas (Brasil, 2002), tanto no início como no final do estudo pelo mesmo profissional. Foi utilizado um formulário

específico para descrever o local e o tipo de lesão, assim como o registro da alteração apresentada.

Durante a realização do exame, os pacientes foram orientados quanto ao método de aplicação para cada modalidade sensitiva e para permanecer com os olhos fechados respondendo adequadamente de acordo com cada abordagem.

A sensibilidade térmica para o frio foi avaliada utilizando um chumaço de algodão com éter (que mantém temperatura constante de 20°C). Segundo (Cohen, 2001, p. 78), temperaturas extremas (abaixo de 5°C e acima de 45°C) são percebidas como estímulos nocivos e, conseqüentemente são transmitidos pelos nociceptores ocasionando dor. Assim, na avaliação da sensibilidade térmica para o calor utilizou-se um tubo de ensaio com água aquecida a 45°C e outro tubo com água em temperatura ambiente. Para avaliar a sensibilidade térmica para o frio utilizou-se um algodão embebido em éter o qual apresenta uma temperatura de 20°C. A sensibilidade dolorosa foi avaliada utilizando alfinete de segurança e para avaliar a sensibilidade tátil utilizamos duas técnicas: um chumaço de algodão seco conforme o recomendado pelo Ministério de Saúde (2002) e monofilamentos de Semmes-Weinstein. Para este último instrumento, o resultado da avaliação foi classificado segundo a força do monofilamento: normal (0,05 e 0,2g), diminuída (2 e 10g) e abolida (300g e ausência de percepção de qualquer filamento).

Na avaliação fisioterapêutica de olhos, mãos ou pés foram determinados o grau de incapacidade física (GI) segundo a OMS: GI=0, se não houver nenhum problema relacionado a hanseníase; GI=1, se houver diminuição ou perda da sensibilidade em pelo menos um dos segmentos; e GI=2, presença de deformidade visível em pelo menos um dos segmentos. As avaliações foram realizadas no momento do diagnóstico e na alta seguindo as recomendações do Ministério da Saúde (Brasil, 2002).

Para registro dos dados foi utilizada para todas as modalidades sensitivas avaliadas, uma escala para classificar os resultados de acordo com o grau de comprometimento apresentado. Esta escala foi categorizada da seguinte forma: normal, diminuída e abolida.

Ao final do tratamento com PQT, considerou-se a melhora total ou parcial, a manutenção, ou a piora da sensibilidade em relação ao resultado de cada modalidade de sensibilidade no primeiro exame.

Análise estatística:

Para a análise dos dados foi utilizado o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 16.0). Foram comparados os resultados da avaliação da sensibilidade no início e ao final do tratamento e de acordo com o grau de incapacidade e a presença de reação durante a PQT. Para comparação de médias utilizou-se o teste Mann-Whitney. Foram utilizadas tabelas de dupla entrada para comparação das proporções. Devido ao número reduzido da amostra, foi utilizado o teste de Fisher para avaliar a significância estatística em um nível confiança de 5%. Foi utilizado o teste Qui-quadrado para comparação dos instrumentos para avaliar sensibilidade a tátil.

Critérios de Inclusão:

- Pacientes virgens de tratamento com a forma a forma clínica “borderline” tuberculóide da hanseníase ;
- Idade a partir de 18 anos;
- Regularidade no tratamento;
- Apresentar lesão cutânea da hanseníase com alteração de sensibilidade (térmica, dolorosa e/ou tátil);
- Concordância em participar do projeto.

Critérios de exclusão:

- Déficit cognitivo previamente informado;
- Não concorde em assinar o termo de consentimento;
- Menores de 18 anos.

4 - RESULTADOS

No período do estudo, 37 pacientes com a forma clínica BT foram registrados para tratamento no Ambulatório Souza Araújo. Desse total, apenas 1 paciente foi excluído por ser menor de 18 anos.

Entre os 36 pacientes incluídos no estudo, 20 (56%) eram do sexo feminino. A média de idade para este grupo foi de 51 anos ($dp \pm 13,3$) sendo significativamente maior ($p < 0,001$) quando comparado àqueles do sexo masculino 36 anos ($dp \pm 8,0$).

No momento do diagnóstico, 30 (83%) dos pacientes apresentavam lesão única. Entre esses, 22(73%) tinham grau de incapacidade GI=0 e 8 (27%) tinham GI = 1 e 2. No grupo de 6 (17%) pacientes que apresentavam entre 2 e 5 lesões 3 (50%) tinham GI=1 ou 2 (Dado não tabelado).

Na tabela 1 observamos que, a maioria dos pacientes apresentava sensibilidade térmica abolida, embora não tenha sido significativo, houve um predomínio da perda da sensibilidade ao frio. A sensibilidade dolorosa foi abolida em 21 (58%) dos pacientes e a sensibilidade tátil foi abolida em 11(30,5%) deles (neste grupo, em 7 deles a sensibilidade tátil foi determinada utilizando os monofilamentos).

Avaliando o distúrbio da sensibilidade cutânea e o grau de incapacidade física no início do tratamento, observamos que entre os pacientes com GI=0 a perda da sensibilidade térmica foi a mais pronunciada, estando abolida em 88% dos pacientes para o frio e em 80% para o calor, a sensibilidade dolorosa foi abolida em 55% deles. No grupo de 11 pacientes com alteração no grau de incapacidade (GI = 1 e 2), todos apresentavam sensibilidade térmica abolida tanto para o frio como para o calor. A sensibilidade dolorosa foi abolida em 8 (72,7%) deles. Com relação a alteração da sensibilidade tátil, a maior parte apresentava apenas diminuição dessa modalidade tanto ao teste com monofilamentos como ao teste com algodão, (Tabela 2).

No momento da alta por cura (Tabela 3), observou-se que, entre os 33 pacientes que apresentaram sensibilidade térmica abolida para o frio no início do tratamento, 21 (64%) mantiveram esta condição. Desses, 13 (62%) já apresentavam como alteração predominante a tátil (9 diminuída e 4 abolida), em outros 7 (33,3%) predominava a alteração na sensibilidade dolorosa (4 abolida e 3 diminuída). Aqueles 6 pacientes que apresentaram melhora parcial 2 inicialmente apresentavam apenas a sensibilidade

térmica abolida, 2 predominava a diminuição da sensibilidade dolorosa e em 2 predominava a diminuição da sensibilidade tátil. Dos 6 pacientes com melhora total, 2 tinham apenas a sensibilidade térmica abolida, 2 predominava a sensibilidade dolorosa abolida e 2 predominava a diminuição na sensibilidade tátil. No grupo de 31 pacientes que apresentavam também a sensibilidade térmica abolida para o calor 20 (65%), mantiveram esta condição ao final do tratamento desses, 13 (65%) já apresentavam diminuição da sensibilidade tátil e 7 (35,0%) predominava a alteração na sensibilidade dolorosa (4 abolida e 3 diminuída). Dos 4 pacientes que evoluíram para melhora parcial, em 2 predominava a alteração na sensibilidade tátil, que conseqüentemente também foi recuperada. Dos 7 pacientes deste grupo, com melhora total 3 tinham apenas alteração na sensibilidade térmica, 2 na dolorosa e 2 na tátil. Entre os 2 pacientes que pioraram a sensibilidade térmica tanto para o frio como para o calor passou a ser abolida e mantiveram a diminuição inicial da sensibilidade dolorosa.

No grupo de 21 pacientes que, no início do tratamento, apresentavam sensibilidade dolorosa abolida 12 (57%), mantiveram esta condição ao final da PQT. Desses, 9 (75%) inicialmente apresentavam predominantemente a sensibilidade tátil alterada (3 abolida e 6 diminuída). A melhora parcial foi observada em 4 (13%) pacientes que evoluíram de dor abolida para dor diminuída. Dos 5 (24%) pacientes que tiveram melhora total em 3 predominava inicialmente a sensibilidade tátil diminuída, que conseqüentemente também foi recuperada. Entre os 8 pacientes que inicialmente tinham sensibilidade dolorosa diminuída, 7 (78%) mantiveram esta condição ao final da PQT (todos tinham a alteração dolorosa diminuída e em 2 predominava a sensibilidade tátil diminuída).

No grupo de 4 pacientes com a sensibilidade tátil abolida, 2 permaneceram assim até o final do tratamento. A melhora parcial foi observada em 1 paciente que evoluiu para a sensibilidade tátil diminuída. A melhora total foi observada em 1 paciente, mas manteve a sensibilidade para a dor diminuída e a sensibilidade térmica abolida.

Com relação aos 7 (19%) dos pacientes iniciaram o tratamento com reação reversa (RR), 3 (43%) apresentaram alteração no GI = 1 e 2, e 4 (57%) tinham apenas uma lesão. Todos apresentavam a sensibilidade térmica abolida tanto para o calor como para o frio, 6 com alteração na sensibilidade dolorosa (4 abolida e 2 diminuída) e em 3

também com alteração da sensibilidade tátil (2 abolida e 1 diminuída), Ao final do tratamento, dos 7 pacientes que apresentavam sensibilidade térmica abolida para o frio, 1 recuperou totalmente, 3 pacientes mantiveram a alteração inicial e 3 recuperaram parcialmente evoluindo para sensibilidade diminuída. Com relação aos pacientes que apresentavam a sensibilidade térmica para o calor abolida 2 recuperaram totalmente, 3 pacientes mantiveram a alteração inicial e 3 recuperaram parcialmente evoluindo para sensibilidade diminuída. Os 3 pacientes mantiveram a alteração da sensibilidade tátil, dos 4 pacientes com dor abolida 2 melhoraram parcialmente evoluindo para diminuída, 1 recuperou todas as modalidades da sensibilidade cutânea e 1 manteve a dor abolida.

A análise estatística para comparar os diferentes métodos utilizados para a avaliar a mesma modalidade sensitiva, demonstrou uma concordância significativa com p valor = 0,001 dos exames realizados para avaliar a sensibilidade tátil com a utilização do algodão, quando comparados aos resultados com a utilização dos monofilamentos.

Dos 13 pacientes que mantiveram ao final do tratamento a mesma alteração inicial, todos tinham sensibilidade térmica abolida tanto para o quente quanto para o frio e 9 a dor também abolida em 3 a dor estava diminuída, o tato estava diminuído em 7 deles e em 1 tudo estava abolido. Dos 7 pacientes que apresentaram melhora total, 3 deles tinham apenas alteração térmica (2 frio e quente abolido e 1 frio e quente diminuído, 2 tinham diminuição da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil e 2 tinham abolidas as sensibilidades térmicas e dolorosas).

Dos 7 pacientes que iniciaram o tratamento fazendo quadro reacional, apenas 1 deles apresentava apenas alteração na sensibilidade térmica com frio e quente abolido. Outros, 6 além da sensibilidade térmica abolida apresentavam também alterações na sensibilidade dolorosa e tátil: 4 com sensibilidade dolorosa abolida (2 desses a sensibilidade tátil também estava diminuída) e em 1 a sensibilidade dolorosa e tátil estava diminuída).

5 - DISCUSSÃO

A alteração sensibilidade das lesões de hanseníase é uma característica importante para o diagnóstico da doença, muito ressaltada na orientação e educação em saúde dos pacientes e seus comunicantes, assim como nos programas de controle e eliminação da doença. O tropismo exclusivo do *M. leprae* pelas células de Schwann é mediado por $\alpha 2$ -laminina, uma proteína da matriz extracelular que se liga a-dystroglican na membrana celular, que induz reação inflamatória promovendo desmielinização e perda axonal (Rambukkana et al, 2002), apesar de ainda controverso, pois existem outros mecanismos de danos no nervo em hanseníase²⁸, alguns resultados sugerem que a simples presença do bacilos podem induzir a desmielinização e lesão do nervo (Tapinos et al, 2006). Portanto, macrófagos na pele e nas células de Schwann levam a perda de fibras intra-dérmicas e conseqüentemente a alteração da sensibilidade cutânea superficial causando diminuição da sensação de temperatura e dor, também do tato e pressão.

Como esperado na presente casuística de 36 pacientes, observou-se predomínio da alteração da sensibilidade térmica, seguida pela dolorosa, em menor grau pela tátil. Resultados diferentes do observada por outros autores, Pannighaus e Fine (1989), avaliaram 126 lesões suspeitas de hanseníase tuberculóide de 120 pacientes, observaram alteração da modalidade térmica em 32(48%) dos 66 que tiveram diagnóstico histopatológico comprovados de hanseníase, alteração tátil em 32(48%), um número alto se comparado ao percentual de perda térmica que pode ser explicado pelo método utilizado pelos autores de aplicar um leve toque com algodão na lesão, com a mesma intensidade que produziu um mínimo estímulo em área normal e a alteração dolorosa se mostrou presente em 30(45%), essa modalidade foi introduzida no protocolo após avaliação de 26 lesões.

Em todas as modalidades de sensibilidade cutânea, naqueles que tinham sensibilidade abolida ou diminuída, a maior proporção de melhora, seja parcial ou total, foi para os que tinham uma condição de diminuição, independente de terem apresentado quadro reacional ou não.

O comprometimento da qualidade sensitiva superficial é devido ao fato de que o *M leprae* prefere um ambiente relativamente frio: eles invadem, em primeira instância, os nervos diretamente abaixo da pele (camada intra-dérmica), deixando os nervos

maiores nas partes mais profundas dos membros para uma outra fase da doença (Sabim, 1993). Pontos de investigações histológicas, no entanto mostram uma preferência da bactéria pelas células de Schwann e fibras amielínicas em comparação com as fibras mielinizadas, mesmo em grandes nervos (Jacobs et al, 1993 e Shetty et al, 1994), relataram também, que pode haver mais de uma razão para a perda de qualidades sensoriais superficiais se apresentarem de forma tão proeminente.

Com a finalidade de graduar a perda sensitiva para a dor e tato nas lesões de 97 pacientes em tratamento específico (O tratamento específico preconizado nessa época era a monoterapia com dapsona 100 mg por dia, durante 10 anos para MB e 5 anos para pacientes PB, (OMS 1982). Com as formas clínicas TT, BT e BL Jain et al, (1986) demonstraram ao final do período de acompanhamento que variou de 2 a 40 semanas que apenas uma pequena proporção deles recuperou tanto a sensibilidade dolorosa quanto a tátil. Uma das limitações deste estudo foi que os autores não correlacionaram os achados com as formas clínicas. Segundo Chen et al (2006), esse exame é mais significativo quando realizado em pacientes PB quando comparados aos pacientes MB.

Após completar desnervação, receptores cutâneos desaparecem totalmente em 2 a 3 anos, mas pode ser criado se re-inervação e terminações nervosas atingirem a camada dérmica, desta forma, as sensações protetoras podem reaparecer. Durante a fase de recuperação, a presença de apenas sensações dolorosa provavelmente significa que existem menos fibras por unidade de área e a velocidade de condução mais lenta, ambas as possibilidades distorcem os padrões espaciais e temporais (Govind et al, 2003).

Vários estudos clínicos sobre o tratamento com esteróides mostraram resultados satisfatórios para a recuperação da função sensitiva e motora de nervos periféricos com quadros inflamatórios causados pelo *M. leprae*.

Naafs et al (1979), propôs um regime mais prolongado do uso de corticóide para as várias formas clínicas da hanseníase se mostrou mais eficiente, embora para a forma (BT) pudesse ser mais curto.

Estudo realizado por Jardim et al (2002), constatou o benefício do uso de corticóide via oral em pacientes da forma clínica neural pura submetidos a tratamento específico com esquema (PQT/PB) e receberam por acréscimo prednisona 1 mg/kg de peso ao dia, com regressão da dosagem até alcançar o período de 6 meses, evidenciou

prevenção do progresso do dano em nervos periféricos interrompendo o processo inflamatório.

Walker et al (2008) realizou estudo multicêntrico para validar um instrumento de severidade clínica para pacientes com (RR) com o objetivo de detecção e intervenção. As características consideradas importantes indicadores de gravidade, foram: dimensão e o grau de inflamação das lesões de pele, a presença de edema de extremidades, espessura do nervo e comprometimento da função motora e sensitiva das mãos e dos pés. A terapêutica introduzida foi corticóide via oral 1 mg/kg de peso ao dia e redução da dosagem de acordo com a melhora clínica. Foi constatada melhora mais satisfatória dos sinais clínicos e inclusive na recuperação da sensibilidade nos casos de evolução dos estados reacionais por período de até seis meses.

Em nosso estudo observamos proporcionalmente um maior agravamento na alteração da sensibilidade na lesão cutânea no momento do diagnóstico nos pacientes que apresentavam RR, quando comparados ao grupo de pacientes que não apresentou essa complicação em nenhum momento do estudo, este grupo apresentou um predomínio pela manutenção da alteração encontrada enquanto que no grupo com RR, o predomínio foi pela melhora parcial, portanto, melhores resultados na recuperação da sensibilidade nas lesões dos pacientes que apresentaram (RR), podem ser atribuídos ao uso de corticóide associado ao esquema (PQT/PB), de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde, para pacientes com episódios reacionais.

O GI é um indicador epidemiológico importante que mostra a precocidade ou não no momento do diagnóstico (Brasil, 2002). Dois pacientes tinham GI=2 no início do estudo e mantiveram ao final, tinham lesão única, tempo estimado de evolução da doença de até seis meses e apresentavam (RR) no momento do diagnóstico. A literatura mostra amplamente que a resposta imune-celular é mais eficiente, portanto incisiva, inclusive nas repercussões neurais nas formas paucibacilares especialmente do pólo tuberculóide, o que pode justificar um maior agravamento em um estágio mais precoce de detecção da doença, já com grau de incapacidade instalado.

Nossos dados em relação ao grau de incapacidades físicas para os pacientes com (RR), corroboram com Sarno et al (2000), estudos realizados nas últimas décadas sugerem fortemente que TNF α participantes na célula mediada por resposta imune contra o (ML), tem sua produção aumentada durante a reação. Além disso, as reações

são intimamente relacionadas com o aparecimento da lesão do nervo. TNF α implica na patogênese de muitos experimentos humanos e neuropatia periférica autoimune que em hanseníase, resulta em desmielinização e lesão axonal, promovendo diminuição ou perda da sensação de temperatura e dor, e da sensação de tato ou pressão.

6 - CONCLUSÃO

No grupo de pacientes incluídos no estudo todos apresentaram distúrbio de sensibilidade nas lesões cutâneas no momento do diagnóstico, o tempo estimado de evolução da doença, mostrou-se um fator de maior perda da sensibilidade nas lesões cutâneas, assim como o grau de incapacidade.

Pacientes que apresentaram episódios reacionais no momento do diagnóstico, mostram uma tendência pela recuperação parcial enquanto que pacientes não reacionais apresentaram uma tendência de manutenção do grau de perda de sensibilidade nas lesões cutâneas, o diferencial entre esses dois grupos foi o uso de corticóide recomendado nos episódios reacionais.

Estudos futuros poderão ser realizados com o mesmo grupo de participantes para verificar a evolução da sensibilidade nas referidas lesões.

Na hanseníase, o uso dos monofilamentos que é um teste quantitativo, de fácil aplicação para identificar e monitorar a sensibilidade nas mãos e nos pés, conforme preconizado pelo Programa Nacional de Controle de Hanseníase para ser utilizado nas unidades de saúde, em nosso estudo constatamos a eficácia desse instrumento também para avaliar o distúrbio da sensibilidade nas lesões cutâneas, com resultados significativamente alto quando comparado com o método tradicional, o algodão.

Placa eritematosa no momento do diagnóstico e lesão residual**Figura nº 21 - Placa eritematosa no momento do diagnóstico**

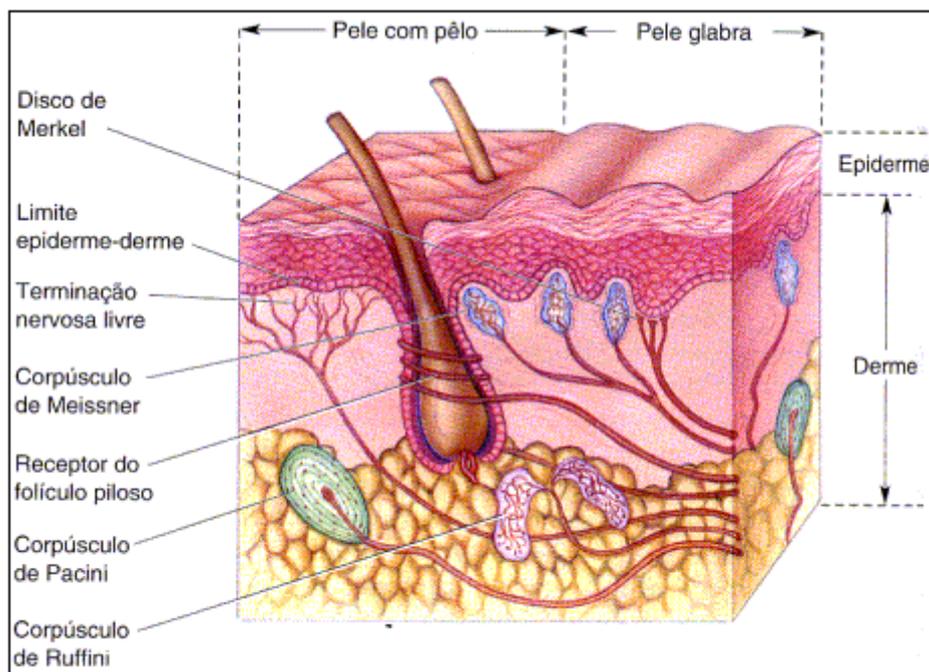
Momento do diagnóstico	
Térmica - frio	Abolida
Térmica - quente	Abolida
Dolorosa	Abolida
Tátil	Diminuída
Monofilamento	Laranja – 10 g



Figura nº 22 - Lesão residual apresentada na alta terapêutica

Momento da alta terapêutica	
Térmica - frio	Abolida
Térmica - quente	Abolida
Dolorosa	Abolida
Tátil	Diminuída
Monofilamento	Laranja – 10 g

Figura nº 23 - Fibras nervosas intra-dérmicas acometidas pelo *M. leprae*



BEAR, M.F., CONNORS, B.W. & PARADISO, M.A. *Neurociências – Desvendando o Sistema Nervoso*. Porto Alegre 2ª ed, Artmed Editora, 2002.

Tabela 1. Tipo de comprometimento de sensibilidade da lesão de 36 pacientes no início do tratamento.

Sensibilidade	Térmica		Térmica e dolorosa	Térmica, dolorosa e tátil	
	Frio	Calor		Algodão	Monofilamentos
Abolida	33 (92%)	31 (86%)	21 (58%)	4 (11%)	7 (19%)
Diminuída	3 (8%)	5 (14%)	9 (25%)	14 (39%)	14 (39%)
Normal	0	0	6 (17%)	18 (50%)	15 (42%)

OBS: Cada paciente pode apresentar mais de uma modalidade alterada.

Tabela 2. Tipo de comprometimento na lesão no início do tratamento em relação ao grau de incapacidade física.

Tipo de Alteração da sensibilidade			Grau de incapacidade física		p
			Grau 0	Grau 1 e 2	
			n(%)	n(%)	
Térmica	Frio	Abolida	22 (88)	11 (100)	0,583
		Diminuída	3 (22)	0	
	Calor	Abolida	20 (80)	11 (100)	0,295
		Diminuída	5 (20)	0	
Dolorosa		Abolida	13 (52)	8 (72,7)	0,684
		Diminuída	7 (28)	2 (18,2)	
		Normal	5 (20)	1 (9,1)	
Tátil	Algodão	Abolida	1 (4,0)	3 (27,3)	0,125
		Diminuída	10 (40)	4 (36,4)	
		Normal	14 (56)	4 (36,4)	
	Monofilamentos	Abolida	5 (20)	2 (18,2)	0,895
		Diminuída	9 (36)	5 (45,5)	

		Normal	11 (44)	4 (36,4)	
--	--	--------	---------	----------	--

Tabela 3. Evolução da alteração da sensibilidade no início e no final do tratamento PQT.

Tipo de Alteração da sensibilidade no início da PQT			Evolução da sensibilidade ao final da PQT				p	
			Piora	Manteve	Melhora			
					parcial	total		
			n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		
Térmica	Frio	Abolida	-	21 (64)	6(18)	6(18)	0,091	
		Diminuída	1(33)	1(33)	0	1(33)		
		Total	1 (3)	22 (61)	13 (36)			
	Calor	Abolida	-	20(65)	4(13)	7(23)	0,272	
		Diminuída	1(20)	3(60)	0	1(20)		
		Total	1 (3)	23 (64)	12 (33)			
Dolorosa			Abolida	-	12(57)	4(19)	5(24)	0,446
			Diminuída	0	7(78)	0	2(22)	
			Normal	1(17)	5(83)	-	-	
			Total	1 (3)	24 (67)	11(30)		
Tátil	Algodão	Abolida	-	2(50)	1(25)	1(25)	0,011	
		Diminuída	0	10(71)	0	4 (29)		
		Normal	3(17)	15(83)	-	-		
		Total	3 (8)	27 (75)	6 (17)			
	Monofilamentos	Abolida	-	5(71)	2(29)	0		
		Diminuída	1(7)	9(64)	0	4 (29)		

		Normal	2(13)	13(87)	-	-	<0,001
		Total	3 (8)	27 (75)	6 (17)		

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia, 1a ed. Rio de Janeiro: Guanabna-Koogan, 1997;175-89.

Becx-Bleumink M e Berhe D, Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr*, v. 60, n. 2, 1992, p. 173 – 184.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em nNível Municipal 2006-2010.

[Http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hanseníase_plano.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hanseníase_plano.pdf). Acessado em 17/10/2007.

_____.Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em Nível Municipal 2006-2010, Brasília, 2006.

_____, Manual de Controle e Manual de Procedimentos. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de políticas de saúde, departamento de atenção básica área técnica de dermatologia sanitária, 2001.

_____. Ministério da Saúde. Guia de controle da hanseníase. CNDS/CENEPI/FNS/Ministério da Saúde-Brasil. 20 ed., Brasília; 1994, p 156.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Prevenção de Incapacidades (Cadernos de Prevenção e Reabilitação, nº 1), 3. Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

_____. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

Brennan PJ, Barrow WW. Evidence for species-specific lipid antigens in *Mycobacterium leprae*. International journal of leprosy and Other Mycobacteriology Diseases, 1980 (48), p. 382-7.

Souza CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. Medicina, Ribeirão Preto, jun/set 1997(30): p.325-334.

Chandi SM, Chacko CJ. 1987An ultrastructural study of dermal nerves in early human leprosy. Int J Lepr Other Mycobact Dis. Sep;55(3): 515 - 20.

Chen S, Wang Q, Chu T, Zeng M. Inter-observer reliability in assessment of sensation of skin lesion and enlargement of peripheral nerves in leprosy patients. Lepr Rev. dec 2006, 77(4): p. 371-6.

Cohen, H. Neurociências para fisioterapeutas, tradução Marcos Ikeda, 2th ed. Editora Manole; [S.L.]: 2001.

Duerksen, F. Comprometimento neural em hanseníase. In: Duerksen F, Virmond, M. Cirurgia Reparadora e Reabilitação em Hanseníase. Bauru: ALM International; 1997, p. 60 - 67.

Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney A. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK. Peripheral Neuropathy. 3rd ed. W. B. Saunders Company; 1993. p. 230 - 66.

Faget GH, Johansen FA and Ross H. Sulfanilamide in the treatment of leprosy. Public Health Reports, v. 57, 1942, p. 1892 – 9.

Fleury RN. Patologia e manifestações viscerais. In: Opromolla DVA. Noções

Je Hansenologia. Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato"; 2000, p. 63 - 71.

Freerksen E e Rosenfeld M. M. leprae eradication project of Malta. Chemotherapy, v. 23, 1977 p. 356 – 38.

Gallo MEN et al. Estudo comparative com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar – seguimento de $50,32 \pm 19,62$ e $39,70 \pm 19,47$ meses. Hansen Int, v. 22, n. 1, 1997, p. 5 – 14.

Garbino JA, Opromolla DVA. Fisiopatogenia das deficiências físicas em hanseníase. In: Opromolla DVA, Baccarelli R. Prevenção de incapacidades e reabilitação em hanseníase. Bauru: ILSI; 2003a. p. 13 - 24.

Garbino JA. Neuropatia Hanseniana: aspectos fisiopatológicos, clínicos, dano neural e regeneração. In: Opromolla DVA. Noções de hansenologia. Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato"; 2000. p. 79 - 89.

Gibson JB. The origin of the neural macrophage: a quantitative ultrastructural study of cell population changes during Wallerian degeneration. *J. Anat.* 129 (1979) 1 – 19.

Godal T, Lofgren M, Negassi K. Immune response to *M. leprae* of healthy leprosy contacts. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1972 Jul-Sep;40(3):243-50. No abstract available.

Govind N. Malaviya, M.B., M.S., FICS DHRM. Review: Sensory perception in leprosy-neurophysiological correlates. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases*: Accepted for publication on. mar 28th; 2003,71(2): p. 119–124.

Hasting RC e Opromolla DVA. *Leprosy*. 2th ed Endinburgh: Churchill Livingstone, 1994, p 470.

Hastings RC. *Leprosy*. New York: Churchill Livingstone, 2. ed. [New York]: 1994.

Howe RC, Wondimu A, Demissew A, Frommel D. Functional heterogeneity among CD4⁺ T-cell clones from blood and skin lesions of leprosy patients. Identification of T-cell clones distinct from Th0, Th1 and Th2. *Immunology*. 1995 Apr;84(4):585-94.

Jacobs JM, Shetty VP and Antia NH. A morphological study of nerve biopsies from cases of multibacillary leprosy given multidrug therapy. *Acta Neuropathol*, 1993, 85: 533 – 541.

Jain GL, Pasricha JS, Guha SK. Objective grading of the loss pain and touch sensations in leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* Dec 1986, 54(4): 525-9.

Jardim MR, Illarramendi X, Nascimento OJ, Nery JA, Sales AM, Sampaio EP, et al. Steroid therapy for neural leprosy. *Arq Neuropsiquiatr.* Dec 2007, 65(4A): 969-73.

Job CK. Nerve damage in leprosy. XIII Leprosy Congress. State-of-the-Art Lectures. Int. J. Leprosy 1989, 57:532 - 9.

Jopling WH e Mc Dougall AC. Manual de hanseníase. 4^a ed, São Paulo: Livraria Atheneu Editora, 1991, p. 183.

Junqueira LCU, Montes GS, Neto EA, Barros C, Tedesco-Marchese AJ. The collagen of permanently damaged nerves in human leprosy. Int J Lepr 1980; 48: 291 - 7.

Levy L, Shepard CC and Fasal P. The bactericidal effect of rifampicin on *M. leprae* in man: a) Single doses of 600, 900 and 1200 mg; and b) Daily doses of 300 mg. Int J Lepr, v. 44, 1976, p. 183 – 187.

Mahajan VK, et al. Pulse dexamethasone, oral steroids and azathioprine in the management of erythema nodosum. Lepr Rev, v. 74, 2003, p. 171 – 174.

Manandhar R, Le Master JW e Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. Int J Lepr v. 67, n. 3, 1999, p. 270 – 278.

Mitsuyama M e Kawamura I. Gamma-Interferon producing ability as a possible marker for the protective T cells against *Mycobacterium bovis* BCG in mice. In: 2^{6th} Joint Conference on Tuberculosis and Leprosy, Colorado, Apud, 1991.

Modlin RL. Th1-Th2 paradigm: insights from leprosy. J Invest Dermatol. Jun 1994, 102(6): 828-32. Review.

Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol. 1989;7: 145 - 73. Review. No abstract available.

Naafs B, Pearson JMH, Wheate HW. Reversal Reaction: The prevention of permanent nerve damage comparison of short and long-term steroid treatment. Int J Lep 1979, 47(1): 7 - 12.

Naafs B. Leprosy reactions new knowledge. Tropical and Geographical Medicine 1994, 46(2): 80 - 4.

Naafs B. Treatment of reactions and nerve damage. *Int J Lepr*, v. 64, n. 4, 1996, p. 21 – 28.

Nery JAC et al. The use of pentoxifiline in treatment of type 2 reactional episodes in leprosy. *Indian J Lepr*, v. 72, n° 4, 2000, p. 457 – 467.

Nery JAC. Estados reacionais na hanseníase: aspectos clínicos, fatores de risco e intervenção terapêutica. Rio de Janeiro, 2000. Tese de doutorado em medicina tropical, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Opromolla DVA. First results of the use of rifanpycin SV in the treatment of lepromatous leprosy. *Transactions of the VIIIth International Congress of Leprosy*, Rio de Janeiro, v. 2, 1963 p. 346 – 355.

Pettit JHS e Ress RJW. Sulphone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. *Lancet*, v. 2, 1964, p. 673 – 674.

Pimentel MI, Sampaio EP, Nery JA, Gallo ME, Saad MH, Machado AM, Duppre NC, Sarno EN. Borderline-tuberculoid leprosy: clinical and immunological heterogeneity. *Lepr Rev*. 1996 Dec;67(4):287-96.

Ponninghaus JM, Fine PE. A comparison of sensory loss tests and histopathology in the diagnosis of leprosy. *Lepr Rev* mar 1989, 60 (1) : p. 20 - 7.

Rambukkana A. How does *Mycobacterium leprae* target the peripheral nervous system? *Trends in microbiology* 2000 Jan; 1(8)23-28.

Rambukkana, A., Zanazzi, G., Tapinos, N., Salzer, J.L. Contactdependent demyelination by *Mycobacterium leprae* in the absence of immune cells. *Science*. 2002, 296, p. 27–31.

Ridley DS & Jopling WH . Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int. J. Lepr.* 1966, 34: 255 - 273.

Ridley DS (1971). Pathology and bacteriology of early lesions of leprosy. *Int. J. Lepr.* 39: 216 – 224.

Sabin TD, Swuift TR, Jacobson RR. Leprosy *In: Dyck Pj, Thomas P.K., Griffin J.W., Low P.A., Poduslo J.F. Perypheeral Neuropathy, W. B. Saunders, 3rd ed. 1993, p. 1355–1379.*

Sales AM, et al. Importância do reconhecimento clínico da hanseníase. JBM (in press), Março, 2004.

Sampaio EP, et al. Role of Th1 cytokines in host defenses against *Mycobacterium leprae*. In: Cytokines and chemokines in infections diseases handbook, NJ: humana Press Inc, 2003, Cap. 12, p. 163 – 186.

Sanderson P, Gebre S, Byass P. ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. *Lepr Rev*, v. 71, 2000, p. 318 – 324.

Sarno EM, et al. Pathogenesis of nerve damage in leprosy; genetic polymorphism regulates the production of TNF- α . *Lepr Rev*, Workshop proceedings s. 2000, p. 154 – 159.

Sarno EN, et al. Is pentoxifylline a viable alternative in the treatment of ENL? *Int J Lepr*, v.63, 1995, p. 570 – 571.

Sehgal VN, Joginder, Sharma VK. [Immunology of leprosy. A comprehensive survey.](#) *Int J Dermatol.* 1989 Nov;28(9): 574 - 84. Review. No abstract available.

Sensi P, et al. Chemical modification and biological properties of rifampicins. *Antimicrob Agents Chemoter*, v. 6, , 1966 p. 699 – 714.

[Shaw IN](#), [Ebenezer G](#), [Rao GS](#), [Natrajan MM](#), [Balasundaram B](#). Relapse as histoid leprosy after receiving multidrug therapy (MDT); a report of three cases. [Int J Lepr Other Mycobact Dis.](#) 2000 Sep; 68(3) : 272 - 6.

Sheshkin J, Magora A, Sagher F. Motor conduction velocity studies in patients with leprosy reaction treated with thalidomide and other drugs. *Int J Lepr* 1969, 37:359-64.

Shetty VP, Uplekar MW and Antia NH. Immunohistological localization of mycobacterial antigens within the peripheral nerves of treated leprosy patients and their significance to nerve damage in leprosy. *Acta Neuropathol.* 1994, 88: 300 – 306.

Spierings, E., de Boer, T., Wieles, B., Adams, L.B., Marani, E., Ottenhoff, T.H. Mycobacterium leprae-specific, HLA class II-restricted killing of human Schwann cells by CD4+ Th1 cells: a novel immunopathogenic mechanism of nerve damage in leprosy. *J. Immunol.* 2001, 166, 5883 – 8.

Talhari S & Garrido Neves R. Tratamento IN: *Dermatologia Tropical – Hanseníase. 3ª edição. Gráfica Trop. Manaus.* 1997, p. 167.

Tapinos, N., Ohnishi, M., Rambukkana, A. ErbB2 receptor tyrosine kinase signaling mediates early demyelination induced by leprosy bacilli. *Nat. Med.* 2006, 12 (8), 961–6.

Van Voorhis WC, Kaplan G, Sarno EN. The cutaneous infiltrate of leprosy. Cellular characteristic and predominant T cell phenotypes. *N Engl J Med*, 307: 1593 – 7, 1982.

Wade HW. The históid lepromas. (abstract) *Int J Lepr* v. 28, 1960, p. 469.

Walker SL, Nicholls PG, Butlin CR, Nery JAC, Roy HK, et al. Development and Validation of a Severity Scale for Leprosy Type 1 Reactions. *PLoS Negl Trop Dis.* Dec 2008, 2(12): e351, p. 1 - 8.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Chemotherapy of leprosy. WHO Tech Rep Ser, n. 847, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Expert Committee on Leprosy-Fifth Report. WHO Tech Rep Ser, n. 60, 1977, p. 20 – 21.

Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, Weinberg K, Rea TH, Bloom BR, Modlin RL. [Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions.](#) *Science.* Oct 1991, 11; 254(5029): 277-9. Erratum in: [Science. Jan, 1992, 3; 255\(5040\): 12](#)

Yawalkar SJ, Vischer W. Lamprene (clofazimine) in leprosy. Basic information. *Lepr Rev* 1979 Jun;50(2): 135 - 44. Review. No abstract available.

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](#)