

Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS  
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

THAÍS FELIX LEITÃO ROSA DRESCH

**AVALIAÇÃO DAS CAUSAS DE HOSPITALIZAÇÃO DE  
PACIENTES COM HANSENÍASE**

Rio de janeiro

2011

# **AVALIAÇÃO DAS CAUSAS DE HOSPITALIZAÇÃO DE PACIENTES COM HANSENÍASE**

THAÍS FELIX LEITÃO ROSA DRESCH

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em ciências, área de concentração doenças infecciosas, das orientadoras: Dra. Maria Clara Gutierrez Galhardo e da Dra. Euzenir Nunes Sarno

Rio de janeiro

2011

THAÍS FELIX LEITÃO ROSA DRESCH

## **Avaliação das causas de hospitalização de pacientes com hanseníase**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em ciências, área de concentração doenças infecciosas.

Orientadoras:

Dr<sup>a</sup> Maria Clara Gutierrez Galhardo

Dr<sup>a</sup> Euzenir Nunes Sarno

Aprovada em 22 de agosto de 2011

### **BANCA EXAMINADORA:**

Dr. Antônio Carlos Francesconi do Valle (PRESIDENTE)

Dr. José Augusto da Costa Nery

Dr.<sup>a</sup> Maria Leide Van-Del-Rey de Oliveira

Dr. Rogério Valls

*Aos meus queridos familiares, obrigado pelo incentivo e força para chegarmos até o final. Jefferson e João Pedro obrigado pela compreensão. Aos meus mestres, fonte de inspiração.*

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar vou agradecer a Deus por ter me dado força, saúde e perseverança diariamente nesta longa caminhada.

Aos meus pais, pessoas nobres, que me ensinaram a lutar e caminhar sempre em frente, mesmo que existissem ressaltos ou obstáculos no meio do caminho e por terem priorizado a educação desde os primórdios da minha vida.

Gostaria de agradecer, em especial, ao Dr. José Augusto, Zé Augusto, meu pai na dermatologia e na hanseníase, que desde o quarto ano de medicina me adotou e trilhou os meus caminhos no ambiente acadêmico, para conseguir chegar até aqui. Muito obrigado por tudo mesmo, espero poder sempre contar com você.

Ao meu amigo, companheiro e eterno incentivador, Jefferson, meu marido presente em todos os momentos, desculpe pela ausência e obrigado pela compreensão. Ao meu filho João Pedro, que desde o início de sua geração participou e me inspirou a chegar até aqui.

As minhas orientadoras: Dr<sup>a</sup> Maria Clara, sempre compreensiva, com as palavras certas, nas horas que mais precisei me dando força para continuar e me capacitando para aprender a dar o melhor de mim. Certamente uma grande mulher a me espelhar... Dr<sup>a</sup> Euzenir Sarno, grande pesquisadora, obrigado por ter acreditado em mim, me incentivando sempre. Ambas conselheiras e amigas nos momentos de dificuldades, tanto no ambiente acadêmico quanto na vida pessoal.

Aos queridos amigos do ASA e laboratório de hanseníase, uma grande família ciceroneada pelo Zé Augusto, em especial Anna Maria, Nádia, Rita, Denise, Alex, Wellington, Augusto, Márcia, Robson e Emanuel, que desde o princípio me adotaram e me ensinaram a tratar da hanseníase com amor e dedicação. A querida Roberta, amiga de todas as horas, juntas aprendemos a nos tornar dermatologistas bem mais nobres. Aos meus colegas do mestrado, a equipe do IPEC e da pós-graduação, que muito me ajudaram durante esses anos. A Mariana, estatística do laboratório de hanseníase, obrigado pela ajuda e disponibilidade.

A banca examinadora, pessoas que participaram e participam da minha vida: Dr<sup>a</sup> Maria Leide, sempre dedicada ao combate da hanseníase, durante a especialização ampliou meus conhecimentos e despertou a vontade de continuar. Dr. Francesconi, grande dermatologista, excelente professor em diferentes áreas da dermatologia. Dr. Rogério Valls, sempre dedicado em atender os pacientes internados no IPEC, recebendo os provenientes da hanseníase com muita competência sempre.

*“O caminho da Sabedoria é não ter medo de errar.”*

Brida- Paulo Coelho

Dresch, TFLR. **Avaliação das causas de hospitalização de pacientes com hanseníase.** Rio de Janeiro; 2011. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas]. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## RESUMO

Os centros de saúde executam as ações de controle da hanseníase, orientados pelo Ministério da Saúde, através de consultas ambulatoriais regulares. Alguns pacientes, no entanto, necessitam ser internados devido à grave evolução dos aspectos clínicos. Episódios reacionais graves e efeitos adversos da poliquimioterapia são as complicações que mais necessitam de intervenção terapêutica intra-hospitalar. Existem poucos estudos sobre os motivos e a frequência dessas internações. Este estudo tem como objetivo avaliar as causas de internação relacionada à hanseníase, as alterações clínicas associadas, tratamento e a evolução dos pacientes. Nos casos de reação hansênica descrever a associação do haplótipo encontrada através da análise do polimorfismo genético, na região produtora do TNF- $\alpha$ . Desta forma foi realizado um estudo retrospectivo através de revisão de prontuários da internação de pacientes com hanseníase no Instituto de Pesquisa Evandro Chagas e provenientes do ambulatório de hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2010. Foram analisadas 164 internações, totalizando 114 pacientes. As formas clínicas ao redor do pólo lepromatoso (lepromatoso-lepromatoso e *borderline*-lepromatoso) foram as que predominaram (75,8%). A maioria, dos pacientes internados (51,2%) não utilizavam mais poliquimioterapia. O episódio reacional isolado (54,3%) ou associado a outras alterações (81,1%) como infecções (24,4%), reação adversa a droga (12,2%), distúrbio endócrino metabólico (4,9%) e distúrbio gastrointestinal (3,7%) foram as principais causas de hospitalização. Febre, mioartralgia, malestar, astenia e edema foram os sinais e sintomas clínicos mais encontrados. Entre as alterações laboratoriais foram encontradas: anemia relacionada à reação hansênica, infecção e reação adversa à droga; leucocitose relacionada à reação hansênica e a infecção; e eosinofilia por efeitos adversos a poliquimioterapia. A pulsoterapia, com metilprednisolona, foi o recurso terapêutico mais utilizado nas reações hansênicas, em 79 internações (48,2%). Dentre os polimorfismos observados na região promotora do TNF- $\alpha$ , todos os casos internados que foram submetidos à análise do polimorfismo e tinham a sequência GA, apresentaram reação hansênica de difícil controle. Dos pacientes internados 92,7% tiveram alta com melhora dos sintomas e quatro foram a óbito (2,4%). A hanseníase também é uma patologia passível de internação, devendo o programa de controle da hanseníase se estruturar para tal demanda.

**Palavras-chave:** 1. Hanseníase 2. Internação 3. Reação 4. Polimorfismo 5. Infecção

Dresch, TFLR. **Evaluation of hospital admissions of patients with leprosy. Rio de Janeiro**, 2011. 98 s. Master [ Science dissertation in Clinical Research in Infectious Diseases] – Instituto de Pesquisa Evandro Chagas.

## SUMMARY

The leprosy control programs are conducted in the health center with regular outpatient visits. Some patients, however, need to be hospitalized due to severe clinical evolution. Reactional episodes and severe adverse effects of multidrug therapy complications are most in need of therapeutic intervention in the hospital. There are few studies of the reasons and frequency of hospital admissions. This study aims to assess the causes of hospitalization related to leprosy, the clinical changes associated, treatment and patient outcomes. In cases of leprosy reaction describe the association of haplotype found through analysis of genetic polymorphism in the region of TNF- $\alpha$  production. Thus a retrospective study was conducted by reviewing medical records of patients with leprosy in the Evandro Chagas Research Institute. This patients comes from the leprosy clinic of Fundação Oswaldo Cruz , during january 2000 to january 2010. 164 admissions were analyzed, totaling 114 patients. Clinical forms around the lepromatous pole (lepromatous-lepromatous and borderline-lepromatous) were the predominant (75.8%). The majority of hospitalized patients (51.2%) did not use more multidrug therapy. The single episode of reaction (54.3%) or combined (81.1%), infections (24.4%), adverse drug reaction (12.2%), metabolic endocrine disorder (4.9%) and gastrointestinal disorder (3.7%) were the main causes of hospitalization. Fever, musculare and arthralgic pains, malaise, fatigue and swelling were the clinical signs and symptoms most commonly found. Among the laboratory abnormalities found: anemia related to leprosy reaction, infection and adverse drug reaction, leukocytosis related to leprosy reaction and eosinophilia infection and multidrug therapy for adverse effects. Pulse therapy with methylprednisolone was the most widely used therapeutic approach in leprosy reactions, 79 hospitalizations (48.2%). Among the observed polymorphisms in the promoter region of TNF- $\alpha$ , all cases with gene sequence GA was admitted with leprosy reaction and had difficult to control. 92.7% of hospitalized patients had good outcome and four died (2.4%). Leprosy condition also can need hospitalization and the programs of leprosy control have to be structured for this demand.

**Keywords:** 1. Leprosy 2. Admission 3. Reaction 4. Polymorphism 5. Infection



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Prevalência Mundial da Hanseníase em 2009 .....	21
Figura 2- Detecção de casos novos por estado, 2009 .....	23
Figura 3- Aspectos Demográficos (idade) .....	24
Figura 4- Aspectos Demográficos (cor/escolaridade) .....	25
Figura 5- Internações por ano do estudo .....	44
Figura 6- Distribuição das 164 internações nos 114 pacientes .....	46
Figura 7- Classificação de Ridley-Jopling dos 59 pacientes do ASA gerando 91 internações .....	50
Figura 8- Reações Hansênicas: principais apresentações .....	52-54
Figura 9- LSM, 18 anos: cisto de parótida reacional associado a ENH e gestação .....	54
Figura 10- Hanseníase (face) e Sífilis Secundária em paciente HIV positivo (J.P.C.) .....	58
Figura 11- Síndrome de Stevens Johnson (D.S.X.,2007) .....	58

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequencia de dias de internação .....	45
Tabela 2 – Frequencia de internação e reinternação por diagnóstico principal da internação .....	46
Tabela 3 – Características sociodemográficas da população do estudo .....	47
Tabela 4 – Atividades Ocupacionais .....	48
Tabela 5 – Diagnóstico principal das internações com distribuição por sexo .....	50
Tabela 6 – Forma de apresentação clínica episódios reacionais com número de casos e frequencia .....	51
Tabela 7 – Tipo de reação com distribuição quanto ao sexo .....	55
Tabela 8 – Forma de apresentação clínica de infecções associadas e número de casos .....	56
Tabela 9 – Episódios de Internação por reação adversa à droga e frequencia de distribuição com respectivas evoluções clínicas .....	59
Tabela 10 – Casos de distúrbio endócrino metabólico quanto ao número de reações e medicações utilizadas .....	60
Tabela 11 – Distúrbio gastrointestinal relacionados as medicações utilizadas e desfecho das internações .....	61
Tabela 12 – Sinais e Sintomas descritos no sumário da internação .....	63
Tabela 13 – Sinais e Sintomas da internação com distribuição da frequencia por diagnóstico principal .....	63
Tabela 14 – Comorbidades associadas .....	65
Tabela 15 – Alterações laboratoriais encontradas relacionada ao diagnóstico principal .....	66
Tabela 16 – Alteração nas transaminases relacionado ao diagnóstico principal .....	67
Tabela 17 – Causas de óbito e prováveis fatores associados .....	67
Tabela 18 – Polimorfismo do TNF .....	69

## LISTA DE SÍMBOLOS

OMS	Organização Mundial de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
PQT	Poliquimioterapia
DDS	Dapsona
CFZ	Clofazimina
RMP	Rifampicina
MS	Ministério da Saúde
CEP	Comitê de ética e pesquisa
IPEC	Instituto de Pesquisa Evandro Chagas
SED	Serviço de Estatística e Documentação
nm	Nanômetro
mm	Milímetros
PM	1Ftiocerol dimicocerosato
PGL1	Glicilipídico fenólico 1
PNCH	Programa Nacional de Controle de Hanseníase
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TT	Tuberculóide tuberculóide
BT	<i>Boderline</i> tuberculóide
BB	Boderline boderline
BL	Boderline lepromatoso
LL	Lepromatoso lepromatoso
I	Indeterminado
MHI	Mal de hansen indeterminado
PB	Paucibacilar
MB	Multibacilar
RR	Reação Reversa
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
BAAR	Bacilo Ácido Álcool Reasistente
IRIS	Síndrome de Reconstituição Imunológica

HLA	Antígeno Leucocitário Humano
ASA	Ambulatório Souza Araújo
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
MBL	Lectina ligante de manose
Lama2	Laminina alfa dois
DNA	Ácido desoxiribonucléico
RNA	Ácido ribonucléico
TLRs	Receptores toll-like
IL	Interleucina
TH1	T helper um
INF- $\gamma$	Interferon gama
BCG	Bacilo de Calmette Guérin
TNF- $\alpha$	Fator alfa de necrose tumoral
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
HUJBB	Hospital Universitário João Barros Barreto
GG	Guanina guanina
GA	Guanina alanina
AA	Alanina alanina

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
1.1 Objetivo Geral .....	16
1.2 Objetivos Específicos .....	16
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
2.1 Histórico .....	17
2.2 Etiologia.....	18
2.3 Epidemiologia.....	20
2.4 Manifestações Clínicas e Classificação.....	26
2.5 Diagnóstico .....	31
2.6 Imunopatogênese .....	34
2.7 Aspectos Genéticos e Polimorfismo do TNF $\alpha$ .....	36
2.8 Tratamento .....	38
2.9 Complicações e Sequelas .....	40
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>41</b>
3.1 Desenho do Estudo .....	41
3.2 Análise dos Dados .....	42
3.3 Aspectos Éticos .....	42
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
4.1 Prevalência da Internação em Hanseníase .....	44
4.2 Características da População do Estudo .....	47
4.3 Hanseníase na População do Estudo .....	49
4.4 Causas de Internação .....	50
4.5 Uso de Corticoterapia .....	62
4.6 Alterações Clínicas e Laboratoriais .....	62
4.7 Desfecho das Internações .....	67
4.8 Polimorfismo do TNF $\alpha$ .....	68
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>70</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>96</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>.....</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Desde a implantação da poliquimioterapia para hanseníase, pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1981, e no Brasil em 1986, houve uma enorme redução da magnitude dos problemas gerados, com a possibilidade de cura da doença. A integração na rede básica, dos programas de diagnóstico e tratamento, resultou na redução da prevalência da doença em todo mundo.<sup>4,18</sup>

Com o aumento da cobertura e do acesso da população à atenção médica, através do Sistema Único de Saúde (SUS), houve também a procura a rede hospitalar, por esses doentes, nos casos de complicações graves. Estas intercorrências geralmente estão relacionadas ao tratamento específico, aos estados reacionais, à doença de base pré-existente, ou mesmos a própria morbidade gerada pela hanseníase, sendo necessária internação hospitalar para melhor assistência ou investigação clínica.

Os estados reacionais são descritos como as principais causas de internação. A internação ocorre por comprometimento do estado geral importante, e/ou lesões cutâneas e neurológicas. Graves alterações sistêmicas são evidenciadas, com conseqüências clínicas e laboratoriais, às vezes, de difícil controle no âmbito ambulatorial. Durante os surtos reacionais vários órgãos nobres podem ser acometidos, tais como, olhos, rins, supra-renais, testículos, fígado e baço, com conseqüências graves, que devem ser rapidamente solucionadas.<sup>8,10,11,49</sup>

Como em qualquer outro tratamento, a poliquimioterapia específica ou medicamentos utilizados para controle dos episódios reacionais, podem gerar efeitos colaterais com graus de gravidade que variam de uma simples xerose cutânea a uma hepatite tóxica que necessita de internação hospitalar com cuidados de complexidade terciária. A corticoterapia sistêmica de longa data, muito utilizada para controle de neurites e episódios reacionais, pode desencadear efeitos colaterais sistêmicos e descompensação endócrino-metabólica grave, além de favorecer episódios infecciosos com a supressão da imunidade.<sup>19,30</sup>

Patologias de base como hipertensão, diabetes mellitus, doença pulmonar ou mesmo infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem estar presente nestes pacientes e contribuir para uma maior debilidade. Episódios infecciosos agudos, como pneumonia, infecção urinária, infecção cutânea; complicações alérgicas agudas; entre outras, são então, causas de internação hospitalar neste grupo de pacientes, associados ou não a morbidade gerada pela hanseníase e medicações empregadas.

A precocidade atual do diagnóstico da hanseníase tem reduzido os casos de doença avançada, mas as intercorrências clínicas, continuam acontecendo. Muitas vezes a dificuldade de referenciamento aos hospitais ou a falta de profissionais habilitados para conduzir o problema, resultam em seqüelas neurológicas graves e manejo clínico inadequado, com danos irreversíveis ou mesmo ocorrendo o óbito do paciente.

Diante da diversidade e da complexidade da evolução da doença e do despreparo dos sistemas de saúde para conduzir as formas graves de evolução, é importante não só a condução de estudos relacionados à internação em hanseníase, como também, a realização de protocolos de condutas e orientações a serem seguidas.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar as causas de hospitalização de pacientes com hanseníase no Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC) entre os anos de 2000 e 2010.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1- Definir o número de internação por hanseníase, no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2010.

2- Conhecer a frequência das internações por hanseníase neste período, assim como a frequência das internações relativas aos acompanhamentos ambulatoriais.

3- Descrever causas e desfechos das internações.

4- Descrever o perfil epidemiológico e aspecto sócio demográfico da população do estudo.

5- Identificar os fatores clínicos e laboratoriais associados.

6- Descrever aspectos imunogenéticos, correlacionando os haplótipos encontrados, na análise da posição -308 da região promotora do gene do TNF-  $\alpha$ , nos pacientes internados por episódio reacional.



### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 HISTÓRICO

A hanseníase, hansenose, mal de São Lázaro, mal de Hansen, doença de Hansen, lepra, morfêia, sangue queimado, são sinônimos de uma doença infecto-contagiosa sistêmica, curável, com alto potencial incapacitante, de notificação obrigatória. Seu bacilo foi identificado em 1873, pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen, e teve seu nome trocado para hanseníase em homenagem ao seu descobridor.<sup>4,15,18</sup>

Apesar de tantas mudanças no decorrer de sua história, a hanseníase, sempre foi marcada desde os primórdios, pela tendência ao afastamento dos seus portadores do convívio social, o que criou estigmas e preconceitos, difíceis de serem quebrados.

No Brasil, em 1920, com a criação do Departamento Nacional de Saúde Pública, por Carlos Chagas, foi instituída a Inspetoria de Profilaxia da Lepra e Doenças Venéreas. As ações de controle de então priorizavam a construção de leprosários. O isolamento dos pacientes teve seu início em 1927 e ocorreu até 1934. Foi então iniciada a reforma dos serviços de saúde pública e fundados inúmeros hospitais-colônias e preventórios para controle da endemia.<sup>20</sup>

Com o advento da sulfona no início da década de 40, acreditava-se ser possível o controle desta endemia, com isso foram realizadas grandes mudanças nas políticas de controle da doença e o tratamento através do isolamento compulsório foi abolido. Desde 1950, o tratamento é feito em nível ambulatorial. A internação compulsória dos doentes de hanseníase foi abolida por lei, em todo o Brasil, no ano de 1954. Dessa maneira os doentes poderiam sair dos asilos, se assim o quisessem, e o tratamento poderia ser feito em centros de saúde.<sup>22,16</sup>

Em 1962, com a aprovação do Decreto Lei nº 968, de sete de maio, o isolamento foi realmente extinto e a partir de então, o problema da hanseníase teve uma avaliação mais metódica e ampla, com a

criação dos dispensários, serviços ambulatoriais para investigação de casos novos e observação de casos suspeitos.

Em 1970 a OMS recomendou o emprego da quimioterapia específica para hanseníase no Brasil e começou um movimento com o intuito de minimizar o preconceito e o estigma contidos no termo "lepra". Assim, oficialmente no país foi abolido o uso da palavra lepra e seus derivados, passando a ser designada como "hanseníase".

Com o término de uma ditadura de 20 anos e com a realização da 8ª Conferência Nacional de Saúde, e a publicação da Portaria 165 em 14 de maio de 1976 no diário oficial, os leprosários tiveram o seu papel redefinido e muitos foram transformados em hospitais gerais; como é o caso do Hospital de Curupaiti, no Rio de Janeiro; e outros em centros de pesquisa, como é o caso do Sanatório Aymorés, que se transformou no Instituto Lauro de Souza Lima, em Bauru.<sup>18,20</sup>

Após a utilização, inicialmente da sulfona, e posteriormente da clofazimina e rifampicina, como agentes úteis no tratamento da hanseníase, percebeu-se também, que a monoterapia seria causa frequente de desenvolvimento de resistência ao tratamento. Com isso, se iniciou um esquema de utilização de, no mínimo, duas drogas potentes. A OMS, em 1981, introduziu então a quimioterapia combinada com três drogas, conhecida como poliquimioterapia (PQT), que consiste no uso das três drogas: dapsona (DDS) + clofazimina (CFZ) + rifampicina (RMP). A PQT/OMS começou a ser implementada no Brasil em 1986 nos centros pilotos e em 1991 foi adotada oficialmente pelo Ministério da Saúde (MS), sendo o tratamento com PQT recomendado para todos os casos de hanseníase.<sup>16,18</sup>

### 3.2 ETIOLOGIA

Taxonomicamente, o *Mycobacterium leprae* pertence à ordem *ActinomyceIalis* e família *Mycobaderiaceae*. Apresenta-se sob a forma de bacilo reto ou levemente encurvado, com extremidades arredondadas, medindo aproximadamente de 1 a 8 mm de comprimento e 0,3 mm de diâmetro. É um parasita intracelular obrigatório, predominante em macrófagos onde podem ser observados formando aglomerados ou globias, em arranjos paralelos que lembram um maço de cigarro. A reprodução ocorre pelo processo de divisão binária, é gram-positivo e fortemente álcool-ácido resistente quando submetido à coloração de Ziehl-Neelsen, na qual se apresentam, na maioria deles, corados de forma irregular ou granular. Este aspecto foi observado por Hansen e posteriormente confirmado por outros pesquisadores.

4,36,38

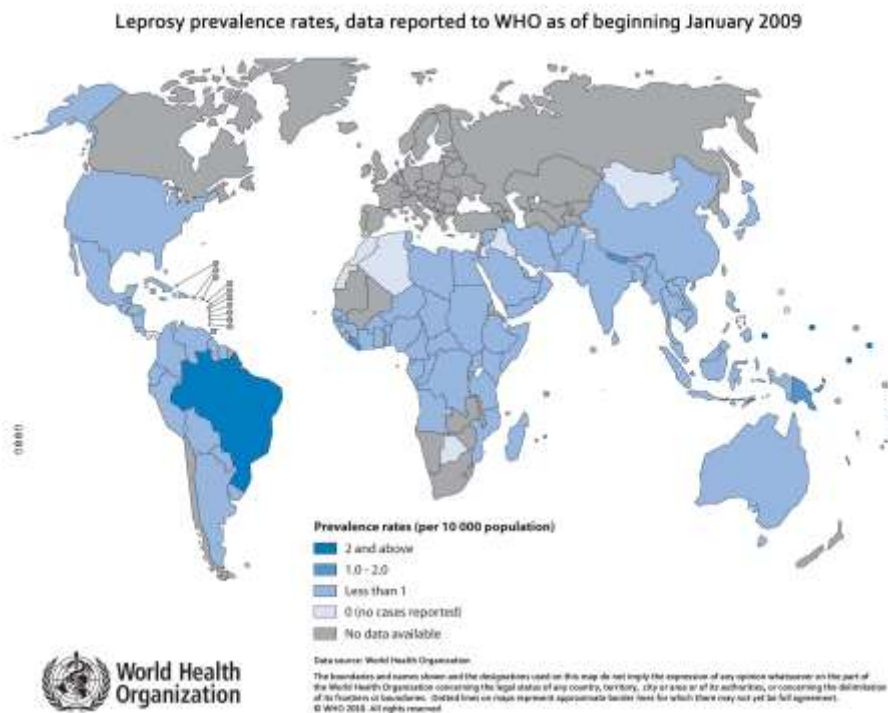
A parede celular possui cerca de 20 nm de espessura e sua estrutura química é semelhante à de outras micobactérias, ou seja, constituída de peptidoglicanos entrelaçados e ligados a cadeias polissacarídeas, que servem de suporte para os ácidos micólicos. Estes ácidos possuem alto peso molecular, que abrangem cerca de metade do peso da parede celular bacteriana. Análises químicas detalhadas revelaram que o bacilo possui algumas características distintas. No peptidoglicano, a L-alanina é substituída pela glicina, e a forma, como os ácidos micólicos estão associados à parede celular é distinta, do que se observa em outras espécies de micobactérias. Outro importante componente da parede celular micobacteriana é o lipoarabinomanana. Em bactérias gram negativas, os lipopolissacarídeos possuem propriedades imunorreguladoras, nas micobactérias podem atuar de forma importante para a sobrevivência no interior da célula do hospedeiro e na patogênese da doença. Além destes componentes, pesquisadores observaram também a presença de um material protéico, que se constitui em um importante alvo imunogênico de células T.

Além da parede celular, o bacilo apresenta uma estrutura mais externa denominada cápsula. Da mesma forma como se observa em outras espécies de micobactérias patogênicas, a superfície externa do *M. leprae* é caracterizada pela presença de uma grande quantidade de componentes lipídicos, os quais são provavelmente responsáveis pelo aspecto espumoso do material visto no interior dos macrófagos de pacientes virchowianos. Os dois lipídeos capsulares mais importantes são: 1- ftiocerol dimicocerosato (PM), glicolípido fenólico 1 (PGL-1) que contém um grupo fenólico glicosilado com um trissacarídeo característico e aparentemente único para o *M. leprae*. A porção terminal PGL- 1 ainda não foi detectada em nenhuma outra molécula natural, constituindo-se na chave para a alta especificidade da resposta humoral durante o processo de infecção. <sup>4,51</sup>

Entre as atividades bioquímicas mais conhecidas, está a capacidade do bacilo de oxidar uma variedade de difenóis, em particular o D-isômero de dihidroxifenilalanina (DOPA). A atividade da DOPA oxidase foi descrita, por Prabhakaran em 1980, como sendo única para o *M. leprae* (entre as micobactérias). A enzima ácido dihidropteroato sintetase é sensível à sulfa, amplamente utilizada na terapêutica da doença.

### **3.3 EPIDEMIOLOGIA**

Conforme dados de dezembro de 2010 da OMS, a incidência global de hanseníase declinou de mais de 775.000 casos em 2001 para 245.000 registros em 2009 e até o início de 2010, 212.000 casos, correspondendo o número de pacientes que utilizavam poliquimioterapia naquele momento. Em 2009 apenas 16 países registraram mais de 1.000 casos novos. <sup>25,26,27</sup>



Fonte: OMS  
 Figura 1: Prevalência Mundial da Hanseníase em 2009.

O Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH) assume como objetivo de saúde pública o controle da doença, e privilegia, nesse aspecto, o acompanhamento epidemiológico por meio do coeficiente de detecção de casos novos, em substituição ao indicador de prevalência pontual, optando pela sua apresentação por 100.000 habitantes, para facilitar a comparação com outros eventos. O foco é a atenção integral e uma ação integrada em regiões, estados e municípios identificados, como áreas com maior risco, onde se encontram a maioria dos casos, objetivando reduzir as fontes de transmissão.

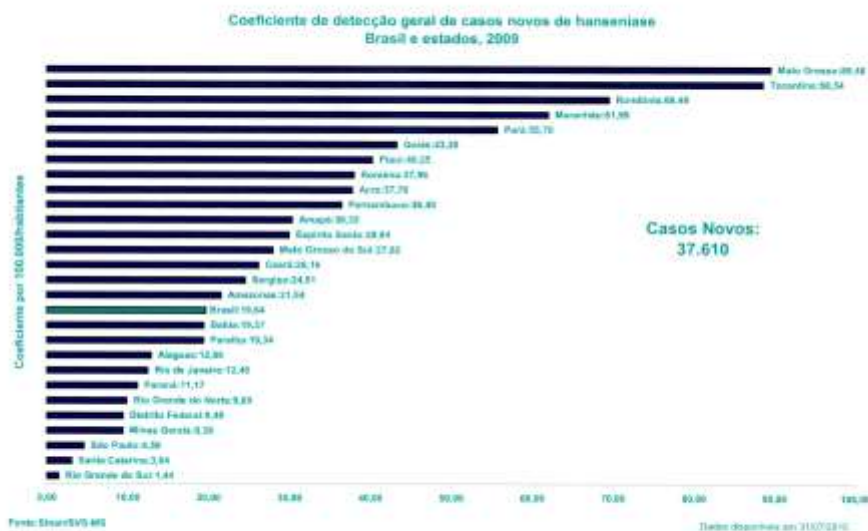
Essas áreas concentram 53,5% dos casos detectados, em apenas 17,5% da população brasileira residente em extensas áreas geográficas, sede de muitas tensões, o que adiciona maior complexidade a intervenções efetivas. O coeficiente de detecção em menores de 15 anos é prioridade da política atual de controle da hanseníase no país, por indicar focos de infecção ativos e transmissão recente. Essa informação fortalece o esforço pelo alcance da meta de redução do coeficiente de detecção dos casos novos em menores de 15 anos de idade em 10,0%, no país, até 2011. A hanseníase apresenta tendência

de estabilização dos coeficientes de detecção no Brasil, mas ainda em patamares muito altos nas regiões Norte, Centro-oeste e Nordeste.

Entre as diversas regiões de nosso país, conforme registros do Ministério da Saúde, no período de 1990 a 2008, houve uma maior ocorrência de casos nas regiões Norte e Centroeste, seguidas da região Nordeste. A região Norte apresentou um coeficiente médio de 70,13/100.000 habitantes, declinando de 84,40/100.000 em 1997 para 54,34/100.000, em 2007. Na região Centro-oeste, o coeficiente apresentou um valor médio de 61,76/100.000 habitantes, variando de 72,58/100.000, em 1997, para 41,19/100.000, em 2007. A média do coeficiente, para o período, referente à região Nordeste foi de 32,23/100.000 habitantes, apresentando o valor anual mais baixo de 23,37/100.000, em 1994, e elevando para 38,75/100.000, em 2004. Na região Sudeste, a média do coeficiente foi de 13,40/100.000 habitantes, com um valor máximo de 16,16/100.000, em 1997, e mínimo de 8,81, em 2008. Na região Sul, foi registrado os valores mais baixos do país, a média foi de 7,48/100.000, oscilando entre 5,66/100.000, em 1994, e 8,67/100.000, em 1996.<sup>25,28</sup>

O coeficiente de detecção de casos novos é função da incidência real de casos e da agilidade diagnóstica dos serviços de saúde. O valor médio do indicador para o Brasil, no período entre 2003 e 2008, foi de 25,44/100.000 habitantes, tendo oscilado de 29,37/100.000, em 2003, para 20,52/100.000, em 2008.

Figura 2: Detecção casos novos por estado, 2009.



Fonte: SINAN/MS (Sistema de Informação de Agravos da Notificação)

Quanto ao perfil demográfico da população acometida, os dados do SINAN registram maioria da população em tratamento para hanseníase da cor/raça branca ou parda, conforme figura a seguir; e com nível de escolaridade predominando na população que apresenta formação até o ensino fundamental. O sexo masculino é o mais acometido. A idade de maior predominância da infecção está entre 30 e 59 anos.

Figura 3: Aspectos Demográficos (idade):

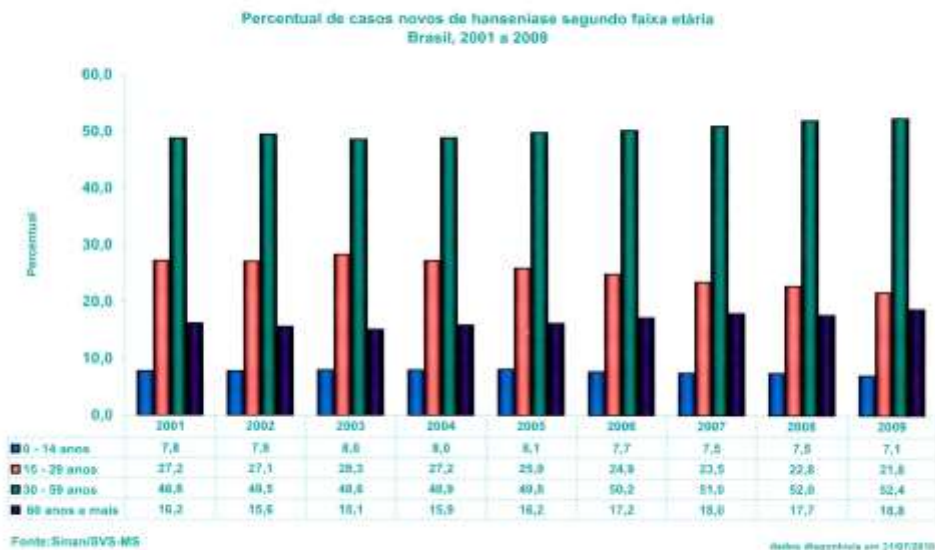
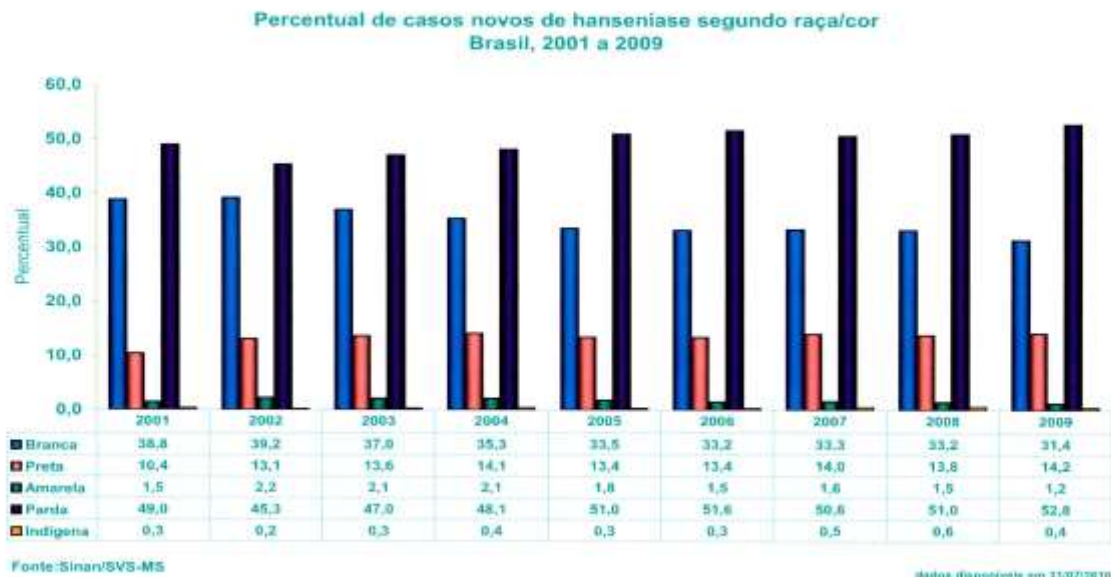
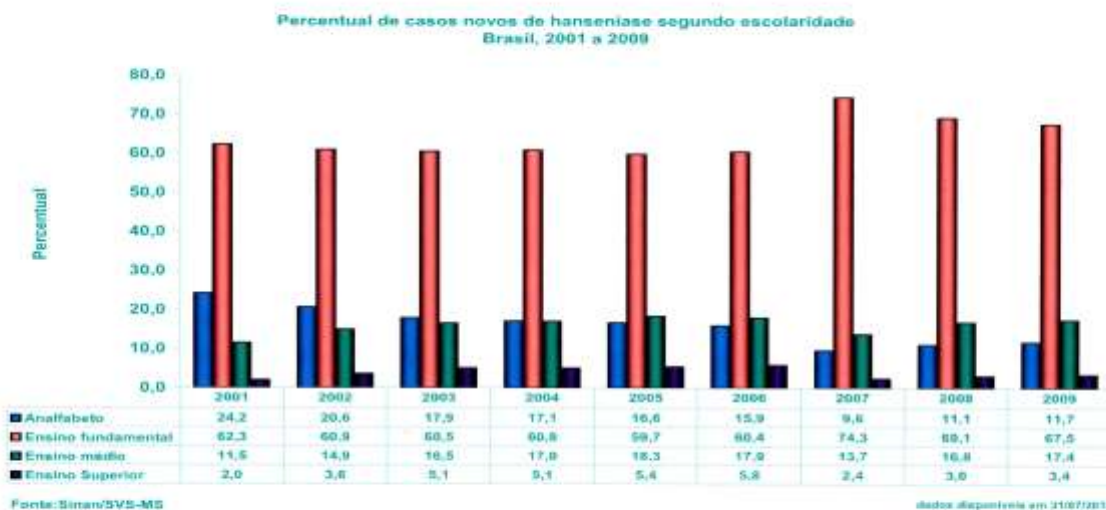


Figura 4: Aspectos Demográficos (cor/escolaridade):







Fonte: SINAN/MS

Desde 2004 o cálculo do coeficiente de detecção foi alterado pelo Programa de Controle de Hanseníase, passando a ser considerado como casos novos de hanseníase aqueles presentes na base de dados do SINAN no nível federal até o dia 15 de janeiro do ano seqüente. Essa modificação operacional ocasionou uma queda artificial no coeficiente de casos novos detectados.<sup>25,28</sup>

O principal indicador epidemiológico do controle da hanseníase atualmente é o coeficiente de detecção em menores de 15 anos, que expressa a força de transmissão recente e sua tendência.

### 3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E CLASSIFICAÇÃO

É caracterizada por uma grande variabilidade no curso clínico, variando de uma doença paucibacilar (PB), na qual bacilos estão ausentes na baciloscopia, a uma doença multibacilar (MB), na qual uma grande carga bacilar está presente nas lesões. A detecção e o tratamento dos casos são ainda,

na atualidade, os principais métodos usados para combater a doença, visando à interrupção da cadeia de transmissão.

Clinicamente, a hanseníase se caracteriza por um espectro de formas clínicas. Ridley e Jopling conceberam uma classificação em 1966, considerando principalmente as variações da resposta imune celular apresentada pelos pacientes individualmente. Essa classificação espectral é caracterizada por critérios: clínico, bacteriológico, imunológico e histopatológico; definindo o grupo: “tuberculóide-tuberculóide” (TT), “boderline-tuberculóide” (BT), “boderline-boderline” (BB), “boderline-lepromatoso” (BL), “lepromatoso-lepromatoso” (LL) e “indeterminado” (I). Os pacientes com a forma indeterminada podem evoluir para a forma tuberculóide, boderline ou lepromatosa, regredir espontaneamente, ou permanecer como indeterminado por um longo período de tempo.<sup>36,38</sup>

No pólo de resistência, a hanseníase tuberculóide, caracteriza-se por lesões cutâneas, com bordas pronunciadas, únicas ou em pequeno número, e assimetricamente distribuídas pelo tegumento. Apresenta-se, quando mácula, como lesão hipocrômica ou eritematosa, delimitada por micropápulas, e, quando placa, como lesão eritematosa ou acobreada, difusamente infiltrada, ou com tendência central ao aplainamento, e limites externos sempre nítidos e bem definidos. Geralmente são, pequenas, menores que 10 cm e com alterações tanto sensitivas e autonômicas, que evoluem para hipoestesia e anestesia, em pele seca e hipodrótica, com diminuição ou ausência de pêlos. Neste grupo clínico, podemos encontrar somente comprometimento neural, sem lesões cutâneas, denominando-se hanseníase neural pura. Na intradermorreação de Mitsuda, que avalia imunidade celular, observa-se uma reação fortemente positiva, sempre maior que 5 mm, atingido até 8 a 15 mm de diâmetro, freqüentemente com ulceração central. A baciloscopia é negativa. Na histopatologia de cortes de pele, observamos o granuloma perianexial bem definido formado por infiltração de células epitelióides e células gigantes circundados por linfócitos.

No pólo de anergia, a hanseníase virchowiana expressa a forma clínica de susceptibilidade ao bacilo, resultando em multiplicação e disseminação da doença. Com progressão lenta, envolve difusamente extensas áreas do tegumento, múltiplos troncos nervosos e outros órgãos. Inicia-se com máculas mal definidas, discretamente hipocrômicas ou eritematosas, pouco visíveis, ampla e simetricamente distribuídas sobre a superfície corpórea. Evolui com eritema e infiltração cutânea onde se sobrepõem pápulas, nódulos e tubérculos. Acometem frequentemente face, lóbulos da orelha, caracterizando a fácies leonina, além de extensas áreas do tegumento. O comprometimento na cauda da sobrancelha é denominado madarose. Com a evolução da doença, múltiplos troncos nervosos são comprometidos simetricamente, conseqüentemente, ocorre à perda da função, atrofia muscular, paralisias, deformidades e contraturas. O trato respiratório superior quando acometido ocorre mucosa congesta e edemaciada, obstrução nasal, coriza mucopurulenta, epistaxe, anosmia, e perfuração septal com desabamento nasal. Às vezes ocorrem ulcerações em palato, língua, orofaringe e laringe. O curso da doença se desenvolve, atingindo outros órgãos e sistemas, como olhos, rins, fígado, baço e testículos. Lesões ósseas são tardias e consequentes à traumas por perda de sensibilidade, osteomielite recorrente, além da osteoporose do desuso, pela paralisia, resultando em lenta atrofia, absorção das falanges e em base dos metatarsos; assim como as ulcerações plantares. A baciloscopia é fortemente positiva em vários pontos pesquisados. A reação de Mitsuda é negativa e na histopatologia da pele, observa-se epiderme atrófica com aplainamento das suas cristas papilares, presença da faixa de Unna, separando a epiderme da zona do infiltrado dérmico. Este infiltrado, monótono e monomórfico, se constituem, sobretudo, de histiócitos, em diversos graus de evolução, que resultam, finalmente, em células espumosas, volumosas, e multivacuoladas, denominadas células de Virchow, além de raros linfócitos e plasmócitos. A pesquisa do bacilo mostra-o íntegro, aglomerando-se em globias, dentro do citoplasma de histiócitos, em filetes nervosos, paredes vasculares, músculo eretor do pêlo.<sup>23, 33,37</sup>

A hanseníase *borderline* ou dimorfa, caracteriza-se por instabilidade imunológica, que se divide entre os pólos tuberculóide (BT) e lepromatoso (BL). Este grupo ocupa uma alta frequência de gravidade dos danos neurais, responsáveis por incapacidades e deformidades na hanseníase. Dentro da multiplicidade de aspectos das lesões cutâneas, podemos observar desde máculas, eritematosas, em pele clara, a hipocrômicas, em pele escura, que assume por vezes a tonalidade acobreada, sendo comum também, a presença de pápulas, tubérculos, nódulos e placas. À proximidade ao pólo tuberculóide (BT), observa-se lesões mais delimitadas, anestésicas e de superfície seca, a pesquisa BAAR, aponta raridade ou ausência de bacilos. Já na proximidade ao pólo virchowiano ou lepromatoso (BL), observa-se lesões mais numerosas, brilhantes, com menor definição de limites, cuja perda de sensibilidade não é tão intensa, e a pesquisa mostra presença de maior número de bacilos. Lesões clássicas deste grupo são de aspecto anular, circulares e ovais, ou faveolar. Pode-se encontrar um grau de anestesia no centro das lesões.

A forma clínica *borderline- borderline* (BB) é a mais instável dentro do espectro. Em geral, numerosas lesões cutâneas, que tendem à distribuição simétrica, de diversos tipos e dimensões, estão presentes no mesmo paciente. A esta variação clínica dermatológica do grupo *borderline*, estão correlacionados aspectos bacteriológicos, histopatológicos e imunológicos. Podemos observar desde reação intradérmica de Mitsuda positiva, e raridade ou ausência de bacilos, na forma *borderline-tuberculóide*, até ausência de resposta à reação de Mitsuda, com numerosos bacilos, na pesquisa usual: esfregaço de linfa e cortes histológicos de tecido.

O curso crônico da doença pode ser interrompido bruscamente, por episódios inflamatórios agudos, os episódios reacionais, cujo impacto na qualidade de vida e grande potencial de gerar seqüelas e incapacidade, necessitam de um manejo terapêutico precoce e efetivo, para um desfecho adequado.

Existem dois tipos de reações hansênicas, que refletem dois diferentes tipos de respostas imunológicas e que, provavelmente, constituem as bases para as manifestações clínicas de ambos os estados reacionais.

Na Reação Reversa (RR) ou Reação tipo 1, o quadro clínico caracteriza-se por sinais de inflamação aguda, tais como dor, eritema, infiltração e edema de lesões pré-existentes, às vezes acompanhadas de novas lesões. Geralmente, não há comprometimento sistêmico, as manifestações são localizadas, como neurites isoladas ou acompanhadas de lesões cutâneas. Os casos muito graves podem cursar com ulceração profunda e necrose acentuada, levando a seqüela irreversível.

Freqüentemente é acompanhado de espessamento de um ou mais nervos periféricos, seguido de sintomas de dor e acentuação da sensibilidade em todo o trajeto neural. Dependendo da gravidade, pode levar à formação de abscesso neural. O acometimento do nervo pode atingir as fibras sensitivas e motoras dos troncos nervosos, periféricos, gerando lesões definitivas e incapacidade física.

O termo Reação tipo 2 inclui classicamente a apresentação como Eritema Nodoso Hansênico (ENH), que se manifesta com alterações sistêmicas como febre, artralgia e comprometimento de outros órgãos. O ENH clássico, com nódulos eritematosos, dolorosos e disseminados, é uma manifestação importante da síndrome reacional tipo II, mas não exclusiva. Caracteriza-se por ser uma reação inflamatória sistêmica, mediada por imunocomplexos, às vezes precipitada pelo início da poliquimioterapia. Muitas vezes esse quadro reacional se manifesta apenas por alterações sistêmicas, sem apresentar o quadro cutâneo clássico de eritema nodoso.

O Eritema Multiforme com lesões tipo máculas e placas, de coloração eritematopurpúrica, com desenvolvimento de vesículas e bolhas, que formam lesões ulceradas ao se romperem e coalescerem com aspecto policíclico. Ao envolver ocorre descamação fina com aspecto em “colarete”, que o diferencia com dos demais quadros reacionais. Ocorre em 8 % dos casos quando comparado aos outros tipos de reação. Pode ocorrer em concomitância com o eritema nodoso. <sup>33,36,37</sup>

A reação tipo 2 é caracterizada por alterações sistêmicas podendo se manifestar com febre intermitente vespertina, perda de peso, linfonomegalia não fistulizante, comprometimento de glândulas (parótidas, glândulas lacrimais entre outras), artrites e poliartrites agudas ou crônicas, além de alterações de órgãos mais nobres com sintomas respiratórios, cardiovasculares, gastrointestinais, hepáticos e renais entre outros. São descritos casos de cor pulmonale, glomerulonefrite, insuficiência renal, trombose entre outras alterações clínicas, por consequência da reação hansênica. No hemograma pode se observar leucocitose importante, em torno de  $30.000/\text{mm}^3$ , com neutrofilia, configurando uma reação leucemóide. Também pode ocorrer uma leucocitose com desvio a esquerda, mimetizando um hemograma típico de septicemia; além de queda abrupta do hematócrito e trombocitose. <sup>41,44</sup>

A neurite com dor espontânea ou a compressão dos troncos nervosos periféricos, acompanhados ou não de edema e consequente comprometimento das funções sensitivas, motoras e autonômicas do nervo; configurando uma forma de reação ocasionada por mediadores imunológicos secundários a ativação da resposta imune celular. Ocorre dor intensa aliviada pelo uso de corticoterapia e/ou antiinflamatórios não hormonais. Pode ocorrer de maneira isolada ou acompanhada de manifestações cutâneas de outros tipos de reação. <sup>50,51</sup>

Outras formas de apresentação da reação menos usuais são a Reação Mista, quando ocorrem simultaneamente ou não, episódios de reação tipo 1 e tipo 2, principalmente nas forma BL; e a Reação Atípica, caracterizada por um quadro clínico incomum não preenchendo os critérios das outras formas reacionais havendo descritos casos na literatura de comprometimento de parótidas, artrites, adenomegalias volumosas, anasarca-símile, orquite entre outras forma não clássicas.

As reações podem ocorrer em todas as formas clínicas, com exceção do grupo indeterminado. São destacados como fatores de risco para a eclosão das reações hansênicas, algumas infecções como malária, filariose, tuberculose em especial a de forma cutânea, febre tifóide, influenza, amigdalite, abscesso dentário, HIV e septicemias. Entre outras situações o trauma, estresse, ingestão de produtos a

base de iodetos e brometos, excesso de álcool, alimentos contaminados e o uso de drogas (anticoncepcionais orais, hipoglicemiantes orais, anti-hipertensivos, psiquiátricos, antibióticos, antiinflamatórios). Também são apontadas a menstruação, gravidez, puerpério e lactação, o teste de PPD (derivado protéico purificado), a mitsudina, BCG, vacinas entre outros. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desencadeamento desses episódios reacionais permanecem ainda mal definidos.<sup>24,28,29,51</sup>

A reação tipo 2 geralmente acompanha-se de toxicidade sistêmica, sendo necessário muitas vezes o tratamento com corticóides sistêmicos ou drogas inibidoras do Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ), como a talidomida. A compreensão dos inúmeros mecanismos que regem a indução e a manutenção dos episódios reacionais é também importante para facilitar o desenvolvimento de novas estratégias para prevenir ou tratar complicações desses processos inflamatórios, que são universalmente reconhecidos como causadores de deformidades e incapacidades.<sup>30</sup>

### **3.5 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico é essencialmente clínico, realizado por meio da análise da história com exame dermatoneurológico criterioso, para identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade térmica, tátil e dolorosa, e/ou comprometimento de nervos periféricos (sensitivo, motor e/ou autonômico). Exames complementares, raspado intradérmico para baciloscopia e biopsia de lesão para histopatologia cutânea ou de nervo periférico sensitivo, além de exames eletrofisiológicos ou outros mais complexos, para identificar comprometimento cutâneo ou neural discreto e para diagnóstico diferencial com outras neuropatias periféricas.

Em crianças, o diagnóstico da hanseníase exige exame criterioso, diante da dificuldade de aplicação e interpretação dos testes de sensibilidade. Nesse caso, recomenda-se utilizar o “Protocolo

Complementar de Investigação Diagnóstica de Casos de Hanseníase em Menores de 15 Anos” (Portaria SVS/SAS/MS nº 125, de 26 de março de 2009).<sup>28,30</sup>

A baciloscopia de pele, esfregaço intradérmico, que pesquisa e quantifica a presença de bacilos ácido-álcool-resistentes mostrados através da coloração de Ziehl-Neelsen, , deve ser utilizada como exame complementar, sempre que disponível para a classificação dos casos em PB ou MB. A baciloscopia positiva classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões. O resultado negativo da baciloscopia não exclui o diagnóstico de hanseníase.<sup>29</sup>

O exame histopatológico, nas diferentes formas clínicas da doença, é bastante característico, onde através da coloração por hematoxilina-eosina, ou específicas para bacilos como Ziehl-Neelsen, Fite e Kinyoun, é possível evidenciar as alterações como morfologias características, conforme descritas anteriormente.<sup>4,51</sup>

Os critérios clínicos de Reação Reversa, reação tipo 1, são: 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 unilateral ou bilateral; espessamento de nervos periféricos, acompanhado de dor espontânea ou à compressão (neurite); distúrbios sistêmicos como, por exemplo: mal-estar geral e eventualmente febre. Histologicamente se caracteriza pelo aparecimento de granulomas formados por abundantes células epitelióides, células gigantes multinucleadas, raramente do tipo Langerhans. Esses granulomas são acompanhados de edema moderado, quantidade variável de linfócitos e de espessamento da epiderme na maior parte dos casos. Os filetes nervosos quando encontrados na biópsia, exibem alterações morfológicas compatíveis com as neurites que acompanham esses casos, (presença de granulomas intraneurais, edema e permeação por células inflamatórias mononucleares). A quantidade de bacilos varia de acordo com a forma clínica inicial e com o tempo de tratamento. De qualquer modo os bacilos quando presentes estão sempre granulosos ou fragmentados.<sup>3,24</sup>



Os critérios clínicos para Eritema Nodoso Hansênico, reação tipo 2, são: aparecimento de nódulos dérmicos ou subcutâneos eritematosos, quentes, móveis, por vezes dolorosos; lesões eritematosas com formação de vesículas, bolhas, evoluindo muitas vezes para ulcerações; sintomas sistêmicos tais como febre, adenomegalia, perda de peso, artralgia, mialgia, etc.; espessamento, dor e sensibilidade de nervos (neurite). Ao exame histopatológico, a lesão tipo ENH se caracteriza por um infiltrado vascular na derme e hipoderme, acometendo veias e artérias, com edema pronunciado das células endoteliais e da parede vascular, com infiltração de células inflamatórias mono e polimorfonucleares, intensa proliferação venular e capilar na derme e subcutâneo. As lesões nodulares típicas apresentam também hiperplasia epitelial, infiltrado dérmico de linfócitos e leucócitos polimorfonucleares, além de hiperplasia do colágeno na derme profunda e septos interlobulares da hipoderme.<sup>3,24,51</sup>

Em centros de pesquisa também existem disponibilizados exames de sorologia, nos casos com ativação da imunidade humoral, com dosagem de anticorpos no soro ou através do teste rápido de pesquisa de antiPGL-1 específico no sangue total. A imunidade humoral está presente nas formas VV e BV, e exibe altos títulos de anticorpos específicos contra o PGL-1, sem, contudo, conferir proteção significativa, pois o indivíduo tem disseminação bacilar.

### **3.6 IMUNOPATOGÊNESE**

A resposta imune ao *M. leprae*, pode ser dividida em inata e adquirida. Uma resposta imune inata efetiva em combinação com a baixa virulência do *M. leprae* está associada à resistência para o desenvolvimento da hanseníase. A primeira linha de interação entre o *M. leprae* e o homem é mediada por receptores das células do hospedeiro que reconhecem padrões moleculares das micobactérias, os receptores *Toll-like* (TLRs), essenciais para o reconhecimento de patógenos pelos macrófagos e pelas

células dendríticas durante a resposta da imunidade inata. Os receptores TLRs, especialmente o TLR-2, são ativados por lipoproteínas do *M. leprae*, e a capacidade de iniciar a resposta protetora está diretamente relacionada com a secreção de Interleucina (IL)-12/23 e a diferenciação de macrófagos e células dendríticas. Estas últimas apresentam o antígeno e causam a ativação de células T virgens através da secreção de IL-12. Esse processo pode levar à expansão e diferenciação de células T helper 1 (Th1) produtoras de interferon ( $\text{IFN-}\gamma$ ), que induz os elementos da resposta imune responsáveis pela eliminação do bacilo, controlando assim a evolução da doença. A IL-12 é uma citocina próinflamatória responsável pela indução da imunidade celular (Th1), assim como de  $\text{TNF-}\alpha$ , citocina envolvida na ativação celular e formação do granuloma, que também está relacionada com a destruição tecidual associada aos surtos reacionais.<sup>1,7,17</sup>

A resposta imune adaptativa apresenta mecanismos que se baseiam no reconhecimento específico de antígenos, mediado por receptores presentes nas membranas dos linfócitos T e B. Classicamente a resposta imune adaptativa pode ser categorizada em celular ou do tipo 1, e humoral ou do tipo 2. A capacidade de os linfócitos auxiliares ( $\text{CD4}^+$ ), também conhecidos como linfócitos *T helper* (Th), em induzir as respostas celular ou humoral está relacionada com os tipos de citocinas secretadas e proporcionará o desenvolvimento das já conhecidas respostas Th1 ou Th2.<sup>4</sup>

O predomínio de resposta imune celular ou humoral, frente à infecção pelo bacilo, pode influenciar a evolução da doença e estar associado, com as características clínicas. Os pacientes portadores de hanseníase da forma virchowiana (VV), apresentam ausência da resposta imune celular específica (anergia) contra a micobactéria, ocorrendo proliferação do *M. leprae*, com a presença de muitas lesões e infiltrações extensas na pele e nos nervos. Na forma tuberculóide (TT), com a ativação da imunidade celular, interferon ( $\text{IFN-}\gamma$ ), IL-2 e linfotóxina- $\alpha$  são secretados nas lesões, resultando em atividade fagocítica intensa. Macrófagos sob a influência dessas citocinas, juntamente com os linfócitos, formam o granuloma. A forma VV é caracterizada por pobre formação do granuloma. A produção é

predominantemente das citocinas IL-4, IL-5, e IL-10. Tem-se descrito que a IL-4 diminui a expressão dos TLR2 nos monócitos e que a IL-10 suprime a produção de IL-12, o que está associado com a predominância de linfócitos CD8<sup>+</sup> nas lesões virchowianas. Após o reconhecimento do bacilo pelas células dendríticas, a subsequente produção local de citocinas e quimiocinas regula o processo inflamatório e direciona o curso da imunidade adaptativa mediada por células nas respostas Th1 ou Th2 em resposta ao *M. leprae*.<sup>2,3,7</sup>

As células de Langerhans são subtipos de células dendríticas que iniciam a resposta imune na pele. Os pacientes VV apresentam poucas células de Langerhans na pele, em contraste, pacientes TT apresentam aumento do número de células de Langerhans nas lesões, sugerindo infiltração ativa dessas células no local.

As formas *borderline* do espectro da hanseníase são imunologicamente dinâmicas, ocorrendo oscilação entre as duas formas polares.

As lesões nervosas estão relacionadas com a resposta imune do indivíduo. Os mecanismos imunológicos ocorridos nos nervos são similares aos ocorridos na pele. A forma clínica TT apresenta menor número de troncos nervosos afetados, embora possa apresentar lesões intensas e mais precoces, pela imunidade celular intensa. Na forma VV, a imunidade celular está diminuída, sendo que o número de troncos nervosos lesados é numeroso, mas o dano neural é lento e progressivo.<sup>10</sup>

As células de Schwann, principais células de suporte do sistema nervoso periférico, parecem ser os maiores alvos do *M. leprae*. Em pacientes com hanseníase avançada, as células de Schwann mielinizadas e não mielinizadas são infectadas pelo bacilo, gerando uma neuropatia desmielinizante.

A reação reversa associa-se a aumento abrupto da imunidade mediada por células, classicamente representada pela reação tipo IV de Gell & Coombs, sendo possivelmente desencadeada por reação aos antígenos bacilares fragmentados. Em geral observada em pacientes *borderline* após o início da terapêutica, envolve a participação ativa de linfócitos T, com produção tecidual de citocinas Th1 (IL-2 e

IFN- $\gamma$ ) e de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$  que, por sua vez, foi considerado uma das principais citocinas iniciadoras envolvidas na mediação do dano neural.<sup>3,8</sup>

O ENH compreende reação inflamatória sistêmica relacionada à deposição de imunocomplexos, semelhante à reação tipo III de Gell & Coombs, com participação de mecanismos humorais na patogênese desse tipo de reação, que ocorre mais comumente em pacientes multibacilares BV e VV. Associa-se a altas concentrações de TNF- $\alpha$ , infiltração de neutrófilos e ativação de complemento, com comprometimento de vários órgãos. A imunopatogênese do ENH é bastante complexa, tendo sido demonstrados, no soro dos pacientes, altos níveis circulantes de IL-1 e TNF- $\alpha$ , paralelamente ao aumento tecidual na expressão do ácido ribonucléico (RNA) mensageiro para IL-6, IL-8 e IL-10, indicando resposta Th2. O TNF- $\alpha$  foi detectado, também, no soro de pacientes com RR e em pacientes paucibacilares com neurite isolada, sendo que, nesses casos, os índices foram mais baixos do que no ENH. Foi também documentada a presença de TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ , nos macrófagos das lesões de ENH.<sup>3,4</sup>

### **3.7. ASPECTOS GENÉTICOS E POLIMORFISMOS DO TNF- $\alpha$ :**

Os fatores genéticos do hospedeiro parecem desempenhar papel relevante no desenvolvimento e no padrão da hanseníase, com evidências que alguns genes modificam a susceptibilidade à doença. Polimorfismos e mutações em diversos genes relacionados ou não com a resposta imune têm sido associados com a hanseníase como, por exemplo, os seguintes genes: TNF, IL-10, TLR, lectina ligante de manose 2 (MBL), laminina- $\alpha$  2 (Lama2) e mesmo genes envolvidos com a doença de Parkinson (Park2 e PACRG).<sup>1,2,5,7</sup>

Estudo genético identificou *loci* susceptíveis no cromossoma 10p13, próximo do gene para receptor de manose C tipo 1, um receptor de macrófagos envolvido com fagocitose, e no cromossomo 6 na região do complexo de antígenos leucocitários humanos (HLA). Os alelos HLA DR2 e DR3 estão associados com a forma TT, e o HLA DQ1 está relacionado com a forma VV.<sup>11,43,45</sup>

Polimorfismos nos genes promotores para TNF- $\alpha$  e IL-10 estão associados com o desenvolvimento da hanseníase, particularmente com a hanseníase MB no caso de polimorfismo do promotor para TNF- $\alpha$ . Foi demonstrado que o polimorfismo da região promotora do TNF- $\alpha$  (-308G/A) também regula a produção de TNF durante os episódios reacionais e que a frequência de neurites é muito maior nos pacientes heterozigotos.<sup>5, 11,45</sup>

Em estudo envolvendo pacientes que trataram hanseníase no Laboratório de Hanseníase IOC/Fiocruz, com foram descritos os aspectos imunogenéticos dos pacientes, em relação ao polimorfismo da região promotora de TNF $\alpha$  -238 (G $\rightarrow$ A) e -308 (G $\rightarrow$ A), objetivando correlacionar tais alterações com a susceptibilidade a hanseníase e a ocorrência de reação. Através de técnicas de biologia molecular com amplificação do gene por reação em cadeia da polimerase (PCR) e análise das posições -308 região promotora do gene de TNF-  $\alpha$ . O DNA genômico foi obtido de células de sangue total congeladas através da extração por DNazol (*Invitrogen Life Technologies*). O resultado foi revelado através da análise da digestão por eletroforese em gel de agarose 2% para discriminação dos diferentes alelos, pelo comprimento dos fragmentos de restrição (PCR-RFLP). A genotipagem dos indivíduos foi identificada como homozigota normal (GG), heterozigota (GA) e mutante homozigota (AA). Com os resultados deste estudo foi observado:<sup>5,11,43,45</sup>

- Maior frequência do alelo TNF2 (GA/AA), em pacientes com reação na região -308 e maior susceptibilidade a hanseníase;

- Alelos TNF2 (GA/AA) na região - 238, foram observados em maior porcentagem nos pacientes sem neurite do que nos pacientes com neurites, e apenas os sem neurite foram homozigotos (AA);

- O alelo TNF2 (GA/AA) na região -308, foram observados na maioria dos pacientes com neurite, em comparação aos sem neurite;

- Quanto à reação prolongada foi observado para a região -238, que 9,5% dos pacientes, eram GA (TNFA). Para a região -308, que 13,7%, eram GA (TNF2), sendo a maioria dos pacientes com genótipo GG para os ambos os polimorfismos.

### 3.8. TRATAMENTO

O tratamento com poliquimioterapia oral, PQT/OMS, começou a ser implementado no Brasil em 1986 e, em 1991, foi adotada oficialmente pelo Ministério da Saúde, sendo recomendado para todos os casos de hanseníase. Conforme a classificação operacional, baseada na presença ou ausência de bacilos ácido-álcool-resistente, BAAR, na linfa: para os indivíduos paucibacilares (ausência de bacilos na linfa), são recomendadas 6 doses mensais de rifampicina em até 9 meses de tratamento, e dapsona diariamente. Para os pacientes multibacilares (com bacilos positivos na linfa), recomenda-se 12 doses mensais em até 18 meses de rifampicina e clofazimina, e dapsona e clofazimina em doses diárias.<sup>4,51</sup>

Os episódios reacionais podem surgir, antes e durante o tratamento específico ou após a alta do paciente, situação que não indica a reintrodução da poliquimioterapia. São complicações que devem ser prevenidas ou rapidamente tratadas. A natureza recorrente desses episódios, principalmente naqueles acompanhados de comprometimento neurológico, indica o emprego de corticosteróides em altas doses, desencadeando efeitos colaterais. O emprego de corticoterapia venosa, pulsoterapia, muitas vezes se faz necessário, pela gravidade clínica ou visando diminuir os efeitos colaterais do uso crônico de esteróides, o que necessita de ambiente hospitalar. A talidomida, quando indicada, é utilizada por efeito anti-TNF, no episódio de reação tipo 2, liberada para uso em paciente masculino ou mulheres pós- menopausa, sem possibilidade de engravidar, devido a sua ação teratogênica. Outras drogas como a clofazimina, azatioprina, minociclina, entre outras também tem sido empregada em estudos, na tentativa de controle desses episódios reacionais.<sup>3,8,9</sup>

O tratamento da doença é eminentemente ambulatorial e a internação do paciente em hospitais gerais da rede pública, universitária ou conveniada está indicada nas intercorrências clínico-cirúrgicas e sempre que, no decurso do estado reacional, houver comprometimento do seu estado geral e ou complicação neural. Diante da regressão do motivo da hospitalização, o doente deve ser de imediato, transferido para o prosseguimento do tratamento nos serviços básicos de saúde. Nos casos de ENH crônico ou que não estejam respondendo satisfatoriamente ao corticóide e nos pacientes que apresentam risco alto para seu uso, pode ser utilizada a clofazimina, na dosagem de 300mg por dia, por não mais de 90 dias, associada à corticoterapia.<sup>52</sup>

A pentoxifilina tem sido utilizada nas reações tipo 2, induzindo melhora importante dos sintomas sistêmicos em período de duas semanas, e após um período maior mostrou redução também das lesões nodulares, com a grande vantagem de não ter efeitos teratogênicos, podendo ser usada sem restrições em mulheres. A dose preconizada é de 400mg de oito em oito horas, associada à prednisona. Com a melhora do quadro, em geral após 30 dias, deve-se retirar gradualmente a prednisona, mantendo-se a pentoxifilina durante dois ou três meses. A associação de prednisona para as duas drogas referidas deve estar na dose de 0,5mg/kg/dia.

A metilprednisolona endovenosa (MPEV) ou pulsoterapia tem sido utilizada com o intuito de facilitar a retirada da dose oral total de corticóide necessário para controle dos episódios reacionais diminuindo a incidência de efeitos colaterais e o período de morbidade. Indicações de seu uso: reação reversa, eritema nodoso e eritema multiforme exuberante e de difícil controle terapêutico, casos de neurite aguda ou recorrente e que já foram submetidos a esquema prolongado de corticoterapia via oral. Posologia: 1g de MPEV em dose única durante três dias na primeira semana, seguido de 1g em dose única semanal por quatro semanas consecutivas. A seguir, 1g mensal durante quatro meses consecutivos. Entre os pulsos utiliza-se 0,5mg/kg/dia prednisona, com redução progressiva da dose, sempre observando os mesmos cuidados para uso crônico de corticóide.<sup>30,36</sup>

### 3.9 COMPLICAÇÕES E SEQUELAS

A neuropatia periférica é a principal causa de morbidade na hanseníase, sendo responsável pelas deformidades e deficiências apresentadas por muitos portadores da doença. O dano neural afeta as fibras do sistema nervoso periférico sensitivo, motor e autônomo. Essas lesões nervosas são caracterizadas por infiltrado crônico ou subagudo, contendo células epitelióides ou macrófagos repletos de bacilos.<sup>14</sup>

Dentre as intercorrências relativas ao tratamento, a dapsona e a rifampicina, são as drogas geralmente envolvidas. A rifampicina tem complicações relativas aos seus efeitos hepatotóxicos e sistêmicos, como a síndrome pseudogripal, de evolução grave. A dapsona com sua capacidade de gerar síndrome DRESS, anemia hemolítica, agranulocitose e/ou metahemoglobinemia, merece destaque, pois acarreta sérios efeitos clínicos, principalmente em crianças, idosos e pessoas com alteração funcional da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Esses feitos colaterais podem evoluir com gravidade, necessitando muitas vezes de internação para restabelecimento clínico do paciente. Poucos efeitos colaterais graves são referidos relacionados à clofazimina. A icterose intensa que predispõe a infecção secundária e os efeitos gastrointestinais, como a síndrome do intestino delgado podem ocorrer.



## **4 METODOLOGIA DE EXECUÇÃO:**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo retrospectivo onde foram avaliados prontuários da internação no IPEC, de pacientes com hanseníase, conforme banco da internação, no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2010.

A seleção dos pacientes foi realizada a partir da consulta ao banco de dados de internação do Serviço de Estatística e Documentação do IPEC, onde são computados registro, nome dos pacientes, diagnóstico e patologia de base. Nos casos em que a hanseníase foi apontada, a revisão dos prontuários foi realizada, sendo selecionadas para este estudo, as internações em que a hanseníase pode ser relacionada como fator desencadeante ou associada à internação.

Em relação à proveniência dos pacientes incluídos neste estudo, haviam aqueles que vinham sendo acompanhados para hanseníase no ASA/IOC (Ambulatório Souza Araújo/ Instituto Oswaldo Cruz) e aqueles que, embora tivessem sido indicados a internação pela equipe do ASA, eram pacientes acompanhados nos postos de saúde, mas que por alguma intercorrência clínica relacionada à hanseníase ou medicações utilizadas, necessitaram de um parecer do ASA.

Todos pacientes com hanseníase foram diagnosticados e tratados, conforme normas do Ministério da Saúde. Os procedimentos de rotina do ASA antes da poliquimioterapia específica foram: exame dermatoneurológico, avaliação de incapacidades, biópsia cutânea para exame histopatológico, teste de Mitsuda, coleta de material para índice bacteriológico: pesquisa de BAAR na linfa, coleta de material (sangue, fezes, urina) para exames complementares, radiografia de tórax, e extremidades, exames neurológico, oftalmológico e otorrinolaringológico. Nesses pacientes, foi possível realizar a classificação de Ridley e Joplin. Os pacientes tratados nos postos de saúde seguiram os protocolos de

rotina do seu posto de origem, conforme normas do Ministério da Saúde, sendo utilizada a classificação operacional (paucibacilar e multibacilar).

A análise retrospectiva foi realizada através da revisão dos prontuários da internação e preenchimento de ficha padrão (anexo1). Nesta ficha foram anotados dados referentes ao perfil populacional do estudo, aspectos relativos à hanseníase, as medicações utilizadas e alterações clínicas e laboratoriais. Na utilização de medicações, o uso de corticoterapia foi analisado conforme as seguintes definições: - uso crônico: ingestão diária, independente da dose terapêutica, por período maior que 30 dias. - Dose antiinflamatória: 0,5 mg/kg/dia e dose imunossupressora: 1 mg/kg/dia.

Na descrição dos aspectos imunogenéticos relativos ao polimorfismo do TNF, foi realizada consulta ao banco de dados do ASA, com correlação dos haplótipos encontrados nos pacientes deste estudo, que haviam estes dados disponíveis. A imunofenotipagem do soro foi realizada através de técnicas de biologia molecular com amplificação do gene por reação em cadeia da polimerase (PCR) e análise das posições -308 região promotora do gene de TNF-  $\alpha$ . Foi descrita as alterações encontradas.

## 4.2 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram armazenados em banco de dados do Excel<sup>®</sup> do Office 2010 e aplicados no programa SPSS, Statistical Package for Social Sciences, na versão 18.0, para análise estatística. Foram selecionadas variáveis sócio-demográficas e clínico-evolutivas, constantes na ficha do anexo. Dentre os motivos de internação hospitalar, as causas principais foram observadas e subdivididas para análises dos dados separadamente conforme justificativa da internação. Foi feita uma análise exploratória do banco de dados com a finalidade de verificar a completude e a consistência dos dados. Teste  $t$  foi utilizado na comparação das médias de idade entre os gêneros e teste  $\chi^2$  utilizado para verificar associação entre variáveis qualitativas. Os demais resultados foram obtidos por descrição das frequências, percentagens e cálculo de medidas-resumo.

### 4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi aprovado pelo CEP-IPEC/FIOCRUZ, parecer nº. 021/2010, protocolo 0016.0,009.000-10. (Anexo 3). Foi assinado um documento (anexo 2) visando a se comprometer com a confidencialidade das informações coletadas nos prontuários. Este projeto foi uma continuação do projeto “Atenção Hospitalar aos Pacientes com Hanseníase na Região Metropolitana do Rio de Janeiro: Análise das Internações por Intercorrências Agudas”, aprovado pelo CEP FIOCRUZ parecer no 031/2006 IPEC/FIOCRUZ.

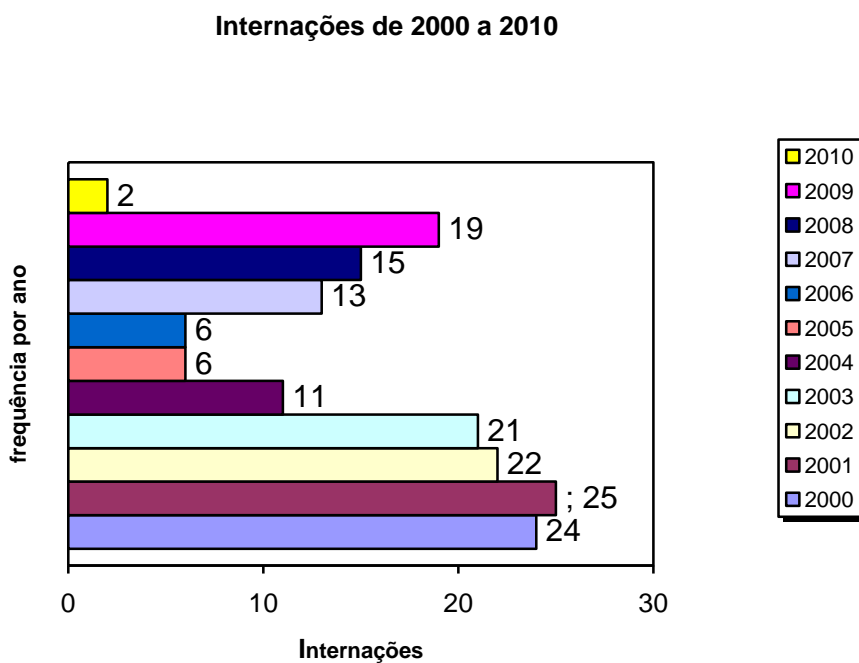
Os resultados do polimorfismo já foram gerados pelo projeto “Novas abordagens no estudo molecular e genético para compreender a lesão de nervo da hanseníase”, aprovado pelo CEP/Fiocruz em 18/07/2005, protocolo 151/01, e apenas os resultados serão utilizados.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 PREVALÊNCIA DA INTERNAÇÃO EM HANSENÍASE

De um total de 4339 internações ocorridas no IPEC, no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2010, 177 foram registradas no SED, como relacionada à hanseníase. Destas, 164 internações (3,78%) foram incluídas neste estudo, correspondendo a 114 pacientes, média de internação 1,44 vezes por paciente. Na revisão dos prontuários 13 internações registradas no SED, não foram consideradas neste estudo, pois a hanseníase não foi relacionada como fator desencadeante ou doença de base.

Figura 5: Internações por ano do estudo



Quanto à proveniência do acompanhamento dos pacientes com hanseníase, 91 internações (55,4%), eram correspondentes a 59 pacientes (51,8%) dos 1100 pacientes tratados no ASA durante o período do estudo, e os outros 73 casos de internação (44,5%) eram de 55 pacientes (48,2%) que

tratavam à hanseníase no posto de saúde. A título de cálculo de frequência de pacientes que são internados durante o tratamento da hanseníase, optamos por considerar somente a amostra dos pacientes do ASA, excluindo os pacientes tratados no posto de saúde, pois eram várias as unidades de saúde e não dispúnhamos dados relativos ao número total de cada uma delas. A frequência de internação foi de 5,37%, considerando os 59 pacientes no universo de 1100 casos novos matriculados no ASA. Esses 59 pacientes geraram 91 internações, ou seja, média de 1,54 internações por paciente. Os outros 55 pacientes geraram 73 internações, média de 1,33 internações por paciente.

Das 164 internações, de 114 pacientes, 84 (51,2%) ocorreram como primeiro episódio, as outras 80 internações (48,8%), de 30 pacientes, foram casos de readmissão, variando de 2 a 7 reinternações. A taxa de reinternação foi 2,67 por paciente. Considerando o tempo de internação, este ocorreu entre 1 e 77 dias. Agrupando essa distribuição em período para melhor demonstração: 1 a 14 dias- 118 internações (71,9%), 15 a 30 dias- 41 internações (25%), 31 a 77- 5 internações (3,1%).

Tabela1. Frequência de dias de internação

<b>DIAS DE INTERNAÇÃO</b>	<b>NÚMERO DE CASOS</b>	<b>FREQUENCIA</b>
1 a 7 dias	54 casos	32,9%
8-14 dias	64 casos	39,0%
15- 30 dias	41 casos	25,0%
31-77 dias	5 casos	3,1%
<b>TOTAL</b>	164 casos	100,0%

Figura 6: Distribuição das 164 internações nos 114 pacientes, demonstrando o número de vezes que um mesmo paciente foi internado ao longo dos 10 anos de estudo variando de 1 a 7 internações:

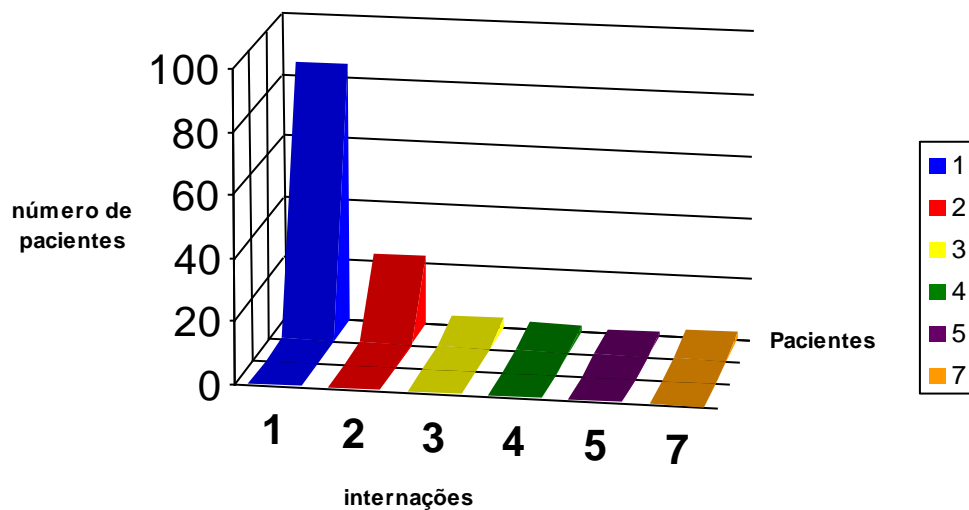


Tabela 2: Frequência de internação e reinternação por diagnóstico principal da internação

Diagnóstico Principal	Número de Internação	Uma internação	Reinternação
Hanseníase e reação	90	41(45,6%)	49 (54,4%)
Reação adversa à droga	20	17 (85,0%)	3 (15,0%)
Infecção associada	40	18 (45,0%)	22 (55,0%)
Distúrbio endócrino metabólico	8	3 (37,5%)	5 (62,5%)
Distúrbio gastrointestinal	6	5 (83,4%)	1 (16,6%)
<b>TOTAL</b>	<b>164</b>	<b>84</b>	<b>80</b>

Comparando os diagnósticos principais com a frequência de internação e reinternação, observamos uma taxa de reinternação superior nos casos internados por distúrbio endócrino metabólico, de 62,5%. Já nos casos internados por hanseníase incluindo episódio reacional e infecção associada, a frequência de reinternação foi bem semelhante, 54,4% e 55%, respectivamente. Nesses casos a frequência se manteve acima da média de 48,8%. Nos casos internados por distúrbio

gastrointestinal e reação adversa à droga, a frequência de reinternação, foi bem abaixo da média apresentando 16,6% e 15% de frequência cada um, respectivamente.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Dos 114 pacientes identificados, 62 eram do sexo masculino (54,4%) e 52 do sexo feminino (45,6%). Dos 59 matriculados no ASA, 24(40,7%) eram mulheres e 35 homens (59,3%). A idade no momento da internação variou de 14 a 83 anos, com média de 37,97 anos. Destes, 57(50%) se consideraram como da raça branca, 36 pardos (31,6%) e 21 negros (18,4%). A grande maioria residia na cidade do Rio de Janeiro (64%). Outros 33 pacientes residiam em São João de Meriti, Duque de Caxias e Nova Iguaçu (28,9%) e 8 pacientes, residiam em outros municípios, como São Gonçalo, Niterói Itaboraí e Barra Mansa (7,0%). 57% eram solteiros e 33% casados.

Tabela 3. Características sócio demográficas da população do estudo

	Número	Frequência válida
<b>Total de pacientes</b>	114	-
<b>Sexo</b>	-	-
Masculino	62	54,4
Feminino	52	45,6
<b>Idade Média</b>	37,94	-
Mínimo - Máximo	14 a 83	-
<b>Etnia</b>	-	-
Branco	5	50,0
Pardo	36	31,6
Negro	21	18,4
<b>Município</b>	-	-
Rio de Janeiro	73	64,0
São João Meriti	13	11,4
São João Meriti	11	9,6
Nova Iguaçu	9	7,9
<b>Estado Civil</b>	8	7,0
Solteiro	-	-
Casado	65	57,0

Viúvo	38	33,3
Divorciado	3	2,6
Ignorado	5	4,4

Em relação às atividades ocupacionais 85 pacientes (74,6%) eram ativos e desempenhavam atividades específicas, 18 eram do lar (15,8%), 10 pacientes aposentados (8,8%), 1 em benefício (0,9%). Entre as atividades encontradas a maioria exercia atividades que correspondem ao nível básico de educação, o que compreende atualmente o ensino fundamental e médio. Níveis profissionalizantes também estão entre as atividades mais encontradas.

Tabela 4. Atividades Ocupacionais

OCUPAÇÃO	ATIVIDADES ESPECÍFICAS	NÚMERO	FREQUÊNCIA
ATIVOS	Ajudante de: caminhão, mecânico, pedreiro, produção	4	3,5%
	Artesão	2	1,7%
	Atendente	1	0,9%
	Auxiliar escritório, serviços gerais, operação	4	3,5%
	Barbeiro, cabelereiro	3	2,6%
	Comerciante	1	0,9%
	Comerciário	2	1,7%
	Costureira	1	0,9%
	Coveiro	1	0,9%
	Cozinheira, doceira, padeiro	3	2,6%
	Doméstica, diarista	10	8,8%
	Eletrecista	4	3,5%
	Enxugador	1	0,9%
	Estoquista	1	0,9%
	Estudante	7	6,1%
	Frentista	1	0,9%
	Marceneiro	1	0,9%
	Metalúrgico	1	0,9%
	Militar	3	2,6%
	Modelador	1	0,9%
	Motorista	1	0,9%
	Operadora caixa	2	1,7%
	Pedreiro	6	5,3%
	Pintor	1	0,9%
	Porteiro	1	0,9%
	Professora	1	0,9%
	Sapateiro	1	0,9%
Segurança, vigilante	2	1,7%	



	Servente	1	0,9%
	Tintureiro	1	0,9%
	Vendedor, ambulante	3	2,6%
	Ignorado	13	11,4%
	Do lar	18	15,8%
<b>INATIVOS</b>	Aposentado	10	8,8%
	Benefício	1	0,9%
	<b>TOTAL</b>	<b>114</b>	<b>100,0%</b>

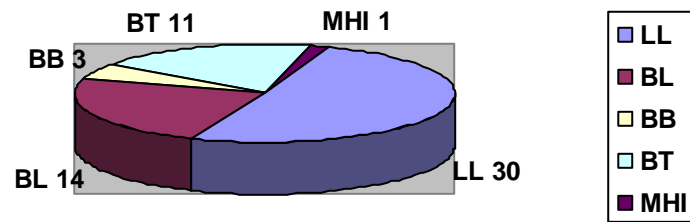
### 5.3 HANSENÍASE NA POPULAÇÃO DO ESTUDO:

Quanto à classificação operacional, conforme OMS/MS, 89 pacientes eram multibacilares (78,1%) e 16 paucibacilares (14,0%). Nos pacientes tratados no posto de saúde somente foi possível verificar esta classificação, a operacional, entretanto nove (7,9%) não tiveram sua forma clínica especificada no prontuário da internação. Os 91 casos internados tratados no ASA foram classificados utilizando também a de Ridley-Jopley: pólo lepromatoso, LL, 49 casos (53,9%) de internação de 30 pacientes, seguido de 20 internações (21,9%) de 14 pacientes BL, 17 internações (18,7%) de 11 pacientes BT, 4 internações (4,4%) de 3 pacientes BB e 1 caso de hanseníase indeterminada, MHI (1,1%).

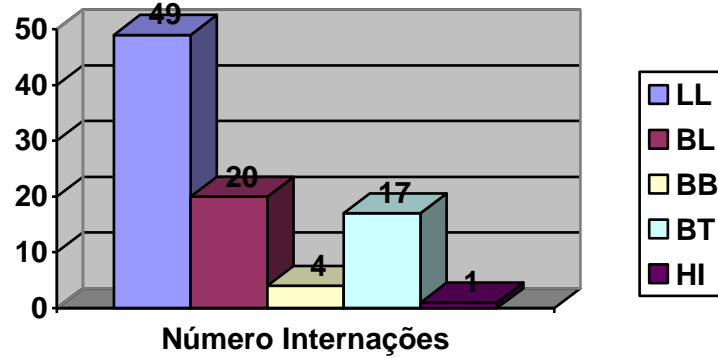
Em relação ao uso de PQT específica para hanseníase, 84 casos (51,2%) estavam de alta, 10 casos (6,1%) iniciaram o esquema no decorrer da internação e 64 casos (39,1%) já estavam em uso, sendo que 37 estavam na primeira dose. Em 6 casos (3,6%) essa informação não foi obtida.

Figura 7. Classificação Ridley Jopling dos 59 pacientes do ASA gerando 91 internações

Forma Clínica 59 pacientes ASA



Distribuição das 91 internações quanto forma clínica



#### 5.4 CAUSAS DE INTERNAÇÃO:

O diagnóstico principal da internação foi caracterizado em causas principais, para uma avaliação mais abrangente e posteriormente subdividida, em diagnósticos mais específicos para melhor entendimento do estudo.

Tabela 5. Diagnóstico principal das internações com distribuição por sexo:

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL	NÚMERO	FREQUENCIA	SEXO	
			MASCULINO	FEMININO
Hanseníase - episódio Reacional	89	54,3%	47(52,8%)	42 (47,2%)
- diagnóstico*	1	0,6%	1	-
Infecção	40	24,4%	19 (47,5%)	21 (52,5%)
Reação adversa à droga	20	12,2%	9 (45%)	11(55%)
Distúrbio endócrino	8	4,9%	2(25%)	6 (75%)
Distúrbio gastrointestinal	6	3,7%	3(50%)	3 (50%)
<b>TOTAL</b>	<b>164</b>	<b>100,0%</b>	<b>81 (49,4%)</b>	<b>83 (50,6%)</b>

\* Hanseníase diagnosticada na internação.

Apesar de o episódio reacional ter sido a causa principal da internação em 89 casos (54,3%), ele esteve presente em 133 (81,1%), ou seja, em 44 casos, não foi ele a causa isolada que justificou a internação. O episódio infeccioso, outra infecção associada, ocupou o segundo lugar como causa de internação, em 40 casos (24,4%), sendo 28 (70%) com reação associada. A reação adversa à droga ocorreu em 20 casos (12,2%); o distúrbio endócrino metabólico, particularmente descompensação de diabetes mellitus, em 8 casos (4,9%), todos acompanhados de reação; e distúrbio gastrointestinal em 6 casos (3,7%), sendo 2 (33,3%) com reação associada. Houve um caso (0,6%) internado com suspeita de calazar, apresentando hepatoesplenomegalia volumosa, diagnosticado posteriormente como hanseníase virchowiana. Diante dessas causas principais foram observadas as diversas formas de apresentação clínica.

## A) Episódios Reacionais:

Tabela 6. Forma de apresentação clínica dos episódios reacionais com número de casos e frequência:

<b>Tipo de Reação</b>	<b>Forma de apresentação x número de casos</b>	<b>Frequência</b>
<b>Tipo 1</b>	Reação reversa- 17 casos (7 em HIV)	19,1%
<b>Tipo 2</b>	Neurite isolada- 4 casos	4,5%
	Eritema nodoso – 35 casos (1 em HIV)	39,3%
<b>Atípica *</b>	Eritema polimorfo- 21 casos	23,6%
	Mão reacional- 1 caso	1,1%
	8 casos	9,0%
	Cisto parótida – 1 caso	
	Anasarca like- 1 caso	
	Glomerulonefrite reacional- 2 casos	
<b>Mista**</b>	Insuficiência Renal Aguda- 3 casos	
	Púrpura Trombocitopênica- 1 caso	
<b>TOTAL</b>	<b>89 casos</b>	<b>100,0%</b>

\* Considerado os casos de reação exuberante com apresentação não usual (tipo 2).

\*\* Sintomatologia de reação tipo 1 e tipo 2 associadas.

Foram 89 (54,3%) internações motivadas por episódios reacionais de difícil controle. A reação tipo 2, incluindo os casos de reação mista, foi a de maior ocorrência, em 60 casos (67,4%). O eritema nodoso hansênico, foi motivo de 35 internações (39,3%), e o eritema polimorfo ocorreu em 21 internações (23,6%), e a mão reacional em 1 caso (1,1%). Ocorreram três casos de reação mista (3,4%), onde sintomatologias de reação tipo 1 e tipo 2 ocorreram concomitantemente e de forma intensa. A reação tipo 1 ocorreu em 21 casos (23,6%) sendo que 17 (19,1%) apresentaram manifestação exuberante de reação reversa, dentre eles 7 pacientes infectados pelo HIV; e 4 casos (4,5%) foram internados por neurite isolada.

Figura 8. Reações hansênicas: principais apresentações



8.1 Eritema Nodoso em paciente com seqüela nasal de hanseníase, repare o eritema conjuntivas, nódulos em face. (E.S.)



8.2 Eritema Nodoso Necrotizante (C.S.A.)



### 8.3 Reação tipo Eritema Multiforme (W.M.A.)



8.4 Eritema Nodoso com lesões bolhosa em paciente de reação tipo 2 de difícil controle clínico que utilizou além da corticoterapia sistêmica, pentoxifilina e minociclina.



8.5 Reação tipo 2 com edema e orquite, esse paciente também teve glomerunefrite reacional. (L.H.P)

Outras formas de apresentação de episódio reacional ocorreram como causa de internação, e neste estudo elas foram apresentadas separadamente, por manifestarem apresentações clínicas não usuais, sendo denominadas como reação atípica (9,0%):

- Um caso de cisto de parótida volumoso em paciente com eritema nodoso hansênico concomitante e gestante;

Figura 9: L.S.M., 18 anos: cisto de parótida reacional, associado a eritema nodoso hansênico e gestação.



- Um caso de reação anasarca *like* com edema intenso;
- Dois Casos de glomerulonefrite, um inclusive com biopsia renal afastando outras causas (ver figura 8,5);
- Três Casos de insuficiência renal aguda associada ao episódio reacional com necessidade de hemodiálise;
- Um caso de púrpura trombocitopênica reacional;

Em relação a ocorrência de reação e sua distribuição quanto ao sexo, dos 89 casos internados 47 eram do sexo masculino (52,8%) e 42 do sexo feminino (47,2%), ou seja, a reação isolada grave foi mais frequente no sexo masculino como causa de internação.

Tabela 7. Tipo de reação com distribuição quanto ao sexo.

Reação	NÚMERO	FREQUENCIA	SEXO	
			MASCULINO	FEMININO
Tipo 1	21	23,6%	10 (47,6%)	11 (52,4%)
Tipo 2	68	76,4%	37 (54,4%)	31 (45,6%)
<b>TOTAL</b>	<b>89</b>	<b>100,0%</b>	<b>47 (52,8%)</b>	<b>42 (47,2%)</b>

O primeiro episódio reacional foi causa de 26 internações (15,9%), em 5 internações (3,0%), as reações já haviam ocorrido 2 a 3 vezes e em 68 internações (41,5%) haviam ocorrido 4 ou mais vezes. Essa informação da ocorrência de um ou mais episódio reacional não foi relatada em 29 internações (17,7%).

Em relação ao uso de PQT nos casos internados por reação, em 45 (50,6%), os pacientes já estavam de alta da PQT durante a internação hospitalar; 20 estavam na primeira ou na segunda dose da PQT (22,5%); 11 já utilizavam a partir da terceira dose da PQT (12,3%) e em 8 casos (9,0%) a dose foi iniciada durante a internação, onde o episódio reacional foi a manifestação clínica que culminou com o diagnóstico da hanseníase. Em 5 casos (5,6%) não foi possível verificar qual a dose da PQT que utilizavam os pacientes.

#### B) Episódios Infeciosos Associados à Hanseníase:

Tabela 8. Forma de apresentação clínica de infecções associadas e número de casos:

Apresentação do episódio infeccioso associado	Número de casos	Frequência	Corticoterapia sistêmica*		
			Sim	Não	? **
Infecção Pele - celulite	10	25,0%	06(15%)	02 (5,0%)	02(5,0%)
- erisipela	3	7,5%	02(5,0%)	01 (2,5%)	-
- abscesso	1	2,5%	01(2,5%)	-	-
Tuberculose pulmonar	3	7,5%	-	02 (5,0%)	01(2,5%)
Endocardite bacteriana	2	5,0%	-	02 (5,0%)	-
Infecção trato urinário - baixo	8	20,0%	04(10,0%)	01(2,5%)	03(7,5%)
- alto	1	2,5%	01(2,5%)	-	-
Pneumonia bacteriana	9	22,5%	06(15,0%)	01 (2,5%)	02(5,0%)



Leishmaniose nasal	1	2,5%	-	01(2,5%)	-
Sífilis Secundária	1	2,5%	-	01(2,5%)	-
Estrongiloidíase	1	2,5%	-	01(2,5%)	-
<b>Total</b>	<b>40 casos</b>	<b>100,0%</b>	20 (50,0%)	12 (30,0%)	08(20,0%)

\*p valor foi maior que 0,05 \*\*não referida apesar de reação hansênica associada

Infecção associada à hanseníase foi causa de 40 internações (24,4%), sendo 34 (85%) pacientes multibacilares, 03 (7,5%) paucibacilares e em 03 casos (7,5%), não foram classificados, pois haviam tratado no posto de saúde. Destes, 12 casos (30%) estavam em uso de poliquimioterapia específica e 28 (70%) apesar da alta da PQT, também apresentavam reação em atividade durante a internação. Nesses casos a hanseníase e o episódio reacional foram considerados fatores associados, e o episódio infeccioso foi o motivo principal que gerou essas 40 internações. Um caso de erisipela bolhosa associado à reação tipo eritema nodoso coincidiu com o momento do diagnóstico da hanseníase.

Dos 28 (70%) casos de episódio reacional e infeccioso, em 20 (50%) o uso da corticoterapia sistêmica associada foi confirmada, 16 (40%) em dose antiinflamatória e 4 (10%) em dose imunossupressora. Em 8 casos (20%) o uso prévio da corticoterapia e a dose não foram descritos. Em relação ao tipo de reação associada à infecção, 27 (96,4%) apresentavam reação do tipo 02 e um (3,6%) reação tipo 1. Destes 19 manifestaram a reação tipo eritema nodoso hansênico, 04 na forma de eritema polimorfo, 02 reação atípica e em 02 casos a reação mista; a reação tipo 1 foi manifestada pelo quadro de reação reversa.

As piodermites ocorreram em 14 casos (35%), sendo celulite bacteriana a forma de apresentação mais freqüente, ocorrendo em 10 casos (25%), seguida de erisipela em 3 casos (7,5%) e abscesso cutâneo em 1 internação (2,5%). Destes 14 casos, 09 (22,5%) utilizavam corticoterapia sistêmica prévia, 08 na dose antiinflamatória e 1 na dose imunossupressora.

Pneumonia bacteriana e infecção do trato urinário ocuparam o segundo lugar, responsáveis por 9 internações cada uma (22,5%). Um caso de infecção do trato urinário evoluiu com pielonefrite. Entre os 09 casos de pneumonia, 6 utilizavam corticoterapia sistêmica em dose antiinflamatória, e dos outros três, um não utilizava e em dois não foi esclarecido. Nos nove casos de infecção do trato urinário havia episódio reacional intenso associado, 3 utilizavam corticoterapia na dose imunossupressora, 02 na dose antiinflamatória. Um caso não utilizava corticoterapia sistêmica prévia. Nos outros 3 este dado não foi esclarecido no prontuário.

Ocorreram 3 internações (7,5%), em que a tuberculose pulmonar e ganglionar associada, ocasionou a internação, não sendo relatado o uso de corticóide associado em nenhum dos casos. A endocardite bacteriana ocorreu em 2 casos (5%), sendo um paciente usuário de drogas injetável, ambos foram transferidos para dar seguimento com boa evolução clínica.

Um caso (2,5%) de sífilis secundária exuberante em paciente HIV positivo paucibacilar foi internado, com febre e importante acometimento do estado geral; um caso (2,5%) de estrogiloidíase também HIV positivo, foi internado por suspeita de intolerância a poliquimioterapia; e um caso (2,5%) de leishmaniose tegumentar americana associada à hanseníase multibacilar com lesão nasal importante foi internado para melhor investigação. Ambos não utilizavam corticoterapia sistêmica prévia.

Com relação à utilização de corticóide sistêmico nos casos de episódio reacional relacionado à infecção, tanto a dose quanto o tempo de utilização não tiveram significância estatística, o que pode ser justificado pelo fato de que em 8 casos (20%) esta informação não foi esclarecida nos prontuários da internação.

Figura 10: Hanseníase (face) e Sífilis Secundária em paciente HIV positivo. (J.P.C.)



C) Reação adversa à medicação:

Entre os 20 casos internados por reação medicamentosa, cinco manifestaram a síndrome de Stevens Johnson (3,0%); quatro apresentaram a síndrome sulfona (2,4%); 04 casos neutropenia febril e agranulocitose com aplasia de medula (2,4%); três anemia hemolítica (1,8%) e dois manifestaram hepatite medicamentosa e eritrodermia esfoliativa, representando 1,2% das causas de internação cada uma destas formas de apresentação.



Figura 11: Síndrome de Stevens Johnson (D.S.X., 2007)

Tabela 9. Episódios de internação por reação adversa à droga e frequência de distribuição com respectivas evoluções clínicas:

Reação Adversa à Droga	Nº de casos	Frequência	Desfecho		
			ALTA	X	ÓBITO
Síndrome de Stevens Johnson	5 casos	25%	3		2
Síndrome sulfona	4 casos	20%	4		-
Neutropenia febril/Agranulocitose	4 casos	20%	3		1
Anemia Hemolítica	3 casos	15%	3		-
Hepatite Medicamentosa	2 casos	10%	2		-
Eritrodermia Esfoliativa	2 casos	10%	2		-
<b>Total</b>	<b>20 casos</b>	<b>100%</b>	<b>17</b>		<b>3</b>

Entre as medicações associadas à reação adversa, doze (60%) pacientes estava utilizando à primeira dose de PQT, quatro (20%) a segunda dose, um (5%) já utilizava a partir da terceira dose e três (15%) não utilizavam mais a PQT.

Os 5 casos de Stevens Johnson eram do sexo feminino, 4 estavam na primeira dose de PQT e um estava de alta mas em acompanhamento de episódio reacional em uso de analgésicos e antitérmicos sintomáticos, além da corticoterapia.

Dos 4 casos de síndrome sulfona 3 eram do sexo feminino e um do sexo masculino. Das 3 mulheres, 2 utilizavam a primeira dose de PQT paucibacilar e a outra já utilizava a PQT multibacilar a partir da terceira dose e também utilizava corticoterapia sistêmica por múltiplos episódios de reação tipo eritema nodoso associado; já o paciente masculino estava na primeira dose da PQT.

Os três casos de anemia hemolítica associado à PQT eram do sexo masculino e utilizavam primeira dose de PQT.

Dos 4 casos de neutropenia febril e agranulocitose com aplasia de medula secundária à PQT, 3 eram do sexo masculino e um do sexo feminino. Três estavam na segunda dose de PQT e um na primeira, 2 apresentavam reação tipo 2 associadas.

Os 2 casos de hepatite medicamentosa foram de pacientes do sexo feminino utilizando PQT na primeira e segunda dose.

Os dois casos de eritrodermia esfoliativa eram de pacientes masculinos, um já de alta da PQT mas em tratamento de reação tipo eritema nodoso, em uso de corticoterapia sistêmica, não utilizava talidomida, e o outro paciente de 83 anos, havia utilizado esquema ROM.

Três casos de farmacodermia evoluíram com óbito, sendo 2 casos por Stevens Johnson e um caso por agranulocitose, destes 2 trataram no ASA e 1 havia iniciado PQT no posto de saúde.

#### D) Distúrbio Endócrino Metabólico:

Quanto às internações relacionadas ao distúrbio endócrino metabólico, os 8 casos (4,9%) encontrados foram de pacientes diabéticos descompensados, com reação tipo eritema polimorfo em uso de corticóide, com mais de três episódios reacionais. Todos eram usuários de corticoterapia de longa data, 7 em doses antiinflamatória e 1 em dose imunossupressora. Destes, 6 utilizaram pulsoterapia com metilprednisolona durante a internação. Nenhum dos casos utilizava mais PQT específica.

Tabela 10. Casos de distúrbio endócrino metabólico quanto ao número de reações e medicações utilizadas.

<b>DIABETES DESCOMPENSADA REAÇÃO</b>	<b>PQT E</b>	<b>DOSE CORTICOTERAPIA/ TEMPO USO***</b>	<b>NÚMERO REAÇÃO</b>
CASO 1	Alta	Não definida/ Não Definido	Desconhecido
CASO 2	Alta	Imunossupressora/ Antigo*	4 ou mais**
CASO 3	Alta	Antiinflamatório/Antigo*	4 ou mais**
CASO 4	Alta	Antiinflamatório/Antigo*	4 ou mais**
CASO 5	Alta	Antiinflamatório/ Antigo*	4 ou mais**
CASO 6	Alta	Antiinflamatório/Antigo*	4 ou mais**
CASO 7	Alta	Antiinflamatório/Antigo*	4 ou mais**
CASO 8	Alta	Antiinflamatório/Antigo*	4 ou mais**

\*Mais 30 dias de uso \*\* 4 ou mais episódios reacionais \*\*\* p valor >0,05

### E) Distúrbio Gastrointestinal:

Seis internações (3,7%) foram motivadas por distúrbio gastrointestinal, entre eles, 3 casos apresentavam náuseas e vômitos e suspeita de intolerância a PQT, sendo que em 1 caso foi confirmado o diagnóstico de gravidez. Ocorreu 1 caso de hemorragia digestiva grave em paciente já de alta da PQT, mas em uso crônico de corticoterapia para reação em dose antiinflamatória, com evolução para óbito. Em 1 caso foi diagnosticado úlcera gástrica em paciente que usava PQT e em outro, obstrução intestinal por fecaloma em paciente já de alta da PQT, mas que utilizava corticoterapia em dose antiinflamatória.

Tabela 11. Distúrbio Gastrointestinal relacionados às medicações utilizadas e desfecho das internações.

<b>DISTÚRBIO GASTROINTESTINAL</b>	<b>PQT DOSE</b>	<b>DOSE CORTICOTERAPIA/ TEMPO ***</b>	<b>DESFECHO</b>
Obstrução Intestinal	Alta	Antiinflamatório/Antigo**	Alta
Hemorragia Digestiva	Alta	Antiinflamatório/Antigo**	Óbito
Úlcera Péptica	Uso*	Não/Não usava	Alta
Hiperêmese Gravídica	Primeira	Não/Não usava	Alta
Náuseas	Primeira	Não/Não usava	Alta
Náuseas	Primeira	Não/Não usava	Alta

\*entre a terceira e a última dose. \*\* Mais de 30 dias de uso.\*\*\*p valor >0,05

### 5.5 USO DE CORTICOTERAPIA:

O uso da corticoterapia sistêmica foi verificado em 83 pacientes (50,6%) antes da internação, sendo em 63 (75,9%) em dose antiinflamatória (0,5mg/kg), 18 (21,7%) na dose imunossupressora (1mg/kg/dia), ambos em uso contínuo. Outros 2 (2,4%) utilizavam na forma de pulsoterapia venosa, com aplicações semanais ou mensais de metilprednisolona. Em 60 (72,3%) casos o uso de corticóide

sistêmico foi classificado como antigo, ou seja, mais de 30 dias, sendo utilizado por meses ou até anos na grande maioria, em 16 casos (19,3%) o tempo de uso foi classificado como menor que 30 dias, recente; e em 2 casos (2,4%) foi iniciado durante logo antes da internação. Durante as internações a forma de utilização de corticoterapia mais observada foi a venosa através de pulsoterapia, em 79 casos (48,2%). A medicação oral na dose antiinflamatória, sem pulsoterapia associada, foi utilizada em 25 casos (15,2%), seguido de 18 (10,9%) internações onde foi prescrita a utilização na dose imunossupressora via oral diária.

## 5.6 ALTERAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS:

### A) Sinais e Sintomas:

Quanto aos sinais e sintomas, alterações clínicas e laboratoriais durante as internações, alguns ocorreram conforme o esperado, outros destacaram mais atenção. Febre foi o sintoma mais freqüente, observado em 109 internações (66,5%); seguido de mioartralgia em 85 internações (51,8 %) e mal-estar em 83 internações (50,6%). No exame físico, foi descrito edema em 62 internações (37,8%) e anasarca em 8 internações (4,9%). A dor neural foi referida apenas em 34 internações (20,7%) e linfonomegalia em 16 internações (9,8%). Outras sintomatologias serão descritas na tabela a seguir:

Tabela 12: Sinais e sintomas descritos no sumário da internação:

Sinais e sintomas	Número	Freqüência
Febre	109	66,5%
Mioartralgia	85	51,8%
Malestar	83	50,6%
Astenia	65	39,6%
Edema	62	37,8%
Dor neural	34	20,7%
Vômitos	27	16,5%
Tosse e Dispneia	23	14,0%

Cefaléia		17	10,4%
Inapetência		17	10,4%
Linfonodomegalia		16	9,8%
Desidratação		13	7,9%
Icterícia		11	6,7%
Anasarca		08	4,9%
Alterações Urina	08		4,9%
Diarréia	07		4,3%

Tabela 13. Sinais e sintomas da internação com distribuição da frequência por diagnóstico principal.

Sinais e sintomas por causa principal	Hanseníase e Reação 89 casos	Infecção associada 40 casos	Reação adversa à droga 20 casos	Distúrbio Gastrointestinal 6 casos	Distúrbio Endócrino 8 casos	TOTAL 164 casos	p valor
Febre	53(59,6%)	31(77,5%)	14(70,0%)	3(50,0%)	7(87,5%)	108 (66,3%)	>0,05
Diarréia	2 (2,2%)	3 (7,5%)	1 (5,0%)	1 (16,7%)	0	7 (4,3%)	>0,05
Anasarca	8 (9,0%)	0	0	0	0	8 (4,9%)	>0,05
Edema	37 (41,6%)	15 (37,5%)	9 (45,0%)	0	1 (12,5%)	62 (38%)	>0,05
Cefaléia	12 (13,5%)	2 (5,0%)	1 (5,0%)	2 (33,3%)	0	17 (10,4%)	>0,05
Malestar	49 (55,1%)	13 (32,5%)	14 (70,0%)	4 (66,7%)	2 (25,0%)	82 (50,3%)	0,016
Inapetência	5 (5,6%)	6 (15,0%)	5 (25,0%)	0	1 (12,5%)	17 (10,4%)	0,073
Dor neural	27(30,3%)	6 (15,0%)	1 (5,0%)	0	0	34 (20,9%)	0,025
Disúria	3 (3,4%)	4 (10,0%)	0	0	1 (12,5%)	8 (4,9%)	>0,05
Mioartralgia	56 (62,9%)	15 (37,5%)	9 (45,0%)	1 (16,7%)	4 (50,0%)	85 (52,1%)	0,023
Astenia	39 (43,8%)	12 (30,0%)	9 (45,0%)	2 (33,3%)	2 (25,0%)	64 (39,3%)	>0,05
Vômitos	12 (13,5%)	4 (10,0%)	6 (30,0%)	3 (50,0%)	2 (25,0%)	27 (16,6%)	0,044
Tosse/Dispneia	5 (5,6%)	13 (32,5%)	3 (15,0%)	2 (33,3%)	0	23 (14,1%)	0,001
Linfonodopatia	9 (10,1%)	3 (7,5%)	2 (10,0%)	0	2 (25,0%)	16 (9,8%)	>0,05
Desidratação	5 (5,6%)	5 (12,5%)	1 (5,0%)	0	2 (25,0%)	13 (8,0%)	>0,05
Icterícia	3 (3,4%)	1 (2,5%)	6 (30,0%)	1 (16,7%)	0	11 (6,7%)	0,02

Entra as sintomatologias mais observadas nos casos de reação, estão febre (59,6%), edema (41,6%), astenia (43,8%), cefaléia (13,5%) e linfonodomegalia (10,1%); ambos com p valor sem significância estatística. Os sintomas que tiveram p valor significativo, foram mioartralgia (62,9%), mal-estar (55,1%), dor neural (30,3%) e vômitos (13,5%). No caso de hanseníase internado por suspeita de calazar ocorreu febre, mal-estar e astenia.



Nos casos de infecção a febre ocorreu em 77,5%, edema em 37,5%, astenia em 30 %, ambos sem significância estatística, e tosse/dispnéia e mal-estar com em 32,5%, com significância estatística.

Nos casos internados por reação adversa à droga destacamos os sinais e sintomas que tiveram significância estatística, entre eles mal-estar em 70 %, mioartralgia em 45%, icterícia e vômitos em 30%, inapetência em 25% e tosse e dispnéia em 15%.

Nos 6 casos internados por distúrbio gastrointestinal as sintomatologias tiveram p valor significativo foram mal-estar 66,7%, vômitos 50%, tosse, dispnéia 33,3%, e mioartralgia e icterícia com 16,7% cada.

Nos casos com distúrbio endócrino metabólico os sintomas que mais se destacaram foram mioartralgia em 50%, mal-estar e vômitos com 25% cada e inapetência com 12,5%; todos com p valor significativo. Apesar da febre não tido p valor significativo ela foi o sintoma mais freqüente ocorrido em 66,3% das 164 internações.

#### B) Comorbidades

Entre as comorbidades ocorridas, a diabetes mellitus ocupou o primeiro lugar, totalizando 23 internações (14%), seguida de alterações cushingóide em 16 internações (9,8%), HIV em 14 internações (8,5%). A ocorrência de hipertensão arterial sistêmica foi de 7,3%, 12 internações, sendo abaixo do esperado. Na tabela a seguir a ocorrência de comorbidades:

Tabela 14. Comorbidades associadas:

<b>Comorbidades</b>	<b>Número</b>	<b>Frequência</b>
Diabetes	23	14,0%
Cushing	16	9,8%
HIV	14	8,5%
HAS	12	7,3%
Tuberculose	08	4,9%
Hepatopatia	4	2,4%
Doença Renal	1	0,6%

### C) Exames Laboratoriais:

Foram analisados os exames realizados no primeiro dia de cada internação, conforme anexados ou relatados nos prontuários. Dentre eles hemograma; bioquímica incluindo glicemia, uréia e creatinina; prova de função hepática e velocidade de hemossedimentação, foram os selecionados para análise. As alterações foram frequentes, ocorrendo em 96 internações (58,5%). Em 03 internações os exames não estavam disponíveis para consulta no prontuário.

No hemograma completo, as alterações na série vermelha encontradas foram: 68 pacientes (41,4%), com anemia importante ( $Hb \leq 10g/dl$  e  $HT \leq 36\%$ ) e 3 casos (1,8%) de plaquetopenia ( $\leq 100.000/mm$  de sangue). A anemia ocorreu em 30 casos (44,1%) internados por reação, 18 (26,4%) por infecção, 13 (19,1%) por reação adversa à droga, 04 (5,8%) por distúrbio gastrointestinal e 03 (4,4%) por distúrbio endócrino metabólico. Destes, 18 detectaram hematócrito abaixo de 30% (10 internados por reação, 6 por farmacodermia e 2 por infecção). Na série branca: leucocitose, leucócitos com valores superiores a  $12.000/mm^3$ , ocorreu em 66 internações (40,2%), destas, 25 apresentavam desvio a esquerda (15,2%) com aumento de bastões; leucopenia grave, com leucócitos abaixo de  $3.000/mm^3$  ocorreu em 4 internações (2,4%), sendo 3 por farmacodermia e um por reação. Dos 66 casos de leucocitose, 33 (50%) foram internados por reação, 19 (28,8%) por infecção, 07 (10,6%) por farmacodermia, 06 (9,1%) por distúrbio endócrino metabólico e um (1,5%) por distúrbio gastrointestinal. Doze casos de reação e onze de infecção apresentaram desvio a esquerda. Os outros dois casos foram de pacientes internados por distúrbio endócrino metabólico. A Eosinofilia ( $>5\%$ ) ocorreu em 6 pacientes (3,7%), com valores de 6% a 35%, destacando um caso de 23% em paciente com hepatite medicamentosa e 02 casos de síndrome sulfona com eosinofilia de 10% e 35% .

Tabela 15. Alterações laboratoriais encontradas relacionadas ao diagnóstico principal.

<b>Causa internação/ alterações laboratoriais</b>	<b>Reação 89 casos</b>	<b>Infecção 40 casos</b>	<b>Reação à droga 20 casos</b>	<b>Distúrbio metabólico 8 casos</b>	<b>Distúrbio gastrointestinal 6 casos</b>	<b>Total</b>	<b>P valor</b>
ANEMIA	30 (34,1%)	18 (46,2%)	13 (68,4%)	3 (37,5%)	4 (66,7%)	68 (42,5%)	0,047
LEUCOCITOSE	33 (37,5%)	19 (48,7%)	7 (36,8%)	6 (75,0%)	1 (16,7%)	66 (41,3%)	0,015
LEUCOPENIA	1 (1,1%)	0	3 (15,8%)	0	0	4 (2,5%)	0,015
DESVIO ESQUERDA	12 (13,6%)	11 (28,2%)	0	2 (25,0%)	0	25 (15,6%)	>0,05

As transaminases estavam aumentadas em 13 pacientes, com aumento de 1 vez até 10 vezes dos valores normais. O aumento das transaminases de 10 vezes o valor normal ocorreu em um caso de hepatite medicamentosa, de 6 vezes ocorreu em um caso de eritema polimorfo, de 5 vezes em um caso de síndrome sulfona, o que não coincidindo com os pacientes que já apresentavam hepatopatia prévia. Ambas as alterações não representaram significância estatística, pois ocorreram em poucos casos, mas mesmo assim devem ser destacadas, as alterações relacionadas principalmente aos casos internados por reação adversa à droga e por episódios reacional, pois esta alteração pode representar um sinal de gravidade. Os valores de gama glutamil transferase (GGT) esteve acima de 50 U/L em 11 casos, com valores variando de 64 a 388 U/L. Esta elevação da GGT ocorreu em 5 casos de farmacodermia (valores de 108 a 388 U/L), 5 casos de reação (de 64 a 347 U/L) e em 1 caso de infecção (143 U/L), está alteração também pode representar um sinal de gravidade em alguns casos.

Tabela 16. Alterações nas transaminases relacionado ao diagnóstico principal.

Causa internação/ aumento transaminases	Reação 89 casos	Infecção 40 casos	Reação adversa à droga 20 casos	Distúrbio metabólico 8 casos	Distúrbio gastro intestinal 6 casos	Total 164 casos	P valor
10 vezes	-	-	1 (5%)	-	-	1(0,61%)	>0,05
6 vezes	1(1,1%)	-	-	-	-	1(0,061%)	>0,05
5 vezes	-	-	1 (5%)	-	-	1(0,061%)	>0,05
4 vezes	-	-	1 (5%)	-	-	1(0,061%)	>0,05
3 vezes	-	1(2,5%)	1 (5%)	-	-	2(1,22%)	>0,05
2vezes	4 (4,5%)	1(2,5%)	1 (5%)	-	1 (16,6%)	7(4,3%)	>0,05
<b>Total</b>	5 %,6%)	2 (5,0%)	5 (25%)	-	1 (16,6%)	13(7,9%)	>0,05

#### 4.7 DESFECHO DAS INTERNAÇÕES:

Das 164 internações, 152 evoluíram com alta hospitalar após estabilização clínica. Ocorreram 4 óbitos, sendo 2 no IPEC e 2 em outras unidades. Seis pacientes foram transferidos para outras unidades no decorrer do estudo: 2 com endocardite bacteriana, 2 com complicações renais por episódio reacional, 1 com hemorragia digestiva grave e 1 com farmacodermia grave. Estes 2 últimos, foram os que evoluíram com óbito. Todos foram transferidos na tentativa de recursos mais especializados.

Tabela 17. Causas de óbito e prováveis fatores associados.

Causas de óbito	Tipo	Uso poliquimioterapia	Uso de corticoterapia/ dose	Procedência	Número
Reação adversa à droga	Stevens Johnson	Paucibacilar primeira dose	Não	POSTO	1
Reação adversa à droga	Stevens Johnson	Multibacilar Primeira dose	Sim /antiinflamatória	ASA	1
Reação adversa à droga	Agranulocitose e Sepse	Multibacilar primeira dose	Não	ASA	1
Distúrbio Gastrointestinal	Hemorragia Digestiva	Alta	Uso crônico de corticoterapia/ antiinflamatória	ASA	1
<b>Total</b>					<b>4 casos</b>

Apesar da frequência de óbito ter sido 2,4% com relação ao número de internações ocorridas, para determinar a incidência de óbitos de pacientes que trataram hanseníase durante o período do

estudo, optamos por considerar os casos de pacientes provenientes do ASA. Então, dos 1100 casos tratados no ASA, que geraram 91 internações de 59 pacientes no IPEC, com alterações clínicas que justificaram a internação relacionada à hanseníase ou ao seu tratamento específico, 3 evoluíram com óbito. A incidência de óbito foi de  $2,7 \times 10^3$  (0,27%).

Ocorreu 4 casos (2,4%) de evasão hospitalar a revelia, sendo duas mulheres (uma evadiu 2 vezes) e um homem. Três casos foram internados por episódio reacional e um caso por infecção, todos eram usuários de corticoterapia de longa data.

## **5.8 POLIMORFISMO DO TNF- $\alpha$**

Havíamos disponíveis dados de pesquisa realizada no ASA que descreveu o polimorfismo na região promotora do TNF-  $\alpha$  da região -308 do gen no cromossomo 6, que caracterizou a sequência de alelos. A transcrição do alelo G para A na região -308, está associado fenótipo de produção aumentada de citocinas, e essa mutação denominada TNF-2, foi associada a maior susceptibilidade a hanseníase.

Tentamos correlacionar os haplótipos encontrados nos pacientes participantes do nosso estudo. Dos 59 pacientes registrados no ASA que participaram do nosso estudo, 23 haviam participado do estudo do polimorfismo, e destes 04 apresentaram genótipo GA na região - 308 do TNF, com o chamado TNF-2. As formas clínicas de apresentação da hanseníase destes pacientes foram um BB, dois BL e um LL. O genótipo TNF 2 pode significar mal prognóstico na evolução da hanseníase no que diz respeito a intensidade da infecção e na ocorrência de reações.

Esses quatro pacientes geraram 8 internações. Todos apresentaram reação hansênica durante a evolução da hanseníase de diversos tipos: reação reversa, reação mista, eritema nodoso e eritema polimorfo. Um paciente foi internado três vezes por reação de difícil controle, do tipo eritema nodoso hansênico e eritema polimorfo; dois foram internados duas vezes cada, um por reação mista e erisipela

associada e outra internação por eritema nodoso hansênico, outro com duas internações por reação reversa; o paciente que internou uma vez apresentou farmacodermia tipo Stevens Johnson já com reação reversa associada. Os outros 19 pacientes apresentavam genótipo GG, como se espera na maioria da população.

Tabela 18. Polimorfismo TNF:

<b>Polimorfismo TNF</b>	<b>Alelo região -308</b>	<b>Forma Clínica Hanseníase</b>	<b>Número Internação</b>	<b>Causa Internação</b>
Caso 1	GA	BB	02	Reação hansênica
Caso 2	GA	BL	03	Reação hansênica
Caso 3	GA	BL	01	Farmacodermia e Reação Hansênica
Caso 4	GA	LL	02	Infecção e Reação Hansênica
<b>Total</b>	-	-	<b>08</b>	-
<b>04 casos</b>			<b>internações</b>	

## 6. DISCUSSÃO

Desde 2005 o Ministério da Saúde, decidiu adotar os critérios preconizados pela OMS para o cálculo do indicador de prevalência da hanseníase e, com esta adequação, a prevalência do Brasil alcançou 1,71 casos de hanseníase por 10.000 habitantes ao final de 2004, comprovando o quanto o país estava próximo da eliminação, onde apenas os casos em curso de tratamento são considerados como prevalentes.

Em meio a esta endemia, já que apesar das mudanças nos indicadores de prevalência, o controle epidemiológico ainda não foi atingido, pouco se discute sobre as morbidades geradas tanto pelo acometimento sistêmico que o *M. leprae* pode desencadear, quer pelas reações imunológicas envolvidas, quer pelas diversas intercorrências clínicas e efeitos colaterais dos medicamentos utilizados relacionadas ao contexto crônico de desenvolvimento da doença.

Paralelamente pouco se sabe até o momento sobre a importância da visualização da hanseníase como uma doença passível de internação hospitalar, com uma frequência não tão rara e com consequências graves, muitas vezes irreversíveis. Poucos estudos se referem à incidência da internação hospitalar relacionada à hanseníase. As publicações existentes retratam determinada unidade hospitalar, o que pode não traduzir a realidade, diante do universo endêmico em que vivemos.

Em nosso estudo, através da retrospectiva de 10 anos de registros de internação hospitalar em unidade de referência de doenças infecciosas situada em grande centro urbano, tentamos demonstrar, não só as ocorrências de internação hospitalar dos casos atualmente designados ativos, quando em tratamento específico, como também as ocorrências diretamente relacionadas à evolução arrastada da doença e as morbidades geradas.

Desta forma pretendemos alertar não só da necessidade de controle da endemia, como também, que a problemática da doença alcança um âmbito muito além das unidades básicas de saúde, e que o amparo ao paciente deve ir além do fornecimento do tratamento específico.

De um total de 4339 internações ocorridas no IPEC, no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2010, 164 internações de 114 pacientes foram relacionadas à hanseníase, correspondendo a 3,78% das internações. Nestas 164 internações, apenas 64 casos estavam utilizando a PQT específica, ou seja, conforme registros atuais de prevalência da doença são considerados ativos. Os outros 100 casos embora internados por motivos diretamente relacionados à doença estão fora das estatísticas do SINAN, já que são considerados “curados”, em termos de vigilância epidemiológica.

Ao longo dos anos do estudo o número de internações por ano variou de 6 a 25 internações por ano, média de 16,2 internação/ano, com queda no número de ocorrências a partir do ano de 2004, mas com aumento principalmente no ano de 2009, onde ocorreram 19 internações. Esse número pode variar não só pelos programas de controle da doença, que além de reduzir a incidência, também permite que o diagnóstico precoce evite casos mais complicados, como também pode ser influenciado por questões epidemiológicas e estruturais de saúde pública, já que o IPEC é uma unidade direcionada para doenças infecciosas, ficando com lotação máxima em épocas de epidemias como da dengue, ou outras viroses, nem sempre disponibilizando leitos para outras doenças.

Em estudo realizado por Benzecry e colaboradores, em 2004, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), foi realizado um levantamento dos casos internados por hanseníase na enfermaria de dermatologia, no período de 1999 a 2002. Este estudo totalizou noventa internações, correspondendo a 8,8%, de um total de 1023 registradas no período. Em nossa casuística, conforme características do IPEC, o perfil dos internados foi o de pacientes com alterações agudas que necessitaram de diagnóstico e controle da intercorrência clínica associada, seguido do acompanhamento ambulatorial, ou a necessidade de transferência para unidades mais especializadas.



Comparando ambos os trabalhos, tivemos um percentual de internação menor (3,78%), embora o HUCFF seja um hospital com nível maior de complexidade, oferecendo uma estrutura mais abrangente, disponibilizando de um número bem maior de leitos hospitalares, tendo a dermatologia uma estrutura própria de enfermaria. O HUCFF também fornece o seguimento de patologias crônicas não infecciosas e na época do estudo também realizava cirurgias de reparos de seqüelas de hanseníase, o que não ocorre o IPEC, hospital de menor porte que dispõe de um menor número de leitos. Desta forma podemos imaginar que a visibilidade da hanseníase, como patologia passível de cuidados terciários, pode ser ainda maior.

Dentre os 114 pacientes que participaram do nosso estudo, 59 fizeram o tratamento da hanseníase no ASA; ambulatório de referência do nosso estudo, que acompanhou 1100 casos novos de hanseníase no período da ocorrência do estudo; gerando 91 internações. Então ao abordarmos dados de internação com relação aos pacientes que fizeram todo o tratamento com PQT em um único serviço, verificamos uma frequência de internação de 8,27%. Neste cálculo tivemos o cuidado de retirar aqueles que tinham sido encaminhados do posto de saúde, pois poderíamos introduzir um viés, pois o ASA recebe pacientes para parecer, que geralmente são de difícil controle e são passíveis de necessitarem de hospitalização. Essa frequência corresponde uma amostra de demanda espontânea conforme áreas programáticas, que pode corresponder a uma frequência da necessidade de internação de uma coorte de paciente com hanseníase. Este conhecimento é de fundamental importância para planejamento dos serviços de atendimento a estes pacientes.

Em nosso estudo a média de internação foi de 1,44 vezes por paciente (164 internações de 114 pessoas diferentes), ou seja, os pacientes que necessitam de internação hospitalar para cuidados terciários em hanseníase, geralmente internam mais de uma vez ao longo da evolução da doença, o que variou de 2 a 7 reinternações. A média de internação do estudo do HUCFF foi de 1,5 por paciente, ou seja, 90 internações de 62 pacientes, bem similar a encontrada em nosso estudo.

As causas principais de internação relacionadas à hanseníase incluídas em nosso estudo foram agrupadas em diagnósticos principais, com o objetivo de entender melhor as principais intercorrências clínicas apresentadas por estes pacientes ao longo de sua doença. Classificamos então em 5 grupos distintos: grupo 1- hanseníase e episódio reacional; grupo 2 - infecção associada; grupo 3- reação adversa à droga; grupo 4- distúrbio endócrino metabólico; grupo 5- distúrbio gastrointestinal.

O tempo de internação e afastamento do indivíduo de atividades diárias variou de 1 a 77 dias. Mais de 50% da população do estudo ficou internada por um período inferior a 14 dias, sendo 32,9% por um período de até 7 dias e 39% por um período de 8 a 14 dias. Embora não muito longo, o tempo de internação deve ser considerado, por significar não só o distanciamento social, mas também o gasto em termos de saúde pública, afastamento do trabalho, além da exposição a patógenos hospitalares entre outros fatores passíveis de ocorrer quando um indivíduo debilitado fica recluso em ambiente hospitalar.

Quanto aos aspectos sócio demográficos da população do estudo, eles são semelhantes aos que ocorrem na população portadora de hanseníase. Comparando com os dados registrados no SINAN, no período de 2001 a 2009, nossa população foi bem semelhante, havendo prevalência do sexo masculino com 54,4% dos casos, média de idade foi de 37,97 anos. Os registros do SINAN referem 55,2% de homens em casos novos, com idade entre 30 e 59 anos. Houve divergência com relação à raça, onde em nosso estudo, 50% dos pacientes se consideravam da raça branca, 31,6% são pardos e 18,4% negros. Nos registros do SINAN a maioria dos pacientes com hanseníase é pardo com porcentagens em torno de 50%, seguido da raça branca em torno de 30 a 40%. Devemos considerar essa diferença de raça, por provável influência da maneira como a cor da pele é determinada, já que conforme utilizado para preenchimento da ficha de abertura do prontuário do IPEC, e conforme orientações do IBGE, a raça considerada é aquela em que a pessoa refere ser, já no caso do SINAN, esse dado pode ser preenchido de maneira diferente. Com relação ao grau de escolaridade em nosso estudo havíamos disponíveis dados relacionados à profissão, o que pode expressar de certa forma, indiretamente, o nível de

escolaridade. Nos dados do SINAN, a maioria da população com hanseníase é analfabeta ou estudou até o nível básico da educação, compreendendo o ensino fundamental. Em nosso estudo, as profissões declaradas refletem um baixo nível de escolaridade na maioria dos casos.

A título de porcentagem de casos novos conforme classificação operacional registrados no SINAN a frequência de pacientes multibacilares é em torno de 55% e 45% de paucibacilares, o que não reflete a população internada. No nosso estudo houve uma grande predominância dos pacientes multibacilares, 78,1% e 14 % de paucibacilares.

Quando classificamos os pacientes conforme forma clínica, só havíamos este dado disponibilizado nos pacientes tratados no ASA, e encontramos 53,9% de internação de pacientes LL, 21,9% de internação de pacientes BL, 18,7% de internação de pacientes BT, 4,4% de pacientes BB e 1,7%, equivalendo ao paciente com a forma indeterminada (MHI). Assim como na classificação operacional mais de 70% dos pacientes internados, quando tratados para hanseníase, foram classificados como multibacilares com evolução avançada da doença em torno do pólo borderline e lepromatoso. Nestes casos estes indivíduos apresentam a doença mais agressiva, com acometimento multisistêmico, predispondo a ocorrência de complicações, além de ser o grupo que geralmente apresenta reação hansênica associada, justificando a maior necessidade de internação hospitalar.

A principal causa de internação encontrada em nosso estudo foi a reação hansênica, observada em 54,3% dos casos. A reação tipo 2 foi a de maior ocorrência, embora a reação tipo 1 e a mista também tenham ocorrido. Nesses casos as manifestações clínicas foram intensas e de difícil controle ambulatorial, sendo necessária internação hospitalar para possibilitar a estabilização clínica e a instituição de terapias efetivas capaz de controlar o episódio e promover involução dos sintomas. Dentre uma ou várias medidas utilizadas foram analgesia, reposição volêmica e hidroeletrólítica, controle de infecção associada, melhor manuseio do uso da corticoterapia, ajuste da dose da talidomida.

Entretanto se considerarmos o episódio reacional na população estudada, ele ocorreu em 81,1% dos casos, associadas a outras intercorrências clínicas. Esses eventos podem acontecer em qualquer uma das formas clínicas, exceto na hanseníase indeterminada, é pode ser considerado um importante fator responsável pela quebra da apresentação clínica fastigiosa que a hanseníase por si manifesta.

A principal causa de internação no estudo promovido por *Benzecry e colaboradores 2004* no HUCFF foi o episódio reacional 71%, destes 63% estavam no acompanhamento após alta da PQT. *Prabhavalkar e colaboradores 1997*, comparou as causa de hospitalização antes e após a instituição da PQT demonstrou uma queda no número anual de admissão desde 1987, e apontou as 3 causas principais de admissão como sendo reação em 46%, seguida de ulceração em 37%, neurite em 5%, e 12% para outras causas. Este estudo refere o aumento de internação por neurite após a PQT. Em estudo realizado no Pará, por *Soares e colaboradores 2001*, foi descrito o perfil epidemiológico de 270 pacientes internados por reação hansênica no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), no período de 1992 a 1999, com um total de 477 admissões. Este estudo apontou maior frequência do sexo masculino (73%), idade mediana de 32 anos, solteiros em 60,2%, As internações por reação aconteceram em 94,5% durante a PQT, sendo 93,7% de reação tipo eritema nodoso e 4% com reação reversa. Houve predominância na ocorrência de 1 a 3 episódios de reação em 83% e o tempo mediano de permanência hospitalar foi de treze dias.

Embora constituam situações de urgência, necessitando de atenção e tratamento adequado e imediato a fim de evitar a instalação de um dano neural irreversível, a maioria dos episódios reacionais pode ser controlada em âmbito ambulatorial. O comprometimento sistêmico está presente em graus variáveis, de acordo com o tipo de reação, sua intensidade e os órgãos afetados.

Conforme *Talhari e colaboradores* em 2006, durante o tratamento, aproximadamente 50% dos pacientes desenvolvem episódios reacionais e após o tratamento este evento pode ocorrer em torno de 30% por um período de até 5 anos após o término. No nosso estudo, 50,6% dos pacientes já estavam de

alta da PQT, 22,5% estavam utilizando a primeira ou a segunda dose, e 12,3% já utilizavam a partir da terceira dose. Os episódios reacionais também ocorrem frequentemente antes do tratamento, culminando com o diagnóstico. Em nosso estudo este fato ocorreu em 10,1% das reações, onde a PQT foi iniciada nestes casos no decorrer da internação hospitalar. Dos 89 casos de episódio reacional internados, 52,8% eram do sexo masculino e 47,2% eram do sexo feminino. No sexo masculino a hanseníase ocorre com maior prevalência, assim como já demonstrado em nosso estudo, mas com relação ao episódio reacional como causa de internação, nosso estudo esperava encontrar uma predominância do sexo feminino, já que as mulheres por questões de fármaco vigilância, pelo alto potencial teratogênico da talidomida, quando em idade reprodutiva, não são liberadas, conforme regulamentação, para utilização da talidomida droga de primeira escolha nas reações tipo 2. Surpreendentemente, nos casos de reação tipo 1 o sexo feminino ocorreu com maior frequência, em 52,4% e já na reação tipo 2 o masculino ocorreu em 54,4% dos casos.

Entre as formas de apresentação clínica da reação encontramos a reação tipo 1, com a típica reação reversa, ocorrendo em 19,1% dos casos. Essa forma de apresentação caracterizada pela ativação da hipersensibilidade celular tem manifestações clínicas mais tardias quando ocorre nas proximidades do pólo lepromatoso, e apresentação mais intensa e precoce nas formas próximas ao pólo tuberculóide.

A neurite isolada ocorreu em 4,5% dos casos, de maneira intensa com necessidade de internação para o início de terapia eficaz, capaz de prevenir seqüelas. A maioria destes pacientes eram multibacilares. Conforme *Nery e colaboradores 2006*, a neurite isolada ocorre durante o tratamento em 7% dos pacientes multibacilares como quadro reacional, destes 57,1% são BB.

A reação tipo 2 e formas com apresentação atípicas, também denominadas equivalentes reacionais ocorreram em 49,4% dos casos internados por reação. Elas ocorrem nos pacientes LL e BL, conforme própria evolução da doença e se manifestam com importante acometimento do estado geral. Trata-se de uma reação gerada por uma alteração da imunidade humoral, com formação e deposição de

imunocomplexos circulantes. Fatores desencadeantes são descritos como correlacionados a este tipo de reação, entre eles o estresse, trauma físico ou psicológico, uso de contraceptivos orais ou outras drogas como iodeto de potássio, infecções intercorrentes, gravidez, parto, puberdade e vacinações;. O eritema nodoso clássico, mas com manifestações intensas e difícil controle ocorreu em 39,3% dos casos de reação. O eritema polimorfo, caracterizado por bolhas, placas eritematosas e ulcerações, esteve presente em 23,6% dos casos.

Entre os equivalentes reacionais, destacamos um caso de mão reacional em que ocorre edema importante e inflamação aguda de todos os tecidos moles, com tenossinovites, miosites, artrites e osteíte que podem deixar seqüelas; um caso de cisto de parótida após a punção aspirativa de um linfadenopatia exuberante associado a sintomas de eritema nodoso hansênico em paciente gestante; 01 caso de púrpura trombocitopênica associada aos sintomas reacionais; 02 casos de glomerulonefrite reacional ocasionada pela deposição de imunocomplexos evoluindo com déficit da função renal; e em outros 03 casos a instalação de insuficiência renal aguda. Em 3,4% dos casos, ocorreu a reação mista caracterizada por sintomatologia de reação tipo 1 e tipo 2.

Em artigo de revisão sobre o comprometimento renal gerado pela hanseníase, publicado por *Nakayama e colaboradores 1995*, é demonstrado que desde 1937 Mitsuda e Ogawa já relatavam a presença de nefropatias sem especificações encontradas em autopsias relacionadas a hanseníase. As lesões renais ocorrem em todas as formas de hanseníase, mais frequentemente nas reacionais, principalmente durante o episódio de eritema nodoso e podem evoluir para insuficiência renal conseqüente a uma glomerulonefrite rapidamente progressiva. A rifampicina também foi apontada como causadora de insuficiência renal aguda por mecanismo imunológico, gerando nefrite intersticial.

Em estudo de autopsias e biopsias renais a frequência de lesões renais foi relatada: glomerulonefrite pode ocorrer em 22,2% dos casos, seguida de nefrite intersticial em 11,8%, amiloidose em 5,2%, pielonefrite 4,5% e outras lesões menos específicas em 22,8%. A

glomerulonefrite proliferativa mesangial é apontada como a mais comum, ocorrendo em 37,5% dos casos.

*Nery e colaboradores 2006*, em artigo de revisão sobre reações hansênicas, refere o acometimento de glândulas, particularmente a parótida, como sendo manifestação extra cutânea da reação tipo 2, se referindo a este caso de parotidite que aqui apresentamos. Em publicação realizada por *Ribeiro e colaboradores 2009*, sobre manifestações sistêmicas da hanseníase que mimetizam doenças reumatológicas, as lesões de púrpura e artropatias são citadas como manifestação de acometimento sistêmico de hanseníase multibacilar principalmente nas formas reacionais, decorrente da infiltração dos bacilos nos diversos órgãos. Entre as manifestações são citados o eritema malar, nódulos subcutâneos, ulcerações, púrpuras, necrose isquêmica, fenômeno de Raynaud, polineuropatia, mononeurite múltipla, fraqueza muscular, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e glomerulonefrite. O caso de púrpura trombocitopênica reacional ocorreu em paciente multibacilar já de alta da poliquimioterapia, que apresentou vários episódios reacionais durante a evolução da hanseníase e inclusive foi retratado no projeto de recidiva do ASA. Ele apresentava sintomas de reação tipo 2 associado a equimoses, e já havia sido internado por neurite isolada em outra internação. Em ambas as internações, ele apresentou plaquetopenia nos exames laboratoriais, sem manifestar outra etiologia. A púrpura trombocitopênica relacionada a hanseníase tem a rifampicina como principal etiologia, já que esta pode ser uma manifestação colateral, já relatada. Existem também relatos na literatura de púrpura trombocitopênica relacionada à dapsona.

Entre os casos internados por reação tipo 1, 7 pacientes eram HIV positivo e no caso da reação tipo 2, 01 paciente. A ocorrência destas internações neste período, não necessariamente foi justificada pela gravidade destas reações, mas sim pelo fato de que tanto o IPEC quanto o ASA, unidades de referência nacional em doenças infecciosas, participaram do estudo desses casos de co-infecção HIV - hanseníase. Durante a síndrome de reconstituição imunológica (IRIS), pode ocorrer a reação hansênica

como uma manifestação da reconstituição imune, coincidindo com o momento de elevação nos níveis séricos de linfócitos T CD4 e supressão da carga viral, o que exacerbar uma lesão de hanseníase já existente ou a ocorrência de reação. A reação nestes casos coincide com o momento de elevação nos níveis séricos de linfócitos T CD4 e supressão da carga viral.

*Menezes e colaboradores 2009*, numa coorte de 28 pacientes HIV, maior descrita na literatura, dos quais 10 pacientes desenvolveram reação reversa como manifestação de IRIS após iniciarem HAART, sendo que 7 pacientes não tinham diagnóstico prévio de hanseníase. No nosso estudo, dos 8 casos de associação hanseníase reacional- HIV, 6 tiveram o diagnóstico da hanseníase durante este episódio reacional, 5 por reação reversa e um por eritema nodoso, sendo um com manifestação atípica de reação tipo 1 internado por linfonodomegalia à esclarecer. Provavelmente, estes casos aqui apresentados estão superpostos a coorte de *Menezes*, já que o nosso grupo de pesquisa inclui pacientes do mesmo banco.

Em relação ao número de reações, dentro deste grupo de episódios reacionais, 43,8% dos casos referiram ter tido mais de 4 episódios reacionais ao longo da evolução da hanseníase. Um novo episódio reacional é definido, quando os sinais e sintomas se reiniciam três meses depois de encerrado o tratamento do quadro anterior. Em 64,0 % essa foi a primeira internação no IPEC e 36,0% foram readmitidos por reação, ao longo dos 10 anos desse estudo. O uso prévio de corticoterapia foi confirmado por 66,3% dos casos. A maioria utilizava corticoterapia sistêmica em dose antiinflamatória por um período superior a 30 dias, o que não foi capaz de controlar o episódio reacional. Sabe-se que durante o ápice dos sintomas da reação é necessária a utilização da corticoterapia oral em doses supressoras para controle adequado do episódio, o que não acontecia com a maioria dos pacientes previamente a internação. Além disso, muitos casos internaram para afastar a possibilidade de infecção associada, já que o episódio reacional simula um choque séptico, e o aumento da dose de corticóide



pode favorecer a disseminação do agente infeccioso; ou para avaliar a ocorrência de outros fatores associados capazes de desencadear a reação, conforme citados anteriormente.

O tratamento mais utilizado durante a internação, para casos de reação, foi a pulsoterapia com metilprednisolona venosa, em 59,6%. Conforme *Nery e colaboradores 2006*, em artigo de revisão sobre reação, esse tratamento deve ser realizado conforme protocolo, com 03 pulsos diários consecutivos, seguidos de 4 pulsos semanais e 4 pulsos mensais, trazendo benefícios no controle clínico da reação e possibilitando a diminuição dos efeitos colaterais. O tratamento convencional, com corticoterapia oral em dose 1mg/kg/dia, foi utilizado em 14,6% dos casos. Apesar de já consagrado e utilizado em nível ambulatorial, é capaz de induzir os efeitos colaterais da corticoterapia, principalmente nos casos de difícil controle onde as doses não conseguem ser reduzidas.

A talidomida também foi utilizada durante a internação em 28,1% destes pacientes. Ela é a droga de eleição no tratamento da reação tipo 2, nos casos em que não há envolvimento neural associado, ou acometimento de órgãos importantes com orquite, irite, iridociclite, mão e pé reacional, nefrite ou eritema nodoso necrotizante; onde o uso da corticoterapia é extremamente necessária. Vale ressaltar que o Brasil é único país endêmico do mundo que dispõe de talidomida. Esta droga é aqui produzida, com a finalidade de suprir basicamente o Programa de Controle da Hanseníase e encontra-se regulamentada conforme na Lei nº 10.651, 16 de abril de 2003, que proíbe o uso em mulheres com idade fértil.

Conforme evolução clínica, 94,4% evoluíram bem, com alta hospitalar mantendo o acompanhamento ambulatorial, 2 casos de insuficiência renal foram transferidos para locais de referência para a realização de hemodiálise e em 3 casos ocorreu a evasão hospitalar à revelia, em pacientes usuários crônicos de corticoterapia oral. Nesses casos de alta à revelia, podemos aventar a hipótese inclusive de psicose por corticóide, já que este efeito colateral é um distúrbio psíquico não

raro que pode assumir várias formas de manifestação, mas que ocorre geralmente em pacientes predispostos.

Entre os casos de diagnóstico de hanseníase coincidindo com o evento da internação, nove casos manifestaram reação intensa no momento da internação; houve um caso de hanseníase virchowiana internado por suspeita de calazar, com hepatomegalia, febre vespertina e infiltração cutânea, onde o filho deste paciente estava internado em outra unidade com diagnóstico de calazar confirmado; houve um caso internado por infecção, erisipela bolhosa, em que a hanseníase com episódio reacional coincidiu com o diagnóstico, conforme será descrito posteriormente. *Nery e colaboradores 2009* publicou um artigo questionando o fato de que em um país endêmico como nosso, embora sinais e sintomas típicos de hanseníase ocorram, eles não são associados ao diagnóstico da doença. Neste estudo foi avaliado 23 internações em que a hanseníase só foi diagnosticada em ambiente hospitalar, todos da forma LL, com história e sinais e sintomas compatíveis, concluindo que a hanseníase lepromatosa é capaz de mimetizar outras doenças, conseqüentemente os pacientes não são diagnosticados, antes da realização da biopsia e da baciloscopia como exames complementares.

O episódio infeccioso associado à hanseníase foi causa de 40 internações (24,4%) em nosso estudo. Destes 70% também apresentavam reação em atividade e utilizavam corticoterapia sistêmica associada, 40% em dose antiinflamatória, 10% em dose imunossupressora e em 20% a dose prévia de utilização da corticoterapia não foi relatada no prontuário. O episódio infeccioso nestes casos pode desencadear o episódio de reação, ou pode perpetuar esses episódios, que apesar de medicados, são de difícil controle clínico até que a infecção seja tratada. Ao mesmo tempo, a corticoterapia sistêmica, utilizada em longo prazo ou em doses imunossupressoras, é capaz de alterar os mecanismos de resistência do paciente favorecendo a instituição de infecções. Por outro lado a corticoterapia sistêmica pode ocasionar leucitose dificultando o diagnóstico da infecção. Por isso a prescrição desta droga deve ser criteriosa e precisamente indicada a fim de se evitar complicações.

As piодermites atingiram cerca de 7% da população em geral. Em nosso estudo ela ocorreu em 8,5% das internações e em 35% dos casos internados por episódio infeccioso associado. As lesões cutâneas da hanseníase e da reação, a seqüela neurológica com parestesia do segmento ou mesmo a utilização do esquema PQT com xerose, podem favorecer a ocorrência dessas infecções. Tendo como porta de entrada lesões preexistente da hanseníase, feridas geradas por trauma em áreas parestésicas ou a intensa xerose cutânea que a clofazimina ocasiona durante a sua utilização, há uma quebra da barreira cutânea com perda da integridade da epiderme, favorecendo o estabelecimento dessas infecções bacterianas. A celulite foi a infecção mais freqüente, ocorrendo em 25% das infecções, seguida de erisipela em 7,5% e abscesso, antraz, em 2,5%.

A pneumonia bacteriana ocorreu em 22,5% dos casos de infecção e em 5,9% das internações, correspondendo a nove casos. Sabemos que a pneumonia pode afetar todas as idades, mas costuma ter pior evolução clínica, com necessidade de internação nos indivíduos idosos ou com doença pulmonar crônica. Em nosso estudo apenas um paciente era idoso, com 68 anos, os outros tinham idades variando de 18 a 52 anos. Em três internações, coincidindo com o mesmo paciente, havia história prévia de doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, em paciente com hanseníase e reações freqüentes que se manifestavam inclusive com insuficiência respiratória e quadro anasarca *like*, e nesses episódios de internação foi diagnosticado pneumonia como causa da descompensação clínica. Este mesmo paciente também foi internado no decorrer do estudo com diagnóstico de tuberculose, como será citado posteriormente. Desses casos, seis utilizavam corticoterapia em dose antiinflamatória. Tanto a hanseníase e reação, quanto a utilização da corticoterapia sistêmica, podem ser fatores que favoreceram a ocorrência destes episódios em pacientes jovens.

A Infecção do trato urinário também ocorreu em 22,5% dos casos de infecção, havendo oito casos de infecção baixa e um de pielonefrite. Destes, três utilizavam corticoterapia sistêmica em dose imunossupressora e dois em dose antiinflamatória. Entre os fatores que favorecem a ocorrência da

infecção do trato urinário, o sexo feminino é o principal, já que por questões anatômicas as mulheres têm maior possibilidade de desenvolver este episódio. Em nosso estudo o sexo feminino também foi a maioria, ocorrendo seis casos.

A infecção respiratória primeiramente, seguido da infecção do trato urinário são as causas infecciosas mais frequentes nas consultas médicas no geral. Em nosso estudo elas ocuparam o segundo lugar em termos de frequência, já que as piодermite ocuparam o primeiro. As lesões cutâneas preexistentes relacionadas à hanseníase, como já comentado anteriormente, podem justificar a maior frequência deste tipo de infecção.

A tuberculose pulmonar ocorreu em 7,5% das internações por infecção, e em 1,8% das causas de internação no estudo. Nestes casos houve uma descompensação respiratória devido à tuberculose o que justificou a internação. O uso de corticoterapia sistêmica que poderia favorecer a ocorrência de tuberculose, só foi confirmado em apenas um paciente. Dois casos estavam em tratamento para hanseníase no momento da internação e não utilizavam corticóide sistêmico. O outro caso era do paciente portador de asma crônica, internado por episódios de pneumonia e que frequentemente utilizava corticoterapia para episódios reacionais intensos. Tanto a hanseníase quanto a tuberculose são micobacterioses endêmicas em nosso país, entretanto a ocorrência de superposição não é frequente. Essa concomitância pode significar um maior comprometimento do estado geral e a ocorrência de complicações, necessitando da internação.

Ocorreram dois casos de endocardite bacteriana diagnosticados no IPEC e transferidos para dar seguimento ao tratamento no setor de cardiologia do HUCFF. Em um desses casos foi confirmado que o paciente era usuário de drogas ilícitas injetáveis, principal fator associado à ocorrência deste episódio infeccioso. Os dois pacientes estavam utilizando a PQT no momento da internação, um com esquema alternativo paucibacilar e outro com esquema multibacilar na primeira dose. Ambos foram internados para investigação de febre e acometimento do estado geral sem causa aparente, quando a endocardite

bacteriana foi diagnosticada. Em um caso publicado por *Fleury e colaboradores 1978*, foi relatado o diagnóstico por autópsia de endocardite bacteriana em paciente portador de hanseníase dimorfa em fase de reativação, onde foi discutida a possibilidade de relação dessas doenças.

Outras infecções ocorreram como causa de internação relacionada à hanseníase, apresentando um caso cada. A leishmaniose tegumentar americana concomitante a hanseníase em uso de PQT, ocorreu em um paciente masculino, pedreiro morador da cidade do Rio de Janeiro. Ambas as infecções geraram lesão nasal com acometimento importante. Neste caso também apresentamos a superposição de endemias freqüentes em nosso país. Um caso de sífilis secundária em paciente HIV positivo tratando hanseníase paucibacilar, inicialmente internado por suspeita de reação hansênica. Esse paciente apresentava lesões cutâneas extensas, febre, artralgia, edema e importante acometimento sistêmico, demonstrando um caso de sífilis mimetizando outras afecções.

Um caso de estrogiloidíase em paciente HIV positivo usuário de PQT na primeira dose foi internado por suspeita de intolerância a PQT. Esta hipótese foi afastada após o diagnóstico e tratamento da parasitose. Infelizmente a infestação por parasitas intestinais ainda é freqüente em nosso país, já que a transmissão fecal oral é passível de ser prevenida através de medidas de higiene e saneamento básico. Esta infestação pode ser perigosa nos casos relacionados à hanseníase em que se necessita da utilização de corticoterapia sistêmica, em dose imunossupressora para o controle de episódio reacional. Nestes casos existe a orientação para a prescrição de drogas antiparasitárias previamente ao uso da corticoterapia, a fim de se evitar a ocorrência de estrogiloidíase disseminada, infecção grave, favorecida pela imunossupressão em paciente infestado, o que não ocorreu com o nosso paciente.

As internações por efeitos adversos à da PQT ocorreram em 12,2% da população de nosso estudo. Apesar de ter ocupado o terceiro lugar como causa de internação por hanseníase, sabe-se que a freqüência de efeitos colaterais graves é muito rara quando comparada ao percentual da população que utiliza estes medicamentos. Dos 20 casos internados, 13 eram pacientes provenientes do ASA e 7

iniciaram o tratamento no posto de saúde. Como o IPEC é o hospital de referência do ASA, pode-se dizer que dos 1100 pacientes matriculados no ASA que fizeram tratamento com PQT, 13 (1,2%) apresentaram reação adversa grave com necessidade de internação hospitalar. Conforme orientação do próprio *Manual de Condutas do Ministério da Saúde*, nos casos de farmacodermia leve até síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa ou eritrodermia; o tratamento com PQT deve ser interrompido precocemente e o paciente deve ser encaminhado à unidade de referência, onde muitas vezes é necessária a internação hospitalar.

Em estudo publicado em 1995 por *Gallo e colaboradores*, foi feito um levantamento das intercorrências ocorridas por PQT no ASA no período de outubro 1986 a dezembro de 1994, logo que o esquema foi implantado pelo Ministério da Saúde, sendo constatados 18 casos de intercorrências medicamentosas em 980 casos matriculados no serviço, 1,8% dos casos, e destes 7 casos necessitaram de internação hospitalar, sendo 4 no esquema PB e 3 no MB. Destes multibacilares, apresentaram gravidade: uma insuficiência renal por nefrite tubular provavelmente por rifampicina e outro por hepatite grave associada à dapsona com êxito letal. Em outro artigo publicado em 2002 por *Goulart e colaboradores*, foi verificado no Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, os efeitos adversos gerados pela PQT, sendo realizado um estudo envolvendo em 187 pacientes, compreendendo um período de 5 anos. O relato de qualquer efeito adverso relacionado à PQT foi identificado, sendo verificados 113 relatos em 71 pacientes (37,9%). Nestes 113 relatos, a porcentagem de efeito adverso foi elevada, mas foram incluídas alterações simples como ictiose ocasionada pela clofazimina, efeito esperado em praticamente todos os pacientes que utilizam esta medicação e não foram atentados os efeitos colaterais mais graves. O próprio estudo critica o fato de que exames laboratoriais complementares, muitas vezes necessários para confirmação da reação adversa, só foram solicitados em 23 relatos, sendo todos os casos associados à dapsona, confirmando 15 casos de anemia hemolítica.

No nosso estudo, 03 casos de anemia hemolítica ocorreram na primeira dose da PQT. Nestes casos, tanto a dapsona quanto a rifampicina, pode ter sido a droga associada, já que ambas são descritas como geradoras deste efeito colateral. O efeito adverso mais freqüente da dapsona é a anemia hemolítica, na rifampicina esse efeito também pode ocorrer, mas muito raramente. A dapsona pode ocasionar desde uma hemólise transitória de baixa intensidade, que tende a melhorar no decorrer do tratamento, ou até casos de anemia hemolítica grave, em que a sulfona necessita ser substituída por outra droga, conforme ocorreu nos três casos de nosso estudo.

Os indivíduos com deficiência genética da enzima G6PD têm maior probabilidade de fazer crises de hemólise. No Brasil a frequência de deficiência de G6PD é estimada em torno de 2,38% conforme estudo realizado por *Leite e Barreto*, a 1,7% conforme *Compri e colaboradores*; em alguns centros de estudo a pesquisa de deficiência de G6PD é realizada antes de se iniciar a dapsona, o que não ocorre no ASA, onde hemograma completo é realizado antes do início da PQT e monitorado após início do esquema, havendo assim a possibilidade do diagnóstico precoce nos casos de hemólise associada. *Talhari e colaboradores*, em 2006, ressaltaram que essa condição pode ser agravada por outros fatores causadores de hemólise como infecções, drogas e a própria reação tipo 2.

Da mesma forma, indivíduos sem alterações na G6PD, mas que fazem acetilação lenta da sulfona apresenta níveis séricos mais altos da sulfona em doses habituais e podem apresentar a hemólise. Estudo recentes verificaram que polimorfismo no gene NAT pode influenciar em diversos níveis, a atividade biológica final da enzima N-acetiltransferase 2 humana (NAT 2), que é metabolizadora de várias drogas, entre elas a dapsona, podendo desencadear o aparecimento de efeitos colaterais.

Nos 3 casos de hemólise internados do nosso estudo, os pacientes tiveram alta melhorados após suspensão da medicação, PQT, e reposição hidroeletrólítica. Um caso evoluiu de forma mais grave, atingindo níveis séricos de hemoglobina bem abaixo de 10mg/dl, com leucocitose sem desvio associada

e elevação de 3-4 vezes nos valores das transaminases, esse paciente também apresentava reação tipo eritema nodoso hansênico associada, conforme referido por *Talhari* anteriormente.

A dapsona também pode gerar metahemoglobinemia, intercorrência rara nas doses usuais, que não foi observada em nosso estudo.

Em relação à série branca, quatro pacientes apresentaram leucopenia grave com neutropenia febril e agranulocitose, relacionadas à dapsona. A agranulocitose ocorre em 0,2-0,4% dos usuários de dapsona, geralmente quando utilizada associada a outros medicamentos, como no caso da PQT, ocorre nas três primeiras semanas ou até os três primeiros meses de uso. Os pacientes do nosso estudo com agranulocitose utilizavam a primeira ou a segunda dose da PQT. Na maioria das vezes essas alterações ocorrem devido à sensibilização pela droga, após a formação de hidroxilamina, metabólito tóxico da dapsona, que também é responsável pela metahemoglobinemia e hemólise, deprimindo a formação de granulócitos na medula óssea. Outro possível mecanismo é a formação de anticorpos contra progenitores de neutrófilos da medula óssea gerando agranulocitose, neste casos, as alterações não são dose dependentes e também podem atingir plaquetas.

Episódios infecciosos, a própria hanseníase, ou mesmo alterações imunológicas desencadeadas por ela no organismo podem desencadear o processo de agranulocitose, com grave manifestação clínica. *Silva e colaboradores* descreveram um caso de agranulocitose e anemia hemolítica induzidos por PQT em paciente de 28 anos, revertido após suspensão da PQT e tratamento da neutropenia com fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos humanos (G-CSF) e antibiótico de amplo espectro bacteriano, semelhante à terapia instituída no IPEC nestes casos. Em outra publicação de caso em 2006 por *Chetia e colaboradores*, a agranulocitose foi demonstrada como uma complicação rara, mas que pode ser fatal principalmente nos casos associados à septicemia ou infecções, em torno de 20%.



Em relação às farmacodermias relacionadas à PQT, foram observados 07 casos em nosso estudo, sendo 02 de eritrodermia esfoliativa e 05 de Stevens Johnson. A Síndrome de Stevens Johnson é caracterizada por um quadro de eritema polimorfo cutaneomucoso grave acompanhado de bolhas, com febre, cefaléia, dores musculares e articulares com importante acometimento mucoso. A sulfa está entre as principais drogas que ocasionam. A eritrodermia esfoliativa, responsável pela internação em 02 casos do nosso estudo, é uma erupção eritemato escamosa universal, com certo grau de edema, tendo a hipersensibilidade a drogas como principal etiologia, em 40% dos casos, conforme *Azulay e colaboradores, 2006*. Em ambas as farmacodermias cutâneas, quando relacionadas à PQT, as manifestações geralmente ocorrem na primeira dose e são geralmente relacionadas à ingestão da sulfona. Nos 4 casos de Stevens Johnson que utilizam a primeira dose de PQT, esta associação pode ser verificada. Nos 02 casos de eritrodermia a associação com dapsona não foi verificada, pois um paciente estava de alta e outro utilizou esquema ROM (Rifampicina, Ofloxacina e Minociclina), indicado nos casos de lesão única paucibacilares sem acometimento neural, em centros de referência, em dose única. Neste caso um paciente apresentava reação associada e estava em uso de analgésico e antiinflamatório, este paciente também necessitou utilizar esquema alternativo de PQT e outro embora tenha utilizado esquema ROM, para hanseníase BT, continuou o acompanhamento conforme protocolo do serviço e não teve a etiologia da eritrodermia totalmente esclarecida, mas relacionada à utilização de drogas já que se tratava paciente idoso e hipertenso. Ambos evoluíram bem com alta hospitalar após estabilização clínica.

A hepatite medicamentosa, foi verificada em 2 casos em nosso estudo, ambos sem hepatopatia prévia conhecida. Embora efeitos hepáticos e a própria hepatite sejam descritos relacionados à dapsona, a rifampicina, também pode ocasionar hepatite medicamentosa nos casos relacionados à hanseníase. Além disso, a rifampicina pode ocasionar manifestações gastrointestinais; cutâneas como erupções acneiformes; hematológica como hemólise, anemia, trombocitopenia e púrpura trombocitopênica grave

associada à anemia hemolítica aguda complicada por insuficiência renal; além da síndrome pseudo-gripal, verificada geralmente com administração intermitente como na PQT; mas não observada em nosso estudo.

As síndromes sulfona, ocorrida em 04 casos que estavam na primeira dose da PQT, são caracterizadas por rash cutâneo, aumento de linfonodos, icterícia, hepatoesplenomegalia e linfocitose com linfócitos atípicos. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade a droga, que ocorre até a sexta semana de tratamento, semelhante a mononucleose e outras reações de hipersensibilidade à drogas com a síndrome DRESS, podendo evoluir para óbito em 15% dos casos, sobretudo por insuficiência hepática em paciente que tem acetilação lenta. Conforme *Azulay, 2006*, a incidência de síndrome sulfônica aumentou após a instituição do esquema de PQT, pois a metabolização é semelhante a rifampicina por determinadas enzimas do citocromo P 450. O tratamento de escolha, conforme realizado no IPEC é feito com corticoterapia endovenosa, seguida de prednisona oral.

O distúrbio endócrino metabólico ocasionou 4.9% das internações, todas motivadas por descompensação de diabetes mellitus relacionada ao uso crônico de corticoterapia sistêmica. Os oito casos apresentavam reação tipo eritema polimorfo de difícil controle. O eritema polimorfo ou multiforme na hanseníase é classificado como uma forma de apresentação da reação tipo 2 com um polimorfismo de lesões dermatológicas e importante acometimento sistêmico. Nestes casos todos os pacientes estavam utilizando corticoterapia prévia há mais de 30 dias, sete em dose antiinflamatória e um em dose imunossupressora. Todos evoluíram bem após o controle glicêmico e restabelecimento hidroeletrolítico. Entre as complicações que a corticoterapia pode ocasionar estão o cushing iatrogênico ou a descompensação endócrina e/ou metabólica, entre elas a elevação da pressão arterial sistêmica, hiperglicemia ocasionado diabetes mellitus, distúrbio nos níveis séricos de colesterol e triglicérides ocasionando dislipidemia acentuada, alterações ósseas (osteopenia, osteoporose), alterações hidroeletrolíticas (redução do sódio e depleção de potássio), complicações infecciosas (bacterianas,

fúngicas, ou virais), alterações hematológicas (trombose ou tromboflebite), gastrointestinais (esofagite, úlceras pépticas, sangramento), neurológico (agitação, euforia, depressão, psicose) ou conseqüente a interrupção brusca do uso com insuficiência por supressão da suprarenal.

O distúrbio metabólico também foi o evento clínico que mais ocasionou, comparativamente as outras causas, a reinternação hospitalar, já que foram 8 internações de 5 pacientes, havendo um paciente com 3 internações pelo mesmo motivo. Mesmo a hanseníase atualmente não sendo vista como uma doença que requer o isolamento social, como historicamente era realizada nos leprosários, ela ainda é uma doença que afasta pessoas ativas do trabalho, requerendo muitas vezes o benefício junto à previdência social, com isolamento dos membros familiares e da vida cotidiana, ocasionando também morbidades do ponto de vista físico e psicossocial.

Os efeitos colaterais do corticóide sistêmico podem ser vistos, como uma morbidade associada aos estados reacionais da hanseníase, já que muitas vezes altas doses são empregadas a fim de se evitar seqüelas neurológicas ou para controle da própria reação. Como esses episódios são recorrentes, subentrantes e com sintomas inflamatórios intensos muitas vezes controlados por estas medicações, sua prescrição é feita pelo médico inicialmente, mas o próprio paciente em alguns casos o utiliza por automedicação. Cabe ao médico orientar sobre os efeitos colaterais e os transtornos que essa medicação pode ocasionar com o uso indiscriminado. Em nosso estudo, embora tenham ocorrido oito internações por descompensação de diabetes mellitus, havia 23 casos de pacientes diabéticos, ou seja, 14% dos participantes, destes 15 (65%) utilizavam corticóide em dose antiinflamatória, três (13%) em dose imunossupressora, quatro (17,4%) não relataram a dose de utilização no prontuário e apenas um (4,3%) afirmou não utilizar corticoterapia prévia. Desta forma podemos verificar que existe uma grande associação nos pacientes do nosso estudo entre o uso da corticoterapia e o desenvolvimento do diabetes mellitus, já que quase todos os diabéticos afirmaram ingerir esta droga previamente.

Os distúrbios gastrointestinais ocorreram em 3,7% das internações, havendo um desfecho com óbito. A maioria dos pacientes foi internada para afastar a possibilidade de intolerância a PQT, já que apresentavam náuseas e vômitos. A hipótese inicial foi afastada, sendo diagnosticado inclusive um caso de gravidez. Os efeitos colaterais da PQT muitas vezes se manifestam com sintomas gastrointestinais. A Clofazimina é a droga que mais produz intolerância neste sentido, já que ela pode formar cristais que impregnam na mucosa gerando fortes dores abdominais e intolerância ao tratamento. A talidomida, droga anti-TNF utilizada para reação, pode ocasionar constipação intestinal frequentemente. Outras complicações mais sérias como a hepatite medicamentosa, pode se manifestar na forma de náuseas e vômitos inicialmente evoluindo com icterícia entre outras alterações e pode evoluir de forma grave. Por isso nos casos suspeitos é importante abordar ou afastar esta possibilidade precocemente, pois as conseqüências podem ser irreversíveis. A internação hospitalar nestes casos é necessária para melhor acompanhamento do paciente, realização de exames laboratoriais e suporte adequado. Complicações gastrointestinais também são citadas como efeitos colaterais do uso crônico de corticóide oral.

Em nosso ocorreu um caso de hemorragia digestiva grave em paciente já de alta da PQT, mas em acompanhamento de reação, que evoluiu com êxito letal após ser transferido para o Hospital Geral de Bonsucesso por dispor de uma estrutura terciária de atendimento. Também ocorreu um caso de úlcera péptica e um caso de constipação intestinal, ambos relacionados ao uso da corticoterapia em dose antiinflamatória por um período superior a 30 dias.

Embora estatisticamente o uso da corticoterapia não ter sido significativo quando comparado ao diagnóstico principal da internação, ele se mostrou como importante fator adjuvante capaz de influenciar ou justificar a internação em diversos casos.

As internações na hanseníase ocorrem de maneira geral com uma multiplicidade de sintomatologia muitas às vezes características, outras vezes mimetizadoras de outras patologias. Esses sinais e sintomas foram observados na evolução da internação médica, conforme queixa de cada

paciente, e podem ter influências subjetivas. Nosso estudo pretendeu demonstrar as manifestações clínicas mais frequentes e que a intensidade desses sintomas foi o motivo principal que ocasionou as internações, já que ocorrem mesmo nos casos de manejo ambulatorial. A febre foi o sinal mais observado, em 66,5% das internações ( $p>0,05$ ). De acordo com o diagnóstico principal, outros sinais e sintomas foram observados, como malestar, inapetência, dor neural, mioartralgia, vômitos, tosse/dispnéia e icterícia foram relacionados ao diagnóstico principal da internação ( $p<0,05$ ).

Mioartralgia, mal estar generalizado e dor neural foram vistos como sintomas mais específicos da internação por episódio reacional ( $p<0,05$ ). Febre, edema, astenia, cefaléia e linfonomegalia também ocorreram. ( $p>0,05$ ). Os quadros clínicos de reação são caracterizados por manifestarem múltiplas e intensas sintomatologias. As alterações extra cutâneas na reação tipo 1 são consideradas mais raras quando comparadas a reação tipo 2. A febre intermitente vespertina, sinal importante e característico de patologias endêmicas em nosso país como a tuberculose e malária, também pode ser manifestação da reação tipo 2, em torno de 40% dos casos. Outras alterações inespecíficas como perda de peso, linfonomegalia, poliartrites agudas ou crônicas também ocorrem, assim como foram descritas em nosso estudo.

Nos casos internados por processo infeccioso associado, febre (77,5%) e astenia (30%), que não caracterizam o sítio da infecção, ocorreram com maior frequência. ( $p>0,05$ ). Outras manifestações mais específicas como tosse/dispnéia ( $p<0,05$ ), edema ( $p>0,05$ ) e disúria ( $p>0,05$ ) foram observadas em menor frequência, mas acompanhando os casos de pneumonia, celulite e infecção trato urinário respectivamente.

Na reação adversa à droga ocorreu mal-estar em 70%, mioartralgia em 45%, icterícia e vômitos em 30%, inapetência em 25% e tosse e dispnéia em 15%; todos representaram significância estatística ( $p<0,05$ ) e de certa forma são sinais e sintomas importantes que devem ser valorizados tão logo se iniciem.

Os casos internados por distúrbio gastrointestinal e metabólico tiveram menor representação em termos de número de casos, mas com ricas manifestações clínicas. No distúrbio gastrointestinal vômitos, tosse e dispnéia, mioartralgia e icterícia ocorreram ( $p < 0,05$ ). No distúrbio endócrino metabólico mioartralgia, mal-estar, vômitos e inapetência estão entre os sintomas ocorridos ( $p < 0,05$ ), neste caso a febre ocorreu em 87,5%, mas  $p > 0,05$ .

Entre as comorbidades observadas, a diabetes mellitus foi a mais encontrada. Embora 8 casos tenham sido internados por descompensação glicêmica associado ao uso da corticoterapia, 14% da população referia ser diabética. Já a hipertensão arterial, foi observada em 7,3% da população. Apesar da descompensação da pressão arterial ser um efeito colateral importante associado à corticoterapia, seu relato foi aquém do esperado. *Passos e colaboradores 2006*, em estudo de estimativa de prevalência de hipertensão arterial na população adulta brasileira, incluído adultos jovens até idosos, encontrou uma frequência de 20 % na população adulta. A frequência mais baixa do nosso estudo pode ter ocorrido, pelo fato da nossa população ter maioria de jovens e a ocorrência da hipertensão ter sido investigada na revisão do prontuário, o que não necessariamente estima a prevalência verdadeira. Outras comorbidades observadas foram HIV, tuberculose, hepatopatia, doença renal. O cushing iatrogênico relatado no prontuário ocorreu em 9,8% da população do estudo, embora possamos imaginar que essa incidência poderia ser ainda maior.

Também observamos os resultados dos exames laboratoriais, priorizando os realizados no primeiro dia de internação hospitalar, coletados assim que o paciente deu entrada no IPEC. No hemograma a anemia, foi a alteração mais encontrada, 42,5% das internações ( $p < 0,05$ ). Quando relacionamos essa alteração com o diagnóstico principal, comparando proporcionalmente ao número de casos internados, percebemos que a reação adversa à droga foi responsável por 68,4% dos casos com anemia e o distúrbio gastrointestinal em 66,7%. No caso da reação adversa a droga, os casos de anemia

hemolítica e aplasia apresentaram alterações mais expressivas, embora as outras formas de apresentação também manifestassem anemia.

A leucocitose também teve alta porcentagem de ocorrência, 41,3% também com significância estatística ( $p < 0,05$ ). Comparando proporcionalmente com a quantidade de casos internados, percebemos que ocorreu em 75% dos casos internados por distúrbio endócrino metabólico, mas isso pode ser explicado pelo fato de que todos os pacientes nestes casos utilizavam corticoterapia crônica em altas doses, que sabemos ser causa leucocitose. A porcentagem de desvio a esquerda nestes casos foi mais baixa, de 25%. A leucocitose ocorreu em 48,7% dos casos internados por infecção associada, sendo 28,2% com desvio a esquerda. Nos casos internados por reação hansênica a leucocitose ocorreu em 37,5% sendo 13,6% com desvio a esquerda. Como já esperado nos casos internados por infecção, a leucocitose com desvio a esquerda ocorreu em maior frequência. Nas internações por reação hansênica, a leucocitose isolada com valores entre 20.000 e 30.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> chamou atenção, por ser uma alteração freqüente, diminuída ou normalizada após o controle do episódio reacional. Não podemos esquecer que esses pacientes internados por reação hansênica também utilizavam corticoterapia sistêmica. A leucopenia ocorreu principalmente em 3 casos de reação adversa a droga, 15,8% ( $p < 0,05$ ), correspondendo aos casos de neutropenia febril com aplasia de medula.

As transaminases elevaram mais de 10 vezes o valor normal no caso de hepatite medicamentosa, como já esperada. Um caso de reação tipo eritema polimorfo e de síndrome sulfona, também apresentou elevação nos níveis séricos das transaminases, ( $p < 0,05$ ), talvez podendo representar um sinal de gravidade. A elevação da GGT ocorreu em 5 casos de reação adversa a droga, 5 casos de reação e 1 caso de infecção, o que também pode representar um sinal de gravidade.

Conforme ocorreu em nosso estudo, a verificação das alterações clínicas e laboratoriais relacionados às causas principais de internação hospitalar por hanseníase pode servir de base para futuras pesquisas relacionadas a este assunto. O conhecimento dessas alterações pode ter extrema

importância não só para uma abordagem mais direcionada desses casos, mas para a confecção de protocolos e fluxogramas de atendimento a serem utilizados dentro e fora dos centros de referência em hanseníase.

Três casos de reação adversa à droga evoluíram com óbito, dois por Stevens Johnson e um caso de agranulocitose. Ambas as manifestações foram associadas à ingestão oral da dapsona, e nesses casos os pacientes havia recentemente iniciado a PQT. Destes, 2 pacientes estavam matriculados no ASA.

De 1100 tratados na coorte deste estudo, 13 apresentaram reação adversa grave à PQT, com necessidade de internação hospitalar, e 2 evoluíram com óbito. Além disso, um paciente com distúrbio gastrointestinal também teve êxito letal, totalizando 4 óbitos. Destes 3 tratavam hanseníase no ASA, no período do estudo.

De todos os casos matriculados no ASA, houveram 91 internações de 59 pacientes, e 3 evoluíram com óbito. A incidência de óbito foi de 0,27% do total de tratados. Apesar de segura e bem estabelecida, tanto a terapia com PQT, como outras intercorrências relacionadas à hanseníase podem ter consequências irreversíveis.

Em relação ao estudo do polimorfismo, 04 casos apresentaram mutação na região -308 do TNF- $\alpha$ . Todos apresentaram reação hansênica no desenvolvimento da hanseníase, sendo 02 pacientes internados mais de uma vez por reação grave e outros dois internados por intercorrências associadas, além da reação (infecção e reação adversa à droga). Como foram poucos casos, quatro pacientes que geraram 08 internações, fica difícil tentar generalizar os fatos associados. De qualquer forma este pode ser um esboço para futuras pesquisas no âmbito da imunogenética relacionada à hanseníase e pacientes com manifestações mais complexas, que necessitaram de internação.



## 7. CONCLUSÕES

- a. No período estudado ocorreu 164 internações por hanseníase ou de causas associadas, que correspondeu a 5,37% das hospitalizações. Da mesma forma a internação ocorreu em 8,27% do total de pacientes que estavam sendo acompanhados por hanseníase no período. Estes dados nos mostram que apesar da hanseníase ser considerada uma doença de manejo clínico ambulatorial, tanto suas complicações como intercorrências clínicas são passíveis a internação.
- b. O perfil da população internada foi na grande maioria jovem com idade média de 37,94 anos, do sexo masculino (54,4%), branco e pardo (81,6%), e solteiro (57%). As formas clínicas ao redor do pólo lepromatoso (lepromatoso-lepromatoso e borderline-lepromatoso) foram as que predominaram (75,8%).
- c. O episódio reacional isolado (54,3%) ou associado (26,8%); infecções (24,4%); reação adversa a droga (12,2%); distúrbio endócrino metabólico (4,9%) e distúrbio gastrointestinal (3,7%) foram as principais causas de hospitalização. Dos pacientes internados 152 tiveram alta hospitalar melhorado e quatro foram a óbito. Os óbitos foram relacionados principalmente a reação adversa à droga.
- d. A corticoterapia sistêmica, utilizada em altas doses ou por um período prolongado, estava sendo utilizado em pacientes que manifestaram infecção (50%), distúrbio endócrino metabólico (100%) e gastrointestinal (33,3%) e provavelmente contribuiu como causa de descompensação clínica motivando a internação hospitalar.
- e. Febre, mioartralgia, mal-estar, astenia e edema foram os sinais e sintomas clínicos mais encontrados. Entre as alterações laboratoriais mereceram destaque a anemia relacionada à reação hansênica, infecção e reação adversa à droga; a leucocitose relacionada à reação hansênica e a infecção e a eosinofilia por efeitos adversos a poliquimioterapia.

- f. Dentre os polimorfismos observados na região promotora do TNF- $\alpha$ , dos 23 casos submetidos ao estudo do polimorfismo, todos com sequência GA apresentaram reação hansênica de difícil controle clínico durante o desenvolvimento da hanseníase.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Abel L, Sanchez FO, Oberti J, Thue NV, Hoa LV, Lap VD, Skamene E, Lagrange PH, Schurr E. Susceptibility to leprosy is linked to the human NRAMP1 gene. *J Infect Dis.* 1998; 177:133-45.
2. Ackerman HC, Ribas G, Jallow M, Mott R, Neville M, Sisay-Joof F, Pinder M, Campbell RD, Kwiatkowski DP. Complex haplotypic structure of central MHC region flanking TNF in a West African population. *Genes Immun.* 2003; 4(7):476-86.
3. Andrade, A.R.C., Lehman, L.F., Schreuder, P.A. M., Fuzikawa, P.L., Como conhecer e tratar reações hansênicas, Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais, 2005.
4. Azulay R.D., Azulay D.R.-, *Dermatologia*, 5:72-76, 21:302-312, 4ª edição; Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2006.
5. Barnes PF, Chatarjee D, Breenan PJ, Rea Th, Modlin RI. Tumor necrosis factor production in patients with leprosy. *Infect. Immun.* 1992; 60: 1441-1446.
6. Benzecry AL, Oliveira MLW, Fernandes NC. Hospitalização de pacientes de hanseníase: participação de casos curados pelo esquema PQT/OMS. *Prática hospitalar* 32, 2004.
7. Bouma G, Crusius JB, Oudkerk Pool M, Kolkman JJ, von Blomberg BM, Giphart MJ et al. Secretion of tumour necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha in relation to polymorphisms in the TNF genes and HLA-DR alleles. Relevance for inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol.* 1996; 43(4): 456-63.
8. Brakel WHV, Nicholls PG, Lockwood DNJ, SundarRao PS, Smith WC. A scale to assess the severity of leprosy reactions. *Lepr Rev.* 2007; 78:161-64
9. Bryceson, A., Pfaltzgraff, R.E. Management of reactions. *Medicine in the Tropics.* Leprosy. Churchill Livingstone. Edinburgh 3rd edition, 1990; 127-128.
10. Campell G.A.M., Patrus O.A., Friedman, H., Brant, P.C. Envolvimento Hepático na Reação Hansênica: estudo de vinte casos. *Na Bras Dermatol*, 69(1): 7-14, 1994.
11. Cardoso, C.C., Pereira, A.C., Marques, C.S., Moraes, M.O. Leprosy susceptibility: genetic variations regulate innate and adaptative immunity, and disease outcome. *Future Microbiol.* 6(5): 533-549, 2011.
12. Cardoso, C.C., Martinez, A. N., Guimarães, P.E.M., Mendes, C.T., Pacheco, A. G., Oliveira, R.B., Teles, R.M.B., Illarramendi, X., Samapiao, E.P., Sarno, E.N., Dias-Neto, E., Moraes, N.O.,

Ninjurin 1 asp 110ala single nucleotide polymorphism is associated with protection in leprosy nerve damage. *Journal of Neuroimmunology*, 190:131-138, 2007.

13. Chhetia R., Mishra, M. Dapsone-induced agranulocytosis in a patient of leprosy, *Indian J Dermatol Leprol* 72(6): 456-57, 2006.
14. Fleury R.N., Pernambuco J.C.A., Opromolla E.D.V.A., Reação Dimorfa com comprometimento ósseo da extremidade superior em paciente com endocardite bacteriana. *Hansen Int* 3(2), 1978.
15. Foss, N.T. Aspectos Imunológicos da Hanseníase, *Medicina, Ribeirão Preto*, 30: 335-339, 1997.
16. Gallo MEN, Nery JAC, Garcia CC. Intercorrências pelas drogas utilizadas nos esquemas poliquimioterápicos em hanseníase. *Hansen. Int.* 1995;20(2): 46-50.
17. Goulart, I.B., Penna, G.O., Cunha, G. Imunopatologia da Hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*, *Rev Soc Bras Med Tropical* 35:365-375, 2002.
18. Goulart I.M.B., Arbex, G.L., Carneiro, M.H., Rodrigues, M.S., Gadia, R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, *Rev Soc Bras Med Tropical*, 35(5): 453-460, 2002.
19. Governo do Estado do Rio de Janeiro, Secretaria Estadual de Saúde, Subsecretaria de Atenção à Saúde, Superintendência de Assistência Farmacêutica e Insumos estratégicos: Nota Técnica 09/11: Talidomida, 2011.
20. Guimarães C. Perspectivas da participação dos hospitais na assistência aos doentes de hanseníase. *Rev.Saúde públ.*, São Paulo, 1975; 9:401-7.
21. Kaur, G., Girdhar, B. K., Girdhar, A., Malavivya, G.N., Mukherjee, A., Sengupta, U., Desikan, K.V. A clinical immunological and histological study of neuritic leprosy patients. *Int J Lepr.* 1991; 59:385-391.
22. Leta, G C., Simas, M.E.P.A.S., Gomes, M.K. Síndrome de hipersensibilidade à dapsona: revisão sistemática dos critérios diagnósticos. *Hansen Int.* 1993; 28:79-84
23. Menezes VM, Salles AM, Illarramendi X, Miranda A, Moragado MG, Galhardo MCG, Sarno EN, Nery JAC. Leprosy reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series of a Brazilian cohort. *Wolters Kluwer Health, Reseach Letters.* 2009; 641-643.
24. Ministério da Saúde. Guia para o controle de Hanseníase, 2002.
25. Ministério da Saúde: Nota Técnica nº 10.2007, Indicadores do Monitoramento do Comportamento da Hanseníase no Brasil, Programa Nacional do Controle da Hanseníase, 2007.

26. Ministério da Saúde: Vigilância em Saúde: situação epidemiológica da hanseníase no Brasil. Secretaria de Vigilância em saúde, 2008.
27. Ministério da Saúde: Dados SINAN disponíveis em 31 de julho de 2010, site oficial do Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2010.
28. Ministério da Saúde: Portaria nº 3.125 de 07 de outubro de 2010, Diretrizes para Vigilância, atenção e Controle da Hanseníase, 2010.
29. Ministério da Saúde: Guia de procedimentos técnicos: Baciloscopia em hanseníase, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2010.
30. Ministério da Saúde: Orientações para uso: corticóides em hanseníase, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2010.
31. Monteiro HL, Gonçalves A, Opromolla D V A, Padovani C R, Gonçalves NNS, Monteiro MLTM. Saúde Coletiva/ Atividade Física e o padrão epidemiológico de transição: A Hanseníase como modelo. *Interciência*, 1995; 20(2):93-100
32. Naafs, B. Bangkok Workshop on Leprosy Research. Treatment of reactions and nerve damage. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1996; 64:21-8.
33. Nakayama, E.E., Ura, S., Negrão, R.F., Soares, V.A., Almeida, D.B., Franco, M: Lesões renais em hanseníase, *J.Bras Nefrol*. 17(3): 148-157, 1995.
34. Nery, JAC. Reação na Hanseníase: Uma descrição epidemiológica. Tese, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 1995.
35. Nery, J.A.C., Vieira, L.M.M., de Matos, A.J., Galo, M.E.N., Sarno, E.N. Reactional states in multibacillary hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev. Inst. Med. Trop* 1998; 40(6):363-70.
36. Nery, JAC, Sales AM, Illarramendi X, Duppre NC, Jardim MR, Machado AM. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais. Uma abordagem prática: Artigo de Revisão. *Na Brás Dermatol*, 2006; 81 (1) 367-75.
37. Nery JAC, Schreuder PAM, Mattos PCT, Mendonça LV, Tardi RT, Mello SD, Azulay RD, Lehman LF, Naafs B. Hansen's disease in a general hospital: uncommon presentations and delay in diagnosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2009; (2)150-156.
38. Oliveira M.L.W. Cura da Hanseníase: Magnitude das recidivas no Brasil – estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos fatores de risco. Tese, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1996.

39. Prabhajulkar, A.B. Patterns of Indoor Admissions of Leprosy Patients in Pre-MDT and Post-MDT Era and a Role for Leprosy Referral Hospital in Leprosy Integration Programme. *Indian J Lepr.* 69:159-167, 1997.
40. Ramesh, M., Bhat, K., Radhakrishnan, K. A case report of fatal dapsone-induced agranulocytosis in an Indian mid-borderline leprosy patient. *Lepr Rev.* 2003; 74:167-170.
41. Ribeiro, S.L.E., Guedes, E.L., Pereira, H.L.A, Souza, L.S.. Manifestações sistêmicas e ulcerações cutâneas da hanseníase: diagnóstico diferencial com outras doenças reumáticas. *Ver Bras Reumatol.* 49: 623-9, 2009.
42. Ridley D.S., Jopling W.H. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int. J. Other Mycobact Dis* 1996; 34:255-273.
43. Rojas I.X., Relação do polimorfismo dos genes de TNF- $\alpha$  com a susceptibilidade e recorrência de episódios reacionais na hanseníase. Projeto de Pesquisa financiado Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro, 2002-2006.
44. Sales, A.M., De Sá, R.P., Jardim, M.M., Machado, A.M., Nery, J.A.C. Importância do Reconhecimento Clínico da Hanseníase. *Jorn Bras Med.* 2004; 87:41-50.
45. Sampaio, E.P., Moraes, M.O., Nery, J.A.C., Santos, A.R., Matos, H.C., Sarno, E.N. Pentoxofiline decrease in vivo and in vitro tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) production in lepromatous leprosy patients with erythema nodosum leprosum (ENL). *Clin Exp Immunol.* 1998; 111:300-308.
46. Santos AR, Almeida AS, Suffys PN, Moraes MO, Mattos HJ, Nery JAC, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism (TNF2) seems to protect against development of severe forms of leprosy in a pilot study in Brazilian patients. *Int. J. Lepr.* 2000; 68:325-27.
47. Santos, S.N.M.B., Araújo, M.G., Patrus, O.A., Aguiar, C. R. Trombocitopenia associada ao uso de sulfona? *Na bras Dermatol*, 69(6): 513-515, 1994.
48. Scott J, Gilchrist L, Lee-Jr, TN. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Therapy*; 2007; 20:187-2005
49. Soares CGM. Hanseníase no Estado do Pará: Perfil Epidemiológico da população que demanda internação por reação hansênica. *Dissertação Mestrado*, 2001.
50. Souza, C.S. Hanseníase: Formas Clínicas e Diagnóstico Diferencial. *Medicina*, Ribeirão Preto, 30: 325-334, 1997.
51. Talhari S, Neves RG, Penna GO, Oliveira MLV. Hanseníase I. *Manaus*,2006; 15-216.

52. Ura, S. Diório, S.M., Carreira, B.G., Trino, L.M., Lauris, J.R., Fleury, R.N., Barravieira, B. Estudo terapêutico comparando a associação de rifampicina, ofloxacina e minociclina com a associação rifampicina, clofazimina e dapsona em pacientes multibacilar. *Hansenol Int (Online)* 32(1), 2007.

## ANEXO 1



Ministério da Saúde  
 FIOCRUZ  
 Fundação Oswaldo Cruz  
 Instituto Pesquisa Clínica Evandro Chagas  
 Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Nºregistro: \_\_\_\_\_ nome: \_\_\_\_\_  
 idade: \_\_\_\_\_ sexo: m ( ) f ( ) cor: negro ( ) não negro ( )  
 município \_\_\_\_\_ estado civil: \_\_\_\_\_ natural: \_\_\_\_\_ profissão: \_\_\_\_\_  
 data admissão: \_\_\_\_\_ data saída: \_\_\_\_\_ dias internação: \_\_\_\_\_ 1ª admissão ( )  
 readmissão ( ) nº internações: \_\_\_\_\_ diag. Inicial \_\_\_\_\_ diag. Final: \_\_\_\_\_  
 saída: alta ( ) transferência ( ) óbito ( ) evasão ( ) curado ( ) melhorado ( ) piorado ( ) a pedido ( )  
 Hanseníase: ( ) MB ( ) PB MB: V ( ) D ( ) PQT: em uso ( ) antes uso ( ) após uso ( ) tipo PQT: MB ( )  
 PB ( ) Alternativo ( ) dose \_\_\_\_\_  
 Reação Hansênica: ENH ( ) Eritema polimorfo ( ) Reação Reversa ( ) Neurite isolada ( )  
 episódio: primeiro ( ) 2-6 ( ) mais de 6 ( ) desconhecido ( )  
 Episódio reacional: isolado ( ) reação e eventos associados ( ) eventos secundários ( ) Qual \_\_\_\_\_  
 sintomas gerais: febre ( ) mal-estar ( ) astenia ( ) náuseas/vômitos ( ) diarreia ( ) mioartralgia ( )  
 linfonodomegalia ( ) edema localizado ( ) anasarca ( ) perda de peso ( ) inapetência ( ) icterícia ( ) palidez  
 ( ) cefaléia ( ) ausente ( ) outros ( ) \_\_\_\_\_  
 Medicação em uso: talidomida ( ) prednisona ( ) clofazimina ( ) minociclina ( ) Ofloxacina ( ) PQT ( )  
 pulsoterapia ( ) AINES ( ) outros \_\_\_\_\_  
 Alterações admissão: respiratória ( ) pressão arterial ( ) frequência cardíaca ( ) febre ( ) cardiovascular ( )  
 gastrointestinal ( ) trato urinário ( ) esplenomegalia ( ) hepatomegalia ( ) desidratação ( ) orientação ( )  
 chocado ( ) outros ( ) \_\_\_\_\_  
 Alterações laboratoriais: série vermelha ( ) \_\_\_\_\_ série branca ( ) \_\_\_\_\_ plaquetas ( ) \_\_\_\_\_  
 glicemia ( ) \_\_\_\_\_ uréia ( ) creatinina ( ) transaminases ( ) GGT ( ) VHS ( ) dislipidemia ( ) eosinofilia  
 ( ) eletrólitos ( ) fosfatase alcalina ( ) bilirrubinas ( ) VHS ( ) Obs: \_\_\_\_\_



Comorbidades: DM ( ) HAS ( ) Doença cardiovascular ( ) Doença respiratória ( ) HIV ( ) Doença Hepática ( ) Doença Renal ( ) Desnutrição ( ) Cushing iatrogênico ( ) BK ( ) distúrbio psiquiátrico ( )

Outras: \_\_\_\_\_controlada( descontrolada ( )

Lesões cutâneas: pápulas( ) máculas ( ) placas ( ) nódulos ( ) ulceração ( ) vasculite ( ) Outras( )

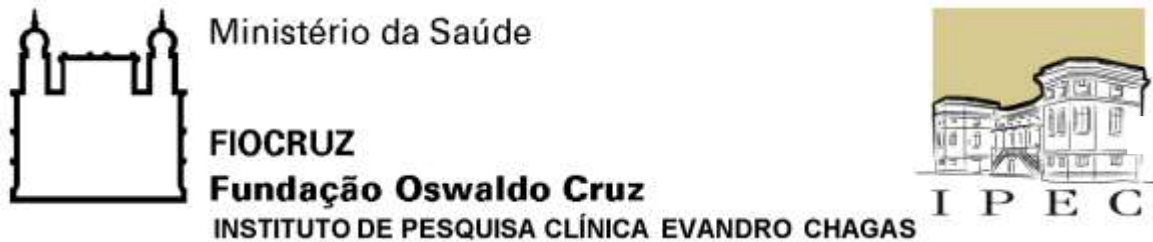
Associada: infecção secundária( ) prurido( ) necrose( ) dor( )

Nervos: dor neural ( ) abscesso nervo ( ) parestesia( ) anestesia ( )

Dose CTC: antiinflamatória ( ) imunossupressora ( ) dose aumentada( ) mantida( ) reduzida( )  
pulsoterapia associada( ) Tempo: menos 30 dias( ) mais 30 dias( ) irregular( ) Diagnóstico definitivo:

\_\_\_\_\_

OBS:Natural : Estado/ Município: Onde reside/ Estado Civil: união estável, solteiro, divorciado, desconhecido / Diagnóstico Inicial e Final: Conforme banco de dados/dose: PQT/ episódio reacional: relatado prontuário na internação / sintomas gerais: descrever outros/ medicações: relativas à Hanseníase/ alterações admissão: descrever outros se existir/série vermelha: anemia, aplasia/série branca: leucocitose com desvio, leucopenia, leucocitose isolada, linfocitose, linfopenia, aplasia/ glicemia: < 60, > 110, > 180, > 300/ obs laboratório: outros valores alterados/ Outras comorbidades: não relacionada anteriormente/ CTC: corticoterapia/dose CTC: antiinflamatória: até 0,5mg/kg/dia, imunossupressora: maior 0,5mg/kg/dia/ dose: durante internação/ PQT: poliquimioterapia/ Diagnóstico definitivo: referido prontuário

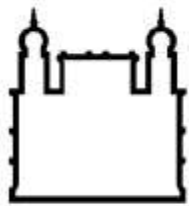
**ANEXO 2****TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE**

Eu, Thaís Felix Leitão Rosa Dresch, aluna do mestrado, com projeto de pesquisa intitulado “Avaliação das causas de hospitalização de pacientes com hanseníase e identificação dos fatores associados.”, me comprometo em manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a responsabilidade dos coordenadores do projeto.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Thaís Felix Leitão Rosa Dresch



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS



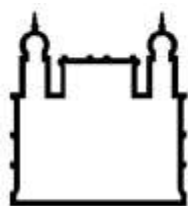
## TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, Maria Clara Gutierrez Galhardo, coordenadora do projeto de pesquisa intitulado “Avaliação das causas de hospitalização de pacientes com hanseníase e identificação dos fatores associados”, me comprometo em manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

As identidades dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidas em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Maria Clara Gutierrez Galhardo



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

**INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS**



## TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, Euzenir Nunes Sarno, coordenadora do projeto de pesquisa intitulado “Avaliação das causas de hospitalização de pacientes com hanseníase e identificação dos fatores associados”, me comprometo em manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

As identidades dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidas em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Euzenir Nunes Sarno

# ANEXO



## Comitê de Ética em Pesquisa

### PARECER CONSUBSTANCIADO – 021/2010

Protocolo 0016.0.009.000-10

#### 1. Identificação:

**Título do Projeto:** "Avaliação das causas de hospitalização de pacientes com Hanseníase".  
**Pesquisador Responsável:** Maria Clara Gutierrez Galhardo.  
**Mestranda:** Thaís Félix Leitão Rosa Dresch.  
**Instituição Responsável:** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ.  
**Data de Apresentação ao CEP:** 23/03/2010.

#### 2. Sumário:

Visa a avaliar as causas de hospitalização de pacientes com hanseníase, no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, no período de 2000 a 2010, identificando os fatores clínicos, epidemiológicos e laboratoriais relacionados à gravidade do quadro que motivaram as internações e a associação imunogenética. A análise retrospectiva será feita através da revisão dos prontuários de pacientes provenientes do ambulatório de hanseníase (Ambulatório Souza Araújo), tratados, em tratamento ou diagnosticados, com descrição dos fatores que justificaram a internação e associação de haplótipos nos casos internados por reação hansênica. Existe uma estimativa de 170 registros de internação. Dentre os motivos de internação hospitalar, as causas observadas serão definidas para as análises dos dados separadamente conforme justificativa da internação: reação hansênica, efeito colateral da poliquimioterapia específica, relacionada à corticoterapia crônica, outras causas não relacionadas à morbidade gerada pela hanseníase diretamente.

#### 3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).

Projeto com delineamento adequado. Em substituição ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi apresentado um Termo de Compromisso em relação ao sigilo, à confidencialidade e à privacidade das informações e à divulgação dos resultados. A realização deste projeto não terá custos significativos.

#### 4. Diligências:

Não houve.

#### 5. Parecer: APROVADO.

Data da Reunião: 12 de abril de 2010.

Assinatura do Coordenador:

Dr.ª Léa Camillo-Coura  
Coordenadora do Comitê  
de Ética em Pesquisa  
IPEC / FIOCRUZ