

Maria de Fátima de Medeiros Brito



**Associação entre reação hansênica após tratamento
(Poliquimioterapia Multibacilar - PQT/MB) e a carga bacilar através
da detecção de anticorpos IgM (Imunoglobulina M) contra PGL-1
(Glicolípide Fenólico 1) do *Mycobacterium leprae*.**

Tese apresentada ao Colegiado do Curso de
Doutorado em Medicina Tropical do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal
de Pernambuco, como requisito à obtenção
do título de doutora em Medicina Tropical

Orientador

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (UFPE)

Co-orientadora

Dra. Maria Eugênia Noviski Gallo (FIOCRUZ/RJ)

Recife, 2008

Brito, Maria de Fátima de Medeiros

Associação entre reação hansênica após tratamento (Poliquimioterapia Multibacilar – PQT/MB) e a carga bacilar através da detecção de anticorpos IgM (Imunoglobulina M) contra PGL-1 (Glicolípido Fenólico 1) do *Mycobacterium leprae*. / Maria de Fátima de Medeiros Brito. – Recife : O Autor, 2008. xiv, 90 folhas ; il., tab., gráf.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2008.

Inclui bibliografia e anexos .

1. Hanseníase – Reações hansênicas. 2. Teste sorológico ML Flow – Carga bacilar. I. Título.

616-002.73

CDU (2.ed.)

UFPE

616.998

CDD (22.ed.)

CCS2007-70



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL – MESTRADO E DOUTORADO

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA DOUTORANDA

MARIA DE FÁTIMA DE MEDEIROS BRITO

No dia 17 de março de 2008, às 08h00, na Sala Prof. Murillo LaGreca no 3º. and do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE), os Professores: **Prof^ª. Dr^ª. Angela Cristina Rapela Medeiros (UPE – Membro Externo)**, a **Prof^ª. Dr^ª. Célia Maria Machado Barbosa de Castro (UFPE – Membro Interno)**, o **Prof. Dr. Emmanuel Rodrigues de França (UPE – Membro Externo)**, a **Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque (UFPE – Membro Interno)** e a **Prof^ª. Dr^ª. Samira Bühler Sékula (UFG – Membro Externo)**, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a doutoranda **MARIA DE FÁTIMA DE MEDEIROS BRITO** sobre a sua Tese intitulada **“ASSOCIAÇÃO ENTRE REAÇÃO HANSÊNICA APÓS TRATAMENTO (POLIQUIMIOTERAPIA MULTIBACILAR - PQT/MB) E A CARGA BACILAR ATRAVÉS DA DETECÇÃO DE ANTICORPOS IGM (IMUNOGLOBULINA M) CONTRA PGL-1 (GLICOLÍPIDE FENÓLICO 1) DO *Mycobacterium leprae*”**. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof^ª. Dr^ª. Angela Cristina Rapela Medeiros

Aprovada e Distinção

Prof^ª. Dr^ª. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

APROVADA e DISTINÇÃO

Prof. Dr. Emmanuel Rodrigues de França

Aprovada com Distinção

Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Aprovada com Distinção

Prof^ª. Dr^ª. Samira Bühler Sékula

Aprovada com Distinção

Angela Cristina Rapela Medeiros
Prof^ª. Dr^ª. Angela Cristina Rapela Medeiros

Célia Maria Machado B. de Castro
Prof^ª. Dr^ª. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Emmanuel Rodrigues de França
Prof. Dr. Emmanuel Rodrigues de França

Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Samira Bühler Sékula

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

PROF. AMARO HENRIQUE PESSOA LINS

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROF. JOSÉ TADEU PINHEIRO

DIRETOR SUPERINTENDENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Prof. George da Silva Telles

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
EM MEDICINA TROPICAL**

PROFA. HELOÍSA RAMOS LACERDA DE MELO

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

PROFA. ROSÂNGELA CUNHA DUARTE COELHO

CORPO DOCENTE

PROFA. CÉLIA MARIA MACHADO BARBOSA DE CASTRO

PROFA. ELIZABETH MALAGUEÑO DE SANTANA

PROFA. HELOÍSA RAMOS LACERDA DE MELO

PROFA. GERUSA DREYER VIEIRA

PROF. JOAQUIM ALFREDO ALVES NORÕES

PROFA. MARIA AMÉLIA VIEIRA MACIEL

PROFA. MARIA DE FÁTIMA PESSOA MILITÃO DE ALBUQUERQUE

PROFA. MARIA ROSÂNGELA CUNHA DUARTE COELHO

PROF. RICARDO ARRAES DE ALENCAR XIMENES

PROFA. SÍLVIA MARIA DE LEMOS HINRICHSEN

PROFA. VERA MAGALHÃES DA SILVEIRA

Dedicatória

A **Júlio**,

por ter compartilhado dessa jornada em todos os momentos,

Aos meus filhos, **Julinho e Edgarzinho**

responsáveis pela motivação da vida;

A minha **mãe** (in memoriam)

que partiu antes desse projeto terminar, por reconhecer o valor do estudo,

e que com sacrifício e determinação, formou todas as filhas.

Ao meu **pai** (in memoriam),

um homem bom e honesto.

Aos meus **irmãos e sobrinhos**,

pelo carinho e amizade.

Agradecimentos

Ao professor **Ricardo Ximenes**, pela orientação e pelas críticas sinceras e construtivas.

Aos coordenadores do curso de pós - graduação Dr^a **Heloísa Ramos** e em especial a **Rosângela Coelho** pelo apoio.

À Dra. **Maria Eugênia Novisky Gallo**, pela presteza de resolver todos os empecilhos desse trabalho.

À pesquisadora e Dr^a **Samira Bühner-Sékula** – Royal Tropical Institute – Amsterdam, pela viabilização dos testes para realização deste trabalho.

A CAPES pelo apoio financeiro.

Aos Técnicos **Ana Amélia e Lívio** –CISAM/UPE e a **Edson Albuquerque**- FIOCRUZ- RJ pelo desprendimento de validar os exames baciloscópicos.

À Dra. **Iara Sant'Anna**, um agradecimento especial pelas sugestões feitas com grande desprendimento.

Aos **residentes e especializandos** de Dermatologia da UFPE e a minha sobrinha Chiara pela colaboração.

Aos **funcionários do CISAM** que colaboraram na localização dos prontuários utilizados na pesquisa, e aos gerentes dessas unidades e distrito pela compreensão e incentivos.

Aos colegas de Doutorado, **Peregrino, Joaquim, Virgínia** e em especial a **Francisco Montenegro** pela colaboração na padronização dos testes utilizados.

Ao secretário da pós-graduação em Medicina Tropical, **Walter Galdino**, pelo desprendimento durante todo esse período e a **Jupira** pelo carinho.

Aos **professores de Dermatologia** da Universidade Federal de Pernambuco, pela minha formação na especialidade e a todos **os funcionários** pela amizade e apoio.

Minha especial gratidão, à minha amiga **Fábia Valente**, pelo incentivo à conclusão desse projeto profissional.

A **Ulisses Montarroyos**, pela contribuição na construção dos gráficos.

A **Mércia e Márcia**, pela formatação final desse trabalho

Aos pacientes que se propuseram a participar dessa pesquisa.

Pela possibilidade de cometer injustiças, ao deixar de nominar alguns, agradeço a **todos** que contribuíram direto ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

Sumário

Lista de Abreviaturas	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Gráficos	xiii
Resumo	xiv
Abstract	xv
1. Introdução	01
2. Literatura	08
2.1 Episódios reacionais	09
2.1.1 Reação tipo 1 ou reação reversa (RR)	10
2.1.1.1 Quadro clínico da reação tipo 1 (RR)	13
2.1.2. Neurites	14
2.1.3. Reação tipo 2 (ENH)	15
2.1.3.1 Quadro clínico da reação tipo 2 (ENH)	16
2.1.4. Tratamento dos episódios reacionais	17
2. 2. Avaliação da carga bacilar	19
2.2.1. Baciloscopia	19
2.2.2. Anticorpo Anti PGL-1	21
3. Objetivos	24
3.1 Geral	25
3.2 Específicos	25
4. Casuística e Métodos	26
4.1 Desenho do estudo	27
4.2 População alvo	27
4.3 Critérios de inclusão	28
4.4 Critérios de exclusão	29
4.5 Padronização das técnicas	29
4.6 Cálculo do tamanho da amostra	30
4.7 Coleta e análise dos dados	32
4.8 Considerações éticas	33

5. Resultados	34
5.1 Caracterização geral da amostra	35
5.2 Variáveis potencialmente confundidoras ou biológicas	36
5.3 Variáveis referentes à associação entre a reação após alta e as características clínicas	38
5.4 Variáveis referentes à associação entre a reação após alta e a carga bacilar através dos resultados do teste sorológico MI Flow e baciloscopia.	41
5.5. Análise multivariada	44
5.6 Concordância entre a positividade do IB com a do anti PGL-1 através dos resultados do teste sorológico ML Flow e índice baciloscópico após alta.	45
5.7 Relação entre a positividade do IB e do anti PGL-1 com o tempo de alta da PQT.	46
5.8 Relação entre a positividade do IB e do anti PGL-1 e a reação após a alta.	47
6. Discussão	49
6.1 Características da população estudada e variáveis biológicas	50
6.2 Variáveis referentes à associação entre a reação após alta e as características clínicas da hanseníase	51
6.3 Variáveis referentes a associação entre à carga bacilar e a reação após a alta	53
6.4 Concordância entre as variáveis relacionadas à carga bacilar	57
6.5 Relação entre a baciloscopia e ML Flow com o tempo de alta	58
6.6 Relação entre a baciloscopia e ML Flow com o tipo de reação após alta	59
6.7 Fatores associados às reações após alta e a recidiva	60
7. Conclusão	64
8. Considerações Finais	66
Referências	68
Anexos	80
Anexo 1 Protocolo ML Flow - Sorologia Anti PGL-1	81
Anexo 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	83
Anexo 3 Protocolo da Pesquisa	85
Anexo 4 Comitê de Ética	91

Lista de Abreviaturas

BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
CLO	Clofazimina
CNDS	Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária
DD	Dimorfa – Dimorfa
DT	Dimorfa – tuberculóide
DV	Dimorfa – Virchowiana
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
IBF	Índice Baciloscópico Final (alta terapêutica)
IBI	Índice Baciloscópico Inicial (início de tratamento)
IM/IB	Índice Morfológico/ Índice Baciloscópico
MB	Multibacilar
MHD	Hanseníase Dimorfa
MHI	Hanseníase Indeterminada
MHT	Hanseníase Tuberculóide
MHV	Hanseníase Virchowiana
ML FLOW	Teste do Fluxo Lateral para <i>M. leprae</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Paucibacilar
PGL-1	Glicolípide fenólico-1

PQT	Poliquimioterapia
RMP	Rifampicina
RR	Reação Reversa
VV	Virchowianos
WHO	World Health Organization

Lista de Tabelas

Tabela 1	Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de ano alta atendidos em unidades de referência - Recife/PE.	35
Tabela 2	Distribuição dos pacientes ex- hansenianos quanto à caracterização da amostra geral atendidos em duas unidades de referência da cidade de Recife/PE.	36
Tabela 3	Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de reação após alta e sexo atendidos em duas unidades de referência da cidade do Recife/PE.	37
Tabela 4	Distribuição dos pacientes ex-hansenianos por faixa etária e reação após alta atendidos na cidade do Recife/PE.	37
Tabela 5	Distribuição dos pacientes ex-hansenianos quanto à forma clínica e o reação após alta atendidos na cidade do Recife/PE.	38
Tabela 6	Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de esquema terapêutico e o reação após alta atendidos em Recife/PE.	38
Tabela 7	Distribuição dos pacientes ex-hansenianos quanto à condição de reação durante o tratamento e a reação após alta atendidos em Recife/PE.	39
Tabela 8	Distribuição dos pacientes ex- hansenianos quanto à condição de tipo de reação durante o tratamento e o reação após alta atendidos em Recife/PE.	39
Tabela 9	Distribuição dos pacientes ex- hansenianos quanto à condição de uso de corticóide durante o tratamento e o reação após alta atendidos em Recife/PE.	40
Tabela 10	Distribuição dos pacientes ex-hansenianos quanto à condição de grau de incapacidade após o tratamento e a reação após alta atendidos em Recife/PE.	41
Tabela 11	Distribuição dos pacientes ex-hansenianos por resultado da baciloscopia no início do tratamento e o reação após alta atendidos na cidade do Recife/PE.	42
Tabela 12	Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de baciloscopia no momento da pesquisa (após a alta da PQT) e o reação após alta atendidos em Recife/PE.	42

Tabela 13	Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de sorologia (anti PGL-1/ML Flow) após a alta e o reação após alta atendidos em Recife/PE	43
Tabela 14	Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de (anti PGL-1/ML Flow) categorizada em cruces após a alta da PQT/MB e o reação após alta atendidos em Recife/PE.	43
Tabela 15	Análise multivariada pelo modelo de regressão logística condicional das variáveis sexo, idade, reação durante o tratamento, forma clínica, IBI e BAAR após alta controladas pelo ML Flow.	44

Lista de Gráficos

Gráfico 1	Distribuição dos casos e controles em relação ao tipo de reação durante o tratamento.	40
Gráfico 2	Gráfico de dispersão para as variáveis índice baciloscópico e anti-PGL-1	45
Gráfica 3	Distribuição dos IBs da última avaliação nos casos e controles/ por ano após alta.	46
Gráfico 4	Frequência dos níveis de anti PGL-1 nos controles por ano após alta.	47
Gráfico 5	Frequência dos níveis de anti PGL-1 nos casos por ano após alta.	47
Gráfico 6	Distribuição dos lbs médio e o tipo de reação após alta nos casos.	48
Gráfico 7	Distribuição do ML Flow (em cruces) e o tipo de reação após a alta nos casos.	48

Resumo

As reações hansênicas são fenômenos inflamatórios que ocorrem durante a evolução da hanseníase. Avaliar a carga bacilar e as características clínicas e laboratoriais bem como a evolução clínica dos indivíduos com episódios reacionais após o tratamento se faz necessário. Trata-se de um estudo analítico do tipo caso-controle, prospectivo e de caráter observacional. Foram comparados, clinicamente e laboratorialmente, os casos de reação hansênica após o tratamento de hanseníase com a PQT/MB com o grupo controle sem relato de reação após alta, pareados por ano/alta do tratamento com uma margem de ± 6 meses, para analisar a possível associação entre a reação hansênica após alta e a carga bacilar, utilizando o teste sorológico anti PGL-1/ML Flow (Glicolípide Fenólico 1/ Teste do Fluxo Lateral para *M. leprae*). O estudo foi realizado em dois serviços de referência em atendimento a pacientes portadores de hanseníase na cidade de Recife – Pernambuco – Brasil, onde participaram 208 pacientes multibacilares tratados com poliquimioterapia multibacilar (PQT/MB) tendo sido correlacionados à reação após alta com a carga bacilar através do teste sorológico anti PGL – 1 (ML Flow) além das variáveis: sexo, idade, forma clínica, índice baciloscópico Inicial (IBI), reação durante o tratamento, uso de corticóide, esquema terapêutico, grau de incapacidade e tipo de reação. A associação entre a reação após alta e a carga bacilar e as demais variáveis investigadas foram verificadas utilizando-se: cálculo do *odds ratios* (OR) pareado, intervalos de confiança (IC 95%) e valor de *p*. Foi observado no presente estudo que os resultados encontrados indicam que a reação após alta está estatisticamente associada à carga bacilar através da positividade da sorologia após alta (anti PGL – 1) (OR: 10,4), e com baciloscopia após alta (OR; 7,21) e o IBI > 2,0 além da associação com o sexo masculino (OR: 2,07), idade acima de 60 anos (OR: 0,26), com a forma clínica virchowiana (OR: 3,7), com a presença da reação hansênica durante o tratamento (OR: 4,33), a reação tipo 2 durante o tratamento (OR: 12,3) e o uso de corticóide. Foi realizada uma análise multivariada onde se observou que a magnitude dos “odds ratio” estimados não foi modificada, portanto existe uma associação entre carga bacilar (avaliada através do anti PGL-1) e a reação hansênica, independente da idade, forma clínica e a reação durante o tratamento. Avaliando conjuntamente os resultados, que apontam para a associação entre a reação após alta e a presença da carga bacilar através da positividade do anticorpo anti PGL – 1, bem como da baciloscopia, além de evidenciar marcadores clínicos e laboratoriais para a ocorrência da reação após alta, pode-se concluir que é fundamental que as equipes e serviços de saúde estejam preparados adequadamente para conduzir essas complicações, e devem estar alertas às situações após a cura clínica. No entanto, estudos futuros serão necessários para determinar quanto esses indivíduos apresentam risco de desenvolver recidiva.

Palavras chave: Hanseníase, Teste sorológico ML Flow, Reações hansênicas;

Abstract

The leprosy reactions are inflammatory phenomena which occur during the evolution of the leprosy. Evaluating the laboratorial characteristics as well as the clinical evolution of the individuals with reactional episodes, mainly after the treatment it is necessary or the clarification of its contribution with the relapse. It is an analytic study control-case type, prospective and of observation character. the cases of leprosy reaction were both clinically and laboratorially compared after the treatment of leprosy with the multidrug therapy (MDT/MB) with the control group without the mention of reaction after discharge, paired by year/discharge of the treatment range of about 6 months, in order to analyze the possible association between the leprosy reaction after discharge, and the bacilli charge, using the anti PGL-1 (ML Flow) serum test. The study was held in two different reference hospitals in Recife-Pernambuco-Brazil where 208 multibacillary patients treated with (MDT/MB) having been correlated to the reaction after discharge with the bacilli charge through the anti PGL-1 (ML Flow) test and the bacilloscopy, besides the variables: gender, age, clinical form, initial bacilloscopy index (IBI), reaction during the treatment, therapeutic scheme, degree of incapacity and type of reaction. The association between the reaction after discharge and bacilli charge and the other variables investigated were checked by using the following: calculation of the odds ratio (OR), confidence break (IC 95%) and value of *p*. It was observed that the results found show that the reaction after discharge is statistically associated to the bacilli charge through the positivity of the serum after discharge (anti PGL-1) (OR 10.4) and with bacilloscopy after discharge (OR 7.21), IBI > 2.0 (OR 21.93), besides the association with the male gender (OR 2.07) age up to 60 years old (OR 0.26), with the virchowiana clinical form (OR 3.7) with the presence of leprosy reaction during the treatment (OR 4.33) and the reaction 2-type during the treatment (OR 4.34)a multivaried analysis was performed where it was observed that the magnitude of the "odds ratio" wasn't modified. By evaluating the estimated results as a whole that lead to the association between the reaction after discharge and the presence of bacilli charge through the positivity of the antibody anti PGL-1, besides of clinical and laboratorial remarks for the occurrence of the reaction after discharge. It is possible to conclude that it is fundamental that the group and the health services are adequately prepared to conduct these episodes, and should be alert to the situations after the clinical cure. However, future studies will be necessary to determine when these individuals show risk of developing relapse.

Key words: Leprosy, ML Flow serologic test, Leprosy reactions.

1. Introdução

A reação na hanseníase é relatada desde a era pré-sulfônica¹. Após a introdução da poliquimioterapia, a cura mais efetiva, tornou-a um tema fundamental de pesquisa e para o programa de controle.

Esses episódios não estão incluídos no Sistema Nacional de Agravos Notificáveis (SINAN), por não serem considerados eventos infecciosos. Dessa forma, dados de reações hansênica após alta, oficiais, não existem, embora alguns trabalhos publicados evidenciem que entre os pacientes com hanseníase varia entre 15 e 60% e a maioria das formas da doença, possui potencial para apresentar reações²⁻⁵.

As reações são potencialmente responsáveis por perda funcional de nervos periféricos e agravantes das incapacidades. A relação entre o grau de incapacidade e os tipos de reação ainda não está bem clara. O maior tempo de evolução da enfermidade antes do diagnóstico e tratamento da doença parece está relacionado à maior frequência de incapacidades físicas. Por isso, faz-se necessário o diagnóstico precoce da doença e o início do tratamento com poliquimioterapia (PQT), assim como o reconhecimento dos estados reacionais e seu imediato tratamento, diminuindo desta forma, a incidência geral de deformidades⁶.

A ocorrência de manifestações reacionais tem importância uma vez que afeta a credibilidade na cura da doença e são fatores de confusão com a recidiva especialmente quando ocorrem após a alta da poliquimioterapia específica⁷.

Segundo a Área Técnica de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde (ATDS/MS), estudos realizados em centros de referência, têm mostrado que 27% dos pacientes apresentam reações após o término do tratamento⁸.

Vários fatores desencadeantes foram correlacionados às reações, por meio, em sua maioria, de observações clínicas mais do que por comprovações de estudos clínicos que são raros na literatura⁶.

A hanseníase é doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* que apresenta distintas características clínicas, bacteriológicas, imunológicas e histopatológicas que compõem o espectro da doença em diferentes formas clínicas e originaram várias classificações [Madri, (1953); Ridley-Jopling (1966); World Health Organization (WHO, 1988)]⁹⁻¹². A classificação de Madri individualiza quatro formas de apresentação da doença: Indeterminada (MHI), tuberculóide (MHT), dimorfa (MHD) e virchowiana (MHV)⁹. Sendo as duas primeiras consideradas paucibacilares e as duas últimas multibacilares pela WHO (1988)¹¹. Ridley-Jopling (1966) subdividiu a forma dimorfa em dimorfos tuberculóides (DT), dimorfos dimorfos (DD) e dimorfos virchowianas (DV)¹⁰. Exceto na forma indeterminada, as reações podem ocorrer em todas elas, embora com distribuição diferentes.

Os esquemas terapêuticos para tratamento dos pacientes multibacilares - a poliquimioterapia multibacilar - PQT/MB são padronizados pelo Ministério da Saúde (MS) e preconiza associação das drogas rifampicina, dapsona e clofazimina durante 12 meses, ou 24 meses naqueles pacientes com infiltração exuberante da pele e que apresentem pouca melhora com 12 doses em até 36 meses¹³.

Naafs¹⁴, em 1996, refere que a clofazimina, seja útil nas reações, agindo como antiinflamatório. Não observamos estudos na literatura abordando diferenças entre os pacientes hansenianos que fizeram uso da PQT/MB 12 ou 24 doses com relação à frequência, intensidade e aparecimento da reação após a alta nesses indivíduos, podendo existir diferenças nesses aspectos relacionados, uma vez que esses pacientes seriam expostos de maneira diferente aos quimioterápicos.

São dois os tipos fundamentais de reações hansênicas atualmente conhecidos¹⁵: A reação reversa (RR) ou reação tipo 1, relacionado com aumento da imunidade celular, que ocorre, principalmente, em pacientes com as formas dimorfas tuberculóides (DT), dimorfas dimorfas (DD) e dimorfas virchowianas (DV). O segundo tipo é, tradicionalmente, conhecido como eritema nodoso hansênico (ENH) ou episódio reacional tipo 2, que ocorre, basicamente, em pacientes das formas virchowianas (HV) e dimorfas – virchowianas (DV), relacionados com a exacerbação da imunidade humoral. Pode ocorrer, ainda, episódio reacional com dor e espessamento de troncos nervosos, sem associação a quadros cutâneos da reação tipo 1 ou tipo 2, que alguns autores consideram um terceiro tipo de reação e denominam Neurite Isolada¹⁶. Em pacientes com hanseníase dimorfa as reações tipo 1 e 2 podem ocorrer simultaneamente¹⁷.

Acredita-se que as reações sejam mediadas imunologicamente, mas os mecanismos responsáveis para cada tipo de reação permanecem pouco entendidos¹⁸, embora saibam-se que elas se seguem a fatores desencadeantes, tais como: infecções intercorrentes, vacinação, gravidez e puerpério, medicamentos iodados, estresse físico e emocional¹².

Não há um consenso quanto ao significado dessas reações, em especial quando ocorrem após a cura. Segundo Naafs¹⁹, em 1989, as reações reversas em pacientes tratados ocorrem pela sensibilização do sistema imune pelos antígenos liberados de bacilos mortos. Opromolla²⁰, em 1994, discorda dessa opinião, para ele os episódios reacionais que ocorrem após alta poderiam resultar da multiplicação de bacilos que não foram destruídos durante o tratamento. Esses poderiam permanecer inativos por longos períodos, e num certo momento, por fatores diversos ou mudanças imunológicas, começariam a multiplicar-se novamente. Se o número de

bacilos é baixo, o paciente evolui para cura, se esses encontram-se elevados e, a imunidade é incapaz de controlar a infecção, existe o risco de novos episódios reacionais, envolvimento neural com evolução das incapacidades, assim como a possibilidade de recidiva.

Com relação à reação tipo 2, sua fisiopatologia envolve liberação maciça de antígenos micobacterianos e, conseqüentemente, a formação de imunocomplexos que circulam pelo sangue periférico. Segundo Manandhar et al²¹, em 1999, eles geralmente estão relacionados com formas virchowianas e com alta carga bacilar ($IBI \geq 4$) e, uma vez ocorrendo após alta, poder-se-ia postular a hipótese que os mesmos também ocorram em decorrência da multiplicação bacilar após alta, uma vez que esses pacientes, sabidamente, apresentam imunidade específica deficitária contra o bacilo, ou seja, a resistência parcial ao *M. leprae* permite que, uma parcela de bacilos continue a proliferar, com aumento progressivo e geométrico da carga bacilar.

Em recente estudo caso-controle realizado por Brito⁷, em 2004, 310 pacientes hansenianos paucibacilares e multibacilares após alta do tratamento específico foram estudados, e foi verificado que os pacientes que apresentavam reação após alta (tipo 1 e tipo 2) tinham um risco de aproximadamente três vezes maior de serem retratados por recidiva do que aqueles que não apresentavam reação após a alta. A metodologia do estudo não possibilitou a conclusão se os pacientes foram retratados por confusão diagnóstica entre reação e recidiva, ou se os episódios reacionais, apesar de sua conhecida associação com os fenômenos imunológicos, contribuíram com a recidiva pela presença de carga bacilar. São necessários estudos com marcadores de carga bacilar para um melhor entendimento dessa associação.

No Brasil, a PQT foi implantada desde 1986 e a avaliação da eficácia da poliquimioterapia é medida pela ocorrência de recidivas. De acordo com Barros & Oliveira²², o melhor método para avaliar viabilidade bacilar é a técnica de inoculação em pata de camundongo²³, um método que além de oneroso, apresenta baixa sensibilidade devido a problemas técnicos como transporte da amostra em pouco tempo, demanda muito tempo e pode ser útil apenas em pacientes MB.

Entre os vários testes sorológicos desenvolvidos para detectar anticorpos específicos ao *M. leprae*, apenas dois foram considerados suficientemente específicos e reprodutíveis: os testes que utilizam o antígeno PGL - 1 e o epítipo de 35kd. Estes testes apresentam alta sensibilidade e especificidade na identificação de casos MB, detectando apenas 30% a 60% dos PB²². A mensuração dos anticorpos anti PGL - 1 tem sido proposta para classificar pacientes com doença clinicamente manifesta e para monitoramento do tratamento devido à correlação entre a positividade do teste e a carga bacilar^{24,25}.

O PGL-1 é um antígeno de superfície pertencente ao grupo dos antígenos frouxamente ligados, cuja extração é possível com solventes do tipo clorofórmio e metanol. Trata-se de um micosídeo específico da parede celular do *Mycobacterium leprae* e não apresenta reação cruzada com o *Mycobacterium tuberculosis* ou outras micobactérias²⁶ e que leva à formação de anticorpos das classes IgG e IgM. Os títulos de IgM correlacionam-se com a forma clínica e a atividade da doença¹⁵.

A elevação do número de anticorpos específicos (anti PGL-1) reflete a ativação da resposta humoral e acentuada carga bacilar, o que, segundo Lefford et al²⁷, em 1991, explica o fato de os maiores títulos de anticorpos serem observados nos casos multibacilares, decrescendo nos casos paucibacilares.

O antígeno PGL-1 parece conferir resistência à ação supressora dos macrófagos, através da inibição do mecanismo oxidativo desses, além de ser o responsável pela afinidade do *M. leprae* ao nervo periférico através da sua estrutura trissacarídica que se une á cadeia α_2 da lâmina basal na célula de Schwann²⁸.

A detecção do anti PGL - 1 poderá ser feita através da técnica ELISA e pelo Teste do Fluxo Lateral para *M. leprae* (ML Flow), que consiste em um método rápido, não requer nenhum equipamento especial, por não necessitar de refrigeração e nem centrifugação e de fácil execução.

A especificidade dessa reação através da técnica ELISA é de 98%, e a sensibilidade varia de 80% a 90% nos MB e de 30% a 60% nos PB e através da técnica ML Flow (IgM – Ac anti PGL-1) a sensibilidade para detecção de pacientes MB é de 97,4% a 85,1% e a especificidade 90,2% a 71,3%²⁵, quando comparados ao ELISA.

Associações têm sido feitas com anti PGL-1 e forma clínica da hanseníase, acompanhamento da terapêutica, soropositividade em contatos domiciliares e risco de adoecer, detecção de infecção subclínica e risco de recidiva^{25,29,30}, sendo encontradas poucas referências ao uso do PGL-1 e reação após alta na literatura consultada.

Visando obter dados que subsidiem marcadores clínicos e laboratoriais para a reação após alta, foi conduzido um estudo caso – controle para avaliar a associação da reação após alta com a carga bacilar em pacientes multibacilares.

2. Literatura

2.1 Episódios reacionais

Nos últimos 15 anos foram realizados estudos visando avaliar o comportamento da hanseníase tanto em indivíduos multibacilares como paucibacilares diante da poliquimioterapia^{6,31}. De modo geral essas análises avaliaram a evolução clínica e baciloscópica dos indivíduos e a incidência e características de episódios reacionais (tipo 1 – RR e tipo 2 - ENH) principalmente durante o tratamento, sendo raras análises da situação após a alta.

Atualmente o esquema disponível para tratamento da hanseníase - a poliquimioterapia – trouxe a perspectiva de cura para a doença em menor tempo, a possibilidade de eliminação da doença como problema de saúde pública e ampliou a atenção focada na ocorrência das reações hansênicas⁶.

Trata-se de um assunto de alta complexidade e poucos trabalhos abordam a história natural das reações e sua incidência, mesmo em países onde a doença mostra-se endêmica, como no Brasil. Apesar de poucos estudos epidemiológicos em especial em pacientes submetidos à PQT, todos vêm demonstrando a alta frequência das reações em diferentes áreas onde a hanseníase mostra-se endêmica como na Ásia, África e América do Sul^{6,32}.

Jopling³³, em 1970, classificou as reações em dois tipos fundamentais atualmente conhecidos: A reação reversa (RR) ou reação tipo 1 e o eritema nodoso hansênico (ENH) ou reação tipo 2.

2.1.1 Reação tipo 1 ou reação reversa (RR)

A reação tipo 1 (RR) envolve principalmente mecanismos da imunidade mediada por células, estando diretamente relacionados às citocinas presentes nos processos inflamatórios. Em sua grande maioria, tende a surgir precocemente durante o tratamento, entre o 2º e o 6º mês da PQT, podendo também acometer alguns pacientes antes de iniciar o tratamento, sendo muitas vezes o primeiro sinal de hanseníase a ser observado pelo paciente. Também pode surgir após o tratamento ter sido concluído com sucesso, sendo, às vezes, confundida com recidiva^{12,15}.

Ocorre com maior frequência nas formas dimorfas - tuberculóides, dimorfas - dimorfas e dimorfas - virchowianas (HD, DT e DV)¹³. A maioria das reações tipo 1 tem duração de semanas ou meses e, uma vez cessadas, podem mostrar melhora baciloscópica e mudança de padrão clínico, estrutural e por vezes imunológico (reação ao antígeno de Mitsuda) no sentido tuberculóide ou piora baciloscópica com os mesmos padrões modificados no sentido virchowiano. Em geral, as reações com o primeiro comportamento são mais intensas e designadas como reações reversas, termo primeiramente empregado por Wade³⁴, em 1955. Para o segundo tipo de comportamento emprega-se a denominação “downgrading” (descendente), em contraposição ao termo “upgrading” empregado para as reações reversas³⁴.

A patogenia das reações tipo 1 (RR) ainda é pouco esclarecida¹⁸. Jopling³⁵, em 1978 considerou como um tipo de reação de hipersensibilidade tardia (semelhante ao tipo IV de Gell-Coombs). Para esse autor os antígenos de bacilos

fragmentados reagem com linfócitos T, e isto se associa a uma rápida mudança na imunidade celular.

A participação dos linfócitos na reação tipo 1 (RR) é bem demonstrada na literatura, onde foram evidenciados níveis elevados nos testes de transformação linfocitária (LTT) e de inibição de migração de linfócitos (LIMT)^{36,37}. Essas alterações quantitativas no comportamento dos linfócitos indicam que a reação tipo 1 (RR) é provavelmente uma reação de hipersensibilidade retardada a antígenos bacilares com dano dos tecidos adjacentes³⁸.

Godal et al³⁶, em 1973, avaliaram vários parâmetros imunológicos em indivíduos dimorfos - tuberculóides (DT) que através de episódios reacionais se tornaram mais tuberculóides. Naqueles indivíduos houve aumento estatisticamente significativo dos valores de LTT, LIMT e, na maioria, a reação de Mitsuda foi positiva. Harboe³⁸, em 1993, postula que, em uma doença crônica causada por um parasita intracelular, a evolução estável, implica em um equilíbrio delicado entre antígenos disponíveis para a reação imune e a resposta do hospedeiro. A quebra desse equilíbrio pode induzir mudanças abruptas nas características clínicas dessas doenças.

Ridley & Radia³⁹, em 1981, estudaram as reações tipo 1 (“upgrading” e “downgrading”) em 12 indivíduos dimorfos, através da análise de biópsias que precederam à reação, durante a reação e após esta, descrevendo as alterações histopatológicas observadas. Em essência, nas reações “upgrading” há queda do índice baciloscópico (IB) e na biópsia pós-reacional o padrão histológico é mais tuberculóide. Na reação “downgrading” houve piora baciloscópica e a biópsia pós-reacional, quadro realmente dimorfo com alternância de padrão tuberculóide e “virchowiano”.

Esses autores fizeram algumas observações interessantes do ponto de vista patogênico³⁹. Segundo eles, os episódios de hipersensibilidade decorreriam de:

- ❖ Aumento do antígeno, devido à multiplicação bacteriana em um doente que retém algum grau de hipersensibilidade. A este propósito observaram que indivíduos considerados DT apresentaram no início da reação positividade bacteriológica, o que é raro neste subgrupo;
- ❖ Detecção de antígeno em local imunologicamente protegido;
- ❖ Melhora do desempenho imunológico do doente decorrente da ação terapêutica ou devido a fatores constitucionais³⁹.

Modlin et al⁴⁰, em 1988, referem que a reação tipo 1 (RR), parece estar associada a um aumento abrupto da resposta imune mediada por célula contra antígenos do *M. leprae* uma vez que na histopatologia observaram expansão do granuloma com presença de edema e um influxo de células CD4+ positivas, aumento do número de receptores para interleucina-2 (IL-2R), aumento da expressão de HLA-DR em células do infiltrado e em queratinócitos na epiderme evidenciando produção de IFN- λ .

Yamamura et al⁴¹, em 1992, usando a técnica da PCR, demonstraram que a expressão de mRNA das citocinas IL-1b, TNF-a, IL-2 e IFN- λ estava aumentada nas lesões, indicando um padrão típico de resposta Th1, enquanto outras citocinas do padrão Th2, como IL-4, IL-5 e IL-10 estavam reduzidas. Pela técnica de imunohistoquímica, foi demonstrada a presença das proteínas IFN- λ e TNF-a, associadas à detecção da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) no citoplasma dos macrófagos, determinando uma atividade macrofágica competente.

Goulart et al⁴², em 2004, sugerem que estudos adicionais seriam necessários para esclarecer os mecanismos das interações complexas entre as

citocinas e as células que contribuem para a defesa do hospedeiro. O entendimento de tais mecanismos poderá oferecer novas abordagens para identificar agonistas e/ou antagonistas para os efeitos pró- ou anti - inflamatórios e em quais circunstâncias sua utilização seria apropriada para intervenções imunológicas e/ou imuno-terapêuticas.

2.1.1.1 Quadro clínico da reação tipo 1 (RR)

Em geral, nos episódios de reação tipo 1 ou reação reversa (RR) não há comprometimento sistêmico e as manifestações são predominantemente localizadas. Ocorre em lesões pré-existentes que se apresentam intumescidas, edematosas e infiltradas. Novas lesões assemelhando - se às demais podem surgir em áreas adjacentes. Concomitante a essas alterações, pode ocorrer hiperestesia ou acentuação da parestesia sobre as lesões^{12,20}. Podem também apresentarem-se como máculas hipocrômicas⁴³.

Quadro grave e extenso pode ser acompanhado de febre baixa, indisposição e anorexia. O envolvimento cutâneo e neural varia entre discreto e grave. Nos quadros mais graves, há tendência a ulceração das lesões cutâneas, edema acentuado da face, mãos e pés, acometimento de maior número de nervos periféricos concomitante ao comprometimento da sensibilidade e da força muscular. A presença de placas cutâneas sobre áreas de tronco nervoso ou nas regiões perioculares confere maior gravidade à reação devido ao risco elevado de comprometimento neural¹².

2.1.2. Neurites

Existe a possibilidade de um quadro reacional surgir apenas com neurite isolada que deve ser suspeitada quando ocorrer:

- (1) Perda recente da função neural;
- (2) Dor ou intumescência de um ou mais nervos periféricos;
- (3) Intumescência do nervo sem perda da função.

O dano neural pode ocorrer ao longo de todo espectro da doença e, seja como fenômeno agudo ou crônico, pode resultar em incapacidade e seqüelas irreversíveis. A perda da função sensitivo-motora decorrente das neuropatias é uma das mais freqüentes e graves conseqüências da reação reversa. “Neurite silenciosa” pode ocorrer, com perda gradual ou súbita da função nervosa, sem outros sinais de reação reversa aguda^{12,44}.

Estudos conduzidos por Naafs et al¹⁴, em 1996, apontam para as bases moleculares e a resposta imune celular envolvidos na neuropatia e o possível desenvolvimento de incapacidades na hanseníase. Basicamente, esse mecanismo traduz o déficit de produção de mielina pelas células de Schwann infectadas e a sua destruição, causada por resposta imune do hospedeiro. Testes capazes de predizer o dano neural causado pelo sistema imune seriam úteis no monitoramento clínico dos pacientes, mesmo após tratamento⁴⁵.

2.1.3. Reação tipo 2 (ENH)

Reação tipo 2 ou reação tipo eritema nodoso hansênico (ENH), ocorre em pacientes multibacilares, principalmente DV e VV, e caracteriza uma reação inflamatória sistêmica, apresentando imunopatologia mais complexa. Pode ocorrer em pacientes não tratados embora o habitual seja em pacientes sob tratamento. Em alguns pacientes, essa reação inflamatória pode se tornar crônica e aparecer mesmo após o término do tratamento⁴⁵.

A fisiopatologia do ENH envolve liberação maciça de antígenos micobacterianos e conseqüentemente a formação de imunocomplexos que circulam pelo sangue periférico. Esses desencadeiam o episódio de ENH nos tecidos, ativação de complemento, desenvolvimento de inflamação local, migração de polimorfos nucleares para o sítio de resposta inflamatória e liberação local de enzimas responsáveis por lesões teciduais. Macrófagos e células T são ativados e os níveis de TNF α circulante se elevam durante os episódios de ENH. Concentrações elevadas de anticorpos contra frações antigênicas do *M. leprae*, como o anticorpo anti-PGL-1, são observadas nas formas com alta carga bacilar^{12,46}. Não há consenso sobre o envolvimento da imunidade celular neste tipo de reação, a despeito de ter sido demonstrado células imunocompetentes expressando receptores para IL-2 (IL-2R) e HLA-DR, nas lesões, um indicativo da presença de IFN- λ ^{40,47}.

Tem sido mostrado que, durante o ENH, há um aumento seletivo na expressão de mRNA de IL-6, IL-8 e IL-10 nas lesões, uma indicação de uma resposta do tipo Th2^{41,45}. Além disso, TNF- α e TGF-b1 estão presentes nos macrófagos das lesões nas reações ENH, bem como a presença da enzima óxido

nítrico sintase induzível (iNOS) nos neutrófilos⁴⁸. No soro de pacientes DV e VV com ENH, os níveis de TNF α e IL-1 também estão aumentados^{49,50}.

Em culturas de células de doentes de hanseníase e doadores sadios, tem sido mostrado que o PGL-1 estimula a produção de TGF- β ^{51,52}. Os níveis de TGF- β 1 em pacientes DV e VV, com reação ENH, foram cinco vezes maiores do que os encontrados em pacientes DD e DT com RR e 60 vezes maior do que os níveis encontrados em pacientes TT sem reação^{51,52}.

Esses resultados indicam que o TGF- β 1 pode ter diferentes papéis em hanseníase: mediando uma ação supressiva localmente associada com a presença de PGL-1, e induzindo efeitos pró-inflamatórios quando secretado sistemicamente por monócitos, dessa forma atuando como uma citocina modulatória na reação ENH, associada com a resposta imune Th2 nas formas multibacilares da hanseníase^{51,52}.

2.1.3.1 Quadro clínico da reação tipo 2 (ENH)

Sua manifestação clínica mais freqüente é o eritema nodoso hansênico (ENH). É uma reação inflamatória aguda e sistêmica que cursa com sinais clínicos característicos como nódulos eritematosos subcutâneos dolorosos que podem ulcerar, cursar com sinais de comprometimento sistêmico como febre, inflamação de linfonodos, neurites, envolvimento articular, testicular, ocular, edema de extremidades entre outros¹².

A intensidade varia entre casos discretos de ENH com lesões cutâneas pouco dolorosas, sem comprometimento do estado geral, a casos mais graves com formações de lesões vésico-bolhosas e pustulosas, lesões ulceradas e necróticas, concomitante à febre, mal-estar, cefaléia, náuseas e vômitos^{12,46}.

Além da pele e nervos, outros órgãos podem estar envolvidos: linfonodos, fígado, baço, peritônio, testículos, olhos, articulações, tendões, músculos e ossos. Pode haver febre, leucocitose, estimulação policlonal de anticorpos, queda do produto C3d do sistema complemento e presença de imunocomplexos nos tecidos, caracterizando uma síndrome por imunocomplexos⁴⁵.

2.1.4. Tratamento dos episódios reacionais

O tratamento da reação tipo 1 (RR) e a reação tipo 2 (ENH) para mulheres em idade fértil, há recomendações do emprego de corticosteróides na dose de 1 a 2mg/kg/dia até a regressão do quadro, quando então se inicia a redução progressiva do corticóide¹⁵. Em circunstâncias ideais, a dose, o período de manutenção e a velocidade de redução da terapêutica devem ser adotados baseando-se em avaliações padronizadas com testes para função motora e sensitiva¹². Na reação tipo 2 (ENH) a droga de escolha é a talidomida. Sua dosagem segue a padronização do Guia do Ministério da Saúde em 100-300mg/dia⁵³. Esta droga tem indicação precisa e está contra-indicada em mulheres em idade fértil, por seu efeito teratogênico⁵⁴.

Tanto a reação tipo 1 (RR) como a tipo 2 (ENH) após alta, podem persistir por vários anos, em especial a tipo 2 (ENH)⁵⁵. O uso continuado dessas drogas tem sido pouco associado aos episódios reacionais após a alta.

Para Penna⁵⁴, em 2002, a talidomida consiste num potente inibidor do $TNF\alpha$, além de reduzir a taxa de linfócitos CD4/CD8 e suprimir os mecanismos de fagocitose. Dentre os efeitos adversos além da teratogenicidade, a neuropatia periférica que é referida principalmente pela presença de sintomas sensitivos, às

vezes acompanhados por fraqueza proximal e podem agravar os sintomas neurais da hanseníase. A incidência tem sido estimada em menos de 1% na hanseníase em vários estudos retrospectivos, variando entre 21% a 50% em outras condições dermatológicas, sendo útil ressaltar a possível sobreposição de sintomas neuropáticos da própria doença⁵⁴.

Fatores tais como: irreversibilidade da neuropatia, dose, tempo de uso e a associação entre o uso da talidomida e a reação após alta ainda são inexistentes ou controversos na literatura.

Os vários efeitos adversos dos corticosteróides, são bem definidos na literatura. A associação entre o uso prolongado em pacientes com reação hansênica após alta e a possibilidade de promover a sobrevivência dos bacilos persistentes foi levantada por Shetty et al⁵⁶, em 2001, em um estudo em pacientes dimorfo-tuberculóides (DT), após poliquimioterapia, através de estudo anátomopatológico verificaram que 58,3% dos pacientes com quadro histológico compatível com reação, quando inoculado em pata de camundongo (técnica de Shepard²³, em 1960), apresentavam bacilos viáveis.

Sabe-se que a inibição do *Mycobacterium tuberculosis* pelo macrófago é severamente comprometido pelos corticosteróides *in vitro*. Entretanto não é conhecido se os corticosteróides poderiam afetar o crescimento do *M. leprae*, sendo necessários estudos futuros para avaliar melhor essa associação⁵⁷.

2.2 Avaliação da carga bacilar

A impossibilidade de cultivo do bacilo, além da permanência de seus fragmentos e eliminação muito lento nos tecidos infectados, dificultam a definição de parâmetros para avaliação da carga bacilar após alta e consequentemente da cura e recidiva na hanseníase. Descreve-se a seguir, as principais técnicas:

2.2.1 Baciloscopia

A baciloscopia é o exame complementar mais utilizado no diagnóstico da hanseníase. Colhe-se o raspado dérmico nas lesões suspeitas, nos lóbulos auriculares e nos cotovelos e os esfregaços são corados pelo método de Ziehl-Neelsen. Contam-se os bacilos observados nos campos microscópicos e o resultado é expresso conforme a escala logarítmica de Ridley, na forma quantitativa de índice baciloscópico (IB), que é a média dos índices dos locais coletados, numa escala que vai de 0 a 6+, mostrando-se negativo nos pacientes PB, indeterminados e tuberculóides, fortemente positiva na forma virchoviana e de resultados variáveis nas dimorfas¹⁵.

Pelo exame baciloscópico pode-se determinar o índice baciloscópico (IB), que representa a concentração total de bacilos íntegros, fragmentados ou em globias, e o índice morfológico (IM), que só expressa o percentual de bacilos íntegros (presumivelmente viáveis).

A técnica para realização da baciloscopia é relativamente simples, no entanto, apresenta problemas de natureza operacional para realização da coleta, coloração e leitura dos esfregaços. O resultado do IB está sujeito a numerosas variáveis que dificultam a sua padronização: profundidade do corte, quantidade de

tecido removido, tamanho e espessura do esfregaço⁶⁸. Em laboratório com padronização técnica e controle de qualidade adequado a mesma poderia ser considerada apropriada como padrão-ouro para diagnóstico principalmente em pacientes multibacilares^{69,70}.

O IM tem sido utilizado como um método para avaliar a eficácia do tratamento em trabalhos de pesquisa, caindo em desuso, na rotina clínica, pela sua limitada praticidade, uma vez que sua determinação consiste em verificar bacilos íntegros (possivelmente viáveis) baseado na uniformidade da coloração⁷¹. A correlação morfológica com a viabilidade é comprovada, pelo fato de que apenas os bacilos sólidos e uniformemente corados dão inóculos positivos experimentalmente⁷². O IM é baseado na contagem dos bacilos íntegros e fragmentados constituindo o percentual de bacilos íntegros, numa população de 100 a 200 *M. leprae* no total do esfregaço

Em um estudo realizado por Katoch et al⁷³, em 1989, o IM foi positivo em 59/68 exames com viabilidade bacilar ($IM \geq 1\%$ indicou viabilidade), resultando numa sensibilidade de 87% e 100% de especificidade.

Las Águas⁷⁴, em 1997, considera que o IM é mais importante que as técnicas sorológicas nos pacientes MB, para detecção precoce das recidivas e Assefa et al⁷⁵, em 2000, concluíram com base em seu estudo, que o declínio do IB, é o método mais apropriado para avaliar a eliminação do bacilo.

A técnica da avaliação do IM apesar de simples requer boa qualidade de corantes, microscópio, técnica de coloração e leitura, além da habilidade do examinador⁷⁶.

2.2.2 Sorologia - Anticorpo Anti PGL-1

A parede celular do *M. leprae* contém antígenos da resposta imune do hospedeiro, dentre eles o PGL-1 (glicolípido fenólico 1) que corresponde a cerca de 2% da massa total bacteriana, que estimula anticorpos IgM e avalia principalmente a resposta humoral do indivíduo estando relacionada à carga bacilar dos pacientes^{26,27,48}.

Os primeiros estudos sorológicos com o antígeno PGL-1, foram efetuados por Payne et al⁵⁸, em 1982, pela técnica de imunodifusão em gel, quando detectaram a presença de anticorpos específicos nos soros de doentes virchowianos. Diversos trabalhos publicados, utilizando o PGL-1 por meio da técnica *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) demonstraram que a produção de anticorpos anti PGL-1 tem relação com o espectro da hanseníase aumentando das formas paucibacilares – indeterminada e tuberculóide (5% a 34%), para multibacilares – dimorfas e virchowianas (85% a 100%)^{22,25,59}, guardando correlação significativa entre os níveis de anticorpos e o índice baciloscópico^{60,61}.

Bach et al⁶², em 1986, demonstraram que a sorologia poderia ser um método de seguimento clínico dos pacientes de hanseníase, pois os níveis dos anticorpos anti PGL-1 diminuem durante a administração do tratamento específico. Em estudos de 40 casos MB, Prakash et al⁶³, em 1993, encontraram declínio importante nos níveis de anti PGL-1 após seis meses da PQT. Nenhum caso com índice baciloscópico (IB) positivo sem níveis significantes de anti PGL-1-IgM foi identificado. Sendo o IB um parâmetro laboratorial que expressa a carga bacilar, sua correlação com os níveis de anticorpos anti PGL-1 em vários trabalhos, corrobora a expressão desse antígeno como marcador de carga bacilar^{60,61,64}.

Estudos sorológico utilizando a técnica ELISA e o antígeno dissacarídeo sintético, demonstram que a detecção de IgM anti PGL-1 no soro é útil nos doentes multibacilares, não auxiliando no diagnóstico dos doentes paucibacilares uma vez que esses geralmente são soronegativos^{29,65}.

Admite-se a utilidade da sorologia no diagnóstico precoce da recidiva. Três casos de recidiva, nos quais a elevação dos níveis de anti PGL-1 precedeu à positividade bacilos cópica⁶⁶.

Correlações têm sido feitas com o anti PGL-1 e as formas clínicas da hanseníase, acompanhamento da terapêutica, soropositividade em contatos domiciliares e risco de adoecer, detecção de infecção subclínica e risco de recidiva^{25,29,30}, sendo encontrado poucas referências ao uso do PGL-1 e reação após alta na literatura consultada.

O teste do Fluxo Lateral para *M. leprae* (ML Flow) é um teste imunocromatográfico, com o mesmo princípio da ELISA anti PGL-1, porém mais simples e rápido, que utiliza soro ou sangue total após punção digital. A concordância global do ML Flow com ELISA foi de 91% e Kappa de 0,77, quando foi usado sangue total, e Kappa de 0,70, quando realizado com soro²⁵.

Um anti PGL-1 positivo indica a presença de carga bacilar independente do tempo de evolução da doença⁶⁷ e poderia ser usado como um recurso adicional e relativamente simples para acompanhamento dos pacientes com reação após alta na tentativa de avaliar a associação desses fenômenos com a carga bacilar.

O conhecimento das informações referentes à caracterização clínico e laboratorial das reações hansênicas após alta é prioritário e contribui com impacto na melhoria da qualidade da rotina de atendimento médico, influenciando diretamente no indicador epidemiológico “grau de incapacidade”, possibilitando o diagnóstico precoce de reação e intervenção terapêutica adequada. Na vigência da ocorrência destas manifestações após alta, isto pode afetar a credibilidade na cura

3. Objetivos

3.1 Geral

- ❖ Verificar a associação entre a carga bacilar e reação hansênica após alta/PQT, através dos resultados do teste sorológico anti PGL-1 pela técnica denominada ML Flow em pacientes MB, acompanhados em unidade de referência para tratamento de hanseníase.

3.2 Específicos

- ❖ Analisar a carga bacilar através do índice baciloscópico (IB) antes do tratamento em pacientes MB que receberam alta da poliquimioterapia e comparar os valores entre os casos reacionais com os não reacionais;
- ❖ Identificar possíveis marcadores clínicos e laboratoriais para a reação após alta, nos pacientes multibacilares.

4. Casuística e Métodos

4.1. Desenho do estudo

Foi efetuado um estudo analítico do tipo caso-controle, prospectivo e de caráter observacional, quando foi comparado clínico e laboratorialmente os casos de reação hansênica após o tratamento de hanseníase com a PQT/MB com o grupo controle sem relato de reação após alta, pareados por ano/alta do tratamento com uma margem de ± 6 meses, para analisar a possível associação entre a reação hansênica após alta e a carga bacilar, utilizando o teste sorológico anti PGL-1, além da baciloscopia.

4.2. População alvo

Pacientes após alta com e sem reações, foram compostos pelos usuários que realizaram tratamento para hanseníase com esquema poliquimioterápico multibacilar acompanhados no Ambulatório de Hanseníase da Dermatologia do Centro Integrado de Saúde Amauri de Medeiros (CISAM) / Universidade de Pernambuco (UPE) e na Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), sendo essas unidades de referência para a cidade de Recife e para Estado de Pernambuco, capacitadas para conduzir as intercorrências após alta da terapêutica específica, oriundos da própria demanda ou encaminhados por outros serviços da rede pública.

4.3. Critérios de inclusão

A inclusão dos doentes baseou-se nos critérios:

- ❖ Pacientes classificados no diagnóstico inicial como multibacilares de acordo com a classificação de Madrid, 1953 em MHD e MHV, pacientes com IB >0; pacientes com mais de 5 lesões cutâneas que tenham sido tratados com PQT/MB padronizados pelo Ministério da Saúde em 12 ou 24 doses¹³;
- ❖ Pacientes (do grupo “caso”) com reação tipo 1 (RR) com ou sem neurite e/ou ENH com reação hansênica tipo 2 (ENH) com ou sem neurite e os portadores de neurite isolada.
- ❖ Critérios clínicos para o diagnóstico de reação tipo 1 (RR) foram o aparecimento de lesões novas ou pré-existentes eritemato-infiltradas com ou sem espessamento e dor em trajeto de nervos periféricos (neurite) acompanhados ou não de edema na mão, no pé, e na face. Ocasionalmente, ocorrências de lesões maculares hipocrômicas foram diagnosticadas como reação tipo 1 (RR). A reação tipo 2 (ENH), surgimento súbito de nódulos dolorosos e de coloração eritemato-violácea, podendo tornar-se vésico-bolhosas ou ulcerar, acompanhados ou não de febre e/ou neurite. O diagnóstico de neurite foi feito quando algum dos seguintes critérios foi observado:
 - Dor, espontânea ou á palpação, do nervo, acompanhada de espessamento do tronco neural;
 - Comprometimento sensitivo ou motor de aparecimento recente (< 6 meses de duração).

❖ Considerando a dificuldade no diagnóstico diferencial entre reação hansênica e recidiva, utilizamos os critérios clínicos e laboratoriais sugeridos pela Área Técnica de Dermatologia Sanitária (ATDS/MS). São suspeitos de recidiva os pacientes que apresentarem os sinais cutâneos e neurológicos e que não responderem ao tratamento com talidomida e ou corticosteróides nas doses e prazos recomendados (talidomida 100 a 300 mg/dia e prednisona 1-2 mg/kg/dia até regressão clínica do quadro e dose de manutenção por um período de dois meses). Para os critérios laboratoriais, se o exame baciloscópico apresentou bacilos íntegros ou se foi observado um aumento de dois *logs* em qualquer sítio, quando comparado com o exame da alta.

4.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes:

- ❖ Com tratamento incompleto ou irregular (menos de 12 doses em 18 meses ou 24 doses em 36 meses);
- ❖ Tratados anteriormente com monoterapia sulfônica.

4.5. Padronização das técnicas

No estudo foram empregados os seguintes métodos de diagnóstico:

- ❖ **Baciloscopia** - O *Mycobacterium leprae* é bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), que pode ser isolado de tecidos infectados. A técnica de coleta segundo normas nacionais consiste de pequena

incisão na pele feita com lâmina de bisturi (número 11 ou 15) nos seguintes locais: 02 lóbulos de orelhas, cotovelo e lesão (se existir); coloração de Ziehl-Neelsen e leitura pela escala logarítmica de Ridley, realizados no laboratório do CISAM/UPE;

- ❖ **Sorologia** - as reações do Teste de Fluxo Lateral para *Mycobacterium leprae* (ML Flow) foram realizadas com o kit ML Flow, que utiliza antígeno sintético NTP BSA, produzido pela KIT Biomedical Research (Koninklijk Instituut voor de Tropen - Instituto Real Tropical - Amsterdam, Holanda), foi aplicado em todos os pacientes e foi realizada a coleta de aproximadamente 5 microlitros de sangue da ponta do dedo indicador esquerdo através da introdução de uma lanceta nesse local, passando-se a empregar o protocolo de utilização do teste ML Flow (anexo I);
- ❖ O resultado foi considerado negativo na ausência de uma linha na zona de teste e presença de uma linha de controle. Já o resultado positivo foi interpretado pela presença de uma linha acentuada, a qual varia de +1 a + 4, na zona de teste e uma linha na zona de controle (vide anexo I).

4.6. Cálculo do tamanho da amostra

Foram estudados 208 pacientes, sendo 104 casos apresentando reação após alta e 104 controles, sem apresentarem reação após alta, pareados por ano/alta com uma margem de ± 6 meses para os casos e controles.

O cálculo do tamanho da amostra para os estudos caso-controle foi realizado a partir dos seguintes parâmetros:

- 1) Proporção de exposição entre os controles: a variável selecionada no estudo piloto para o cálculo do tamanho da amostra foi a positividade do teste ML flow após tratamento, assumindo-se em 50% a frequência de exposição entre os controles;
- 2) Magnitude da diferença de exposição entre os dois grupos: Estimada através da “odds ratio”. O odds ratio estimado foi de 2,0 no estudo piloto, ou seja, a frequência de exposição dos casos em relação aos controles é duas vezes maior;
- 3) Erro Alfa: representa a probabilidade de, em não havendo associação entre exposição e efeito, esta ser “falsamente” demonstrada. Com o valor de $\alpha = 0,05$, essa probabilidade é de 5% aceitável, portanto, para a maioria dos trabalhos científicos com essa metodologia;
- 4) “Power - determina o poder da amostra, isto é, a probabilidade de que a diferença entre os grupos, se presente, seja detectada. Estabeleceu-se um erro beta de 20% que corresponde a um Power de 80%.

O cálculo para estudo caso-controle pareado foi feito através de um estudo piloto, utilizando-se o programa estatístico Epi Info versão 6,04. O tamanho da amostra estimado foi de 85 pacientes em cada grupo, totalizando 170 indivíduos distribuídos entre casos e controles na proporção de 1:1. No estudo em questão foram incluídos 208 pacientes a fim de garantir boa margem de segurança no tamanho da amostra.

4.7. Coleta e análise dos dados

Os pacientes hansenianos multibacilares que procuraram as unidades de saúde anteriormente citadas após o término de tratamento com ou sem reação, foram examinados através do exame clínico dermatológico e neurológico de acordo com a rotina de procedimentos aos quais foram explicados, os objetivos do estudo. Os dados foram coletados através de um questionário, elaborado especificamente para essa pesquisa (anexo III), associados aos dados dos prontuários dos serviços de saúde onde os casos foram atendidos originariamente para coleta das informações durante o diagnóstico e o tratamento inicial.

O questionário acima citado compõe-se de três partes: a primeira abordando os dados de identificação, condições sócio-econômicas e de contatos, a segunda os dados acerca do diagnóstico e tratamento (dados do prontuário) e a terceira, os referentes aos dados na ocasião da pesquisa (caracterização do estado reacional e exames laboratoriais).

Todos os pacientes deste estudo foram submetidos ao atendimento médico especializado e realizaram os seguintes exames:

- 1) Exames baciloscópicos (procedimento de rotina para acompanhamento desses pacientes) que foram realizados no CISAM e validados em um centro de referência nacional (FIOCRUZ/RJ);
- 2) Teste sorológico (ML Flow para detecção do anti PGL-1) foi realizado por um observador “cego”, sem o prévio conhecimento do diagnóstico do paciente (se caso ou controle).

A associação entre a variável dependente e cada uma das variáveis independentes consideradas no estudo foi verificada utilizando-se: cálculo do *odds ratio* (OR) pareada, intervalo de confiança (IC 95%) e valor de *p*.

O nível de significância crítico, admitido para rejeição da hipótese nula, adotado em todo o tratamento estatístico foi de uma possibilidade máxima de erro de 5% (erro tipo I) ($p < 0,05\%$), quando encontradas as associações acima investigadas. Foi realizado o ajuste na análise multivariada pela regressão logística condicional. Essa técnica foi empregada devido à necessidade de lidar, simultaneamente, com muitas variáveis, controlando o efeito de cada fator pelos outros fatores estudados para verificar quais são independentes. Para a análise e construção dos gráficos, foi empregado o aplicativo EPI INFO, versão 6.04, o Stata, versão 8.2 e o EXCEL, versão 2007.

4.8 Considerações éticas

Os pacientes que participaram da pesquisa assinaram um termo de consentimento (anexo II) e foram esclarecidos dos riscos e benefícios além da confidencialidade do estudo, quando esses decidiram não participar desta pesquisa o seu acompanhamento não foi alterado.

O projeto teve a aprovação do Comitê de Ética da UFPE por meio de parecer N°. 252/2004 (anexo IV).

5. Resultados

5.1. Caracterização geral da amostra

Foram estudados 208 pacientes distribuídos igualmente entre casos e controles (proporção de 1:1) pareados por ano-alta da PQT/MB com uma margem de ± 6 meses para cada ano estudado (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de ano alta atendidos em unidades de referência - Recife/PE.

Ano alta	Reação após alta		Total
	Sim	Não	
	n	n	
1991 a 1993	02	02	04
1994 a 1996	04	06	10
1997 a 1998	11	08	19
1999 a 2001	27	28	55
2002 a 2004	40	42	82
2005 a 2006	20	18	38
Total	104	104	208

Na caracterização da amostra geral a maioria dos pacientes era do sexo masculino (65,87%) com uma média de idade de 41,08 anos (SD $\pm$ 16,81) e a maioria com nível de escolaridade de 1º grau (54,19%), com média de 46,47 meses (SD $\pm$ 34,73), após alta. O tempo de alta para o aparecimento da reação foi de 14,12 meses (SD $\pm$ 28,89), tendo a maioria apresentado reação nos 12 primeiros meses após a alta e 6,8% após 5 anos da alta. O tipo de reação após alta mais freqüente foi a reação tipo 2 (47,5%). (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos pacientes ex- hansenianos quanto à caracterização da amostra geral atendidos em duas unidades de referência da cidade de Recife/PE.

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	137	65,87
Feminino	71	34,13
Idade*		
0 – 35	84	40,78
> 35 – 60	94	45,63
> 60 anos	28	13,59
Escolaridade **		
Analfabeto/alfabetizado	24	11,82
1º grau	110	54,19
2º grau	52	25,62
3º grau	16	7,88
Tempo de alta para pesquisa***		
Até 2 anos	72	34,8
2 – 5 anos	80	38,6
> 5 anos	55	26,6
Tipo de reação****		
Reação 1	45	45,5
Reação 2	47	47,5
Neurite isolada	7	7,0
Tempo da alta para reação*****		
0 – 12 meses	81	78,7
>12 – 36 meses	10	9,7
> 36 – 60 meses	5	4,8
> 60 meses	7	6,8

* 2 pacientes sem informação

** 6 pacientes sem informação

*** 1 paciente sem informação

**** 5 pacientes (apenas os casos)

***** 5 pacientes sem informação

5.2 Variáveis potencialmente confundidoras ou biológicas

Em relação ao sexo, houve associação com a condição de reação após alta tendo o sexo masculino uma chance 2,07 vezes maior de apresentar a reação após alta ($p=0,025$). A distribuição por faixa etária mostrou que os pacientes com idade > 60 anos

apresentam aproximadamente uma chance 4 vezes menor de desenvolver a reação após alta que o grupo controle (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de reação após alta e sexo atendidos em duas unidades de referência da cidade do Recife/PE.

Sexo	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95 %)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Feminino	28	26,9	43	41,4	1**	-
Masculino	76	73,1	61	58,6	2,07	1,09 – 3,92
Total	104	100	104	100		(0,025)
*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (±6 meses)			** Referência			

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (± 6 meses)

** Referência

Tabela 4. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos por faixa etária e reação após alta atendidos na cidade do Recife/PE.

Faixa etária	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95 %) p
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
0 – 35 anos	48	47,1	36	34,6	1**	-
> 35 – 60 anos	46	45,1	48	46,1	0,65	0,35 – 1,22 (0,190)
>60	8	7,8	20	19,23	0,26	0,09 – 0,71 (0,009)
Total	102	100	104	100		

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (± 6 meses)

** Referência

2 pacientes sem informação

5.3 Variáveis referentes à associação entre a reação após alta e as características clínicas

Com relação à forma clínica, houve associação estatisticamente significativa ($OR = 3,7$) com a condição de reação após alta, os pacientes com a forma virchowiana tinham uma chance 3,7 vezes maior de desenvolver reação após alta do que os pacientes com a forma dimorfa.

Tabela 5. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos quanto à forma clínica e o reação após alta atendidos na cidade do Recife/PE.

Forma clínica	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95 %)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
MHD	58	56,3	86	82,7	1**	
MHV	45	43,7	17	16,3	3,7	1,84 – 7,44
Total	103	100	103	100		(0,00)

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (± 6 meses)

** Referência

2 pacientes sem informação

Verifica-se que, a distribuição foi equivalentes entre os esquemas PQT/MB 24 doses e 12 doses e não houve associação com a reação após alta ($OR = 0,26$).

Tabela 6. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de esquema terapêutico e o reação após alta atendidos em Recife/PE.

Esquema	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
PQT/MB 24 doses	51	50,0	44	42,7	1**	-
PQT/MB 12 doses	51	50,0	59	57,3	0,69	0,36 – 1,31
Total	102	100	103	100		(0,265)

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (± 6 meses)

** Referência

3 pacientes sem informação

Em relação à presença de reação durante o tratamento, dos pacientes estudados, 61,39% (124/208) tiveram reação durante tratamento. A associação entre a reação durante o tratamento e a reação após alta foi estatisticamente significativa ($p=0,00$), onde os pacientes que apresentaram reação durante o tratamento PQT/MB tinham chance 4,33 vezes maior de apresentarem a reação após a alta. (Tabela 7).

Tabela 7. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos quanto à condição de reação durante o tratamento e a reação após alta atendidos em Recife/PE.

Reação	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95 %)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Não	24	23,5	54	54,0	1**	-
Sim	78	76,5	46	46,0	4,33	1,88-7,88
Total	102	100,0	100	100,0		(0,00)

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (± 6 meses)

** Referência

6 pacientes sem informação

O tipo de reação predominante durante o tratamento entre os casos foi a tipo 2 (43,20%) seguida da reação tipo 1 (19,6%) e da neurite isolada (13,7%) no grupo controle predominou a reação tipo 1 (24%) seguida da neurite isolada e da reação tipo 2. Os pacientes com reação tipo 2 (ENH) durante o tratamento tinham uma chance 12,3 vezes maior de desenvolver a reação após alta do que os demais tipo de reação. (Tabela 8, gráfico 1).

Tabela 8. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos quanto à condição de tipo de reação durante o tratamento e o reação após alta atendidos em Recife/PE.

Tipo de Reação	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95%) (p)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Não teve reação	24	23,5	54	54,0	1**	
Neurite	14	13,7	14	14,0	2,25	0,85 – 5,97 (0,111)
Tipo 2	44	43,2	8	8,0	12,3	4,70 – 33,6 (0,000)
Tipo 1	20	19,6	24	24,0	1,88	0,82 – 4,32 (0,153)
Total	102	100,0	100	100		

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (± 6 meses)

** Referência

6 pacientes sem informação

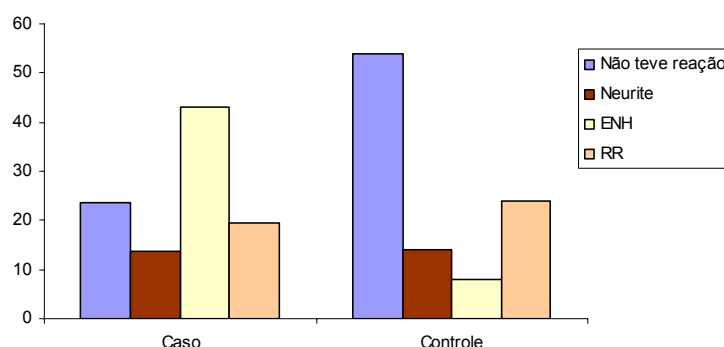


Gráfico 1. Distribuição dos casos e controles em relação ao tipo de reação durante o tratamento.

Os pacientes que fizeram uso de corticóide durante o tratamento tinham chance 3,43 vezes maior de apresentar a reação após alta que o grupo controle ($p=0,00$).

Tabela 9. Distribuição dos pacientes ex- hansenianos quanto à condição de uso de corticóide durante o tratamento e o reação após alta atendidos em Recife/PE.

Uso de corticóide	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Não	29	28,4	60	57,7	1**	
Sim	73	72,6	44	42,2	3,43	1,85 – 6,40 (0,000)
Total	102	100,0	104	100,0		

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (± 6 meses)

** Referência

2 pacientes sem informação

Com relação ao grau de incapacidade no momento da pesquisa 35.75% de todos os pacientes apresentavam incapacidade física e não houve associação significativa entre os grupos estudados ($p=0,60$).

Tabela 10. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos quanto à condição de grau de incapacidade após o tratamento e a reação após alta atendidos em Recife/PE.

Grau de incapacidade	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95%) p
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
0	66	64,1	67	64,4	1**	
1	14	13,6	15	14,4	0,93	(0,42-2,03) 0,863
2	16	15,5	18	17,3	0,90	(0,41-1,94) 0,79
Total	96	93,2	100	96,1		

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (± 6 meses)

** Referência

12 pacientes sem informação

5.4 Variáveis referentes à associação entre a reação após alta e a carga bacilar através dos resultados do teste sorológico ML Flow e baciloscopia.

A carga bacilar foi analisada em dois momentos do estudo através da baciloscopia: antes do tratamento (IBI) e no momento da pesquisa (após alta) e através da presença do anticorpo anti-PGL-1 pela técnica ML Flow apenas no momento da pesquisa (após alta).

Os Índices Baciloscópicos Iniciais (IBI) foram associados com a condição de reação após alta, uma vez que os pacientes que tinham IBI > 2,0 apresentavam chance maior de ter reação após alta que os controles ($p = 0,000$). Vide a distribuição e a variação dos índices Baciloscópicos (Tabela 11).

Tabela 11. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos por resultado da baciloscopia no início do tratamento e o reação após alta atendidos na cidade do Recife/PE.

IBI	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95%) <i>p</i>
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Negativo	5	6,0	34	39,1	1**	
0,1 – 2,0	32	38,5	39	44,8	7,73	(1,74 – 34,34) 0,007
>2,0	46	55,5	14	16,1	21,93	(4,67-102,93) 0,000
Total	83	100	87	100		

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (± 6 meses)

** Referência

38 pacientes sem informação

No momento da pesquisa os pacientes após alta da PQT com baciloscopia positiva apresentam chance 7,21 vezes maior de desenvolver reação após alta que o grupo controle ($p = 0,00$). Nesse estudo o Índice Morfológico (IM) foi avaliado e todos foram negativos (IM = 0) (dados não apresentados).

Tabela 12. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de baciloscopia no momento da pesquisa (após a alta da PQT) e o reação após alta atendidos em Recife/PE.

BAAR	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95 %)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Negativo	52	50,0	87	87,8	1**	
Positivo	52	50,0	12	12,2	7,21	(3,06-16,96)
						0,000
Total	104	100	99	100		

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (± 6 meses)

** Referência

**5 pacientes sem informação

Os pacientes com anti PGL-1 positivo (ML Flow) após alta da PQT apresentavam chance 10,40 vezes maior de desenvolver reação após alta ($p = 0,00$) que o grupo controle.

Tabela 13. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de sorologia (anti PGL-1/ML Flow) após a alta e o reação após alta atendidos em Recife/PE

ML FLOW	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95 %)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Negativo	22	21,2	69	66,4	1**	-
Positivo	82	78,8	35	33,6	10,4	(4,15 – 26,03)
						0,000
Total	104	100	104	100		

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (±6 meses)

** Referência

O grupo com resultado semi - quantitativo do anti PGL-1 ≥ 2 apresentavam risco maior de desenvolverem reação que o grupo controle (Tabela 14).

Tabela 14. Distribuição dos pacientes ex-hansenianos segundo condição de (anti PGL-1/ML Flow) categorizada em cruzes após a alta da PQT/MB e o reação após alta atendidos em Recife/PE.

ML FLOW	Reação após alta				OR*	IC _{OR} (95 %)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
0 e +1	44	42,31	96	92,31	1**	-
≥ 2+	60	57,69	8	7,69	27	(6,58-110,73)
						0,000
Total	104	100	104	100		

*OR pareado por ano-alta da PQT/MB (±6 meses)

** Referência

5.5. Análise multivariada

Na análise multivariada, o modelo de regressão logística condicional foi composto pelas variáveis que na análise univariada apresentaram $p \leq 0,20$. Avaliamos as variáveis agrupadas por blocos ajustadas entre si e pelo resultado do ML Flow. Os resultados indicam que a magnitude dos “odds ratio” estimados praticamente não foi modificado, sugerindo um efeito de confusão mínimo, se existente, entre as variáveis (Tabela 15).

Tabela 15. Análise multivariada pelo modelo de regressão logística condicional das variáveis sexo, idade, reação durante o tratamento, forma clínica, IBI e BAAR após alta controladas pelo ML Flow.

Variáveis do modelo	OR**	IC _{OR} (95 %)	p
Variáveis biológicas			
ML Flow			
Negativo	1*	-	-
Positivo	11,49	4,34 - 31,25	0,000
Idade			
0 – 35	1*	-	-
> 35 - 60	1,44	0,65 - 3,22	0,359
> 60 anos	0,20	0,06 – 0,68	0,011
Variáveis clínicas			
ML Flow			
Negativo	1*	-	-
Positivo	12,99	3,84 – 40,63	0,000
Reação (durante PQT)			
Não	1*	-	-
Sim	8,21	2,64 – 25,48	0,000
Forma clínica			
MHD	1*	-	-
MHV	2,94	1,01 – 8,50	0,046
Relacionadas carga bacilar			
ML Flow			
Negativo	1*	-	-
Positivo	5,55	1,75 – 20,00	0,004
BAAR pesq			
Negativo	1*	-	-
Positivo	2,94	0,88 – 10,00	0,080
IBI			
Negativo	1*	-	-
0,1 – 2,0	7,14	1,20 – 42,39	0,031
> 2,0	16,89	2,43 – 116,98	0,004

MHD – hanseníase dimorfa; MHV – hanseníase virchowiana; BAAR pesq – baciloscopia da pesquisa; BI – Índice Baciloscópico Inicial

**OR pareado por ano-alta da PQT/MB (± 6 meses)

5.6. Concordância entre a positividade do IB com a do anti PGL-1 através dos resultados do teste sorológico ML Flow e índice baciloscópico após alta.

O teste ML Flow apresentou maior frequência de positividade que o IB tanto nos casos como nos controles. Dos pacientes estudados 31,2% apresentavam positividade baciloscópica, e 56,3% apresentavam positividade para o anti PGL-1, distribuídos entre os casos e controles. De acordo com os critérios definidos por Landis & Koch, verificou-se concordância leve entre a positividade da baciloscopia no momento da pesquisa e a positividade do anti PGL-1 ($\kappa = 0,32$). Uma concordância estatisticamente significativa entre a positividade do ML Flow e da baciloscopia foi observada ($p < 0,000$).

Com relação aos índices baciloscópicos e o ML Flow em cruces (0, +1, +2, +3 e +4), observando-se o gráfico de dispersão, pacientes que apresentaram índice baciloscópico mais altos tiveram resultados do teste sorológico na categoria mais alta, assim como os que apresentaram índices baciloscópicos mais baixos tiveram resultados do teste sorológico na categoria mais baixa.

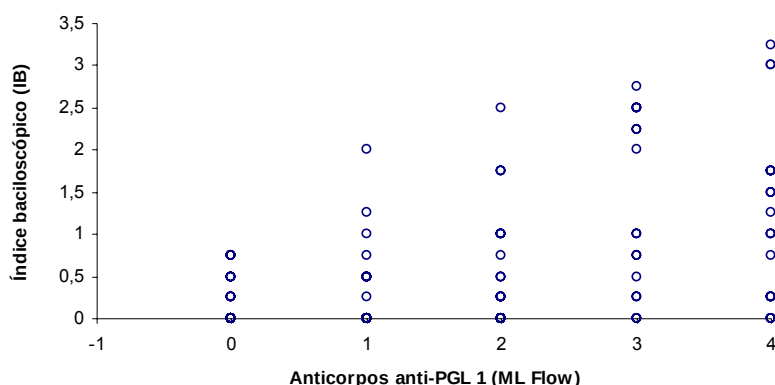


Gráfico 2. Gráfico de dispersão para as variáveis índice baciloscópico e anti-PGL-1

5.7. Relação entre a positividade do IB e do anti PGL-1 com o tempo de alta da PQT.

Na avaliação da carga bacilar através da baciloscopia na amostra geral (casos e controles), foi observada uma predominância de pacientes com maiores índices baciloscópicos até 24 meses após a alta com diminuição progressiva com o passar do tempo, no entanto nos pacientes com reação após alta, observa-se esse mesmo comportamento até os 24 meses, porém não se observa o decréscimo gradual nos períodos seguintes. (Gráfico 3).

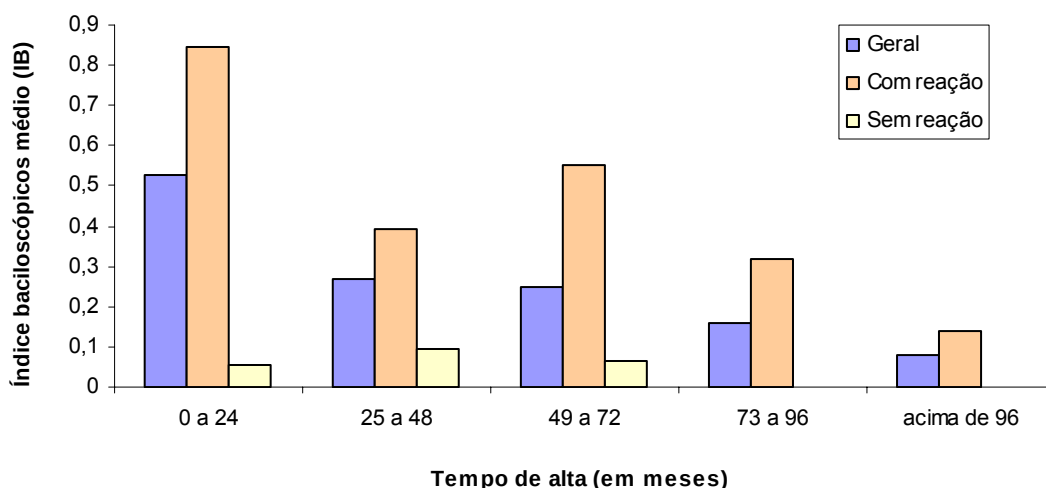


Gráfico 3. Distribuição dos IBs da última avaliação nos casos e controles/ por ano após alta.

Na avaliação da carga bacilar através do anti PGL – 1 (ML Flow em cruces) e o tempo de alta, observa-se nos controles, que menos de 20% dos pacientes tinham ML Flow $\geq +2$ e nos casos, observa-se que 45% a 70% dos pacientes permanece com ML Flow $\geq +2$, independentes dos intervalos de tempo de alta (Gráficos 4 e 5).

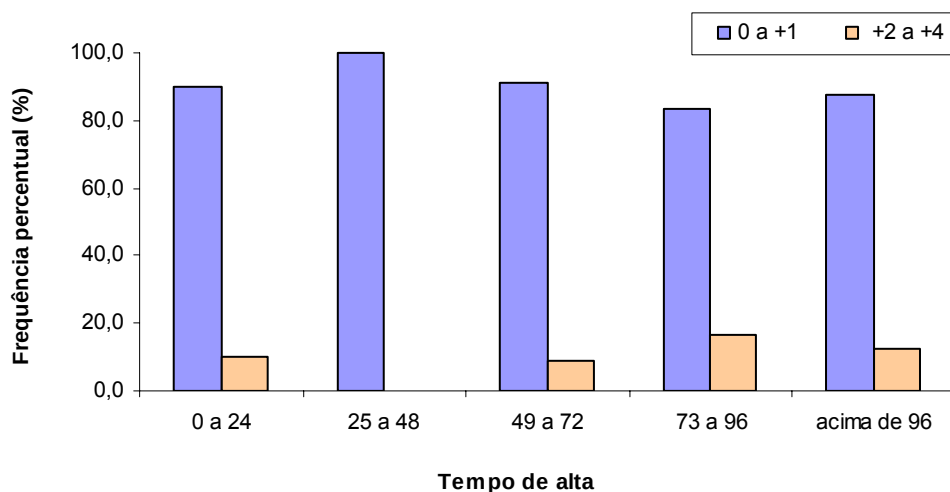


Gráfico 4 . Frequência dos níveis de anti PGL-1 nos controles por ano após alta.

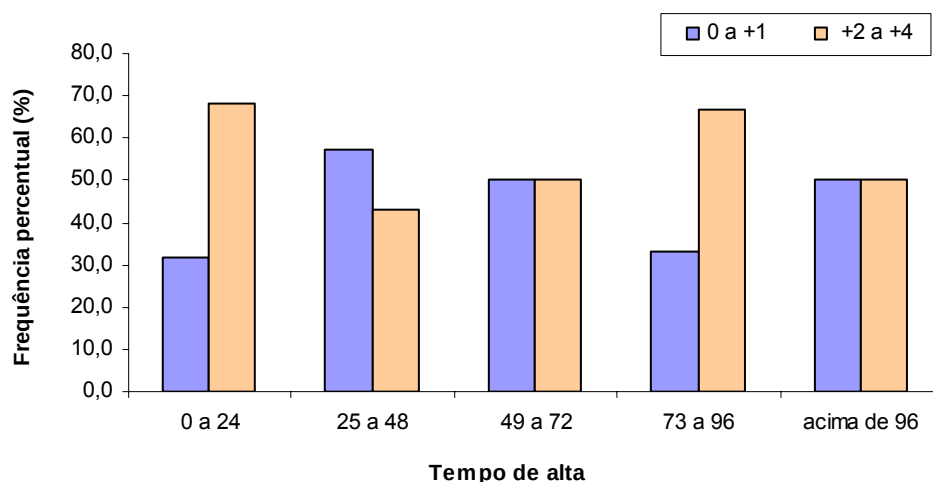


Gráfico 5. Frequência dos níveis de anti PGL-1 nos casos por ano após alta.

5.8. Relação entre a positividade do IB e do anti PGL-1 e a reação após a alta.

A relação entre os índices baciloscópicos (IBs) com o tipo de reação após alta (apenas nos casos), observa-se uma predominância de IBs mais altos nos pacientes com reação tipo 2 e na neurite isolada, estando esses índices menores na reação tipo 1.

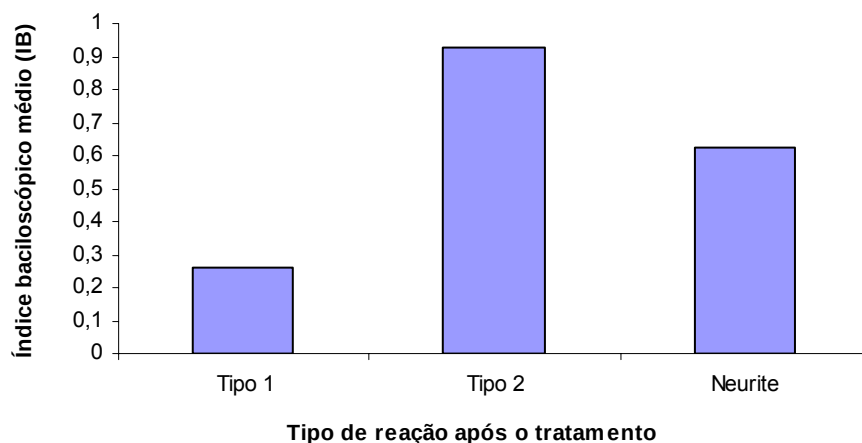


Gráfico 6. Distribuição dos IBs médio e o tipo de reação após alta nos casos.

A relação entre o anti PGL-1 (ML Flow em cruces) e o tipo de reação após alta, observa-se que o ML Flow $\geq +2$ predomina igualmente nos pacientes com reação tipo II e na neurite isolada e na reação tipo I predomina nos pacientes com ML Flow $\leq +1$.

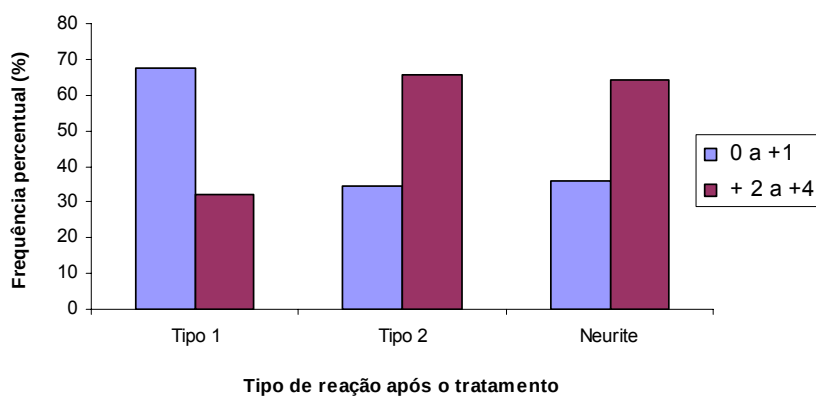


Gráfico 7. Distribuição do ML Flow (em cruces) e o tipo de reação após a alta nos casos.

6. Discussão

6.1 Características da população estudada e variáveis biológicas

Na caracterização da amostra geral, os pacientes apresentavam uma média de 46 meses após a alta e o tempo de alta para o aparecimento da reação foi de 14,12 meses, a maioria (78,7%) apresentou reação nos 12 primeiros meses após a alta e 6,8% após cinco anos.

Segundo a Área Técnica de Dermatologia Sanitária⁸, 27,3% das reações hansênicas ocorrem após alta por cura, sendo que 80,4% ocorreram no primeiro ano de seguimento, dados muito próximos dos resultados encontrados, o que sugere relação com a carga bacilar, uma vez que após o tratamento foram observados índices baciloscópicos mais altos que declinam gradativamente com o passar do tempo^{75, 77}.

Os resultados do estudo em questão indicam que os episódios reacionais podem estar relacionados com a quantidade de antígenos disponíveis nos tecidos, mesmo após a alta e, à medida que os antígenos vão sendo reabsorvidos, há redução do estímulo as reações de hipersensibilidade.

Acredita-se na necessidade de se atingir um limiar de carga antigênica para que a reação seja desencadeada⁷⁸. No presente estudo, a ocorrência da reação após os cinco anos (6,8%), poderia sugerir persistência bacilar com posterior multiplicação e desencadeamento desses episódios.

A média de idade nos pacientes após alta foi de 41 anos, faixa etária economicamente produtiva, resultados que ressaltam a importância do monitoramento desses pacientes, que permanecem por longos períodos limitados por esses episódios que normalmente são acompanhados de dores e sintomas gerais. O fato de indivíduos acima de 60 anos apresentarem menor chance de

desenvolver reação após alta ($p = 0,009$), poderia estar implicada a conhecida imunossupressão nessa população, uma vez que esses fenômenos estão intimamente relacionados aos fenômenos imunológicos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as outras faixas de idade acima de 60 anos quando comparadas com o nível de referência (0 – 35 anos).

Na análise das variáveis biológicas, foi observada associação estatisticamente significativa entre o sexo e a reação após alta. O sexo masculino esteve associado com a reação hansênica após alta, sendo em torno de duas vezes mais freqüente (OR= 2,07) que no feminino. Esses resultados não se mantiveram na análise multivariada.

Em comunidades onde as diferenças culturais são pequenas, não se encontra variação significativa da distribuição da hanseníase em relação ao sexo, no entanto, observamos na maioria dos estudos um discreto predomínio da hanseníase no sexo masculino⁷⁹⁻⁸³.

6.2. Variáveis referentes à associação entre a reação após alta e as características clínicas da hanseníase

Em relação às variáveis referentes à associação entre a reação após alta e as características clínicas da hanseníase, os resultados encontrados indicam que a forma virchowiana, a reação durante o tratamento, o ENH durante o tratamento, e o uso de corticóide durante a PQT/MB podem ser considerados como marcadores clínicos para a reação após alta.

No pólo “virchowiano”, existe exacerbação da imunidade humoral, no entanto, ela não é eficaz para destruir *M. leprae*⁴⁸. A permanência da grande

quantidade de antígenos nesses pacientes manteria por mais tempo as condições para o aparecimento das reações.

Na avaliação quanto ao tipo de reação durante o tratamento, foi observada um predomínio da reação tipo 1 (RR) nos controles (24%), chamando a atenção o fato da reação tipo 2 (ENH) ser um fator de risco para a reação após alta, onde os indivíduos com ENH durante o tratamento tinham chance aproximadamente 12 vezes maior de apresentarem a reação após alta (OR: 12,3).

O predomínio da reação tipo 1 (RR) nos controles durante o tratamento, e menos freqüente após alta, poderiam indicar que a RR, ocorrendo durante o tratamento seria um fator protetor para o aparecimento da reação após a alta, sendo provável nesse grupo de doentes, em que a imunidade mediada por células seja mais eficiente e com uma capacidade maior de reduzir os bacilos e torná-los menos reativos após alta.

Os pacientes que fizeram uso de corticóide durante o tratamento tinham chance 3,43 vezes maior de apresentar reação após alta que o grupo controle ($p=0,000$).

É discutível se o uso de corticóide em pacientes com hanseníase teria influência na imunidade desses indivíduos ocasionando mudanças no padrão clínico e estrutural, a exemplo da tuberculose. Shetty et al⁵⁶, 2001, discutem a possibilidade da sobrevivência dos bacilos em pacientes com reação após alta, observando a presença de bacilos viáveis pela inoculação, nesses indivíduos.

A inibição da função macrofágica e de células T pelos corticóides são mais relevantes nas doenças provocadas por micobactérias⁵⁷. Estudos relacionando a associação entre a patogênese das reações hansênicas, o uso de corticóide e a

recidiva, seriam importantes para definição de novos tratamentos e estratégias, diante dessas situações.

É importante ressaltar que a maioria dos pacientes que apresenta reação faz uso do corticóide, sendo esperada essa associação entre uso de corticóide e reação.

O grau de incapacidade avaliado após o tratamento, no momento da pesquisa, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados e observou-se que 35,7% de todos os pacientes apresentavam incapacidade física (grau 1 e 2). Esse percentual de incapacidade é considerado alto, no entanto deve ser lembrado que o local deste estudo trata-se de um serviço de referência, para onde são freqüentemente encaminhados casos de maior complexidade.

Um dos eventos que se atribui aos episódios reacionais é o risco potencial para as incapacidades, porém os dados obtidos neste trabalho foram durante a reação após alta e as seqüelas neurológicas geralmente ocorrem meses ou anos após a ocorrência desses fenômenos, sendo possivelmente um dos motivos que justifique a inexistência de diferenças estatisticamente significativa com relação ao grau de incapacidade entre os grupos estudados.

6.3. Variáveis referentes a associação entre à carga bacilar e a reação após a alta

Os resultados obtidos no presente estudo indicam que a reação após a alta está estatisticamente associada à carga bacilar avaliada através da positividade da sorologia (anti PGL-1 / ML Flow) (OR: 10,4), e da baciloscopia (OR; 7,21), ambas avaliadas após a alta e com o Índice Baciloscópico Inicial (IBI > 2,0) avaliado antes

do início da terapêutica específica. Resultados que se mantiveram na análise multivariada. (Tabela 15).

O $IBI > +2$ poderá ser um marcador laboratorial da reação após alta. Resultados similares foram observados em outros estudos onde evidenciaram esse índice como fator de risco para a reação após alta^{84,85}.

A observação da redução da carga bacilar com permanência da positividade da baciloscopia no momento da alta com os esquemas padronizados pela OMS e suas modificações foi constatada em ensaios clínicos em vários lugares do mundo, incluindo o Brasil^{8,77}. Dentre às recomendações do OMS, estão à dispensa do acompanhamento anual dos pacientes após PQT/OMS e a realização da baciloscopia no momento da alta, com base na assertiva de que o risco de recidiva é significativamente baixo nos esquemas poliquimioterápicos para hanseníase⁸.

Porém em estudos retrospectivos das primeiras coortes de pacientes MB submetidos à poliquimioterapia – PQT/OMS 24 doses fixas – no Brasil, foi avaliado o anticorpo anti PGL-1 através da técnica ELISA, em 165 pacientes, com média de 50 meses após-alta. O resultado demonstrou alto percentual de positividade para o anti PGL-1 e associação significativa com IB positivo. A maioria dos pacientes apresentava a forma virchowiana, sendo sugerido um grupo com maior risco de recidiva, caracterizado pelos seguintes fatores: forma virchowiana, IB positivo e anti PGL-1 com DO (densidade ótica) de 0,2 até 0,8⁷⁶. Esses resultados também foram apontados no presente estudo como fatores de risco para reação após alta, o que sugere que os episódios reacionais após alta apresentam fatores de risco em comum com a recidiva.

Poderíamos concluir baseados nos resultados desses estudos que os bacilos podem permanecer relativamente protegidos da ação imunocelular e da terapêutica, e em condições propícias, voltar a proliferar, estimulando a reatividade inflamatória e definindo recidivas ou reação ou até mesmo reação associado à recidiva após o tratamento, tendo fundamental importância na definição dessas situações a imunidade dos indivíduos.

Em estudos anteriores em períodos diferentes, foi observada a redução da carga bacilar com permanência da positividade baciloscópica no momento da alta da PQT^{80,86}. Estudo em pacientes MB submetidos a dois esquemas de PQT conduzido por Gallo et al⁴, em 1997, foi observada que há uma queda gradativa nas médias de IB nos casos avaliados tanto durante, como após a alta, e os episódios reacionais foram diagnosticado em 43% desses pacientes após a alta. O ENH foi mais freqüente e recorrente e foi observada queda gradativa de reação à medida que o *follow-up* aumentava. No entanto foram diagnosticados dois casos de recidiva confirmados pela inoculação e, em ambos, existia relato de ENH recorrente por mais de 3 anos. Esses pacientes tinham sido submetidos a um esquema terapêutico diferente da poliquimioterapia padrão e constituído por de RFM – 600mg + DDS – 100 mg diários por 3 meses seguidos de DDS – 100 mg auto administrados por 21 meses.

Qualquer que seja o esquema de tratamento, a exemplo do que ocorre na tuberculose, existe sempre a possibilidade de sobrevivência e viabilidade dos chamados bacilos persistentes, mesmo após a negatividade baciloscópica observada em esfregaços ou mesmo biópsias cutâneas⁸⁷.

Shetty et al⁵⁶, em 2001, estudando pacientes dimorfo-tuberculóides (DT), após poliquimioterapia, através de estudo anátomopatológico verificaram que 58,3%

dos pacientes com quadro histológico compatível com reação, quando inoculados em pata de camundongo (técnica de Shepard²³, em 1960), apresentavam bacilos viáveis. Esses achados indicam um acompanhamento especial nos pacientes que apresentam reação após alta, sendo discutida a possibilidade do uso do corticóide influenciar na sobrevivência de bacilos persistentes e a recidiva ser acompanhada dos fenômenos reacionais.

Cho et al⁸⁸, em 2001, avaliando os níveis de anticorpo anti PGL-1 antes e após a PQT, observaram que em relação ao anticorpo anti PGL-1 ocorreu redução em 50% após 2 anos do término da PQT.

É importante ressaltar que, apesar da redução do número de bacilos e a destruição dos mesmos pela poliquimioterapia, pode ocorrer liberação de frações antigênicas, especialmente o antígeno PGL-1, com produção de anticorpos, o que poderia explicar os resultados encontrados no seguimento após a alta neste estudo.

A presença de positividade desses anticorpos após alta deveria ser monitorada, principalmente em pacientes com reação após alta, uma vez que poderá refletir uma infecção presente e um fator de risco para um futuro desenvolvimento de recidivas, como observado por Wu et al⁸⁹, em 2002, em que o risco de recidiva em pacientes MB foi 6,7 vezes maior quando comparados com pacientes PB curados e que o risco cumulativo da recidiva entre os pacientes com anticorpo anti PGL - 1 positivo é de 13,7% comparados a 0,4% com soronegativos.

Baseado nos resultados obtidos nesse estudo, seria importante rever as recomendações da OMS, principalmente em unidades de referências para acompanhamento das intercorrências após a alta uma vez que a presença da carga bacilar após alta, através da baciloscopia e da sorologia, poderá ser um indicador da possibilidade de multiplicação de bacilos persistentes, podendo levar às reações e

incapacidades, assim como a recidiva.

Os dados apresentados sugerem que existe uma associação entre carga bacilar (avaliada através do anti PGL-1) e a reação hansênica após alta, confirmados pela análise multivariada, uma vez que essa associação foi independente da idade, forma clínica e a reação durante o tratamento.

6.4. Concordância entre as variáveis relacionadas à carga bacilar

O anti PGL-1 apresentou maior positividade que o IB, tantos nos casos como nos controles, provavelmente devido à maior sensibilidade dos testes sorológicos. Dos pacientes estudados 31,2% apresentavam positividade baciloscóica, e 56,3% apresentavam positividade para o anti PGL-1.

A correlação entre os índices baciloscópicos e o anti PGL-1 no momento do diagnóstico da hanseníase tem sido referida por vários autores, por diferentes metodologias^{25,60,61,88}. No entanto a correlação após alta foi pesquisada e não foi encontrada na literatura consultada.

Pönninghaus et al⁹⁰, em 1997, referem que o índice baciloscóico (IB) não reflete necessariamente a carga bacteriana total no corpo do doente. Pacientes podem apresentar IB baixo ou negativo, e o bacilo ser encontrado nos nervos e tecidos mais profundos que podem ser refletidos pela sorologia.

O fato do anti PGL-1 apresentar uma maior sensibilidade em relação à baciloscopia, após a alta, sugere que a sorologia parece ser um método mais apropriado para acompanhamento dos pacientes após alta no programa de controle da hanseníase.

6.5. Relação entre a baciloscopia e ML Flow com o tempo de alta.

Na avaliação da carga bacilar através da baciloscopia na amostra geral (casos e controles), foi observado que os pacientes com reação após alta, apresentam índices baciloscópicos mais altos que os controles, independentes do tempo de alta (Gráfico 3).

Na avaliação da carga bacilar através do anti PGL – 1 (ML Flow em cruzes) e o tempo de alta, observa-se que os pacientes com reação após alta, tinham ML Flow $\geq +2$, independente do tempo de alta, o que não se observa nos controles onde a maioria apresentavam ML Flow negativo ou +1 (Gráficos 4 e 5).

Verhagen et al⁹¹, em 1999, estudando a associação de antígenos do *M. leprae* (dentre os quais o anti PGL-1) com as reações hansênicas *in situ* em pacientes MB, através da técnica de imunohistoquímica, concluíram que a presença do antígeno está associada com os fenômenos imunológicos tais como RR e ENH, e que o PGL-1 permanece em macrófagos na derme profunda, nervos e linfonodos após o tratamento. Eles observaram altos títulos de anti PGL-1, anos após finalizar tratamento e ausência ou poucos bacilos no local (IB negativo ou +1).

Considerando-se a pele como um tecido imunocompetente, a presença do antígeno PGL -1 nesse sítio pode refletir uma resposta humoral e ter alguma ação contra o *M. leprae* nos tecidos, e dessa forma, manter por mais tempo anticorpos anti PGL – 1 e por menos tempo o bacilo, estando em concordância com os resultados obtidos neste trabalho (anti PGL – 1 > IB após a alta).

Outra possibilidade para esses resultados seria a maior rapidez da

eliminação dos bacilos na epiderme após a PQT, permanecendo em tecidos mais profundos (que dificulta sua visualização através da baciloscopia convencional) e refletindo sua presença através da sorologia.

6.6. Relação entre a baciloscopia e ML Flow com o tipo de reação após alta

A relação entre a presença do anti PGL-1 (ML Flow em cruzes) e os índices baciloscópicos (IBs) com o tipo de reação após alta (apenas nos casos) observa-se IBs mais altos e ML Flow $\geq +2$ nos pacientes com reação tipo 2, estando esses índices menores na reação tipo 1.

Assefa et al⁷⁵, em 2000, em um estudo de coorte realizado na Etiópia, avaliando o declínio do IB em pacientes multibacilares e com esquema PQT/OMS, 25% dos pacientes revisados apresentaram reação reversa (RR), observaram que o efeito da RR aumentou a rapidez da eliminação do bacilo e o efeito do ENH retardou a eliminação. Carsalade et al⁹², em 1997, em 44 pacientes multibacilares, observaram que 43% (19/44) apresentou RR e 41% (18/44) ENH, e o tempo de negativação da baciloscopia foi significativamente mais curto nos pacientes com RR e mais longa nos que tinham apresentados reação tipo ENH.

Esses estudos endossam os resultados obtidos nesse trabalho e indicam que as cargas bacilares permanecem mais altas nos indivíduos que apresentam ENH. Esse tipo de reação predomina nos pacientes com as formas dimorfas-virchowianas e virchowianas, que são indivíduos com deficiência da imunidade celular específica para a hanseníase e consequentemente favorecendo a permanência do bacilo nos tecidos.

6.7. Fatores associados às reações após alta e a recidiva

Analisando as variáveis que foram associadas à reação após alta, dentre elas, a forma clínica virchowiana, $IBI > 2$, anticorpo anti PGL-1 positivo e $ML\ Flow \geq 2$ e a positividade BAAR após alta, todas elas já foram também relacionadas com a recidiva^{76,88}, o que de certa forma indica que a reação após alta realmente poderia ser um fator de risco também para a recidiva como interroga Brito⁷, em 2004 ou que essas duas situações apresentam fatores de risco comuns.

A detecção de recidiva é de grande importância nos casos, especialmente após a PQT no tratamento da hanseníase, uma vez que poucos estudos envolvem seguimento dos doentes por longo período, existindo ainda muitas dúvidas no diagnóstico diferencial entre reação após alta e a recidiva.

Avaliar essa associação seria uma das propostas para continuar esse estudo, e como seguimento nesses doentes seria proposto à realização da inoculação no coxim da pata do camundongo²³, que seguida da multiplicação do *M. leprae*, consiste no melhor método para confirmação da recidiva e verificação de ocorrência de resistência medicamentosa e em que nível ocorreu.

É inegável a dificuldade da realização da inoculação no Brasil, tendo como único local que realiza é o instituto “Lauro de Souza Lima” em São Paulo, que de 1986 – 2005 (19 anos) só foram realizadas 534 inoculações e, dessas, 250 foram inconclusivas⁹³.

Mesmo existindo limitações, desde os aspectos operacionais peculiares a técnica, tais como a viabilização das amostras que necessitam de grande quantidade de inóculo ($IB > 2$), operacionalidade onerosa e resultados após vários

meses, faz-se necessário a difusão dessa técnica em outros locais do país, principalmente onde a hanseníase mostra-se endêmica.

O teste sorológico ML Flow para detecção do anticorpo anti PGL-1, é uma ferramenta simples e rápida que permite uma melhor classificação dos pacientes hansenianos para alocação nos esquemas PQT adequados evitando recidivas, e novos focos de infecção; é extremamente útil também para identificar grupos de maior risco de adoecer de formas MB entre os comunicantes⁴². O programa de controle da hanseníase deveria utilizar esse método em pacientes com potencial para desenvolver reação após alta com a perspectiva de subsidiar novas estratégias de prevenção e controle da endemia.

Apesar da associação entre reação após alta e a carga bacilar, é necessário ter cuidados ao ser interpretarmos estes resultados nestes indivíduos após PQT, uma vez que os mesmos podem não necessariamente refletir a presença de bacilos viáveis ou provenientes de uma multiplicação bacilar.

Outro ponto importante a destacar é que apesar dessas associações terem se mostrado estatisticamente significante isso não significa que ela seja verdadeira, podendo ser devido a *viés*, pela presença de variáveis de confusão ou papel do acaso. Vários cuidados foram tomados no planejamento, consecução e análise desse estudo para minimizá-las.

Com a intenção de evitar *viés* de informação na coleta de dados foi utilizado um único observador e criado um questionário específico para a pesquisa. Para evitar fator de confusão realizou-se o pareamento por ano-alta com margem de ± 6 meses, além da análise multivariada que evidenciou a existência da associação entre a carga bacilar através do ML Flow e a reação hansênica, independente do sexo, idade, forma clínica e reação durante o tratamento.

Ao se introduzir na análise multivariada ao mesmo tempo as variáveis clínicas: tipo de reação durante o tratamento e uso de corticóide durante o tratamento a associação das duas variáveis com a reação hansênica após alta deixou de ser estatisticamente significativa, e isso ocorreu provavelmente devido a multicolinearidade. Optou-se por manter no modelo final a reação durante o tratamento por corresponder a um menor valor de p .

Ao se dizer que a associação entre a variável reação após alta e as variáveis independentes: sexo masculino, idade acima de 60 anos, forma clínica virchowiana, reação durante o tratamento, ENH durante PQT, uso de corticóide, anticorpo anti PGL-1 e baciloscopia positivos após alta, ser estatisticamente significativa, é afirmar que a chance delas terem ocorrido devido a uma variação amostral é pequena ($p < 0,05$). A possibilidade de um erro tipo α (rejeitar a hipótese da não associação quando ela é verdadeira) é pequena, mas não pode ser excluída. Para se aceitar essas associações é preciso que outros estudos sejam desenvolvidos permitindo a confirmação desses achados e diminuindo essa possibilidade.

No presente estudo a associação estatisticamente significativa, entre a reação após PQT/MB com a carga bacilar, foi um achado que indicam duas possibilidades para o aparecimento desses fenômenos após a alta:

- a) Provavelmente após a PQT/MB, ocorram liberações de frações antigênicas, dentre as quais, o PGL-1, com capacidade de provocar as reações, ou;
- b) A presença de bacilos persistentes após o tratamento, podem se multiplicar, provocar reações, recidiva ou reações associadas à recidiva.

Avaliando conjuntamente os resultados, que apontam para a associação entre a reação após alta e a presença da carga bacilar através da positividade do anticorpo anti PGL- 1 bem como da baciloscopia, além de evidenciar marcadores clínicos e laboratoriais para a ocorrência da reação após alta, pode-se concluir que é fundamental que as equipes e serviços de saúde estejam preparados adequadamente para conduzir esses episódios, e devem estar alertas às situações após a cura clínica.

7. Conclusões

A reação após alta está associada à carga bacilar, demonstrada pela positividade da sorologia anti PGL – 1 pela técnica do ML Flow. Portanto existe uma associação entre carga bacilar e a reação hansênica, independente da idade, forma clínica e a reação durante o tratamento.

- ❖ O anti PGL- 1 poderá ser utilizado como um dos marcadores para reação após alta, nas formas MB, e, endossados por estudos futuros, poderá ser útil no monitoramento desse evento bem como sua possível evolução para a recidiva;
- ❖ A reação após alta está associada à carga bacilar, avaliada através da positividade da baciloscopia em esfregaços cutâneos após a alta e pelos índices baciloscópicos iniciais maior que 2 ($IBI > 2$);
- ❖ A idade acima de 60 anos, forma clínica virchowiana, reação durante o tratamento, principalmente o ENH, e o uso de corticóide, foram identificados como marcadores clínicos, e o $IBI > 2$, baciloscopia e sorologia positivos e ML FLow $\geq +2$ após alta, como marcadores laboratoriais para a reação após alta, nos pacientes multibacilares.

8. Considerações Finais

Métodos diagnósticos que possam quantificar a carga bacilar como a exemplo do estudo, o anticorpo anti PGL-1 através do teste ML Flow, e a baciloscopia em esfregaços cutâneos, em pacientes com reação após alta, possibilitará identificar grupos alvo para novas estratégias de tratamento, prevenção e seguimento. Estudos futuros serão necessários para determinar quanto esses indivíduos apresentam risco de desenvolver recidiva.



Referências

1. Trindade MAB. Evolução histológica de reativações da hanseníase durante ou após o tratamento. [Tese Doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1996.
2. Becx-Bleumink M, 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 Other Mycobact Dis.* 1992 Jun;60(2):173-84
3. Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. *Lepr Rev.* 1994 Sep;65(3):190-203.
4. Gallo MEN, Alvim MFS, Nery JA, Alburquerque ECA. Estudo Comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar – seguimento de 50.32 ± 19.62 e 39.70 ± 19.47 meses. *Hansen Int.* 1997 Jan; 22(1):5-14.
5. Nery JA, Vieira LM, de Matos HJ, Gallo ME, Sarno EN. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1998 Nov-Dec;40(6):363-70.
6. Nery JAC, Garcia CC, Wanzeller SHO, Sales AM, Gallo MEN, Vieira LMM. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais na hanseníase em pacientes submetidos à poliquimioterapia (PQT). *An Bras Dermatol.* 1999 Jan-Fev;74(1):27-33.
7. Brito MFM. O retratamento em hanseníase: Identificação dos fatores de risco – Um estudo caso-controle. [Dissertação Mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2004.

8. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia - CNDS. Guia de Controle da Hanseníase. 2ª ed. Brasília, 1994.
9. Congresso de Madrid. Classificação, Resolução Técnica, VI Congresso Internacional de Leprologia. Madrid. Int J Lepr. 1953. 21:504-16.
10. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1966 Jul-Sep;34(3):255-73.
11. World Health Organization. A guide to leprosy control. 2nd ed. Geneve. 1988.
12. Foss NT, Souza CS, Goulart IMB, Gonçalves HS, Virmond M. Hanseníase: episódios reacionais. Soc Bras Hansenologia e de Dermatologia – Projeto Diretrizes. 2003.
13. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1073/GM de 26 de setembro de 2000. Publicada no DOU. - 188-E-pg 18 – Seção 1 – 28 de setembro, 2000.
14. Naafs B. Bangkok Workshop on Leprosy Research. Treatment of reactions and nerve damage. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1996 Dec;64(4 Suppl):S21-8
15. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. Rev Soc Bras Med Tropical. 2003 Mai-Jun; 36(3):373-82.
16. Lienhardt C, Fine PE. Type 1 reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? Lepr Rev. 1994 Mar;65(1):9-33.
17. Clezy JKA. Simultaneous Type 1 and 2 reactions. Int J Lepr. 1984; 51:413.
18. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. Clin Microbiol Rev. 2006 Apr;19(2):338-81.
19. Naafs B. Reactions in leprosy. Biology Mycobacterium. 1989; 3: 360-402.
20. Opromolla DVA. Recidiva ou reação reversa: Hansen International. 1994 Jan; 19(1):10-16.

21. Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1999 Sep;67(3):270-8.
22. Barros RPC, Oliveira MLWR. Detecção de anticorpos específicos para o antígeno glicolípide fenólico-1 do *M. leprae* (anti PGL-1): aplicações e limitações. *An Bras Dermatol*. 2000; 75: 745-53.
23. Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot pads of mice. *J Exp Med*. 1960; 112: 445-64.
24. Bühner-Sékula S, Sarno E, Oskam L, Koop S, Wichers I, Nery JAC, et al. Use of ML dipstick as a tool to classify leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2000 Dec;68(4):456-63.
25. Bühner-Sékula S, Smits H, Gussenhoven G, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, et al. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Clin Microbiol*. 2003 May;41(5):1991-5.
26. Cho SN, Yanagihara DL, Hunter SW, Gelber RH, Brennan PJ. Serological specificity of phenolic glycolipid I from *Mycobacterium leprae* and use in serodiagnosis of leprosy. *Infect Immun*. 1983 Sep;41(3):1077-83.
27. Lefford MJ, Hunegnaw M, Siwik E. The value of IgM antibodies to PGL-I in the diagnosis of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1991 Sep;59(3):432-40.
28. Sampaio, SAP, Rivitti, EA. Hanseníse. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas; 2007. p.625-51.
29. Saad MHF, Medeiros MA, Gallo MEN, Fonseca LS. Use of anti PGL-1 antibody ELISA and the Mitsuda reaction in early diagnosis of leprosy. *Braz J Med Biol Res*. 1991; 24:801-5.

30. Soares DJ, Failbus S, Chalise Y, Kathet B. The role of IgM antiphospholipid-1 antibodies in assessing household contacts of leprosy patients in a low endemic area. *Lepr Rev.* 1994 Dec;65(4):300-4.
31. World Health Organization. The leprosy unit division of control of tropical diseases. WHO/CTD/LEP/94.1. Risk of relapse in leprosy. *Indian J Lepr.* 1995; 67:13-26.
32. Scollard DM, Smith T, Bhoopat L, Theetranont C, Rangdaeng S, Morens DM. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1994 Dec;62(4):559-67.
33. Jopling WH. Reactions in leprosy. *Lepr Rev.* 1970 Jan;41(1):62-3..]
34. Wade HW. A tuberculoid-like reaction in lepromatous leprosy; a reactional reversal phenomenon. *Int J Lepr.* 1955 Oct-Dec;23(4 Part 1):443-6.
35. Jopling WH, editor. Leprosy reactions (reactional states). *Handbook of leprosy.* 2^a ed. London: William Heinemann Medical Books; 1978. p.66-74.
36. Godal T, Myrvang B, Samuel DR, Ross WF, Lofgren M. Mechanism of "reactions" in borderline tuberculoid (BT) leprosy. A preliminary report. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1973;236(0):45-53.
37. Bjune G, Barnetson RS, Ridley DS, Kronvall G. Lymphocyte transformation test in leprosy; correlation of the response with inflammation of lesions. *Clin Exp Immunol.* 1976 Jul;25(1):85-94.
38. Harboe M. Overview of host-parasite relations. In: Hastings RC, editor. *Leprosy.* 2^a ed. New York: Churchill Livingstone; 1993. p.87-111.
39. Ridley DS, Radia KB. The histological course of reactions in borderline leprosy and their outcome. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1981 Dec;49(4):383-92.

40. Modlin RL, Melancon-Kaplan J, Young SMM, Pirmez C, Kino H, Convit J, et al. Learning from lesions: patterns of tissue inflammation in leprosy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Feb;85(4):1213-7.
41. Yamamura M, Wang XH, Ohmen JD, Uyemura K, Rea TH, Bloom BR, et al. Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. *J Immunol*. 1992 Aug 15;149(4):1470-5.
42. Goulart IMB, Marciano FM, Gonçalves MA, Souza DOB, Foss NT. Aplicação de testes sorológicos para detecção de anticorpos Anti-PGL1 em pacientes de hanseníase em seus comunicantes. In: II Simpósio Brasileiro de Hansenologia, 2004, Ribeirão Preto - SP. *Anais do II Simpósio Brasileiro de Hansenologia*. Ribeirão Preto - SP: Sociedade Brasileira de Hansenologia, 2004.
43. Costa APM, Leal JV, Ozório MAR, Motta RL, Hosken RA, Silva RC, et al. Surto reacional tipo maculoso em hanseníase dimorfa. In: *International Leprosy Congress*. Salvador. 2002; p.178.
44. Boletim Técnico. Recomendação da Comissão Médico-Social da ILEP - Nº 12, Nov 1997. Web site: www.ilep.org.uk.
45. Naafs B. Leprosy reactions. *New Knowledge. Trop Geogr Med*. 1994; 46:80-4.
46. Guerra JG, Penna GO, Castro LCM, Martelli CMT, Stefani MMA, Costa MB. Avaliação de série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e tratamento instituído nos serviços de saúde. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004; 35(5):384-90.
47. Sampaio EP, Sarno EN. Expression and cytokine secretion in the states of immune reactivation in leprosy. *Braz J Med Biol Res*. 1998 Jan;31(1):69-76.
48. Foss NT. Aspectos imunológicos da hanseníase. *Med Rib Pr*. 1997; 30:335-9.

49. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. Clin Exp Immunol. 1991 Apr;84(1):103-8.
50. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. J Exp Med. 1993 Jun 1;177(6):1675-80.
51. Goulart IMB. Produção de TGF-b1 por células mononucleares do sangue periférico de portadores de hanseníase e seu papel na regulação da resposta inflamatória. [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto-SP: Universidade de São Paulo; 1999.
52. Goulart IMB, Mineo JR, Foss NT. Production of transforming growth factor-beta 1 (TGF-b1) by blood monocytes from patients with different clinical forms of leprosy. Clin Exp Immunol. 2000; 122:330-4.
53. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o controle da hanseníase. Cadernos de Atenção Básica nº10. Série A. Normas e Manuais Técnicos; nº 111. 1ª Edição. Brasília. (DF), Brasil; 2002.
54. Penna GO. Hanseníase e o uso da talidomida no eritema nodoso hansênico: Perspectivas de pesquisa. [Tese Doutorado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2002.
55. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 2004 Jun;72(2):125-33.

56. Shetty VP, Wakade A, Antia NH. A high incidence of viable *Mycobacterium leprae* in post-MDT recurrent lesions in tuberculoid leprosy patients. *Lepr Rev.* 2001 Sep;72(3):337-44.
57. Rook GAW, Baker R. Cortisol metabolism, cortisol sensitivity and the pathogenesis of leprosy reactions. *Trop Med Int Health.* 1999; 4(7):493-8.
58. Payne SN, Draper P, Rees RJ. Serological activity of purified glycolipid from *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1982 Jun;50(2):220-1.
59. Yamashita JT, Maeda SM, Jabur R, Rotta O. Hanseníase: novos métodos e recursos diagnósticos. *An Bras Dermatol.* 1996;71(4):343-9.
60. Stefani MM, Martelli CM, Morais-Neto OL, Costa MB, Andrade AL. Assesment of anti PGL-1 as a prognostic marker of leprosy reaction. *Int J Other Mycobact Dis.* 1998; 66(3):356-64.
61. Lyon S. Estudo comparativo da carga bacilar em casos novos de hanseníase e o resultado do teste sorológico ML Flow. [Tese]. Minas Gerais: Faculdade de Medicina da UFMG; 2005.
62. Bach MA, Wallach D, Flaguel E. Antibodies to phenolic glycolipid-1 and to whole *Mycobacterium leprae* in leprosy patients: evolution during therapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1986 Jun;54(2):256-67.
63. Prakash K, Sehgal VN, Aggarwal R. Evaluation of phenolic glycolipid-I (PGL-I) antibody as a multidrug therapy (MDT) monitor. *J Dermatol.* 1993 Jan;20(1):16-20.
64. Cellona RV, Walsh GP, Fajardo TT Jr, Abalos RM, dela Cruz EC, Guido-Villahermosa L, et al. Cross-sectional assessment of ELISA reactivity in leprosy patients, contacts, and normal population using the semisynthetic antigen natural

- disaccharide octyl bovine serum albumin (ND-O-BSA) in Cebu, The Philippines. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993 Jun;61(2):192-8.
65. Cho SN, Fujiwara T, Hunter SW, Rea TH, Gelber RH, Brennan PJ. Use of an artificial antigen containing the 3,6-di-O-methyl-beta-D-glucopyranosyl epitope for the serodiagnosis of leprosy. *J Infect Dis.* 1984 Sep;150(3):311-22.
66. Chin-A-Lien RAM, Faber WR, van Rens MM, Leiker DI, Klatser PR. Follow-up of multibacillary leprosy patients using a PGL-1 based ELISA. Do increasing values after discontinuation of treatment indicate relapses? *Lepr Ver.*, 63:11-27, 1992.
67. Torella A, Solis RL, Perez E, Medina T, Kerguelen C, Olaya P. Anti *M. leprae* IgM antibody determination by ultramicroimmunoenzymatic for the diagnosis and monitoring leprosy. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 1998;40(3):22-27.
68. Brasil. Ministério da Saúde. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. Hanseníase – Atividades de Controle e Manual de Procedimentos. Brasília, 2001.
69. Porichha D. A plea to revive skin smear examination. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2001 Jun;69(2):116-9.
70. Norman G, Joseph G, Richard J. Validity of the WHO operational classification and value of other clinical signs in the classification of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2004 Sep;72(3):278-83.
71. Opromolla, DVA. Noções de Hansenologia. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000.
72. Shetty VP, Uplekar MW, 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(4):300-6.

73. Katoch VM, Katoch K, Ramanathan U, Sharma VD, Shivannavar CT, Datta AK, et al. Effect of chemotherapy on viability of *Mycobacterium leprae* as determined by ATP content, morphological index and FDA-EB fluorescent staining. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1989 Sep;57(3):615-21.
74. Las Aguas JT. Recaídas en Hanseniasis: Experiencia personal. *Hansen International*. 1997; 22(2):5-9.
75. Assefa A, Paul S, Ketsela D, Peter D. The pattern of decline in bacillary index after 2 years of WHO recommend multiple drug therapy: The AMFES cohort. *Leprosy Review*. 2000 V.7, p. 332-337.
76. Oliveira MLWDR. Cura da hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco. [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro;1996.
77. Gallo MEN, Nery JA, Albuquerque ECA, Signorelli M, Filho VFS. Hanseníase multibacilar: índices baciloscópico e viabilidade do *M. leprae* após 24 doses da PQT/OMS. *An Bras Dermatol*. 2000 Mai/Jun; 75(3):291-7.
78. Naafs B. Reactions in leprosy. *Biology Mycobacterium*. 1989; 3: 360-402.
79. Cunha MGS. Níveis de anti PGL-1 no soro de pacientes com hanseníase tratados com quinolona e poliquimioterapia [Tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo; 1998.
80. Gallo MEN. Poliquimioterapia com duração fixa em hanseníase multibacilar. [Tese Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz;1998.
81. Santaram V, Porricha D. Reaction cases treated at the Regional Leprosy Training and Reseach Institute, Aska, Orissa: a retrospective analysis. *Indian J Leprosy*. 2004; 76(4):310-20.
82. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet*. 2004 Apr; 363(9416):1209-19.

83. Hinrichsen SL, Pinheiro MRS, Jucá MB, Rolim H, Danda GJN, Danda DMR. Aspectos epidemiológicos da hanseníase na cidade de Recife, PE em 2002. *An Bras Dermatol*. Rio de Janeiro. 2004 jul/ago; 79(4):413-21.
84. Jamet P, Ji B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1995 Jun;63(2):195-201.
85. Rodrigues ALP, Almeida AP, Rodrigues BF, Pinheiro CA, Borges DS, Mendonça MLH, et al. Occurrence of late lepra reaction in leprosy patients: subsidies for implementation of a specific care program. *Hansen Int* 2000; 25:17-25.
86. Patty SR. Efficacy of different regimens in multibacillary leprosy. *Lepr Rev*. 1986;57 Suppl 3:265-71.
87. Ji B, Grosset JH. Recent advances in the chemotherapy of leprosy. *Lepr Rev*. 1990 Dec;61(4):313-29.
88. Cho S, Cellona RV, Villahermosa AG, Fajardo JrTT, Balagon MVF, Abalos RM, et al. Detection of phenolic glycolipi 1 of *Mycobacterium leprae* in sera from leprosy patients before and after sar of multidrug therapy. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunologi*. 2001Jan; 8(1):38-142.
89. Wu Q, Yin Y, Zhang L, Chen X, Yu Y, Li Z, et al. A study on a possibility of predicting early relapse in leprosy using a ND-O-BSA based ELISA. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2002 Mar;70(1):1-8.
90. Pönninghaus JM, Lienhart C, Lucas S, Fine PE & Sterne JA. Comparison of bacillary indexes in slit-skin smears, skin and nerve biopsies; a study from Malawi. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases*. 1997 65, 211-216.

91. Verhagen C, Faber W, Klaster P, Buffing A, Naafs B, Das P. Immunohistological analysis of in situ expression of mycobacterial antigens in skin lesions of leprosy patients across the histopathological spectrum. Association of Mycobacterial lipoarabinomannan (LAM) and Mycobacterium leprae phenolic glycolipid-I (PGL-I) with leprosy reactions. *Am J Pathol.* 1999 Jun;154(6):1793-804.
92. de Carsalade GY, Wallach D, Spindler E, Pennec J, Cottenot F, Flageul B. Daily multidrug therapy for leprosy; results of a fourteen-year experience. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1997 Mar;65(1):37-44.
93. Carreira BGS, Trino LM, Baptista IMFD, Weckwerth ACVB, Silva SMUR, Diório SM. Laboratório de hanseníase experimental do instituto “Lauro Souza Lima” – Bauru/SP: Estudo retrospectivo de 19 anos de pesquisa. *Hansen Int.* 2005; 30: 122.



ANEXO I

PROTOCOLO ML FLOW - SOROLOGIA ANTI PGL-1

1. Princípio:

O ML Flow é um teste imunológico de um só passo utilizando o ouro coloidal. O antígeno específico do *M.leprae* é imobilizado formando uma linha discreta numa membrana porosa de nitrocelulose localizada na zona de teste. O reagente de detecção consiste de partículas móveis de ouro coloidal vermelho rotuladas com IgM anti-humano e vem inserido dentro do dispositivo.

Uma amostra de sangue é colocada no receptáculo de amostras e é carregada com o fluido da amostra. O reagente de detecção se ligará aos anticorpos IgM na amostra, e juntos se moverão através da membrana porosa até a zona de teste. Se o anticorpo for específico à hanseníase, ele se ligará ao antígeno e uma linha vermelha aparecerá na zona de teste (resultado positivo). Se a amostra não contiver nenhum anticorpo IgM específico ao *M.leprae*, a amostra e o reagente de detecção passarão sobre a zona de teste e nenhuma linha aparecerá (resultado negativo). Com qualquer amostra, a linha de controle deverá aparecer na zona de controle. Esta banda de controle quando positiva, nos dará a segurança de que o conjugado ainda está ativo.

2. Procedimento padrão do teste:

- Remova o dispositivo de ML Flow do pacote e o coloque na mesa com a janela virada para cima.
- Pingue 5 µl de sangue total no suporte de papel do receptáculo redondo de amostras.
- Adicione 130 µl de líquido de tamponamento ao receptáculo redondo de amostras. Será possível visualizar uma cor movendo-se através das zonas de teste e controle. Isto demonstra que o teste está funcionando.
- Leia os resultados após 5 minutos.
- Os resultados mantêm-se estáveis por mais 15 minutos. Não execute leitura do teste após 20 minutos.

3. Interpretação dos resultados dos testes: (observar figura em anexo)

- Um resultado negativo é indicado pela ausência de uma linha na zona de teste e pela presença de uma linha na zona de controle.
- Um resultado positivo é indicado pela presença de duas linhas: uma linha definida na zona de teste e uma outra linha na zona de controle.



Negative



← control line

← test line

Positive

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Associação entre reação hansênica após tratamento (Poliquimioterapia Multibacilar - PQT/MB) e a carga bacilar através da detecção de anticorpos IgM (Imunoglobulina M) contra PGL-1 (Glicolípide Fenólico 1) do *Mycobacterium leprae*.

Este termo de consentimento pode ter palavras ou expressões que você não utiliza comumente. Caso alguma palavra ou frase não esteja clara solicitamos que peça explicações. Assim, pergunte se houver dúvidas.

Esta pesquisa será realizada no Centro de Saúde Amaury de Medeiros/CISAM/UPE e no hospital das clínicas da UFPE através da aplicação de formulários para coleta de informações clínicas e laboratoriais em prontuários, entrevista com os participantes para coleta de dados complementares sobre local de residência, história clínica de contato com hanseníase e outros aspectos que possam estar relacionados com a hanseníase e a realização de testes laboratoriais (exame de sangue - que consiste na coleta de 5µl de sangue da polpa digital) com o objetivo geral de detectar carga bacilar nos pacientes que foram tratados com esquemas poliquimioterápicos multibacilar para hanseníase. A baciloscopia será avaliada nesse estudo já faz parte dos procedimentos de rotina dessa unidade para acompanhamento desses pacientes.

RISCOS

Os riscos a que o participante está exposto neste estudo são dor, infecção, sangramento e manchas arroxeadas no local, que serão minimizado com uso de anestésico tópico local, cuidados de higiene na coleta e a pressão local após a coleta do sangue na polpa digital. As complicações que poderão ocorrer serão tratadas na própria unidade do estudo pela médica pesquisadora.

BENEFÍCIOS

Este estudo não trará nenhum benefício imediato para você. Entretanto, os resultados obtidos nesta pesquisa poderão contribuir para um melhor entendimento da hanseníase. Não haverá qualquer despesa para você e o seu tratamento não sofrerá qualquer alteração em decorrência dessa pesquisa. O seu tratamento continuará sendo acompanhado por médico especializado no CISAM.

CONFIDENCIALIDADE DO ESTUDO

O estudo adotou como base ética, a garantia do sigilo e da privacidade, quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Os relatórios e publicações resultantes dessa pesquisa conterão os resultados de forma sumariada e a identificação do paciente será mantida em sigilo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária. Os pacientes alvo desta pesquisa, estarão livres para interromper a qualquer momento. O seu tratamento não será alterado, caso você decida participar ou não desta pesquisa.

COMITÊ DE ÉTICA

Este projeto foi avaliado pelo Comitê de ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/CNS/Ministério da Saúde, Brasília).

Sendo assim, concordo em participar como voluntário não remunerado dessa pesquisa, estando ciente dos riscos e benefícios desses procedimentos para minha pessoa, conforme exposto acima.

Sei que tenho a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo para mim.

Visto que nada tenho contra a pesquisa, concordo em assinar o presente termo de consentimento.

Recife, _____, _____, _____ .

Voluntário

Assinatura

Pesquisador responsável

ANEXO III

PROTOCOLO DA PESQUISA

Título: Associação entre reação hansênica após tratamento (Poliquimioterapia Multibacilar - PQT/MB) e a carga bacilar através da detecção de anticorpos IgM (Imunoglobulina M) contra PGL-1 (Glicolípide Fenólico 1) do *Mycobacterium leprae*.

1. NOME: _____

NOME DA MÃE: _____

2. PRONTUÁRIO: _____

3. NÚMERO DO REGISTRO DA PESQUISA: _____

4. NPAR: []

5. GRUPO ☐ A - CASO; B – CONTROLE

6. UNIDADE [] 1. CISAM/UPE 2. HC/UFPE

7. ANO DE ALTA: -----/-----/-----

**DADOS GERAIS, SÓCIO-ECONÔMICOS E DE IDENTIFICAÇÃO**

8. Sexo [] 1. Masculino 2. Feminino		10. Data do início do tratamento ____/____/____.	11. Data da alta ____/____/____.
9. Qual a sua idade DN [][] Anos [][]			
Endereço: _____ 12. Cidade		Número [][][]	Apto [][][]
13. Bairro _____			
Telefone [][][] [][][][][][][][][][] Ramal [][][]			
CEP (Preenchido pelo coordenador) [][][][] - [][][][]		14. Profissão: [][][][][][][][]	15. Distrito [][][]
16. Qual é o curso mais elevado que frequentou, no qual concluiu pelo menos uma série? 1. Alfabetizado 5. Ensino médio ou 2º Grau 2. Analfabeto 6. Pré-vestibular 3. Ensino fundamental 1 (1ª a 4ª) 7. Superior – Graduação 4. Ensino Fundamental 2 (5ª a 8ª) 8. SI			

HISTÓRIA CLÍNICA NO PRIMEIRO TRATAMENTO (DADOS DO PRONTUÁRIO)

17. Forma clínica no tratamento inicial? 1. MHD ☐ 2. MHV 8. Não sabe informar 9. Inaplicável	18. Quanto tempo passou do início dos sintomas da hanseníase até o início do tratamento ? Caso a resposta seja 1, especificar quantos meses. 1. Até 01 ano 2. De 1 a 2 anos 3. De 2 a 5 anos 4. Acima de 5 anos Quantos ? : _____ 8. Não sabe informar 9. Inaplicável
19. Teve lesões cutâneas ? 1. Sim ☐ 2. Não (Siga para questão 21) 8. Não sabe informar 9. Inaplicável	20. Número de lesões cutâneas ? 1. De 1 a 5 lesões ☐ 2. Acima de 5 lesões Quantas ? : _____ 8. Não sabe informar 9. Inaplicável
21. Teve lesão de nervos? 1. Sim ☐ 2. Não 8. Não sabe informar 9. Inaplicável	22. Quantos troncos neurais afetados? 1. Apenas 1 tronco neural ☐ 2. Igual ou maior de 2 troncos 8. Não sabe informar 9. Inaplicável



23. Realizou Baciloscopia 1. sim [] 2. não 8. SI 9. NA	24. Qual foi o IBI ? [] 9. Inaplicável
25. Realizou Baciloscopia na ocasião da alta? [] 1. sim 2. Não 8. SI	26. Qual o IBF? [] 9. Inaplicável

26. Qual o esquema terapêutico? [] 1. PQT/MB 24 doses padrão 2. PQT/MB 24 alternativo 3. PQT/MB 12 doses padrão 4. PQT/MB 12 alternativo 5. Outros Qual ? : _____ 8. Não sabe informar 9. Inaplicável	27. Critério de alta do tratamento [] 1. Cura sem medicação para reação 2. Cura com medicação para reação 3. Alta por conclusão de tratamento 8. Sem informação 9. Inaplicável
28. Teve reação durante o tratamento? ☐ 1. Sim 2. Não (Siga para questão) 8. Não sabe informar 9. Inaplicável	29. Qual o tipo de reação? ☐ 1. Reação tipo 1(R1) 2. ENH 3. R1 + N 4. ENH + N 5. R1 e ENH 6. Apenas neurite 8. SI 9. NA
30. Quanto tempo em reação? - _____ meses 8. sem informação 9. Inaplicável	31. Qual a conduta da reação? 1. Prednisona 2. Talidomida [] 3. Prednisona e talidomida 4. Outros Quais? _____ 8. Sem informação 9. Inaplicável
32. Quanto tempo da Talidomida após a alta (meses) Tempo: _____ (meses) Dose média/dia: _____	33. Quando tempo de uso da prednisona? Tempo: _____ (meses) Dose média/dia: _____



34. Grau de incapacidade física atual [] 1. Grau 0 2. Grau 1 3. Grau 2 8. SI 9. NA		35. TEMPO ENTRE ALTA E O MOMENTO DA PESQUISA (EM MESES): _____.	
DADOS DO ATENDIMENTO ATUAL			
36. Quanto tempo do término do tratamento para o aparecimento dos sintomas após alta? _____ (meses)			
37. Atualmente o que está apresentando? 1. Sim 2. Não 3. Não informou (se resposta 2 ou 3 passe para a 45)			
37.1. lesão nova 	37.2.Reaparecimento das lesões antigas 	37.3 . Bolha 	37.4. Mácula
37.6. Nódulos 	37.7. Infiltração de face ou pavilhões 	37.8. Pápulas 	37.9. Dor e espessamento neural [] _____
		37.5. Lesões eritemato-infiltradas 	37.10. Outros _____
38. Se lesões cutâneas novas – quantas [] 1. Até cinco 2. > 5 lesões 8. Sem informação 9. Inaplicável		38. Se lesão neural – Quantos troncos neurais afetados [] 1. Apenas 01 tronco neural 2. Acima de 2 troncos 8. Sem informação 9. Inaplicável	
39. Qual o tipo de reação? [] 1. R1 2. ENH 3. R1 + N 4. ENH + N 5. . R1 + ENH 6 Apenas neurite 8.SI 9.NA		40. Qual a conduta? 1. Prednisona 2. Talidomida [] 3. Prednisona e talidomida 4. Outros Quais? _____ 8. Sem informação 9. Inaplicável	

**EXAME DE LABORATÓRIO****41. Realizou baciloscopia ?**

1. Sim
2. Não
8. Não sabe informar
9. Inaplicável

☐**42. Resultado da baciloscopia da pesquisa?**

1. Positiva

☐

2.

Negativa / / [IB] _____

8.SI

9.NA

43. Resultado do ML Flow? (Preenchido pelo coordenador)

1. Positiva

☐

2.Negativa / / _____ cruces

Entrevistador :

Assinatura