

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
DOUGLAS EULÁLIO ANTUNES

**Caracterização Clínica, Epidemiológica e Laboratorial das Reações Hansênicas
Durante e Após Poliquimioterapia: análise de potenciais fatores preditivos**

Uberlândia

2012

DOUGLAS EULÁLIO ANTUNES

**Caracterização Clínica, Epidemiológica e Laboratorial das Reações Hansênicas
Durante e Após Poliquimioterapia: análise de potenciais fatores preditivos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Isabela Maria Bernardes Goulart

Uberlândia

2012

DOUGLAS EULÁLIO ANTUNES

**Caracterização Clínica, Epidemiológica e Laboratorial das Reações Hansênicas
Durante e Após Poliquimioterapia: análise de potenciais fatores preditivos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Isabela Maria Bernardes Goulart

Uberlândia, 06 de julho de 2012

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a. Norma Tiraboschi Foss – FMRP/USP

Prof. Dr. Claudio Vieira da Silva – ICBIM/UFU

Prof.^a Dr.^a. Janaína Lobato – ICBIM/UFU

Prof.^a Dr.^a. Isabela Maria Bernardes Goulart – FAMED/UFU

“Trabalho incessante, análise, reflexão, escrever muito,
autopunição infinita, esse é o meu segredo”

(Johann Sebastian Bach)

“Feliz aquele que transfere o que sabe e
aprende o que ensina”

(Cora Coralina)

“Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, pois
cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra. Cada
pessoa que passa em nossa vida passa sozinha, e não nos
deixa só, porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho
de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova
de que as pessoas não se encontram por acaso”

(Charles Chaplin)

DEDICATÓRIA

Dedico a minha mãe Diolina de Sousa Alves,
ao meu pai João Eulálio Alves “In Memoriam”
e as minhas queridas irmãs Simone,
Francilane, Giordana e Lália pelo carinho e
apoio nos estudos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer em primeiro lugar a Deus por este momento tão esperado em minha vida, e pelas oportunidades nunca limitadas pelo cansaço, aos meus familiares, minha mãe Diolina de Sousa Alves, ao meu pai João Eulálio Alves “In Memoriam”, minhas irmãs Lália Sousa Alves, Giordana Eulália Alves, Francilane Eulália de Sousa e Simone Eulália Alves que sempre estiveram presentes na minha vida, me auxiliando, me dando suporte afetivo e permitiram que um dos meus sonhos se tornasse realidade.

Não posso polpar agradecimentos aos meus amigos que compreenderam minhas ausências em alguns momentos, a eles minha gratidão, o meu muito obrigado pelo reconhecimento que eles me deram e pelos momentos agradáveis de boas conversas.

Gostaria também de oferecer o meu muito obrigado àqueles que passaram bem rápido em minha vida, mas que me deram de forma direta ou indireta um grande apoio moral são eles amigos, colegas e professores do ensino fundamental e médio, muitos deles ainda presentes na minha vida, outros ausentes, porém sempre lembrados em minha memória e que por via do destino sempre os reencontro de maneira breve.

Profissionalmente gostaria de destacar algumas pessoas:

À Prof.^a Dr.^a. Isabela Maria Bernardes Goulart, pela transmissão do conhecimento, pela paciência, tolerância, compreensão e pela oportunidade, que desde o primeiro contato sempre me recebeu muito bem sendo uma das concretizadoras deste sonho.

À Gabriela Porto Ferreira pelo enorme auxílio na cansativa tarefa de coleta dos dados em prontuários.

À toda equipe do CREDESH, Dr.^a. Maria Aparecida, Dr. Adeilson, Enfermeira Dulcinea, Enfermeiro Juliano; fisioterapeutas Juliana, Vanessa e Andréia; Farmacêutica Janaína; Psicóloga Marília; Assistentes Sociais Bruna, Fernanda, Lidiane, Pollyana, Andréia; Técnico Ortesista Agamenon; aos Técnicos de Enfermagem Olinda, Rosemary, Deyse, Nara, Raffaella, Lucivania, Cláudia, Mirian, Sueli; ao pessoal da Administração Maria Cristina, Josiela, Daniel, Laísa; equipe do laboratório Tiago, Érika e Lorena.

Aos amigos da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, em especial, Ana Carolina e Sergio Araújo pelo auxílio em todos os momentos.

Aos professores que me auxiliaram na Pós-Graduação, Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Prof.^a Dr.^a. Nívea Macedo e Prof.^a Dr.^a. Janaína Lobato.

Agradecer aos pacientes que colaboraram de forma indireta neste trabalho e propiciaram mais um importante avanço no conhecimento científico.

RESUMO

Antunes, D. E. Caracterização Clínica, Epidemiológica e Laboratorial das Reações Hansênicas Durante e Após Poliquimioterapia: análise de potenciais fatores preditivos. [Dissertação]. Uberlândia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia; 2012.

A hanseníase, doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, ainda persiste como um problema de saúde pública no Brasil devido ao seu alto potencial de causar incapacidades físicas desencadeadas principalmente por reações hansênicas que podem ocorrer antes, durante e ou após a poliquimioterapia. O objetivo desse trabalho foi caracterizar as reações hansênicas no seu aspecto clínico, epidemiológico e laboratorial em pacientes diagnosticados no período de 2002 a 2009 em um Centro de Referência Nacional. Neste estudo observacional do tipo transversal utilizou-se fonte de dados secundárias, no qual foram avaliados 440 casos, com predomínio no grupo reacional da classificação operacional MB 80,5% (202/251), da forma clínica DT 33,9% (85/251), gênero masculino 68,5% (172/251), grupo étnico branco 53,4% (134/251) e faixa etária de 40 a 59 anos 52,2% (131/251). Do total de casos, 57% (251/440) apresentaram reações hansênicas, 47,9% (211/440) durante o tratamento e 35,9% (158/440) após a alta. O tipo de reação mais prevalente foi a do tipo 1 com 64,5% (136/211) durante o tratamento, sendo que 73,5% (155/211) dos episódios reacionais ocorreram nos primeiros 3 meses, com média de 1,6 episódios por paciente; e 63,9% (101/158) com reação após alta, que em 91,1% dos surtos reacionais ocorreram até 15 meses o período citado, cuja média de reação por paciente foi de 1,9. Baciloscopia do esfregaço dérmico (OR: 6,39; $p < 0,001$) e sorologia ELISA anti-PGL-1 (OR: 4,77; $p < 0,001$) positivos no diagnóstico, presença de leucocitose (OR: 9,97; $p < 0,001$), plaquetopenia (OR: 5,72; $p < 0,001$) e desidrogenase láctica elevada (OR: 2,38; $p = 0,001$) foram fatores preditivos para surgimento de ambas as reações (Tipo 1 e Tipo 2) durante o tratamento, havendo ainda uma correlação positiva entre a quantidade de reações desse período com o índice baciloscópico (IB) $\geq 2,3$ ($r = 0,217$; $p = 0,0019$) e valores do índice ELISA anti-PGL-1 $\geq 2,8$ ($r = 0,248$; $p = 0,0007$). Para a ocorrência de reação após alta, a positividade da baciloscopia (OR: 8,47; $p < 0,001$) e da PCR para detecção de DNA de *M. leprae* (OR: 6,46; $p < 0,001$) do esfregaço dérmico na alta, anemia (OR: 2,36; $p = 0,013$), leucocitose (OR: 4,14; $p = 0,007$), plaquetopenia (OR: 3,70; $p = 0,008$) foram os achados relacionados como potenciais marcadores de ambas as reações hansênicas nesse período. Este estudo epidemiológico identificou fatores preditivos clínicos e laboratoriais relacionados à ocorrência de reações hansênicas durante e após tratamento e caracterizou grupos alvo para intervenções visando melhorias na prevenção, monitoramento e tratamento oportuno para evitar danos neurológicos e consequentemente, incapacidades físicas, que tem mantido o estigma relacionado à hanseníase.

Palavras-chave: Hanseníase. Reações Hansênicas. Fatores Preditivos.

ABSTRACT

ANTUNES, D. E. Characterization Clinical, Epidemiological and Laboratory of leprosy reactions during and after Multidrug therapy: analysis of potential predictors. [Dissertação]. Uberlândia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia; 2012.

Leprosy, a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, still persists as a public health problem in Brazil due to its high potential to cause physical disabilities triggered mainly by leprosy reactions that can occur before, during and or after multidrug therapy. The aim of this study was to characterize the leprosy reactions in its clinical aspect, epidemiological and laboratory in patients diagnosed from 2002 to 2009, a National Reference Center. In this cross-sectional observational study, we used secondary data source, which evaluated 440 cases, with predominance in the reaction of the operational classification MB 80.5% (202/251) of the clinical DT 33.9% (85 / 251), male 68.5% (172/251), Caucasians 53.4% (134/251) and aged 40 to 59 years 52.2% (131/251). Of the total cases, 57% (251/440) had leprosy reactions, 47.9% (211/440) during treatment and 35.9% (158/440) after discharge. The type of reaction was the most prevalent type 1 with 64.5% (136/211) during treatment, and 73.5% (155/211) of reactional episodes occurred in the first three months, averaging 1.6 episodes per patient and 63.9% (101/158) with post treatment reaction, which in 91.1% of leprosy reactions occurred within 15 months the period mentioned, whose average response was 1.9 per patient. Dermal smear (OR: 6.39, $p < 0.001$) and ELISA serology anti-PGL-1 (OR: 4.77, $p < 0.001$) positive at diagnosis, presence of leukocytosis (OR: 9.97, $p < 0.001$), thrombocytopenia (OR: 5.72, $p < 0.001$) and elevated serum lactate dehydrogenase (OR: 2.38, $p = 0.001$) were predictive factors for the emergence of both reactions (Type 1 and Type 2) during treatment, and there was a positive correlation between the number of reactions that period with the bacterial index (BI) ≥ 2.3 ($r = 0.217$, $p = 0.0019$) and index values ELISA anti-PGL-1 ≥ 2.8 ($r = 0.248$, $p = 0.0007$). For the occurrence of post treatment reaction, a positive smear (OR: 8.47, $p < 0.001$) and PCR for detection of DNA of *M. leprae* (OR: 6.46, $p < 0.001$) in the upper dermal smear, anemia (OR: 2.36, $p = 0.013$), leukocytosis (OR: 4.14, $p = 0.007$), thrombocytopenia (OR: 3.70, $p = 0.008$) were the findings related to potential markers of both leprosy reactions during this period. This epidemiological study identified clinical and laboratory predictors related to the occurrence of leprosy reactions during and after treatment and characterized target groups for interventions to improvements in prevention, monitoring and timely treatment to prevent neurological damage and, consequently, physical disabilities, which has been related stigma to leprosy.

Keywords: Leprosy. Leprosy reactions. Predictors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Classificação de Madri – 1953.	19
FIGURA 2 – Classificação de Ridley e Jopling – 1966.....	19
FOTOGRAFIA 1 – Paciente com lesão em reação do tipo 1 atendido no CREDESH/HC/FAMED/UFU.....	23
FOTOGRAFIA 2 – Paciente com lesão em reação do tipo 2 – ENH atendido no CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.....	24
FOTOGRAFIA 3 – Manifestações clínicas da reação tipo 1 de paciente atendido no CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.....	25
FOTOGRAFIA 4 – Lesão reacional do tipo Eritema Necrotizante de paciente atendido no CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.....	25
FOTOGRAFIA 5 – Paciente com pés reacionais – Manifestação da reação tipo 2 atendido CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.....	26
FOTOGRAFIA 6 – Lesão em estado reacional do tipo Eritema Polimorfo. CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.....	27
FOTOGRAFIA 7 – Reação de Mitsuda em paciente atendido no CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.....	31
FIGURA 3 – Resposta imunológica na hanseníase.	32
GRÁFICO 1 – Correlação entre a quantidade de episódios reacionais durante o tratamento versus índice baciloscópico do diagnóstico com Reta de Regressão linear. Teste de correlação não paramétrico de <i>Spearman</i> : $r = 0,2171$; $p = 0,0019$	63

GRÁFICO 2 – Correlação entre a quantidade de episódios reacionais durante o tratamento versus Sorologia Elisa anti-PGL-1 com Reta de Regressão linear. Teste de correlação não paramétrico de *Spearman*: $r = 0,2482$; $p = 0,0007$64

GRÁFICO 3 – Correlação entre a quantidade de episódios reacionais durante o tratamento versus Teste de Mitsuda do diagnóstico com Reta de Regressão linear. Teste de correlação não paramétrico de *Spearman*: $r = - 0,2153$; $p = 0,0132$65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequências das variáveis epidemiológicas e clínicas dos pacientes reacionais e não reacionais pelo método da regressão logística, Uberlândia, MG - Brasil, 2002 - 2009.	54
Tabela 2 – Distribuição de casos por forma clínica e porcentagem de ocorrência de reações hansênicas em cada grupo clínico. Uberlândia, MG - Brasil, 2002 - 2009.	55
Tabela 3 – Distribuição de frequências das variáveis epidemiológicas e clínicas dos pacientes reacionais durante o tratamento e após a alta. Uberlândia, MG - Brasil, 2002 - 2009.	56
Tabela 4 – Distribuição de frequências dos pacientes reacionais durante e após o tratamento poliquimioterápico segundo forma clínica e tipo de reação, Uberlândia, MG - Brasil, 2002 - 2009.	57
Tabela 5 – Distribuição de frequências do período de ocorrência do primeiro episódio reacional durante e após o tratamento poliquimioterápico segundo forma clínica. Uberlândia, MG - Brasil, 2002 – 2009.	58
Tabela 6 – Distribuição da quantidade de episódios reacionais durante o tratamento e após o tratamento conforme forma clínica, Uberlândia, MG - Brasil, 2002 - 2009.	59
Tabela 7 – Distribuição dos resultados de exames qualitativos do diagnóstico e valores do <i>odds ratio</i> , conforme situação clínica de pacientes reacionais e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.	60
Tabela 8 – Distribuição dos resultados de exames qualitativos do diagnóstico e valores do <i>odds ratio</i> , conforme situação clínica de pacientes com reação durante tratamento e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.	61

Tabela 9 – Distribuição dos resultados de exames qualitativos da alta e valores do <i>odds ratio</i> , conforme situação clínica reação após alta e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.	62
Tabela 10 – Comparação de médias do índice baciloscópico e sorologia Elisa anti-PGL-1 do diagnóstico entre pacientes reacionais e não reacionais. Uberlândia, MG – Brasil, 2002 - 2009.	66
Tabela 11 – Comparação de médias do índice baciloscópico e do índice Elisa da sorologia anti-PGL-1 do diagnóstico entre pacientes reacionais durante o tratamento e não reacionais. Uberlândia, MG – Brasil, 2002 - 2009.	67
Tabela 12 – Comparação de médias do índice baciloscópico e do índice ELISA da sorologia anti-PGL-1 da alta entre pacientes reacionais após tratamento e não reacionais. Uberlândia, MG – Brasil, 2002 - 2009.	67
Tabela 13 – Distribuição dos resultados de exames laboratoriais do diagnóstico e valores do <i>odds ratio</i> , conforme situação clínica reacionais e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.	69
Tabela 14 – Distribuição dos resultados de exames laboratoriais do diagnóstico e valores do <i>odds ratio</i> , conforme situação clínica reação durante tratamento e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.	71
Tabela 15 – Distribuição dos resultados de exames laboratoriais da alta e valores do <i>odds ratio</i> , conforme situação clínica reação após alta e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.c – antes de Cristo

ALT – alanina aminotransferase

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AST – aspartato aminotransferase

ATP – Adenosina Trifosfato

BAAR – Bacilo Álcool Ácido Resistente

CD – Cotovelo Direito

CE – Cotovelo Esquerdo

CREDESH – Centro de Referencia Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase

DD – Dimorfo-Dimorfo

DL – Desidrogenase Láctica

DL¹ – Isoenzima 1 da Desidrogenase Láctica

DL² – Isoenzima 2 da Desidrogenase Láctica

DL³ – Isoenzima 3 da Desidrogenase Láctica

DL⁴ – Isoenzima 4 da Desidrogenase Láctica

DL⁵ – Isoenzima 5 da Desidrogenase Láctica

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

DST/AIDS – Doenças Sexualmente Transmissíveis / Síndrome da Imunodeficiência

Adquirida

DT – Dimorfo-Tuberculoide

DV – Dimorfo-Virchowiano

ELISA – Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

ENH – Eritema Nodoso Hansênico

EP – Eritema Polimorfo

FDA – Food and Drug Administration

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

HI – Hanseníase Indeterminada

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HLA-D – Receptor de Antígeno Leucocitário Humano

IB – Índice Baciloscópico

IE – Índice ELISA

IFN- γ – Interferon Gama

IL 10 – Interleucina 10

IL 8 – Interleucina 8

IL-2 – Interleucina 2

IL-4 – Interleucina 2

IL-5 – Interleucina 5

IL-6 – Interleucina 6

iNOS – Enzima Óxido Nítrico Sintase Induzível

JD – Joelho Direito

JE – Joelho Esquerdo

LD – Lóbulo Direito

LE – Lóbulo Esquerdo

LH – Hormônio Luteinizante

M. leprae – *Mycobacterium leprae*

mg – miligrama

mm – milímetro

NK – Natural Killer

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

PGL-I – Glicolipídio Fenólico - 1

PQT – Poliquimioterapia

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RNA – Ácido Ribonucleico

RNI – Reativos Intermediários do Nitrogênio

ROI – Reativos Intermediários do Oxigênio

RR – Reação Reversa

SVS/MS – Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde

T – Tuberculoide

T CD 4⁺ – Células T CD 4⁺

T CD 8⁺ – Células T CD 8⁺

TGF-β – Fator Transformador de Crescimento Beta

TGO – Transaminase Glutâmico-Pirúvica

TGP – Transaminase Glutâmico-Oxalacética

TH 1 – Células T auxiliares do tipo 1

TH 2 – Células T auxiliares do tipo 2

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TNF-α – Fator de Necrose Tumoral alfa

TNF-β – Fator de Necrose Tumoral Beta

TRL – Toll-like Receptor

TSH – Hormônio Tireoestimulante

TVP – Trombose Venosa Profunda

V – Virchowiana (Virchowiano)

Vsp – Virchowiana subpolar

WER – Weekly Epidemiological Record

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.	17
1.1	REAÇÕES HANSÊNICAS.	22
1.1.1	Definições e manifestações clínicas das reações.	23
1.1.2	Epidemiologia e fatores de risco.	27
1.1.3	Imunologia na hanseníase.	30
1.1.4	Tratamento medicamentoso dos estados reacionais.	33
2	JUSTIFICATIVA.	40
3	OBJETIVOS.	41
3.1	OBJETIVO GERAL.	42
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	42
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.	43
4.1	TIPO E LOCAL DO ESTUDO.	44
4.2	ASPECTOS ÉTICOS.	44
4.3	CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA AMOSTRA.	44
4.3.1	Critérios de definição das reações hansênicas.	45
4.3.2	Método de quantificação das reações.	46
4.4	VARIÁVEIS ANALISADAS NA COLETA DE DADOS.	48
4.4.1	Classificação clínica.	48
4.4.2	Classificação operacional.	48
4.4.3	Índice baciloscópico.	49
4.4.4	Elisa anti PGL-1.	49
4.4.5	Exames laboratoriais.	50
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.	51
5	RESULTADOS.	53
6	DISCUSSÃO.	75
7	CONCLUSÕES.	88
	REFERÊNCIAS.	90
	ANEXO A – Parecer 449/10 do Comitê de Ética em Pesquisa.	100
	ANEXO B – Ficha de Coleta de Dados Secundários .	101

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase, moléstia com descrições originárias da África e Índia datadas de 600 anos a.c, teve esta nova nomenclatura após a descoberta do agente etiológico por Gerhard Henrick Armauer Hansen, em 1874, na cidade de Bergen na Noruega, pois, na antiguidade essa doença era classificada como “lepra”, que significa desonra, vergonha ou desgraça, segundo a Septuaginta, tradução grega da bíblia hebraica (OGUSKU, 1995).

Após a descoberta do agente causal, ficou evidenciada que, a hanseníase é uma doença infecciosa crônica granulomatosa causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M.leprae*), um bacilo álcool ácido resistente, com predileção principal pelos nervos periféricos e, ocasionalmente, a outros órgãos, cujo canal de transmissão ocorre por meio das vias aéreas superiores de pacientes bacilíferos não tratados com a poliquioterapia para hanseníase (GOMES; FRADE; FOSS, 2007). Em estudo recente realizado por Martinez e colaboradores (2011), mostraram-se evidências de que a mucosa oral pode ser um local secundário de transmissão do *M.leprae*, após investigar a presença do DNA do bacilo em “swab bucal” de 334 pacientes portadores de hanseníase e de 1288 contatos intradomiciliares, por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), cuja positividade, para pacientes e contatos foi de 18,26% e 6,83%, respectivamente. Há também relatos na literatura de portadores sadios na população (situação que pode perpetuar a transmissão da doença), este fato está sendo questionado por estudos que utilizam a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) necessitando, portanto, de outras averiguações, pois o risco de adoecimento ainda não está confirmado (VISSCHEDIJK et al., 2000).

Com um período de incubação de 2 a 7 anos, considera-se o homem como o único reservatório natural do bacilo, porém existem relatos na literatura de que macacos e principalmente, tatus sejam animais naturalmente infectados, sendo considerado por médicos no hemisfério norte como fator de risco o contato com esse animal (DEPS; SANTOS; TOMIMORI-YAMASHITA, 2002).

No ano de 2010 foram notificados 228.474 casos novos de hanseníase no mundo, cuja maior concentração de indivíduos acometidos pela moléstia encontra-se no sudeste asiático e algumas regiões das Américas, destacando-se Índia e Brasil, com atributos de primeiro e segundo lugar no planeta de casos novos da doença, respectivamente (WER, 2011).

A meta preconizada pela Organização Mundial de Saúde, para eliminação da hanseníase, é de menos de um caso para cada dez mil habitantes, e o Brasil, no ano de

2007, apresentou um coeficiente de 2,10 casos para cada dez mil habitantes, decrescendo em 2010 para 1,82 casos para cada dez mil habitantes (MELÃO et al., 2011) (BRASIL, 2010).

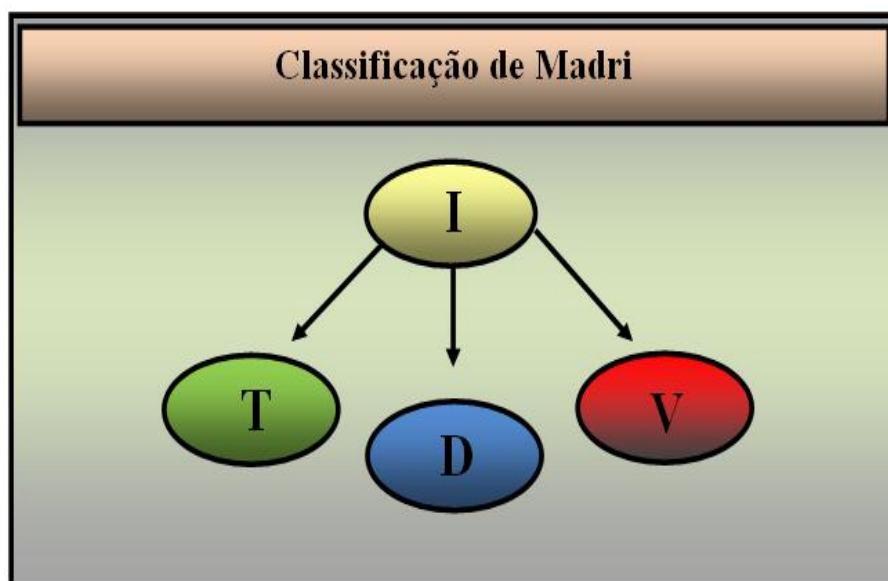
Conforme dados da Organização Mundial de Saúde, em 2010, no Brasil, foram detectados 34.894 casos novos de hanseníase, mesmo com o declínio da incidência anual desta morbidade desde o ano de 2004.

O coeficiente de detecção dos casos novos de hanseníase, no Brasil, no ano de 2010, divididos por estados da federação demonstra Mato Grosso, Tocantins e Maranhão como os três primeiros em valores quantitativos de incidência da moléstia, com respectivamente 81,64; 77,92 e 60,46 casos para cada 100.000 habitantes (BRASIL, 2010).

Os sinais e sintomas da hanseníase dependem, essencialmente, da resposta imunológica do hospedeiro, levando-o a manifestações clínicas, histológicas e laboratoriais características de cada forma espectral da moléstia, o que evidencia a importância da classificação clínica da doença para meios de tratamento (PAVANI; TONNOLI; AVILAS, 2008).

As classificações mais utilizadas são a de Madri (1953) (**figura 1**), baseadas nos aspectos morfológicos das lesões, e a classificação Ridley e Jopling (1966) (**Figura 2**), relacionadas com os caracteres clínicos, imunológicos e histopatológicos das lesões cutâneas que segundo Souza (1997) a classificação de Madri propõe a divisão das formas clínicas da hanseníase em indeterminada, tuberculoide, dimorfa e virchowiana, no entanto outra classificação mais completa, citada por Foss e colaboradores (2003) em seu artigo, é a de Ridley e Jopling (1966), que enfatiza os aspectos imunológicos e histopatológicos dos pacientes, com a divisão em dois grupos polares, sendo o polo tuberculoide (T) com resposta imune celular, resistente ao bacilo, e outro polo o virchowiano (V), com resposta humoral sem resistência ao bacilo, permitindo a proliferação da micobactéria, havendo ainda um grupo no espectro instável imunologicamente, que são os dimorfos subdivididos em dimorfo-tuberculoide (DT), dimorfo-dimorfo (DD) e dimorfo-virchowianos (DV), com características similares a cada um dos grupos polares. Ainda conforme Margarido (2008), no espectro instável, baseado na classificação de Ridley e Jopling (1966), também estão inclusas, neste grupo, as formas tuberculoide secundário e virchowiana-subpolar.

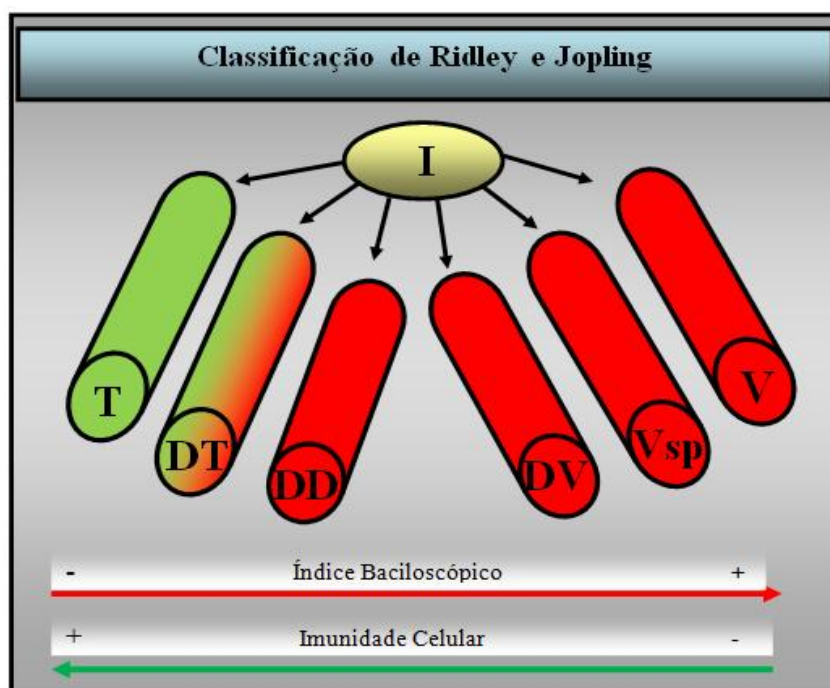
Figura 1 - Classificação de Madri



Fonte: Antunes, D. E, 2011.

Nota: Adaptado da classificação de Madri (1953).

Figura 2: Classificação de Ridley e Jopling – 1966



Fonte: Antunes, D. E, 2011.

Nota: Adaptado da classificação de Ridley e Jopling (1966).

Os principais sinais e sintomas da hanseníase são lesões cutâneas ou áreas da pele com alterações de sensibilidade, acometimento de nervos periféricos, com ou sem

espessamento, ausência ou presença de dor à palpação associados à alteração sensitiva, motora ou autonômica, baciloscopia positiva ou negativa, conforme cada caso clínico, dentre outras apresentações particulares a cada forma espectral da doença (BRASIL, 2010).

Opromolla (2000) citou as formas clínicas da hanseníase de maneira minuciosa em um estudo de hansenologia, pontuando a forma inicial como hanseníase indeterminada (HI), com a presença de máculas hipocrômicas ou eritemato-hipocrômicas, com distúrbio de sensibilidade, sem comprometimento de troncos nervosos, baciloscopia negativa, podendo o teste intradérmico de Mitsuda ser positivo ou negativo. Outra classificação citada é a hanseníase tuberculoide com lesões cutâneas em placa bem delimitadas, circulares ou anulares, infiltradas, perda de pelos, anidrose, alteração de sensibilidade acentuada (anestesia) com acometimento neural intenso, assimétrica em algumas situações, com necrose caseosa. Histologicamente, esta apresenta sempre baciloscopia negativa com presença de infiltrado linfocitário, células epitelioides e de “Langhans” e Mitsuda maior que 10 mm. Na forma virchowiana, também citada por Opromolla (2000), há o desenvolvimento de máculas extensas eritemato-hipocrômicas com limites imprecisos, presença de infiltração, nódulos denominados hansenômas, madarose ciliar e supraciliar, perfuração de septo nasal, sendo o comprometimento neural no início pouco acentuado com intensificação à medida que a doença vai evoluindo, e baciloscopia de pele é sempre positiva com presença de infiltrado histiocitário rico em bacilo e pouca presença de linfócitos, sendo a reação de Mitsuda sempre negativa.

As formas dimorfas, sub-classificadas em dimorfo-tuberculoide, dimorfo-dimorfo e dimorfo-virchowiana têm similaridade com o polo tuberculoide ou virchowiano sendo, portanto, o subgrupo dimorfo-tuberculoide caracterizado por placas delimitadas e lesões satélites, lesão neural assimétrica, Mitsuda positivo, presença de poucos bacilos em esfregaços dérmicos e baciloscopia da biópsia de pele com granulomas tuberculoides. Já o grupo dimorfo-dimorfo tem como peculiaridades as lesões “foveolares”, isto é, placas com contornos irregulares e infiltração na periferia e área central plana bem delimitada, comprometimento neural de maneira intensa e extensa, baciloscopia cutânea positiva e Mitsuda negativo. Um outro grupo são os dimorfo-virchowianos com semelhança aos virchowianos polares, com lesões de pele intensas simétricas, infiltração de tom castanho, hansenômas, poucas lesões neurológicas, baciloscopia dérmica positiva e Mitsuda negativo (OPROMOLLA, 2000).

A hanseníase, nas suas diversas formas e apresentações clínicas, tem como característica comum a lesão de nervos periféricos em diferentes intensidades ocasionando incapacidades físicas de apresentação aguda ou crônica, com escassas publicações científicas sobre o número de indivíduos com incapacidades físicas, estimando-se que no Brasil 23% dos pacientes são acometidos por algum tipo de incapacidade física após a alta da poliquimioterapia (GONÇALVES; SAMPAIO; ANTUNES, 2009).

As lesões de nervos periféricos são causadas pelas reações hansênicas divididas, principalmente em reação do tipo 1 e reação do tipo 2. A reação do tipo 1, também chamada de reação reversa, se manifesta em indivíduos dimorfo-tuberculoide, dimorfo-dimorfo, dimorfo-virchowiano e virchowiano-subpolares. Já a segunda forma de reação é a do tipo 2, denominada de Eritema Nodoso Hansênico (ENH), acometendo dimorfo-virchowianos, virchowiano-subpolares e virchowianos polares (NERY et al., 2006).

Portanto, devido aos altos índices de casos novos da moléstia no país e a ocorrência dos estados reacionais, a hanseníase não pode ser descrita como uma simples dermatose sanitária, mas como uma doença sistêmica e primordialmente neural incapacitante, representando um problema de saúde pública no país, e vinculada a processos agudos de etiologia imunológica denominadas reações hansênicas, que afetam a função neural degradando a autonomia funcional do indivíduo, cuja ênfase dos programas de saúde coletiva recai somente sobre doença bacteriológica e torna secundária a doença imunológica (reações hansênicas), responsável pelo maior tempo de vínculo dos pacientes aos serviços de referência em hanseníase.

1.1 REAÇÕES HANSÊNICAS

1.1.1 Definições e manifestações clínicas das reações

As reações hansênicas são fenômenos imunológicos que podem ocorrer antes, durante ou após a poliquimioterapia para hanseníase, lesionando os nervos periféricos ocasionando incapacidades físicas permanentes nos pacientes, cujas manifestações do dano neural são a ausência ou diminuição da sensibilidade cutânea e ou redução da força motora (KAHAWITA; WALKER; LOCKWOOD, 2008).

Garbino (2006) define as reações hansênicas como fenômenos imunológicos e inflamatórios agudos, que surgem de maneira episódica no decorrer de uma doença infecciosa crônica ou após seu tratamento. Pode acometer todas as formas clínicas da hanseníase, exceto a forma indeterminada, estimulando, basicamente, dois tipos de respostas imunes designadas de celulares ou humorais, dependentes da forma clínica e estimuladas após o crescimento bacilar, devido ao rompimento das células que abrigavam o bacilo ou à presença de antígenos bacilares.

As reações hansênicas são classificadas em reações do tipo 1 (reação reversa) (**Fotografia 1**), reações do tipo 2 (eritema nodoso hansênico) (**Fotografia 2**) e reações mistas. As Reações do tipo 1 são denominadas reações de hipersensibilidade tardia do tipo IV de Coombs & Gell envolvendo a imunidade mediada por células (MUDLIN; REA, 1994).

Fotografia 1: Paciente com lesão em reação do tipo 1
atendido no CREDESH/HC/FAMED/UFU



Fotografia 2: Paciente com lesão em reação do tipo 2 – ENH atendido no CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.



Segundo Margarido (2008), as reações tipo 1 ocorrem nos pacientes interpolares da classificação de Ridley e Jopling (1966), ou seja, nos dimorfo-tuberculoides, dimorfo- dimorfos, dimorfo-virchowianos e virchowiano-subpolares, cujas reações do tipo 1 ainda podem ser subdivididas em reação do tipo 1 de degradação ou “downgrading reaction”, manifestando se em pacientes ainda não tratados, com aumento da carga bacilar, evolução negativa do Mitsuda dentre outras alterações, e há ainda a reação reversa (RR) ou “upgrading reaction”, que ocorre nos indivíduos em tratamento com redução da carga bacilar e evolução positiva do Mitsuda.

As principais manifestações clínicas da reação tipo 1 (reação reversa) são a apresentação de sinais de inflamação nas lesões cutâneas preexistentes ou surgimento de novas lesões eritematosas, infiltradas, quentes à palpação (neurite cutânea) (**Fotografia 3**), ocasionando desconforto, podendo estar ou não acompanhadas de processo doloroso espontâneo ou a palpação de nervos periféricos, com alterações sensitivo-motoras em regiões anatômicas inervadas por tronco neural acometido pelo processo imunológico (neurite neural) (ANDRADE et al., 2007).

Fotografia 3: Manifestações clínicas da reação tipo 1 de paciente atendido no CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.



As reações hansênicas do tipo 2 consistem em processos inflamatórios agudos, relacionados à formação de imunocomplexos presentes no sangue periférico com predominância da reação do tipo III de Coombs & Gell, com manifestação clínica mais comum o Eritema Nodoso Hansênico e, em algumas ocasiões, o Eritema Necrotizante (**Fotografia 4**) (FOSS et al.,2003).

Fotografia 4: Lesão reacional do tipo Eritema Necrotizante de paciente atendido no CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.



Segundo Sousa (2010), a reação do tipo 2 é considerada sistêmica acometendo indivíduos das formas clínicas virchowiana e menos frequentemente, os dimorfo-virchowianos com manifestações de nódulos eritematosos dolorosos, febre, mal estar, adenopatia, dentre outras manifestações como mãos e pés reacionais (**Fotografia 5**).

Fotografia 5: Paciente com pés reacionais –
Manifestação da reação tipo 2 atendido
CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.



Os estados reacionais do tipo 2 podem ser classificados em intermitentes ou contínuos, sendo considerados intermitentes aqueles que duram de 1 a 2 semanas e permanecem sem reações por um período de 1 a 2 meses, e essas reações intermitentes do tipo 2 podem ser moderadas ou graves. São consideradas moderadas aquelas acompanhadas de febre, sintomas de neurite, como espessamento e dor neural, no entanto, sem perda funcional. Já as reações intermitentes graves acometem o estado geral do indivíduo, febre elevada, neurite intensa com perda da função sensitivo-motora, edema em articulações, sinais de orquite ou iridociclite. Nas reações do tipo 2 continuas, o indivíduo permanece durante toda a evolução clínica em estado reacional moderado ou grave cursando com lesões hepáticas, renais, tromboembolia pulmonar e coagulação intravascular disseminada (YAWALKAR, 2002).

Outra apresentação cutânea da reação tipo 2 é o eritema polimorfo, também denominado de eritema multiforme, caracterizado por máculas e placas eritêmato-purpúricas (aspecto devido à vasculite intensa) podendo formar vesículas bolhas, que se rompem formando lesões ulcerativas, e a principal forma clínica que manifesta este tipo de reação é a dimorfa-virchowiana (**Fotografia 6**) (NERY, 2006 apud AZULAY; AZULAY, 1997).

Fotografia 6: Lesão reacional do tipo Eritema Polimorfo.
CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.



Uma reação hansênica pouco descrita é a reação mista, que ocorre, principalmente, na forma clínica dimorfa-virchowiana, com manifestações simultâneas ou não de sinais e sintomas dos estados reacionais do tipo 1 e tipo 2, com uma frequência em torno de 8,8%, ao ser comparada com outros estados reacionais de pacientes multibacilares (LYRA, 2004).

1.1.2 Epidemiologia e fatores de risco

Quanto ao período de surgimento das reações hansênicas, elas podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento poliquimioterápico, sendo uma frequência geral esperada de surtos reacionais na percentagem de 25 a 30% dos pacientes com hanseníase (ANDRADE et al., 2007).

Sheng e colaboradores (2005), analisando a ocorrência de reações hansênicas em pacientes na China, evidenciaram que um terço dos pacientes apresentaram reação tipo 1, e mais da metade com reação tipo 2, em que a distribuição do período de ocorrência da primeira reação hansênica foi maior durante o tratamento em torno dos 6 primeiros meses.

Analisando a frequência de ocorrência das reações hansênicas um estudo de coorte realizado no período de 1991 até 2004, por meio da leitura de 667 prontuários, Silva e Griep (2007) tiveram como achados de quase a metade de pacientes reacionais

da amostra, sendo que o gênero masculino foi predominante nos reacionais, forma clínica virchowiana e baciloscopia positiva associada à presença de estado reacional.

Um estudo transversal, que realizou a caracterização clínica e epidemiológica de indivíduos reacionais, teve como resultados o gênero masculino, faixa etária de 30 a 44 anos, reação hansênica tipo 1 predominante, primeira reação iniciando durante o tratamento, cuja ocorrência de reação hansênica tipo 2 se associa à baciloscopia maior ou igual a 3 (TEIXEIRA; SILVEIRA; FRANÇA, 2010).

Em um estudo retrospectivo com 383 casos de hanseníase, realizado no período de 1990 a 2005, no Togo, país africano com uma taxa de 2,1 casos de hanseníase para 100.000 casos, apresentou uma incidência de reações hansênicas baixa quando comparado a outros estudos (SAKA et al., 2008).

Penna e colaboradores (2008) observaram após estudo clínico e epidemiológico envolvendo 1.124 pacientes a ocorrência de reações hansênicas em um terço da amostra, com a forma clínica mais frequente a virchowiana, e reação tipo 2 (ENH e EP), ocorrendo em mais da metade dos pacientes, e índice baciloscópico positivo correlacionado com a presença de estados reacionais.

Jacob e colaboradores (2008) em um acompanhamento de cinco anos, analisaram as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes reacionais, evidenciando uma frequência elevada de reações hansênicas, cujos dados predominantes foram gênero masculino, forma clínica virchowiana e metade dos pacientes com a primeira reação, ocorrendo durante o tratamento poliquimioterápico.

Sousa (2010), em uma análise retrospectiva sobre pacientes acometidos pelas reações hansênicas, verificou a ocorrência desse desfecho durante e após a poliquimioterapia (PQT), constatando que mais de um terço dos indivíduos com reações hansênicas durante o tratamento continuaram tendo-as, após a alta da PQT, e a minoria daqueles que não tiveram surtos reacionais durante o tratamento tiveram após a alta da PQT. Esse mesmo autor relatou a distribuição de estados reacionais conforme a classificação operacional, sendo que a maior parte dos pacientes multibacilares apresentaram reações durante tratamento e um terço dos indivíduos desenvolveram reações no pós alta, e quanto aos paucibacilares menos da metade tiveram reação hansênica durante terapêutica e uma menor parcela após PQT.

Brito e colaboradores (2008) em uma pesquisa de caso-controle compararam dois grupos de 104 pacientes cada, quanto ao fator reação hansênica após a alta (um grupo com o desfecho reação hansênica após alta e outro grupo sem reação hansênica

após alta), calculando o “*odds ratio*” para cada uma das variáveis predominantes, apresentando nos resultados o gênero masculino que representou uma chance de 2,07 vezes maior de apresentar reação após alta e, quanto à forma clínica, os pacientes com a forma virchowiana tinham uma chance 3,7 vezes maior de desenvolver reação após alta, quando comparados aos pacientes da forma dimorfa. Ainda para Brito e colaboradores (2008), houve predomínio da reação tipo 2 nos pacientes do grupo caso, seguida da reação tipo 1 e da neurite isolada, sendo que os indivíduos com estado reacional tipo 2, durante o tratamento, tinham uma chance 4,34 vezes maior de desenvolver a reação após alta do que os demais tipos de reação.

Em um clássico estudo de coorte prospectivo envolvendo 176 pacientes de hanseníase recém-diagnosticados, houve um acompanhamento por, no mínimo, 3 anos, com um resultado final de quase metade da amostra desenvolvendo reações hansênicas, ocorrendo a reação tipo 1, predominantemente, em mulheres mesmo com a maior frequência de homens na amostra total (SCOLLARD et al., 1994).

Woodall, Scollard e Rajan (2011), averiguando, em seu estudo, o número de casos de hanseníase nos Estados Unidos provenientes de uma população migrante da Micronésia, encontraram uma proporção elevada de pacientes que tiveram reação hansênica, neuropatia e outras complicações relacionadas aos surtos reacionais.

Em relação aos fatores de risco para os estados reacionais, um estudo clássico relata como indutores de reações hansênicas as infecções (bacterianas ou virais), uso de medicamentos a base de iodetos, brometos, Ofloxacina, Rifampicina e Dapsona (as três últimas colocações destroem o bacilo, liberando o seu conteúdo antigênico). Citam-se também alterações hormonais, gravidez, menstruação, puerpério, lactação, uso de álcool, trauma, vacinação, estresse físico e cirurgias (SCOLLARD et al., 1994).

Existem enumerações dos fatores de risco segundo o tipo de reação. Assim, são indicados como preditores para ocorrência dos estados reacionais do tipo 1 o fato de o indivíduo pertencer ao grupo dos dimorfos (DT, DD, DV), a presença de lesão facial, a gestação, o índice baciloscópico maior ou igual a 2, e quanto ao surgimento da reação tipo 2 são referenciados fatores como infiltração cutânea, índice baciloscópico maior que 4, gestação, puberdade, estresse e vacinação (FOSS et al., 2003).

Motta e colaboradores (2011) concluíram, em seu estudo, que a infecção oral pode ser um fator de risco para o surgimento da reação hansênica, pois houve, na sua pesquisa, a divisão de dois grupos de pacientes da hanseníase, um com infecção oral e outro sem o processo infeccioso. Portanto, o desfecho final foi à presença em maior

número de reação hansênica no grupo de pacientes que apresentavam infecção oral, os quais melhoraram após o tratamento odontológico.

Outro fator de risco importante é a sorologia PGL-1 (Glicolípido Fenólico 1) na reação pós-alta, que, conforme Brito e colaboradores (2008 apud MOURA et al., 2008), quando essa sorologia é positiva em pacientes no momento da alta existe uma chance de 10,4 vezes maior de desenvolver reação pós alta, ao se comparar com pacientes que tiveram sorologia negativa no mesmo período citado.

Uma análise histológica de biópsias da pele de 135 pacientes foi realizada por Sousa e colaboradores (2007) em pacientes com lesão única; ficou concluído o risco para reação tipo 1 após resultado de positividade do material biopsiado por meio da extração do DNA, pela técnica da PCR.

1.1.3 Imunologia na Hanseníase

A resposta imune de modo geral, é de grande valia na defesa contra agentes infecciosos, evitando a ocorrência de infecções disseminadas na população, associadas ao alto índice de mortalidade, sendo também conhecido o fato de que a resposta patológica que acomete o indivíduo não está relacionada diretamente à ação do microrganismo, mas a uma atividade exacerbada do sistema imunológico, isto é, a uma reação de hipersensibilidade (MACHADO et al., 2004).

A resposta imune celular dos pacientes portadores de hanseníase é avaliada por meio do teste de Mitsuda, um exame auxiliar no diagnóstico da moléstia, com a inoculação de 0,1 ml de solução deste antígeno no antebraço direito em que ocorrerá uma primeira reação após 72 horas, chamada de reação de Fernandez, e passados 28 dias após administração do antígeno, surgirá a segunda reação, chamada de reação de Mitsuda, com a formação do granuloma tuberculoide (**Fotografia 7**), cuja sua preparação consiste na autoclavação de nódulos virchowianos triturados e filtrados com a transformação em uma solução com 40 a 60 milhões de bacilos por ml. (LASTÓRIA et al., 1998).

Fotografia 7: Reação de Mitsuda em paciente atendido no CREDESH/HC/FAMED/UFU, 2011.



Na hanseníase, a primeira interação entre o *M. leprae* e o sistema imunológico do indivíduo é mediada pelos receptores “Toll-like” (TRL), presentes nas membranas de células fagocíticas, possibilitando o reconhecimento de micobactérias pelos macrófagos durante a resposta da imunidade inata (VERRECK; DE BOER; LANGENBERG, 2004).

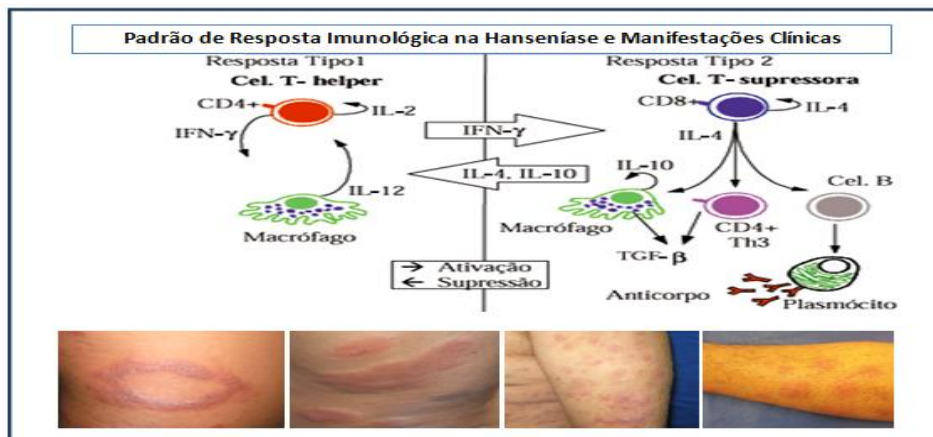
Foss (1999) relata que conforme a resposta linfocitária (Th1 ou Th2), haverá o predomínio de atividade imunológica citotóxica ou atividade mediada por anticorpos. A subpopulação Th1 produz citocinas interleucina 2 (IL-2), interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral beta (TNF- β), que mantêm a resposta imune celular, cuja citocina IL-2 estimula a produção e a proliferação das células natural killer (NK) que produz TNF- β , assim como os macrófagos e monócitos que atuam de forma concomitante na destruição do bacilo.

A atividade linfocitária Th1 ocorre em pacientes portadores da hanseníase tuberculoide os quais expressam intensa resposta imune celular contra a micobactéria, secretando nas lesões IFN- γ , IL-2 e linfotóxina- α com atividade fagocítica intensa e formação de granuloma contendo macrófagos e linfócitos T CD 4⁺ no centro e na área externa linfócitos T CD 8⁺, ocasionando, clinicamente, uma doença com poucas e delimitadas lesões cutâneas e intensas lesões em troncos neurais (MENDONÇA et al., 2008)

No entanto pacientes com a hanseníase virchowiana e dimorfo-virchowiana apresentam atividade humoral, isto é, ação da subpopulação linfocitária Th 2 com produção de citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL 8, IL 10 que suprimem a atividade Th 1 e induzem a proliferação e diferenciação de células B, tornando ineficiente a ação imunológica sobre o *M. leprae* predominando nas lesões dessas formas de hanseníase os linfócitos T CD 8⁺ com repercussão clínica ao desenvolvimento de várias lesões

cutâneas, infiltrações extensas na pele e nervos e a proliferação do *M. leprae* (**Figura 3**) (MODLIN; REA, 1990).

Figura 3: Resposta imunológica na hanseníase



Fonte: adaptado de Goulart, Penna e Cunha (2002) adaptado de Moodlin e Bloon (1993).

A imunossupressão presente nas formas virchowianas também está relacionada a citocina fator de transformação do crescimento beta1 ($TGF-\beta 1$), que segundo Goulart (1999) esta suprime a atividade macrófágica, antagonizando os efeitos do $IFN-\gamma$ e inibindo a produção do fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$) favorecendo a manutenção da infecção.

Outro fator relacionado à supressão da imunidade celular nas formas DV e V é a elevada carga de antígenos específicos do *M. leprae* o anti PGL-1, componente da parede celular do *M. leprae*, sendo encontrado no sangue periférico e tecido dos pacientes multibacilares (HUNTER; BRENNAN, 1982).

Histologicamente, nas lesões cutâneas de pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade do tipo IV, que é resultante da persistência de microrganismos intracelulares de difícil destruição no interior de macrófagos, ocorre a presença de granuloma com achados de células epitelioides que secretam TNF, células gigantes de Langerhans, produtos da fusão de células epitelioides e linfócitos T do tipo $CD 4^+$ (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003).

O dano neural que ocorre na reação do tipo 1 (hipersensibilidade do tipo IV) tem o oligodendrócito (nova nomenclatura do epônimo célula de Schwann) como o ponto central de entendimento, pois existe especificidade imunológica do bacilo pelo domínio G da matriz extracelular do oligodendrócito, a chamada lâmina $\alpha 2$, que se liga ao *M.*

leprae por meio de uma proteína presente nesse microrganismo semelhante à histona, assim, o oligodendrócito torna-se uma célula apresentadora do *M. leprae* às células CD 4⁺ e T citotóxicas específicas ao bacilo que atuam liberando granulinas, e perforinas ativando respostas inflamatórias no interior do nervo comprometendo os componentes das fibras nervosas (axônio e oligodendrócito) e ocasiona alterações sensitivas, motoras e autonômicas (SPIERINGS et al., 2001). Nas formas tuberculoide e dimorfa-tuberculoide o comprometimento neural é intenso, no entanto, pouco extenso, devido à pequena quantidade de bacilos com agravamento de um nervo (mononeuropatia) (GARBINO, 2006).

Nas reações do tipo 2, observa-se um padrão histológico em lesões de ENH um, infiltrado histiocitário de aspecto regressivo, células de Virchow, bacilos de aspecto granuloso e neutrófilos em grande quantidade (MARGARIDO, 2008).

O envolvimento neural na reação do tipo 2 tem mecanismo imunológico com a presença de imunocomplexos nos vasos sanguíneos, produzindo vasculites cursando em isquemia, necrose tecidual e destruição dos oligodendrócitos, cujo acometimento, na forma virchowiana se caracteriza pelo envolvimento de nervos periféricos de modo extenso, simulando uma polineuropatia, e pouco intenso de acometimento tardio agravados nas reações hansênicas. Na forma dimorfa-virchowiana, há uma mononeuropatia múltipla, isto é, lesões neurais intensas e extensas ao mesmo tempo (GARBINO, 2000).

1.1.4 Tratamento medicamentoso dos estados reacionais

O tratamento das reações hansênicas pode ser realizado na atenção básica de saúde, porém existem alguns fatores de complexidade que acarretam a necessidade de encaminhamento dos pacientes aos níveis de maior complexidade como os centros de referência municipal, regional, estadual ou nacional. Assim, os principais fatores são: a gravidade da reação, ausência de resposta clínica ao tratamento dentro de 2 a 4 semanas, reação que não responde ao tratamento num período de 30 dias, complicações ou contraindicações que acometem o tratamento, disponibilidade de medicamentos para tratar a reação, conhecimento científico dos profissionais de saúde e exames clínicos e laboratoriais disponíveis na unidade (ANDRADE et al., 2007).

Basicamente dois tipos de medicamentos são utilizados nos estados reacionais, sendo indicada na reação tipo 1 os corticosteroides, cuja Prednisona é, na atualidade, a

medicação padronizada e mais prescrita, principalmente, se a reação é acompanhada de neurite dentre outros sinais e sintomas. No entanto, nos surtos reacionais do tipo 2, o medicamento indicado é a Talidomida, existindo outros medicamentos adjuvantes, como a Pentoxifilina e a Clofazimina. Alguns, fármacos imunossupressores como o Metothrexate, Ciclosporina e Micofenolato de Mofetil, já foram indicados no tratamento da reação tipo 1 (URA, 2007).

O mecanismo básico de ação da Prednisona no sistema imunológico consiste em modular a expressão de citocinas, de moléculas de adesão, maturação, controlar a diferenciação das células imunológicas, migração de células e produção de mediadores inflamatórios com ação complexa sobre subgrupos de linfócitos T, suprimindo a atividade de linfócitos Th1e promovendo a apoptose de eosinófilos (WEBSTER; TONELLI; STERNBERG, 2002).

A Prednisona, assim como os demais glicocorticoides apresentam alta habilidade antiproliferativa e apoptótica *in vitro*, *in vivo* e em culturas celulares dependentes de adenosina trifosfato (ATP), acarretam ainda alterações nas membranas celulares e nas mitocôndrias desequilibrando a concentração de eletrólitos como potássio e cálcio ativando por sua vez proteases e nucleares fragmentando assim proteínas, DNA e RNA, causando instabilidade nos genes, insuficiência no reparo de DNA, programando, por conseguinte a morte celular mediando efeito terapêutico em doenças imunológicas (LONGUI et al., 2005).

A utilização dos corticoides acarreta múltiplos efeitos colaterais nos indivíduos que os utilizam, assim, as principais alterações ocorrem no balanço hidroeletrolítico do cálcio, sódio e potássio, na pressão arterial sanguínea, no metabolismo da glicose, no sistema reprodutor, sistema nervoso central, alterações cutâneas e oculares (FAIÇAL; UEHARA, 1998).

A ação da Prednisona e dos demais glicocorticoides sobre o metabolismo do cálcio consiste na redução deste mineral por meio da inibição da reabsorção do cálcio no túbulo renal devido à atividade vasodilatadora da Prednisona, aumentando a taxa de filtração glomerular e a redução da absorção intestinal desse mineral independente da concentração de vitamina D (PATSHAN; LODDENKEMPER; BUTTGEREIT, 2001).

Em relação ao sódio, a ação da Prednisona é favorável ao aumento da sua concentração decorrente de intervenção contrária à produção dos peptídeos natriuréticos atriais e no fluxo glomerular, responsáveis pelo aumento da diurese (GARDNER et al., 1998). Quanto à queda na concentração do potássio, que se manifesta por câibras,

fraquezas ou arritmias cardíacas dar-se-á pela alteração na taxa de filtração glomerular induzida pela Prednisona (GUYTON et al., 2006).

O aumento da pressão arterial induzida pela Prednisona ocorre em 20% dos pacientes que fazem uso desse medicamento, que intensifica o transporte transepitelial do sódio ocorrendo reabsorção deste mineral no túbulo proximal e, conseqüentemente, de água o que aumenta, portanto, o volume intravascular de líquido e os níveis pressóricos (PLAVINIK, 2002).

A Prednisona e os demais glicocorticoides têm sua ação no metabolismo dos carboidratos, causando menor captação de insulina nas fibras musculares esqueléticas o que resulta, ao final, em resistência à insulina e redução na síntese do glicogênio muscular, ocasionando a hiperglicemia plasmática (PINHEIRO et al., 2009).

A atividade dos corticoides como a Prednisona, no sistema reprodutor masculino promove uma diminuição nos níveis plasmáticos de testosterona devido à inibição do hormônio luteinizante (FAIÇAL; UEHARA, 1998).

No sistema nervoso central, a Prednisona pode causar sintomas psiquiátricos, como euforia, irritabilidade, aumento da atividade motora, insônia, depressão, mania e psicose (alucinações e delírios) numa menor fração de pacientes, aparecendo em torno das 2 primeiras semanas de tratamento (WADA et al., 2001). Ocorre alterações psiquiátricas em torno de 6% dos pacientes que utilizam a Prednisona na dose de 41 a 80 mg/dia (ROUCHEL et al., 1994).

As alterações no sistema tegumentar também são deletérias, causando adelgaçamento, estrias, equimoses e retardam a cicatrização de feridas gerada pela inibição da atividade fibroblástica, o que acarreta a perda de tecido conjuntivo e, conseqüentemente, do colágeno diminuindo a angiogênese e reepitelização cutânea (PEREIRA et al., 2007).

Segundo Maakaroun, Castro e Castro (2008), as principais complicações oftalmológicas motivadas pela ação da Prednisona e dos demais corticoides de uso oral são a catarata e o aumento da pressão intraocular, assim, esses autores encontraram uma frequência de 22,6% de hipertensão ocular em pacientes reacionais em uso de corticoides orais.

O objetivo principal da utilização da Prednisona na reação hansênica do tipo 1 é o controle da atividade imunoinflamatória que ocorre nesse tipo de estado reacional, evitando danos neurais e deficiências físicas, sendo preconizada, para tratamento das neurites a dose de 1 a 2 mg/kg/dia, conforme avaliação clínica e gravidade do caso,

devendo ser reduzida mediante regressão dos sintomas reacionais na dose de 5 a 10 mg a cada uma a duas semanas (GARBINO et al.,2005).

Especificamente, a prednisona e os demais corticoides são recomendados nas reações do tipo 1 com manifestações clínicas características desse estado reacional, como surgimento de lesões cutâneas inflamatórias de aparecimento agudo súbito, exacerbação inflamatória de lesões cutâneas antigas, lesões cutâneas próximas a trajeto de nervos, lesões disseminadas que tendem à ulceração, neurites evidenciadas após palpação dolorosa do nervo, neurites silenciosas diagnosticadas por meio da avaliação neurológica simplificada; reações tipo 2 acompanhadas de neurite, edema inflamatório de mãos e pés (mãos e pés reacionais), glomerulonefrite, orquiepididimite, iridociclite, artrite, eritema nodoso necrotizante, eritema polimorfo, fenômeno de Lúcio e em situações que contraindiquem a utilização da Talidomida na reação tipo 2 cuja Prednisona deve estar associada a Pentoxifilina e a Clofazimina (BRASIL, 2010).

É de suma importância a avaliação e monitoramento clínico da bioquímica sanguínea, co-morbidades, exclusão de fatores de risco como infecções odontológicas e sistêmicas, infestações parasitárias, como *Strongyloides stercoralis*, de pacientes em uso de corticoides orais favorecendo uma terapêutica de sucesso com o mínimo de efeitos colaterais (BRASIL, 2010).

O medicamento prescrito nos estados reacionais do tipo 2 é a Talidomida inicialmente indicada como antiemético, hipnótico e sedativo, na Alemanha, no ano de 1954, tendo como princípio o ácido glutâmico (PENNA et al.,2005).

Porém surgiram os primeiros casos de má formação congênita causada pelo uso da Talidomida durante a gravidez, descritos na Alemanha, Reino Unido e Austrália, ocasionando a retirada desse medicamento do mercado em 1962, ano em que já havia contabilizado mais de 10.000 casos de defeitos congênitos no mundo (MELLIN; KATZENSTEIN, 1962).

A Talidomida foi aprovada, no ano de 1998, pela “U.S Food and Drug Administration” (FDA), para o tratamento e supressão do eritema nodoso hansênico após pressão da comercialização ilegal da Talidomida nos Estados Unidos (PATIL; BHISE, 2003).

O mecanismo de ação da talidomida na reação tipo 2 ainda é discutível, no entanto, conforme Eriksson, Bjorkman e Hoglund (2001), a ação dessa droga se baseia na inibição da expressão da citocina próinflamatória denominada, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em monócitos humanos assim após o início da utilização da

Talidomida, algumas citocinas presentes no estado reacional do tipo 2, como a IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α , diminuem no plasma sanguíneo dando evidências da ação anti-inflamatória à Talidomida. Outros efeitos da talidomida são observados sobre as células polimorfonucleares, reduzindo a ação fagocítica dessas células relacionada ao efeito supressor sobre as células T do subtipo 1 (Th 1), reduzindo a quantidade de interferon gama, citocina estimuladora de macrófagos e responsável pela imunidade celular (JACOBSON et al., 1997).

A ação antiangiogênica da Talidomida provém do antagonismo à atividade das prostaglandinas E2 e F2 (envolvidas no processo no processo de migração celular no sistema imune, antiagregação plaquetária e vasodilatação) na ação de antagonizar a histamina (vasodilatador potente) e os efeitos da serotonina e da acetilcolina (AZULAY, 2004).

Em razão desses mecanismos de ação envolvidos na supressão inflamatória, a Talidomida é indicada no tratamento da reação hansênica do tipo 2 comprovada pelo estudo de Sheskin, em 1965, que tratou 6 pacientes acometidos pelo ENH e, anos depois, 4.522 indivíduos com Talidomida na dose inicial de 400mg/dia, e 100mg/dia, na dose de manutenção, com melhora terapêutica em 24 a 48 horas, sendo esse medicamento antirreacional indicado em outras patologias como doença enxerto versus doença do hospedeiro, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, doença de Behçet, estomatite aftosa, prurido nodular dentre outras dermatoses. No entanto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) restringiu a partir de maio de 2011, por meio da RDC nº 11, que dispõe sobre o controle e restrição da substância Talidomida e do medicamento que a contenha, para o uso dessa substância a cinco doenças, sendo elas câncer (mieloma múltiplo), DST/AIDS(úlceras aftoide idiopática), doença enxerto versus hospedeiro, lúpus eritematoso sistêmico e Reação tipo 2 da hanseníase (AZULAY, 2004), (BRASIL, 2011).

A dose recomendada de Talidomida pelo Ministério da Saúde para o tratamento da reação tipo 2, varia de 100mg a 400mg, conforme a gravidade de cada caso, sendo reduzida gradativamente, orientando os usuários desta droga quanto os principais efeitos colaterais e a importância da sua limitação a outros indivíduos não envolvidos no tratamento e controle de dispensação em decorrência da ação teratogênica, havendo a necessidade de uso concomitante de contraceptivos injetáveis em mulheres de idade fértil que obedeça à rigorosa legislação expedida pelo Ministério da Saúde do Brasil, a

Lei 10.651, de 16 de abril de 2003, que dispõe sobre o controle do uso da Talidomida (BRASIL, 2002).

Os efeitos colaterais da talidomida foram observados em um estudo realizado por Bittencourt e colaboradores (2004), sendo descritas as parestesias de extremidades em 46% dos pacientes, tonturas em 37%, sonolência em 28%, boca seca em 14%, constipação presente em 11% dos indivíduos, trombose venosa profunda (TVP) e fibrilação atrial. O uso da Talidomida no tratamento do mieloma múltiplo assim como para o eritema nodoso hansênico, se associa a aumento do risco para trombose venosa profunda, todavia este mecanismo ainda é desconhecido sendo relatado um incremento no risco para esse evento quando associada ao uso de corticoides como a dexametasona (RODEGHIERO; ELICE, 2003). Brito e colaboradores (2010) em um estudo de caso relatou associação de TVP ao uso concomitante da Talidomida ao de corticoides como a Prednisona, na reação tipo 2.

Assim, a Talidomida mais precisamente será indicada na reação do tipo 2, principalmente quando houver sinais clínicos de eritema nodoso hansênico, isto é, presença de nódulos subcutâneos eritematosos, dolorosos e quentes à palpação (ANDRADE, 2007).

Outras medicações indicadas na terapêutica das reações do tipo 2 são a Pentoxifilina, na dose de 400mg, de 8 em 8 horas, associada à Prednisona na dose de 0,5mg/kg/dia, como alternativa em mulheres em idade fértil, quando está proscrita a Talidomida, e a Clofazimina na dose de 300mg por dois meses para controlar o ENH, mas não alivia os sintomas agudos emanando tempo de 2 meses para um bom efeito antirreacional (ANDRADE et al., 2007)

2. JUSTIFICATIVA

Com a introdução gradual da poliquimioterapia para hanseníase no Brasil, em 1991, ficou desde então, sanada a doença microbiológica causada por um agente etiológico desconhecido no passado, que em dias atuais, é conhecido cientificamente como *M. leprae*. Todavia, mesmo com a cura da hanseníase e redução na prevalência da morbidade de maneira proporcional ao uso da PQT, ainda não está resolvido com clareza o manejo da doença imunológica representada pelas reações hansênicas, o que leva a um unânime questionamento em todos os indivíduos que são acometidos por este agravo: “Estou ou não curado dessa doença?”.

Entretanto não é somente esse fato supracitado que nos direciona ao problema, mas o grande potencial que os estados reacionais têm de ocasionar incapacidades físicas e sequelas nos indivíduos que são acometidos pelas reações hansênicas, devido ao dano nos nervos periféricos que pode ser irreversível se não atendido em tempo hábil, principalmente, quando associados ao diagnóstico tardio, à desestruturação dos serviços de saúde, ao despreparo técnico e científico dos profissionais e dificuldades na identificação da reação hansênica, sendo importante iniciar a terapêutica rapidamente, pois estas situações citadas irão favorecer a perda da função neural e a dependência do indivíduo na realização de atividades básicas pessoais além de cursar com complicações secundárias que emanam internação hospitalar.

Portanto, diante desse contexto, entende-se que as reações hansênicas e as incapacidades físicas são problemas de saúde pública, sendo pertinente a realização deste estudo visando à caracterização clínica, epidemiológica e laboratorial dos indivíduos acometidos pelos estados reacionais para contribuir com o manejo correto deste agravo, ao identificar grupos de risco e fatores preditivos para ocorrência de estados reacionais, almejando melhor monitoramento destes indivíduos, agindo, enfim, antes da instalação de incapacidades e deformidades físicas.

3. OBJETIVOS

3.1OBJETIVO GERAL

Identificar fatores preditivos e caracterizar o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial das reações hansênicas em pacientes tratados durante o período de 2002 à 2009 no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase da Universidade Federal de Uberlândia.

3.2OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a distribuição das variáveis epidemiológicas e clínicas como fatores presuntivos para as reações hansênicas durante e após tratamento;
- Identificar variáveis laboratoriais como fatores de risco para ocorrência de reações hansênicas durante e após tratamento;
- Avaliar a associação entre variáveis laboratoriais quanto a potenciais fatores preditivos para reações hansênicas durante e após tratamento;
- Verificar a média de episódios reacionais durante e após o tratamento da PQT.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO

O presente trabalho se identifica como um estudo epidemiológico observacional do tipo transversal, caracterizado pela investigação de agravos e fatores de risco, assim como as suas associações a partir de observações pontuais no tempo.

A coleta de informações se deu por meio de fontes secundárias (prontuários, impressos de exames e anexos), utilizando-se de um instrumento para coleta de dados (Anexo B), contemplando campos para alocação de variáveis clínicas epidemiológicas e laboratoriais, cuja amostra foi constituída por pacientes com diagnóstico de hanseníase notificados e tratados de janeiro de 2002 até dezembro de 2009.

O local de estudo foi o Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase (CREDESH), situado no município de Uberlândia no estado de Minas Gerais, cuja portaria SVS/MS Nº 60 de 22/11/2005 habilita a instituição como um centro de referência nacional em prevenção, controle, tratamento e reabilitação em hanseníase com ações assistenciais, ensino e pesquisa de qualidade.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia e aprovado sob análise final número 449/10, com protocolo de registro número 193/10 (Anexo A). O presente trabalho científico embasa sua metodologia, e posteriores procedimentos nos princípios éticos da Resolução nº. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, cuja análise de dados foi baseada na coleta de informações em prontuários, não havendo uso de termo de consentimento livre e esclarecido, visto que o estudo não causa malefícios aos pacientes envolvidos nesta pesquisa, não havendo identificação dos sujeitos em momento algum da discussão textual.

4.3 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA AMOSTRA

Foram incluídos neste estudo pacientes diagnosticados com hanseníase e tratados com PQT no CREDESH desde o período de janeiro de 2002 à dezembro de 2009, com no mínimo, 1 ano de acompanhamento após a alta medicamentosa descritas em prontuário. Quanto aos critérios de exclusão consideraram-se todos os pacientes com

informações incompletas nos prontuários, indivíduos com medicações alternativas e alterações na dosagem relacionadas a efeitos adversos da PQT (Anemia e Plaquetopenia) e aqueles que apresentavam reação hansênica no momento do diagnóstico e durante a realização dos exames da alta medicamentosa, para evitar que alterações laboratoriais do hemograma e bioquímica sanguínea estivessem relacionados aos estados reacionais, e uma vez também que, não há como predizer risco ou chance de ocorrência de um desfecho clínico se o sujeito já se encontra acometido pelo evento em estudo (reações hansênicas).

Enfim foi realizada a divisão da amostra em dois grupos cujas características definidoras foram:

- a) Grupo de pacientes com o desfecho clínico (Reações Hansênicas) durante ou após o tratamento;
- b) Grupo de pacientes sem o fator clínico (sem Reações Hansênicas) em nenhum período durante ou após tratamento.

4.3.1 Critérios de definição das reações hansênicas

Reação Hansênica do Tipo 1 ou Reação Reversa:

- a) Presença de reativação de lesões preexistentes que evoluíram com sinais inflamatórios agudos como eritema cutâneo, edema, hipersensibilidade e calor local;
- b) Surgimento de novas lesões com sinais inflamatórios agudos supracitados;
- c) Presença ou não de espessamento de nervos periféricos, cursando com dor a palpação ou espontânea e ou alterações sensitivo-motriz constatadas pela avaliação neurológica simplificada;
- d) Indícios de mal estar geral e febre leve (sinais incomuns).

Reação Hansênica tipo 2 – Eritema Nodoso Hansênico / Eritema Polimorfo

- a) Aparecimento súbito de nódulos eritematosos subcutâneos dolorosos, quentes a palpação;
- b) Lesões eritematosas com formação de vesículas, bolhas evoluindo para ulceração (eritema nodoso necrotizante);
- c) Lesões máculo-papulares, eritemato-vesiculares, eritemato-bolhosas e eritemato-purpúricas, violáceas, infiltradas;
- d) Presença ou ausência de febre, cefaleia, mal-estar, artralgia, mialgia, adenomegalia, perda de peso, edema de mãos ou pés, orquiepididimite, iridociclite, nefrite, hepatite;
- e) Presença ou ausência de espessamento neural, dor e alteração sensitivo-motriz.

Reação Mista

Presença concomitante de sinais clínicos da reação tipo 1 e reação tipo 2 citadas anteriormente, com manifestação comum nas formas dimorfa-virchowiana e virchowiana subpolar (LYRA, 2004).

4.3.2 Método de quantificação das reações

A quantificação das reações hansênicas foi realizada por meio da análise de prontuários utilizando as seguintes definições:

- a) Início da Reação Hansênica tipo 1: Descrição, no prontuário, feita por médico hansenólogo, dos sinais e sintomas clínicos da reação tipo 1, tipo de reação hansênica e início da corticoterapia (Prednisona na dose de 1mg/kg dia) desde que o paciente tenha finalizado, anteriormente, por um período maior que 7 dias, o uso de Prednisona na dose de 5mg dia, e ausência de exacerbação do estado reacional (reaparecimento do processo inflamatório de lesões cutâneas e ou neurais) ou tenha abandonado o tratamento antirreacional com dose superior a 5mg/dia, por mais de 1, mês sem sinais de nova exacerbação inflamatória.

- b) Fim da Reação Hansênica tipo 1: Descrição, no prontuário, da ausência de sinais flogísticos cutâneos e ou neurais, ocorrido após tratamento com Prednisona na dose inicial de 1mg/kg dia, até redução na dose mínima de 5mg/dia de corticoide, e suspensão da droga.
- c) Intervalo entre Reações Hansênicas tipo 1: Considerou-se como um novo estado reacional, quando o intervalo entre um episódio reacional e outro foi maior que 7 dias. Caso o intervalo entre o surgimento de um estado reacional ou outro tenha sido menor ou igual a 7 dias foi considerado mesmo surto reacional do tipo 1.
- d) Início da Reação Hansênica tipo 2: Relato em prontuário, feito por médico hansenólogo, dos sinais e sintomas clínicos da reação tipo 2, tipo de reação hansênica, indicação de Talidomida e ou Prednisona na dose de 1mg/kg/dia (conforme cada caso clínico), desde que o paciente tenha finalizado anteriormente, por um período maior que 7 dias, o uso de talidomida e ou Prednisona na dose de 5mg/dia, com ausência de estado reacional (reaparecimento de eritema nodoso hansênico, eritema necrotizante, eritema polimorfo e ou danos neurais).
- e) Fim da Reação Hansênica tipo 2: Descrição no prontuário, da ausência de sinais flogísticos cutâneos e ou neurais, ocorrida após tratamento com Talidomida e ou Prednisona com redução até a dose mínima de 5mg/dia de corticoide e suspensão das duas drogas.
- f) Intervalo entre Reações Hansênicas do tipo 2: Considerou-se como novo estado reacional quando o intervalo entre um episódio reacional e outro foi maior que 7 dias. Caso o intervalo entre o surgimento de um estado reacional ou outro tenha sido menor ou igual a 7 dias, foi considerado mesmo surto reacional do tipo 2.

As reações mistas, que são de ocorrência menos comum, utilizaram os mesmos critérios de quantificação da reação tipo 1 e da reação tipo 2.

4.4 VARIÁVEIS ANALISADAS NA COLETA DE DADOS

4.4.1 Classificação clínica

A classificação clínica dos pacientes incluídos na amostra foi baseada na classificação de Ridley & Jopling, com as seguintes formas clínicas:

Indeterminada (I);
Tuberculoide (T);
Dimorfo-Tuberculoide Paucibacilar (DT/PB);
Dimorfo-Tuberculoide Multibacilar (DT/MB);
Dimorfo-Dimorfo (DD);
Dimorfo-Virchowiano (DV);
Virchowiano-Subpolar (Vsp);
Virchowiano Polar (V).

Os pacientes com identificações clínicas, conforme classificação de Ridley e Jopling foram submetidos anteriormente a testes diagnósticos conforme rotina do CREDESH, como exame dermatoneurológico, avaliação neurológica simplificada, teste de Mitsuda, biópsia de pele, biópsia de corneto nasal, biópsia de nervo (nas formas neurais puras), esfregaço dérmico da pele, sorologia Elisa anti-PGL-1, PCR de sangue venoso, PCR de biópsia de pele, PCR de biópsia de corneto nasal, PCR da biópsia de nervo, PCR do esfregaço dérmico, teste de histamina (casos com indicação clínica), eletroneuromiografia (nas formas neurais puras). Portanto, houve uma classificação fidedigna baseada nos aspectos clínicos, imunológicos, histológicos e laboratoriais.

4.4.2 Classificação operacional

A classificação operacional foi baseada na proposta da Organização Mundial de Saúde e em critérios relacionados a exames laboratoriais utilizados no CREDESH (Sorologia ELISA anti-PGL-1 e PCR de pele, esfregaço dérmico e ou sangue) objetivando a utilização de esquemas multidrogoterápicos. Nessa classificação os pacientes foram separados em paucibacilares e multibacilares. Os paucibacilares foram agrupados com as seguintes características: Até 5 lesões, baciloscopia negativa, sorologia ELISA anti-PGL-1 negativa e PCR de pele, esfregaço dérmico e ou sangue

negativos, enquadrando-se nesta classificação as formas clínicas Tuberculoide e Dimorfo-Tuberculoides. Porém os pacientes com mais de 5 lesões e baciloscopia positiva, Sorologia ELISA anti-PGL-1 positiva e PCR de pele, esfregaço dérmico e ou sangue com positividade, foram incluídos na classificação operacional multibacilar, como os Dimorfo-Dimorfo, Dimorfo-virchowianos, Virchowiano-Subpolares, Virchowianos Polares e Dimorfo-Tuberculoides com mais de 5 lesões e baciloscopia fracamente positiva. Já a forma indeterminada pode ser classificada em paucibacilar ou multibacilar, conforme critérios clínicos, histológicos e imunológicos.

4.4.3 Índice baciloscópico

O Índice Baciloscópico foi realizado em esfregaços cutâneos de, no mínimo 6, locais: o lóbulo das duas orelhas (LD e LE), os dois cotovelos (CD e CE), dois joelhos (JD e JE) e uma lesão ativa (L). A coloração usada para visualização do *M. leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), foi de Ziehl-Neelsen. O resultado foi registrado de acordo com a Escala Logarítmica de Ridley (1990), baseada na média do número de bacilos vistos em campos de imersão em óleo, como descrita abaixo:

IB = 0 – nenhum bacilo em 100 campos de imersão em óleo;

IB = 1 – 1 a 10 bacilos, em média, em 100 campos;

IB = 2 – 1 a 10 bacilos, em média, em 10 campos;

IB = 3 – 1 a 10 bacilos, em média, em um campo;

IB = 4 – 10 a 100 bacilos, em média, em um campo;

IB = 5 – 100 a 1.000 bacilos, em média, em um campo;

IB = 6 – acima de 1.000 bacilos, em média, em um campo.

4.4.4 Elisa anti-PGL-I

O ensaio imunoenzimático (ELISA) foi desenvolvido (CHO et al., 1983) utilizando um antígeno nativo, o PGL-1, específico do *M. leprae*.

O protocolo utilizado para resultados do teste foi baseado na padronização de Lobato e colaboradores (2011) sendo convertido em um Índice ELISA (IE), considerando-se positivos um Índice ELISA $\geq 1,1$.

4.4.5 Exames laboratoriais

Foram analisados os principais exames laboratoriais realizados antes do tratamento da PQT, e os exames realizados no momento da alta medicamentosa, verificando cada uma das alterações (variáveis) como preditores para o risco de ocorrência de reações hansênicas durante e ou após tratamento. Observaram-se as principais alterações laboratoriais, verificando se as suas proporções são estatisticamente comparáveis, isto é, se a alteração não estava associada ao tipo de reação hansênica ou a forma clínica do paciente.

Antes do tratamento e no momento da alta, foram realizados exames hematológicos baseados nos valores de referência, conforme Lewis, Bates e Bain (2001), observando-se a contagem de leucócitos (verificou-se leucocitose, leucopenia), contagem diferencial de leucócitos (célula leucocitária predominante: neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monócitos ou linfócitos), contagem de hemácias, hematócrito e hemoglobina (analisando anemia ou policitemia), número de plaquetas (verificando achados como plaquetose ou plaquetopenia).

Também foi realizada a análise nas alterações da bioquímica sanguínea cujos critérios de definição foram baseados em Schumann, Bonora e Ceriotti (2002), para as alterações presentes na enzima desidrogenase láctica e referências do *American Diabetes Association* (2011) para valores de referência da glicemia. Foi averiguado, também, o nível de eletrólitos como sódio (hiponatremia, hipernatremia), potássio (hipocalemia, hipercalemia), magnésio (hipomagnesemia, hipermagnesemia), cálcio (hipocalcemia, hipercalcemia). Verificados os níveis elevados ou diminuídos das proteínas e metabólitos de proteínas como ureia sanguínea, creatinina, ácido úrico dentre outros citados anteriormente.

Foram examinados os níveis alterados das enzimas hepáticas, como a aspartato aminotransferase (AST, outrora TGO), alanina aminotransferase (ALT, outrora TGP), fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase, bilirrubina total e frações. Analisadas as alterações em concentrações hormonais como testosterona, hormônio folículo-estimulante sérico (FSH), hormônio luteinizante plasmático (LH), hormônio tireoestimulante (TSH).

No entanto foram utilizadas e expostas, neste trabalho, aquelas variáveis que apresentaram alterações estatisticamente significativas e aquelas que tiveram uma

ocorrência quantitativa representativa, porém sem um valor estatisticamente significativo.

Portanto, cada uma das variáveis laboratoriais com alterações significativas foi verificada quanto a fatores de risco para ocorrência de reações hansênicas durante e ou após tratamento.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística dos dados referentes as variáveis epidemiológicas, como forma clínica, gênero, grupo étnico e faixa etária, foi empregada a regressão logística para verificar a magnitude e o grau de ligação das variáveis dependentes com as variáveis independentes. Foi utilizado o teste t de *Student* para a comparação das médias das variáveis de cada amostra pareada, observando suas significâncias estatísticas.

O teste não paramétrico, intitulado correlação de *Spearman*, foi usado para constatar o grau de associação entre duas variáveis por meio do seu coeficiente de correlação.

A probabilidade de ocorrência do desfecho final (reações hansênicas – durante e ou após tratamento) relacionado à exposição a um determinado fator, foi mensurada por meio do cálculo do *Odds Ratio* e analisada sua significância estatística com seus respectivos dados acessórios (intervalo de confiança e p valor).

Foram empregados 3 *softwares* para análise estatística, sendo que, no cálculo da regressão logística, *Odds Ratio* e aplicação do teste t de *Student*, utilizou-se o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 18. Quanto ao cálculo das correlações de *Spearman*, criação e edição de gráficos recorreu-se ao programa *Graphpad Prism*. Para comparar as proporções dos fatores como anemia, leucocitose, plaquetopenia, dentre outros analisados neste trabalho, utilizamos o programa “R”, cujo método de comparação das proporções é baseado em formas quadráticas.

As hipóteses foram testadas no nível de significância de 0,05, isto é, valores de p menor ou igual a 0,05 foram considerados significativos.

5. RESULTADOS

Após análise de 665 prontuários, objetivando identificar variáveis preditivas para ocorrência de reações hansênicas por meio da caracterização epidemiológica, clínica e laboratorial de pacientes notificados com hanseníase no período de 2002 à 2009, houve as seguintes exclusões: 10,2% (68/665) dos indivíduos que foram transferidos para outros serviços; 9,3% (62/665) dos pacientes que estavam em estado reacional no momento do diagnóstico, isto é, reação hansênica antes da coleta de exames laboratoriais; 5,2% (35/665) com reação no período de coleta dos exames da alta; 5,5% (37/665) daqueles indivíduos com medicações alternativas ou com alterações na dosagem relacionadas à efeitos adversos da PQT (anemia, plaquetopenia, alterações hepáticas e renais); e 3,4% (23/665) de prontuários com descrições incompletas.

Para o estudo foram incluídos 66,1% (440/665) dos pacientes que satisfaziam os critérios de inclusão e exclusão para avaliação no período de análise (8 anos).

A **Tabela 1** demonstra dados epidemiológicos e clínicos estratificados em dois grupos (reacionais e não reacionais), sendo que 57% (251/440) tiveram reações hansênicas durante e/ou após tratamento com PQT, e 43% (189/440) não tiveram reação em nenhum momento do período estudado.

Nos pacientes reacionais, ocorreu predomínio da classificação operacional MB (80,5%; 202/251), quando comparados aos não reacionais, sendo que esta variável influenciou na ocorrência desse desfecho clínico (IC= 3,59 - 9,82; $p < 0,001$). Quanto à classificação clínica, houve predomínio da forma DT (33,9%; 85/251) seguida pela forma V (24,3%; 61/251).

O gênero masculino teve predominância no grupo reacional (68,5%; 172/251) sendo significativo para a ocorrência de reações hansênicas (IC= 1,22 - 3,32; $p = 0,006$). Quanto ao grupo étnico, o fenótipo da pele de cor branca prevaleceu no grupo reacional (53,4%; 134/251) com significância estatística (IC= 1,02 - 2,14; $p = 0,039$).

Nos pacientes reacionais, a faixa etária de 40 a 59 anos teve maior frequência (52,2%, 131/251), no entanto não houve significância estatística desta variável como fator de influência na ocorrência de reações hansênicas (IC= 0,69 - 1,36; $p = 0,869$).

Tabela 1 – Frequências das variáveis epidemiológicas e clínicas dos pacientes reacionais e não reacionais pelo método da regressão logística. Uberlândia, MG - Brasil, 2002 - 2009.

Variáveis	Reacionais		Não Reacionais		N ^T	IC (95%)	p
	N	%	N	%			
Forma Clínica							
Indeterminada	0	0	4	2,1	4	-	-
Tuberculoide	13	5,2	49	25,9	62	(0,01 - 0,10)	<0,001
Dimorfa-Tuberculoide	85	33,9	98	51,9	183	(0,06 – 0,29)	<0,001
Dimorfa-Dimorfa	48	19,1	12	6,3	60	(0,26 – 1,64)	0,036
Dimorfa-Virchowiana	39	15,5	16	8,5	55	(0,16 – 0,97)	0,043
Virchowiana-Subpolar	5	2,0	0	0	5	-	-
Virchowiana	61	24,3	10	5,3	71	(2,86 – 11,61)	<0,001
Classificação Operacional							
PB	49	19,5	126	66,7	175	(3,59 - 9,82)	<0,001
MB	202	80,5	63	33,3	265		
Gênero							
Masculino	172	68,5	92	48,7	264	(1,22 - 3,32)	0,006
Feminino	79	31,5	97	51,3	176		
Grupo Étnico							
Branco	134	53,4	92	48,7	226	(1,02 - 2,14)	0,039
Pardo	78	31,1	60	31,7	138		
Negro	18	7,2	18	9,5	36		
Não Declarado	21	8,4	19	10,1	40		
Faixa Etária							
0 - 19	4	1,6	13	6,9	17	(0,69 - 1,36)	0,869
20 - 39	57	22,7	43	22,8	100		
40 - 59	131	52,2	87	46,0	218		
≥ 60	59	23,5	46	24,3	105		
Total	251	100 (57)	189	100 (43)	440		

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; PB: Paucibacilar; MB: Multibacilar; N^T: Número total

A **tabela 2** identifica a porcentagem de pacientes que tiveram reação por forma clínica quando comparada com o total de pacientes da própria forma clínica.

Nas formas virchowiana 86% (61/71), dimorfa-virchowiana 70,9% (39/55), virchowiana-subpolar 100% (5/5) e a dimorfa-dimorfa 80% (48/60) apresentaram elevadas porcentagens de casos em reação hansênica, quando analisada a ocorrência desse evento em separado em cada forma clínica no período estudado, ou seja, as formas multibacilares são as mais acometidas pelas reações hansênicas. As formas clínicas DT

foram predominantes no estudo representando 41,59% (183/440) da amostra total, sendo essa forma clínica sub-classificada em DT/PB com 59,5% (109/183) e 40,5% (74/183) DT/MB. A porcentagem de DT/PB reacionais foi de 33% (36/109) e de DT/MB foi de 66,2% (49/74).

Tabela 2 – Distribuição de casos por forma clínica e porcentagem de ocorrência de reações hansênicas em cada grupo clínico. Uberlândia, MG - Brasil, 2002 - 2009.

Variáveis	Reacionais		Não Reacionais		Total	
	N	%	N	%	N	%
Forma Clínica						
Indeterminada	0	0	4	100	4	100
Tuberculoide	13	21	49	79	62	100
Dimorfa-Tuberculoide	85	46,4	98	53,6	183	100
Dimorfa-Dimorfa	48	80	12	20	60	100
Dimorfa-Virchowiana	39	70,9	16	29,1	55	100
Virchowiana-Subpolar	5	100	0	0	5	100
Virchowiana	61	86	10	14	71	100
Total	251	-	189	-	440	-

A **Tabela 3** destaca a distribuição de variáveis epidemiológicas e clínicas, conforme estratificação do grupo de pacientes reacionais durante tratamento e após alta, cujos valores mais prevalentes durante o tratamento registram um total de 47,9% (211/440) dos pacientes com predomínio de classificação operacional MB 81,5% (172/211), gênero masculino 69,7% (147/211), grupo étnico branco 56,9% (120/211), faixa etária de 40 a 59 anos 54% (114/211). É importante destacar em nosso estudo que os indivíduos brancos representaram 52% (105/202) daqueles pacientes MB reacionais, seguido pelos pacientes de pele parda MB com 30,6% (62/202).

De tendência modal, o grupo de indivíduos acometidos pelos estados reacionais no período após alta medicamentosa totalizou 35,9% (158/440) dos pacientes cujos dados associados a maior ocorrência foram classificação operacional MB 82,9 (131/158), gênero masculino 69,6% (110/158), grupo étnico branco 50,6% (80/158), faixa etária no intervalo de 40 a 59 anos 50,6% (80/158) e forma clínica DT 34,8% (55/158).

Tabela 3 – Distribuição de frequências das variáveis epidemiológicas e clínicas dos pacientes reacionais durante o tratamento e após a alta. Uberlândia, MG - Brasil, 2002 - 2009.

Variáveis	Reação durante tratamento		Reação após alta	
	N	%	N	%
Forma Clínica				
Indeterminada	0	0	0	0
Tuberculoide	9	4,3	5	3,2
Dimorfa-Tuberculoide	74	35,1	55	34,8
Dimorfa-Dimorfa	38	18,0	31	19,6
Dimorfa-virchowiana	30	14,2	26	16,5
Virchowiana-Subpolar	5	2,4	3	1,9
Virchowiana	55	26,1	38	24,1
Classificação Operacional				
PB	39	18,5	27	17,1
MB	172	81,5	131	82,9
Gênero				
Masculino	147	69,7	110	69,6
Feminino	64	30,3	48	30,4
Grupo Étnico				
Branco	120	56,9	80	50,6
Pardo	59	28,0	56	35,4
Negro	12	5,7	10	6,3
Não Declarado	20	9,5	12	7,6
Faixa Etária				
0 - 19	2	0,9	2	1,3
20 - 39	50	23,7	37	23,4
40 - 59	114	54,0	80	50,6
≥ 60	45	21,3	39	24,7
Total	211	100	158	100

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; PB: Paucibacilar; MB: Multibacilar.

Em relação à síntese descritiva do tipo de reação hansênica e à forma clínica, conforme o período de ocorrência, a **Tabela 4** demonstra que 211 pacientes tiveram reação durante o tratamento, sendo que 64,5% (136/211) dos sujeitos foram acometidos pela reação do tipo 1 e 30,8% (65/211) pelas reações do tipo 2. No período após a alta da PQT, dos 158 pacientes que tiveram reação hansênica, 63,9% (101/158) dos indivíduos desenvolveram reação do tipo 1 e 31,6% (50/158) reação do tipo 2. As formas clínicas dimorfas (DT, DD, DV) representaram 67,3% e 70,9% dos indivíduos com reação hansênica durante e após a PQT respectivamente.

Tabela 4 – Distribuição de frequências dos pacientes reacionais durante e após o tratamento poliquimioterápico segundo forma clínica e tipo de reação. Uberlândia, MG - Brasil, 2002 - 2009.

Forma Clínica	Tipo de Reação							
	Durante Tratamento							
	RR		Mista		EN		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Indeterminada	-	-	-	-	-	-	0	0
Tuberculoide	9	4,3	-	-	-	-	9	4,3
Dimorfa-Tuberculoide	74	35,1	-	-	-	-	74	35,1
Dimorfa-Dimorfa	38	18,0	-	-	-	-	38	18,0
Dimorfa-Virchowiana	15	7,1	5	2,4	10	4,7	30	14,2
Virchowiana-Subpolar	-	-	5	2,4	-	-	5	2,4
Virchowiana	-	-	-	-	55	26,1	55	26,1
Total	136	64,5	10	4,7	65	30,8	211	100

Forma Clínica	Após Alta							
	RR		Mista		EN		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Indeterminada	-	-	-	-	-	-	0	0
Tuberculoide	5	3,2	-	-	-	-	5	3,2
Dimorfa-Tuberculoide	55	34,8	-	-	-	-	55	34,8
Dimorfa-Dimorfa	31	19,6	-	-	-	-	31	19,6
Dimorfa-Virchowiana	10	6,3	6	3,8	10	6,3	26	16,5
Virchowiana-Subpolar	-	-	1	0,6	2	1,3	3	1,9
Virchowiana	-	-	-	-	38	24,1	38	24,1
Total	101	63,9	7	4,4	50	31,6	158	100

Legenda: RR: Reação Reversa (Reação tipo 1); EN: Eritema Nodoso (Reação tipo 2).

Conforme a **Tabela 5**, houve 73,5% (155/211) dos pacientes que apresentaram o primeiro estado reacional no decorrer do tratamento em período de até o três meses após administração da primeira dose de PQT e 92,8% (196/211) em até 9 meses do início do tratamento. Já no período após alta, 35,4% (56/158) apresentaram o primeiro estado reacional em até três meses após final do tratamento da PQT, 63,2% (100/158) até 6 meses, sendo que a imensa maioria 91,1% (144/158), em até 15 meses da alta medicamentosa (**Tabela 5**). Durante o tratamento as reações do tipo 1 acometeram 94,8% (129/136) dos pacientes nos seis primeiros meses da PQT. Do total de pacientes com reação tipo 2 durante o tratamento, em 67,6% (44/65) ocorreu essa reação também nos primeiros 6 meses. No pós-alta as reações do tipo 1 ocorrem nos primeiros seis meses em

68% (68/100) dos pacientes, já as reações do tipo 2 ocorreram em 54,9% (28/51) dos pacientes nos primeiros seis meses.

Tabela 5 – Distribuição de frequências do período de ocorrência do primeiro episódio reacional durante e após o tratamento poliquimioterápico segundo forma clínica. Uberlândia, MG - Brasil, 2002 - 2009.

Período do primeiro episódio reacional	Forma clínica													
	Reação durante tratamento													
	T		DT		DD		DV		Vsp		V		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
>0 – 3 Meses	7	3,3	68	32,2	29	13,7	19	9	3	1,4	29	13,7	155	73,5
>3 – 6 Meses	2	0,9	4	1,9	7	3,3	4	1,9	1	0,5	11	5,2	29	13,7
>6 – 9 Meses	-	-	2	0,9	1	0,5	3	1,4	1	0,5	5	2,4	12	5,7
>9 – 12 Meses	-	-	-	-	1	0,5	4	1,9	-	-	1	0,5	6	2,8
>12 – 15 Meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1,4	3	1,4
>15 – 18 Meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,9	2	0,9
>18 – 21 Meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,9	2	0,9
>21 – 24 Meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,9	2	0,9
Total	9	4,3	74	35,1	38	18,0	30	14,2	5	2,4	55	26,1	211	100,0
	Reação após tratamento													
	T		DT		DD		DV		Vsp		V		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
>0 – 3 Meses	3	1,9	18	11,3	12	7,6	7	4,4	-	-	16	10,1	56	35,4
>3 – 6 Meses	2	1,3	17	10,8	11	7,0	5	3,2	-	-	9	5,7	44	27,8
>6 – 9 Meses	-	-	8	5,1	2	1,3	4	2,5	-	-	5	3,2	19	12,0
>9 – 12 Meses	-	-	3	1,9	2	1,3	3	1,9	2	1,3	2	1,3	12	7,6
>12 – 15 Meses	-	-	4	2,5	2	1,3	4	2,5	1	0,6	2	1,3	13	8,2
>15 – 18 Meses	-	-	3	1,9	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1,9
>18 – 21 Meses	-	-	1	0,6	-	-	1	0,6	-	-	2	1,3	4	2,5
>21 – 24 Meses	-	-	1	0,6	1	0,6	1	0,6	-	-	-	0,0	3	1,9
>24 Meses	-	-	-	-	1	0,6	1	0,6	-	-	2	1,3	4	2,5
Total	5	3,2	55	34,8	31	19,6	26	16,5	3	1,9	38	24,1	158	100,0

Legenda: T: Tuberculoide; DT: Dimorfa-Tubeculoide; DD: Dimorfa-Dimorfa; DV: Dimorfa-Virchowiana;

Vsp: Virchowiana-Subpolar; V: Virchowiana.

Tabela 6 apresenta a distribuição da quantidade de episódios reacionais durante o tratamento e após a alta, de acordo com a forma clínica. A média de episódios reacionais durante tratamento foi 1,6 por paciente, em que 46,4% (98/211) dos indivíduos reacionais, nesse período, estavam com uma média de reações $\geq 1,6$. A média aritmética do número de reação no período pós-alta foi de aproximadamente 2, cujos grupos

dimorfo-tuberculoide e dimorfo-virchowiano estavam com média de reações acima da média geral deste período totalizando juntos 51,2% (81/158) do total de pacientes.

Tabela 6 – Distribuição da quantidade de episódios reacionais durante e após o tratamento conforme forma clínica, Uberlândia, MG - Brasil, 2002 - 2009.

Forma Clínica	Quantidade de Episódios Reacionais												
	1		2		3		4		≥5				
	Durante Tratamento												Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Indeterminada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tuberculoide	7	3,3	2	0,9	-	-	-	-	-	-	9	4,3	
Dimorfa-Tubeculoide	53	25,1	16	7,6	3	1,4	2	0,9	-	-	74	35,1	
Dimorfa-Dimorfa	21	10,0	11	5,2	6	2,8	-	-	-	-	38	18,0	
Dimorfa-Virchowiana	17	8,1	11	5,2	1	0,5	1	0,5	-	-	30	14,2	
Virchowiana-Subpolar	1	0,5	1	0,5	2	0,9	1	0,5	-	-	5	2,4	
Virchowiana	25	11,8	14	6,6	7	3,3	4	1,9	5	2,4	55	26,1	
Total	124	58,8	55	26,1	19	9,0	8	3,8	5	2,4	211	100	
Média Total (\bar{x}): 1,6	M ^T :1,2		M ^{DT} :1,3		M ^{DD} :1,6		M ^{DV} :1,5		M ^{Vsp} :2,6		M ^V :2,1		
	1		2		3		4		≥5				
	Após Tratamento												Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Indeterminada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tuberculoide	3	1,9	1	0,6	-	-	-	-	1	0,6	5	3,2	
Dimorfa-Tubeculoide	31	19,6	11	7,0	7	4,4	2	1,3	4	2,5	55	34,8	
Dimorfa-Dimorfa	20	12,7	5	3,2	3	1,9	2	1,3	1	0,6	31	19,6	
Dimorfa- Virchowiana	15	9,5	4	2,5	3	1,9	2	1,3	2	1,3	26	16,5	
Virchowiana-Subpolar	2	1,3	-	-	1	0,6	-	-	-	-	3	1,9	
Virchowiana	20	12,7	8	5,1	4	2,5	3	1,9	3	1,9	38	24,1	
Total	91	57,6	29	18,4	18	11,4	9	5,7	11	7,0	158	100	
Média Total (\bar{x}): 1,9	M ^T : 1,8		M ^{DT} :2		M ^{DD} :1,6		M ^{DV} :2,1		M ^{Vsp} :1,6		M ^V : 1,8		

Legenda: \bar{x} : Média Aritmética de reações do período; M^T : Média do grupo tuberculoide; M^{DT} : Média do grupo dimorfo-tuberculoide; M^{DD} : Média do grupo dimorfo-dimorfo; M^{DV} : Média do grupo dimorfo-virchowiano; M^{Vsp} : Média do grupo virchowiano-subpolar; M^V : Média do grupo virchowiano.

Em relação aos resultados qualitativos de exames do diagnóstico, a **Tabela 7** ilustra uma análise comparativa entre valores do índice baciloscópico do raspado dérmico, PCR do raspado dérmico e da sorologia ELISA anti-PGL-1 e respectivos valores dos *odds ratio*, denotando, quanto ao índice baciloscópico qualitativo, uma chance de 6,29 para ocorrência de estados reacionais durante e após tratamento, quando este exame apresenta positividade, ou seja, se indivíduo apresenta um IB positivo no

diagnóstico existe uma possibilidade de 6,29 vezes maior de desenvolver reação hansênica quando comparada a indivíduos com resultado negativo para este mesmo exame (IC= 4,04 - 9,80; $p < 0,001$).

Quanto ao resultado positivo da PCR para a detecção de DNA do *M. leprae* no raspado dérmico do diagnóstico existe uma chance de desenvolvimento de reações hansênicas de 8,25 vezes maior, ao comparar com indivíduos com resultados negativos desse exame (IC= 5,02 - 13,5; $p < 0,001$). Ainda na **Tabela 7**, um índice Elisa da sorologia anti-PGL-1 positivo no diagnóstico prediz uma chance de 5,12 vezes maior para o desenvolvimento de surtos reacionais, quando relacionada a indivíduos com resultados negativos da sorologia Elisa anti-PGL-1 no mesmo período (IC= 3,14 - 8,35; $p < 0,001$).

Tabela 7 – Distribuição dos resultados de exames qualitativos do diagnóstico da hanseníase e valores do *odds ratio*, conforme situação clínica de pacientes reacionais e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.

Variáveis	Reacionais		Não reacionais		OR	IC para OR (95%)	p
	N	%	N	%			
Índice Baciloscópico do esfregaço dérmico no diagnóstico							
Positivo	152	63,9	39	21,9	6,29	(4,04 - 9,80)	<0,001
Negativo	86	36,1	139	78,1			
Total	238	100	178	100			
PCR para detecção de DNA <i>M. leprae</i> do esfregaço dérmico no diagnóstico							
Positivo	141	75,4	39	27,1	8,25	(5,02 - 13,5)	<0,001
Negativo	46	24,6	105	72,9			
Total	187	100	144	100			
ELISA Anti-PGL-1 no diagnóstico							
Positivo	160	75,1	43	37,1	5,12	(3,14 - 8,35)	<0,001
Negativo	53	24,9	73	62,9			
Total	213	100	116	100			

Legenda: OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confiança.

A comparação entre pacientes com reação durante o tratamento e pacientes não reacionais em nenhum período, quanto aos resultados qualitativos de exames, como IB

do raspado dérmico, PCR para detecção do DNA de *M. leprae* de raspado dérmico e a sorologia ELISA anti-PGL-1 do diagnóstico, permitiram mensurar os respectivos valores dos *odds ratio* com significâncias estatísticas. Houve uma chance de 6,39 para o surgimento de ambas as reações durante o tratamento ($p < 0,001$) e uma chance de 3,87 para ocorrência de reações do tipo 1 com $p < 0,001$, quando o IB do esfregaço dérmico foi positivo no diagnóstico para as duas análises citadas. A PCR positiva no mesmo período citado prediz uma chance de 9,15 ($p < 0,001$) para ocorrência de reações hansênicas durante o tratamento, evidenciando um aumento da chance de reações quando há positividade da PCR do esfregaço dérmico quando comparada à positividade do IB na mesma amostra denotando a importância e sensibilidade da PCR para detecção de DNA do *M. leprae*. Ainda na **Tabela 8**, uma sorologia PGL-1 positiva no diagnóstico prediz uma chance de 4,77 ($p < 0,001$) para ocorrência de reações hansênicas durante o tratamento. Já o *odds ratio* para o surgimento de reação do tipo 1 durante o tratamento foi de 2,92 com $p < 0,001$, quando a sorologia PGL-1 é positiva no diagnóstico.

Tabela 8 – Distribuição dos resultados de exames qualitativos do diagnóstico e valores do *odds ratio*, conforme situação clínica de pacientes com reação durante tratamento e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.

Variáveis	Reação durante tratamento		Não reacionais		OR	IC para OR (95%)	p
	N	%	N	%			
Índice Baciloscópico do esfregaço dérmico diagnóstico							
Positivo	131	64,2	39	21,9	6,39	(4,05 - 10,09)	<0,001
Negativo	73	35,8	139	78,1			
Total	204	100	178	100			
PCR para detecção de DNA <i>M. leprae</i> do esfregaço dérmico no diagnóstico							
Positivo	119	77,3	39	27,1	9,15	(5,40 - 15,49)	<0,001
Negativo	35	22,7	105	72,9			
Total	154	100	144	100			
ELISA Anti-PGL-1 no diagnóstico							
Positivo	135	73,8	43	37,1	4,77	(2,89 - 7,87)	<0,001
Negativo	48	26,2	73	62,9			
Total	183	100	116	100			

Legenda: OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confiança.

A **Tabela 9** indica os valores dos *odds ratio* quanto à ocorrência de reações hansênicas, no período após a alta, em relação à positividade do IB do raspado dérmico, PCR para detecção de DNA do *M. leprae* no esfregaço dérmico e sorologia ELISA anti-PGL-1, coletados na alta, sendo que para IB positivo, nesse período, a chance de reações pós alta foi de 8,47, isto é, quando o paciente, no momento da alta, apresenta um resultado positivo do IB no esfregaço dérmico a sua chance para o surgimento de ambas reações após tratamento é de 8,47 maior, quando comparado aqueles pacientes com IB negativo para esfregaço dérmico na alta. Já a chance para ocorrências de reação do tipo 1, não foi um fator de risco nesse período (OR= 0,83; p= 0,776). Quando sorologia ELISA anti-PGL-1 foi positiva no período da alta houve uma chance de 2,25 para surgimento de ambas as reações hansênicas no pós-alta, no entanto ao verificar-se a chance de reação do tipo 1 nesse mesmo período para aqueles pacientes com sorologia anti-PGL-1 positiva no momento da alta medicamentosa observou-se um *odds ratio* de 0,30 (p= 0,002), não representando um fator preditivo para este tipo de reação. Assim, segue o mesmo raciocínio de predição da chance para ocorrência de reação após alta para valores positivos da PCR para detecção de DNA do *M. leprae* do esfregaço dérmico conforme **Tabela 9**.

Tabela 9 – Distribuição dos resultados de exames qualitativos da alta e valores do *odds ratio*, conforme situação clínica reação após alta e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.

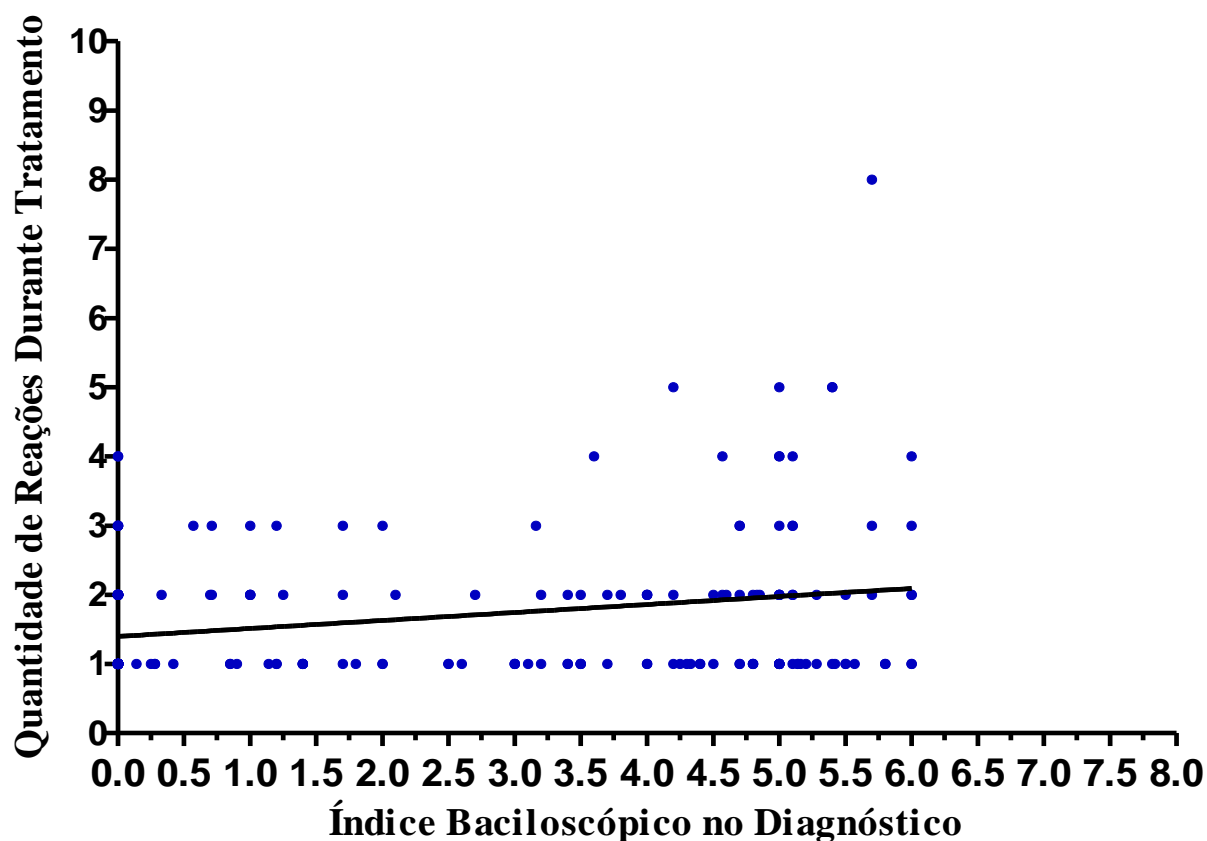
Variáveis	Reação após alta		Não reacionais		OR	IC para OR (95%)	p
	N	%	N	%			
Índice Baciloscópico do esfregaço dérmico na alta							
Positivo	73	60,3	21	15,2	8,47	(4,69 – 15,28)	<0,001
Negativo	48	39,7	117	84,8			
Total	121	100	138	100			
PCR para detecção de DNA <i>M. leprae</i> do esfregaço dérmico na alta							
Positivo	64	59,3	18	18,4	6,46	(3,41 – 12,25)	<0,001
Negativo	44	40,7	80	81,6			
Total	108	100	98	100			
ELISA Anti-PGL-1 na alta							
Positivo	71	53,4	33	33,7	2,25	(1,31 - 3,87)	0,004
Negativo	62	46,6	65	66,3			
Total	133	100	98	100			

Legenda: OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confiança.

O **Gráfico 1** ilustra a correlação entre o Índice baciloscópico do esfregaço dérmico, no diagnóstico, e a quantidade de reações hansênicas, durante o tratamento, havendo associação positiva entre as duas variáveis, validada pelo teste de correlação não paramétrico de *Spearman* ($r = 0,2171$; $p = 0,0019$).

À medida que o valor do IB do esfregaço dérmico aumenta, haverá um aumento na quantidade de reações durante o tratamento, ou seja, quanto maior o IB do esfregaço dérmico, maior o número de ambas reações hansênicas no período citado.

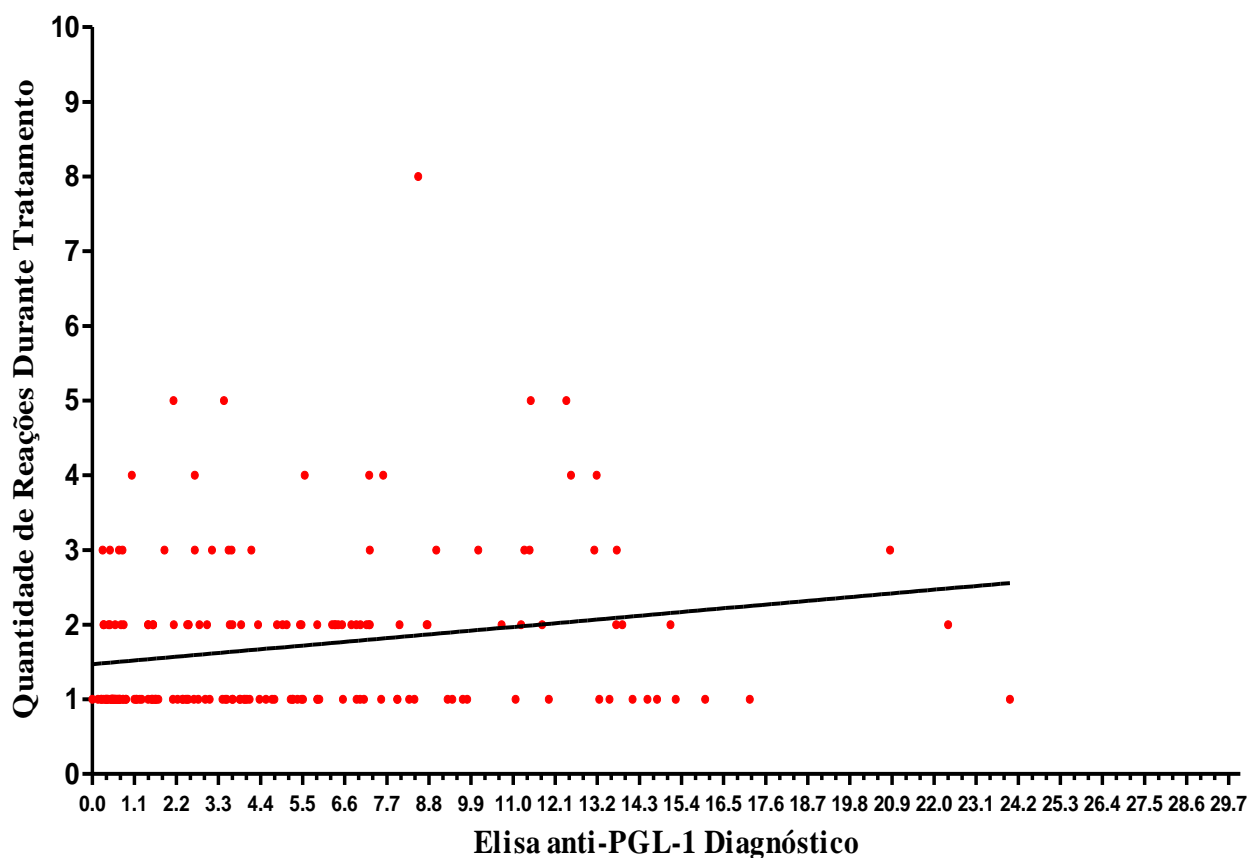
Gráfico 1 – Correlação entre a quantidade de episódios reacionais durante o tratamento versus índice baciloscópico do esfregaço dérmico do diagnóstico com Reta de Regressão linear. Teste de correlação não paramétrico de *Spearman*: $r = 0,2171$; $p = 0,0019$.



No **Gráfico 2**, estão contemplados os dados da correlação entre os valores do resultado do Índice ELISA da sorologia anti-PGL-1, no diagnóstico, e a quantidade de surtos reacionais, durante o tratamento, com grau de associação positivo entre essas duas variáveis ($r = 0,2482$; $p = 0,0007$).

Quanto maior o IE da sorologia anti-PGL-1 do diagnóstico, maior o número de reações hansênicas durante o tratamento, isto é, indivíduos com valores elevados no IE da sorologia anti-PGL-1 do diagnóstico terão maior número de ambas reações hansênicas no período do tratamento.

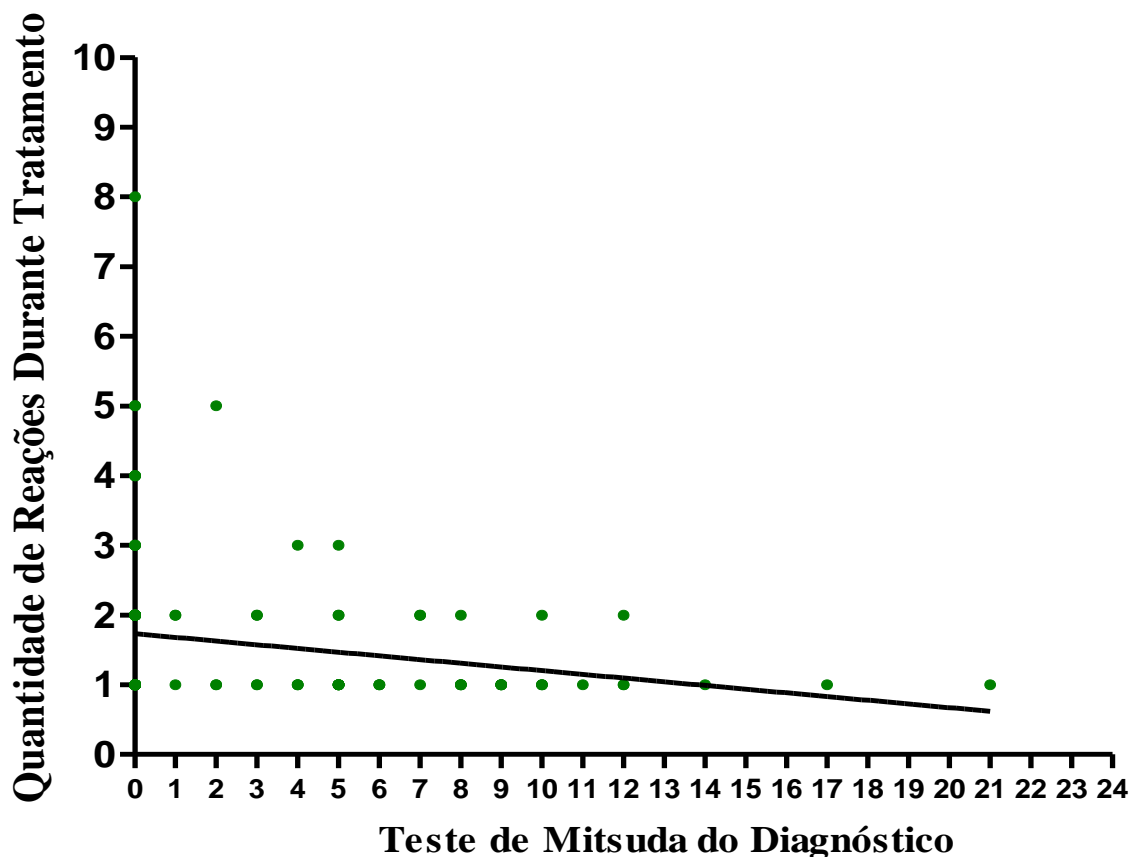
Gráfico 2 – Correlação entre a quantidade de episódios reacionais durante o tratamento versus Índice Elisa da sorologia anti-PGL-1 com Reta de Regressão linear. Teste de correlação não paramétrico de *Spearman*: $r = 0,2482$; $p = 0,0007$.



Em relação ao teste de Mitsuda realizado no diagnóstico e a quantidade de episódios reacionais durante o tratamento, o teste de correlação não paramétrico de *Spearman* evidenciou correlação negativa entre estas duas variáveis, sendo significativa a associação entre esses dados listados no **Gráfico 3** ($r = -0,2153$; $p = 0,0132$).

Enfim, quanto maior o granuloma intradérmico formado na reação de Mitsuda, menor será a carga bacteriana do indivíduo, portanto, menor será o número de ambas reações hansênicas durante o tratamento.

Gráfico 3 – Correlação entre a quantidade de episódios reacionais durante o tratamento versus Teste de Mitsuda do diagnóstico com Reta de Regressão linear. Teste de correlação não paramétrico de *Spearman*: $r = -0,2153$; $p = 0,0132$.



A **Tabela 10** evidencia a comparação das médias dos IB do esfregaço dérmico no diagnóstico, segundo a situação clínica dos pacientes subdividida em reacionais e não reacionais, observando-se que houve diferença significativa (teste t de *Student*: $p < 0,001$) entre as médias do IB nesses grupos do estudo em que o valor média foi maior nos pacientes reacionais havendo associação entre essa medida do IB e a ocorrência de reações hansênicas.

A **Tabela 10** ainda demonstra a comparação entre as médias dos valores quantitativos do índice ELISA anti-PGL-1 do diagnóstico de pacientes reacionais e não reacionais, constatando que existe diferença estatística quanto aos valores das médias dos dois grupos (teste t de *Student*: $p < 0,001$), evidenciando que números próximos à média encontrada no grupo reacional predizem a ocorrência de ambas às reações hansênicas.

Tabela 10 – Comparação de médias do índice baciloscópico e do índice ELISA da sorologia anti-PGL-1 do diagnóstico entre pacientes reacionais e não reacionais. Uberlândia, MG – Brasil, 2002 - 2009.

Situação Clínica	Nº	Índice Baciloscópico do Diagnóstico		p	t
		Média	Desvio Padrão		
Reacionais	251	2,32	2,23	<0,001	7,66
Não Reacionais	189	0,79	1,68		
Total	440				

Situação Clínica	Nº	Sorologia ELISA anti-PGL-1 do Diagnóstico		p	t
		Média	Desvio Padrão		
Reacionais	251	4,89	4,60	<0,001	5,98
Não Reacionais	189	2,05	2,94		
Total	440				

Legenda: Nº: Número de casos

Os dados da **Tabela 11** mostram a comparação das médias de valores do índice baciloscópico do esfregaço dérmico e IE da sorologia anti-PGL-1, no diagnóstico de pacientes reacionais, durante tratamento, e pacientes não reacionais, demonstrando diferença estatística entre as médias do índice baciloscópico e sorologia ELISA anti-PGL-1 por meio do *teste t de Student* ($p < 0,001$) e ($p < 0,001$), respectivamente.

Referente aos exames do diagnóstico, um paciente, com uma média do IB do esfregaço dérmico próxima de 2,35, apresenta uma maior chance para apresentar ambas as reações durante o tratamento, assim como um IE da sorologia anti-PGL-1 próximo de 2,81 também acarreta maior chance para surgimento de reações nesse período.

Tabela 11 – Comparação de médias do índice baciloscópico e do índice ELISA da sorologia anti-PGL-1 do diagnóstico entre pacientes reacionais durante o tratamento e não reacionais. Uberlândia, MG – Brasil, 2002 - 2009.

Situação Clínica	Nº	Índice Baciloscópico do Diagnóstico		p	t
		Média	Desvio Padrão		
Reação Durante Tratamento	211	2,35	2,25	<0,001	7,77
Não Reacionais	189	0,79	1,68		
Total	400				

Situação Clínica	Nº	Índice Elisa da sorologia anti-PGL-1 do Diagnóstico		p	t
		Média	Desvio Padrão		
Reação Durante Tratamento	211	2,81	1,03	<0,001	1,88
Não Reacionais	189	2,05	2,94		
Total	400				

Legenda: Nº: Número de casos

Na **Tabela 12**, a comparação entre os indivíduos com reação após alta e não reacionais, em relação às médias do IB do esfregaço dérmico e valores do IE da sorologia anti-PGL-1, realizados na alta medicamentosa, observou-se a diferença significativa entre essas populações quando o fator de análise foi o IB na alta ($p < 0,001$).

No entanto quanto aos valores da média do IE da sorologia anti-PGL-1, não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,078$).

Tabela 12 – Comparação de médias do índice baciloscópico e do índice ELISA da sorologia anti-PGL-1 da alta entre pacientes reacionais após tratamento e não reacionais. Uberlândia, MG – Brasil, 2002 - 2009.

Situação Clínica	Nº	Índice Baciloscópico da Alta		p	t
		Média	Desvio Padrão		
Reação Após Tratamento	158	1,68	1,82	<0,001	7,66
Não Reacionais	189	0,44	1,17		
Total	347				

Situação Clínica	Nº	Índice Elisa da sorologia anti-PGL-1 da Alta		p	t
		Média	Desvio Padrão		
Reação Após Tratamento	158	2,26	2,95	0,078	2,52
Não Reacionais	189	1,52	2,54		
Total	347				

Legenda: Nº: Número de casos

A **Tabela 13** apresenta informações sobre o *odds ratio* que cada alteração hematológica e bioquímica no diagnóstico representou como fator preditivo para ambas as reações hansênicas, cuja leucocitose, plaquetopenia e desidrogenase láctica elevada foram os achados de maior relevância com valores de *odds ratio* significantes sendo, portanto seus valores, respectivamente (OR= 9,15; $p < 0,001$), (OR= 4,81; $p < 0,001$) e (OR= 2,46; $p = 0,011$). Assim, aqueles indivíduos com alterações laboratoriais no diagnóstico, como a leucocitose, apresentam uma chance de 9,15 maior para ocorrência de ambas as reações hansênicas quando comparados àqueles com ausência de alterações no leucograma. A presença de plaquetopenia no hemograma representa uma chance para surgimento de reações hansênicas de 4,81 maior, quando comparado aos indivíduos sem alterações nos níveis de plaquetas.

Em relação à estratificação do fator preditivo leucocitose, a presença de eosinofilia e linfocitose representaram ambas, uma chance elevada para o surgimento de reações com os respectivos valores (OR= 21,05; $p < 0,001$) e (OR= 7,78; $p = 0,003$).

Alterações como anemia (OR = 1,78; $p = 0,095$), plaquetose (OR = 2,55; $p = 0,739$) e hipoglicemia (OR = 1,40; $p = 0,295$) não tiveram significância estatística, quando verificados os valores do *odds ratio* em exames coletados no diagnóstico, ao analisar a amostra geral de pacientes reacionais (durante e/ou após tratamento).

É importante citar que o fator anemia no diagnóstico esteve presente de maneira proporcional nas formas clínicas DT (9,2%; 17/183), DD (13,3%; 8/60), DV (12,7%; 7/55) e V (19,7%; 14/71) e o fator leucocitose também no diagnóstico se mostrou proporcional nas formas clínicas DT (13,1%; 24/183), DD (15%; 9/60), DV (10,9%; 6/55) e V (12,6%; 9/71) não sendo, portanto, neste estudo, fatores relacionados em específico a uma forma clínica isolada.

Tabela 13 – Distribuição dos resultados de exames laboratoriais do diagnóstico e valores do *odds ratio*, conforme situação clínica reacionais e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.

Variáveis	Reacionais		Não reacionais		OR	IC para OR (95%)	p
	N	%	N	%			
Exames laboratoriais diagnóstico							
Anemia	34	13,5	16	8,5	1,78	(0,95 - 3,34)	0,095
Hematócrito baixo	20	7,95	7	3,7	2,39	(0,98 - 5,80)	0,073
Hemoglobina baixa	14	5,55	9	4,8	1,30	(0,55 - 3,09)	0,695
Policitemia	18	7,2	6	3,2	2,51	(1,05 - 1,71)	0,078
Sem alterações	199	79,3	167	88,4			
Total	251	100	189	100			
Leucopenia	0	0,0	0	0			
Leucocitose	50	19,9	5	2,6	9,15	(3,57 - 23,45)	<0,001
Eosinofilia	23	9,15	1	0,52	21,05	(2,81 - 157,47)	<0,001
Linfocitose	17	6,75	2	1,04	7,78	(1,77 - 34,14)	0,003
Neutrofilia	0	0	2	1,04			
Segmentados elevados	10	4	0	0			
Sem alterações	201	80,1	184	97,4			
Total	251	100	189	100			
Plaquetopenia	34	13,5	6	3,2	4,81	(1,97 - 11,73)	<0,001
Plaquetose	3	1,2	1	0,5	2,55	(0,26 - 24,74)	0,739
Sem alterações	214	85,3	182	96,3			
total	251	100	189	100			
Hipoglicemia	9	3,6	1	0,5	7,32	(0,91 - 58,39)	0,061
Hiperglicemia	38	15,1	22	11,6	1,40	(0,79 - 2,40)	0,295
Sem Alterações	204	81,3	166	87,8			
Total	251	100	189	100			
Desidrogenase láctica elevada	73	29,1	27	14,3	2,46	(1,50 - 4,01)	0,011
Sem alterações	178	70,9	162	85,7			
Total	251	100	189	100			

Legenda: OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confiança.

Na **Tabela 14** estão os valores do *odds ratio*, calculados sobre as alterações hematológicas e bioquímicas referentes a exames laboratoriais do diagnóstico de pacientes que apresentaram reações hansênicas durante o tratamento e pacientes não reacionais com considerável chance de ocorrência para reações hansênicas de ambos os tipos, durante esse período citado, sendo significativas às alterações como leucocitose (OR= 9,97; p< 0,001), plaquetopenia (OR= 5,72; p< 0,001) e desidrogenase láctica

elevada (OR= 2,38; $p= 0,001$). O cálculo do *odds ratio* permitiu predizer o risco para ocorrência de reações hansênicas durante o tratamento quando há alterações em exames do diagnóstico, assim, uma leucocitose representa para o indivíduo com esta alteração, uma chance de 9,97 maior para o surgimento de reações hansênicas durante o tratamento, quando comparado aqueles indivíduos sem elevações celulares no leucograma.

Na estratificação do fator preditivo anemia, o hematócrito baixo acarreta ao indivíduo uma chance de 2,69 maior para ocorrência de reações durante o tratamento, ao comparar-se com aqueles pacientes sem alterações no hematócrito com significância estatística ($p= 0,040$). O fator leucocitose estratificado, a presença de eosinofilia denota-se como um fator preditivo importante para o surgimento de reações hansênicas de ambos os tipos com um *odds ratio* de 22,16 e p valor igual a 0,001, no entanto o seu intervalo de confiança é longo (IC= 2,94-167) devido a grande diferença de proporção deste fator entre os grupos comparados. Já a linfocitose expressa uma chance significativa para desenvolvimento de reação durante tratamento (OR= 8,31; $p= 0,002$), respectivamente.

Quanto à alteração na bioquímica sanguínea, a elevação da desidrogenase láctica, nos exames laboratoriais do diagnóstico, acarreta ao indivíduo uma chance de 2,38 maior para ocorrência de reações hansênicas durante o tratamento, quando comparado aqueles indivíduos sem alterações neste metabólito.

Tabela 14 – Distribuição dos resultados de exames laboratoriais do diagnóstico e valores do *odds ratio*, conforme situação clínica reação durante tratamento e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.

Variáveis	Reação durante tratamento		Não reacionais		OR	IC para OR (95%)	p
	N	%	N	%			
Exames laboratoriais diagnóstico							
Anemia	29	13,7	16	8,5	1,80	(0,94 - 3,44)	0,100
Hematócrito baixo	19	8,98	7	3,7	2,69	(1,10 - 6,58)	0,040
Hemoglobina baixa	20	4,72	9	4,8	2,20	(0,94 - 3,44)	0,079
Policitemia	14	6,6	6	3,2	2,31	(0,87 - 6,18)	0,134
Sem alterações	168	79,6	167	88,4			
Total	211	100	189	100			
Leucopenia	0	0,0	0	0			
Leucocitose	45	21,3	5	2,6	9,97	(3,86 - 25,72)	<0,001
Eosinofilia	20	9,47	1	0,52	22,16	(2,94 - 167,0)	<0,001
Linfocitose	15	7,1	2	1,04	8,31	(1,87 - 36,89)	0,002
Neutrofilia	0	0	2	1,04			
Segmentados elevados	10	4,73	0	0			
Sem alterações	166	78,7	184	97,4			
Total	211	100	189	100			
Plaquetopenia	33	15,6	6	3,2	5,72	(2,33 - 13,98)	<0,001
Plaquetose	3	1,4	1	0,5	3,12	(0,32 - 30,28)	0,595
Sem alterações	175	82,9	182	96,3			
Total	211	100	189	100			
Hipoglicemia	8	3,8	1	0,5	7,67	(1,76 - 2,12)	0,056
Hiperglicemia	30	14,2	22	11,6	1,30	(0,72 - 2,36)	0,455
Sem alterações	173	82,0	166	87,8			
Total	211	100	189	100			
Desidrogenase láctica elevada	60	28,4	27	14,3	2,38	(1,43 - 3,95)	0,001
Sem alterações	151	71,6	162	85,7			
Total	211	100	189	100			

Legenda: OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confiança.

Os valores do *odds ratio*, referentes a exames laboratoriais da alta, mensurados sobre as alterações hematológicas e da bioquímica sanguínea dos pacientes que apresentaram reações hansênicas após o tratamento e de pacientes não reacionais em momento algum, estão presentes na **Tabela 15** com significância estatística principalmente para anemia (OR= 2,36; p= 0,013), leucocitose (OR= 4,14; p= 0,007) e plaquetopenia (OR= 3,70; p= 0,008), que representam achados laboratoriais que

acrescentam chance relevante para ocorrência de reação hansênica após alta quando estão presentes nos indivíduos durante exames coletados na alta da PQT.

É importante ressaltar que a distribuição dos fatores anemia, leucocitose e plaquetopenia na alta foram comparáveis (utilizando-se o programa estatístico “R”) nas principais formas clínicas dispostos respectivamente em dados numéricos sendo para anemia: DT (12%; 22/183), DD (8,3%; 5/60), DV (16,3%; 9/55) e V (21,1%; 15/71); na leucocitose: DT (5%; 9/183), DD (11,6%; 7/60), DV (10,9%; 6/55) e V (8,4%; 6/71) e na plaquetopenia: DT (5,5%; 10/183), DD (5%; 3/60), DV (18,1%; 10/55) e V (9,8%; 7/71).

Tabela 15 – Distribuição dos resultados de exames laboratoriais da alta e valores do *odds ratio*, conforme situação clínica reação após alta e não reacionais. Uberlândia, MG, Brasil, 2002 - 2009.

Variáveis	Reação após alta		Não reacionais		OR	IC para OR (95%)	p
	N	%	N	%			
Exames laboratoriais alta							
Anemia	29	18,4	16	8,5	2,36	(1,23 - 4,54)	0,013
Hematócrito baixo	12	7,61	7	3,7	2,23	(0,85 - 5,84)	0,149
Hemoglobina baixa	17	10,79	9	4,8	2,46	(1,06 - 5,70)	0,050
Policitemia	1	0,6	6	3,2	0,21	(0,02 - 1,82)	0,249
Sem alterações	128	81,0	167	88,4			
Total	158	100	189	100			
Leucopenia	0	0,0	0	0			
Leucocitose	16	10,1	5	2,6	4,14	(1,48 - 11,58)	0,007
Eosinofilia	5	3,15	1	0,52	6,47	(0,74 - 56,07)	0,126
Linfocitose	7	4,43	2	1,04	4,53	(0,92 - 22,16)	0,089
Monocitose	2	1,26	0	0			
Neutrofilia	0	0	2	1,04			
Segmentados elevados	2	1,26	0	0			
Sem alterações	142	89,9	184	97,4			
Total	158	100	189	100			
Plaquetopenia	17	10,8	6	3,2	3,70	(1,29 - 2,23)	0,008
Plaquetose	2	1,3	1	0,5	2,61	(0,23 - 29,17)	0,820
Sem alterações	139	88,0	182	96,3			
Total	158	100	189	100			
Hipoglicemia	6	3,8	1	0,5	7,54	(1,99 - 2,53)	0,073
Hiperglicemia	20	12,7	22	11,6	1,14	(0,59 - 2,18)	0,810
Sem alterações	132	83,5	166	87,8			
Total	158	100	189	100			
Desidrogenase láctica elevada	32	20,3	27	14,3	1,52	(0,86 - 2,67)	0,183
Sem alterações	126	79,7	162	85,7			
Total	158	100	189	100			

Legenda: OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confiança.

6. DISCUSSÃO

As análises dos resultados evidenciaram que a frequência de pacientes reacionais foi de 57% (251/440) (**Tabela 1**), sendo, portanto, elevada, quando comparada com outras literaturas, como a de um estudo descritivo realizado no estado de Rondônia, em que se observou uma frequência de reação hansênica de 33% (226/684) (OLIVEIRA et al., 2007). Este fato foi divergente devido à amostra total do estudo de Rondônia ser formada, em sua maioria, por pacientes paucibacilares, algo que não ocorre na amostra do nosso estudo, em que os indivíduos reacionais são formados por 80,5% (202/251) de pacientes multibacilares, o que pode explicar a elevada porcentagem de pacientes apresentando reações durante e/ ou após tratamento, sendo considerada a forma multibacilar em alguns estudos, como um fator de risco para reações hansênicas (BRITO et al., 2008).

Em relação à forma clínica predominante (**Tabela 1**) tivemos, tanto no grupo reacional (33,9%; 85/251) quanto no grupo não reacional (51,9%; 98/189), a forma dimorfa-tuberculoide. No entanto, analisando a proporção de pacientes que apresentam reações hansênicas em cada forma clínica de modo separado, a forma V é a mais acometida pelas reações, estando em concordância com outros achados, como o estudo de coorte realizado por Silva e Griep (2007), cuja forma clínica mais comum, no grupo reacional, foi a virchowiana com 76,3%, seguida pela dimorfa 59,7%, ressaltando que esses autores não utilizaram as subclassificações de Ridley e Jopling.

A variável classificação operacional MB (**Tabela 1**) esteve associada, estatisticamente, à ocorrência de reações hansênicas e apresentou maior frequência nesse grupo (80,5%; 202/251), quando comparada à classificação PB, concordando com trabalhos anteriores desenvolvidos na Índia (KUMAR; DOGRA; KAUR, 2004), com 2.600 pacientes acometidos pelas reações hansênicas, nos quais os casos MB representavam mais da metade da amostra do estudo (1.494).

Foi observado, ainda, que o gênero masculino (**Tabela 1**) foi predominante na população reacional (68,5%; 172/251), condizente com os achados de uma pesquisa do tipo caso-controle desenvolvida em Recife, com um total de 208 pacientes, em que a frequência de pacientes do sexo masculino, no grupo de indivíduos reacionais representou mais da metade da amostra, com uma chance de 2,07 vezes para o desenvolvimento da reação pós-alta (BRITO et al., 2008). Lima, Prata e Moreira (2008) destacam, em um estudo realizado no Distrito Federal, que, no sexo masculino, a forma virchowiana foi maioria, quando comparada as demais formas clínicas. Ressalta-se, em nosso estudo, que dos pacientes homens reacionais, 68,8% (139/202) eram MB,

enquanto que as mulheres com reação apenas 31,2% (63/202) eram MB, e as proporções de indivíduos do sexo masculino nas formas V e DV foram elevadas, sendo a razão homem:mulher de 3,35 e 3,87, respectivamente, para essas formas clínicas. Já a proporção do gênero masculino foi menor no grupo dimorfo-tuberculoide, sendo a razão homem:mulher de 1,57. Há, portanto, uma associação do gênero masculino com a forma MB, assim, a carga bacilar poderia explicar, em nosso estudo, o elevado número de pacientes do sexo masculino no grupo reacional.

Referente ao grupo étnico, o fenótipo da pele de cor branca (**Tabela 1**) prevaleceu no grupo reacional (53,4%; 134/251), pois, como destacamos anteriormente em nosso estudo, mais da metade dos indivíduos reacionais de pele branca são MB, ocorrendo associação entre essas variáveis. Este dado, provavelmente, está relacionado ao perfil epidemiológico da hanseníase, conforme trabalhos anteriores, como o estudo transversal realizado em Campos do Goytacazes no estado do Rio de Janeiro, em uma amostra total de 240 prontuários de pacientes com diagnóstico de hanseníase, em que houve o predomínio do grupo étnico branco (BATISTA et al., 2011). Neste nosso estudo sobre reações hansênicas, houve sempre maior proporção de brancos e pardos quando comparada à etnia negra na análise por forma clínica. No entanto isso pode gerar um viés de análise, de acordo com Alves (2010), na qual os indivíduos e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apresentam dificuldades na classificação do fenótipo da pele, principalmente quando se referem à cor parda, não existindo uma definição concisa de quem é o indivíduo de cor parda, em que há uma tendência ao erro de classificação, cujo julgamento, em um momento determina esse sujeito como negro, em outra, como branco.

Na análise da faixa etária (**Tabela 1**), não houve significância estatística desta variável, com a presença ou ausência de reação hansênica, no entanto a faixa etária mais acometida pelos estados reacionais foi de 40 a 59 anos. Essa faixa etária é aquela em que ocorre maior número de pacientes MB, que são os indivíduos mais acometidos pelas reações hansênicas. De acordo Gil Suárez e Lombardi (1997), à medida que diminui o risco de infecção em uma comunidade, aumenta a idade em que as pessoas se infectam, pois adoecerão os verdadeiros susceptíveis, que são aqueles indivíduos sem imunidade mediada por célula, que, por conseguinte, evoluirão para as formas MB com período de incubação longo, evidenciando essa carga bacteriana em faixas etárias mais altas. Esse argumento corrobora os achados no nosso estudo, em que, à proporção que a faixa etária aumenta, a porcentagem de indivíduos MB também aumenta, predispondo-os à maior

ocorrência de episódios reacionais. Correa e colaboradores (2012) tiveram como achados, em um estudo epidemiológico sobre reações hansênicas, a prevalência da faixa etária entre 35 a 49 anos sobre hanseníase e a classificação operacional MB como a de maior ocorrência, reforçando, assim, a ideia citada anteriormente.

Quando analisada a ocorrência de reações hansênicas de ambos os tipos por forma clínica, o maior número de episódios reacionais ocorreu nas formas Virchowianas seguida pelas formas DD e DV, comprovando a influência da carga bacteriana no aparecimento de reações hansênicas nessas formas MB. A evidência de maior carga bacteriana, como fator desencadeante das reações hansênicas, pode ser notada também no grupo DT com a subclassificação MB, no qual a imensa maioria foi reacional, ocorrendo em dois terços dos pacientes. Esse é primeiro trabalho na literatura que discute e subdivide o grupo DT em PB e MB e demonstra a associação do DT/MB com maior número de episódios reacionais. A influência da carga bacteriana, nesta forma clínica, deve-se à instabilidade imunológica mais intensa nesse grupo, que devido a essa imunidade celular, no diagnóstico, há uma demora no reconhecimento do antígeno, favorecendo o crescimento bacilar inicial. Assim, quando os níveis bacteriológicos se elevam, a influência da carga bacteriana nas reações hansênicas existe de fato, a qual estimula fenômenos de hipersensibilidade mediados por células (BARRETO et al., 2005). No entanto, ao instituir o tratamento com a PQT, há uma expressiva diminuição da carga bacilar, possibilitando a reativação imune, como na reação hansênica do tipo 1 (FOSS et al., 2005).

Houve, neste estudo, uma frequência maior de reação durante o tratamento, quando relacionada ao período pós-alta (**Tabela 3**), fato mencionado por Garbino (2006), como fator relacionado à liberação de antígenos, após a destruição do bacilo com a utilização da PQT. Esses resultados estão de acordo com os achados de Brito e colaboradores (2008), que encontraram uma frequência elevada de pacientes desenvolvendo reação durante o tratamento.

A forma clínica mais prevalente nas reações hansênicas, durante e após tratamento foi a DT, (**Tabela 3**), cujos dados que se relacionam com o estudo de Ventura (2006), sobre a caracterização de estados reacionais, envolvendo 108 pacientes, cuja forma clínica mais comum foi a DT. No entanto, em nosso estudo, como relatado anteriormente, quando se analisa a proporção de indivíduos acometidos pelas reações hansênicas por forma clínica, os V, Vsp e DD apresentam porcentagem maior ou igual a 80% de indivíduos em estado reacional no período estudado.

Foi identificado, neste estudo, o tipo de reação hansênica de maior ocorrência durante e após tratamento (**Tabela 4**), havendo resultado unânime de reação do tipo 1 tanto durante o tratamento, quanto após tratamento. A ocorrência desse fato em nosso estudo pode ser explicada pela grande quantidade de pacientes do grupo dimorfo (DT, DD, DV), que representaram a maior parcela de indivíduos com reação hansênica durante e após a PQT, que, com exceção da forma DV, expõem somente reação do tipo 1. Outra pesquisa teve o episódio reacional do tipo 1 como o mais comum durante o tratamento, no entanto, diferente no pós alta, cuja frequência desse tipo de reação e a quantidade de pacientes reacionais no estudo citado reduziram para um terço (SILVA; GRIEP, 2007).

Quanto ao período de início da reação durante o tratamento (**Tabela 5**), houve maior frequência de ocorrência desse desfecho nos primeiros 3 meses após administrada a primeira dose da PQT, representando mais da metade da amostra, condizendo com relatos da literatura que reportam a ocorrência da reação tipo 1, nos primeiros 6 meses, e a reação tipo 2, nos primeiros 3 anos (ANDRADE et al., 2007). O que pode ainda explicar o elevado número de indivíduos apresentando reações hansênicas nesse período durante o tratamento, em nosso estudo, é a liberação de antígenos do *M. leprae*, devido à ação destrutiva das medicações que compõem a PQT, o que também poderia explicar a grande maioria dos pacientes que fizeram reação tipo 1 nos primeiros 6 meses de tratamento. Um dos fatos que poderiam explicar a maior quantidade de pacientes mostrando reações do tipo 1 de maneira precoce quando comparada aos indivíduos com reação do tipo 2 é o elevado número de pacientes em que se verifica somente a reação do tipo 1 (dimorfos), e outro motivo pode estar relacionado ao tipo de hipersensibilidade imunológica diferente em cada tipo de reação, as quais manifestam mecanismos diferentes de ativação (HUNTER; BRENNAN, 1981). Nos primeiros seis meses após a alta da PQT, houve uma equiparação das porcentagens de pacientes que expuseram reação tipo 1 e reação tipo 2, que poderia estar relacionada, provavelmente, à redução da carga bacilar após uso da PQT.

É importante citar que são escassos os estudos que quantificam o número de episódios reacionais por paciente durante e após o tratamento (**Tabela 6**), assim este trabalho quantificou este dado nos dois períodos citados anteriormente (reação durante e após tratamento), permitindo o cálculo da média aritmética, estabelecendo, assim valores durante e após tratamento, sendo, respectivamente, 1,6 (variando de 1 a 8 episódios reacionais) e 1,9 (variando de 1 a 9 episódios reacionais), ressaltando-se que a

média é uma medida representativa, porém de tendência central. Estudos anteriores, sobre a ocorrência de reações hansênicas, calculou a média de episódios reacionais por forma clínica, com uma variação de 1 a 9 surtos reacionais, durante o tratamento e de 1 a 17 episódios reacionais após alta (RODRIGUES et al., 2000). Uma exposição importante sobre a média de reações hansênicas registrada em nosso estudo refere-se à imensa quantidade de pacientes que apresentaram apenas um episódio reacional durante e/ou após tratamento, em que uma parcela elevada desses indivíduos manifestaram reações subintrantes, retornando ao serviço de saúde depois da retirada imediata da medicação antirreacional, não perfazendo o tempo estipulado no presente trabalho, não possibilitando assim contabilizar um novo episódio reacional.

O cálculo do *odds ratio*, permitiu-nos predizer a associação entre a exposição ao fator de risco e a ocorrência do desfecho (reação hansênica), assim, quando consideramos um IB do esfregaço dérmico positivo no diagnóstico como um fator de exposição, testou-se a sua influência na ocorrência de reações hansênicas de ambos os tipos (**Tabela 7**). O *odds ratio* para reações, durante o tratamento, mostrou-se relevante, quando existiu positividade do IB no diagnóstico (**Tabela 8**). São incipientes as pesquisas sobre mensuração do risco ou a chance para a ocorrência de reações hansênicas, contudo um estudo sobre a associação da reação hansênica e a carga bacilar (BRITO et al., 2008) procedeu ao cálculo do *odds ratio* para medir a chance que pacientes com baciloscopia positiva inicial, do esfregaço dérmico, têm para desenvolver uma reação hansênica durante e/ou após tratamento, e encontrou um resultado de 2,94, porém não foi estatisticamente significativa. Vale ressaltar que o estudo não estipulou grupo controle, levando a vários vieses de interpretação.

Em nosso estudo, ao analisar os valores do *odds ratio* estratificado por tipo de reação, durante o tratamento e tendo como fator de exposição o IB do esfregaço dérmico no diagnóstico, a ocorrência de reação do tipo 1 teve uma chance representativa, com p valor significativo, quando comparada a indivíduos de formas clínicas que somente configuram reação do tipo 1 com baciloscopia negativa. No período pós-alta, a predição da chance para o desenvolvimento de reações do tipo 1, quando o IB do esfregaço dérmico foi positivo, não houve significância estatística como fator preditivo, o que permite citar a eficiência da PQT na redução da carga bacteriana, influenciando na redução do risco para reações do tipo 1 após alta.

O presente estudo também determinou o *odds ratio* para um valor positivo da PCR, para detecção do DNA de bacilo em esfregaço dérmico, no diagnóstico,

relacionado a estados reacionais durante ou após o tratamento com PQT, sendo observada uma chance maior de ocorrência naqueles positivos. A PCR positiva como preditora de reações hansênicas foi utilizada no estudo de Sousa e colaboradores (2007), que, em particular, empregaram a PCR de biópsias de pele como índice preditivo de reações do tipo 1, porém ainda são escassos, em termos de literatura, estudos sobre fatores preditivos utilizando a PCR positiva, seja de pele ou de esfregaço dérmico, no entanto é de grande utilidade no diagnóstico do *M. leprae*, pois, com a amplificação da sequência do DNA desse bacilo, pode-se instituir o diagnóstico e tratar a doença com maior efetividade (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002).

Outro achado deste estudo permitiu medir o *odds ratio* relacionado ao valor qualitativo do IE da sorologia anti-PGL-1, em que a sua positividade foi fator preditivo para a ocorrência de reações hansênicas durante e após o tratamento, com significância estatística e valores de importância preditiva para ambos os períodos (**Tabela 8**) e (**Tabela 9**). As publicações sobre a sorologia ELISA anti-PGL-1, como marcador de reação hansênica durante o tratamento, ainda é pequena, porém, na pesquisa de Roche, Theuvenet e Britton (1991), em que estudaram a sorologia anti-PGL-1 pela técnica do ML-Flow (sorologia rápida na hanseníase para determinação da carga bacilar) e reportaram que a positividade desse teste no diagnóstico, nos grupos dimorfos, foi fator de risco para reações hansênicas do tipo 1 durante o tratamento, independente da baciloscopia e forma clínica, demonstrando uma chance de 8,7 para ocorrência de reação do tipo 1.

Em nosso estudo sobre reações hansênicas, também mensurou-se a chance para surgimento de reações do tipo 1, durante e após o tratamento relacionadas à positividade da sorologia ELISA anti-PGL-1, no momento do diagnóstico e durante a coleta dos exames da alta, respectivamente. Na predição da chance de reações do tipo 1 durante o tratamento, obteve-se uma chance representativa para a ocorrência desse tipo de reação quando o indivíduo registrava uma sorologia ELISA anti-PGL-1 positiva no diagnóstico. No entanto, na predição da chance de reações do tipo 1 no pós alta, a sorologia ELISA anti-PGL-1 positiva, no momento da alta, não representou um potencial fator preditivo para esse tipo de reação hansênica, fato relacionado à queda da carga bacteriana após tratamento com PQT, o que reforça a influência da carga bacteriana no desenvolvimento de reações hansênicas.

Vale ressaltar que todos os pacientes que apresentaram reação hansênica do tipo 2, durante o tratamento e após a alta, tiveram sorologia ELISA anti-PGL-1 positivas, o

que impediu o cálculo do *odds ratio* pelo programa, demonstrando que a imunidade humoral é diretamente proporcional à carga.

A comparação das médias do IB no diagnóstico entre o grupo reacional (durante e/ou após tratamento) e não reacional (**Tabela 10**) é apreciável, cujo valor médio do IB dos pacientes reacionais é consideravelmente maior, quando comparado aos indivíduos não reacionais, explicando a influência da carga bacilar no desenvolvimento do estado reacional, possibilitando-nos relacionar uma média de IB do diagnóstico maior que 2,3 a um aumento na chance para ocorrência de reações hansênicas de ambos os tipos nos períodos citados em conjunto.

A avaliação da comparação entre as médias do IB no diagnóstico entre pacientes reacionais, durante o tratamento, e não reacionais (**Tabela 11**), em nosso estudo, houve diferença estatística entre esses dados paramétricos, assim um IB no diagnóstico $\geq 2,35$ poderá ser um marcador laboratorial de reação hansênica durante o tratamento, uma vez que 40,8% desses pacientes apresentaram IB $\geq 2,35$. Outra pesquisa realizou a comparação da média do IB no diagnóstico entre pacientes reacionais e não reacionais, demonstrando diferença estatística entre as médias do IB dos grupos e que índices elevados de carga bacilar se associaram à ocorrência de reações hansênicas (CUNHA, 2001).

Observou-se que a média do IB, na alta (**Tabela 12**) dos pacientes reacionais pós-alta, foi maior quando comparada àquela dos pacientes não reacionais, sendo, portanto, diferentes estatisticamente, permitindo-nos enunciar a influência da carga bacilar na ocorrência de reações após alta, à qual pode se associar como um marcador de reação após tratamento quando a média do IB da alta é $\geq 1,68$. Em nossos dados, 38,3% dos pacientes tiveram reação pós-alta e IB $\geq 1,68$ no momento da alta.

O estudo apontou, de maneira comparativa (**Tabela 10**) e (**Tabela 11**), as médias quantitativas do IE da sorologia anti-PGL-1 no diagnóstico entre os pacientes reacionais, durante e/ou após tratamento, e reacionais, somente durante o tratamento, com aqueles do grupo controle (não reacionais em momento algum), havendo, assim, notadamente, significância estatística nas médias dos dois grupos citados (reacionais durante e/ou após tratamento e reacionais durante o tratamento) em ambas as comparações, o que reforça a ideia da influência da carga bacteriana como fator desencadeante de reações hansênicas.

Assim, as formas MB apresentam soropositividade, fato que ocorre neste estudo, o qual registra elevado número de pacientes MB, assim, o IE anti-PGL-1 auxilia na

seleção de grupos alvo de maior risco para desenvolvimento das reações hansênicas (DOUGLAS; STEVEN; HIRCH, 1992).

Embora a média quantitativa do IE da sorologia anti-PGL-1 da alta não tenha apresentado significância estatística (**Tabela 12**), os resultados sugerem a importância do tratamento com PQT que auxiliam na redução da carga bacilar, pois a média naqueles pacientes que tiveram reação durante e/ou após tratamento, decresceu de 4,89 no diagnóstico para 1,32 na alta.

A associação entre o IB do diagnóstico e a quantidade de reações durante o tratamento (**Figura 11**) expôs correlação positiva, isto é, à medida que quantidade de bacilos aumenta, haverá um aumento na quantidade de reações, comprovando a influência da carga bacteriana no desencadeamento de reações hansênicas, uma vez que a diminuição do IB reduz o risco de reação (GUERRA et al., 2004). Em nossa pesquisa, no período pós-alta, não houve correlação significativa entre o número de reações deste período, e os valores do IB encontrado no momento da alta.

Foi observada (**Figura 12**) a relação entre os valores do IE da sorologia anti-PGL-1 no diagnóstico, com a quantidade de surtos reacionais durante o tratamento constatando-se correlação positiva entre estas duas variáveis, reafirmando que o aumento do número de anticorpos específicos contra o *M. leprae* é consequência da ativação da resposta humoral e do aumento da carga bacteriana, que, por conseguinte, estimula a ocorrência de reações hansênicas (BUHRER-SEKULA et al., 2003).

A correlação entre os valores do teste de Mitsuda do diagnóstico e a quantidade de reações, durante o tratamento (**Figura 13**), foi negativa, ou seja, à medida que a variável independente aumenta seu valor, (teste de Mitsuda) a variável dependente (quantidade de reações hansênicas) diminui em proporção exponencial, visto que a reação de Mitsuda mensura a defesa imune celular do indivíduo, portanto, à medida que a reação granulomatosa aumenta, a carga bacilar diminui, induzindo menor número de reações, enfim, o contrário é verídico, pois, quando os valores da reação de Mitsuda diminuem, a carga bacilar aumenta, favorecendo maior número de reações hansênicas (BONATO, 1995).

Vários estudos têm investigado possíveis fatores preditivos para as reações hansênicas, uma vez que esses episódios inflamatórios agudos estão diretamente relacionados à morbidade e incapacidades físicas na hanseníase. No nosso estudo verificou-se uma inovação quanto à análise das principais alterações hematológicas e da

bioquímica sanguínea em exames laboratoriais de diagnóstico e da alta do tratamento como potenciais marcadores de reações hansênicas durante e ou após alta da PQT.

No momento do diagnóstico, foram observadas as principais alterações hematológicas e bioquímicas do sangue e seus respectivos valores do *odds ratio* como potenciais preditores de reações hansênicas de ambos os tipos (**Tabela 13**) e (**Tabela 14**) permitindo-nos citar que alterações como a leucocitose e a plaquetopenia no diagnóstico, independente da forma clínica, poderiam indicar um processo inflamatório subjacente ou mesmo uma infecção que desencadearia o episódio reacional em momento posterior, corroborando outros trabalhos, que apontam a infecção intercorrente como um fator de risco para o desenvolvimento de estados reacionais (LEWIS, BAIN, BATES, 2001) (MOTTA et al., 2011).

Na estratificação do leucograma do diagnóstico, os principais achados foram a eosinofilia e a linfocitose, sendo mensuradas as chances que estes fatores acarretam no surgimento de uma reação durante o tratamento. A elevação de eosinófilos apresentou uma chance elevadíssima para ocorrência de reações de ambos os tipos durante o tratamento, quando esteve presente como célula predominante responsável pela presença da leucocitose. Assim, podemos inferir que a eosinofilia, presente nos processos alérgicos, parasitoses, distúrbios endócrinos (doença de Addison, hipopituitarismo), leucemia mieloide, doenças cutâneas crônicas (pênfigo, eczema, dermatite herpetiforme), representa uma alteração laboratorial importante do ponto de vista clínico, visto que as parasitoses e processos alérgicos são conhecidos como desencadeadores de reações hansênicas, cujas manifestações no leucograma se dão pela ocorrência de eosinofilia (AMATO NETO, 2006).

Já o fator linfocitose, que também representou aumento da chance para ocorrência de reações hansênicas durante o tratamento, pode estar presente nas infecções virais (citomegalovírus, sarampo, caxumba, rubéola, infecção aguda pelo HIV, hepatite viral aguda, toxoplasmose), doenças bacterianas (tuberculose, brucelose, coqueluche), mononucleose infecciosa, leucemias linfáticas, doença de Crohn, colite ulcerativa, tireotoxicose, dentre outras, cujo destaque maior está sobre as infecções virais e bacterianas, também conhecidas como fatores desencadeadores de ambos os tipos de reação hansênica, tais quais os indivíduos acometidos pelas reações hansênicas cotidianamente referem que, antecedendo o surto reacional, ocorrera um processo infeccioso com ele de etiologia viral ou bacteriana (MACHADO et al., 2004).

A pesquisa da desidrogenase láctica (DL) foi um dos grandes achados deste estudo, ao serem analisadas as chances de reação de maneira global (durante e/ou após tratamento) e de reação durante o tratamento, quando esta enzima esteve elevada durante os exames coletados no momento do diagnóstico.

De maneira geral, a DL está aumentada em processos que indicam morte celular e extravasamento da enzima da célula (LEWIS, BAIN, BATES, 2001), o que poderia explicar este fator elevado como observado neste estudo, independente da forma clínica, indicando fator preditivo para a ocorrência de ambos os tipos de reações hansênicas.

A DL consiste em uma enzima intracelular presente em quase todos os tecidos corporais, mas, principalmente, nos rins, coração, músculo esquelético, fígado e pulmões. A eletroforese identifica cinco isoenzimas da DL, cada uma com características físicas próprias e órgão de origem. Assim, as isoenzimas DL¹ e DL² são originárias do tecido cardíaco e eritrócitos; a DL³ se origina dos pulmões, baço, pâncreas e placenta; já a DL⁴ e DL⁵ são originárias principalmente do tecido muscular esquelético e fígado (WALLACE, 2000).

Analisando as frações da enzima DL, os padrões anormais das isoenzimas DL¹ e DL² refletem lesões em tecidos cardíacos, indicando um infarto agudo do miocárdio, sobretudo se o nível de DL¹ for maior que DL². O mesmo padrão ocorre na anemia hemolítica, com elevação de ambas as isoenzimas DL¹ e DL². Quanto a DL³ está aumentada, tem significado clínico de linfoma maligno avançado ou de pneumonias, reduzindo-se os níveis após instituído tratamento da causa base. Já a elevação das frações DL⁴ e DL⁵ representam hepatopatia, edema pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, traumas músculo esquelético e queimaduras extensas. Assim, podemos inferir que lesões em nível celular (coração, pulmão, músculo esquelético, fígado) podem configurar a presença de um fator causal de reações hansênicas (reação do tipo 1 e tipo 2), antes do surgimento de sinais e sintomas desse evento imunológico agudo, cujas elevações da DL e suas frações norteariam melhor o tratamento da causa base da lesão celular e evitariam, em tempo hábil o desencadeamento de reações hansênicas e de incapacidades físicas causadas por esses agravos imunológicos de difícil controle (WALLACE, 2000).

Na alta, foram mensurados os valores dos *odds ratio*, chance que as principais alterações presentes nos exames hematológicos e da bioquímica sanguínea representaram quanto potenciais fatores preditivos para o surgimento de reações nesse período, tendo como referência os exames coletados no período da alta. Assim os

resultados de exames hematológicos e bioquímicos, coletados na alta da PQT, permitem supor que as alterações laboratoriais como anemia, leucocitose e plaquetopenia também podem ser consideradas prováveis fatores preditivos para o surgimento de reações após alta de ambos os tipos, visto que todos estes três fatores citados têm significância estatística e distribuição proporcional entre as formas clínicas.

A anemia, como fator preditivo para reações após alta, decorreu especialmente pela queda de hemoglobina, que, segundo Amato Neto (2006), tem como principais causas a hemodiluição, hemorragia aguda ou crônica, insuficiência alimentar de ferro ou vitaminas essenciais na produção das hemácias, Lúpus Eritematoso Sistêmico, linfomas, febre reumática, Doença de Addison e dentre outros distúrbios do sistema hematopoiético. Nas reações hansênicas, a anemia, como fator desencadeante deste agravamento, pode ser inferido como uma causa secundária à deficiência alimentar ou espoliação de nutrientes causadas por verminoses.

O fator leucocitose novamente se apresentou como preditor de reações, desta vez no período após alta, cuja contagem diferencial de leucócitos evidenciou conformidade com a predição de risco do diagnóstico, ou seja, a linfocitose e a eosinofilia foram o tipos de células predominantes na elevação leucocitária.

A plaquetopenia sugerida nesse estudo como um fator preditivo, para reações após alta, pode ocorrer mediante doenças como infecção disseminada, anemias perniciosas, anemias hemolíticas, deficiência de trombopoietina, leucemias, mielofibroses, insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, intoxicação por álcool, deficiência de ácido fólico, vitamina B¹², acúmulo de plaquetas no baço, doenças autoimunes, coagulação intravascular disseminada dentre outras (MACHADO et al., 2004). No entanto acreditamos que, em nosso estudo a plaquetopenia como fator preditivo para reações no período pós-alta esteja associada a infecções virais e às anemias por carência nutricional (anemia perniciosa).

Portanto, após finalizado o esquema PQT de 6 meses, 12 meses ou 24 meses, o indivíduo recebe a alta medicamentosa, sendo orientado sobre a possibilidade de ser acometido pelas reações hansênicas. No entanto surge o questionamento sobre qual o risco ou a chance de o paciente apresentar uma reação após alta. Assim, alterações no hemograma, como anemia, leucocitose e plaquetopenia, podem auxiliar na predição da chance ou risco para surgimento de reações após alta.

Enfim, a literatura reconhece algumas dessas alterações como fatores de risco para reações hansênicas, no entanto poucos estudos mensuraram a chance que estes

fatores representam para o surgimento das reações hansênicas (NERY, 1995). Como citado anteriormente neste estudo, foram excluídos aqueles pacientes que apresentavam reações hansênicas no diagnóstico e no período de coleta dos exames da alta, para que fosse eliminada a chance de alterações hematológicas ou bioquímicas causadas pelos estados reacionais do tipo 2 e para que o estudo tivesse valor preditivo, uma vez que não há como pesquisar a probabilidade de chance para ocorrência de um evento clínico se o indivíduo está acometido por este evento. O fator anemia, no diagnóstico, esteve presente de maneira proporcional nas formas clínicas DT, DD, DV e V, e o fator leucocitose, também no diagnóstico, se mostrou proporcional nas formas clínicas citadas anteriormente, não sendo, portanto, neste estudo, fatores relacionados em específico a uma forma clínica isolada e as distribuições dos fatores preditivos significativos na alta, como anemia, leucocitose e plaquetopenia, foram comparáveis nas diversas formas clínicas, como mostrado nos resultados deste estudo, ou seja, também não são fatores associados em específico, a uma forma clínica e seu respectivo tipo de reação.

7. CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou, por meio de uma caracterização clínica, epidemiológica e laboratorial, que existe uma elevada frequência de pacientes acometidos pelos estados reacionais (57%; 251/440), apontando a importância da identificação de prováveis fatores preditivos para a ocorrência de reações hansênicas durante ou após o tratamento da hanseníase por meio de exames laboratoriais convencionais e de baixo custo (hemograma e bioquímica), enfatizando, assim, os principais achados que podem contribuir para o surgimento de novas estratégias de prevenção, controle e manejo dos estados reacionais. Em conjunto, este trabalho mostra que:

- ✓ A carga bacteriana, representada, neste estudo, pelo índice bacteriológico do esfregaço dérmico e pelo índice ELISA, apresenta forte potencial de influência no desenvolvimento de ambos os tipos de reação hansênica;
- ✓ A PCR, para detecção de DNA do *M. leprae* em esfregaço dérmico, teve maior sensibilidade que a baciloscopia do esfregaço dérmico e da sorologia ELISA anti-PGL-1, como fator preditivo de reações hansênicas durante o tratamento;
- ✓ O uso da sorologia ELISA anti-PGL-1 mostrou evidências de que pode contribuir para o monitoramento e na determinação de grupos alvo, quanto ao surgimento de episódios reacionais, tanto durante o tratamento como na alta;
- ✓ Alterações laboratoriais, como leucocitose e plaquetopenia, representam potenciais fatores preditivos de reações hansênicas durante o tratamento, em destaque, a eosinofilia, com elevada predição da chance para a ocorrência dos estados reacionais;
- ✓ Fatores como anemia, leucocitose e plaquetopenia, foram evidenciados como prováveis marcadores laboratoriais de reações hansênicas pós-alta da PQT;
- ✓ Ressalta-se, neste estudo, um achado de grande relevância científica, que aponta a elevação da desidrogenase láctica como um fator preditivo para reações hansênicas durante o tratamento, sendo de extrema importância à realização de um novo estudo sobre as cinco isoenzimas da DL para identificar qual fração está de fato elevada e em qual tecido corporal se encontra o dano celular, mostrando melhores evidências desse provável fator preditivo para reações.

REFERÊNCIAS

ALHEIRA, F.V.; BRASIL, M. A. A. O papel dos glicocorticóides na expressão dos sintomas de humor: uma revisão. **Rev. psiquiatr. riogd. sul**, Porto Alegre, v. 27, n. 2, p.177-186, ago., 2005.

ALVES, J. E. D. A definição de cor/'raça' do IBGE. **Rev. cid. mei. amb.**, São Paulo, 28 jun. 2010. Disponível em <<http://www.ecodebate.com.br/2010/06/28/a-definicao-de-corraca-do-ibge-artigo-de-jose-eustaquio-diniz-alves/>> Acesso em: 15 abr. 12.

AMATO NETO, V. Tratado de Clínica médica. **Rev. Inst. Med. trop.** São Paulo, v.48, n. 5, p. 276-286, 2006.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2011. **Diabetes care.**, Alexandria, v. 34, supl. 1, p. 11-61, 2011.

ANDRADE, A. R. C. et al. **Como reconhecer e tratar reações hansênicas**: guias de aprendizagem sobre hanseníase. 2 ed. Belo Horizonte: Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária, 2007.

AZULAY, R. D. Talidomida: indicações em Dermatologia. **An. bras. dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 5, p. 603-608, out., 2004.

BATISTA, E. S. et al. Perfil Sócio-Demográfico e Clínico-Epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em Campos dos Goytacazes, RJ. **Rev. soc. bras. clín. méd.**, São Paulo, v. 2, p. 01-06, abr., 2011.

BARRETO, J. A. et al. Manifestações de padrão tuberculóide reacional na hanseníase dimorfa: estudo histoquímico e imuno-histoquímico comparativo, em biópsias cutâneas, entre reações tipo 1 ocorridas antes e durante a poliquimioterapia. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v.80, supl.3, p. 268-274, 2005.

BITTENCOURT, R. et al. Talidomida e mieloma múltiplo: verificação dos efeitos terapêuticos através de parâmetros clínico e laboratoriais. **Rev. bras. hematol. hemoter.**, São Paulo, v. 26, n.4, p.245-255, dez. 2004.

BONATO, V. L. D. **Correlação dos Anticorpos anti-PGL-1 com Índice Baciloscópico, Reação de Mitsuda, Tratamento Poliquimioterápico e Interleucinas na Hanseníase**. 1995. (dissertação de mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Ribeirão Preto, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. **Guia Para o Controle da Hanseníase**. 3.ed. Brasília, DF, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coefficiente de detecção geral de casos novos de hanseníase Brasil e estados, 2010**. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde/ Centro Nacional de Epidemiologia/Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. **Relatório do Grupo Técnico: instruções Normativas, Regulamentação Referente à Portaria Ministerial n. 862/GM de 07/08/92**. Brasília, DF, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Orientações para uso: corticosteroides em hanseníase / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Resolução - RDC Nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha. **Diário Oficial da União** nº 57 - 24 de março de 2011, Brasília, DF, 2011.

BRITO, E. O. X. et al. Trombose venosa profunda em um paciente com reação hansênica em uso de talidomida e corticoide: um raro efeito adverso? **Hansen. int.**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 53-56, set., 2010.

BRITO, M. F. M. et al. Associação entre reação hansênica após alta e a carga bacilar avaliada utilizando sorologia anti PGL-I e baciloscopia. **Rev. soc. bras. med. trop.**, Uberaba, v. 41, supl.2, p. 67-72, 2008.

BRITTON, W.T. Leprosy 1962-1992: immunology of leprosy. **Trans. r. soc. trop. med. hyg.**, London, v. 87,n. 5, p. 508-514, 1993.

BUHRER-SEKULA, S. et al. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. **J. clin. microbiol.**, Washington, v. 41, n. 5, p. 1991-1995, mai., 2003.

CARVALHO, M. L. R. **Avaliação da Hanseníase borderline tuberculóide durante a poliquimioterapia**. 1993. 98 f. Dissertação (Mestrado em Medicina-área de concentração- Dermatologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1993.

CHO, S.N. et al. Prevalence of IgM antibodies to phenolic glycolipid I among household contacts and controls in Korea and the Philippines. **Lepr. rev.**, London, v. 63, n. 1, p.12-20, mar., 1992.

CORREA, R. G. C. F. et al. Epidemiological, clinical, and operational aspects of leprosy patients assisted at a referral service in the state of Maranhão, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 45, n. 1, p. 89-94, fev., 2012 .

CUNHA, M. G. S. **Episódios reacionais e relação com recidiva em doentes com hanseníase tratados com diferentes esquemas terapêuticos**. 2001. 163 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2001.

DEPS, P. D.; SANTOS, A. R; TOMIMORI-YAMASHITA, J. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by PCR in blood sample from nine-banded armadillo: preliminary results (letter). **Int. j. lepr. othermycobact. dis.**, Bloomfield, v. 70, n. 1, p. 34-35, mar., 2002.

DIANA, N. J. et al. Cytokine and protein markers of leprosy reactions in skin and nerves: baseline results for the north Indian INFIR cohort. **Plosnegl. trop. dis.**, São Francisco, v. 5, n. 12, p. 1-16, dez., 2011.

DOUGLAS, J. T.; STEVEN, L. M.; HIRCH, D. S. Evaluation of four semisynthetic *Mycobacterium leprae* antigens with sera from healthy population in endemic area. **Lepr. rev.**, London, v. 63, n. 3, p. 199-210, set., 1992.

ERIKSSON, T.; BJORKMAN, S.; HOGLUND, P. Clinical pharmacology of thalidomide. **Eur. j. clin. pharmacol.**, Berlin, n. 57, v. 5, p. 365-376, ago., 2001.

FAIÇAL, S.; UEHARA, M. H. Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteroides. **AMB rev. assoc. med. bras.**, São Paulo v. 44, n. 1, p. 69-74, mar, 1998.

FOSS, N. T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **An. bras. dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 74, n. 2, p. 113-119, mar., 1999.

FOSS, N. T. et al. **Hanseníase: Episódios Reacionais**. In: Jatene, F. B. et al. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Brasília, DF, v. 3, p. 161-179, jul., 2005.

GARBINO, J. A et al. . **Diagnóstico e tratamento da neuropatia em hanseníase**. In: Jatene, F. B. et al. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Brasília, DF, v. 3, p. 1-13, jul., 2005.

GARBINO, J. A. Neuropatia Hanseniana: aspectos fisiopatológicos, clínicos, dano neural e regeneração. In: OPRMOLLA, D. V. A. **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato", 2000. p. 79-89.

GARBINO, J. A. **Ensaio clínico e neurofisiológico sobre a resposta do nervo ulnar, na hanseníase em reação tipo 1 e 2, sob diferentes regimes de esteroides via oral**. 2006. 115 f. Dissertação (Doutorado em ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2006.

GARDNER, D. G. et al. Atrial natriuretic peptide mRNA is regulated by glucocorticoids in vivo. **Biochem. biophys. res. commun.**, Nova Iorque, v. 139, n. 3, p. 1047-1054, set., 1986.

GIL SUÁREZ, R. E.; LOMBARDI, C. Estimado de prevalência de lepra. **Hansen. Intern.**, Bauru, v.22, n.2, p.31-35, 1997.

GOMES, F. G.; FRADE, M. A. C.; FOSS, N. T. Úlceras cutâneas na hanseníase: perfil clínico-epidemiológico dos pacientes. **An. bras. dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, out. 2007 .

GONÇALVES, S. D; SAMPAIO, R. F; ANTUNES, C. M. F. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase. **Rev. saúde pública.**, São Paulo, v.43, n.2, set., 2009.

GOULART, I. M. B. **Produção de TGF- β 1 por células mononucleares do sangue periférico de portadores de hanseníase e seu papel na regulação da resposta inflamatória**. Tese de (Doutorado), Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 1999.

GOULART, I. M. 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. trop.**, Uberaba, v. 35, n. 4, ago., 2002.

GUERRA, J. G. et al. Avaliação de série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e tratamento instituído nos serviços de saúde. **Rev. soc. Bras. Med. trop.**, Uberaba, v. 37, n. 5, p. 384-390, set., 2004.

GUYTON, A. C. et al. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro, ELSEVIER, 2006. 1128 p.

HUNTER, S. W.; BRENNAN, P. J. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. **Jour. bacteriol.** Washington, v. 147, p. 1031-1038, 1981.

JACOB, J. T. et al. Five-year experience with type 1 and type 2 reactions in Hansen disease at a US travel clinic. **Am. j. trop. med. hyg.**, Baltimore., v. 79, n. 3, p. 452-454, set., 2008.

JACOBSON, J. et al. Thalidomide for the Treatment of Oral aphthous Ulcers in Patients with Human Immunodeficiency Virus. **N. eng. j. med.**, Nuernberger, v. 336, n. 21, p. 1487-1493, mai., 1997.

KAHAWITA, I. P.; WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosumleprosum. **An. bras. dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 1, p.75-82, fev., 2008.

KUMAR, N.; DROGA, S.; KAUR, I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from North India. **Int. j. lepr. othermycobact. dis.**, Bloomfield, v.72, n.2, p. 125-133, jun., 2004.

LASTÓRIA, J. C. et al. Serial Mitsuda tests for identification of reactional tuberculoid and reactional boderline leprosy forms. **Int. j. lepr.**, Washington, v. 66, n. 2, p.190-200, set., 1998.

LEWIS, S. M.; BAIN, B. J.; BATES, I. Reference Ranges and Normal Values. In: _____. **Dacie and Lewis practical haematology**. 8. ed. London: Churchill Livingstone., 2001.

LIENHARDT, C.; FINE, P. E. Type 1 reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation ? **Lepr. Rev.**, London, v. 65, n.1, p. 9-33, mar., 1994.

LIMA, M. A. R.; PRATA, M. O.; MOREIRA, D. Perfil da hanseníase no Distrito Federal no período de 2000 a 2005. **Comum. Ciênc. Saúde**. Brasília, DF; v.19, n.2, p.163-170, jun., 2008.

LOBATO, J. et al. Comparison of three immunological tests for **leprosy** diagnosis and detection of subclinical infection. **Lepr. Rev.**, London, v. 82, n.4, p. 389-401, dez., 2011.

LONGUI, C. A. et al. Antiproliferative and apoptotic potencies of glucocorticoids: nonconcordance with their antiinflammatory and immunosuppressive properties. **Arq. bras. endocrinol. metab.**, São Paulo, v.49, n. 3, p.378-383, Jun., 2005.

LYRA, M. R. **Descrição epidemiológica das reações hansênicas em pacientes multibacilares submetidos à PQT/OMS de 12 doses fixas**. 2004. 111 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical). Instituto de Medicina Tropical da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.

MAAKAROUN, M. J.; CASTRO, A. V.; CASTRO, A. J. M. V. Hipertensão ocular e opacidades cristalinas subcapsulares associada ao tratamento do estado reacional hansênico com corticoterapia oral. **Cad. saúde colet., (Rio J.)**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 377-384, 2008.

MACHADO, P. R. L, et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **An. bras. dermatol.**, Rio de Janeiro; v.79, n.6, p. 647-664, 2004

MARGARIDO, L. C. **Estados reacionais da hanseníase**. In: Martins, H. S.; DAMASCENO, M. C.T.; AWADA, S. B. (Org.). Pronto-Socorro. Condutas do HCFMUSP: 2 ed. São Paulo: Manole, 2008. 1123p.

MARTINEZ, T. S. et al. Oral mucosa as a source of *Mycobacterium leprae* infection and transmission, and implications of bacterial DNA detection and the immunological status. **Clin. microbiol. infect.**, Oxford, v. 17, n. 11, p.1653-1658, nov., 2011.

MEHRA, V.; MODLIN, R. L. T-lymphocytes in leprosy lesions. **Curr. top. microbiol. immunol.**, Berlin, v. 155, n. 2, p. 97-109, 1990.

MELAO, S. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no extremo sul de Santa Catarina, no período de 2001 a 2007. **Rev. soc. bras. med. trop.**, Uberaba, v. 44, n. 1, fev., 2011.

MELLIN, G. W.; KATZENSTEIN, M. The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. **N. Engl. J. Med.**, Nuernberger, v. 267, n. 1, p. 1184-1192, dez., 1962.

MENDONCA, V. A. et al. Imunologia da hanseníase. **An. bras. dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 4, p. 343-350, ago., 2008.

MIRANDA M. B. S. **Reações hansênicas em pacientes submetidos aos esquemas poliquimioterápicos de 12 e 24 doses no Distrito Federal (Brasil)**. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) Universidade de Brasília, Brasília, 2005.

MODLIN, R. L.; REA, T. H. **Immunopathology of leprosy**. In: Hastings RC, editor. Leprosy. New York: Churchill Livingstone, 1994.

MOTTA, A. C. F. et al. Could leprosy reaction episodes be exacerbated by oral infections?. **Rev. soc. bras. med. trop.**, Uberaba, v. 44, n. 5, p. 633-635, out., 2011.

MOURA, R. S. et al. Sorologia da hanseníase utilizando PGL-I: revisão sistemática. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, vol.41, supl. 2, p. 11-18, 2008.

NAAFS, B. Leprosy Reactions. **Trop. geogr. med.**, Amsterdam, v. 46, n. 2, p. 80-84, 1994.

NAAFS B. Treatment of Leprosy: science or politics?. **Trop. med. int. health.**, Oxford, v. 11, n. 3, p. 268-278, mar., 2006.

NERY, J. A. et al. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais: uma abordagem prática. **An. bras. dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 4, p. 367-375, 2006.

NERY, J. A. C. **Reação na Hanseníase: uma descrição epidemiológica**. 1995. 129 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 1995.

OGUSKU, E. F. **O discurso-saúde em hanseníase, sob o prisma da teoria estética da recepção**. 1995. 144 f. Dissertação (Mestrado em Comunicação e Poéticas Visuais) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Bauru, 1995.

OPROMOLLA, D. V. A. **Manifestações Clínicas e Reações**. In: _____. Noções de Hansenologia. 2. ed, Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato". Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, 2000. p. 51-58.

PATIL, C. R.; BHISE, S. B. Re-emergence of thalidomide. **Indian j. pharmacol.**, Pondicherry, v. 35, n. 4, p. 204-212, 2003.

PATSCHAN, D. LODDENKEMPER, K. BUTTGEREIT, F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Bone (N.Y.)**, v. 29, n. 6, p. 498-505, dez., 2001.

PAVANI, R. A. B.; TONOLLI, E. R. D.; AVILAS, C. G. P. Classificação histopatológica e correlação clínica de 50 casos de Hanseníase diagnosticados em um Hospital-Escola, São José do Rio Preto, SP. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, v. 41, n. 2, p. 188-195, jun., 2008.

PENNA, G. O. et al. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. **An. bras. dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5, p. 511-522, out. 2005.

PENNA, G. O. et al. Clinical and epidemiological study of leprosy cases in the University Hospital of Brasília: 20 years - 1985 to 2005. **Rev. soc. bras. med. trop.**, Uberaba, v. 41, n. 6, p. 575-580, dec., 2008.

PEREIRA, C. et al. Uso sistêmico de corticosteroides: revisão da literatura. **Med. cután. ibero-lat-am.**, Barcelona, v. 35, n. 1, p. 35-50, 2007.

PINHEIRO, C. H. J. et al. Exercício físico previne alterações cardiometabólicas induzidas pelo uso crônico de glicocorticóides. **Arq. bras. cardiol.**, São Paulo, v. 93, n. 4, p. 400-408, out., 2009.

PLAVNIK, F. L. Hipertensão arterial induzida por drogas: como detectar e tratar. **Rev. bras. hipertens.**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 185-191, abr., 2002.

RODEGHIERO, F.; ELICE, F. Thalidomide and thrombosis. **Pathophysiol. haemost. thromb.**, Basel, v. 33, supl. 1, p. 15-18, out., 2003.

RODRIGUES, A. L. P. et al. Ocorrência de reações pós-alta em pacientes de hanseníase: subsídios para implementação de um programa específico de atenção. **Hansen. int.**, Bauru - SP, v. 25, n. 1, p. 17-25, 2000.

ROITT, I.; BROSTOFF, J. MALE, D. **Imunologia**: 6. ed. São Paulo, Manole, 2003.

ROUCHEL, A. M. et al. Textbook of consultation-liaison psychiatry. **American Psychiatry Press.**, Washington DC, p. 310-345, 1994.

SCHUMANN, G. et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic concentrations of enzymes at 37°C. Part 3 reference procedure for the measurement of catalytic concentration of lactate dehydrogenase. **Clin. chem. lab. med.**, Berlin, v. 40, n. 6, p. 725-733, jul., 2002.

SCOLLARD, D. M. et al. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. **int. j. lepr. other. mycobact. dis.**, Bloomfield, v. 62, n. 4, p. 559-567, dez., 1994.

SHENG, J. et al. Occurrence and management of leprosy reaction in China in 2005. **Lepr. rev.**, London, v. 80, n. 2, p. 164-169, jun., 2009.

SILVA, S. F.; GRIEP, R. H. Reação hansênica em pacientes portadores de hanseníase em centros de saúde da Área de Planejamento 3.2. do Município do Rio de Janeiro. **Hansen. int.**, Bauru, v. 32, n. 2, p. 155-162, set., 2007.

SILVESTRE, M. P. S. A.; CUNHA, M. H. C.; CRUZ, C.A.V. Análise Imunodiagnóstica do teste Anti-PGL-I na diferenciação entre hanseníase clínica e reação hansênica pós-cura., **Cad. saúde colet., (Rio J.)**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 357-368, jul., 2007.

SOUSA, A. L. et al. *Mycobacterium leprae* DNA associated with type 1 reactions in single lesion paucibacillary leprosy treated with single dose rifampin, ofloxacin, and minocycline. **Am. j. trop. méd. hyg.**, Baltimore, v. 77, n. 5, p. 829-833, nov., 2007.

SOUZA, L. W. F. Reações hansênicas em pacientes em alta por cura pela poliquimioterapia. **Rev. soc. bras. med. trop.**, Uberaba, v. 43, n. 6, p. 737-739, dez., 2010.

SPIERINGS, E. et al. *Mycobacterium leprae*-Specific, HLA Class II-Restricted killing of human Schwann cells by CD4+ Th1 cells: A novel immunopathogenic mechanism of nerve damage in leprosy. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 166, n. 10, p. 5883-5888, mai., 2001.

TEIXEIRA, M. A. G.; SILVEIRA, V. M.; FRANCA, E. R. Características epidemiológicas e clínicas das reações hansênicas em indivíduos paucibacilares e multibacilares, atendidos em dois centros de referência para hanseníase, na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco. **Rev. soc. bras. med. trop.**, Uberaba, v. 43, n. 3, jun., p. 287-292, 2010.

URA, S. Tratamento e controle das reações hansênicas. **Hansen. int.**, Bauru, v. 32, n. 1, p. 67-70, 2007.

VENTURA, K. G. **Estudo das reações hansênicas durante a poliquimioterapia em unidades de saúde da região metropolitana da Grande Vitória.** 2006. 94 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas), Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2006.

VERRECK, F. A.; DE BOER, T.; LANGENBERG, D. M. Human IL-23 producing type 1 macrophages promote but IL-10 – producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco) bacteria. **Proc. natl. acad. sci. U. S. A.**, Washington, v. 101, n. 13, p. 4560-4565, mar, 2004.

VISSCHEDIJK, J. et al. P. *Mycobacterium leprae* – millennium resistant! Leprosy control on the threshold of a new era. **Trop. med. int. health.**, Oxford, v. 5, n. 6, p. 388-399, jun., 2000.

WADA, K. et al. Corticosteroid-induced psychosis on mood disorders. **Psychosomatics.**, Irvington, v. 42, n. 6 , p. 461-466, dez., 2001.

WALLACE, J. **Interpretation of Diagnostic Tests: A Synopsis of Laboratory Medicine.** 7. Ed. Boston: Little, Brown, 2000.

WEBSTER, J. I.; TONELL, I. L.; STERNBERG, E. M. Neuroendocrine regulation of immunity. **An. rev. immunol.**, Palo Alto, v. 20, p. 125-163, out., 2002.

WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD. v.86, 2011, p. 293-300.

WOODALL, P.; SCOLLARD, D.; RAJAN, L. Hansen disease among Micronesian and Marshallese persons living in the United States. **Emerg. infec.t dis.**, Atlanta, v. 17, n.7, p. 1202-1208, jul., 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global leprosy situation**, 2010.

YAWALKAR, S. J. Reactions in Leprosy. In: _____. **Leprosy for medical practioners and paramedical workers.** World Health Organization - Novartis Foundation for Sustainable Development, Basle, Switzerland, cap. 12: p. 72-79, 2002.

ANEXO A



Universidade Federal de Uberlândia
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
 Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
 CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: cep@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 449/10 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU
 193/10

Projeto Pesquisa: Caracterização das reações hansênicas e recidivas em Hanseníase: avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial.

Pesquisador Responsável: Isabela Maria Bernardes Goulart

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.
 O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data de entrega do relatório parcial: Dezembro de 2010.

Data de entrega do relatório final: Fevereiro de 2012.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO

OBS: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 09 de julho de 2010

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
 Coordenadora CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto.

ANEXO B

Ficha de Investigação de Intercorrências Durante e Após alta por Cura – Reações Hansênicas																																																																																																													
Município de Notificação: _____ N° Notificação: _____ Unidade de Saúde: _____ N° Prontuário: _____																																																																																																													
1. Identificação N° _____ Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino Idade: _____ Data de Nascimento: ____/____/_____ Ocupação: _____ Cidade de Origem: _____ Grupo Étnico: _____ Município de Residência: Uberlândia - MG <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> _____ UF: ____																																																																																																													
2. História Anterior – Diagnóstico 2.1 Exame Dermatoneurológico: Lesões Cutâneas: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> N° de Lesões _____ Manchas <input type="checkbox"/> Nódulos <input type="checkbox"/> Placas <input type="checkbox"/> Infiltrações <input type="checkbox"/> Outras _____ 2.2 Nervos acometidos: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Auricular <input type="checkbox"/> Radial <input type="checkbox"/> Ulnar <input type="checkbox"/> Mediano <input type="checkbox"/> Fibular <input type="checkbox"/> Tibial posterior <input type="checkbox"/> D _____ D _____ D _____ D _____ D _____ D _____ E _____ E _____ E _____ E _____ E _____ E _____																																																																																																													
3. Classificações 3.1 Clínica: I <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> DT <input type="checkbox"/> DD <input type="checkbox"/> DV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> 3.2 Operacional: PB <input type="checkbox"/> MB <input type="checkbox"/> 3.3 Grau de Incapacidade no Diagnóstico: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 Características: _____	4. Tratamento Início Tratamento: ____/____/_____ PQT: PB <input type="checkbox"/> MB <input type="checkbox"/> Outros: _____ Fim de Tratamento: ____/____/_____ Doses: _____ Regular Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>																																																																																																												
5. Reações Durante Tratamento Sim <input type="checkbox"/> Tipo 1 <input type="checkbox"/> Tipo 2 <input type="checkbox"/> Tipo 1/2 <input type="checkbox"/> Neurites <input type="checkbox"/> Quantidade: _____ Não <input type="checkbox"/> Nervos acometidos: _____																																																																																																													
6. Condutas nas Reações Hansênicas Durante Tratamento: Data do início do tratamento ____/____/_____ 6.1 Medicamentos Utilizados: Talidomida (Dose _____ mg) Prednisona (Dose _____ mg) Pentoxifilina (Dose _____ mg) Outros: _____ (Dose _____ mg) 6.2 Efeitos Colaterais: Talidomida _____ Não Consta <input type="checkbox"/> Prednisona _____ Não Consta <input type="checkbox"/> 6.3 Exames Solicitados: _____ Valor _____ Valor _____ Data de Término do Tratamento: ____/____/_____ Outras Condutas: _____	7. Grau de Incapacidade nas Reações <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> <tr><td>2ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> <tr><td>3ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> <tr><td>4ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> <tr><td>5ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> <tr><td>6ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> <tr><td>7ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> <tr><td>8ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> <tr><td>9ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> <tr><td>10ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> <tr><td>11ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> <tr><td>12ª</td><td>0</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td><td><input type="checkbox"/></td><td>DT</td><td>PT</td></tr> </table> DT (Durante tratamento) PT (Pós tratamento)	1ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT	2ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT	3ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT	4ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT	5ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT	6ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT	7ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT	8ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT	9ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT	10ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT	11ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT	12ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT
1ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
2ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
3ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
4ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
5ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
6ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
7ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
8ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
9ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
10ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
11ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
12ª	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	DT	PT																																																																																																					
8. Situação do Paciente no momento da Alta por Cura Episódio Reacional: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Tipo 1 <input type="checkbox"/> Tipo 1 <input type="checkbox"/> Tipo 1/2 <input type="checkbox"/> Nervos acometidos: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Auricular <input type="checkbox"/> Radial <input type="checkbox"/> Ulnar <input type="checkbox"/> Mediano <input type="checkbox"/> Fibular <input type="checkbox"/> Tibial posterior <input type="checkbox"/> Grau de Incapacidade na alta: 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>																																																																																																													
9. Reação Hansênica Após-Alta por cura: Reação Tipo 1 <input type="checkbox"/> Reação Tipo 2 <input type="checkbox"/> Reação Tipo 1/2 <input type="checkbox"/> Quantidade: _____ Especificações: <div style="display: flex; flex-wrap: wrap;"> <div style="width: 33%;"> <input type="checkbox"/> Áreas Hipostésicas <input type="checkbox"/> Nódulos (ENH) <input type="checkbox"/> Mãos e pés Reacionais <input type="checkbox"/> Nova Lesão </div> <div style="width: 33%;"> <input type="checkbox"/> Infiltrações <input type="checkbox"/> Eritema Polimorfo <input type="checkbox"/> Lesão Residual <input type="checkbox"/> N° de Lesões _____ </div> <div style="width: 33%;"> <input type="checkbox"/> Iridociclite <input type="checkbox"/> Orquiepididimite <input type="checkbox"/> Sem Lesões </div> <div style="width: 33%;"> <input type="checkbox"/> Mácula <input type="checkbox"/> Pápula <input type="checkbox"/> Outros: _____ </div> </div> Nervos Acometidos: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Auricular <input type="checkbox"/> Ulnar <input type="checkbox"/> Mediano <input type="checkbox"/> Radial <input type="checkbox"/> Tibial posterior <input type="checkbox"/> Fibular <input type="checkbox"/> Características dos Nervos: _____ Outros: _____																																																																																																													

10. Exames Clínicos e Laboratoriais Diagnóstico: Mitsuda <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo Leitura: _____ mm. / BCG <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não Consta Baciloscopia <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa Índice Baciloscópico ____, PCR/Raspado Dérmico _____. Histopatológico: Biópsia de Pele _____ Biópsia de Nervo _____ Biópsia de Corneto _____ Sorologia: Elisa Anti PGL-1 <input type="checkbox"/> Positivo _____ <input type="checkbox"/> Negativo PCR/Sangue: <input type="checkbox"/> Positivo _____ <input type="checkbox"/> Negativo Swabs: Swab Bucal <input type="checkbox"/> Positivo _____ <input type="checkbox"/> Negativo Swab Nasal <input type="checkbox"/> Positivo _____ <input type="checkbox"/> Negativo Outros: _____																																	
11. Exames Clínicos e Laboratoriais Final de Tratamento: Mitsuda <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo Leitura: _____ mm. / BCG Sim Não Baciloscopia <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa Índice Baciloscópico ____, PCR/Raspado Dérmico _____. Histopatológico: Biópsia de Pele _____ Biópsia de Nervo _____ Biópsia de Corneto _____ Sorologia: _____ Elisa Anti PGL-1 <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo Valor: _____ Swabs: Swab Bucal <input type="checkbox"/> Positivo _____ <input type="checkbox"/> Negativo Swab Nasal <input type="checkbox"/> Positivo _____ <input type="checkbox"/> Negativo Outros: _____																																	
12. Exames Laboratoriais Diagnóstico: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Hemograma: Valores</th> <th style="text-align: left;">Valores Normais</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leucócitos _____ /mm³</td> <td>(3,5 - 10,5 mil/mm³)</td> </tr> <tr> <td>Eosinófilos _____ /mm³</td> <td>(50 - 500 / mm³)</td> </tr> <tr> <td>Linfócitos _____ /mm³</td> <td>(900 - 2900 / mm³)</td> </tr> <tr> <td>Hemácias _____ /mm³</td> <td>(4,3 - 5,7 milhões / mm³)</td> </tr> <tr> <td>Hemoglobina _____ g%</td> <td>(13,5 - 17,5 g%)</td> </tr> <tr> <td>Hematócrito _____ g%</td> <td>(39 - 50%)</td> </tr> <tr> <td>Plaquetas _____ /mm³</td> <td>(150 - 450 mil/mm³)</td> </tr> </tbody> </table> Bioquímica: Glicose _____ mg/dl (70 - 99mg/dl) Creatinina _____ mg/dl (M 0,8-1,2 F 0,6-1,0mg/dl) Ureia _____ mg/dl (16,7 - 45,9mg/dl) Sódio _____ mEq/L (130 - 146 mEq/L) Potássio _____ mEq/L (3,5 - 5,5 mEq/L) TGO _____ U/L (5 - 34 U/L) TGP _____ U/L (0 - 55 U/L) Parasitológico: <input type="checkbox"/> Positivo _____ <input type="checkbox"/> Negativo Hormônios: Luteinizante _____ mIU/mL Folículo Estimulante _____ mIU/mL Testosterona _____ n mol/L Outros Exames: _____ _____ _____	Hemograma: Valores	Valores Normais	Leucócitos _____ /mm ³	(3,5 - 10,5 mil/mm ³)	Eosinófilos _____ /mm ³	(50 - 500 / mm ³)	Linfócitos _____ /mm ³	(900 - 2900 / mm ³)	Hemácias _____ /mm ³	(4,3 - 5,7 milhões / mm ³)	Hemoglobina _____ g%	(13,5 - 17,5 g%)	Hematócrito _____ g%	(39 - 50%)	Plaquetas _____ /mm ³	(150 - 450 mil/mm ³)	13. Exames Laboratoriais Final de tratamento: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Hemograma: Valores</th> <th style="text-align: left;">Valores Normais</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leucócitos _____ /mm³</td> <td>(3,5 - 10,5 mil/mm³)</td> </tr> <tr> <td>Eosinófilos _____ /mm³</td> <td>(50 - 500 / mm³)</td> </tr> <tr> <td>Linfócitos _____ /mm³</td> <td>(900 - 2900 / mm³)</td> </tr> <tr> <td>Hemácias _____ /mm³</td> <td>(4,3 - 5,7 milhões / mm³)</td> </tr> <tr> <td>Hemoglobina _____ g%</td> <td>(13,5 - 17,5 g%)</td> </tr> <tr> <td>Hematócrito _____ g%</td> <td>(39 - 50%)</td> </tr> <tr> <td>Plaquetas _____ /mm³</td> <td>(150 - 450 mil/mm³)</td> </tr> </tbody> </table> Bioquímica: Glicose _____ mg/dl (70 - 99mg/dl) Creatinina _____ mg/dl (M 0,8-1,2 F 0,6-1,0mg/dl) Ureia _____ mg/dl (16,7 - 45,9mg/dl) Sódio _____ mEq/L (130 - 146 mEq/L) Potássio _____ mEq/L (3,5 - 5,5 mEq/L) TGO _____ U/L (5 - 34 U/L) TGP _____ U/L (0 - 55 U/L) Parasitológico: <input type="checkbox"/> Positivo _____ <input type="checkbox"/> Negativo Hormônios: Luteinizante _____ mIU/mL Folículo Estimulante _____ mIU/mL Testosterona _____ n mol/L Outros Exames: _____ _____ _____	Hemograma: Valores	Valores Normais	Leucócitos _____ /mm ³	(3,5 - 10,5 mil/mm ³)	Eosinófilos _____ /mm ³	(50 - 500 / mm ³)	Linfócitos _____ /mm ³	(900 - 2900 / mm ³)	Hemácias _____ /mm ³	(4,3 - 5,7 milhões / mm ³)	Hemoglobina _____ g%	(13,5 - 17,5 g%)	Hematócrito _____ g%	(39 - 50%)	Plaquetas _____ /mm ³	(150 - 450 mil/mm ³)
Hemograma: Valores	Valores Normais																																
Leucócitos _____ /mm ³	(3,5 - 10,5 mil/mm ³)																																
Eosinófilos _____ /mm ³	(50 - 500 / mm ³)																																
Linfócitos _____ /mm ³	(900 - 2900 / mm ³)																																
Hemácias _____ /mm ³	(4,3 - 5,7 milhões / mm ³)																																
Hemoglobina _____ g%	(13,5 - 17,5 g%)																																
Hematócrito _____ g%	(39 - 50%)																																
Plaquetas _____ /mm ³	(150 - 450 mil/mm ³)																																
Hemograma: Valores	Valores Normais																																
Leucócitos _____ /mm ³	(3,5 - 10,5 mil/mm ³)																																
Eosinófilos _____ /mm ³	(50 - 500 / mm ³)																																
Linfócitos _____ /mm ³	(900 - 2900 / mm ³)																																
Hemácias _____ /mm ³	(4,3 - 5,7 milhões / mm ³)																																
Hemoglobina _____ g%	(13,5 - 17,5 g%)																																
Hematócrito _____ g%	(39 - 50%)																																
Plaquetas _____ /mm ³	(150 - 450 mil/mm ³)																																
14. Condutas nas Reações Hansênicas Após a Alta: Data do Início do tratamento ____/____/_____. 14.1 Medicamentos Utilizados: Talidomida (Dose _____ mg) Prednisona (Dose _____ mg) Pentoxifilina (Dose _____ mg) Outros: _____ (Dose _____ mg), _____ (Dose _____ mg) 14.2 Efeitos Colaterais: Talidomida _____ Prednisona _____ 14.3 Exames Solicitados: _____, Valor _____, _____, Valor _____ Data de Término do Tratamento: ____/____/_____. Outras Condutas: _____																																	