

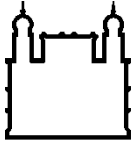
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Programa de Pós-Graduação Medicina Tropical

ESTADOS REACIONAIS DA HANSENÍASE EM PACIENTES MULTIBACILARES
COINFECTADOS PELO HIV: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
IMUNOPATOLÓGICAS.

PAULO SANTOS TORREÃO

Rio de Janeiro
Janeiro de 2020



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Paulo Santos Torreão

ESTADOS REACIONAIS DA HANSENÍASE EM PACIENTES MULTIBACILARES
COINFECTADOS PELO HIV: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
IMUNOPATOLÓGICAS.

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

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

RIO DE JANEIRO
Janeiro de 2020

Torreao, Paulo Santos.

Estados reacionais da hanseníase em pacientes multibacilares coinfectados pelo HIV: características clínicas e imunopatológicas. / Paulo Santos Torreao. - Rio de Janeiro, 2020.

58 f.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2020.

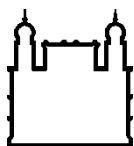
Orientadora: Euzenir Nunes Sarno.

Co-orientador: Jose Augusto da Costa Nery.

Bibliografia: f. 50-53

1. Hanseníase. 2. HIV. 3. Reações Hansênicas. 4. Estados Reacionais. 5. Multibacilar. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca de Manguinhos/ICICT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: Paulo Santos Torreão

**ESTADOS REACIONAIS DA HANSENÍASE EM PACIENTES MULTIBACILARES
COINFECTADOS PELO HIV: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
IMUNOPATOLÓGICAS.**

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

Aprovada em: 16/01/2020

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa - Presidente (Fundação Oswaldo Cruz)
Prof. Dra. Sandra Maria Barbosa Durães (Universidade Federal Fluminense)
Prof. Dra. Ximena Illarramendi (Fundação Oswaldo Cruz)
Prof. Dr. Vinicius Martins de Menezes (Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro)
Prof. Dra. Carmen Beatriz W. G. Gripp (Fundação Oswaldo Cruz)

Rio de Janeiro, 16 de Janeiro de 2020

Dedico esta dissertação à população aqui estudada, tão negligenciada de cuidados e atenção. Gostaria de contribuir com meu trabalho para amenizar o abismo entre a oferta de saúde e a necessidade desses indivíduos. Espero poder ajudá-los de alguma forma, e retribuir minimamente tudo que aprendi com eles.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os colegas envolvidos direta e indiretamente, que em diversos momentos me ampararam, opinaram e me encorajaram para seguir em frente. Ninguém constrói um bom trabalho só, e certamente há contribuições de muitos por toda parte.

Professores Euzenir, José Augusto, Vinicius, os pilares onde todo trabalho se apoia estão fundamentados em vocês. Obrigado!

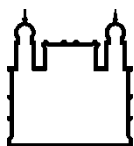
Minha Família, é claro, vendo tudo de perto e dando apoio em cada passo desta viagem.

Para os religiosos Deus, e para os céticos o acaso. Sem Ele as coincidências mágicas que conspiraram para que os acontecimentos se encaixassem no local e hora certa certamente não teriam ocorrido. Obrigado por guiar meus passos.

À Fundação Oswaldo Cruz que me forneceu apoio técnico e teórico para a concretização do projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

A vida não é uma pergunta a ser respondida. É um mistério a ser vivido.
Atribuído ao Sidarta Gautama



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

ESTADOS REACIONAIS DA HANSENÍASE EM PACIENTES MULTIBACILARES COINFECTADOS PELO HIV: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMUNOPATOLÓGICAS.

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Paulo Santos Torreão

Resumo: A hanseníase é um importante agravo na saúde pública pela infectividade do agente etiológico e pelo grande potencial de lesões neurais. O vírus da imunodeficiência humana tem grande impacto na saúde coletiva pela morbimortalidade, e pelos altos custos envolvidos no tratamento. Já foi demonstrado que a infecção pelo HIV modifica o curso clínico da hanseníase. Entretanto, dados a respeito das particularidades da coinfeção HIV/*M. leprae* em multibacilares são escassos, e foram melhor explorados no presente trabalho.

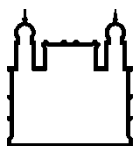
Objetivo: Avaliar o efeito da infecção pelo HIV e/ou o seu tratamento no curso das reações hansênicas em pessoas acometidas por hanseníase forma MB.

Metodologia: Trata-se de uma série de casos, com análise de 28 prontuários de indivíduos com hanseníase MB coinfectados pelo HIV acompanhados entre 1998 e 2019 no Ambulatório Souza Araújo da Fiocruz. Critérios de inclusão: idade \geq 18 anos, IB $>$ 0, e infecção pelo HIV. Critérios de exclusão: diagnóstico de HIV após manifestação da hanseníase ou outra imunodeficiência.

Resultados: Foi observado que frequência de reações é alta ($>$ 90%), ocorrendo principalmente nos primeiros 6 meses de tratamento. RT1 foi a mais diagnosticada, mesmo em MB. A recorrência de reação também foi frequente, com repetição do tipo anterior. A neurite foi mais frequente naqueles com RT1, acometendo quase metade desses.

Altos valores de IB, tanto admissional quanto no momento da reação, e altos valores de ILB no momento da reação foram mais frequentes naqueles com RT2 (todos com p-valor $<$ 0,05). Formas clínicas próximas ao polo lepromatoso tiveram IB mais altos (p-valor $<$ 0,05). O teste da Lepromina foi fortemente positivo em um paciente *borderline* lepromatoso, denotando instabilidade imunológica. Altos valores de CD4 no período da reação estavam associados à RT2 (p-valor $<$ 0,05). Valores de CV no período da reação e a TAR não mostraram essa associação.

Conclusão: A manifestação da hanseníase forma MB acompanhada da infecção pelo HIV tem um curso diferente dos casos PB coinfectados com HIV, e diferente também dos MB sem comorbidades. Há grande aumento da frequência de reações, as quais parecem estar associadas com o estado imune e com a carga bacilar do paciente. A endemicidade da hanseníase e a prevalência do HIV enfatizam a importância de monitorar esta coinfeção.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

REACTIONAL STATES OF MULTIBACILLARY LEPROSY PATIENTS COINFECTED WITH HIV: CLINICAL AND IMMUNOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS.

ABSTRACT

Master's Degree Dissertation in Tropical Medicine

Paulo Santos Torreão

Resume: Leprosy is an important public health problem due to the infectivity of the etiologic agent and the great potential for neural injuries. The human immunodeficiency virus has a major impact on public health due to morbidity and mortality, as well as the high costs involved in treatment. HIV infection has been shown to modify the clinical course of leprosy. However, data regarding the particularities of HIV / *Micobaterium leprae* coinfection in MB are scarce, and have been well explored in the present study.

Objective: To evaluate the effect of HIV infection and / or its treatment on the course of leprosy reactions in people affected by leprosy MB form.

Methodology: This is a case series, with analysis of 28 medical records of individuals with MB leprosy coinfecting by HIV followed between 1998 and 2019 at the Souza Araújo Outpatient Clinic of Fiocruz. Inclusion criteria: age ≥ 18 years old, BI > 0 , and HIV infection. Exclusion criteria: HIV diagnosis after leprosy or other immunodeficiency.

Results: It was observed that the frequency of reactions is high ($> 90\%$), occurring mainly in the first 6 months of treatment. T1R was the most diagnosed, even in MB. Reaction recurrence is also frequent, with repetition of the previous type. Neuritis was more frequent in those with T1R, affecting almost half of them.

High values of BI, both at admission and at the time of reaction, and high values of ILB at the time of reaction were more frequent in those with T2R (all of those with p-value < 0.05). Clinical forms close to the lepromatous pole had higher BI (p-value < 0.05). The Lepromine test was strongly positive in a lepromatous borderline patient, showing immunological instability. High CD4 values in the reaction period were associated with T2R (p-value < 0.05). Values of CV in the reaction period and antiviral therapy did not show this association.

Conclusion: The manifestation of leprosy in the MB form accompanied by HIV infection has a different course from PB cases co-infected with HIV, and also different from MB without comorbidities. There is a great increase in the frequency of reactions, which seem to be associated with the patient's immune status and bacillary load. The endemicity of leprosy and the prevalence of HIV emphasize the importance of monitoring this co-infection.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos gerais	1
1.2	Justificativa	2
1.3	Revisão da literatura:	4
1.3.1	Classificação da forma clínica de hanseníase:	4
1.3.2	Classificação operacional:	6
1.3.3	Teste da Lepromina	6
1.3.4	Classificação das Reações Hansênicas:	7
1.3.5	Avaliação do grau de incapacidade física e da função neural	9
1.3.6	Sorologia para anticorpos IgM anti-PGL1	10
1.3.7	Tratamento com a poliquimioterapia	10
1.3.8	Epidemiologia	11
2.	OBJETIVOS	14
3.	METODOLOGIA	15
3.1	Desenho do Estudo	15
3.2	Critérios de inclusão.....	16
3.3	Critérios de exclusão.....	16
3.4	Pacientes.....	16
3.5	Método	17
3.5.1	Avaliação dos relatos clínicos e laboratoriais	17
3.5.2	Descrição das variáveis categorizadas por objetivos secundários:	17
3.5.3	Abordagem dos pacientes coinfectados:	19
3.5.4	Outras classificações e definições utilizadas:	20
3.6	Análise Estatística.....	21
3.7	Considerações éticas	22
4.	RESULTADOS	24
4.1	Características clínicas, epidemiológicas e patológicas do momento do diagnóstico: 24	
4.2	Características clínicas, epidemiológicas e patológicas do momento das reações: ..	28
4.3	Características clínica, epidemiológicas e patológicas do momento das reações comparando tipo 1 e tipo 2:	30
5.	DISCUSSÃO	40
6.	CONCLUSÃO	48

7. REFERÊNCIAS.....	50
8. APÊNDICES E ANEXOS.....	54
APÊNDICE A: FICHA DE COLETA DE DADOS.....	54
ANEXO A: PARECER APROVADO DA PLATAFORMA BRASIL.....	55
ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	55

LISTA DE FIGURAS

Fluxograma 1 – Fluxo de inclusão e exclusão	24
Figura 1 – Número absoluto de pacientes diagnosticados com formas multibacilares da coinfecção HIV/ <i>M. leprae</i> no Ambulatório Souza Araújo por ano.	25
Figura 2 – Curva de Kaplan Meiyer quanto à ocorrência de reação pelo tempo em meses segundo grupos (RT1, RT2, Todos) no Ambulatório Souza Araújo.	29
Figura 3 – Boxplot comparando IB de RT1 com RT2	31
Figura 4 – Distribuição das frequências de valores de índice baciloscópico no momento do diagnóstico da hanseníase	32
Figura 5 – Dispersão dos valores de CD4 no momento da reação.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas, demográficas e imunopatológicas dos pacientes no momento do diagnóstico de hanseníase e no curso do tratamento.....	26
Tabela 2: Características clínicas, demográficas e imunopatológicas dos pacientes no momento da reação dividida por tipo clínico.....	35
Tabela 3 – Tabela comparativa abordando características clínicas e imunopatológicas de ambos os tipos de reação e daqueles sem reação.....	36
Tabela 4 – Características clínicas e imunopatológicas dos pacientes com RT1.....	37
Tabela 5 - Características clínicas e imunopatológicas dos pacientes com RT2.....	38
Tabela 6 - Características clínicas e imunopatológicas dos pacientes sem reação.....	39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC: Lamivudina
AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida
ASA: Ambulatório Souza Araújo
ATV: Atazanavir
AZT: Zidovudina
BAAR: Bacilo álcool ácido resistente
BB: Borderline borderline
BI: Baciloscopic index
BL: Lepromatosa borderline
BT: Tuberculóide borderline
CD4: cluster of differentiation 4 - Grupamento de diferenciação 4
Classif. RJ: Classificação Ridley e Jopling
CV: Carga viral
EFZ: Efaverenz
ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay – Imunoensaio enzimático
ENH: Eritema nodoso hanseniano
DDI: Didadosina
F: Feminino
FIOCRUZ: Fundação Oswaldo cruz
GIF: Grau de incapacidade física final;
GII: Grau de incapacidade física inicial;
HIV: Vírus da imunodeficiência humana
IB: Índice baciloscópico de esfregaço dérmico
INI: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
IPEC: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
IRIS: síndrome inflamatória de reconstituição imunológica
IOC: Instituto Oswaldo cruz
LAHAN: Laboratório de Hanseníase do IOC/Fiocruz.
LL: Lepromatosa lepromatosa
LPV: Lopinavir
M: Masculino
MB: Multibacilares
MH: Mal de Hansen
MHI: Hanseníase indeterminada
MW: Mann-Whitney
N: Número de voluntários
NA: Não aplicável
NK: Não se sabe
NP: Neural pura
NVP: Nevirapina
OMS: Organização Mundial da Saúde
PB: Paucibacilares
PBS: Tampão fosfato salina
PDN: Prednisona
PPD: Derivativo de proteína purificada
PGL-1: Glicolípido- fenólico 1
PQT: Poliquimioterapia
RNA: Ácido ribonucleico
RR: Reação reversa

RT1: Reação tipo 1
RT2: Reação tipo 2
RTV: Ritonavir
SINAN: Sistema de informação de agravos de notificação.
T1R: Type 1 reaction
T2R: Type 2 reaction
TAR: Terapia antirretroviral
TDF: Tenofovir
TT: tuberculóide tuberculóide.
 χ^2 : Chi quadrado

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica, cujo agente etiológico é *Mycobacterium leprae*. É considerada um importante problema de saúde pública pela alta infectividade do agente etiológico e pelo grande potencial de causar lesões neurais em qualquer forma do espectro clínico (Pereira, 2004; Sarno et al. 2008). É também uma das principais causas de incapacidades físicas em território nacional (Ministério da Saúde do Brasil, 2018).

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) provoca uma doença infectocontagiosa crônica incurável com grande impacto na saúde coletiva. Tem alta morbimortalidade a longo prazo, e gera altos custos envolvidos no tratamento direto da doença e nas complicações correlacionadas (Ministério da Saúde do Brasil, 2017a).

Em termos biológicos a maior susceptibilidade de indivíduos portadores de HIV a mazelas infecciosas foi documentada desde o início da epidemia do HIV (Massone et al., 2011). Desta forma, tanto a tuberculose quanto outras micobacterioses foram mais diagnosticadas nos pacientes infectados pelo retrovírus (Pereira, 2004; Kwobah, Wools-Kaloustian, Gitau, & Siika, 2012).

Até os primeiros anos da década de 2000, acreditava-se que a infecção pelo HIV também aumentasse a prevalência da hanseníase. Entretanto estudos realizados nas duas primeiras décadas da pandemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) não verificaram uma maior susceptibilidade destes pacientes à hanseníase (Ustianowski, Lawn, & Lockwood, 2006).

Formas mais graves multibacilares (MB), contrariamente às expectativas, também não foram diagnosticadas mais frequentemente em pacientes portadores do HIV. E em diversos aspectos, a manifestação da hanseníase se mostrou similar em pacientes HIV+ e HIV- (Naafs, 2004; Pereira, 2004; Deps et al., 2008).

Após a introdução da terapia antirretroviral (TAR), especialmente em território nacional onde há alta endemicidade de ambas as doenças e ambos os tratamentos são distribuídos gratuitamente, foi documentada a mudança no curso natural da hanseníase. O padrão de reconstituição imune e redução da carga viral produzido pelo tratamento do HIV aumentou a frequência de reação tipo 1 (RT1) em pacientes coinfetados com *M. leprae* e HIV (Batista et al., 2008; Dets & Lockwood, 2008; Menezes et al., 2014).

Apesar de terem sido demonstrados alguns substratos científicos evidenciando que o HIV/AIDS não modifica de forma significativa a história natural da hanseníase diferente de como ocorre em outras micobacterioses (Pires et al. 2015), acreditamos que a instabilidade imunológica causada pelo próprio HIV somada com o uso da TAR pode interferir na história clínica da hanseníase.

1.2 Jusificativa

A infecção da pelo HIV provoca alterações profundas no sistema imunológico, não só reduzindo a intensidade de resposta a agentes infecciosos, mas também alterando o padrão da resposta imunológica. Com isso o comportamento biológico frente a uma infecção pode levar a quadros mais graves e que fogem da apresentação clínica característica da doença (Massone et al., 2011). Não obstante, a TAR modificou o curso natural da infecção pelo HIV e da imunodeficiência, transformando quadros que anteriormente eram potencialmente fatais em uma convalescência imune, e atuando como um segundo modificador da resposta imunológica nos pacientes infectados pelo HIV. Logo os dados clássicos obtidos a partir de estudos da hanseníase forma multibacilar sem comorbidades podem não ser reprodutíveis no grupo de coinfetados pelos HIV/*M. leprae* (Lockwood & Lambert, 2011).

Dentro deste contexto singular, em uma coorte com 92 pacientes coinfetados pelos HIV/*M. leprae* conduzida no Ambulatório de Hanseníase Souza Araújo (ASA) da FIOCRUZ, valores do CD4+(Grupamento de diferenciação 4 dos linfócitos T) baixos e uso da TAR no momento do diagnóstico da hanseníase foram associados à RT1 pela análise bivariada. Através de regressão logística, o uso da TAR foi novamente apontado como fator independente isolado

associado à RT1. E a frequência de RT1 foi maior nos grupos coinfetados HIV/*M. leprae* do que naqueles com hanseníase sem comorbidades (Menezes, 2013)(Menezes et al., 2014). O que claramente mostra um comportamento particular da hanseníase nos pacientes portadores do HIV.

Além disso, a vasta maioria dos estudos abordando a temática da coinfeção HIV/*M. leprae* discutem amostras predominantemente, quando não exclusivamente, paucibacilares (PB). Este fato se deve provavelmente à tendência portadores do HIV desenvolverem a forma pobre em bacilos quando comparados a indivíduos com hanseníase sem comorbidades infecciosas. Dentro deste universo e da lógica conhecida, são observadas mais frequentemente RT1. Desta maneira, estudos avaliando pacientes coinfetados pelos HIV/*M. leprae* apresentando hanseníase PB podem não ser reprodutíveis nos grupos coinfetados MB (Pereira et al, 2004; Sarno et al., 2008; Talhari et al., 2010).

Há um número muito reduzido de estudos avaliando formas MB da hanseníase associadas à infecção do HIV, e a respectiva evolução clínica: reações, cura, recidivas, impacto do uso da TAR. Além disso, neste espectro de estudos de interesse as amostras são reduzidas, na maioria com menos de cinco casos MB coinfetados pelos HIV/*M. leprae*. E contraditoriamente, os relatos mostraram dados inconsistentes entre si. Contudo, já foi descrita maior frequência de RT1, com boa resposta terapêutica aos tratamentos convencionais neste subgrupo (Lienhardt et al., 1996; Jacob et al.1996; Arunthathi et al., 1998; Pai et al., 2011).

Os dados obtidos através do estudo da hanseníase forma MB sem comorbidades não devem ser encarados como pressupostos absolutos e reprodutíveis para o raciocínio de pacientes portadores de *M. leprae* e HIV de forma combinada. As modificações no curso das doenças infecciosas induzidas pela TAR e HIV junto a paucidade de dados abordando a coinfeção HIV/*M. leprae* em pacientes MB demandam o aprofundamento do tema dentro desta subpopulação negligenciada. A avaliação dos padrões clínicos e laboratoriais propostos no estudo pode ajudar a mapear os perfis de risco, antevendo complicações, otimizando o cuidado e com isso evitando o surgimento de sequelas.

1.3 Revisão da literatura:

1.3.1 *Classificação da forma clínica de hanseníase:*

A classificação da forma clínica da hanseníase adotada no estudo é realizada através de dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos, segundo os critérios propostos por Ridley e Jopling (Ridley & Jopling, 1966; Ridley, 1974), da seguinte forma:

Indeterminada (MHI): Apresenta-se como máculas ou áreas circunscritas hipocrômicas e/ou eritemato-hipocrômicas em qualquer lugar da pele. A única sensibilidade acometida é a térmica, na maioria dos casos. Raramente acomete a sensibilidade dolorosa. Pode ocorrer hipoidrose das lesões e alopecia no local. O teste da Lepromina é negativo ou positivo. A baciloscopia do esfregaço dérmico ou índice baciloscópico (IB) é negativo, portanto, são casos PB. Histopatologicamente há infiltrado linfo-histiocitário inespecífico com tendência à disposição das células inflamatórias ao redor dos vasos, nervos e anexos. Há invasão de filetes nervosos com pequeno número de bacilos (Ridley & Hilson, 1967; Ridley, 1974; Pereira et al., 2004).

Tuberculóide (TT): Há presença de placas e/ou máculas eritematosas, eritemato-acastanhadas ou hipocrômicas com bordas bem delimitadas, contornos regulares ou irregulares formando lesões anulares, circinadas, circulares, localizadas, tanto únicas quanto em pequenos números, apresentando pouco ou nenhum bacilo. Há alteração da sensibilidade, tanto térmica como dolorosa e tátil. A histopatologia apresenta granulomas epitelióides com células gigantes tipo Langhans envoltos por infiltrado linfocitário ao redor dos feixes vículo-nervosos. Os granulomas tocam a camada basal da epiderme. A presença de BAAR geralmente é negativa, e quando positiva encontra-se no interior dos filetes nervosos. O teste da Lepromina é positivo, e o IB é negativo, caracterizando um quadro PB (Ridley & Hilson, 1967; Ridley, 1974; Pereira et al., 2004).

Tuberculóide Borderline (BT): Há presença de máculas ou placas, semelhantes à forma tuberculóide, porém em maior quantidade. O grau de acometimento da sudorese e do crescimento dos pelos é menor do que na forma TT, porém os nervos periféricos são afetados em maior quantidade. Na histopatologia, o granuloma de células epitelióides é incompleto e não toca a zona subepidérmica. Os nervos podem estar moderadamente infiltrados. O IB é

negativo, caracterizando um quadro PB. O teste da Lepromina costuma ser fracamente positivo (Ridley & Hilson, 1967; Ridley, 1974; Pereira et al., 2004; Pires et al., 2015b).

Borderline Borderline (BB): Presença de lesões de tamanho e número variados transitando entre as formas tuberculóides e lepromatosas livremente. Existe anestesia em moderado grau. Algumas lesões apresentam aspecto de “saca-bocado” ou “queijo suíço”, com bordas externas mal delimitadas e bordas internas bem delimitadas, centro hipocrômico e regiões periféricas acastanhadas. O teste da Lepromina pode ser fracamente positivo, mas é negativo em muitos casos. O IB é positivo, caracterizando um quadro MB. Histologicamente caracteriza-se pela presença de bacilos, células epitelióides difusamente espalhadas que não formam granulomas típicos e que não tocam a epiderme. Células gigantes de Langhans nem sempre estão presentes. Os nervos podem estar acometidos na região do perineuro (Ridley & Jopling, 1966; Ridley, 1974; Pereira et al., 2004; Pires et al., 2015b).

Lepromatosa Borderline (BL): lesões clinicamente semelhantes às da forma lepromatosa, com placas e nódulos acastanhados ferruginosos de limites imprecisos. Há menos polimorfismo das lesões. É comum que haja nervos periféricos espessados. O IB é sempre positivo, caracterizando quadro MB, e o teste da Lepromina é negativo. Histologicamente, as lesões são de granulomas compostos por histiócitos e raros linfócitos. Nesta forma clínica pode ainda haver lâminas com depósito de lipídios, e áreas de denso infiltrado linfocitário. Em ambos os tipos de lesão os bacilos são numerosos. Os nervos perdem a estrutura normal, mas não apresentam aumento de celularidade (Ridley & Jopling, 1966; Ridley, 1974; Pires et al., 2015b).

Lepromatosa (LL): As lesões cutâneas surgem inicialmente como máculas hipocrômicas na pele de limites imprecisos. Evoluem lentamente para placas infiltradas eritematosas, vinhosas, ferruginosas de limites mal definidos. Após surgem nódulos, pápulas, confluência de placas. A distribuição é simétrica, poupando axilas, coluna vertebra, região perineal e inguinal. Gradativamente, ocorre infiltração difusa da pele, mucosas das vias aéreas superiores, olhos, testículos, nervos e podendo afetar ainda linfonodos, baço e fígado. Não existe acometimento neural puro e as lesões iniciais ocorrem na pele. O teste da Lepromina é negativo e o IB é sempre positivo. A histopatologia revela granulomas de histiócitos com degeneração gordurosa, formação de células vacuoladas e globias. Raros linfócitos estão espalhados difusamente. Os nervos não apresentam infiltração celular, mas podem revelar alterações

estruturais (Ridley et al., 1967; Ridley, 1974; Pereira et al., 2004; Pires et al., 2015b).

1.3.2 Classificação operacional:

A classificação operacional da hanseníase proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e adotada pelo Ministério da Saúde no Programa Nacional de Controle da Hanseníase em 2001, foi implantada na estratégia do cuidado devido a facilidade de uso e da ausência de necessidade de tecnologias. O tratamento com poliquimioterapia (PQT) foi baseado no número de lesões cutâneas de acordo com os seguintes critérios: (Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, 2001; Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009; Pedro et al., 2009)

- PB (paucibacilar) - casos com até cinco lesões de pele
- MB (multibacilar) - casos com mais de cinco lesões de pele

A baciloscopia da linfa cutânea, IB, quando disponível, deveria ser utilizada como exame complementar para a classificação dos casos. E quando positiva classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões. O resultado negativo da baciloscopia não exclui o diagnóstico de hanseníase. (Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009)

Entretanto, apesar de prática e de baixo custo, a classificação operacional da OMS é imprecisa quando comparada com as técnicas que empregam o IB como parâmetro classificatório de todos os pacientes diagnosticados. O objetivo desta abordagem foi facilitar e garantir o tratamento com a PQT evitando as sequelas da infecção, mesmo que eventualmente o paciente PB (por baciloscopia) fosse classificado e tratado como MB pela classificação operacional, devido às limitações desse método analítico. No contexto de polo de referência do ASA, e investigação científica, não é adequado empregar este método, uma vez que há recursos para realização do IB (Pedro et al., 2009).

1.3.3 Teste da Lepromina

Consiste em um método para avaliar a hipersensibilidade tardia medida por células do indivíduo contra um determinado antígeno, neste caso o *Mycobacterium leprae* inativado e

injetado na forma de solução na pele. A leitura é feita no mínimo após 3 semanas, caracterizando um processo de reação tardia. Esta técnica é antiga e foi padronizada em 1953 no Congresso Internacional de Madri, mas é utilizada até hoje pois é capaz de avaliar a capacidade do indivíduo a responder de forma eficaz e imunologicamente contra o antígeno, e com isso classificar as formas clínicas da hanseníase. Aqueles que não apresentam qualquer endureção no local da injeção representam formas clínicas próximas ao polo lepromatoso, e aqueles com grande resposta representam formas clínicas próximas ao polo tuberculoide. Entretanto, especialmente no contexto de portadores simultâneos do *M. leprae* e HIV essa resposta nem sempre se manifestará desta maneira. Mais detalhes da realização do método estão na metodologia do estudo, dentro da rotina de atendimento do ASA (Araújo et al., 2015; Alecrim et al., 2019).

1.3.4 Classificação das Reações Hansênicas:

As reações hansênicas são fenômenos de aumento da atividade da doença, com piora clínica que podem ocorrer de forma aguda antes, durante ou após o final do tratamento com a PQT. São classificadas em duas variantes: RT1, também chamada de reação reversa ou RR; e RT2, que compreende uma variedade de quadros clínicos como eritema nodoso hansênico (ENH), Sweet-símile, Eritema multiforme-símile e fenômeno de Lúcio (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2017b; Brasil, 2002).

As RT1 estão relacionadas à hanseníase formas PB e MB, com resposta imune celular ativa e teste da Lepromina positivo. Já as reações RT2 estão caracteristicamente relacionadas à hanseníase MB, com teste da Lepromina negativo e sem resposta celular eficaz. No contexto da coinfeção pelos HIV /*M. leprae* e início da TAR, esses padrões característicos nem sempre são observados, devido à instabilidade imunológica, contrariando a expectativa de que as doenças seguem cursos independentes (Sarno et al., 2008; Menezes et al., 2014).

Critérios clínicos de reação tipo 1: (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2017b)

- Reativação das lesões pré-existentes com sinais de inflamação aguda tais como eritema, edema e hipersensibilidade.
- Aparecimento de lesões novas com características semelhantes às anteriores.

- Edema de extremidade uni ou bilateral.
- Espessamento de nervos periféricos, acompanhado de dor espontânea ou decorrente de compressão (Neurite).
- Distúrbios sistêmicos como, por exemplo: mal-estar geral e eventualmente febre.

Critérios histológicos da reação tipo 1:

A reação tipo 1 se caracteriza histologicamente pelo aparecimento de granulomas formados por abundantes células epitelióides e algumas células gigantes multinucleadas, raramente do tipo Langhans. Esses granulomas são acompanhados de edema dérmico moderado, quantidade variável de linfócitos e de hiperplasia da epiderme na maior parte dos casos. Os filetes nervosos quando encontrados nas lâminas das biópsias exibem granulomas intraneurais, edema e permeação por células inflamatórias mononucleares.

Critérios clínicos de reação tipo 2: (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2017b)

- Paciente multibacilar
- Em geral, no primeiro ano de tratamento PQT. Podendo ocorrer antes do tratamento PQT, porém, é mais frequente no início do tratamento. Pode ser a primeira manifestação da doença.
- As lesões pré-existentes permanecem inalteradas. Há o aparecimento brusco de nódulos eritematosos, dolorosos, que podem evoluir para vesículas, pústulas, bolhas ou úlceras.
- Comprometimento sistêmico é frequente com febre, astenia, mialgias, náuseas (estado toxêmico) e dor articular.
- Fatores associados: Edema de extremidades, irite, epistaxes, orquite, linfadenite. Neurite com comprometimento gradual dos troncos nervosos.
- Hematologia: Leucocitose com desvio à esquerda e aumento de imunoglobulinas. Anemia.
- ENH: normalmente involui rapidamente. Atipicamente o aspecto necrótico pode ser contínuo, durar meses e apresentar complicações graves como ocorrem nas variantes do fenômeno de Lucio. As reações Sweet-símile e Eritema multiforme-símile, também são consideradas variantes do ENH.

Crítérios histológicos da reação tipo 2:

Carateriza-se por denso infiltrado inflamatório neutrofilico na derme superficial e/ou profunda e/ou subcutâneo. Frequentemente, o intenso influxo de neutrófilos formam microabscessos e a vasculite pode predominar em alguns casos. Há redução local da carga bacilar com a visualização de numerosos bacilos fragmentados e granulosos.

Crítérios para o diagnóstico de neurite:

O diagnóstico de neurite caracteriza-se pelo aparecimento de dor espontânea ou decorrente de compressão em nervos periféricos, acompanhada de espessamento do nervo periférico. Para efeito de classificação, os casos que apresentam apenas sintomas neurais, sem manifestações cutâneas de RT1 ou RT2, são denominados neurite isolada. A neurite foi considerada uma manifestação de reação, mesmo quando não acompanhada do quadro clássico de RT1 ou RT2.

1.3.5 Avaliação do grau de incapacidade física e da função neural

É indispensável avaliar a função neural e o grau de incapacidade física no momento do diagnóstico da hanseníase, durante os estados reacionais, e no acompanhamento pós tratamento, uma vez que a principal complicação da doença são as sequelas neurológicas. Para determinar o grau de incapacidade física deve-se realizar o teste da sensibilidade dos olhos, mãos e pés. Mais detalhes da avaliação estão descritos na rotina de atendimento do ASA incluído na metodologia deste trabalho. De forma geral o Grau 0 é classificado com “Nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase”; Grau 1 “Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos. Diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e /ou pés.”; e Grau 2 “Olhos: lagofalmo e/ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6m de distância. Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garras; reabsorção; mão caída. Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contratura do tornozelo.”, as definições entre aspas são definições exatas reproduzidas da portaria aqui citada (Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde 2009).

1.3.6 Sorologia para anticorpos IgM anti-PGL1

O bacilo causador da hanseníase apresenta lipídeos constitucionais imunogênicos que induzem a produção de anticorpos da classe IgM. Esses anticorpos são quantificados no soro através do método ELISA (Imunoensaio enzimático), e se correlacionam com a carga bacilar e o IB (Moura et al., 2008). São mais frequentemente positivos em pacientes MB do que em PB, e conseguem facilitar a determinação de indivíduos com alto risco de reação pré-tratamento (Moura et al., 2008). Entretanto sobre população MB imunossuprimida pelo HIV não há literatura disponível.

1.3.7 Tratamento com a poliquimioterapia

A PQT para formas MB é composta por esquema tríplice antibiótico de longa duração. Entretanto nem sempre o esquema PQT foi assim. A partir de experiências nacionais e internacionais, em janeiro de 1986 foi criado o “Protocolo da PQT no Brasil” a ser implantado a partir de 1987. Dessa época para os dias de hoje o esquema foi revisado até atingir os modelos atuais. Além do esquema padrão, existem esquemas alternativos que visam substituir drogas que causaram reação ou intolerância, chamados esquemas alternativos (Andrade, 2006).

Os esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento de indivíduos manifestado a hanseníase na forma MB tem a duração de 12 doses ou 12 cartelas (cada cartela uma dose), que devem ser completadas em um tempo limite, respeitando a seguinte posologia: Rifampicina dose mensal de 600mg (duas cápsulas de 300mg,) com administração supervisionada, Dapsona dose mensal de 100mg supervisionada e uma dose diária de 100mg autoadministrada, Clofazimina dose mensal de 300mg (três cápsulas de 100mg) com administração supervisionada e uma dose diária de 50mg autoadministrada. Os casos devem ser acompanhados no mínimo mensalmente para a administração das doses supervisionadas, e o quanto mais for necessário (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, (2017)b).

Para ser conquistada a “alta” o tratamento deve ser concluído com doze doses supervisionadas em até 18 meses. Além disso o Ministério da Saúde define que “Na 12^a dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, à avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura. Os pacientes MB que excepcionalmente não apresentarem melhora clínica, com presença de lesões ativas da doença,

no final do tratamento preconizado de 12 doses (cartelas) deverão ser encaminhados para avaliação em serviço de referência (municipal, regional, estadual ou nacional) para verificar a conduta mais adequada para o caso” (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, (2017)b.

1.3.8 Epidemiologia

O número absoluto de casos de hanseníase diagnosticados no Brasil ao longo das 3 últimas décadas oscilou, com momentos de maior e de menor quantidade de diagnósticos. O maior pico ocorreu no ano de 2002 com quase 52 mil casos. Daquele ano para os dias de hoje, houve uma forte tendência de queda na ordem de 20 mil casos diagnosticados a menos por ano, uma redução de cerca de 40% comparado ao ano de 2002 (DATASUS / SINAN, 2020). Isso ocorreu devido à descentralização das medidas de controle da hanseníase, com um aumento de 284% de unidades de saúde com pacientes em tratamento, de 3.327 para 9.445 unidades, entre os anos de 2000 e 2011 (Penna et al, 2013). Entretanto, nos últimos anos (2017-2018), houve uma nova tendência de aumento de poucos milhares de casos, principalmente às custas da região Nordeste, e em menor proporção na região Centro-Oeste e Norte. Dados para 2019 ainda são preliminares. (DATASUS/ SINAN, 2020).

Foram notificados 25.218 casos novos de hanseníase no Brasil em 2016, com uma taxa de detecção de 12,2/100 mil hab. Nesse mesmo ano, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em todo mundo foram reportados 214.783 casos novos de hanseníase, o que representa uma taxa de detecção de 2,9 casos por 100 mil habitantes. Dentro deste contexto, o Brasil foi classificado como um país de alta carga para a doença, e com segundo maior número de novos casos no mundo (Ministério da Saúde do Brasil, 2018).

No estado do Rio de Janeiro, o número de diagnósticos acompanhou razoavelmente as tendências do Brasil, com seu segundo maior pico em 2002 com 3.362 casos, reduzindo paulatinamente ao longo dos anos subsequentes e com um pequeno aumento entre 2017 e 2018 (DATASUS / SINAN, 2020).

Quando são levados em consideração os casos exclusivamente MB, pela classificação operacional da OMS, diagnosticados entre 2012 e 2016 em todo Brasil, chega-se a uma proporção de 66% (N=101.452 casos) do total de casos de hanseníase (N=151.764). Quando

dividido por sexo 75% (N=63.602) de todos homens infectados eram MB e 56,2% (N=37.850) de todas mulheres eram MB (DATASUS / SINAN, 2020).

Um estudo observacional com dados coletados do Sistema de Agravos de Notificação (SINAN) mostrou em uma amostra de mais de 500.000 indivíduos, associação positiva para infecção por hanseníase e para formas MB no sexo masculino. Homens com mais de 59 anos tiveram duas vezes mais chances de apresentar hanseníase MB do que mulheres e casos mais jovens (OR=2,36, IC95% = 2,33-2,38; OR=1,99, IC95%=1,96-2,02, respectivamente). Mesmo em casos de diagnóstico precoce, essa associação também foi descrita, refutando a hipótese de que homens procurariam mais tardiamente o atendimento e por isso teriam formas mais graves (Nobre et al., 2017).

É importante ressaltar que o número de novos casos diagnosticados no país como um todo não reflete precisamente a incidência da hanseníase, e é diretamente influenciado pela estrutura do sistema de saúde: um sistema que melhora a abrangência da atenção, aumenta o número de diagnósticos dando uma falsa impressão de aumento da incidência do agravo. Quando, na verdade existiam casos já prevalentes há anos que não haviam sido diagnosticados anteriormente. A longo prazo, um bom sistema oferece tratamento para hanseníase, paulatinamente curando os casos com formas MB e reduzindo de maneira real a transmissão e a incidência da hanseníase. (Penna et al, 2013).

Do início de 2007 até junho de 2019, foram notificados 300.496 casos de infecção pelo HIV no Brasil no SINAN, sendo destes 136.902 (45,6%) na região Sudeste. Quando estratificado por sexo foram 207.207 (69,0%) casos em homens e 93.220 (31,0%) casos em mulheres em todo país (Ministério da Saúde do Brasil, 2019). No estado do Rio de Janeiro foram notificados 16.396 casos de 2007-2017, sendo 3.842 em 2016 e 1.601 em 2017 (Ministério da Saúde do Brasil, 2017a). No ano de 2018 foram diagnosticados 43.941 novos casos de HIV e 37.161 casos de AIDS em todo Brasil, com uma taxa de detecção de 17,8/100.000 habitantes (Ministério da Saúde, 2019).

Desde 2012, e principalmente após a estratégia de “tratamento para todos”, houve uma queda progressiva na taxa de detecção de AIDS, atingindo o menor patamar em 2018, numa redução de 16,8% comparado ao ano de 2012. A taxa de detecção em menores de 5 anos também reduziu ao longo dos últimos 10 anos, atingindo o menor patamar em 2018. Entretanto

a taxa de detecção em gestantes mostrou a direção contrária, atingindo o maior patamar em 2018. Os números brasileiros absolutos de infecção por HIV diagnosticados nos últimos 20 anos foram crescentes até 2017 quando foi atingido o pico de 44.443 casos em todo Brasil, e discreta queda em 2018 (Ministério da Saúde, 2019). No estado do Rio de Janeiro a cinética foi similar com um pico de 4.884 casos em 2017, com discreta queda em 2018 (DATASUS / SINAN, 2020).

No estudo de Andrade e colaboradores, em 1997, foi demonstrado no início da década de 90 uma soroprevalência de HIV entre pacientes com hanseníase de 0,3%, momento em que a TAR não estava disponível como hoje (Andrade et al., 1997). Entretanto, não existem dados brasileiros ou mundiais que disponibilizem de forma objetiva o número de casos da associação hanseníase e HIV, tampouco levando em consideração as formas clínicas da hanseníase. Logo, foram descritos estudos publicados sobre o tema que abrangiam somente pequenas amostras.

Dentro deste contexto, Pires e colaboradores em 2015 mostraram em sua coorte comparando 40 pacientes coinfectados com HIV/*M. leprae*, com qualquer forma hanseníase, contra 107 pacientes com hanseníase sem comorbidades, que apenas 30% dos HIV+ eram MB, contra 80% daqueles soronegativos. Estatisticamente foi demonstrado uma chance 3 vezes maior daqueles casos HIV+ serem PB, com p valor < 0,01 (Pires et al., 2015).

Coupié e colaboradores, em 2009, mostraram que a incidência de hanseníase foi maior entre pacientes em uso de TAR durante os primeiros três meses de tratamento do que entre aqueles que estavam em uso de TAR por mais de três meses ou sem uso de TAR (Coupié et al., 2009). Sarno e colaboradores, em 2008, demonstraram uma associação entre o início de TAR e o diagnóstico de hanseníase (Sarno et al., 2008). Logo, apesar de partilharem aspectos em comum com a hanseníase isolada, casos coinfectados apresentam particularidades relevantes.

2. OBJETIVOS

Objetivo Principal:

Avaliar o efeito da infecção pelo HIV e/ou o seu tratamento no curso das reações hansênicas em pessoas acometidas por hanseníase forma multibacilar.

Objetivo secundários:

- 1) Avaliar a incidência de reação tipo 1 e 2 em pacientes com hanseníase forma multibacilar coinfectados pelo HIV.
- 2) Descrever as características clínicas dos episódios reacionais: número e tipo de lesão, número segmentados afetados, presença de neurite, presença de lesões atípicas.
- 3) Descrever as características histopatológicas e de carga bacilar: presença de bacilo, presença de granuloma, infiltrado neutrofílico, e o índice logarítmico da biópsia das reações, o índice baciloscópico dos raspados intradérmicos no momento do diagnóstico da hanseníase e da reação.
- 4) Descrever a resposta dos pacientes ao teste para detecção de anticorpos IgM anti-PGL1 no momento diagnóstico da hanseníase.
- 5) Descrever a relação entre o índice baciloscópico inicial e a presença e o tipo dos estados reacionais da hanseníase.
- 6) Avaliar a resposta ao teste da Lepromina diagnóstico da hanseníase em pacientes coinfectados pelo HIV.
- 7) Caracterizar as relações entre a contagem de linfócitos T CD4 e carga viral do HIV com a presença da reação e o tipo de reação.
- 8) Avaliar a influência o uso de terapia antirretroviral na apresentação dos estados reacionais da hanseníase.

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo tipo série de casos, em que foram revisados prontuários de pacientes com hanseníase MB portadores do vírus do HIV que frequentaram o Ambulatório Souza Araújo.

O Ambulatório Souza Araújo ou Laboratório de Hanseníase do Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz desde 1987 presta atendimento e desenvolve pesquisas envolvendo pacientes coinfectados pelos HIV/ *M. leprae*, sob a supervisão do Ministério da Saúde. Trata-se de um centro de referência para o diagnóstico, tratamento e pesquisa sobre a hanseníase e seus contactantes no Brasil. O encaminhamento dos pacientes para o ASA pode ser realizado por qualquer serviço de saúde (público ou privado) do país. São também acolhidos atendimentos por demanda espontânea e aqueles diagnosticados no ambulatório de contactantes.

O Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) / Fiocruz realiza pesquisa clínica abordando o diagnóstico, terapia e epidemiologia das doenças infecciosas e parasitárias. O atendimento de pacientes infectados pelo HIV ocorre desde 1986, com uma estrutura de uma equipe multidisciplinar.

Todos os pacientes abordados nesta pesquisa foram tratados para hanseníase com PQT específica para a classificação, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil vigentes à época do diagnóstico de cada um dos casos especificamente. No que tange a infecção pelo HIV, todos os sujeitos foram acompanhados em ambulatórios especializados no tratamento do HIV, sendo maior parcela dos casos acompanhada no INI. O diagnóstico de infecção pelo HIV foi estabelecido segundo as normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde do Brasil também à época de cada caso. Novamente os pacientes receberam tratamento com antirretrovirais seguindo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil à época do diagnóstico.

3.2 Critérios de inclusão

Foram pesquisados todos os prontuários dos pacientes coinfectados pelos HIV/*M. leprae* apresentando hanseníase forma MB em acompanhamento no ASA/Fiocruz entre 1 de janeiro de 1998 e 30 de junho de 2019, com as seguintes características:

- Idade \geq 18 anos
- IB > 0
- HIV positivo por sorologia

Não foram incluídos dados de pacientes menores de idade dada a fragilidade das informações aqui avaliadas, no que tange os preceitos éticos da pesquisa. Além disso, o comportamento biológico da coinfeção aqui estuda poderia se modificar de acordo com a faixa etária, gerando confundimento na interpretação dos dados.

Quanto à sorologia necessária para o diagnóstico do HIV, foram aceitos resultados de *ELISA* e *Western Blot* de forma combinada. Testes rápidos não serviram como critério de inclusão.

3.3 Critérios de exclusão

- Pacientes com diagnóstico de outras imunodeficiências adquiridas ou primárias.
- Aqueles diagnosticados com HIV após a manifestação da hanseníase.

As imunodeficiências relacionadas ao uso do corticoide no tratamento das reações hansênicas não foram consideradas critérios de exclusão.

3.4 Pacientes

Desde o início da atuação do ambulatório em 1987 até 2019, foram atendidos 3.234 casos. Desses, 54% (N=1749) eram MB por baciloscopia. Quando filtrados pela soropositividade pelo HIV foram obtidos 113 casos do total ou 3,5% da amostra. Quando filtrados novamente por IB positivo, revelaram-se 80 casos PB ou 2,5% da amostra, e 33 casos MB com 1% da amostra. Para a análise, foram excluídos 5 casos que diagnosticaram o HIV

após a manifestação da hanseníase. E com isso foram estudados os prontuários dos 28 pacientes em tratamento no ASA/Fiocruz entre 1 de janeiro de 1998 e 30 de junho de 2019.

3.5 Método

3.5.1 Avaliação dos relatos clínicos e laboratoriais

As informações coletadas dos prontuários foram inicialmente registradas em uma ficha padrão (Apêndice 1) para o levantamento da amostra. Depois de coletados e organizados, os dados foram gravados de forma **anônima** no banco de dados específico do estudo, para posterior análise estatística.

3.5.2 Descrição das variáveis categorizadas por objetivos secundários:

As variáveis: **data da primeira reação;**

tipo da primeira reação (tipo 1 ou 2);

subtipo da primeira reação (Eritema nodoso, Sweet-símile, Eritema multiforme-símile, Lucio);

presença de segundo episódio de reação;

tipo do segundo episódio (1 ou 2);

Foram usadas para avaliação da incidência de reação, tipo e subtipos. Objetivo 1.

As variáveis: **tipo de lesão (máculas; pápulas; nódulos; placas; tubérculos);**

número de lesões;

número de segmentos afetados (1 ao 9);

presença de neurite;

presença de lesões atípicas;

presença de lesão ulcerada;

Foram usadas para descrever características clínicas do episódio reacional. Objetivo 2.

As variáveis: **presença de bacilo na biópsia da reação;**

morfologia do bacilo na biópsia (íntegro, fragmentado, granuloso) da reação;

presença de granuloma na biópsia da reação;

presença de infiltrado neutrofílico na biópsia da reação;

ILB da lesão da reação;

IB do raspado intradérmico na reação;

Foram usadas para descrever as características patológicas do episódio reacional. Objetivo 3.

As variáveis: **houve coleta de PGL1;**

Título de PGL1;

Momento da coleta PGL1 (diagnóstico ou reação);

Foram usadas para avaliar a resposta dos pacientes ao teste para detecção de anticorpos IgM anti-PGL1. Objetivo 4.

As variáveis: **IB do raspado intradérmico diagnóstico;**

tipo da primeira reação (tipo 1 ou 2);

subtipo da primeira reação (Eritema nodoso, Sweet símile, Lucio, Eritema multiforme - símile);

Foram usadas para correlacionar o IB inicial com a presença e tipo dos estados reacionais da hanseníase. Objetivo 5.

A variável: **mitsuda no diagnóstico**

Foi usada para avaliar a resposta ao teste da Lepromina no diagnóstico. Objetivo 6.

As variáveis: **Data do diagnóstico do HIV;**

CD4 no diagnóstico do HIV;

CV no diagnóstico do HIV;

CD4 na reação (três meses antes ou depois do início da reação);

CV na reação (três meses antes ou depois do início da reação);

Foram usadas para correlacionar a contagem de linfócitos T CD4 recente e carga viral recente do HIV (temporalmente em relação à reação) com a presença de reação e o tipo de reação. Objetivo 7.

As variáveis: **Tempo em uso de TAR desde o diagnóstico;**

Se iniciou ou mudou a TAR nos 3 meses anteriores à reação;

Qual a TAR no momento da reação;

Foram usadas para correlacionar o uso de terapia antirretroviral e a apresentação dos estados reacionais da hanseníase. Objetivo 8.

3.5.3 Abordagem dos pacientes coinfectados:

Durante o tratamento para hanseníase com PQT o acompanhamento dos pacientes transcorreu mensalmente, e a após o término da PQT anualmente. Na ocorrência de quaisquer sinais ou sintomas de inflamação das lesões cutâneas ou dos nervos, houve o aconselhamento de procurar atendimento médico, no ASA, o mais rápido possível. No que tange o tratamento do HIV, os pacientes foram acompanhados nas unidades de origem, na maioria dos casos no INI.

Rotina protocolada de atendimento no ASA

Todos sujeitos incluídos no estudo foram acompanhados no ASA, e submetidos aos seguintes procedimentos de rotina:

Exame clínico: o médico dermatologista registra de maneira padronizada a história clínica, o exame físico e resultados de exames complementares. Este processo se inicia na consulta de admissão ao serviço, e se repete de maneira sucessiva durante o tratamento específico com PQT e durante os episódios reacionais.

Exame histopatológico: As amostras de biópsias de pele são obtidas a partir de lesões parcial ou totalmente removidas durante a consulta dermatológica. Após fixadas em formol tamponado a 10% e processados para corte de parafina, são submetidas ao exame histopatológico. As lâminas são coradas por hematoxilina-eosina e Wade de maneira rotineira para visualização dos bacilos. O médico patologista é responsável pela confirmação diagnóstica de hanseníase, e adota a classificação de Ridley e Jopling durante sua avaliação.

Índice bacilos cópico (IB): é calculado a partir da análise do esfregaço dérmico. A coleta do último se dá através da técnica padronizada pela OMS em 4 sítios (lóbulos auriculares, cotovelos, e/ou lesão cutânea). A linfa obtida é corada pelo método de Zielh Nielsen. Na análise

o material processado é classificado em uma gradação em cruzeiros respeitando a escala logarítmica de Ridley. Esta varia de 0 a 6+, de maneira correspondente à carga bacilar do sujeito estudado. Há então quantificação dos bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) encontrados em cada um dos campos padronizados examinados.

Teste da Lepromina (também chamado de Mitsuda): o teste da lepromina é realizado através da inoculação de 0,1ml de lepromina no antebraço direito ou esquerdo. Após 28 dias da aplicação é realizada a leitura. O material injetado como antígeno é a mitsudina A, derivada do tatu. Quando ocorre um endurecimento ≥ 5 mm, a reação é considerada positiva.

Exame neurológico: é realizado por médico neurologista nos momentos em que o paciente apresenta sinais ou sintomas neurológicos, podendo ocorrer tanto no diagnóstico quanto em qualquer outra época do acompanhamento. O paciente é examinado por completo, sendo após realizado um exame direcionado aos nervos periféricos. Os nervos são verificados através da palpação, avaliando-se a consistência, presença de nódulos e a presença de dor à compressão. A presença de cianose ou eritrodermia é investigada nas superfícies palmo plantares. Os filamentos Semmes-Weinstein, ou estesiômetro, são utilizados para o teste de sensibilidade. Uma agulha é utilizada para a avaliação da sensibilidade dolorosa, sendo então obtido um escore padronizado. A sensibilidade térmica é testada utilizando-se um metal resfriado ou tubos de ensaio com água quente e fria, sendo também fornecido um score. Os nervos examinados são: ulnar, mediano e fibular.

3.5.4 Outras classificações e definições utilizadas:

- Em relação às datas dos diagnósticos de hanseníase e do HIV, considerou-se que a hanseníase e a infecção pelo HIV foram diagnosticadas simultaneamente quando o período entre os diagnósticos foi ≤ 3 meses. Os casos em que o HIV foi diagnosticado após 3 meses da manifestação da hanseníase não foram incluídos pois os estados reacionais e suas características avaliadas já teriam transcorrido.
- A categorização das formas clínicas da hanseníase seguiu a classificação de Ridley e Jopling.

- A carga bacilar foi medida através de baciloscopia do esfregaço dérmico ou IB, sendo considerado caso MB somente aqueles com IB positivo no momento do diagnóstico da hanseníase.
- É importante ressaltar que há autores que consideram alguns casos como BT mesmo com IB positivo, entretanto nessas situações classificamos todos com IB positivo como BB, BL ou LL de acordo com os protocolos adotados no ASA.
- Os quadros de reação foram caracterizados de acordo com critérios clínicos e histopatológicos apresentados na revisão da literatura.
- Os valores de CV e CD4 durante a reação foram considerados apenas quanto coletados numa janela de 90 dias anteriores ou posteriores à reação.
- Considerou-se novo episódio reacional aquele que ocorreu três meses após a resolução completa do episódio anterior, tanto para RT1 quanto RT2.
- Foram consideradas lesões atípicas aquelas que fugiram da apresentação clássica esperada segundo as descrições usadas para o tipo de quadro reacional desenvolvido.

3.6 Análise Estatística

Os dados foram coletados e armazenados em banco de dados Epi InfoTM versão 7.2.2.16 - *Centers for Disease Control and Prevention*. A descrição das variáveis foi realizada utilizando-se medidas de tendência, dispersão e frequência.

Análises univariadas e bivariadas foram realizadas a fim de se verificar a relação entre fatores clínicos e imunopatológicos e o desenvolvimento dos episódios reacionais. Para isso, utilizou-se os testes de χ^2 (Chi quadrado) ou *Fisher's exact* (Teste exato de Fisher) para variáveis categóricas, e T de *Student* ou *Mann-Whitney* para variáveis contínuas. A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de *Shapiro*, e homogeneidade da amostra pelo teste de *Barlett*.

Foi adotado um nível de significância estatística de 5%, em todas as análises.

3.7 Considerações éticas

O presente estudo somente foi iniciado após a aprovação final pelo comitê de ética em Pesquisa (CEP) - CAAE 14720719.5.0000.5248. (Anexo A)

Os registros dos pacientes serão mantidos de modo que a identidade destes seja preservada, não constando dados como nome do paciente, nome da mãe e documentos de identificação. É importante ressaltar que a ficha para coleta dos dados (Apêndice A) apresenta informações pessoais e não anonimizadas como o nome. Entretanto uma vez que as informações lá contidas foram transportadas ao banco de dados os registros pessoais foram totalmente apagados ou anonimizados. Do contrário a execução do estudo seria infactível, limitando os aspectos de rastreabilidade dos dados e duplicidade de informações, o que questionaria a acurácia de toda a amostra e a integridade do estudo. A coleta e análise dos dados dos prontuários e fichas foi realizada somente pelos pesquisadores Paulo Santos Torreão, Euzenir Nunes Sarno e José Augusto da Costa Nery. Nenhum outro profissional teve acesso aos dados pessoais, sigilosos e confidenciais através desta pesquisa. O termo de consentimento livre e esclarecido corresponde ao Anexo B. Foi seguida a recomendação do comitê de ética em pesquisa de aplicar o termo de consentimento livre e esclarecido nos voluntários que ainda frequentassem o ambulatório durante a execução da pesquisa, mesmo não havendo qualquer tipo de intervenção e mantidos os aspectos de confidencialidade, anonimidade dos dados.

Os dados serão armazenados de forma anônima na Instituição em forma digital por um período mínimo de 5 anos.

Riscos e Benefícios

Foram constatados riscos mínimos, diretos ou indiretos, aos pacientes envolvidos no desenvolvimento do estudo, uma vez que foram preservados os aspectos de confidencialidade e anonimidade do banco de dados. As fichas de coleta de dados e prontuários só foram manipuladas pelos pesquisadores responsáveis.

Os benefícios consistem em determinar as particularidades da associação de ambas doenças estudadas, de maneira possibilitar o aprofundamento do tema negligenciado, e com

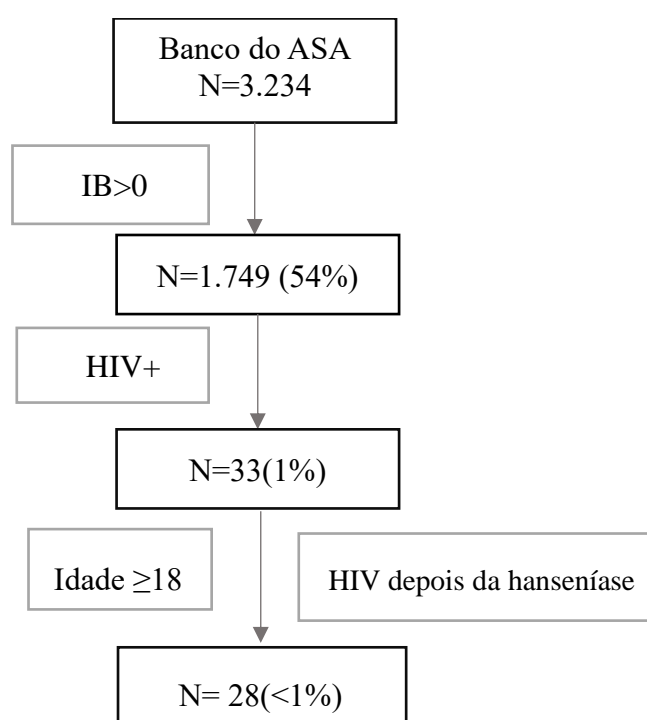
isso possibilitar futuramente o desenvolvimento de novos métodos de tratamento e técnicas diagnósticas com reversão positiva para os voluntários e para os coinfectados de uma forma abrangente.

4. RESULTADOS

4.1 Características clínicas, epidemiológicas e patológicas do momento do diagnóstico:

De janeiro de 1998 até junho de 2019, 33 pacientes coinfectados pelos HIV/ *M. leprae* apresentando a forma MB, e que preenchiam os critérios de inclusão foram recebidos ao ASA/ Fiocruz (Fluxograma 1). Foram excluídos do estudo (N=5) aqueles que se infectaram pelo HIV após o diagnóstico da hanseníase, uma vez que os momentos de interesse científico da pesquisa, as reações, já teriam transcorrido impedindo a análise. Dos 28 prontuários revisados, 8 não completaram a PQT, perdendo seguimento, em alguns casos por complicações inerentes ao HIV incluindo óbito.

Fluxograma 1 – Fluxo de inclusão e exclusão



Caixas da esquerda representam critérios de inclusão e da direita de exclusão. Caixas do centro representam o impacto dos critérios na amostra. ASA: ambulatório Souza Araújo; IB: índice baciloscópico no diagnóstico; N: número de pacientes.

A figura 1 mostra o número de casos absolutos MB de coinfeção HIV/*M. leprae* diagnosticados no ASA por ano. Os anos com maior número de casos referenciados foram 2001, 2007 e 2013 com 4, 3 e 3 casos diagnosticados respectivamente. Não houve diagnóstico de novos casos entre 2018 e junho 2019.

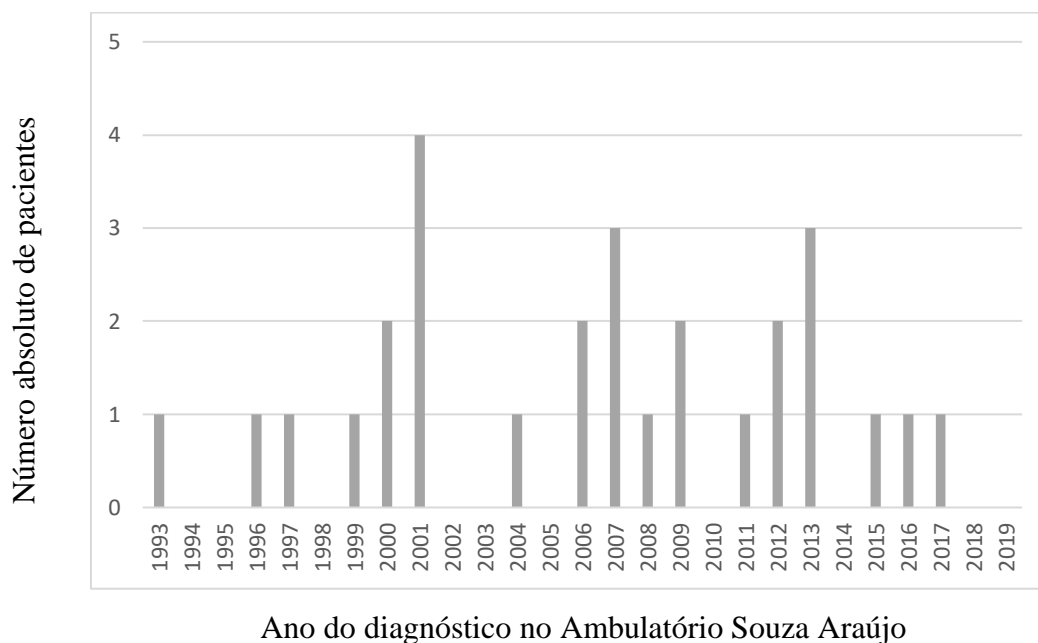


Figura 1 – Número absoluto de pacientes diagnosticados com formas multibacilares da coinfeção HIV/*M. leprae* no Ambulatório Souza Araújo por ano.

Dos participantes admitidos na análise (N=28) a grande maioria era do sexo masculino com 75% (N=21) dos casos. A média de idade foi de 37,3 anos (variando de 18-64 anos) e a maior proporção dos voluntários, 75% (N=21), apresentava idade até 45 anos, tabela 1.

Tabela 1: Características clínicas, demográficas e imunopatológicas dos pacientes no momento do diagnóstico de hanseníase e no curso do tratamento.

Características	Todos voluntários (N=28)
Sexo masculino	21 (75%)
Idade média (mín-máx) (N)	37,3 anos (18-64) (N=28)
Classificação RJ	
BB	10 (36%)
BL	10 (36%)
LL	8 (29%)
IB no diagnóstico – mediana (mín-máx) (N)	1,75 (0,16-5) (N=27)
Lepromina – mediana (mín-máx) (N)	1,29 mm (0-12) (N=24)
Lepromina positivo	5 (21%)
GII 0	11 (41%)
CV diagnóstico do HIV mediana (mín-máx) (N)	11380 cópias (0-690.000) (N=16)
CD4 diagnóstico do HIV mediana (mín-máx) (N)	328 cels (3-722) (N=13)
Reação no momento do diagnóstico do MH	9 (32%)
Presença de reação no curso do tratamento	26 (93%)
Neurite no curso do tratamento	10 (37%)

(N): número de voluntários, CV: carga viral, IB: índice baciloscópio, Classif. RJ: Classificação Ridley e Jopling; BB: borderline borderline, BL: borderline lepromatoso, GII: grau de incapacidade física inicial; cels: células; MH: mal de Hansen

As formas clínicas da hanseníase, segundo a classificação de Ridley e Jopling, foram diagnosticadas em proporções muito similares. Forma BB com 36% (N=10), BL com 36% (N=10) e LL com 29% (N=8) dos casos. Este diagnóstico se baseou no IB e na apresentação clínica. Nos casos de dúvida prosseguiu-se com biópsia de pele e análise histopatológica. Não foi usada a classificação operacional da OMS de número de lesões para o diagnóstico da forma clínica, dada a inacurácia do método.

O IB no momento do diagnóstico (N=27) variou entre 0,16 e 5, tendo a mediana de 1,75. Um dos voluntários realizou o IB em outra unidade, tendo seu valor numérico extraviado. Entretanto havia registro de que o IB era positivo, logo este foi incluído no estudo, apesar de não ter sido computado para as análises que requeriam valores numéricos de IB.

Os valores do teste de Lepromina variaram de 0 a 12mm, tendo a mediana de 1,29mm (N=24). Não foi possível encontrar registros valores do teste de Lepromina em 4 dos 28 casos. Quando dividido pela classificação de Ridley de Jopling, apenas casos BB e BL apresentaram valores positivos. Nenhum caso LL apresentou teste de Lepromina reator.

A duração média da PQT (N=20) foi de 14,03 meses. Em dois casos a duração da PQT foi maior do que 18 meses, pois na época do diagnóstico o protocolo era de 24 doses. Só foram computados valores daqueles voluntários cujo tratamento foi considerado completo segundo o médico que acompanhou o caso. Os casos que perderam seguimento antes do fim da PQT não foram considerados para o cálculo.

Quanto ao grau de incapacidade física inicial 41% (N=11) eram 0; 33% (N=9) eram 1; 26% (N=7) eram 2, em um total de 27 voluntários. Para o grau de incapacidade física final 50% (N=9) eram 0; 28% (N=5) eram 1; 22% (N=4) eram 2, em um total de 18 voluntários. Cerca de 1/3 dos pacientes incluídos na amostra não realizou o grau de incapacidade física final por perda de seguimento.

A mediana da CV no diagnóstico do HIV (N=16) era de 11.380 cópias. O valor mínimo de CV no diagnóstico do HIV foi 0 cópias e máximo 690.000 cópias. O fato do valor 0 ter sido incluído diz respeito à metodologia, que considerou a CV de diagnóstico àquelas medidas que ocorreram até 90 dias após a confirmação do HIV, mesmo já tendo sido instituída a TAR. A mediana de CD4 no diagnóstico do HIV (N=13) foi de 328 cels. O valor mínimo foi de 3 cels e máximo de 722 cels.

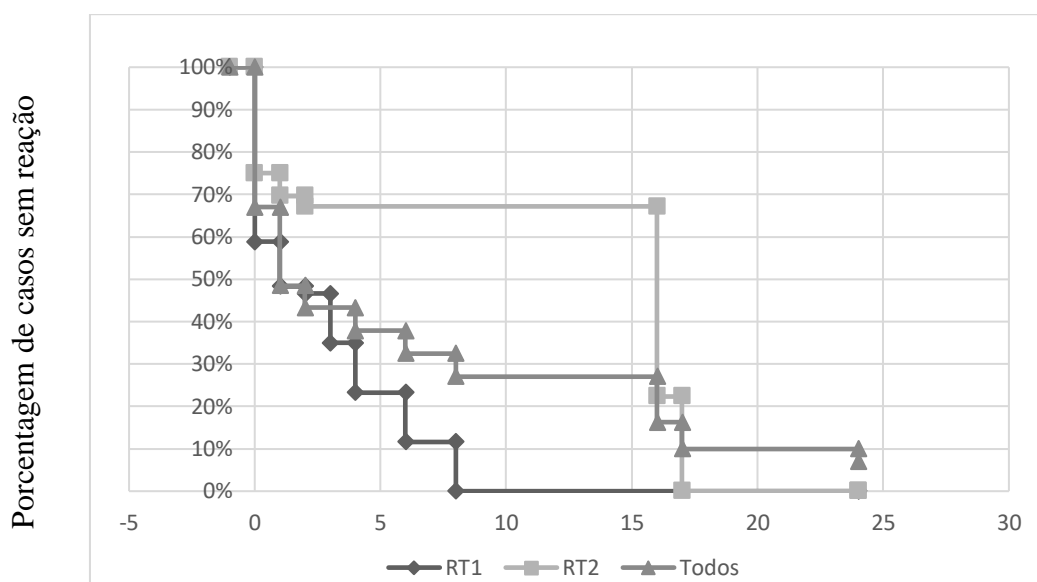
Os títulos de Anti-PGL1 no diagnóstico foram encontrados em 11 casos. A mediana foi de 0,35 com valores máximos de 1,48 e mínimos de 0.

4.2 Características clínicas, epidemiológicas e patológicas do momento das reações:

Atenção: Esta seção inclui todos os tipos de reação analisados de maneira conjunta.

Sobre a frequência de reações, 93% (N=26) fizeram algum tipo de reação, e as tabelas 2 a 5 resumem as características reacionais de acordo com o tipo de reação. Desses houve um caso atípico com lesões de pele efêmeras e neurite, mas com a análise histológica afastando RT1 ou RT2. Concluímos como neurite isolada neste evento, e incluímos no grupo de reação. Apenas 7% (N=2) não fizeram nenhum tipo de reação, tendo suas características resumidas na tabela 6. Avaliando unicamente o primeiro episódio reacional (N=26), 65% (N=17) dos casos eram tipo 1, 31% (N=8) dos casos eram tipo 2, e 4% (N=1) era neurite isolada. De todos que fizeram reação, 35% (N=9) abriram o diagnóstico da hanseníase com o quadro reacional.

Quando diagramadas as reações no tempo comparando todo o grupo com RT1 e com RT2 percebe-se que, para qualquer um dos grupos, as reações ocorreram mais frequentemente no primeiro semestre. Reduziu-se paulatinamente a frequência até o 24º mês, exceto por uma acentuação no 16º mês tanto para RT1 quanto RT2. Na representação da curva de Kaplan Meier (Figura 2) no eixo vertical está a porcentagem dos casos sem reação, e no eixo horizontal o tempo. Atenta-se que o gráfico se inicia em -5 porque diversos casos fizeram o diagnóstico do MH já em reação, logo o tempo negativo seria hipoteticamente o momento antes da reação e t0 o momento do diagnóstico da hanseníase.



Tempo em meses a partir do diagnóstico da hanseníase (t0).

Figura 2 – Curva de Kaplan Meier quanto à ocorrência de reação pelo tempo em meses segundo grupos (RT1, RT2, Todos) no Ambulatório Souza Araújo.

A neurite foi considerada evento independente reacional, não computando como RT1 ou RT2, podendo aparecer isolada ou acompanhando qualquer um dos quadros. Ela estava presente em 37% (N=10) dos casos em um total de 27 pacientes avaliados. O único caso de neurite isolada, não acompanhada de RT1 ou RT2, não está representado nas tabelas 2 a 5 pois foi classificado separadamente.

Dos pacientes que fizeram reação (N=26), 57% (N=15) fizeram pelo menos mais um episódio reacional, independentemente do tipo. Alguns repetiram a reação de tipo anterior, outros fizeram um tipo diferente. Dentro do grupo de pacientes que fez novo episódio reacional 60% (N=9) fez RT1, e 40% (N=6) fez RT2, mantendo frequências um tanto similares aos do primeiro episódio de forma geral.

O IB no momento das reações (N=22) variou entre 0,33 e 5. A mediana foi de 2,02.

O principal tipo de lesão diagnosticada (N=24) foram as placas com 71% (N=17), seguidas pelos nódulos com 17% (N=4). Lesões ulceradas estavam presentes em 8% (N=2), e lesões atípicas em 15% (N=4). O número de seguimentos mais frequentemente afetados foram todos seguimentos com 27% (N=7), seguido por 4 seguimentos com 19% (N=5).

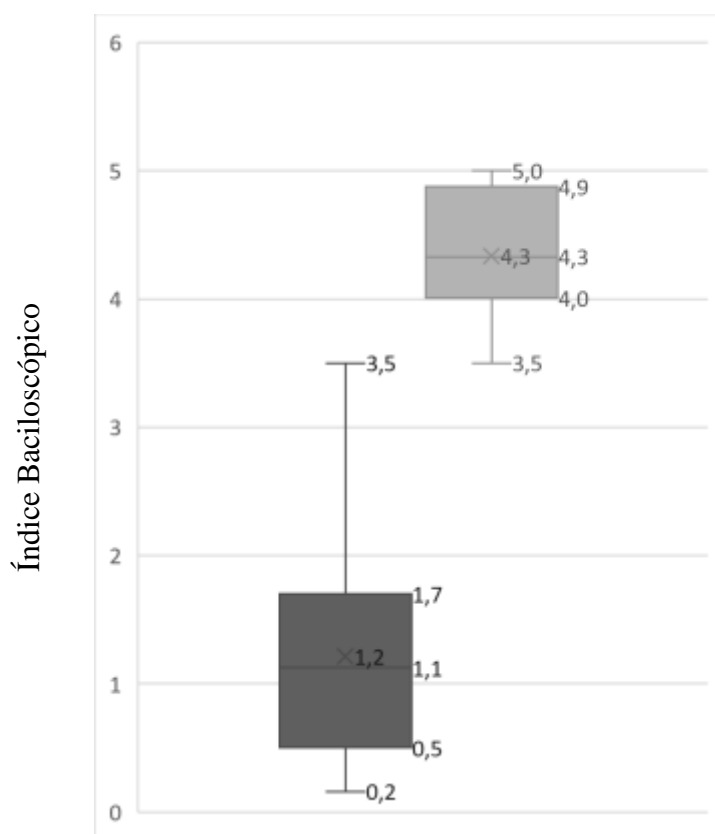
A mediana da carga viral na primeira reação (N=14) foi de 1162 cópias. A mediana do CD4 na primeira reação (N=12) foi de 243 cels.

A mediana do ILB da primeira reação (N=23) foi de 3,6.

4.3 Características clínica, epidemiológicas e patológicas do momento das reações comparando tipo 1 e tipo 2:

Daqueles que fizeram RT1 (N=17) a média de idade foi de 36,1 anos, e a média daqueles que fizeram RT2 (N=8) foi de 40,7 anos. Referente ao sexo biológico, 65% (N=11) eram do sexo masculino na reação tipo 1, e 88% (N=7) eram do sexo masculino na reação tipo 2, tabelas 2 a 5.

A mediana do IB diagnóstico naqueles com reação tipo 1 (N=14) foi de 1,25. O valor mínimo foi de 0,16 e máximo de 3,5. Naqueles que fizeram tipo 2 (N=8) a mediana foi de 4,3. O valor mínimo foi de 3,5 e o máximo de 5, Figura 3. O teste de Lepromina (N=14) teve uma mediana de 0 mm para as RT1. Já para as RT2 a mediana foi de 1,5mm (N=7).



À esquerda RT1 (cinza escuro), à direita RT2 (cinza claro).

Figura 3 – Diagrama de caixa (*Boxplot*) comparando IB de RT1 contra RT2 (com arredondamento para 1 casa decimal).

Os valores de IB no diagnóstico daqueles com RT2 foram estatisticamente maiores que aqueles com RT1, com um p-valor < 0,01. Para esta análise foi realizado o teste de Shapiro que mostrou uma distribuição não paramétrica do IB, como é possível denotar graficamente na Figura 4. A variância se mostrou não homogênea pelo teste de Barlett. Associação foi medida pelo teste de Mann-Whitney.

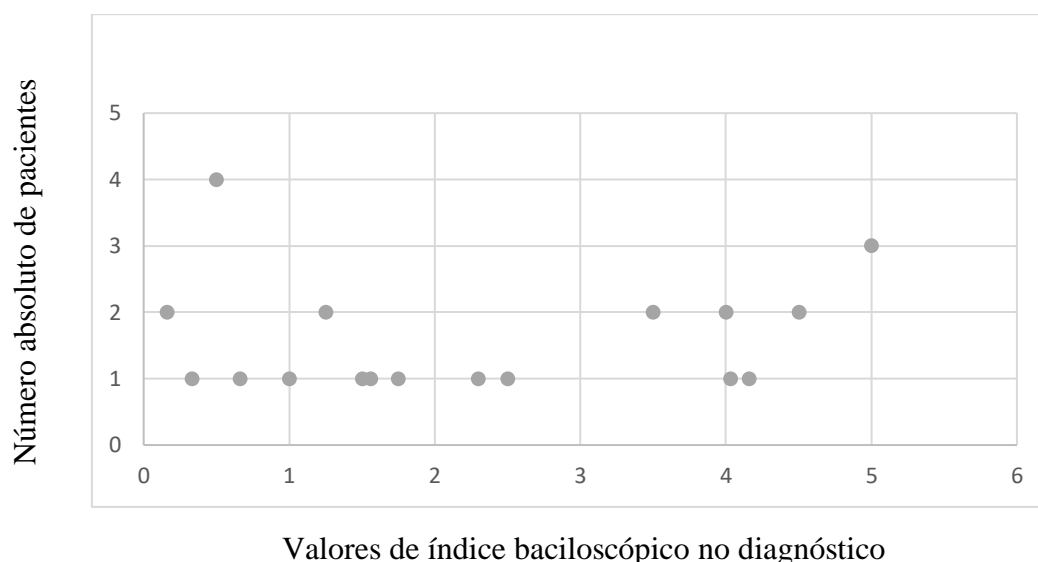


Figura 4 – Distribuição das frequências de valores de índice baciloscópico no momento do diagnóstico da hanseníase

Quanto à forma clínica da hanseníase, na RT1 53% (N=9) eram BB, 41% (N=7) eram BL, e 6% (N=1) era LL. Já para a RT2 13% (N=1) era BL, 88% (N=7) era LL, e não havia nenhum BB.

Os valores do IB no diagnóstico foram maiores quando as formas clínicas eram mais próximas do polo LL dentro da classificação de Ridley e Jopling com um p-valor < 0,01. Para esta análise foi realizado o teste que Shapiro que mostrou uma distribuição não paramétrica do IB, como é possível denotar graficamente na figura 4. A variância se mostrou não homogênea pelo teste de Barlett. Associação foi medida pelo teste de Mann-Whitney.

Formas clínicas mais próximas ao polo LL fizeram mais RT2, e formas próximas ao polo BB fizeram mais RT1 com p-valor<0,01 para o teste exato de Fisher.

De todos (N=17) que fizeram RT1 47% (N=8) apresentaram neurite. O número de lesões foi maior que 20 em 64% (N=11) dos casos, e a principal lesão diagnosticada foi placa em 87% (N=13) dos voluntários. O número de seguimentos afetados em maior frequência foi de todos seguimentos com 29% (N=5), seguido por 2 seguimentos em 18% (N=3) dos casos. Houve lesões atípicas em 2 pacientes, 12% do total. Não houve nenhuma lesão ulcerada. O corticoide foi tratamento de escolha em 81% dos casos (N=13).

Quanto às características patológicas, o granuloma epitelióide estava presente em 93% (N=12), havia bacilo em 69% (N=9), e os neutrófilos estavam presentes em 8% (N=1) das lâminas das biópsias. O ILB para aqueles com RT1 (N=8) possuía a mediana de 2,65.

Dos que fizeram RT2 88% (N=7) eram ENH, 13% (N=1) eram reação Sweet símile, e não houve nenhum fenômeno de Lúcio ou eritema multiforme-símile. A neurite estava presente em 13% (N=1) dos pacientes apenas. A principal lesão diagnosticada foi nódulo com 50% (N=4) dos registros, seguida de placa 38% (N=3), e bolha/úlcera em 13% (N=1). Havia lesão ulcerada em 25% (N=2) dos pacientes, em um destes casos a úlcera não foi incluída na categoria de principal lesão diagnosticada pois era lesão única em um contexto de outras lesões exuberantes disseminadas. O número de seguimentos afetados em maior frequência foi de 4 com 38% (N=3). Havia lesões atípicas em 25% (N=2) dos casos. A talidomida foi o principal tratamento empregado com 86% (N=7) das intervenções farmacológicas, seguida por PQT isolada em 14% (N=1).

Quanto às características patológicas, o granuloma epitelióide estava ausente em todos os casos (N=8), havia bacilo em todos os casos (N=8), e os neutrófilos estavam presentes em 63% (N=5) das lâminas das biópsias. O ILB teve a mediana de 4 (N=8).

Os valores de ILB na reação daqueles com RT2 foram estatisticamente maiores que aqueles com RT1, com um p-valor < 0,05. Para esta análise foi realizado o teste que Shapiro que mostrou uma distribuição não paramétrica do ILB. A variância se mostrou não homogênea pelo teste de Barlett. Associação foi medida pelo teste de Mann-Whitney.

Os valores de CD4 no momento da reação daqueles com RT2 foram estatisticamente maiores que aqueles com RT1, com p-valor = 0,017. Para esta análise foi realizado o teste que Shapiro que mostrou uma distribuição não paramétrica dos valores de CD4 no momento da reação, como é possível denotar graficamente na Figura 5. A variância se mostrou homogênea pelo teste de Barlett. Associação foi medida pelo teste de Mann-Whitney.

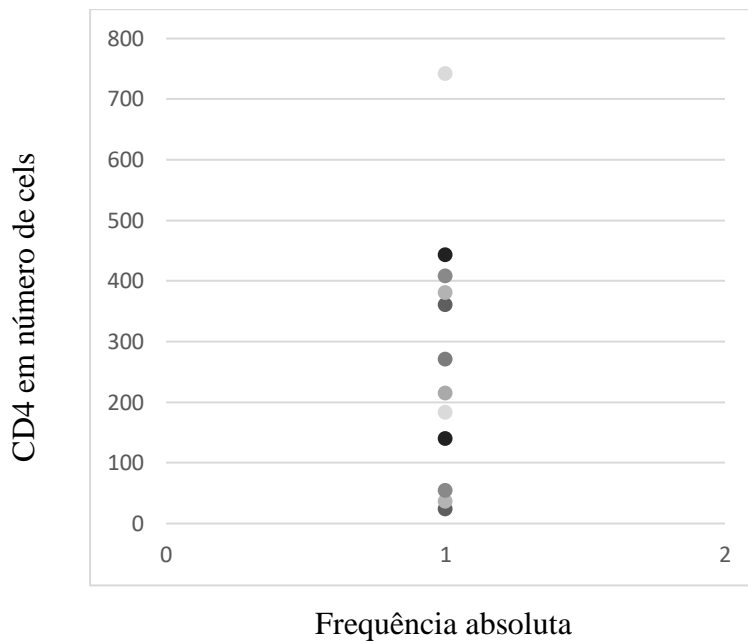


Figura 5 – Dispersão dos valores de CD4 no momento da reação.

A TAR estava presente nos 3 meses anteriores à reação em 58% (N=17) daqueles com RT1 e em 75% (N=8) daqueles com RT2.

Entretanto, TAR nos 3 meses anteriores à reação, CV no momento da reação, valores do teste Lepromina, presença de neurite, idade, sexo, presença de reação durante o diagnóstico da hanseníase, presença de novo episódio reacional, nenhum deles mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com RT1 e RT2.

Tabela 2: Características clínicas, demográficas e imunopatológicas dos pacientes no momento da reação dividida por tipo clínico.

Características	Tipo 1 (N=17)	Tipo 2 (N=8)	P-Valor
Sexo masculino	11(65%)	7(88%)	0,47 X ²
Idade média	36,1 (N=17)	40,7(N=8)	1,00 MW
Classificação RJ			<0,01 F
BB	9(53%)	0 (0%)	
BL	7(41%)	1(13%)	
LL	1(6%)	7(88%)	
IB no diagnóstico – mediana(mín-máx)	1,15 (0,16-3,5) (N=17)	4,3 (3,5-5) (N=8)	<0,05 MW
IB na reação - mediana(mín-máx)	1,25 (0,33-3,5) (N=14)	4 (2,3-6) (N=8)	<0,01 MW
ILB na reação- mediana(mín-máx)	2,65(0-4,6) (N=8)	4,33 (3,5-5) (N=8)	<0,05 MW
Lepromina - mediana(mín-máx)	0 (0-12) (N=14)	1,5 (0-2) (N=7)	0,4 MW
Lepromina positivo	4(29%)	1(13%)	0,7 X ²
Diagnóstico da hanseníase em reação	6(35%)	2(25%)	0,9 X ²
Neurite	8(47%)	1(13%)	0,2 X ²
Novo episódio reacional	8(47%)	6(75%)	0,3 X ²
CV mediano na reação	10440 cópias (79-274.079) (N=8)	0 cópias (0-21.693) (N=6)	0,06 MW
CD4 mediano na reação	161 cels (3-572) (N=8)	412 (361-742) cels (N=4)	<0,05 MW
TAR	10 (58%)	6 (75%)	0,7 X ²

(N): número de voluntários, CV: carga viral, IB: índice bacilos cópico, ILB: índice logarítmico da biópsia; Classif. RJ: Classificação Ridley e Jopling; BB: borderline borderline, BL: borderline lepromatoso, GII: grau de incapacidade física inicial; cels: células; MW: Mann-Whitney; X²: Chi Quadrado; F: F de Fisher; TAR: terapia antirretroviral.

*Um dos pacientes com reação apresentou quadro classificado como neurite isolada, não manifestando RT1 ou RT2. Este caso não consta na tabela.

**Em 8 casos desta tabela (e um caso de neurite isolada) o diagnóstico veio acompanhado de reação, logo há sobreposição do IB diagnóstico e reacional nesses casos.

Tabela 3 – Tabela comparativa abordando características clínicas e imunopatológicas de ambos os tipos de reação e daqueles sem reação.

Variável	Frequência Sexo	Média Idade	Classif. RJ	IB no diagnóstico Mediana	Lepromina Mediana	GII / GIF	Uso de TAR nos últimos 3 meses?	CD4 na reação Mediana	CV na reação Mediana	IB na reação Mediana	Neurite	Segundo episódio reacional	Tipo do Segundo episódio
RT1	N=11 (65%) M	N=17 36,1a	N=9 (53%) BB	1,25 (N=14)	0 (N=14)	N=7 (44%) GII 0 N=5 (42%) GIF 0	N=10 (58%) Sim	161 (N=8)	10440 (N=8)	2,65 (N=8)	N=8 (47%)	N=8 (47%)	N=7 (87%) RT1
			N=7 (41%) BL			N=6 (38%) GII 1 N=4 (33%) GIF 1							N=1 (13%) RT2
			N=1 (6%) LL			N=3 (19%) GII 2 N=3 (25%) GIF 2							N=1 (13%) RT2
RT2	N=7 (87,5%) M	N=8 40,7a	N=1 (13%) BL	4,3 (N=9)	1,5 (N=8)	N=3 (38%) GII0 N=4 (67%) GII0	N=6 (75%) Sim	412 (N=4)	0 (N=6)	4 (N=8)	N=1 (12,5%)	N=6 (75%)	N=2 (33%) RT1
			N=7 (88%) LL			N=1 (13%) GII1 N=1 (17%) GII1							N=4 (66%) RT2
			N=4 (50%) GII2 N=1 (17%) GII2										
Sem reação	N=2 (100%) M	N=2 38,5a	N=1 (50%) BL (N=1) (50%) LL	4,5* (N=2) – *média	0* (N=2) - *média	N=1 (50%) GII0 / GIF NK N=1 (50%) GII1 GIF NK	N=1 (50%)	NA	NA	NA	N=1 (50%)	N=1 (50%)	NA

NA: não aplicável; NK: não se sabe; N: número de voluntários, CV: carga viral, IB: índice baciloscópio, Classif. RJ: Classificação Ridley e Jopling; RT1: reação tipo 1, RT2: reação tipo 2, M: masculino, BB: borderline borderline, BL: borderline lepromatoso, LL: lepromatoso, GIF: grau de incapacidade física final; GII: grau de incapacidade física inicial; TAR: terapia antirretroviral; a: Anos.

Tabela 4 – Características clínicas e imunopatológicas dos pacientes com RT1

ID	Sexo / Idade no diagnóstico	Classif. RJ	IB no diagnóstico	Lepromina	PGL1	GII / GIF	Reação	Uso de TAR nos últimos 3 meses? / Qual?	CD4 na reação	CV na reação	IB na reação	Neurite	Segundo episódio reacional	Tipo do Segundo episódio
2	F / 64	BB	0,16	0	NK	1 / 2	RR	SIM / AZT DDI TDF	NK	NK	1	SIM	SIM	RT1
12	F / 35	BB	0,16	NK	0	0 / 0	RR	SIM / AZT 3TC RTV LPV	408	0	NK	NÃO	NÃO	NA
19	F / 34	BB	0,33	10	NK	0 / 1	RR	SIM / AZT DDI EFZ	37	53000	0,5	NÃO	NÃO	NA
21	F / 40	BB	0,5	0	NK	0 / 0	RR	NÃO / NA	183	130241	1,25	NÃO	SIM	RT1
24	F / 23	BB	0,5	0	NK	1 / NK	RR	SIM / AZT DDI	NK	NK	NK	SIM	NK	NK
4	M / 26	BB	0,5	5	NK	0 / 0	RR	SIM / AZT 3TC TDF	NK	NK	NK	NÃO	SIM	RT1
6	M / 61	BB	0,66	NK	NK	0 / 0	RR	NÃO / NA	NK	NK	1,75	NÃO	NÃO	NA
10	M / 40	BB	1	0	NK	1 / NK	RR	NÃO / NA	NK	NK	0,33	SIM	NÃO	NA
23	M / 22	BB	1,25	0	0,035	NK	RR	SIM / 3DF 3TC ATV	140	4880	2,3	NÃO	NK	NK
5	F / 18	BL	1,25	0	0,675	0 / NK	RR	NÃO / NA	NK	NK	3,5	NÃO	SIM	RT1
1	M / 27	BL	1,5	NK	NK	2 / 2	RR	NÃO / NA	NK	NK	0,33	SIM	SIM	RT1
8	M / 35	BL	1,56	1	NK	2 / 0	RR	NÃO / NA	NK	NK	1,5	SIM	SIM	RT1
17	M / 33	BL	1,75	0	NK	1 / 1	RR	NÃO / NA	55	16000	0,66	SIM	SIM	RT1
18	M / 51	BL	2,3	0	0	1 / 1	RR	SIM / AZT 3TC RTV ATV	215	125	1,25	NÃO	NÃO	NA
25	M / 32	BL	2,5	0	NK	0 / NK	RR	SIM / AZT 3TC EFZ	NK	NK	1,56	SIM	NÃO	NA
22	M / 46	BL	3,5	12	0,007	1 / 1	RR	SIM / AZT 3TC LPV RTV	271	79	0,5	NÃO	NK	NK
20	M / 28	LL	positivo	0	0,111	2 / 2	RR	SIM / AZT 3TC TDF LPV	24	63000	2,5	SIM	SIM	RT2

NA: não aplicável; NK: não se sabe; N: número de voluntários, CV: carga viral, IB: índice baciloscópio, Classif. RJ: Classificação Ridley e Jopling; RT1: reação tipo 1, RT2: reação tipo 2, M: masculino, BB: borderline borderline, BL: borderline lepromatoso, LL: lepromatoso, GIF: grau de incapacidade física final; GII: grau de incapacidade física inicial; TAR: terapia antirretroviral AZT: Zidovudina; DDI: Didanosina; TDF: Tenofovir; 3TC: Lamivudina; RTV: Ritonavir; LPV: Lopinavir; EFZ: Efavirenz; ATV: Atazanavir

Tabela 5 - Características clínicas e imunopatológicas dos pacientes com RT2

ID	Sexo / Idade no diagnóstico	Classif. RJ	IB no diagnóstico	Lepromina	PGL1	GII / GIF	Reação	Uso de TAR nos últimos 3 meses? / Qual TAR?	CD4 na reação	CV na reação	IB na reação	Neurite	Segundo episódio reacional	Tipo do Segundo episódio
3	M / 52	BL	3,5	3	NK	0 / 0	ENH	SIM / TDF 3TC AZT	NK	0	4,25	NÃO	SIM	RT2
27	F / 39	LL	4	NK	NK	2 / NK	ENH	SIM / TDF 3TC EFZ	NK		5	NÃO	SIM	RT2
7	M / 35	LL	4,03	0	0,022	0 / 0	ENH	SIM / AZT 3TC NVP	742	2200	4,16	NÃO	SIM	RT2
9	M / 38	LL	4,16	0	NK	2 / 2	ENH	SIM / TDF 3TC EFZ	NK	0	4,5	SIM	SIM	RT1
11	M / 32	LL	4,5	0	NK	0 / 0	ENH	NÃO / NA	NK		4,83	NÃO	SIM	RT2
16	M / 58	LL	4,5	0	0,32	2 / 0	Sweet	SIM / AZT LOPI RITO ATZ	443	0		NÃO	NÃO	NA
28	M / 33	LL	5	0	NK	1 / NK	ENH	SIM / 3TC TDF ATV RITO	361	0	4	NÃO	NÃO	NA
14	M / 41	LL	5	0	1,48	2 / 1	ENH	NK / NA	381	21693	3,5	NÃO	SIM	RT1

NA: não aplicável; NK: não se sabe; N: número de voluntários, CV: carga viral, IB: índice baciloscópico, Classif. RJ: Classificação Ridley e Jopling; RT1: reação tipo 1, RT2: reação tipo 2, M: masculino, BB: borderline borderline, BL: borderline lepromatoso, LL: lepromatoso, GIF: grau de incapacidade física final; GII: grau de incapacidade física inicial; TAR: terapia antirretroviral, AZT: Zidovudina; DDI: Didanosina; TDF: Tenofovir; 3TC: Lamivudina; RTV: Ritonavir; LPV: Lopinavir; EFZ: Efavirenz; ATZ: Atazanavir

Tabela 6 - Características clínicas e imunopatológicas dos pacientes sem reação

ID	Sexo / Idade no diagnóstico	Classif. RJ	IB no diagnóstico	Lepromina	PGL1	GII / GIF	Reação	Uso de TAR nos últimos 3 meses	Qual TAR	Neurite	Segundo episódio reacional
15	M / 45	BB	5	0	0	0 / NK	Ausente	SIM	AZT 3TC NVP	NK	NÃO
13	M / 32	BL	4	0	1,23	1 / NK	Ausente	NK	NK	NÃO	NK

NA: não aplicável; NK: não se sabe; N: número de voluntários, CV: carga viral, IB: índice baciloscópico, Classif. RJ: Classificação Ridley e Jopling; M: masculino, BB: borderline borderline, BL: borderline lepromatoso, GIF: grau de incapacidade física final; GII: grau de incapacidade física inicial; TAR: terapia antirretroviral; AZT: Zidovudina; 3TC: Lamivudina; NVP: Nevirapina.

5. DISCUSSÃO

Somente 1% (N=33) da amostra do ASA de 3.234 casos apresentaram formas MB da hanseníase no contexto da coinfeção HIV/*M. leprae*. **A associação da hanseníase com HIV se mostrou um evento raro, e as formas PB foram mais comuns que as MB, diferentemente do que ocorre da população portadora de hanseníase sem comorbidades.** No Brasil e no Rio de Janeiro, independente do sexo, estima-se que cerca de 2/3 de todos os casos de hanseníase sejam MB (DATASUS / SINAN, 2020). Entretanto outros estudos com amostras HIV+ já mostraram a tendência para cargas PB deste subgrupo (Pereira et al, 2004; Sarno et al., 2008; Talhari et al., 2010).

Daqueles 33 pacientes coinfectados HIV/*M. leprae* forma MB do ASA, não foram incluídos para análise dos dados 5 voluntários em que os desfechos de interesse científico já haviam ocorrido antes da infecção pelo HIV. **A série de 28 casos da coinfeção do HIV e *M. leprae* formas MB que compõe este estudo é a maior casuística descrita sobre as particularidades deste subgrupo** (Lienhardt et al., 1996; Jacob et al.1996; Arunthathi et al., 1998; Pai et al., 2011). **E isso possivelmente se deve à endemicidade de ambas doenças no Rio de Janeiro, local onde é sediado o centro de referência do estudo, Ambulatório Souza Araújo.**

Apesar do número crescente de indivíduos infectados pelo HIV, esse comportamento não interferiu no aumento da admissão de casos com a associação de hanseníase MB e HIV no ASA, como é possível observar na figura 1. Um possível motivo é pela redução nas taxas de infecção e detecção de hanseníase no Rio de Janeiro, ou ainda por mudança do perfil epidemiológico das novas infecções por HIV, atingindo uma população que não tem alto risco para se infectar com *M. leprae* (DATASUS / SINAN, 2020) (Ministério da Saúde do Brasil, 2018). Uma limitação deste estudo, foi a ausência de avaliação dos dados sociodemográficos que poderiam descrever melhor o perfil de risco da coinfeção.

Dados de uma coorte que avaliou 92 pacientes apresentando a associação da hanseníase em qualquer forma clínica (PB e MB) e HIV+, que estavam em tratamento no ASA de 1989 a 2011, mostraram um comportamento epidemiológico de diagnóstico de novos casos bastante

similar ao do presente estudo exclusivamente MB. Os anos com maior número de diagnósticos no nosso estudo foram também anos com grande número de diagnósticos na coorte aqui comparada. Entretanto o estudo transcrito em 2011 incluiu amostras PB e MB, e apenas 23% (N=25) da amostra era MB. Além disso, há sobreposição da amostra do presente estudo com o de Menezes, o que de certa forma questiona a comparação (Menezes et al, 2014). Pereira em 2004 mostrou 70% de diagnósticos PB entre os indivíduos coinfectados HIV/*M. leprae* (Pereira et al. 2004). Outros estudos também mostraram maior proporção de PB entre indivíduos portadores de *M. Leprae* e HIV simultaneamente (Sarno et al., 2008; Talhari et al., 2010; Xavier et al., 2018).

A média de idade no presente estudo foi de 37,3 anos (variando de 18-64 anos) e a maior proporção dos voluntários, 75% (N=21), apresentava idade até 45 anos. Além disso, a grande maioria era do sexo masculino com 75% (N=21) dos casos. Na coorte de Menezes, cinquenta e um (57%) voluntários eram do sexo masculino, e a média de idade no diagnóstico foi de 32.3 anos (variando entre 18 e 72)(Menezes et al, 2014). Em um trabalho realizado no Amazonas, admitindo pacientes HIV+ independente da carga bacilar mostrou idade média de 37.04 anos (variando de 20 a 59 anos), e a relação de homens para mulheres foi de 15 homens para 10 mulheres (Talhari et al., 2010). No estado do Pará, foi demonstrado por Pires e colaboradores que dos 40 pacientes HIV+ apresentando hanseníase independente do IB, 67,5% eram do sexo masculino, e a média de idade era de 37,8 anos, sendo em 70% dos casos menores de 60 anos. (Pires et al., 2015). A faixa etária e a predileção por sexo em outros estudos que mesclaram amostras de indivíduos portadores do HIV com cargas PB e MB foram similares aos já descritos (Pereira, 2004; Xavier et al., 2018).

A maior proporção de homens presentes na nossa análise já era um comportamento um tanto esperando, levando em consideração que os casos MB têm predomínio do sexo masculino, como já discutido nos parágrafos anteriores e na revisão bibliográfica, e este estudo trata exclusivamente de casos MB. Quanto à faixa etária, parece não haver discrepâncias importantes entre os estudos apresentados.

Quando comparados os dados referentes às faixas etárias mais acometidas pelo MH no Brasil, é vista uma tendência a atingir intervalos de idade de faixas maiores de 55-60 anos, denotando um processo de controle da transmissão da hanseníase no Brasil (Nobre et al., 2017). O que não está acontecendo com HIV, e que acomete preferencialmente faixas etárias mais jovens.

Logo, comparadas aos dados epidemiológicos de hanseníase no Brasil de maneira geral, as faixas etárias do nosso estudo e de outros estudos de coinfeção HIV/*M. leprae* são mais jovens.

Quando exploramos as formas clínicas do nosso estudo, observamos uma distribuição razoavelmente equilibrada com cerca de 1/3 BB, 1/3 BL e 1/3 LL, levando em consideração a amostra como um todo. Em um estudo conduzido por Nery, 162 pacientes com IB positivo foram acompanhados durante 24 doses de PQT, esquema de tratamento da época (Nery et al., 1998). Foi observado 14% de formas BB, 52% de formas BL, 33% de formas LL. Menezes et al. em 2014, por sua vez, apenas classificou os voluntários (HIV+ independente do IB) que não estavam em reação com 3,4% TT; 55,9% BT; 6,8% BB; 8,5% BL; 3,4% LL; 18,6% indeterminado e 3,4% com outras formas. Nenhuma das casuísticas apresentou valores similares, denotando particularidades de cada amostra, em especial levando-se em conta que todos estudos foram realizados na mesma unidade, ASA, em diferentes recortes temporais. Há também uma sobreposição das amostras entre o presente estudo e o de Menezes, em um determinado recorte temporal.

Um estudo conduzido estado do Amazonas mostrou 25 voluntários infectados pelo HIV independente da carga bacilar apresentando nas formas clínicas MB 4% (N=1) BB, 4% (N=1) BL, e 16% (N=4) BL que migraram para o polo BT após o início da TAR e PQT (Talhari et al., 2010). Em outro estudo no Pará avaliando-se coinfectados HIV/*M. leprae* independente do IB, 17% eram TT, 45% BT, 25% BB, 5% BL, e nenhum LL (Pires et al., 2015). **Outros estudos mesclando PB e MB coinfectados com HIV/*M. leprae* mostraram maior proporção de formas clínicas próximas ao polo tuberculoide do espectro (Xavier et al., 2018). O presente estudo unicamente MB, mostrou a maior proporção de formas clínicas próximas ao polo lepromatoso.**

No Brasil dados do SINAN de 2012-2016 mostraram 41% (N=63.650) dimorfos, 17% (N=25.695) virchowianos. Esta classificação não contempla as mesmas formas clínicas adotadas pela classificação de Ridley e Jopling, como empregado no nosso estudo. No entanto, fica evidente a alta porcentagem das formas intermediárias ou dimorfas, que podem corresponder em parte ao

BB e BL, uma vez que o espectro da classificação borderline se sobrepõe às formas clínicas dimorfas (DATASUS / SINAN, 2020).

O IB no diagnóstico entre nossos relatos foi sempre >0 , uma vez que era um dos critérios de inclusão. Os valores ($N=27$) variaram entre 0,16 e 5, tendo a mediana de 1,75; assumindo uma distribuição não paramétrica. **Quando testamos a associação IB com o tipo de reação foram observados altos valores IB com RT2, e baixos valores de IB com RT1 através da análise bivariada e com significância estatística.** Um estudo avaliando reações hansênicas em pacientes MB soronegativos conduzido no ASA e publicado em 1998 mostrou uma associação um tanto similar. Aqueles com $IB < 3$ fizeram RT1 em 83% dos casos, já os com $IB > 3$ fizeram RT2 em 88% dos casos (Nery et al., 1998). **O IB no momento do diagnóstico parece contribuir para o raciocínio de que tipo de reação o paciente tem mais probabilidade de desenvolver. E com isso possibilitando instituir uma terapêutica mais precoce, e um cuidado dirigido, reduzindo a chance de sequelas.**

É importante ressaltar que, independentemente do tipo, a frequência reação foi de 93% ($N=26$), logo muito frequente no nosso grupo e diferente de qualquer outra referência. Temporalmente observou-se que tanto a RT1 quanto RT2 ocorreram mais frequentemente no início do tratamento (primeiros 6 meses), momento mais vulnerável da terapêutica. No estudo do Pará a incidência de reação foi menor no grupo HIV+ (independente do IB) comparado com controle soronegativo, ocorrendo reação em apenas 37,5% dos coinfectados *HIV/M. leprae*. Além disso, neste mesmo estudo a RT1 foi mais frequente com 86,7% dos casos (Pires et al., 2015). Entretanto, em pacientes MB sem comorbidades é esperada de maneira geral uma frequência de reação entre 15-60% (Nery et al., 1998).

Quando comparado o tipo de reação com a forma clínica da hanseníase foi notado que daqueles com forma BB 100% ($N=9$) fizeram RR, daqueles com BL 88% ($N=7$) fizeram RR e 13% ($N=1$) ENH, e daqueles com LL 88% ($N=7$) fizeram ENH e 13% ($N=1$) fizeram RR. Resultado consonantes foram observados no estudo de Nery et al em 1998, que mostraram maior probabilidade das formas BB desenvolverem RR e formas LL desenvolverem ENH com significância estatística. Menezes et al. em 2014 expôs entre os pacientes reacionais coinfectados *HIV/M. leprae* que 91% dos LL fizeram ENH, 93% dos BB fizeram RR, e nos BL 57% fizeram

RR e 43% ENH. **Foi observada uma tendência entre tipo de reação desenvolvida e a forma clínica de hanseníase**, tanto nos HIV positivos neste estudo, quanto nos negativos em outros estudos.

Quanto ao teste da Lepromina, apesar de todos pacientes serem MB o teste da lepromina chegou a ser positivo com valores de 10mm com forma BB e IB de 0,33 em um paciente; além de outro caso com 12mm de endureção forma BL e IB de 3,5. Isso denota a grande instabilidade imunológica dos pacientes coinfectados, especialmente quando levamos em conta a presença da TAR. Talhari et al em 2010, como já citado anteriormente, tiveram casos migrando de BL para BT após instituição da terapia para o HIV. Diversas são as possíveis causas para instabilidade imunológica proposta para o HIV, desde o curso natural da doença à TAR, PQT, vacinas e infestação por helmintos (Geluk, 2018).

Entretanto, o início da TAR em nosso estudo não mostrou associação com o desenvolvimento de reação ou da hanseníase, o que fica evidente pelas altas proporções de reação tanto nos grupos com TAR quanto nos sem TAR. Entretanto, em estudos com amostras combinadas PB e MB essa associação já foi demonstrada, e com relevância estatística (Couppié et al., 2009) (Sarno et al., 2008).

Quanto à PQT, no nosso estudo raros casos fizeram esquema alternativo, o que vai de acordo com os resultados da população com hanseníase sem comorbidades. Os pacientes de relatos mais antigos, do início da década de 90, chegaram a fazer mais de 12 doses, uma vez que o esquema da época era diferente do contemporâneo. **O tratamento com a PQT se comportou de maneira similar aos dados literários disponíveis da população soronegativa** (Andrade, 2006).

O grau de incapacidade física inicial na casuística do estudo era em 41% (N=11) 0; em 33% (N=9) eram 1; e em 26% (N=7) 2, num total de 27 voluntários. No estudo de Nery et al. em 1998 no momento do diagnóstico o grau de incapacidade física em 41% era 0, em 36% era 1, e em 22% era 2. Resultados muito similares para o grupo MB isolado versus MB coinfectado HIV/*M. leprae*. Logo, a população do estudo não apresentou um risco de GII acentuado em relação aos outros MB sem HIV. Quando comparando com Menezes et al., 2014, pacientes HIV+ independente do IB apresentaram em 69% dos casos GII 0, enquanto 21% GII 1, e cerca de 10%

GII 2. Ou seja, amostras coinfectadas HIV/*M. leprae* predominantemente PB apresentaram comportamento diferente de MB sem corbidades ou coinfectados MB.

Quando dividimos por tipo de reação e grau de incapacidade física inicial, daqueles que fizeram RT1 44% (N=7) era GII 0, 38% (N=6) era 1, e 19% (N=3) era 2. Daqueles que fizeram RT2 67% (N=4) era GII 0, 17% (N=1) era 2, e 17% (N=1) era 2. **Logo o grau de incapacidade física inicial naqueles com RT1 foi proporcionalmente mais avançado em relação aqueles com RT2.**

A mediana de CD4 avaliada na população como um todo no momento do diagnóstico era de 328 cels, e da CV de 11.380 cópias. Já no momento da reação o CD4 era de 243 cels, e a CV de 1.162. A cinética desses valores parece mostrar cargas virais mais altas no diagnóstico da hanseníase, e mais baixas nos momentos de reação. Entretanto 9 casos abriram o diagnóstico da hanseníase junto com a reação. Logo, **comparar a CV especificamente destes recortes temporais não é de relevância para o estudo pois há grande sobreposição temporal.**

Altos valores de CD4 no período da reação estavam estatisticamente associados à RT2 com p-valor < 0,05. Hipoteticamente através da análise deste dado, supõe-se grosseiramente que o estado imune, aqui representado pelos valores de CD4, condiciona o tipo de reação desenvolvida seja RT1 ou RT2 de acordo com a contagem de células. Uma análise mais aprofundada com parâmetros das citocinas envolvidas e marcadores de superfícies celular, sem dúvida, contribuiria para entendimento da dinâmica (Geluk, 2018).

Quanto à manifestação cutânea da hanseníase, as RT1 apresentaram na maioria (86,67% / N=13) dos casos placas disseminadas acometendo todos seguimentos (29% / N=5). E desses 47,06% (N=8) apresentaram neurite. Nenhum apresentou lesão ulcerada. Menezes et al., 2014 mostrou menor quantidade de lesões na sua amostra predominantemente PB com RT1, com 8,1 lesões em média e 3,4 segmentos afetados, além de 9,3% de lesões ulceradas. A neurite estava presente em 29,6% dos casos. Talhari et al., 2010 não discrimina as lesões no contexto de reação e carga bacilar, mas na maioria dos casos apresentou lesões de espectro similar.

ENH foi o principal tipo de RT2 diagnosticada com 88% (N=7). Nódulos e placas acometendo 4 segmentos foi a manifestação cutânea mais comum. A neurite estava presente em 1 caso apenas. Havia lesão ulcerada em 25% (N=2) dos pacientes. Nery et al., 1998 mostrou que a grande maioria dos pacientes MB e HIV negativo apresentou cinco ou mais lesões, e que aqueles que desenvolviam RT2 apresentavam lesões disseminadas, e que aqueles que faziam RT1 apresentavam lesões mais localizadas, na maioria dos casos e com significância estatística. O mesmo não foi demonstrado no nosso estudo.

Nery et al., 1998 mostrou que ENH tendeu a recorrer mais frequentemente nos pacientes MB do que as RR. Menezes, 2013 no estudo II da tese de doutorado não mostrou maior tendência a recorrência de RR estatisticamente relevante quando analisou um subgrupo BT HIV+ versus HIV -. **O presente estudo mostrou recorrência da reação na maioria dos casos, e sendo a RT1 o tipo mais frequente. Quando estratificados pelos que fizeram RT1, estes tiveram mais recorrência de RT1, e quando estratificados por RT2, estes tiveram mais recorrência de RT2.**

Quando analisamos a neurite de forma independente, vimos que ela foi mais frequente na RT1 com quase metade dos casos, e raro na RT2 com cerca de 10% dos casos. Quando mesclados os grupos ficamos com 37% (N=10) do total coinfestado HIV/*M. leprae* apresentando neurite. Pires et al., 2015 mostrou apenas 17,5% de neurite no grupo que misturava MB e PB coinfectados com HIV. Já Xavier et al, 2018, mostrou 33% de neurite nos coinfectados sem separação por IB.

O anticorpo Anti-PGL1 não estava disponível para análise em cerca de 2/3 dos casos, o que limitou a interpretação dos dados. De maneira global este anticorpo não acompanhou os valores de carga bacilar ou as manifestações reacionais, entretanto estes dados devem ser interpretados com cuidado dentro das limitações da amostra. Outros trabalhos, que testaram amostras PB por sua vez, não demonstraram circulação de Anti-PGL no soro (Pereira, 2004; Menezes, 2013). Neste trabalho MB 73% (N=9) dos casos se mostraram positivos, denotando as diferenças de amostra.

Quanto às características patológicas da RT1, o granuloma epitelióide estava presente em 92% (N=12), havia bacilo em 69% (N=9), e os neutrófilos estavam presentes em 8% (N=1) das lâminas das biópsias. O ILB para aqueles com RT1 (N=8) possuía a mediana de 2,65. A apresentação clássica da RT1 teve exceções, com a descrição de neutrófilos em uma das lâminas, e em um dos casos não havia granuloma epitelióide maduro. Quanto às características patológicas das RT2, o granuloma epitelióide estava ausente em todos os casos (N=8), havia bacilo em todos os casos (N=8), e os neutrófilos estavam presentes em 63% (N=5) das histopatologias das biópsias. O ILB teve a mediana de 4. **Comparando o ILB das RT1 contra RT2, tivemos maiores valores de ILB para as RT2, como era de se esperar uma vez encontrados IB maiores e pelas formas clínicas mais frequentes (BL e LL).**

Pires e colaboradores, compararam a histologia de pacientes com hanseníase coinfectados com HIV em relação aqueles com hanseníase isoladamente, independente do IB em uma amostra predominantemente BT. Com isso o autor não observou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados, além de ter demonstrado maior frequência de RT1 no grupo HIV+ (Pires et al. 2015b). Pereira mostrou maior frequência de coinfectados manifestando formas PB e com características histológicas similares à forma clássica (Pereira, 2004). Os dados observados no presente estudo de perfil bacilar diferente dos anteriores mostraram resultados discordantes entre si.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo conseguiu caracterizar de forma objetiva o espectro de manifestações da associação hanseníase forma MB e HIV, denotando as particularidades deste raro subgrupo de pacientes. Baseado na literatura encontrada, esses dados correspondem ao maior espaço amostral dedicado especificamente a estes pacientes.

Foi observado que a frequência de reações é extremamente alta, quase como regra. Temporalmente observou-se que, tanto de RT1 quanto RT2, ocorrem mais frequentemente no início do tratamento. A contrassenso, RT1 tende a ser mais diagnosticada, mesmo em MB. A recorrência de reação também é frequente, com repetição do tipo anterior desenvolvido na maioria dos casos.

A manifestação clínica das reações foi similar às descrições dos casos clássicos, mantida a morfologia e distribuição das lesões. A neurite foi mais frequente naqueles com RT1, acometendo quase metade dos indivíduos deste grupo.

Valores altos de IB, tanto admissional quanto momento da reação, e altos valores de ILB no momento da reação foram estatisticamente mais frequentes naqueles com RT2. Formas clínicas próximas ao polo lepromatoso tiveram estatisticamente IB mais altos. A apresentação histopatológica das biópsias da reação se mostrou diferente algumas vezes das descrições clássicas.

O anticorpo Anti-PGL1 não mostrou associação com valores de carga bacilar ou as manifestações reacionais.

O teste da Lepromina não foi positivo em nenhum caso LL, como esperado. Entretanto, foi fortemente positivo em um paciente BL, possivelmente denotando a instabilidade imunológica da amostra estudada.

Altos valores de CD4 no período da reação estavam estatisticamente associados à reação RT2. Valores de CV no período da reação não mostraram essa associação. A terapia antirretroviral também não mostrou associação com os estados reacionais nesta amostra.

A manifestação da hanseníase forma MB acompanhada da infecção pelo HIV tem um curso diferente dos casos PB coinfectados com HIV, e diferente também dos MB sem comorbidades. Há grande aumento da frequência de reações, as quais parecem estar associadas com o estado imune e com a carga bacilar do paciente. Estudos que mesclam as amostras ignorando IB podem

chegar a conclusões enviesadas se não analisarem os dados de maneira estratificada. A endemicidade do MH e a prevalência do HIV enfatizam a importância de monitorar esta coinfeção. Publicações com maior casuística e comparativas precisam ser desenvolvidas para revelar dados mais robustos sobre o tema.

7. REFERÊNCIAS

Alecrim ES, Chaves AT, Pôrto LAB, Grossi MAF, Lyon S, Rocha MODC. Reading of the Mitsuda test: comparison between diameter and total area by means of a computerized method. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2019 Feb 14;61:e5.

Andrade V. Implementation of multidrug therapy against leprosy in Brazil. *Hansen int*. 2006;31(1):23-31.

Araujo S, Rezende MM, Sousa DC, Rosa MR, Santos DC, Goulart LR, Goulart IM. Risk-benefit assessment of Bacillus Calmette-Guérin vaccination, anti-phenolic glycolipid I serology, and Mitsuda test response: 10-year follow-up of household contacts of leprosy patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015 Nov-Dec;48(6):739-45.

Arunthathi S, Ebenezer L, Kumuda C. Reversal reaction, nerve damage and steroid therapy in three multibacillary HIV positive patients. *Lepr Rev*. 1998 Jun;69(2):173-7.

Batista MD, Porro AM, Maeda SM, Gomes EE, Yoshioka MC, Enokihara MM, Tomimori J. Leprosy reversal reaction as immune reconstitution inflammatory syndrome inpatients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar 15;46(6):e56-60.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2002; disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseníase.pdf; acessado em Janeiro 2019.

Couppié P, Domergue V, Clyti E, El Guedj M, Vaz T, Sainte-Marie D, Marty C, Nacher M. Increased incidence of leprosy following HAART initiation: a manifestation of the immune reconstitution disease. *AIDS*. 2009 Jul 31;23(12):1599-600. d

DATASUS / SINAN - DATASUS, Sistema de Informação de Agravos de Notificação, disponível em <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29878153>, acessado em Maio/2020.

Deps PD, Lockwood DN. Leprosy occurring as immune reconstitution syndrome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Oct;102(10):966-8.

Deps PD, Ventura KG, Azevedo de Souza V, Madureira BP, Gonçalves KS, Fagundes S. Rapid HIV testing among leprosy patients: a Brazilian experience. *Ann Trop Med Parasitol*. 2008 Dec;102(8):749-51.

Geluk A. Correlates of immune exacerbations in leprosy. *Semin Immunol*. 2018Oct;39:111-118.

Jacob M, George S, Pulimood S, Nathan N. Short-term follow up of patients with multibacillary leprosy and HIV infection. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996 Dec;64(4):392-5.

Kwobah CM, Wools-Kaloustian KK, Gitau JN, Siika AM. Human immunodeficiency virus and leprosy coinfection: challenges in resource-limited setups. *Case RepMed.* 2012;2012:698513.

Lienhardt C, Kamate B, Jamet P, Tounkara A, Faye OC, Sow SO, Bobin P. Effect of HIV infection on leprosy: a three-year survey in Bamako, Mali. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996 Dec;64(4):383-91.

Lockwood DN, Lambert SM. Human immunodeficiency virus and leprosy: an update. *Dermatol Clin.* 2011 Jan;29(1):125-8

Massone C, Talhari C, Ribeiro-Rodrigues R, Sindeaux RH, Mira MT, Talhari S, Naafs B. Leprosy and HIV coinfection: a critical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 Jun;9(6):701-10.

Menezes VM. Avaliação dos aspectos epidemiológicos, clínicos e imunopatológicos da reação tipo 1 em pacientes coinfetados pelo vírus da imunodeficiência humana e o *Mycobacterium leprae*. Tese Doutorado em Medicina Tropical – Instituto Oswaldo Cruz; 2013.

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

Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Controle da hanseníase na atenção básica: guia prático para profissionais da equipe de saúde da família / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica; elaboração de Maria Bernadete Moreira e Milton Menezes da Costa Neto. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 125, DE 26 DE MARÇO DE 2009. Define ações de controle da hanseníase. *Diário Oficial da União*, 26 de março de 2009.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, (2017)b. Guia prático sobre a hanseníase. Brasília: Editora Ministério da Saúde. 2017 Disponível em <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseniase-WEB.pdf>. Acessado em Janeiro de 2019.

Ministério da Saúde do Brasil. (2017)a. Boletim Epidemiológico HIV Aids 2017. *HIV Aids Boletim Epidemiológico*, 64,

Ministério da Saúde do Brasil. (2019). Boletim Epidemiológico HIV Aids 2019. HIV Aids Boletim Epidemiológico, Número especial.

Ministério da Saúde do Brasil. Caracterização da situação epidemiológica da hanseníase e diferenças por sexo, Brasil, 2012-2016. Boletim Epidemiológico, 49(4), 0–11. Disponível em <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseníase-publicacao.pdf>, acessado em Janeiro de 2019.

Moura, RS; Calado, K; Oliveira, MLW. Sorologia da hanseníase utilizando PGL-I: revisão sistemática. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [online]. 2008, vol.41, suppl.2

Naafs, B. (2004). Some observations from the past year. Hansen. Int, (29(1)), 51–54.

Nery José A.C., Vieira Leila M. M., Matos Haroldo J. De, Gallo Maria E. N., Sarno Euzenir N.. Reactional States In Multibacillary Hansen Disease Patients During Multidrug Therapy. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo [Internet]. 1998 Nov [cited 2019 Dec 08]; 40(6)

Nobre ML, Illarramendi X, Dupnik KM, Hacker MA, Nery JA, Jerônimo SM, Sarno EN. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Feb 13;11(2):e0005364.

Pai VV, Tayshetye PU, Ganapati R. Observations in 11 patients with leprosy and human immunodeficiency virus co-association. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011 Nov-Dec;77(6):714-6.

Pedro HSP, Nardi SMT, Ferreira MIP, Goloni MRA, Ferreira EAR, Neto AR. Hanseníase: Comparação Entre a Classificação Operacional No Sistema de Informação de Agravos de Notificação e o Resultado da Baciloscopia. Hansen Int 2009; 34(2): 13-19.

Penna ML, Grossi MA, Penna GO. Country profile: leprosy in Brazil. Lepr Rev. 2013 Dec;84(4):308-15.

Pereira GA, Stefani MM, Araújo Filho JA, Souza LC, Stefani GP, Martelli CM. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and Mycobacterium leprae co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. Am J Trop Med Hyg. 2004 Nov;71(5):679-84.

Pires CA, Jucá Neto FO, de Albuquerque NC, Macedo GM, Batista Kde N, Xavier MB. Leprosy Reactions in Patients Coinfected with HIV: Clinical Aspects and Outcomes in Two Comparative Cohorts in the Amazon Region, Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Jun 1;9(6):e0003818.

Pires CA, Miranda MF, Bittencourt Mde J, Brito AC, Xavier MB. Comparison between histopathologic features of leprosy in reaction lesions in HIV coinfecting and non-coinfecting patients. (2015) *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb;90(1):27-34.

Ridley DS, Hilson GR. A logarithmic index of bacilli in biopsies. I. Method. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1967 Apr-Jun;35(2):184-6.

Ridley DS. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. *Bull World Health Organ*. 1974;51(5):451-465

Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966 Jul-Sep;34(3):255-73.

Sarno EN, Illarramendi X, Nery JA, et al. HIV-M. leprae interaction: can HAART modify the course of leprosy?. *Public Health Rep*. 2008;123(2):206-212.

Talhari C, Mira MT, Massone C, Braga A, Chrusciak-Talhari A, Santos M, Orsi AT, Matsuo C, Rabelo R, Nogueira L, de Lima Ferreira LC, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari S. Leprosy and HIV coinfection: a clinical, pathological, immunological, and therapeutic study of a cohort from a Brazilian referral center for infectious diseases. *J Infect Dis*. 2010 Aug 15;202(3):345-54.

Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DN. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jun;6(6):350-60.

Xavier MB, do Nascimento MGB, Batista KNM, Somensi DN, Juca Neto FOM, Carneiro TX, Gomes CMC, Corbett CEP. Peripheral nerve abnormality in HIV leprosy patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jul 18;12(7):e0006633.

8. APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A: FICHA DE COLETA DE DADOS

Geral

Nome ID (2 primeiras letras nome + 3 sobrenome + ano nascimento)

Data Nascimento N prontuario

Características clínicas e pato da MH

Data diagnostico MH Classificacao HU IB linfa no diag Morfologia Bacilo Linfa Diag PQT Data inicio PQT

Data termino PQT Coletou PGL1 Titulo PGL1 (apenas denominador) PGL1 momento Mitsuda

Grau incapacidade diag Grau incapacidade pos pqt

Características HIV

Data do diagnostico HIV CD4 Inicial CV inicial

Características da reacao

Data primeira reacao Primeira Tipo 1 ou 2 Primeira tipo completo

Primeira ha quanto tempo TARV Primeira Em uso de TARV nos 3 meses Primeira qual tarv

Primeira CD4 Primeira CV Primeira IB linfa Primeira Morfologia IB linfa

Primeira Tipo lesao Primeira Numero de Lesoes Primeira Numero de Segmentos Primeira Neurite

Primeira Lesoes atipicas Primeira lesao ulcerada Primeira presenca de bacilo BX Primeira ILB Primeira Grauloma

Primeira morfologia BX Primeira Infiltrado neutrofilico bx Primeira Tratamento Pulso corticoide

Segunda Reacao

Segunda Novo episodio segunda tipo1ou2

ANEXO A: PARECER APROVADO DA PLATAFORMA BRASIL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTADOS REACIONAIS DA HANSENÍASE EM PACIENTES MULTIBACILARES COMPLEXADOS PELO HIV: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E

Pesquisador: José Augusto da Costa Nery Aze

Tenência:

Versão: 2

CAAE: 14720719.3.0000.5248

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.523.871

Apresentação do Projeto:

Este parecer está baseado na análise da Carta resposta datada de 26 de junho de 2019, relacionada as Pendências apresentadas no Parecer sob o número 3.405.790 de 22 de junho de 2019.

A hanseníase é uma doença crônica considerada um importante problema de saúde pública pela alta infectividade da micobactéria e pelo grande potencial de causar lesões neuais. O Bacil é classificado como um patógeno de alta carga para a doença, e com segundo maior número de novos casos no mundo. O vírus da imunodeficiência humana é uma doença infectocontagiosa assintomática, com grande impacto na saúde coletiva pela alta mortalidade a longo prazo, e pelos altos custos envolvidos no tratamento da doença e complicações. Mesmo com grande relevância em saúde pública, a associação de hanseníase com HIV é negligenciada. Alguns estudos já demonstraram que a infecção pelo HIV pode modificar o curso clínico da hanseníase. No entanto, a maioria desses trabalhos analisaram pacientes paucibacilares. Devido a respeito das peculiaridades da contagem em multibacilares são raros, e serão ressaltados no presente trabalho. A infecção da pelo retrovírus da imunodeficiência humana provoca alterações profundas no sistema imunológico, não só reduzindo a intensidade de resposta a agentes infecciosos, mas também alterando o tipo do padrão de resposta. Com isso o comportamento biológico frente a uma infecção pode levar a quadros mais graves e que fogem da apresentação clínica característica da doença. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo através da pesquisa de prontuários.

Endereço: Av. Brasil 4700, sala 700 (Centro Operacional)
 Bairro: Marquês CEP: 21.040-360
 UF: RJ | Marquês, Rio de Janeiro
 Telefone: (21) 2562-9011 Fax: (21) 2561-4010 E-mail: validacao@plataforma.br



Endereço do Projeto: 3.523.871

Página 11 de 11

de pacientes >de 14 anos com hanseníase multibacilar complexada pelo HIV admitidos entre 1998 a 2010 no Ambulatório Souza Araújo da Fiocruz.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal:

Avaliar a influência da infecção pelo HIV na apresentação clínica e mecanismos imunopatológicos envolvidos nas reações hanseníase de indivíduos multibacilares.

Objetivos Secundários:

- 1) Avaliar a incidência de reação tipo 1 e 2 em pacientes com hanseníase multibacilares complexadas pelo HIV.
- 2) Descrever as características clínicas dos episódios reacionais (número e tipo de lesão, sintomatologia associada, presença de neurite, presença de lesões alérgicas).
- 3) Descrever as características patológicas: presença de bacilo, morfologia do bacilo (íntegro, fragmentado/granuloso), presença de granuloma, infiltrado neutrófilico, e o índice baciloscópico da lesão nas lâminas das reações. E morfologia do bacilo (íntegro, fragmentado, granuloso), e índice baciloscópico dos tapados histológicos no momento do diagnóstico da hanseníase.
- 4) Avaliar a resposta dos pacientes ao teste para detecção de anticorpos IgM anti-PGL1 no diagnóstico diagnóstico da hanseníase.
- 5) Correlacionar o índice baciloscópico inicial com a presença e tipo dos estados reacionais da hanseníase.
- 6) Avaliar a resposta ao teste de Mitsuda no diagnóstico da hanseníase em pacientes complexados pelo HIV.
- 7) Correlacionar a contagem de linfócitos T CD4 recente (180 dias de intervalo para mais ou menos) com a frequência de reação tipo 1 e 2.
- 8) Correlacionar o uso de terapia antiretroviral e a apresentação dos estados reacionais da hanseníase.

Endereço: Av. Brasil 4700, sala 700 (Centro Operacional)
 Bairro: Marquês CEP: 21.040-360
 UF: RJ | Marquês, Rio de Janeiro
 Telefone: (21) 2562-9011 Fax: (21) 2561-4010 E-mail: validacao@plataforma.br



Endereço do Projeto: 3.523.871

Página 12 de 11

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O Pesquisador informa que "Não foram constatados riscos diretos aos pacientes envolvidos durante o desenvolvimento do estudo, uma vez que serão preservados todos aspectos da confidencialidade e anonimidade". Entende-se pelo resumo que toda pesquisa faz riscos para a sociedade mesmo que estes sejam mínimos.

Benefícios:

Os benefícios consistem em determinar as particularidades da associação de ambas doenças estudadas, de maneira possibilitar o aprofundamento do tema negligenciado, e com isso possibilitar futuramente o desenvolvimento de novos métodos de tratamento e técnicas diagnósticas com reversão positiva para os voluntários e para os conhecimentos de uma forma abrangente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem fundamentado, e a equipe apresenta expertise tanto que garante a exequibilidade do estudo, aliado a isto, ainda a pesquisa é extremamente importante para o conhecimento de enfermidade negligenciada. Assim grande é o valor científico. A hanseníase abordada no projeto é bastante interessante por ter como foco a associação da enfermidade com grande impacto para a saúde coletiva.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Forma apresentadas e avaliadas os documentos abaixo relacionados, dando atenção para aqueles que apresentam situação de não conformidade com a RS CNS 495/12.

- 1- Folha de Rosto- OK
- 2- Projeto de pesquisa- OK
- 3- Projeto de pesquisa Plataforma Brasil- OK
- 4- TCE- OK
- 5- Cronograma- OK
- 6- Orçamento- OK

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões as Pendências e Lista de Inadequações:

Em conformidade com a RS CNS466/12 e com base na aprovação realizada pelos membros do CEP

Endereço: Av. Brasil 4700, sala 700 (Centro Operacional)
 Bairro: Marquês CEP: 21.040-360
 UF: RJ | Marquês, Rio de Janeiro
 Telefone: (21) 2562-9011 Fax: (21) 2561-4010 E-mail: validacao@plataforma.br

e da carta resposta onde estão contempladas as respostas as pendências e dos parâmetros os documentos apresentados na Plataforma Brasil, visto que o mesmo se encontra em situação de APROVADO.

1- A justificativa apresentada para dispensa de TCLE não procede uma vez que sendo incluídos voluntários que ainda se encontram realizando visitas mensais ao Ambulatório Souza Aguiar. Além disso, o projeto de pesquisa inclui como voluntário indivíduos maiores de 14 anos, então também terá que apresentar o Termo de Assentimento como preconizado na RS CNS466/12. PENDÊNCIA RESPONDIDA

2- O pesquisador deverá apresentar TCLE para os maiores de 18 anos e o TALE para os menores de 18 anos. Aproveitamos para informar que o Termo de Assentimento deverá ser redigido em linguagem adequada para a faixa etária.

PENDÊNCIA RESPONDIDA

3- ~~Indicar~~ qual a data final do inclusão dos voluntários? Há informações que se contradizem na primeira linha da metodologia proposta.

PENDÊNCIA RESPONDIDA

*Serão incluídos todos os pacientes ~~contatados~~ pelo HIV e ~~hanseníase~~ ~~notificada~~, admitidos no ASAFiocruz entre 1 de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2019, com as seguintes características: * Idade >14 anos- IB<= HIV positivo por sorologia.* E

na primeira linha do critério de inclusão

* Serão excluídos os prontuários dos pacientes admitidos no ASAFiocruz entre 1 de janeiro de 1996 e 30 de junho de 2019.*

PENDÊNCIA RESPONDIDA

Com isto solicitamos que as informações sejam padronizadas em todos os documentos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, em sua 252ª Reunião Ordinária, realizada em 13/09/2019, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP FIOCRUZ/IOC), de acordo com as atribuições definidas na Res. 466/12 e 510/16 do CNS e na Norma Operacional 001/13 do CNS, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do presente projeto de pesquisa. Ressaltamos que há necessidade de apresentar relatório transcorrer da pesquisa, atendimento às questões acima para emissão de seu parecer final. Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP FIOCRUZ/IOC), de acordo com as atribuições definidas na Res. 466/12 e 510/16 do CNS e na Norma Operacional 001/13 do CNS, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do projeto de Pesquisa se presente a necessidade da apresentação do relatório final do pesquisa **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Proteção	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PS_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1313667.pdf	30/06/2019 22:36:42		Acerto
Curtas	Carta.pdf	30/06/2019 22:34:34	José Augusto da Costa Nery	Acerto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEpendencia_CEP.docx	30/06/2019 22:36:07	José Augusto da Costa Nery	Acerto
Projeto Detalhado / Descrição Investigador	ManuscritoPendencia.docx	30/06/2019 22:25:23	José Augusto da Costa Nery	Acerto
Folha de Rosto	Folhadefolha_CEP.pdf	29/05/2019 17:53:42	José Augusto da Costa Nery	Acerto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessária Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 21 de Agosto de 2019

Assinado por:
José Henrique da Silva Piolito
(Coordenador)

ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TCLE – versão 1.0
ESTADOS REACIONAIS DA HANSENIASE EM PACIENTES MULTIBACILARES COINFECTADOS PELO HIV
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMUNOPATOLÓGICAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: ESTADOS REACIONAIS DA HANSENIASE EM PACIENTES MULTIBACILARES COINFECTADOS PELO HIV - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMUNOPATOLÓGICAS

Identificação do voluntário adulto

Nome: _____
Documento de Identidade nº: _____ Sexo: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Endereço: _____
Telefone de contato: _____

Instituição onde será realizada a pesquisa:

Laboratório de Hanseníase, Instituto Oswaldo Cruz (IOC), Fiocruz.
Ambulatório Souza Araújo - Fiocruz - Endereço: Av Brasil, nº 4365 – Mangunhos –
CEP: 21040-360 – RJ – Brasil -Telefone/Fax: 21 2562-1588

Pesquisador responsável: _____

Data do preenchimento: ____/____/____

Assinatura do pesquisador responsável

Informações ao voluntário adulto

Estamos convidando você para participar como voluntário de um projeto de pesquisa desenvolvido por pesquisadores da Fiocruz. A pesquisa tem como objetivo avaliar as características clínicas (sinais e sintomas) e laboratoriais (exames de sangue e biópsias) dos episódios reacionais que acontecem na hanseníase, em pacientes portadores de HIV.

A hanseníase é uma doença que já tem cura, através das medicações que matam o agente causador da doença. Porém, existem os quadros reacionais da hanseníase, que podem acontecer antes, durante e até muitos anos após o fim do tratamento bacteriano da doença. Os pacientes continuam a apresentar quadros recorrentes, inflamatórios, com aparecimento de machucados de pele, febre, dores articulares, inchaço de mãos e pés e outros sintomas agudos, às vezes até necessitando internações hospitalares. Essa inflamação pode atingir os nervos periféricos e por isso, esses episódios são considerados a principal causa das incapacidades físicas que acontecem nessa doença. Além disso, continuam a ser um grande transtorno para o paciente após a alta do tratamento da hanseníase, que acaba não se sentido curado da doença. Ainda não está totalmente esclarecida a causa desses fenômenos, assim como ainda não existe um tratamento que impeça o aparecimento desses quadros definitivamente.

Para pesquisas futuras sobre a causa e tratamento desses episódios é necessário estudar os sinais, sintomas, e exames que os pacientes apresentam. Além disso, acredita-se que a soropositividade pelo HIV e o uso das medicações antivirais possam interferir na manifestação dessas reações.

TCLE – versão 1.0
ESTADOS REACIONAIS DA HANSENIASE EM PACIENTES MULTIBACILARES COINFECTADOS PELO HIV
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMUNOPATOLÓGICAS

Descrição do estudo

Serão convidados para participar desta pesquisa homens e mulheres adultos (maiores de 18 anos) com diagnóstico de HIV e hanseníase multibacilar, atendidos no Ambulatório Souza Araújo da Fundação Oswaldo Cruz, que é um Centro de Referência para pesquisas em hanseníase. Você não fará nenhum procedimento diferente daqueles já preconizados pelo Ministério da Saúde do Brasil, para o diagnóstico e tratamento dos agravos. Os exames e consultas ocorrerão da mesma maneira que o de costume, e o estudo somente registrará de forma ANÔNIMA e CONFIDENCIAL os resultados do prontuário no computador para serem utilizados na pesquisa. Ninguém mais que os médicos pesquisadores do estudo terá acesso aos seus dados. Nenhuma informação identificável será liberada em nenhum momento. Toda e qualquer informação recolhida será armazenada de forma ANÔNIMA.

Procedimentos e tratamento utilizados no estudo

Todos os procedimentos e tratamentos realizados no estudo, serão exatamente os mesmos daqueles realizados de rotina. Este estudo tem caráter observador, ou seja, não haverá qualquer intervenção dos pesquisadores em qualquer momento. Somente serão recolhidos os dados do prontuário de forma anônima, uma vez que as consultas e intervenções tenham terminado.

Riscos possíveis

Não foram constatados riscos diretos aos pacientes envolvidos no desenvolvimento do estudo, uma vez que serão preservados todos aspectos de confidencialidade e anonimidade.

Os benefícios consistem em determinar as particularidades da associação de ambas doenças estudadas, de maneira possibilitar o aprofundamento do tema negligenciado, e com isso possibilitar futuramente o desenvolvimento de novos métodos de tratamento e técnicas diagnósticas com reversão positiva para os voluntários e para os coinfectados de uma forma abrangente.

Esclarecimentos sobre as garantias dos pacientes que quiserem participar do estudo

1- Você pode pedir esclarecimento aos profissionais de saúde, em qualquer momento, se tiver alguma dúvida em relação à participação na pesquisa, ou sobre riscos, benefícios e resultados.

2- Sua participação nesta pesquisa é totalmente voluntária. Se você não quiser mais participar da pesquisa você pode retirar seu consentimento a qualquer momento. Isto não vai trazer nenhum prejuízo ao atendimento rotineiro, a que tem direito na unidade de saúde aonde vem sendo tratado. Os responsáveis pelo estudo poderão interromper a participação dos pacientes voluntários neste estudo se eles acharem que esta seja a melhor conduta para você.

3- Caso você tenha alguma emergência médica durante a sua participação nesse estudo, você deverá entrar em contato imediatamente com a nossa equipe nos seguintes telefones (Ambulatório Souza Araújo: 25621594, Dr. José Augusto Nery: 99361 0010). Caso seja necessário, será dada a você toda a assistência necessária, seja atendimento no Ambulatório Souza Araújo, ou em casos mais graves, encaminhamento e acompanhamento hospitalar.

4- Caso você sofra algum dano ou lesão como consequência da sua participação neste estudo, segundo a Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde (CNS/MS) você tem direito a receber cobertura material para reparação de eventual dano decorrente da sua participação nesta pesquisa.

5- Todas as informações da pesquisa serão sigilosas. Ninguém divulgará o nome dos participantes e os resultados dos exames identificados com o nome dos participantes. Se for solicitado por lei, somente o grupo de estudo, o Ministério da Saúde (Brasil) e os Comitês de Ética terão acesso às informações confidenciais que identificam o paciente pelo nome. Você não será identificado em qualquer relatório ou publicação que resulte deste estudo.

6- A participação nesta pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, você não receberá nenhuma gratificação pela participação no estudo.

7- O termo será assinado em duas vias e você receberá uma via desse termo de igual teor. Essa via deverá ficar guardada com você, pois ela contém as informações da pesquisa e o contato dos pesquisadores.

Perguntas e contatos

Nós estaremos disponíveis para responder suas perguntas relacionadas a esta pesquisa. Todas as dúvidas e perguntas podem ser feitas diretamente à pesquisador responsável no Ambulatório Souza Araújo, pelo e-mail: neryjac@ioc.fiocruz.br, ou pelo celular: 99361-0010 (Dr. José Augusto da Costa Nery)

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um centro que existe em todas as instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. Ele foi criado para defender os interesses das pessoas que participam dos estudos, garantido a segurança dos participantes e também contribuindo para que os estudos sejam realizados com qualidade.

Endereço do Comitê de ética em Pesquisa do IOC-FIOCRUZ- RJ: Avenida Brasil, 4.036 - Sala: 705 (Prédio da Expansão) Manguinhos, RJ - Cep: 21.040-360 - **Tel:** (21) 3882-9011 **Fax:** (21) 2561-4815. Horário de funcionamento: 8:00h às 17:00h
E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br

EU, _____,
LI AS INFORMAÇÕES CONTIDAS ACIMA E COMPREENDI CLARAMENTE A
MINHA PARTICIPAÇÃO NO REFERIDO ESTUDO E CONSINTO
VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR DO MESMO.

Local: _____

Assinatura do voluntário _____ Data _____

Assinatura do pesquisador _____ Data _____

Assinatura da testemunha _____ Data _____