

Universidade Federal de Uberlândia
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Faculdade de Medicina

Ana Cláudia Mendes do Nascimento

Recidiva em hanseníase após o término da poliquimioterapia padrão entre 2013-2018 em um centro de referência brasileiro: introduzindo e atualizando conceitos

Uberlândia
2019

Ana Cláudia Mendes do Nascimento

Recidiva em hanseníase após o término da poliquimioterapia padrão entre 2013-2018 em um centro de referência brasileiro: introduzindo e atualizando conceitos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof^ª. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart

Uberlândia

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- N244r
2019
- Nascimento, Ana Cláudia Mendes do, 1985
Recidiva em hanseníase após o término da poliquimioterapia padrão entre 2013-2018 em um centro de referência brasileiro [recurso eletrônico] : introduzindo e atualizando conceitos / Ana Cláudia Mendes do Nascimento. - 2019.
- Orientadora: Isabela Maria Bernardes Goulart.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.1358>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.
1. Ciências médicas. 2. Hanseníase. 3. Quimioterapia combinada. 4. Recidiva. I. Goulart, Isabela Maria Bernardes, (Orient.) II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

ATA DE DEFESA

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 020/PPCSA				
Data:	31 de maio de 2019	Hora de início:	13:00h	Hora de encerramento:	15:00h
Matrícula do Discente:	11712CSD004				
Nome do Discente:	Ana Cláudia Mendes do Nascimento				
Título do Trabalho:	Recidiva em hanseníase após término da PQT padrão entre 2013-2018 em um centro brasileiro: atualizando conceitos.				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	1: Epidemiologia da ocorrência de doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Apoio às Ações de Eliminação da Hanseníase				

Reuniu-se na sala de aula do IBTEC no Bloco 2E Sala 11, Campus Umuarama, da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Helena Barbosa Lugão (FMRP/USP), Diogo Fernandes dos Santos (FAMED/UFU) e Isabela Maria Bernardes Goulart (FAMED/UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Helena Barbosa Lugão, Usuário Externo**, em 03/06/2019, às 15:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

Documento assinado eletronicamente por **Isabela Maria Bernardes Goulart, Professor(a) do**



Magistério Superior, em 12/07/2019, às 14:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diogo Fernandes dos Santos, Professor(a) do Magistério Superior**, em 13/07/2019, às 10:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1289767** e o código CRC **40A0BB4A**.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que mesmo ausentes fisicamente, são meus referenciais de garra e resiliência. A eles, devo tudo.

Ao meu marido Felipe, pelo suporte diário, amor e dedicação constantes, e por me mostrar que nada é impossível. Obrigado pela compreensão nos momentos de ausência e por me incentivar a dar o meu melhor através do seu exemplo.

À minha família, obrigado pelos momentos de leveza do cotidiano.

À Professora Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart, pelos ensinamentos, por me mostrar o universo inquietante da hanseníase e por ser a personificação do amor à medicina. Sua postura de luta por suas convicções, o carinho e a preocupação com os doentes são inspiradores.

A todos os profissionais do CREDESH: Geisa, Cristina, Dra. Maria Aparecida, Daniela, Lídia e tantos outros, que fizeram muito além do necessário, me auxiliando e me recebendo sempre com um sorriso.

Ao amigo Diogo, pessoa brilhante que me incentiva a estudar desde a faculdade.

Aos professores da residência médica em Dermatologia da UNESP-FMB, que me ensinaram os fundamentos de minha especialidade e despertaram meu interesse pela pesquisa.

“Onde quer que haja mulheres e homens, há sempre o que fazer, há sempre o que ensinar, há sempre o que aprender.”

(Paulo Freire)

RESUMO

Introdução: A recidiva em hanseníase é definida como o surgimento de novos sintomas após o término do tratamento medicamentoso padrão, porém ainda não é bem caracterizada, o que provavelmente acarreta o subdiagnóstico de casos, levando a tratamento inadequado e persistência da cadeia de transmissão da doença. É importante identificar esta condição, e diferenciá-la de falências e insuficiências terapêuticas. **Objetivos:** Analisar o perfil dos casos de recidiva de hanseníase diagnosticados em um centro de referência nacional, investigar a influência do tipo de tratamento prévio e forma clínica inicial para o desenvolvimento da recidiva, estabelecendo um algoritmo para o acompanhamento dos pacientes após a alta medicamentosa. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo realizado no Centro de Referência em Dermatologia Sanitária e Hanseníase (CREDESH), que identificou os pacientes notificados como recidiva entre janeiro de 2013 e dezembro de 2018. As características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais no momento do diagnóstico de recidiva foram analisadas. Foi utilizada a análise de sobrevivência através do método de Kaplan Meier para avaliar o tempo para a recidiva e sua variação de acordo com o tipo de poliquimioterapia (PQT) prévia e forma clínica inicial. **Resultados:** Foram identificados 126 pacientes, que corresponderam a 11,89% (126/1059) do total de pacientes notificados com hanseníase no período. Houve um predomínio de pacientes multibacilares (96,03% - 121/126), com forma clínica predominante dimorfo-tuberculoide (40,47% - 51/126). A maioria dos pacientes de recidiva utilizou a PQT-multibacilar (MB) padrão 12 doses no tratamento inicial (40,47% - 51/126). O tempo mediano para a recidiva entre todos os pacientes foi de 10 anos, com tempos mais curtos para os pacientes tratados com PQT- paucibacilar seis doses e multibacilar 12 doses (mediana de oito anos), e mais longo para o tratamento com 24 doses, este estando estatisticamente associado a melhor prognóstico para o evento na análise de sobrevivência (mediana de 14 anos). Na curva que agrupou os pacientes de acordo com a forma clínica inicial, o tempo foi menor para a recidiva nos pacientes dimorfo-tuberculoides (média de 5 anos) e portadores de hanseníase neural primária (média de 8,6 anos). **Conclusão:** A recidiva de hanseníase em nosso serviço apresenta maior incidência do que a relatada na maior parte da literatura, com longo tempo para a recidiva, o que justifica manter seguimento prolongado nos pacientes após alta

medicamentosa. É importante diferenciar as recidivas de falências e insuficiências terapêuticas. As formas clínicas no tratamento inicial e os diferentes tipos de PQT prévia influenciaram o tempo para recidiva, com melhor prognóstico na curva de sobrevivência para os pacientes tratados inicialmente com 24 doses da PQT-MB.

Palavras-chave: Hanseníase. *Mycobacterium leprae*. Poliquimioterapia. Recidiva.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy relapse refers to situations in which patients who underwent regular treatment with standardized official multidrug therapy (MDT) regimens, and were discharged by cure, present new signs and symptoms of disease activity. Such cases generally occur more than five years after cure, although they can occur at any time after release from treatment. It is important to recognize this condition, and to differentiate it from therapeutic failure and therapeutic insufficiency. **Objectives:** To analyze the profile of leprosy relapse cases diagnosed in the service, and to investigate the influence of the type of previous MDT and initial clinical form for the development of relapse, establishing an algorithm for the follow-up of patients after release from treatment. **Material and methods:** A retrospective study carried out at the Center of Reference in Sanitary Dermatology and Leprosy (CREDESH), which identified all patients reported as leprosy relapse between January 2013 and December 2018. The patients had their clinical, epidemiological and laboratory characteristics at relapse diagnosis evaluated. Time to relapse and its variation according to the type of previous MDT and initial clinical form were analyzed using the survival curve with the Kaplan Meier method. **Results:** A total of 126 patients were identified, corresponding to 11.89% (126/1059) of the total number of patients with leprosy at the same period. There was a predominance of multibacillary (MB) patients (96.03% - 121/126), with the predominant clinical form of borderline-tuberculoid (BT) (40.47% - 51/126). The majority of relapsed patients used the 12-dose MDT-MB at baseline. The median time to relapse was 10 years among all patients, with shorter time among patients treated with 6 dose MDT-paucibacillary and 12-dose MDT-MB (median of 8 years), and 24-dose MDT-MB treatment being statistically associated with a better prognosis for relapse in survival analysis (median of 14 years). At the curve that grouped the patients according to the initial clinical form, the time for relapse was shorter in BT patients (mean 5 years) and patients with primary neural leprosy (mean 8.6 years). **Conclusion:** Leprosy relapse in our service had a higher incidence than reported in most of the literature, with a long time for relapse, which justifies the recommendation of prolonged follow-up in patients after MDT, with emphasis at the importance of differentiation from therapeutic failure and therapeutic insufficiency. Clinical forms at initial treatment and the different types of

previous MDT appear to influence the time for relapse, with a better prognosis for patients treated with 24-dose MDT-MB.

Keywords: Leprosy. *Mycobacterium leprae*. Polychemotherapy. Recurrence.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

a.C	antes de Cristo
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
CREDESH	Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária
d.C	depois de Cristo
DD	Dimorfo-dimorfo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DT	Dimorfo-tuberculoide
DV	Dimorfo-virchowiano
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
HC	Hospital das Clínicas
HNP	Hanseníase Neural Primária
I	Indeterminada
IB	Índice baciloscópio
IgM	Imunoglobulina M
LAM	Lipoarabinomanana
LM	Lipomanana
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	Multibacilar
MG	Minas Gerais
mg	Miligrama
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Paucibacilar

PCR	Reação em cadeia da polimerase
PDIMs	Dimicoserosato tioceroI
PGLs	Glicolipídeos fenólicos
PQT	Poliquimioterapia
qPCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
RDRDs	Regiões determinantes de resistência às drogas
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TT	Tuberculoide
UCP-LFA	<i>Up-converting phosphor lateral flow assay</i>
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
U-MDT	Esquema uniforme de poliquimioterapia
VV	Virchowiano
ZN	Ziehl-Neelsen

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 FUNDAMENTAÇÃO TÉORICA	15
2.1 Hanseníase – um breve histórico	15
2.2 O bacilo	16
2.3 Epidemiologia	17
2.4 Transmissão	18
2.5 Formas clínicas e classificação operacional	19
2.6 Diagnóstico	21
2.7 Exames complementares	22
2.7.1 <i>Baciloscopia</i>	22
2.7.2 <i>Exame Histopatológico</i>	23
2.7.3 <i>Sorologia anti-PGL-I</i>	23
2.7.4 <i>Reação da cadeia de polimerase em tempo real</i>	24
2.8 Tratamento	25
2.9 Resistência medicamentosa	27
2.10 Recidiva	28
2.10.1 <i>Insuficiência terapêutica</i>	36
2.10.2 <i>Falência terapêutica</i>	36
3 OBJETIVOS	38
3.1 Objetivo geral	38
3.2 Objetivos específicos	38
4 ARTIGO	39
Recidiva em hanseníase após o término da poliquimioterapia padrão entre 2013-2018 em um centro de referência brasileiro: introduzindo e atualizando conceitos	40
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
REFERÊNCIAS	69

1 INTRODUÇÃO

O Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais (CREDESH / HC / UFU-MG) possibilita o diagnóstico precoce da hanseníase através do acompanhamento periódico de pacientes durante e após o tratamento medicamentoso, e do monitoramento de contatos domiciliares. Este centro tem experiência na aplicação de ferramentas sorológicas, moleculares e neurofisiológicas nos pacientes e contatos domiciliares para identificar precocemente casos de recidiva da doença, insuficiências e falências terapêuticas, essenciais para a redução de incapacidades e do número de casos novos de hanseníase.

A incapacidade do atual esquema terapêutico em reduzir a incidência da doença demonstra que a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), está longe de ser alcançada nos países endêmicos e depende de uma intervenção incisiva sobre a cadeia de transmissão do bacilo (GELBER; BALAGON; CELLONA, 2004; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Na hanseníase, dentro do programa de tratamento da OMS através da poliquimioterapia (PQT) com doses fixas, o conceito de “cura” está atrelado ao conceito de “alta terapêutica”. Porém, nem todos os pacientes que completam o esquema adequado ao seu quadro clínico estarão livres da recorrência da doença. A falta de seguimento desses pacientes contribui para o diagnóstico tardio da recidiva, o que pode acarretar incapacidades físicas e deformidades; estas, por sua vez, resultam não apenas em prejuízos econômicos e psicológicos aos doentes, mas também são associadas a grande estigma e isolamento social em seus portadores (GELBER; BALAGON; CELLONA, 2004; MONTEIRO et al., 2013).

No CREDESH, o diagnóstico de recidiva é considerado evento sentinela, que desencadeia a busca ativa por contatos domiciliares, a fim de identificar novos doentes e os contatos de maior risco para desenvolver doença, proporcionando o diagnóstico diferencial com reinfecção. No ano de 2018, foi possível examinar 95,6% (66/69) dos contatos de pacientes com recidiva.

Frente à observação do aumento do número de pacientes com recidiva da doença ano a ano no serviço, surgiu a necessidade de caracterizar essa condição, e

sugerir uma padronização das ações no que se refere ao paciente após tratamento poliquimioterápico, através de algoritmo já implementado e em utilização no CREDESH, que possibilita a identificação precoce de casos de insuficiência, falência terapêutica e recidivas.

Dada a escassez de estudos sobre recidiva de hanseníase, esperamos, com o nosso trabalho, contribuir para a vigilância epidemiológica da doença e alertar os centros de saúde para a real ocorrência desta condição tão importante, cujo reconhecimento é essencial para o controle da hanseníase.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Hanseníase – um breve histórico

A Hanseníase é uma doença infecciosa crônica, de evolução lenta, cujo agente etiológico é o bacilo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), descoberto pelo norueguês Gerard Armauer Hansen, em 1874 (VOGELSANG THM, 1978).

A origem da hanseníase ainda é um tema controverso para os pesquisadores, pois existem poucos registros objetivos sobre o aparecimento da doença. Em torno de 300 a.C., já era descrita a chamada “elephantíasis” que, por muito tempo, foi considerada sinônimo de hanseníase, porém se confundia com outras condições de quadro clínico semelhante (COUTO DAL SECCO et al., 2017). Na Bíblia, em especial no antigo testamento, encontramos inúmeras referências à doença, porém, dificilmente se pode comprovar que realmente se tratava desta condição, já que a palavra hebraica *tsara'ath*, traduzida como hanseníase, possivelmente se tratava de termo genérico para se referir a diversas doenças da pele (BROWNE, 1975).

Na Idade Média, informações mais acuradas partem do século II d.C., e o que se sabia da hanseníase pode ser encontrado apenas nas informações dos manuscritos deixados pelos acadêmicos da época. Há relatos, já nesta época, de execução em massa de doentes, o que indica que o isolamento social, estigma e preconceito sofridos por esses indivíduos datam de tempos remotos (COUTO DAL SECCO et al., 2017).

A origem infecciosa da doença somente foi descoberta em 1873, pelo pesquisador Gerhard Henrik Armauer Hansen, que utilizou como base os trabalhos de Daniel Danielsen Cornélio, pesquisador europeu que defendia a transmissão hereditária da doença. Neste ano, aos 32 anos de idade, Hansen publicou seu trabalho histórico, identificando o bacilo a partir de uma amostra de tecido humano (COUTO DAL SECCO et al., 2017).

A doença foi introduzida no Brasil com os primeiros colonizadores portugueses, e para sua disseminação muito contribuiu o tráfico de escravos africanos. Os primeiros casos da doença no país foram notificados no ano de 1600, na cidade do Rio de Janeiro, local onde, anos mais tarde, seria criado o primeiro lazareto, como eram chamados os leprosários. Após os primeiros casos no Rio de

Janeiro, outros focos da doença foram identificados, principalmente na Bahia e no Pará. A partir daí, a endemia progrediu livremente, com a regulamentação do combate à doença, por ordem de D. João VI, apenas dois séculos depois (EIDT, 2004; YAMANOUCHI et al., 1993).

2.2 O bacilo

O *M. leprae* foi descrito pela primeira vez em lesões cutâneas de pacientes lepromatosos, no ano de 1873, representando a primeira demonstração convincente da origem infecciosa de uma doença humana (IRGENS, 2002).

Este bacilo pertence à classe *Schizomycetes*, à ordem *Actinomycetales*, à família *Mycobacteriaceae* e ao gênero *Mycobacterium*. Apresenta-se como um bastonete reto ou ligeiramente encurvado, com extremidades arredondadas, medindo 1,5 a 8 micros de comprimento por 0,2 a 0,5 micro de largura. À microscopia eletrônica, nota-se a presença de citoplasma, membrana plasmática, parede celular e cápsula (HIRATA, 1985; SASAKI et al., 2001).

A parede celular do *M. leprae* é composta de uma camada de peptidoglicanos ligados a polissacarídeos de cadeia ramificada, conectados a arabinogalactanas, que servem de suporte para os ácidos micólicos, lipídeos característicos do seu envelope celular, além de lipoarabinomanana (LAM), semelhantes ao de outras micobactérias. Sua camada mais externa é composta por moléculas como o tioceroldimicocerosatos (PDIMs), fosfatidil-inositol, manosídeos, lipomanana (LM), lipoarabinomananas (LAM) e grandes quantidades de glicolipídeos fenólicos (PGLs). O *M. leprae* possui três tipos de PGLs (PGL-I, -II, -III), sendo que o PGL-I é único e antigenicamente específico do *M. leprae* (SASAKI et al., 2001; SCOLLARD et al., 2006).

Nos esfregaços dérmicos, cora-se em vermelho pela fucsina, através do método de Ziehl-Neelsen (ZN), e, devido ao alto conteúdo de lipídeos da parede celular, não se decora quando lavado com álcool e ácido, características de um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). A disposição dos bacilos de forma paralela é uma característica peculiar, formando as chamadas globias, que o diferencia de outras micobactérias.

O bacilo infecta, principalmente, macrófagos e células de Schwann. Sua taxa de duplicação é extremamente lenta (cerca de 12 a 14 dias), reproduz-se através da

divisão binária, e cresce lentamente em coxim plantar de camundongos. O *M. leprae* não pode ser cultivado em meios artificiais, e a temperatura ótima para seu crescimento situa-se entre 27°C e 30°C, justificando, assim, a observação clínica de maior acometimento de áreas superficiais, tais como a pele, os nervos periféricos, os testículos e as vias respiratórias superiores, e o menor acometimento visceral. Permanece viável no meio ambiente por nove dias (HIRATA, 1985; SASAKI et al., 2001).

O homem é o hospedeiro do *M. leprae*, mas animais, como tatus, chimpanzés e esquilos, já foram relatados como reservatórios (MARUYAMA et al., 2018; SCHILLING et al., 2019; WALSH et al., 1988).

2.3 Epidemiologia

De acordo com dados de 150 países, a prevalência global de hanseníase no ano de 2017 foi de 192.713 casos, o que corresponde a um coeficiente de prevalência de 0,25 casos por 10.000 habitantes. Porém ainda existem áreas de alta endemicidade da doença, e os três países com maior número de casos (Índia, Brasil e Indonésia), responderam por 80,2% do total de casos novos no mundo neste ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Em relação a casos novos, segundo a OMS, os 150 países reportaram 210.671 casos novos de hanseníase em 2017, o que representa uma taxa de detecção de 2,77 casos por 100 mil habitantes. No Brasil, no mesmo ano, foram notificados 26.875 casos novos, o que representou 92,3% do total de casos novos nas américas. Esses dados classificam nosso país como de alta carga para a doença, apresentando o segundo maior número de casos novos registrados no mundo. As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil são consideradas as de maior endemicidade para hanseníase, com as maiores taxas de prevalência e número de casos novos (BRASIL, 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

O declínio observado globalmente na prevalência de hanseníase ao longo dos anos, após a implementação da PQT de doses fixas, não foi acompanhado de um declínio significativo da incidência, indicando que a prevalência é um parâmetro inadequado para se avaliar o controle da infecção. A persistência de alto índice de detecção sinaliza para a manutenção da cadeia de transmissão da doença, que provavelmente se mantém pelo grande número de pacientes não diagnosticados, pelo número crescente de casos de recidiva e resistência medicamentosa, e pelas

falhas no tratamento e seguimento desses pacientes em nosso sistema de saúde (RIBEIRO; SILVA; OLIVEIRA, 2018; VISSCHEDIJK et al., 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A estratégia global para controle da hanseníase proposta pela OMS, que visa eliminar a hanseníase como problema de saúde pública, estabeleceu como meta em seu último documento reduzir a carga da doença local e globalmente. Essa estratégia baseia-se em três pilares: fortalecer o controle, a coordenação e a parceria do governo; combater a hanseníase e suas complicações; e combater a discriminação e promover a inclusão. Para isso, propõe uma ênfase no diagnóstico precoce de casos, e coloca os índices de recidiva como um dos indicadores de desempenho do programa (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

2.4 Transmissão

A transmissão da hanseníase ocorre principalmente pelo contato íntimo e prolongado de indivíduo suscetível com paciente bacilífero, através das vias respiratórias superiores, pela inalação de bacilos veiculados em secreção nasal ou gotículas de *flügge* (ARAUJO et al., 2016; VAN BEERS; HATTA; KLATSER, 1999). Outras vias de transmissão, embora ainda não comprovadas, são cogitadas, como o sangue e o leite materno (GIRDHAR et al., 1981; GOULART et al., 2015).

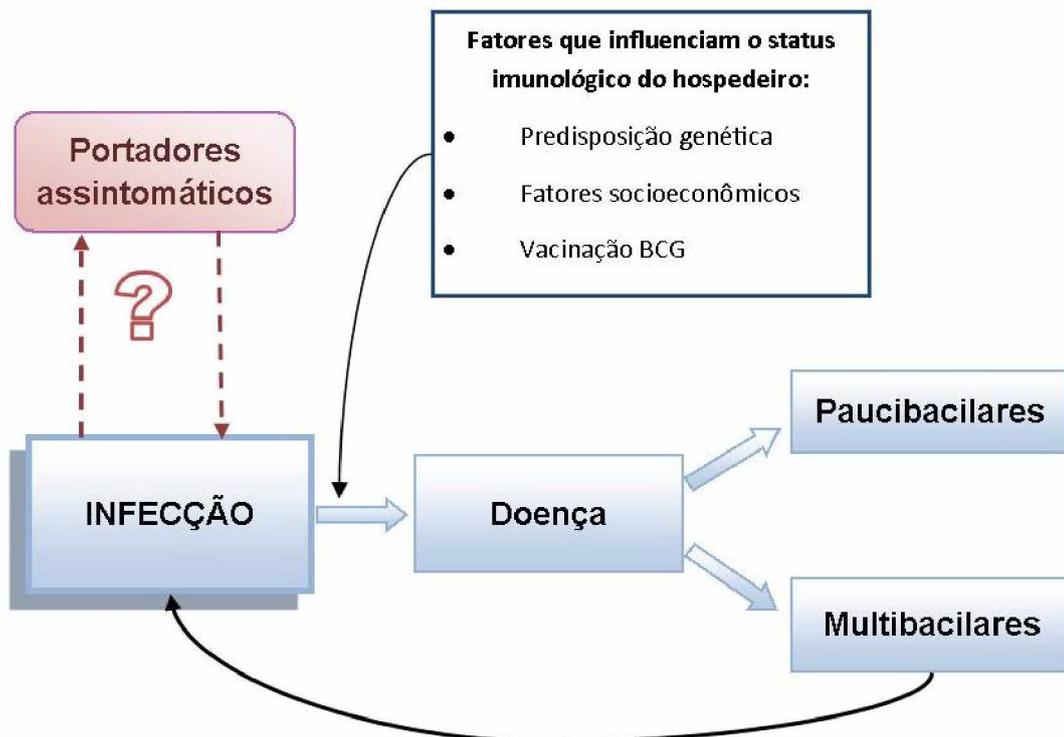
Pacientes multibacilares (MB) não tratados são considerados a principal fonte de disseminação do bacilo. O índice bacilar (IB) do caso índice também é um fator relevante no risco de transmissão, com contatos de pacientes com baciloscopia positiva apresentando maior risco de adoecer (FINE et al., 1997).

Um fator crucial na evolução de infecção para doença é o estado imunológico do hospedeiro. Características genéticas, socioeconômicas e sanitárias parecem desempenhar papel importante no desenvolvimento da doença. Já foi sugerido que uma infecção prévia pelo *Mycobacterium tuberculosis* poderia fortalecer a resposta imune, diminuindo as chances de desenvolvimento de doença. A vacinação BCG tem efeito protetor, principalmente entre indivíduos suscetíveis em áreas endêmicas (SETIA et al., 2006; VISSCHEDIJK et al., 2000).

Evidências apontam para a possibilidade de transmissão da doença na fase pré-clínica: admite-se que indivíduos infectados, mesmo os que não desenvolverão a doença, possam apresentar eliminação de bacilos durante algum período

(portadores assintomáticos) (figura 1). A presença de sequências específicas de DNA do *M. leprae* em swabs ou em biópsias nasais e a soropositividade para antígenos específicos do bacilo em indivíduos saudáveis que vivem em áreas endêmicas, sugerem o papel do portador assintomático na transmissão da hanseníase (ARAUJO et al., 2016).

Figura 1 - Ciclo de transmissão do *M. leprae* e provável papel do portador assintomático



Fonte: Visschedijketal. (2000).

2.5 Formas clínicas e classificação operacional

A hanseníase é uma doença espectral que costuma ser precedida por um período de incubação longo, em média dois a cinco anos, tendo sido encontrada soropositividade para antígenos do *M. leprae* até nove anos antes do diagnóstico clínico da doença (DOUGLAS et al., 2004). A proliferação lenta, a antigenicidade baixa e a limitação metabólica do *M. leprae* são explicações para os longos períodos de incubação do bacilo (SASAKI et al., 2001).

A doença tem como característica sua diversidade clínica, que varia de uma infecção assintomática até a doença disseminada. A classificação proposta por Ridley e Jopling é amplamente utilizada em pesquisas e leva em consideração a

resposta imune do hospedeiro: abrange desde o polo tuberculoide (TT), com resposta *T helper 1* predominante (polo alérgico), ao polo lepromatoso (pacientes virchowianos – VV), com resposta imune *T helper 2*, predominante humoral (polo anérgico) (AMORIM et al., 2016; BOBOSHA et al., 2014). As demais formas clínicas, denominadas borderline, são imunologicamente dinâmicas, podendo oscilar entre as duas formas polares, e compreendem os dimorfo-tuberculoides (DT), dimorfo-dimorfos (DD) e dimorfo-virchowianos (DV) (MENDONÇA et al., 2008; RIDLEY; JOPLING, 1966).

Na forma TT, a doença é limitada devido à boa resposta imune celular do hospedeiro ao *M. leprae*, com lesões cutâneas únicas ou em pequeno número e baixa carga bacilar. Caracterizam-se por placas eritematosas bem delimitadas, apresentando alteração importante da sensibilidade. Pode haver alopecia e anidrose nas lesões, devido à desnervação dos anexos cutâneos, e espessamento de filete nervoso nas proximidades (PARDILLO et al., 2007; RIDLEY; JOPLING, 1966).

Na forma VV, o *M. leprae* multiplica-se e é disseminado por via hematogênica, graças à resposta imune celular do hospedeiro fraca ou ausente, refletindo na alta carga bacilar desses pacientes. As lesões cutâneas tendem a ser múltiplas e simétricas, localizadas, preferencialmente, nas regiões periféricas do corpo. Com a progressão, as lesões infiltram-se, podendo formar placas e nódulos (hansenomas). Nas fases mais avançadas, a face pode evidenciar aspecto típico (fácies leonina), com infiltração difusa e madarose (CHIMENOS KÜSTNER et al., 2006; PARDILLO et al., 2007; RIDLEY; JOPLING, 1966).

O grupo dimorfo pode se manifestar de formas clínicas diversas, devido aos diferentes graus da resposta imune celular do hospedeiro. As lesões cutâneas do subgrupo DT se assemelham às da forma TT, porém mais numerosas e menores. O espessamento dos nervos tende a ser irregular, muitas vezes mais numeroso. As lesões cutâneas entre os pacientes do grupo DD apresentam características variadas entre as formas TT e VV, com distribuição pouco simétrica e acometimento nervoso moderado. No subgrupo DV as lesões se assemelham às dos pacientes VV, tendendo a ser numerosas, mas não tão simétricas, podendo apresentar áreas anestésicas (RIDLEY; JOPLING, 1966).

A forma indeterminada (I) corresponde à fase inicial da doença, quando não é possível determinar clinicamente em qual dos polos o paciente se encontra ou qual será sua evolução. É caracterizada por lesões cutâneas únicas ou múltiplas,

manchas hipocrômicas com bordas, muitas vezes imprecisas, em qualquer área do tegumento. Esta forma frequentemente não é diagnosticada (TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015).

A hanseníase neural primária (HNP), conceito introduzido inicialmente em 1955 em classificação indiana, compreende os pacientes com comprometimento nervoso periférico como primeira manifestação clínica, sem lesões de pele, e que apresentam baciloscopia negativa. Essa forma clínica geralmente é diagnosticada com a utilização de exames complementares (PANNIKAR et al., 1983; SANTOS et al., 2017).

Para fins de seleção de esquema terapêutico, o paciente é classificado em paucibacilar (PB) ou MB, de acordo com o índice baciloscópico (IB), o número de lesões cutâneas e a quantidade de nervos acometidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

2.6 Diagnóstico

Entre as medidas necessárias para o controle e eliminação da hanseníase está o diagnóstico precoce da infecção. O diagnóstico de hanseníase é primariamente clínico, através do exame dermatoneurológico, e baseia-se no achado de um ou mais sinais cardinais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998), como presença de lesões cutâneas com perda de sensibilidade, nervos periféricos espessados e a detecção de BAAR no esfregaço dérmico. As lesões de pele na hanseníase podem se manifestar como manchas, placas, infiltração cutânea, nódulos, tubérculos, alopecia, madarose, triquíase e lesões de mucosa (RIDLEY; JOPLING, 1966). A identificação das lesões neurológicas é realizada pela inspeção dos olhos, nariz, mãos e pés, palpação dos troncos nervosos periféricos, avaliação da força muscular e a avaliação de sensibilidade nos olhos, membros superiores e inferiores (BRASIL, 2016). Para o diagnóstico precoce, em que muitas vezes esses comemorativos não estão presentes, a utilização de exames complementares, como a eletroneuromiografia, sorologia (ELISA) anti-PGL-I IgM e detecção do DNA da micobactéria através do qPCR são fundamentais (SENGUPTA, 2019).

Os distúrbios sensitivos nas lesões podem ser causados tanto pela ação do bacilo nos nervos como pela reação do sistema imune ao bacilo. A neurite pode levar a perda de força muscular, com posterior paralisia, o que pode originar

incapacidades e deformidades (RIDLEY; JOPLING, 1966; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

Outras complicações podem ocorrer, como infecção secundária a traumas em regiões com alteração da sensibilidade, com conseqüente necrose e reabsorção das extremidades ósseas, particularmente os dedos dos pés e mãos (BRITTON; LOCKWOOD, 2004; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

É muito importante a vigilância constante e reconhecimento do potencial incapacitante da doença, ocasionado pelo comprometimento dos nervos periféricos. Na intenção de estruturar o estudo das incapacidades decorrentes dessas lesões, o comprometimento neurológico foi classificado da seguinte forma: grau zero, quando não há alterações; grau I, quando o paciente apresenta diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos, pés e mãos; e grau II, quando já existem deformidades, como lagoftalmo, triquíase, mão em garra, mão e pé caídos, alterações motoras irreversíveis, entre outros sintomas (BRANDSMA; VAN BRAKEL, 2003; BRASIL, 2002).

O diagnóstico das recidivas é complexo e envolve a diferenciação de outras entidades, como as reações, insuficiências e falências terapêuticas. A utilização de exames complementares e a avaliação clínica detalhada desses pacientes, preferencialmente em centros especializados, é fundamental para que possam ser corretamente diagnosticados (SHETTY et al., 2011).

2.7 Exames complementares

2.7.1 Baciloscopia

O *M. leprae* pode ser encontrado na microscopia de raspados intradérmicos ou material de biópsia corado em vermelho pela técnica de Ziehl-Neelsen (ZN). O IB representa a carga bacilar quantitativa (número de bacilos) e é expresso de acordo com uma escala logarítmica variando de 0 a 6+. É considerado um procedimento de fácil execução e de baixo custo, o que facilita sua execução em áreas remotas, porém é um exame de baixa sensibilidade, já que cerca de 70% dos pacientes apresentam resultado negativo. A maior positividade desse exame se encontra no polo lepromatoso da doença, refletindo a maior carga bacilar (BRASIL, 2010).

Em estudo de revisão, Kaimal e Thappa (2009) descreveram o IB como preditor de risco para a recidiva da doença, com maiores chances de recorrência naqueles pacientes com IB inicialmente alto, e menor probabilidade nos pacientes com baciloscopia inicial negativa. O ressurgimento de positividade ou manutenção de IB alto mesmo após o tratamento são indicadores de recidiva.

2.7.2 Exame Histopatológico

O exame histopatológico baseia-se na análise microscópica de biópsias de lesões de pele ou nervos. Na técnica de coloração de ZN para microscopia, desenvolvida em 1882 por Franz Ziehl e Friedrich Neelsen, a fucsina confere ao bacilo uma coloração avermelhada. Esta característica ocorre devido ao elevado teor de lipídeos na parede celular, que provoca uma grande hidrofobicidade, dificultando a ação dos mordentes e diferenciadores de corantes aquosos (SHEPARD; MCRAE, 1968). Algumas modificações na técnica de ZN, como realização do procedimento a frio e o método Fite-Faraco, podem auxiliar na obtenção de um melhor resultado (SAMUEL; CHATTERJEE, 1971).

No grupo indeterminado, observa-se infiltrado inflamatório inespecífico, com predomínio de linfócitos, perianexial e perineural. Bacilos ausentes ou raros. A forma tuberculoide exibe granulomas tuberculoides, estendendo-se da derme profunda à camada basal, constituídos por células epitelioides e gigantes multinucleadas de Langhans, e rodeados por linfócitos. Pode haver fibras nervosas destruídas. A forma virchowiana evidencia granulomas histiocitários com alteração lipídica formando células espumosas vacuolizadas (células de Virchow), ricas em bacilos, formando globias. Linfócitos são escassos. A epiderme está achatada e separada do infiltrado inflamatório por fibras colágenas (faixa de Unna) (PIRIS; LOBO; MOSCHELLA, 2010).

2.7.3 Sorologia anti-PGL-I

As técnicas sorológicas têm como alvo a detecção de anticorpos específicos contra o *M. leprae* que reflitam a infecção. Desde a descoberta e elucidação da estrutura química do PGL-I, antígeno específico do *M. leprae* em 1981 (HUNTER; BRENNAN, 1981), e sua imunogenicidade, esse exame tem sido utilizado para

estudos sorológicos da doença. Além do diagnóstico, a sorologia anti-PGL-I é considerada útil para a avaliação da resposta ao tratamento poliquimioterápico, com redução de seus níveis após a PQT, e aumento de seus níveis em pacientes com diagnóstico de recidiva da doença (CHO et al., 1984). Este exame correlaciona-se diretamente à carga bacilar, com sua redução refletindo diminuição do IB do paciente, e o aumento da carga acarretando em maiores índices sorológicos (CHO et al., 1991).

Em uma revisão sistemática, Moura et al. (2008) discutiram o uso da sorologia anti-PGL-I em diferentes situações, suas limitações e possíveis aplicações. Segundo esse estudo, este exame seria útil para prever maior risco de reações tipo I e recidivas em pacientes com altas concentrações de IgM anti-PGL-I no início do tratamento, além de referir o aumento da sorologia como primeiro indicador de recidiva. Além disso, seria uma ferramenta útil para a classificação dos pacientes, monitoramento de terapia, diagnóstico e busca ativa de casos entre contatos.

Atualmente, outros biomarcadores têm sido estudados para diagnóstico naqueles pacientes com predomínio de resposta imune celular, já que a produção de anticorpos anti-*M. leprae* no polo tuberculóide da doença é restrita, o que limita a sensibilidade de testes sorológicos nestes pacientes. VAN HOOIJ et al. avaliaram o potencial de detecção de antígenos específicos para o *M. leprae* (IP-10, CCL4 e PGL-I) através do teste *up-converting phosphor lateral flow* (UCP-LFA), e identificaram um aumento de 54% da sensibilidade do diagnóstico de DT/TT com o uso de marcadores de imunidade celular (IP-10 e CCL4) (VAN HOOIJ et al., 2018).

2.7.4 Reação da cadeia de polimerase em tempo real

Com o avanço das técnicas de biologia molecular e principalmente após a decodificação do genoma completo do *M. leprae*, foi possível a detecção do DNA do bacilo pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em vários tecidos e líquidos corporais, assim como em fragmentos de biópsias de pele e de nervos, com resultados significativamente superiores em comparação aos exames microscópicos comuns (GILLIS; WILLIAMS, 1991). É específica e sensível, podendo ser realizada em amostras contendo pequenas quantidades de bacilos, potencializando o uso de ferramentas moleculares laboratoriais não só na pesquisa, mas também para auxiliar no diagnóstico de hanseníase, na classificação dos pacientes e no monitoramento

do tratamento com a PQT (GOULART et al., 2007). O desenvolvimento da técnica de PCR em tempo-real quantitativa (qPCR) permite a detecção e a quantificação mais rápida, sensível e específica do DNA de *M. leprae* (TRUMAN et al., 2008).

Em estudo de revisão, Tatipally, Srikantam e Kasetty (2018) observaram que o PCR, além de útil no diagnóstico, também pode ser utilizado no acompanhamento do tratamento medicamentoso, com redução quantitativa de DNA bacilar com o tratamento muito antes da alteração no IB. Neste estudo, a maior acurácia do exame foi descrita nas amostras de tecido, seguida pelo esfregaço dérmico. Os autores chamam ainda a atenção para a necessidade de revisão da classificação e critérios diagnósticos atuais da hanseníase, que são baseados em sinais clínicos e baciloscopia, e afirmam que a PCR deveria ser incluída para a classificação mais acurada desses pacientes.

Dada a sensibilidade e especificidade deste exame, a sua utilização no monitoramento pós-alta da PQT poderia detectar precocemente eventos como recidivas e falhas terapêuticas, cujas ferramentas diagnósticas recomendadas pela OMS atualmente incluem apenas o exame clínico e baciloscopia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

2.8 Tratamento

O tratamento de hanseníase tem mudado ao longo dos anos. Até o início do século XX, o único tratamento disponível era óleo de chaulmoogra, extraído do fruto de uma árvore nativa da Índia, onde foi utilizado por séculos. Em 1943, as sulfonas foram introduzidas como tratamento (COUTO DAL SECCO et al., 2017). Os pacientes com hanseníase que utilizaram o fármaco melhoraram visivelmente e o tratamento da hanseníase tornou-se uma realidade. Posteriormente, a dapsona substituiu seus derivados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004) e a sua disponibilidade propiciou o tratamento ambulatorial da hanseníase, proporcionando um grande avanço para redução de casos da doença, cuja prevalência já se aproximava de 2% em algumas áreas da África (GELBER; GROSSET, 2012). Na década de 1960 foram documentados os primeiros casos de resistência à dapsona, além de altas taxas de recidiva ao tratamento (BECX-BLEUMINK, 1992), e em 1981 a OMS recomendou a introdução da PQT (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1982), com um esquema de três drogas combinadas, que incluem a rifampicina,

clofazimina e dapsona. Nesta ocasião, a duração do tratamento para casos multibacilares se estendia até a negatificação da baciloscopia. Posteriormente, passou-se a recomendar doses fixas de 24 doses, em 24 meses, para todos os pacientes MB. Quando, em 1997, foram detectadas dificuldades operacionais, principalmente nos pacientes com esquema PQT-MB, devido à longa duração do tratamento, o tratamento foi reduzido para 12 doses em até 18 meses nos pacientes MB, que é o esquema utilizado até hoje (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

Para pacientes paucibacilares (PB), a recomendação terapêutica atual é de seis doses de rifampicina (600 mg) supervisionada mensalmente e dapsona (100 mg) diariamente, com tempo máximo de 9 meses para a conclusão. Para a forma MB, o tratamento consiste em 12 doses de rifampicina (600 mg) e clofazimina (300 mg) administradas mensalmente de forma supervisionada e uso diário de clofazimina (50 mg) e dapsona (100 mg), com finalização em até 18 meses (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Após a administração do número de doses recomendadas pelo esquema terapêutico, o paciente recebe alta e é considerado clinicamente curado. O paciente deixa de ser considerado um caso de hanseníase imediatamente após a administração da última dose do tratamento, mesmo sem a comprovação de eliminação do bacilo, e não há nenhum tipo de recomendação de monitoramento desses pacientes após a alta (JOHN; MULIYIL, 2001; BRASIL, 2016).

Segundo a OMS, o índice de recidivas para o tratamento com a PQT é baixo (BECX-BLEUMINK, 1992; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004). Porém, outros estudos têm afirmado que o número de recidivas parece ser maior que o esperado (GELBER; BALAGON; CELLONA, 2004).

Cellona et al. (2003), reportaram um índice de 9% de recidivas, após o tratamento com 24 doses em pacientes seguidos por pelo menos 12 anos após a alta medicamentosa. Jamet (1995), que acompanhou 35 pacientes MB tratados, reportou um índice de 20% de recidivas, com tempo mínimo de cinco anos para ocorrência. Guerrero-Guerrero et al. (2012), em uma coorte retrospectiva, encontraram 20% de recidivas entre os pacientes MB. O maior tempo de *follow-up* desses estudos justifica o diagnóstico de maior número de recidivas, e pode sinalizar menor eficácia que o esperado para a PQT atual.

Atualmente a OMS avalia a possibilidade de introduzir uma terapia uniforme de seis doses com rifampicina, clofazimina e dapsona (U-MDT), independente da

classificação e carga bacilar dos pacientes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Considerando que a taxa de recidivas é a ferramenta isoladamente mais importante para medir a eficácia do tratamento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016), e visto que ainda não há sistema de vigilância para monitorar o número de casos de recidiva principalmente durante o longo tempo necessário, tal mudança poderia ter impacto negativo na epidemiologia da doença. Este impacto poderia ser percebido somente décadas após sua implantação, dado o longo tempo necessário para o desenvolvimento de nova doença.

2.9 Resistência medicamentosa

Desde sua introdução, qualquer quimioterapia com antibióticos está sujeita ao desenvolvimento de resistência medicamentosa, que pode ser atribuída a uma ampla variedade de mecanismos bioquímicos e fisiológicos. As mutações genéticas em determinadas regiões genômicas necessárias para a atividade antimicrobiana de fármacos em patógenos bacterianos, as chamadas regiões determinantes de resistência às drogas (RDRDs), são um dos principais elementos funcionais na redução da atividade antibiótica. Mutações em RDRDs têm sido identificadas dentro dos genes *rpoB*, *folP1* e *gyrA*, associadas com a resistência à rifampicina, dapsona e ofloxacina, respectivamente. Casos de resistência a outras drogas alternativas utilizadas no tratamento da hanseníase, tais como, a minociclina e clofazimina, ainda não foram relatados (MATSUOKA, 2010; CAMBAU et al., 2018).

O atual tratamento da hanseníase foi definido a fim de minimizar o desenvolvimento de cepas resistentes à dapsona, inicialmente recomendada como monoterapia. Nos últimos anos, relatos de resistência a um ou mais medicamentos utilizados no tratamento da hanseníase vêm sendo reportados de forma global, tanto nos casos de recidivas e falências de tratamento, quanto em casos ainda não tratados (resistência primária). O primeiro relato data de 1964, quando Pettit e Rees comprovaram experimentalmente os primeiros casos de resistência do bacilo à dapsona (PETTIT; REES, 1964). Os casos resistentes à rifampicina foram inicialmente relatados em 1976 (JACOBSON; HASTINGS, 1976), mas as bases moleculares de sua resistência em cepas desta micobactéria foram documentadas apenas na década de 90 (HONORE; COLE, 1993; WILLIAMS et al., 1994).

Pacientes multidrogarresistentes estão descritos a partir de 1997 (CAMBAU et al., 1997; MAEDA et al., 2001).

Os casos de recidiva da doença, juntamente com os casos de falência terapêutica poderiam agir na seleção de cepas com mutações associadas à resistência medicamentosa (SINGH; COLE, 2011). Em combinação com o surgimento da hanseníase multidrogarresistente primária (WILLIAMS et al., 2013), este conjunto de circunstâncias pode comprometer as medidas de controle existentes.

2.10 Recidiva

As recidivas têm apresentado importância cada vez maior no cenário epidemiológico da hanseníase. No ano de 2017, foram identificados 3.192 casos de recidiva em todo o mundo. Nas Américas, no mesmo ano, de 1.957 casos de recidivas notificados, o Brasil contribuiu com 1.734, correspondendo a 88,6% do total (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A recidiva após a PQT é um tópico de grande importância para os programas de controle de hanseníase, pois é um indicador de eficácia do tratamento. Define-se como recidiva todos os casos de hanseníase tratados regularmente com esquemas oficiais padronizados e corretamente indicados, que receberam alta por cura, isto é, saíram do registro ativo da doença no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), e que voltam a apresentar novos sinais e sintomas clínicos de doença infecciosa ativa. Os casos de recidiva em hanseníase geralmente ocorrem em período superior a cinco anos após a cura (BRASIL, 2015).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o diagnóstico de recidiva é feito através de IB aumentado e a presença de bacilos íntegros, que pode ser confirmada mediante a inoculação em patas de camundongo para comprovar a presença de bacilos viáveis. Pacientes que apresentam índice baciloscópico alto (IB \geq 4) no início do tratamento têm maior risco de recidiva, a qual geralmente ocorre no período superior a cinco anos após a cura (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2006).

Apesar dessa definição, os critérios para diagnóstico sofrem variações em diferentes regiões. Além disso, não existe padronização no cálculo das taxas de recidiva, razão pela qual fica difícil a comparação de resultados de diferentes

estudos (GELBER; BALAGON; CELLONA, 2004; VISSCHEDIJK et al., 2000). A seguir, breve compilado dos estudos mais recentes neste assunto (Quadro1):

Quadro 1- Resumo dos principais estudos para recidiva em hanseníase após o término da poliquimioterapia padrão

Autor (ano) Local do estudo	População	Critério para recidiva	Principais resultados	Observações
<p>Balagon et al. (2009)</p> <p>Cebu, Filipinas</p>	<p>Estudo prospectivo; Incluiu 500 pacientes MB tratados com PQT-MB por 24 meses com término entre 1987 – 1994, acompanhados por no mínimo 10 anos após a alta.</p>	<p>MB: Surgimento de novas lesões de hanseníase e aumento do IB do esfregaço $\geq 2+$ em um único sítio, em comparação ao menor IB após alta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 23 recidivas: 4,6% (23/500); • Do total, 390 pacientes foram avaliados por no mínimo 10 anos. Média de seguimento de 12,8 anos/paciente; • Média de tempo para recidiva: 10,5 anos (T_{\min} 6 anos e T_{\max} 16 anos); • Risco cumulativo (ano 16) de 6,6% entre todos os pacientes, e de 10,1% entre os pacientes com IB médio $>4+$. 	<p>Autor chama a atenção para a possível subestimação dos resultados devido ao tempo máximo de seguimento de 16 anos.</p>
<p>Fajardo et al. (2009)</p> <p>Cebu, Filipinas</p>	<p>Ensaio clínico; Incluiu 189 pacientes diagnosticados como multibacilares; Dividiu os pacientes em quatro grupos de tratamento: 1. PQT 12 doses; 2. PQT 12 doses combinada com um mês de Rifampicina e ofloxacina diárias; 3. Esquema de tratamento diário com</p>	<p>A recidiva foi suspeitada tanto pelo surgimento de novas lesões cutâneas ou pelo aumento do IB em qualquer sítio do esfregaço cutâneo; a recidiva foi determinada apenas após a confirmação por um especialista local, não envolvido na condução do estudo, e geralmente suportada por uma biópsia confirmatória e inoculação em pata de</p>	<ul style="list-style-type: none"> • As recidivas foram detectadas a partir do quinto ano após o tratamento, e suas porcentagens durante o período estudado foram: Esquema 1: 3%; Esquema 2: 3%; Esquema 3: 25%; Esquema 4: 0%. • Todas as recidivas ocorreram entre DV e VV e tinham IB inicial $\geq 2,6$. • Nove dos 12 casos de recidiva foram testados para resistência, 	<p>Aponta para necessidade de prolongar o <i>follow-up</i> dos pacientes a fim de obter resultados mais fidedignos.</p>

	Rifampicina+Ofloxacina; 4. PQT 24 doses. Os pacientes foram reexaminados anualmente, durante o mínimo de 9 e máximo de 12 anos após término do tratamento.	camundongo confirmando a viabilidade do <i>M. leprae</i> .	com 1 caso resistente à dapsona e 1 caso à clofazimina.	
Gonçalves et al. (2019) Acre, Brasil	Coorte retrospectiva; Incluiu os pacientes diagnosticados com recidiva em hanseníase no estado entre os anos de 2001 a 2014, e tiveram seu histórico médico analisado. O tratamento inicial incluiu diversos esquemas, que foram categorizados por grupos: 1. Rifampicina + ofloxacina + minociclina em dose única; 2. Monoterapia com dapsona; 3. PQT entre 0 e 9 doses; 4. PQT entre 10 e 19 doses; 5. PQT entre 20 e 29 doses e 6. PQT mais de 30 doses.	Os critérios foram baseados em: 1) Exame clínico com o surgimento de novas lesões cutâneas ou neurológicas, ou exacerbação de lesões antigas após o término do tratamento, que não responderam ao uso de corticosteróides; 2) um teste laboratorial (esfregaço cutâneo) que identificou número aumentado de <i>M. leprae</i> nas lesões, lóbulos auriculares e/ou cotovelos, ou apresentaram características consistentes com a presença de bacilos viáveis; e 3) exame histopatológico da biópsia cutânea.	<ul style="list-style-type: none"> • 201 pacientes diagnosticados com recidiva, compreendendo 224 casos de recidiva no total; • 4010 casos novos de hanseníase diagnosticados no mesmo período; • Idade média: 41,51 anos ($\pm 16,4$); • Tratamentos mais utilizados: PQT 0-9 doses (32,14%) e PQT 20-29 doses (21,87%); • Tempo médio para a recidiva: 9,13 anos ($T_{\min} 0,06$ e $T_{\max} 29,18$ anos, com mediana de 7,68 anos) • Esquemas ROM, PQT 0-9 e PQT 10-19 doses tiveram as taxas mais altas e maior risco para recidiva (modelo de regressão múltipla de Poisson) em comparação aos demais tratamentos. A PQT 30+ mostrou 	Considerou as recidivas com $T < 5$ anos como possivelmente decorrentes de insuficiência terapêutica; Entre 5 e 15 anos, considerou como causa mais provável a persistência bacilar; Em pacientes com $T > 15$ anos para a recidiva, considera mais provável uma nova infecção. Ressalta que seus achados desafiam a recente proposta de implantação de um novo esquema de tratamento uniforme de 6 doses (MDT-U).

			efeito protetor em comparação ao ROM, PQT 0-9 e 10-19 doses.	
Guerrero-Guerrero, Muvdi-Arenas e León-Franco (2012) Colômbia	Coorte retrospectiva; Incluiu todos os pacientes diagnosticados com hanseníase MB em um centro de referência colombiano entre janeiro de 1994 e dezembro de 2004, que foram acompanhados periodicamente. O tratamento prévio foi realizado com a PQT-MB até a negatificação do esfregaço cutâneo.	Pacientes que completaram adequadamente o tratamento PQT-MB até a negatificação do IB, e que apresentaram novas lesões cutâneas ou novos sintomas neurais com ou sem aumento no IB em comparação com aquele no término da PQT inicial.	<ul style="list-style-type: none"> Total de 33 recidivas entre os 165 pacientes que realizaram tratamento prévio regular com PQT-MB (20%); Tempo médio de <i>follow-up</i> após alta medicamentosa: 3,37 anos (variando de menos de 1 ano a 10,65 anos); Estimou a probabilidade de recidiva entre os pacientes tratados com a PQT-MB através da análise de sobrevivência em 31,68% em 5 anos. 	Fatores de risco para a recidiva nesta população: <ol style="list-style-type: none"> IB inicial $\geq 3,0$; História prévia de tratamento antirreacional.
Marijke Becx-Bleumink (1992) Etiópia	Pacientes com término da PQT entre 06/1983 e 07/1988 (pacientes avaliados entre 1983 e 1991); Pacientes PB tratados com PQT-PB após 1 ano de alta MB: paciente tratados com PQT-MB por no mínimo 24 meses, ou até negatificação do IB esfregaço.	MB: IB aumento $\geq 2+$ em um ou mais locais, com ou sem alterações clínicas; Presença de bacilos na biópsia de pele ou nervo. PB: Nova atividade clínica da doença após 1 ano do término de tratamento, com IB negativo.	<ul style="list-style-type: none"> Tempo médio de recidiva: PB: 6,1 anos e MB: 4,7 anos; PB: 1,1 % recidiva (34/3065); MB: 1,0% recidiva (24/2379). 	

<p>Prabu et al. (2015)</p> <p>Índia</p>	<p>Coorte retrospectiva; Incluiu todos os pacientes com término do tratamento PQT de hanseníase entre abril de 2005 e março de 2010, em quatro distritos do sul da Índia. Esses pacientes foram revisitados e examinados para recidivas entre fevereiro e julho de 2012. Os pacientes suspeitos para recidiva foram encaminhados para um centro de referência, para confirmação diagnóstica.</p>	<p>Recidiva clínica: Surgimento de novas lesões e/ou reativação de lesões de nervo ou pele com ou sem aumento do tamanho a qualquer momento após o término do tratamento com PQT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2177 pacientes foram incluídos para seguimento, entre os quais se diagnosticaram 58 recidivas (2,67%); • Tempo médio de <i>follow-up</i>: 52 meses (de 23 a 89 meses); • 72% das recidivas ocorreram em até três anos após o término do tratamento e 95% em até cinco anos. 	
<p>Shen, Yan e Sun (2015)</p> <p>China</p>	<p>Estudo retrospectivo; Todos os pacientes da China que foram diagnosticados como recidiva após tratamento com a poliquimioterapia (seis meses para PB e 24 meses para MB) entre janeiro de 2011 e setembro de 2012.</p>	<p>Recorrência da doença a qualquer momento após o término do tratamento PQT determinado pela OMS. O diagnóstico foi feito através do surgimento de novas lesões cutâneas e/ou aumento no IB de 2 ou mais unidades em um sítio único. Em pacientes com baciloscopia negativa, a recidiva é diagnosticada pelo surgimento de novos sinais e sintomas da doença ocorrendo após quatro anos do término da PQT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Total de 40 pacientes com recidiva – não relata o número total de pacientes com hanseníase no período; • Média de tempo para a recidiva: 168,5 ± 92,6 meses; • Média de idade no diagnóstico: 50,5 ± 14,7 anos. 	<p>Não observou relação entre a carga bacilar inicial e o risco de recidiva.</p>

<p>Shetty et al. (2011)</p> <p>Mumbai, Índia</p>	<p>Estudo retrospectivo; Analisou todos os casos diagnosticados como recidiva entre janeiro de 2004 e dezembro de 2009 em um centro de referência em Mumbai.</p>	<p>Combinação de critérios clínicos + histopatológicos: Clínicos: recorrência das lesões ou aumento do tamanho e/ou número de lesões em um período de tempo após o término do tratamento prescrito. Pacientes apresentando “aumento súbito” no tamanho ou número das lesões são primeiramente tratados com um curso de corticosteróides. Histopatológico: Infiltrado granulomatoso indistinguível de um caso não tratado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incluiu 62 pacientes diagnosticados com recidiva, dos quais 47 foram tratados no primeiro tratamento com PQT; • Média do tempo para recidiva: 6,4 anos (T_{\min} 2 e T_{\max} 20 anos), sendo que 32% recidivaram após 10 anos do primeiro tratamento; • Seis pacientes tiveram uma segunda recidiva (cinco deles após dois tratamentos com 12 doses de PQT-MB). 	<p>Sinaliza para a importância da utilização de testes mais sensíveis para detecção precoce de recidivas, e sugere acompanhamento periódico para os pacientes após término do tratamento durante 9 a 10 anos.</p>
--	--	---	--	---

Fonte: Balagon et al. (2009); Fajardo et al. (2009); Gonçalves et al. (2019); Guerrero-Guerrero, Muvdi-Arenas e León-Franco (2012); Marijke Becx-Bleumink (1992); Prabu et al. (2015); Shen, Yan e Sun (2015); Shetty et al. (2011).

Legenda: MB: multibacilares; PQT: poliquimioterapia; IB: índice baciloscópico; DV: dimorfo-virchowiano; VV: virchowiano; T_{\min} : tempo mínimo; T_{\max} : tempo máximo; ROM: Rifampicina+ Ofloxacina+ Minociclina; MDT-U: poliquimioterapia uniforme de seis doses; PB: paucibacilares.

A persistência bacilar é vista como importante fator de evolução para recidiva; os bacilos manteriam sua viabilidade sob condições de baixo metabolismo e em localizações que escapam à ação das drogas, como nervos dérmicos, músculos lisos, nódulos linfáticos, íris, medula óssea e fígado (KAIMAL; THAPPA, 2009). Outros fatores relacionados ao desenvolvimento da recidiva na hanseníase envolvem: a resistência medicamentosa, a endemicidade do meio (reinfecção), o diagnóstico tardio, erros de classificação e terapêutica inadequada ou irregular da doença, além de fatores imunológicos como uma resposta individual que predispõe à doença (DINIZ et al., 2009; KAIMAL; THAPPA, 2009). O reconhecimento do papel dos novos exames complementares e a melhor caracterização dos casos de recidiva são fundamentais para que se obtenha um melhor manejo do diagnóstico clínico, laboratorial e terapêutico, a fim de possibilitar o diagnóstico precoce dessa condição e a redução de novos casos da doença.

O principal diagnóstico diferencial das recidivas são os episódios reacionais, que representam quadros inflamatórios resultantes de alterações agudas no balanço imunológico entre hospedeiro e o *M. leprae*. Diferenciar recidiva de reação tem importância fundamental na terapêutica e seguimento desses pacientes. As características mais importantes para o diagnóstico diferencial das duas condições estão reunidas no quadro 2.

Quadro 2 - Principais diferenças clínicas entre REAÇÃO e RECIDIVA na hanseníase.

Características	Reação tipo I	Recidiva
Período de ocorrência	Durante ou após a PQT	Em geral, período superior a cinco anos após o término da PQT
Surgimento dos sinais e sintomas	Episódios inflamatórios agudos	Lento e insidioso
Lesões cutâneas prévias	Algumas ou todas podem se tornar eritematosas, brilhantes, intumescidas e infiltradas	Geralmente inalteradas. Podem surgir novas lesões.

Comprometimento neural	Pode acometer vários troncos nervosos agudamente, com dor e alterações sensitivo-motoras	Podem ocorrer alterações sensitivo-motoras de evolução mais lenta
Resposta à terapia antirreacional	Excelente	Sem resposta

Fonte: BRASIL (2015).

Outros conceitos que fazem parte do diagnóstico diferencial para recidivas são as situações de insuficiência terapêutica e falência terapêutica, que serão descritas a seguir.

2.10.1 Insuficiência terapêutica

Até o momento, não existem estudos que reconhecem esta definição. O Ministério da Saúde, em 2015, definiu a insuficiência terapêutica como situação em que o paciente não recebeu tratamento adequado e suficiente, tais como: casos com irregularidade ao tratamento padrão PQT; casos erroneamente classificados como PB quando deveriam ser classificados como MB; casos MB tratados com esquemas nos quais os pacientes receberam apenas clofazimina diária e rifampicina mensal, por inviabilidade de utilizar a dapsona do esquema padrão; casos geralmente muito avançados e anérgicos, com muitos hansenomas e infiltrações, com índice baciloscópico maior que 3+ e/ou ELISA anti-PGL-IIgM elevados que receberam doze doses PQT/MB e após avaliação clínica e/ou baciloscópica na referência terão necessidade de doze doses adicionais (BRASIL, 2015).

2.10.2 Falência terapêutica

Situação que deve ser suspeitada quando: o paciente diagnosticado com hanseníase não apresenta sinais de melhora clínica durante o tratamento regular e adequadamente indicado de seis ou doze doses PQT; situação em que o paciente MB recebeu até vinte e quatro doses de PQT/MB, e que, na alta por cura, apresenta sinais de atividade clínica e/ou presença de bacilos íntegros bem definidos no raspado dérmico e/ou exame histopatológico de pele e, quando disponível,

manutenção de altos níveis de ELISA anti-PGL-I IgM. A falência terapêutica pode ocorrer por: resistência bacteriana aos medicamentos preconizados; alterações enzimático-metabólicas dos pacientes, que implicam na diminuição da eficácia dos medicamentos, que será aventada quando, na investigação molecular de resistência medicamentosa, o bacilo não apresenta a mutação de resistência a nenhum dos principais medicamentos da PQT (BRASIL, 2015). Assim como a insuficiência terapêutica, este conceito ainda não é reconhecido na literatura internacional.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo é analisar o perfil dos casos de recidiva de hanseníase notificados no CREDESH entre 2013 e 2018.

3.2 Objetivos específicos

- a) analisar o perfil dos casos diagnosticados como recidiva de hanseníase quanto às características individuais, epidemiológicas e clínico laboratoriais;
- b) determinar a influência do tipo de PQT e a forma clínica prévia no tempo para a recidiva de hanseníase;
- c) propor um algoritmo para seguimento de pacientes após a alta da PQT, para a detecção precoce de recidivas, diferenciando-as das insuficiências e falências terapêuticas.

4 ARTIGO

Recidiva em hanseníase após o término da poliquimioterapia padrão entre 2013-2018 em um centro de referência brasileiro: introduzindo e atualizando conceitos

Este artigo deverá ser submetido à revista *Lancet Infectious Diseases*.

Recidiva em hanseníase após o término da poliquimioterapia padrão entre 2013-2018 em um centro de referência brasileiro: introduzindo e atualizando conceitos

Ana Cláudia Mendes do Nascimento, Diogo Fernandes dos Santos, Douglas Eulálio Antunes, Maria Aparecida Gonçalves, Luiz Ricardo Goulart Filho, Isabela Maria Bernardes Goulart

Resumo

Introdução: A recidiva em hanseníase ainda não é bem caracterizada, o que provavelmente acarreta o subdiagnóstico de casos, levando a tratamento inadequado e persistência da cadeia de transmissão da doença. Nosso objetivo é caracterizar os pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de recidiva e entender a influência dos diferentes tratamentos de poliquimioterapia (PQT) e formas clínicas da doença inicial no tempo para a recidiva, propondo novos conceitos e uma estratégia de acompanhamento dos pacientes após alta por cura.

Métodos: Este estudo retrospectivo incluiu todos os pacientes diagnosticados com recidiva em hanseníase em um centro de referência brasileiro, entre 2013 e 2018. Foram analisadas as características clínico-epidemiológicas, exames moleculares, sorológicos e baciloscópicos. Utilizamos a análise de sobrevivência para determinar o tempo de recidiva de acordo com a poliquimioterapia prévia e formas clínicas.

Resultados: Foram analisados 126 casos de recidiva de hanseníase, o que compreendeu 11,89% (126/1059) de todos os casos de hanseníase notificados no período. A mediana do tempo para a recidiva foi de 10 anos, com maior parte dos casos submetida previamente à PQT 12 doses (40,48% - 51/126). Os pacientes submetidos à PQT 24 doses foram associados a melhor prognóstico de recidiva ao longo do tempo em comparação à PQT seis e 12 doses na análise de sobrevivência. A maior parte foi classificada como multibacilar (MB) na recidiva (96,03% - 121/126). Nos exames laboratoriais, 73,55% (89/121) dos pacientes MB apresentaram índice bacilar (IB) do esfregaço negativo no diagnóstico de recidiva, com a qPCR demonstrando positividade em 74,16% (66/89) desses pacientes, nas amostras de pele ou esfregaço.

Discussão: A incidência de recidivas em nosso serviço foi maior que o observado em estudos prospectivos, provavelmente pelo curto período de *follow-up* destes. A alta porcentagem de IB negativo nos pacientes MB demonstra que o IB não pode ser considerado um critério essencial para a recidiva, principalmente para seu diagnóstico precoce. Além de atualizar o conceito de recidivas, caracterizamos as definições de falência e insuficiência terapêutica, a fim de fortalecer a vigilância epidemiológica pós-alta medicamentosa. Baseados em nossos achados, propomos um algoritmo para o diagnóstico e seguimento dos pacientes pós PQT nos centros de saúde.

Introdução

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *M. leprae*, um bacilo Gram-positivo intracelular obrigatório de longo período de incubação¹. Os indivíduos acometidos são fontes de disseminação da infecção, e considerando a evolução lenta e progressiva do bacilo, podem permanecer dessa forma durante anos até o diagnóstico¹. A recidiva é definida naqueles pacientes que foram adequadamente tratados com o esquema terapêutico padrão e receberam alta por cura, voltando a apresentar novos sinais e sintomas clínicos de doença infecciosa ativa².

Desde a década de 90, a Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu a poliquimioterapia (PQT) como tratamento padrão para a doença, num esquema que consiste no uso combinado de três drogas em doses fixas (Dapsona, Rifampicina e Clofazimina), e cuja composição varia de acordo com a classificação operacional (CO): pacientes considerados paucibacilares (PB) recebem um esquema poliquimioterápico de seis doses (PQT/PB), e pacientes multibacilares (MB) recebem um esquema que pode variar entre 12 e 24 doses (PQT/MB)³. Anteriormente, com a monoterapia com dapsona, um paciente MB, após ser considerado curado - isto é, após resolução das lesões clínicas e negativação da baciloscopia - mantinha a monoterapia por cerca de 5-10 anos, e os PB a mantinham após a cura, por 3-5 anos. Apesar disso, as taxas de recidiva eram extremamente altas, com estudos apontando 13,2% de recidiva em MB após seis anos do término do tratamento⁴. No tratamento com a PQT em esquema de doses fixas, o paciente é considerado "curado" após completar o número de doses de acordo com sua CO⁵. Este tipo de

abordagem é única, se comparada a outras doenças infecciosas, pois o paciente é considerado curado independentemente da persistência de sinais e sintomas e comprovação da eliminação do bacilo⁶.

Após o estabelecimento da PQT, a prevalência da doença, assim como a taxa de recidivas, reduziu consideravelmente³, e segundo a OMS, a recidiva em pacientes tratados com a PQT padrão seria baixa⁷. Entretanto, muito se questiona sobre qual seria o impacto real dessa redução, já que o número de casos novos permanece alto nos países endêmicos^{13,14} e muitos estudos observam altos índices de recidiva em diferentes regiões^{5,9,10}. Esses dados colocam em dúvida a real efetividade do programa de controle da doença e do esquema poliquimioterápico utilizado.

Para o diagnóstico de recidiva, é necessário excluir a possibilidade de insuficiência ou falência terapêutica nesses pacientes. Em intervalos de tempo menores de cinco anos, principalmente nos pacientes MB, a possibilidade de progressão de nova doença é baixa, dado o pouco tempo hábil para a replicação do bacilo. Neste período, em pacientes que, por diferentes motivos, não receberam tratamento adequado e suficiente, por exemplo em casos com irregularidade ao tratamento padrão PQT, ou casos que foram erroneamente classificados como PB quando deveriam ser classificados como MB, o diagnóstico provável é de insuficiência terapêutica. Já naqueles pacientes que não apresentaram sinais de melhora clínica durante o tratamento regular e adequadamente indicado de seis, doze ou 24 doses de PQT, a falência terapêutica deve ser suspeitada². Esses pacientes não devem ser classificados como portadores de recidiva da doença.

A falta de uniformidade de conceitos, a utilização de diferentes indicadores para avaliação de recidivas^{5,6,11-14}, e a ausência de critérios clínicos e laboratoriais atualizados para o diagnóstico de recidiva dificultam a comparação entre diferentes estudos, e impedem a padronização de programas para o seu controle. Considerando a estratégia global da OMS para controle da hanseníase e a adoção da recidiva como um indicador de efetividade do programa¹⁵, este artigo tem como objetivo caracterizar os pacientes diagnosticados com recidiva em hanseníase num centro de referência nacional do sudeste brasileiro, determinar a influência do tratamento e forma clínica da doença inicial no tempo para a recidiva e atualizar os conceitos que envolvem o seguimento de pacientes tratados com a PQT.

Métodos

Desenho do estudo e participantes

Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado em um centro de referência nacional em hanseníase na região sudeste do Brasil. Foram identificados todos os pacientes com diagnóstico de recidiva em hanseníase em tratamento na instituição, entre janeiro/2013 e dezembro/2018. Foram excluídos os pacientes notificados erroneamente, duplicados ou transferidos para outros centros. No total, 126 pacientes foram incluídos, cujos dados foram inicialmente obtidos de um banco de dados (Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN) e validados com as informações dos prontuários de cada paciente.

O estudo foi submetido ao comitê de ética da Universidade Federal de Uberlândia e aprovado sob o número 60427816.4.0000.5152. Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido por escrito, de todos os participantes, no momento do diagnóstico de recidiva.

Definição de recidiva

Os critérios utilizados para o diagnóstico de recidiva podem ser vistos no quadro 1. Consideramos recidiva neural os pacientes com evidência clínica de neuropatia periférica em evolução, com ausência de novas lesões cutâneas e baciloscopia negativa. É importante ressaltar que em nosso serviço o diagnóstico de recidiva é considerado evento sentinela, que desencadeia a busca ativa por contatos familiares, a fim de excluir a possibilidade de reinfeção intrafamiliar. Todos os casos cujo quadro clínico poderia se assemelhar a episódio reacional foram tratados com corticoterapia previamente.

Quadro1 – Definição de recidiva em hanseníase de acordo com critérios clínicos e laboratoriais

Definição de recidiva	
Pacientes paucibacilares(PB) com alta medicamentosa maior ou igual a três anos e multibacilares(MB) com alta maior ou igual a cinco anos, que apresentam:	
Critérios clínicos	Surgimento de novas lesões cutâneas ou reativação de lesões preexistentes; Novas áreas com alterações de sensibilidade; Novas alterações neurológicas, lesões em evolução ou surto reacional sem resposta ao tratamento clínico ¹
Critérios laboratoriais	Presença de bacilos íntegros em raspado ou biópsia; Manutenção ou aumento da carga de DNA bacilar nos exames de qPCR; Aumento/manutenção de ELISA anti PGL-I > 2 CP.

1. Tratamento com talidomida ou corticosteroide nas doses e períodos recomendados de acordo com o quadro clínico.

Legenda: qPCR: Reação em cadeia da polimerase em tempo real; CP: *cut- off point*.

Variáveis do estudo

Epidemiológicas

Sexo, idade no diagnóstico de recidiva, tipo de diagnóstico (clínico, laboratorial, clínico+laboratorial), tempo para recidiva em meses, tipo de tratamento prévio.

Clínicas

Classificação operacional: PB/MB no diagnóstico de recidiva e no anterior (quando disponível); Forma clínica segundo a classificação Ridley Jopling: tuberculoide (TT), dimorfo-tuberculoide (DT), dimorfo-dimorfo (DD), dimorfo-virchowiano (DV), virchowiano (VV) no diagnóstico de recidiva e no anterior (quando disponível)¹⁶ e hanseníase neural primária (HNP) no diagnóstico anterior e recidiva neural no diagnóstico da recidiva. Grau de Incapacidade (GI) na recidiva: Grau de incapacidade 0 (G0): não há comprometimento neural nos olhos, nas mãos ou pés; Grau I (GI): diminuição ou perda de sensibilidade; Grau II (GII): presença de

incapacidades e deformidades do tipo lagofalmo, garras, reabsorção óssea, mãos e pés caídos^{17,18}.

Laboratoriais

Esfregaço dérmico (reação em cadeia da polimerase em tempo real - qPCR e índice baciloscópico - IB); Biópsia de pele (qPCR e IB); ELISA anti-PGL-I IgM.

Análise Laboratorial

Os exames laboratoriais estão descritos abaixo; ressaltamos que estes são realizados rotineiramente no serviço, no momento do diagnóstico, na metade do tratamento, na alta medicamentosa e em qualquer momento durante o seguimento dos pacientes, quando necessário.

Esfregaço cutâneo

Coletado em pelo menos seis pontos: dois lóbulos auriculares, ambos os cotovelos, ambos os joelhos e lesão cutânea se presente. A coleta das amostras foi antecedida pela aplicação de anestésico tópico contendo lidocaína 7% e tetracaína 7% em todos os sítios, aguardando o efeito anestésico por uma hora. Todo o material coletado é enviado imediatamente ao laboratório de patologia molecular e biotecnologia.

Exame histopatológico de pele

O procedimento inicia-se com antissepsia da região da lesão com álcool iodado, seguida de anestesia local subcutânea de lidocaína a 2%. Incisa-se, em cunha, com bisturi, obedecendo as linhas de tensão da pele, retirando um fragmento de aproximadamente 1 cm na sua maior extensão e atingindo a hipoderme. Faz-se a sutura com mononylon 2-0 pontos separados e curativo. Uma parte da amostra de pele é acondicionada em papel alumínio esterilizado e mergulhada em seguida em nitrogênio líquido para ser encaminhada ao laboratório de patologia molecular e biotecnologia do centro de referência, a outra parte é enviada ao laboratório de patologia da instituição, em frasco com formol tamponado a 10%, para avaliação histopatológica. A coloração usada para a pesquisa do *Mycobacterium leprae* foi Fite-Faraco.

Baciloscopia

A análise baciloscópica foi realizada nas amostras de esfregaço dos sítios (dois lóbulos auriculares, dois cotovelos, dois joelhos e lesão de pele, se presente).

Na amostra de pele, o índice baciloscópico foi determinado a partir do número de bacilos visualizados por campo, e graduado de 0 a 6¹⁹.

Sorologia ELISA anti-PGL-I

Para a realização da sorologia ELISA anti-PGL-I, os anticorpos séricos IgM foram detectados através do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) realizado contra o PGL-I nativo e purificado proveniente da parede celular de *M. leprae*²⁰. O índice ELISA (IE) foi considerado positivo quando ≥ 1.0 .

Extração do DNA e reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR)

A extração do DNA das amostras de esfregaço dérmico e biópsias de pele foi realizada. Para detectar o DNA de *M. leprae*, um primer já descrito para PCR em tempo real quantitativo (qPCR) visando o elemento genômico espécie específico de repetições dispersas (RLEP) de *M. leprae* foi utilizado, através do sistema ABI 7300 de PCR em tempo real (AppliedBiosystems, Foster City, CA, USA). Os frascos são cuidadosamente processados e comparados com dois controles negativos para assegurar que a amostra não está contaminada.

Análise estatística

Foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para comparar a diferença entre a média da soma dos ranks (postos) em relação às variáveis laboratoriais nas diferentes formas clínicas.

O tempo de recidiva (da alta do primeiro tratamento PQT até o desfecho recidiva) foi a variável dependente principal deste estudo. Assim, o método Kaplan Meier foi utilizado para comparar a diferença entre as curvas de sobrevida nas diversas formas clínicas, primeiro tratamento e suas influências no desfecho principal por meio dos testes de log-Rank, Breslow e Tarone-Ware. Utilizou-se o programa estatístico SPSS versão 22, considerando o nível de significância de 5% (0.05) para todas as análises. Para a avaliação do tratamento prévio, foram avaliados apenas os pacientes tratados com a poliquimioterapia padrão.

Resultados

Foram confirmados 126 casos de recidiva durante os anos estudados, o que corresponde a 11.89% do total de pacientes notificados com hanseníase no serviço

no mesmo período (126/1059). O número absoluto de casos de recidiva detectados aumentou progressivamente a cada ano avaliado, progredindo de oito pacientes em 2013 até 31 casos em 2018.

Em relação ao primeiro diagnóstico e tratamento, as informações que estiveram disponíveis nos prontuários estão compiladas na tabela 1. A grande maioria dos casos foi classificada como multibacilar (83·3% 105/126), e a forma clínica predominante foi a virchowiana (32·5%-41/126 casos), seguida de dimorfo-virchowiana (13·5% 17/126). Sobre a terapêutica inicial, a maioria dos pacientes (86·5% 109/126) recebeu como tratamento a PQT padrão, sendo que o esquema mais utilizado foi a PQT/MB 12 doses, com 40·5% (51/126) pacientes. Entre os pacientes que fizeram a PQT seis doses (11·11% - 14/126), seis eram TT, um HNP, dois DT, um DD, quatro não tinham os dados da forma clínica prévia disponíveis. Nos casos tratados com PQT/MB 12 doses, dois eram HNP, um DT, três DD, 14 DV, 13 VV, 18 casos não tinham essa informação disponível. Para os que trataram com PQT/MB 24 doses, 25 eram VV, três eram DV, quatro eram DD, em 12 casos não foi possível avaliar. A monoterapia com dapsona foi realizada em 4% (5/126) dos pacientes, todos com tempo de recidiva acima de 20 anos, e em apenas um foi possível identificar a forma clínica anterior, VV; e 9·5% (12/126) utilizaram outros esquemas ou não tinham essa informação disponível.

Tabela 1 - Características clínicas do tratamento inicial nos pacientes diagnosticados com recidiva de hanseníase entre os anos 2013-2018.

Variáveis	N	%
Forma clínica inicial		
HNP	3	2.4
TT	6	4.8
DT	3	2.4
DD	8	6.3
DV	17	13.5
VV	41	32.5
N/A	48	38.1
Classificação Operacional		
PB	13	10.3
MB	105	83.3
N/A	8	6.3
Tratamento prévio		
PQT 6 doses	14	11.1
PQT 12 doses	51	40.5
PQT 24 doses	44	34.9
Monoterapia 12 meses	2	1.6
Monoterapia 24 meses	3	2.4
Outros/Não identificado	12	9.5

Abreviações: TT, tuberculoide; HNP, Hanseníase neural primária; DT, dimorfo-tuberculoide; DD, dimorfo-dimorfo; DV, dimorfo-virchowiano; VV, virchowiano; PB, paucibacilares; MB, multibacilares; N/A, não foi possível avaliar; PQT, poliquimioterapia.

As características dos pacientes no momento do diagnóstico de recidiva estão descritas na tabela 2. Observamos um discreto predomínio do sexo masculino (54% - 68/126), com a média de idade no momento do diagnóstico de 49.5 anos (\pm 14.25), sendo que dois pacientes diagnosticados eram menores de 15 anos.

Quando categorizados de acordo com sua forma clínica, observamos predominância de dimorfo-tuberculoides (DT) (40.5% - 51/126) e virchowianos (VV) (37.3% - 47/126). A grande maioria (96%) foi considerada multibacilar na ocasião da

recidiva (121/126). A maior parte dos casos (51.6%- 65/126) já apresentava algum grau de incapacidade na ocasião, com 26.2% (33/126) em grau I e 25.4% (32/126) em grau II.

A mediana do tempo entre o término do primeiro tratamento e a recidiva foi de 120 meses (de 36 a 432 meses) (Tabela 2). Em relação ao diagnóstico, os critérios utilizados foram agrupados em clínicos, laboratoriais ou ambos, sendo que a maioria dos casos apresentava alterações clínicas e laboratoriais compatíveis (44.4% - 56/126), 33.3% (38/126) apenas critérios clínicos, e apenas laboratoriais em 22.2% (28/126).

Tabela 2 - Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes diagnosticados com recidiva de hanseníase entre os anos 2013-2018.

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	68	54
Feminino	58	46
Idade na recidiva - anos		
Média ± dp	49.5 (± 14.25)	
Forma clínica recidiva		
Neural	8	6.3
DT	51	40.5
DD	9	7.1
DV	11	8.7
VV	47	37.3
Classificação Operacional recidiva		
PB	5	4
MB	121	96
Grau de Incapacidade na Recidiva		
G0	55	43.7
G1	33	26.2
GII	32	25.4
Tempo para recidiva - meses		
Mediana	120	
Diagnóstico		
Clínico - exclusivo	42	33.33
Laboratorial - exclusivo	28	22.22
Clínico + Laboratorial	56	44.44

Abreviações: DT, dimorfo-tuberculoide; DD, dimorfo-dimorfo; DV, dimorfo-virchowiano; VV, virchowiano; PB, paucibacilares; MB, multibacilares; G0, Grau de incapacidade zero; GI, Grau de incapacidade I; GII, grau de incapacidade II.

Os exames laboratoriais realizados para o diagnóstico de recidiva estão dispostos na tabela 3. O ELISA anti-PGL-I IgM foi positivo na grande maioria dos casos de hanseníase virchowiana (91·3% - 42/46), com maiores médias entre os DV (3·29 ± 2·64) e VV (3·24 ± 2·23) ($p < 0·001$). Entre os pacientes virchowianos que apresentavam índice ELISA (IE) negativo no diagnóstico de recidiva, dois estavam em uso de corticoides orais, o que pode ter influenciado o resultado.

A positividade do qPCR para a detecção do DNA do *M. leprae* entre todos os pacientes foi de 68·3% (82/120) para as amostras de biópsia de pele, sendo que para os pacientes no polo virchowiano, a positividade deste exame foi ainda mais expressiva: 87·5% (49/56) entre DV e VV.

Em relação à qPCR do esfregaço, 59·6% (68/114) das amostras foram positivas, com maior expressividade também no polo lepromatoso da doença: 69·8% (37/53) entre DV e VV.

A baciloscopia realizada através do exame histopatológico de pele foi positiva em maior proporção nos VV (55·5% - 25/45), e em segundo lugar nos DV (54·5%-6/11). Nenhum paciente HNP apresentou baciloscopia positiva nas amostras. Entre todos os MB, 73·5% (89/121) apresentaram IB negativo no diagnóstico; desses, 74·15% (66/89) tiveram o DNA bacilar detectado pela qPCR no esfregaço ou biópsia cutânea.

A baciloscopia do esfregaço também apresentou maior percentagem de positividade e maiores médias nos pacientes VV (43·18% - 19/44 e $1·30 \pm 1·85$, respectivamente), seguida pelos pacientes DV (36·36% - 4/11 e $0·83 \pm 1·62$). Também neste exame, nenhum HNP apresentou positividade.

Tabela 3. Características laboratoriais dos pacientes diagnosticados com recidiva de acordo com a forma clínica

Exames laboratoriais	Forma clínica na recidiva					
	Neural (n=8)	DT (n=51)	DD (n=9)	DV (n=11)	VV (n=47)	
ELISA anti-PGL-I	n=8	n=51	n=9	n=11	n=46	
Positividade ^b no. (%)	2 (25)	28 (54.9)	7 (77.8)	8 (72.7)	42 (91.3)	
IE, média (DP)	1.16 (±1.58)	1.59 (± 1.37)	2.09 (±0.99)	3.29 (±2.64)	3.24 (±2.23)	<.001 ^a
qPCR biópsia de pele	n= 8	n=47	n=9	n=11	n=45	
Positividade no. (%)	2 (25)	25 (53.19)	6 (66.7)	10 (90.9)	39 (86.7)	
DNA quantitativo						
média (DP)	120 (± 3.17x10 ²)	1.21x10 ¹¹ (± 7.87 10 ¹¹)	7.33x10 ⁶ (± 2.05x10 ⁷)	5.63x10 ⁷ (± 1.67x10 ⁸)	7.96x10 ⁷ (± 2.94 x 10 ⁸)	<.001 ^a
qPCR esfregaço	n=8	n=45	n=8	n=9	n=44	
Positividade no. (%)	1 (12.5)	28 (62.2)	2 (25)	7 (77.8)	30 (68.1)	
DNA quantitativo	3.14x10 ² (±					
média (DP)	7.15x10 ²)	7.05x10 ⁴ (± 3.33x10 ⁵)	1.74x10 ³ (± 3.25x10 ³)	7.03x10 ⁴ (± 1.41x10 ⁵)	1.98x10 ⁷ (± 8.28x10 ⁷)	<.004 ^a
IB Biópsia de pele	n=8	n=50	n=8	n=11	n=45	
Positividade no. (%)	0	7(14)	3 (37.5)	6 (54.5)	25 (55.55)	
MIB esfregaço	n=8	n=50	n=9	n=11	n=44	
Positividade no. (%)	0	3 (6)	2 (22.22)	4 (36.36)	19 (43.18)	
média (DP)	0	0.02 (± 0.12)	0.07 (± 0.13)	0.83 (± 1.62)	1.30 (± 1.85)	<.001 ^a

Abreviações: IE, Índice Elisa; DP, desvio padrão; DT, dimorfo-tuberculoide; DD, dimorfo-dimorfo; DV, dimorfo-virchowiano; VV, virchowiano; qPCR, quantitativo Polimerase Chain Reaction; IB, índice baciloscópico; MIB, índice baciloscópico médio.

a. valor de p para comparação de médias (teste de Kruskal-Wallis) entre os grupos.

b. Para os valores anti-PGLI, IE≥1,0 foi considerado positivo.

Análise de sobrevivência

Na análise do período entre o término do tratamento prévio e o diagnóstico de recidiva, a mediana para o tempo para este evento nos pacientes tratados com esquema PQT/MB 24 doses foi de 168 meses (14 anos), versus 96 meses (8 anos) para os pacientes que completaram PQT/PB 6 doses e PQT/MB 12 doses (Tabela 4).

Na Figura 1a, a figura de previsibilidade aumentada de sobrevida para o tipo e duração do tratamento apresentou diferenças estatisticamente significativas por meio do método de Kaplan Meier, por todo o período observado ($p < 0,001$). A maior incidência de casos encontra-se entre o quinto e décimo anos após término do tratamento, com cerca de 10 recidivas/ano. As curvas que representam os pacientes submetidos à PQT seis e 12 doses apresentam pior prognóstico para a recidiva, observado através da maior incidência acumulada, e a curva para a PQT 24, melhor prognóstico, com menor incidência acumulada.

Na figura 1b, observa-se que no tempo 120 (10 anos após término do tratamento inicial), 64,28% (9/14) dos pacientes tratados com PQT/PB seis doses já haviam apresentado recidiva, 70,58% dos PQT 12 doses (36/51), contra 38,6% (17/44) dos pacientes submetidos à PQT/MB 24 doses. Em 180 meses (15 anos), 85,71% (12/14) do total de pacientes PQT/PB apresentaram a recidiva, 90,19% (46/51) dos pacientes PQT/MB 12 doses, e 63,6% (28/44) dos pacientes de 24 doses. Diante desses dados, observamos que os pacientes tratados com a PQT/MB 24 doses apresentaram maior intervalo entre o término do tratamento inicial e diagnóstico da recidiva, conforme pode ser observado na linha rosa do gráfico, que permaneceu afastada à direita durante todo o tempo observado, denotando menor porcentagem de recidivas por tempo após tratamento, sendo que 90% (39/44) dos pacientes recidivaram em até 24 anos (figura 1b).

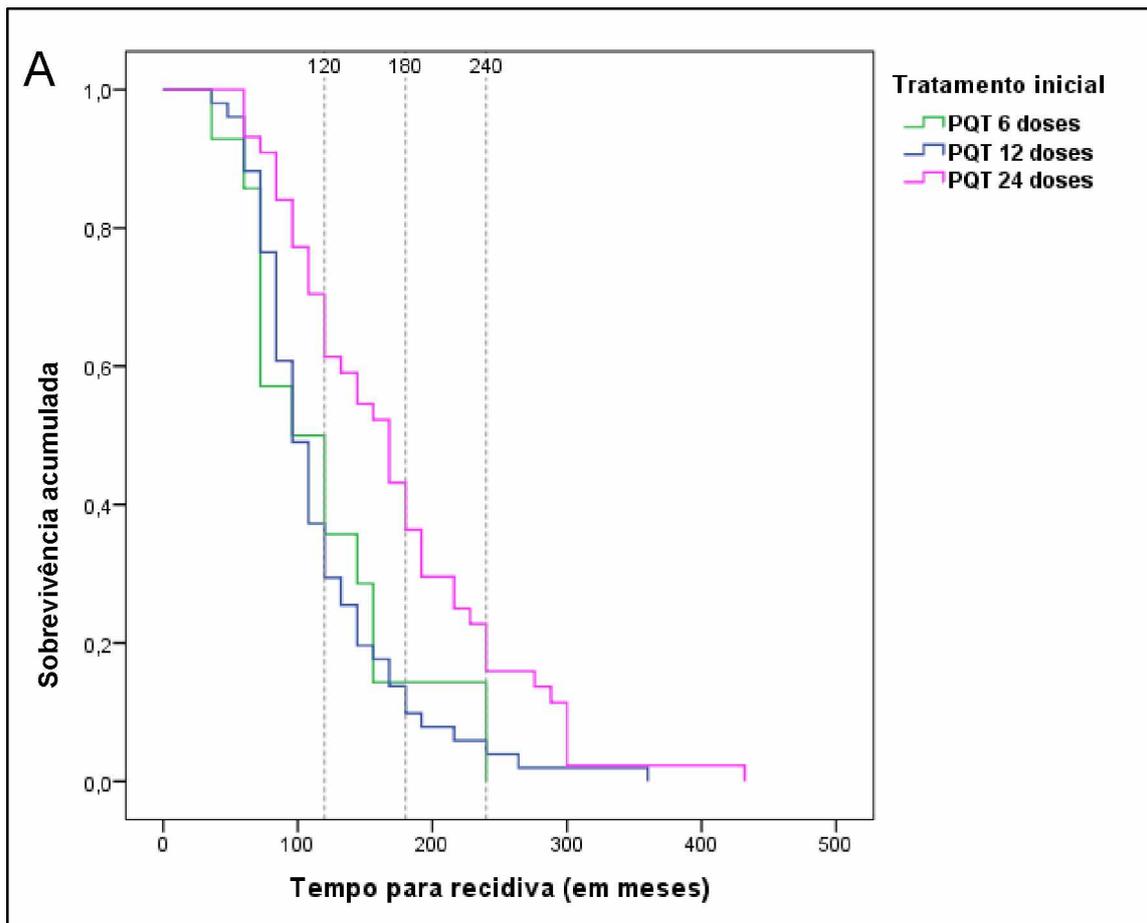
Na avaliação do risco acumulado para a recidiva (figura 1c), podemos observar que o mesmo foi menor entre os pacientes tratados com 24 doses, e aumentou com a progressão do tempo para todos os pacientes, principalmente nos pacientes de 12 doses, que tiveram o maior risco acumulado em quase todos os períodos de tempo após 100 meses, conforme observado na linha de cor azul.

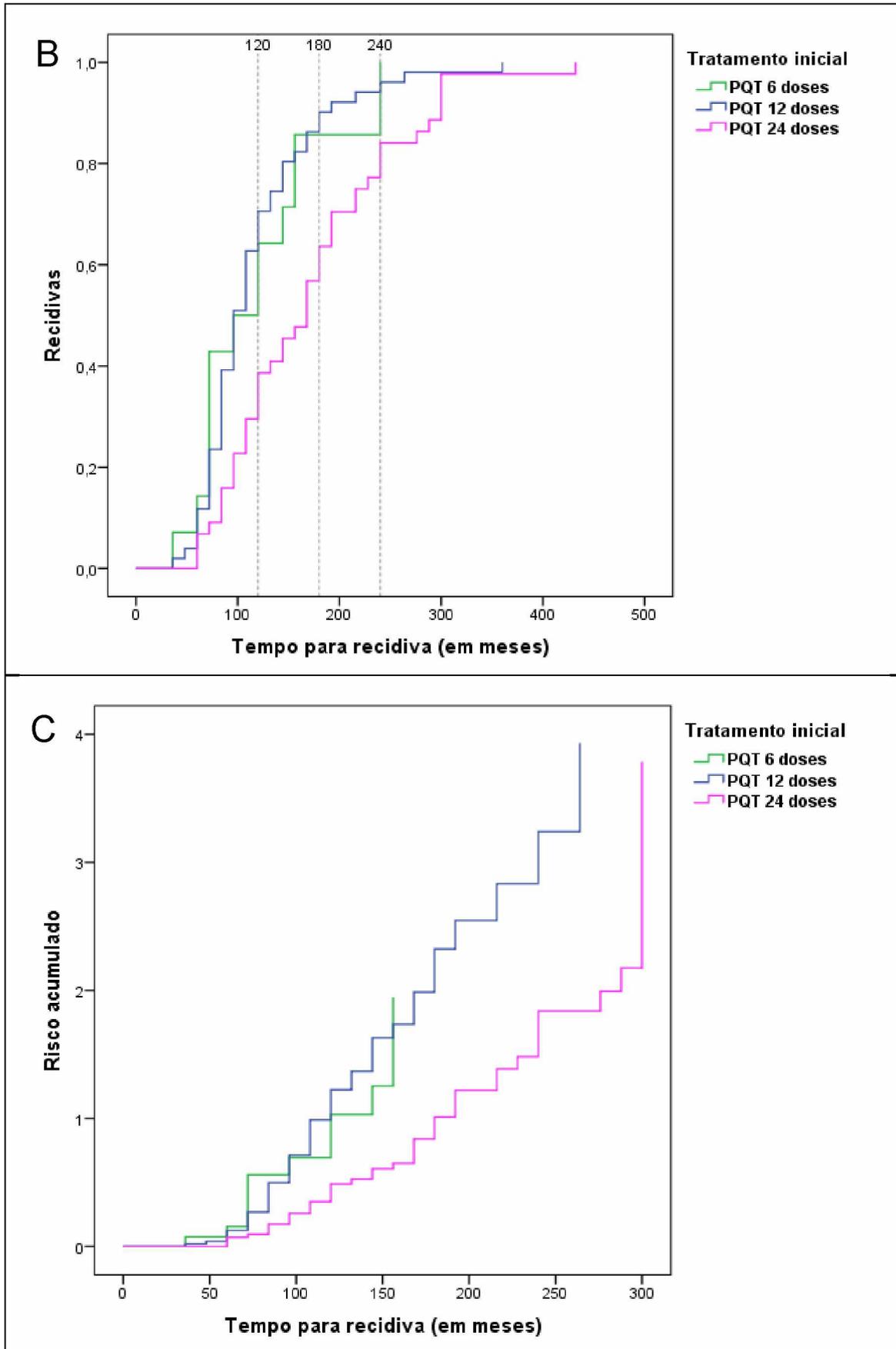
Tabela 4. Média e mediana do tempo (em meses) para recidiva de acordo com o tipo de esquema poliquimioterápico dos pacientes de hanseníase.

Tipo de tratamento	Média	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
PQT 6 doses	118·286	96	36	240
PQT 12 doses	117·176	96	36	360
PQT 24 doses	171·273	168	60	432
Geral	139·156	120	36	432

Legenda: PQT: poliquimioterapia.

Figura 1 – Análise de sobrevivência (proporção de pacientes que recidivaram) *versus* período de tempo para recidiva – 1 a. Curva de sobrevivência x tipo de PQT; 1b. Curva de sobrevivência (menos 1) *versus* tipo de PQT ; 1c. Gráfico de risco acumulado de tempo para recidiva *versus* tipo de PQT.





Valores de $p < 0,001$ (testes de Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) e Tarone-Ware).

Considerando a forma clínica inicial dos pacientes que recidivaram, a grande maioria dos casos (82% - 64/78) recidivou em até 15 anos após a alta do tratamento para a doença inicial. A média do tempo para recidivas foi inferior nos pacientes dimorfo-tuberculoides (60 meses – 5 anos), seguidos pelos casos de hanseníase neural primária (104 meses – 8.67 anos). A maior média de tempo foi observada entre os DD (150 meses – 12.5anos) e VV (144 meses – 12 anos) (tabela 5).

Tabela 5. Média e mediana do tempo (em meses) para recidiva de acordo com a forma clínica inicial dos pacientes com recidiva de hanseníase.

Forma Clínica – Inicial	Média	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
TT	130	72	60	240
HNP	104	120	48	144
DT	60	72	36	72
DD	150	120	60	300
DV	114.353	96	60	240
VV	144	108	60	432
Geral	132.456	108	36	432

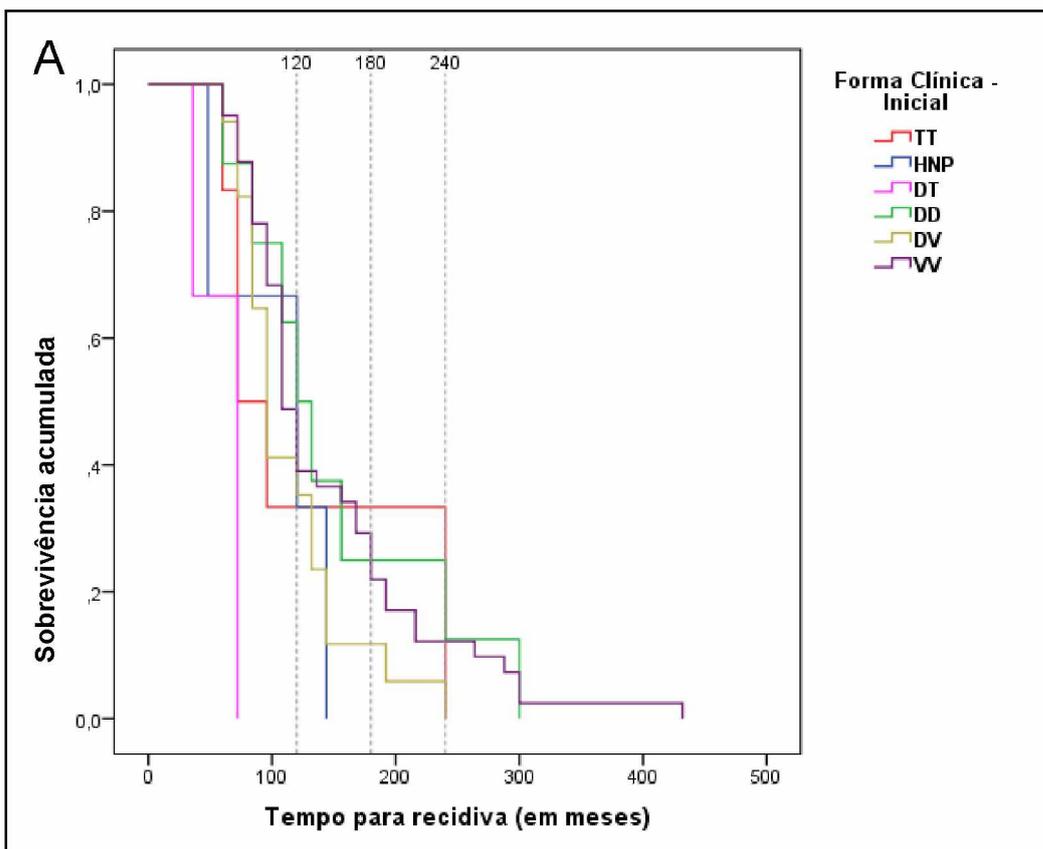
Abreviações: TT: tuberculoide; HNO: hanseníase neural primária; DT: dimorfo-tuberculoide; DD: dimorfo-dimorfo; DV: dimorfo-virchowiano; VV: virchowiano

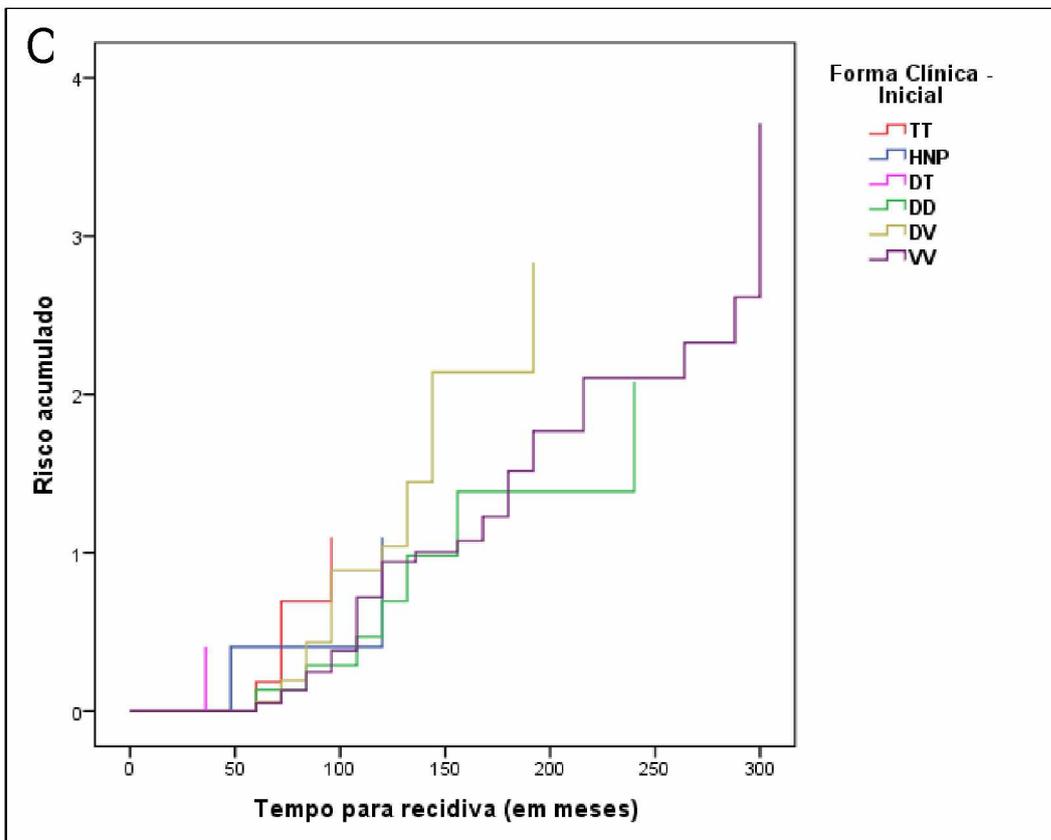
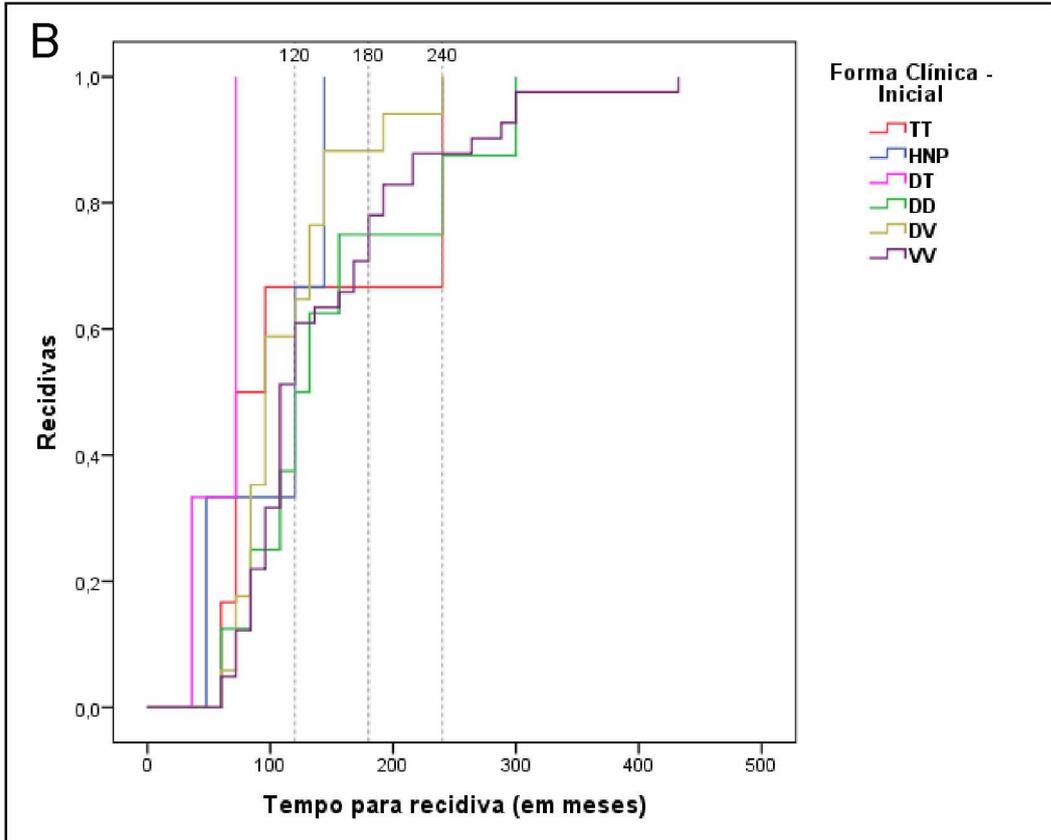
Na curva de sobrevivência agrupada pelas diferentes formas clínicas iniciais (figura 2), observa-se que os pacientes com diagnóstico inicial de hanseníase DT apresentaram menor intervalo para a recidiva. Desses pacientes (três no total), dois foram classificados como PB e tratados com PQT-PB 6 doses no tratamento inicial, e 1 foi classificado como MB e tratado com PQT 12 doses. No tempo 120 (10 anos após término de tratamento inicial), 100% dos pacientes DT e HNP já haviam recidivado; 50% (4/8) dos pacientes DD, 58.8% (10/17) dos DV, e 61.9% (26/42) dos VV's também já haviam sido diagnosticados, além de 66.7% (4/6) dos TT. Em 180 meses (15 anos), 82.35% (14/17) dos pacientes DV, 75% (6/8) dos DD e 78.6% (33/42) dos VV recidivaram. Em 20 anos (240 meses), 87.5% (7/8) dos DD

recidivaram, 100% (17/17) dos DV e 88,09% (37/42) VV, além de 100%(6/6) dos pacientes TT.

O risco acumulado para recidiva foi maior entre os pacientes tuberculoides nos primeiros 5-10 anos após o tratamento prévio, e entre os virchowianos após 200 meses (16,7anos). Entre 10 e 16 anos, as formas clínicas DD, DV e VV apresentaram risco semelhante.

Figura 2 – Curva de sobrevivência (proporção de pacientes que recidivaram) *versus* período de tempo para recidiva – 2a. Curva de sobrevivência acumulada *versus* forma clínica inicial; 2b. Curva de sobrevivência (menos 1) *versus* forma clínica inicial; 2c. Gráfico de risco acumulado do tempo para recidiva agrupado pela forma clínica inicial.





Valores de $p < 0,03$ para teste de Log Rank (Mantel-Cox), $p < 0,05$ para Breslow (Generalized Wilcoxon) e $p < 0,04$ Tarone-Ware.

Discussão

Em nosso estudo, observamos uma alta incidência de casos diagnosticados como recidiva de hanseníase (11.89% - 126/1059), e ao aliarmos a grande proporção de pacientes MB no diagnóstico (96% - 121/126) ao longo período de tempo para a manifestação da recorrência (média de aproximadamente 12 anos), entendemos que a cadeia de transmissão do bacilo vem se mantendo, apesar dos esforços globais para sua redução¹⁵.

A OMS, que considera a recidiva como um indicador de efetividade do programa de tratamento de hanseníase¹⁵, a define, nos pacientes MB, como a multiplicação do bacilo em pacientes previamente tratados, presumida pelo aumento do IB em pelo menos 2+ em relação ao valor anterior em um único sítio, associado ou não a evidências clínicas, como novas lesões cutâneas ou dano neural²¹. Como descrito nos resultados, muitos de nossos pacientes MB, no momento do diagnóstico de recidiva, apresentavam IB negativo, porém exames de maior sensibilidade (qPCR e ELISA anti-PGL-I IgM) já identificavam presença do DNA de *M. leprae* nos sítios examinados ou aumento da sorologia, refletindo a carga bacilar alta^{22,23}. O IB positivo correlaciona-se mais acuradamente às formas clínicas lepromatosas, cuja história natural da doença associa-se, na maioria das vezes, à presença de maior número de bacilos na pele, o que aumenta sua positividade²⁴. A detecção precoce, como em nossos pacientes, possibilita o diagnóstico em formas clínicas menos bacilíferas, com menor potencial de transmissão do bacilo ou desenvolvimento de incapacidades²⁵. Portanto, para que a estratégia de detecção precoce de casos traçada pela OMS se concretize⁸, é imprescindível a atualização do conceito de recidivas, considerando outros achados clínicos e exames moleculares, e excluindo a positividade da baciloscopia como critério essencial.

A falta de padronização dos critérios e índices de avaliação de recidivas entre os diferentes serviços dificulta a comparação do número de recidivas ao redor do mundo. Muitos autores adotam o conceito de recidivas da OMS, citado acima^{5,14,26}, outros adotam critérios próprios, considerando apenas IB positivo para o diagnóstico²⁷, ou nem isso^{13,28,29}. Outro ponto divergente seria o tempo mínimo para considerar recidiva após o término da PQT: muitos consideram qualquer tempo a partir da liberação do paciente do tratamento^{13,29-31}, outros, pacientes com intervalo de três anos¹². Como em nosso estudo, alguns observam maior tempo para a

recidiva, com período mínimo de 5 anos^{6,9,14}. Considerando que o crescimento de *M. leprae* é muito lento, com longo período de incubação, e que a recidiva acontece pela persistência de bacilos “hibernantes” que levam ao desenvolvimento de nova doença, não faz sentido denominar recidiva a manifestação de sintomas em curtos intervalos de tempo após tratamento^{1,6}. Nesses casos, a maior possibilidade seria de falência ou insuficiência do tratamento, que permitiu a replicação dos bacilos assim que a PQT foi suspensa².

Nossos resultados chamam a atenção para uma possível subestimação de casos de recidiva ao esquema PQT. As baixas taxas encontradas em muitos estudos podem estar relacionadas a um tempo de *follow-up* curto^{29,30,32}, ou a perda de seguimento dos pacientes²⁶. Estudos de longo tempo de seguimento ou coortes retrospectivas com grande casuística têm encontrado resultados semelhantes aos nossos, com alta incidência da doença e longo tempo para a ocorrência da recidiva^{5,26,33}.

Houve diferença significativa entre as curvas de sobrevida nas diferentes formas clínicas da doença. Chamamos a atenção para o menor tempo para recidiva entre os dimorfo-tuberculoides. Dos três pacientes nesta forma clínica, dois foram classificados e tratados como PB no primeiro diagnóstico, o que possivelmente representa um erro de classificação operacional, que motivou a recorrência dos sintomas. Entre nossos casos, um paciente previamente classificado como TT apresentou recidiva após 20 anos do tratamento, o que sinaliza a possibilidade de reinfecção ou erro de classificação. Na análise de sobrevivência entre os diferentes esquemas da PQT, a PQT-MB 24 doses apresentou menor porcentagem de recidiva em comparação aos esquemas MB 12 e PB seis doses. Embora menores, as médias do tempo para recidivas nestes dois últimos esquemas (próximas de 10 anos) demonstram que o acompanhamento após alta deve manter-se por longo período em todos os pacientes. O maior tempo para recidiva em pacientes PQT-MB 24 doses poderia representar maior eficácia do esquema, associado à anergia do hospedeiro e replicação lenta e prolongada do bacilo, visto que a maioria dos pacientes deste grupo se encontra no polo anérgico da resposta imune.

É importante ressaltar que a reinfecção nestes casos, apesar de pouco provável, seria possível, dada a manutenção da deficiência imunológica ao bacilo nesses pacientes e a baixa vigilância epidemiológica dos contatos na maioria das unidades de saúde. Vale ressaltar que em nosso serviço, o diagnóstico de recidiva é

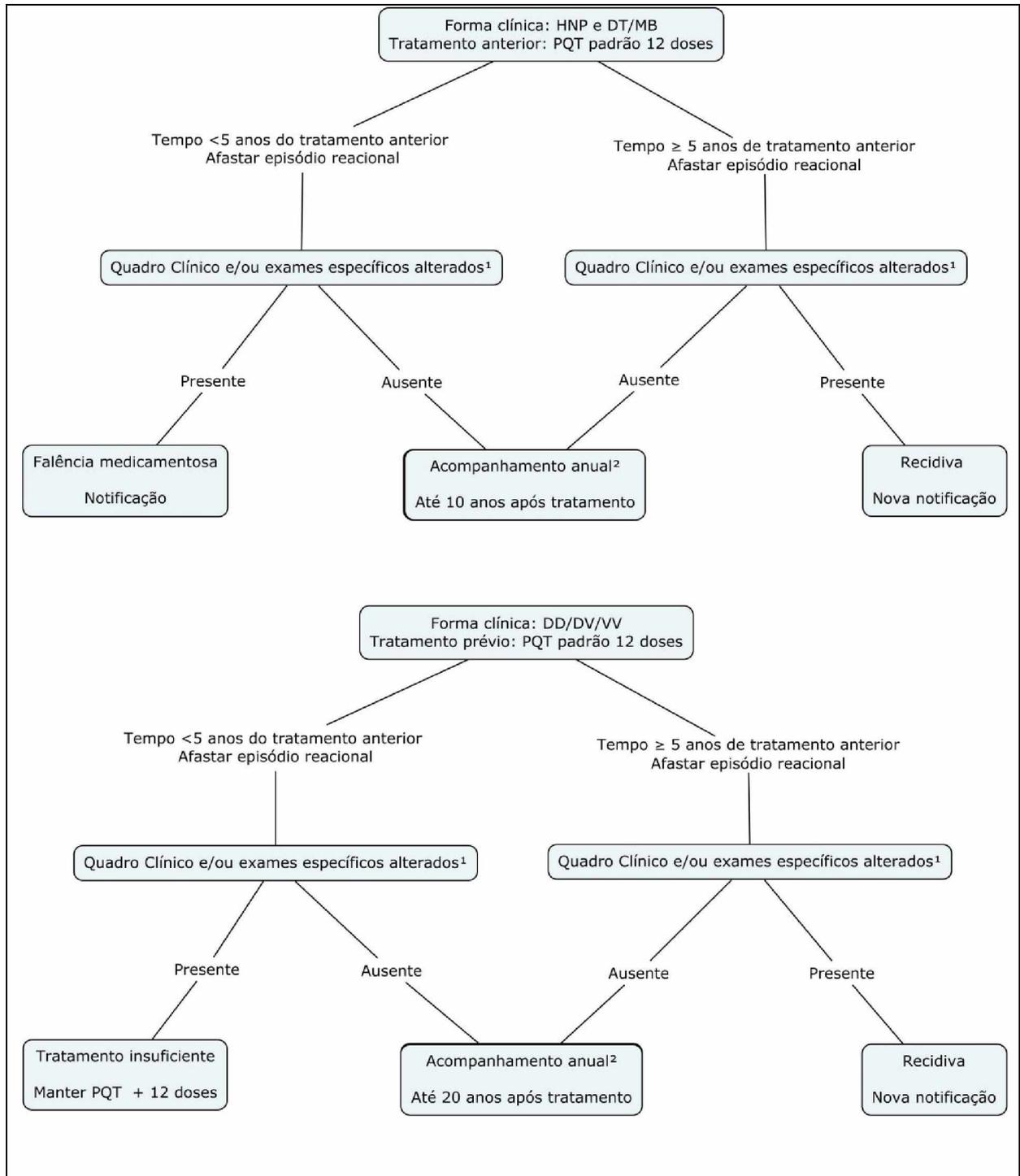
considerado evento sentinela, que desencadeia a busca ativa por contatos. Em estudo anterior, justificou-se o achado de genoma diferente do anterior em paciente de recidiva como reinfecção³⁰, porém essa distinção pode não ser simples. A pouca variabilidade do genoma do bacilo pode ser um empecilho para essa diferenciação, além da possibilidade de infecção por mais de uma cepa mesmo na doença inicial, e da mutação de *M. leprae* ao longo dos anos³⁴.

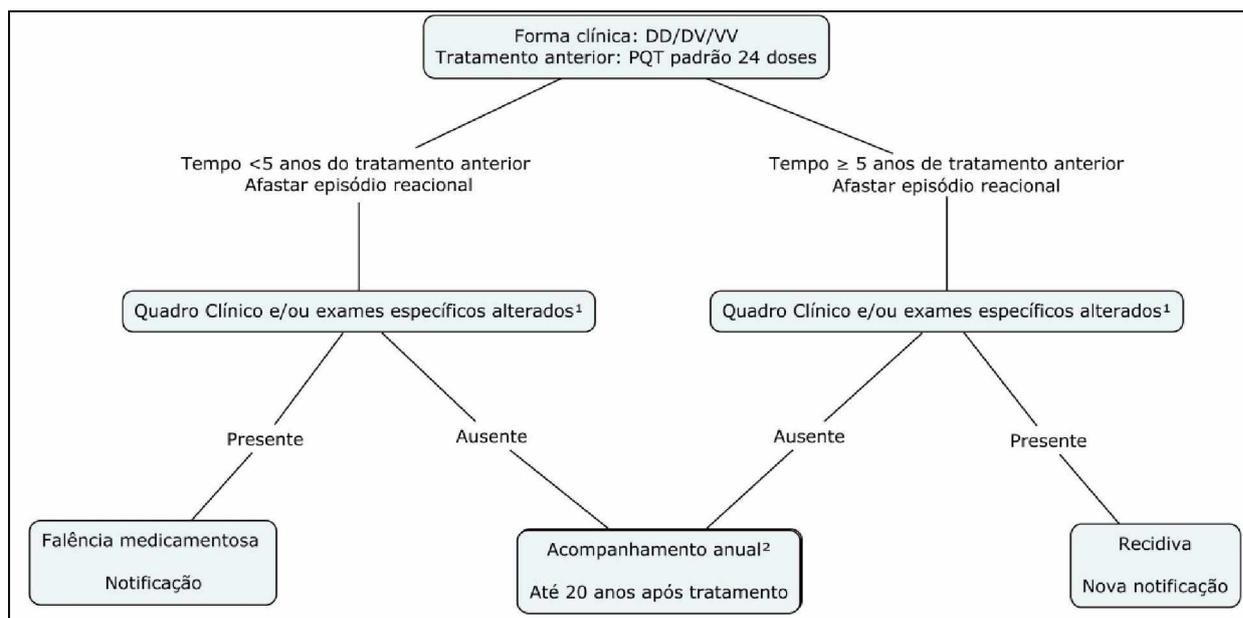
Num contexto de controle da disseminação do bacilo, o diagnóstico precoce tanto da doença inicial em contatos domiciliares quanto da recidiva em pacientes já tratados é essencial^{8,25,35}. Assim como muitos autores, reforçamos a importância de manter seguimento periódico nos pacientes tratados, bem como avaliar os contatos domiciliares para detectar novos casos e evitar possível reinfecção do caso índice^{13,29}.

Via de regra, dada a replicação lenta do bacilo e o longo tempo necessário para desenvolver nova doença¹, consideramos recidiva apenas pacientes MB com tempo mínimo de 5 anos após o tratamento. Antes disso, naqueles pacientes DD, DV e VV que completaram as 24 doses do esquema PQT/MB e mantêm atividade clínica e exames laboratoriais alterados, consideramos falência do tratamento, e naqueles dessas formas clínicas que tomaram 12 doses, consideramos tratamento insuficiente e prescrevemos novo ciclo de 12 doses de PQT. Para os pacientes DT/MB, após 12 doses de tratamento e alta menor de 5 anos, que persistem com sinais e sintomas sem resposta ao tratamento antirreacional, consideramos falência de tratamento.

Frente aos resultados deste estudo e à necessidade de envolver o paciente pós PQT na vigilância epidemiológica da hanseníase, propomos um algoritmo (Figura 3) para diagnóstico e seguimento de pacientes após o término do primeiro tratamento de PQT, com a finalidade de alcançar o reconhecimento precoce de possíveis recidivas, contribuindo para a redução de incapacidades e seqüelas, além de menor disseminação bacilar e conseqüentemente, reduzindo novos casos da doença.

Figura 3 - Protocolo de monitoramento dos pacientes com hanseníase e definições de recidiva, falência e insuficiência terapêutica.





- 1- Exame clínico dermatoneurológico minucioso e avaliação sensitivo motora de mãos, pés e olhos.
Exames laboratoriais específicos:
ELISA Anti-PGL-I IgM persistente positivo ou crescente;
qPCR DNA *M. leprae*: persistência ou aumento da carga bacilar em esfregaço, biópsia de pele ou nervo (quando disponível);
Baciloscopia: manutenção do IB ou aumento e/ou bacilos íntegros em raspado ou biópsia de pele/nervo;
Eletroneuromiografia: lesão neural em atividade.
- 2- Exame clínico dermatoneurológico minucioso e avaliação sensitivo-motora de mãos, pés e olhos.
Exames: baciloscopia do raspado (anual para DD, DV e VV; para DT, considerar quadro clínico), ELISA anti-PGL-I IgM e qPCR DNA *M. leprae* quando disponível.

Referências bibliográficas

1. Sasaki S, Takeshita F, Okuda K, Ishii N. Mycobacterium leprae and Leprosy: A Compendium. Microbiology and Immunology [Internet]. 2001 nov;45(11):729–36.
2. Ministério da saúde, Brasil. NOTA INFORMATIVA Nº 51, DE 2015 CGHDE/DEVIT/SVS/MS. 2015.
3. WHO Expert Committee on Leprosy. World Health Organ Tech Rep Ser. 1998;874:1–43.
4. Becx-Bleumink M. Relapses in leprosy patients after release from dapsone monotherapy; experience in the leprosy control program of the all Africa Leprosy and

Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Mycobact Dis Off Organ Int Lepr Assoc.* junho de 1992;60(2):161–72.

5. Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. *Lepr Rev.* junho de 2000;71(2):144–53.

6. Thappa D, Kaimal S. Relapse in leprosy. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* [Internet]. 2009;75(2):126. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.48656>

7. World Health Organization (2004) Report on Sixth Meeting of the WHO Technical Advisory Group on Elimination of Leprosy. (WHO/CDS/CPE/CEE/2003.36) WHO, Geneva. 9 and 10 February 2004. 2004.

8. World Health Organization (WHO). Global leprosy update, 2014: need for early case detection. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 90(36): 461-76. [citado 17 de abril de 2019]. Disponível em: http://www.who.int/lep/resources/who_wer9036/en/

9. Gelber RH, Balagon VF, Cellona RV. The Relapse Rate in MB Leprosy Patients Treated with 2-Years of WHO-MDT is Not Low¹. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases* [Internet]. 2004;72(4):493-500.

10. Cellona RV, Balagon MFV, dela Cruz EC, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP, et al. Long-term efficacy of 2 year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. *Int J Lepr Mycobact Dis Off Organ Int Lepr Assoc.* dezembro de 2003;71(4):308–19.

11. Visschedijk J, Broek J, Eggens H, Lever P, Beers S, Klatser P. Review: *Mycobacterium leprae* - millennium resistant! Leprosy control on the threshold of a new era. *Tropical Medicine and International Health* [Internet]. 2000 jun;5(6):388–99.

12. Diniz LM, Moreira MV, Puppim MA, Oliveira MLWDR. Estudo retrospectivo de recidiva da hanseníase no Estado do Espírito Santo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [Internet]. 2009 ago;42(4):420–4.

13. Guerrero-Guerrero MI, Muvdi-Arenas S, León-Franco CI. Relapses in multibacillary leprosy patients: a retrospective cohort of 11 years in Colombia. *Lepr Rev.* setembro de 2012;83(3):247–60.

14. Balagon MF, Cellona RV, Cruz E dela, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP, et al. Long-term relapse risk of multibacillary leprosy after completion of 2 years of multiple

drug therapy (WHO-MDT) in Cebu, Philippines. *Am J Trop Med Hyg.* novembro de 2009;81(5):895–9.

15. WHO. Global Leprosy Strategy 2016–2020: Accelerating towards a leprosy-free world. New Delhi (India): World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2016.

16. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Mycobact Dis Off Organ Int Lepr Assoc.* setembro de 1966;34(3):255–73.

17. Brandsma JW, Van Brakel WH. WHO disability grading: operational definitions. *Lepr Rev.* dezembro de 2003;74(4):366–73.

18. Ministério da Saúde, Brasil. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia Para o Controle da Hanseníase - Cadernos da Atenção Básica nº 10, Ministério da Saúde, Brasília, 2002.

19. Ridley DS, Jopling WH. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev.* abril de 1962;33:119–28.

20. Lobato J, Costa MP, Reis EDM, Gonçalves MA, Spencer JS, Brennan PJ, et al. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. *Lepr Rev.* dezembro de 2011;82(4):389–401.

21. WHO | MDT: relapse after treatment FAQ [Internet]. WHO. [citado 27 de abril de 2019]. Disponível em: <http://www.who.int/lep/mdt/relapse/en/>

22. Azevedo M de CS, Ramuno NM, Fachin LRV, Tassa M, Rosa PS, Belone A de FF, et al. qPCR detection of *Mycobacterium leprae* in biopsies and slit skin smear of different leprosy clinical forms. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* fevereiro de 2017;21(1):71–8.

23. Cho SN, Cellona RV, Fajardo TT, Abalos RM, dela Cruz EC, Walsh GP, et al. Detection of phenolic glycolipid-I antigen and antibody in sera from new and relapsed lepromatous patients treated with various drug regimens. *Int J Lepr Mycobact Dis Off Organ Int Lepr Assoc.* março de 1991;59(1):25–31.

24. Premalatha P, Renuka I, Meghana A, Devi S, Charyulu P, Sampurna G. Utility of Bacillary Index in Slit Skin Smears in Correlation with Clinical and Histopathological Alterations in Hansen's Disease: An Attempt to Revive a Simple Useful Procedure. *Ann Med Health Sci Res* [Internet]. 2016;6(3):181–4.

25. Bazan-Furini R, Motta ACF, Simão JCL, Tarquínio DC, Marques Jr W, Barbosa MHN, et al. Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-1 antibodies and consanguinity. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. agosto de 2011 [citado 27 de abril de 2019];106(5):536–40.
26. Becx-Bleumink M. Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia; practical difficulties with diagnosing relapses; operational procedures and criteria for diagnosing relapses. *Int J Lepr Mycobact Dis Off Organ Int Lepr Assoc.* setembro de 1992;60(3):421–35.
27. Bona SH, Silva LOB do V e, Costa UA, Holanda AO do N, Campelo V. Recidivas de hanseníase em Centros de Referência de Teresina, Piauí, 2001-2008. *Epidemiol E Serviços Saúde* [Internet]. dezembro de 2015 [citado 8 de abril de 2019];24(4):731–8.
28. Ferreira SMB, Ignotti E, Senigalia LM, Silva DRX, Gamba MA. Recidivas de casos de hanseníase no estado de Mato Grosso. *Rev Saúde Pública* [Internet]. agosto de 2010 [citado 10 de abril de 2019];44:650–7.
29. Prabu R, Manickam P, Mahalingam VN, Jayasree P, Selvaraj V, Mehendale SM. Relapse and deformity among 2177 leprosy patients released from treatment with MDT between 2005 and 2010 in South India: A retrospective cohort study. *Lepr Rev.* dezembro de 2015;86(4):345–55.
30. Stefani MMA, Avanzi C, Bühner-Sékula S, Benjak A, Loiseau C, Singh P, et al. Whole genome sequencing distinguishes between relapse and reinfection in recurrent leprosy cases. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2017 jun 15;11(6):e0005598.
31. Sena IV de O, Machado R da S, Brito BAM de, Araújo TME de, Silva GRF da, Andrade EMLR. Relapsed Cases Of Leprosy In A Hyperendemic City In Northeast Brazil. *Int Arch Med* [Internet]. 1º de maio de 2017 [citado 24 de abril de 2019];10.
32. Butlin CR, Pahan D, Maug AKJ, Withington S, Nicholls P, Alam K, et al. Outcome of 6 months MBMDT in MB patients in Bangladesh- preliminary results. *Lepr Rev.* junho de 2016;87(2):171–82.
33. Shen J, Yan L, Sun P. Clinical features of relapse after multidrug therapy for leprosy in China. *Lepr Rev.* junho de 2015;86(2):165–9.

34. Silva Rocha A, Cunha Dos Santos AA, Pignataro P, Nery JA, de Miranda AB, Soares DF, et al. Genotyping of *Mycobacterium leprae* from Brazilian leprosy patients suggests the occurrence of reinfection or of bacterial population shift during disease relapse. *J Med Microbiol.* outubro de 2011;60(Pt 10):1441–6.

35. Araujo S, Freitas LO, Goulart LR, Goulart IMB. Molecular Evidence for the Aerial Route of Infection of *Mycobacterium leprae* and the Role of Asymptomatic Carriers in the Persistence of Leprosy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1º de dezembro de 2016;63(11):1412–20.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número de recidivas após a poliquimioterapia padrão mostrou-se alto em nossa região.

O tipo e a duração da poliquimioterapia prévia apresentaram influência para o tempo de recidiva, com pacientes tratados com PQT-MB 24 doses apresentando menor proporção de recidivas.

A sorologia ELISA anti-PGL1 e a qPCR são importantes métodos para diagnóstico complementar, auxiliando no diagnóstico da recidiva em formas clínicas menos bacilíferas.

É importante conhecer o conceito de falências e insuficiências terapêuticas, e incluir essas definições no protocolo de seguimento pós alta medicamentosa.

A hanseníase, pela própria história natural da doença e replicação lenta do bacilo, apresenta longo tempo para recidiva. Por isso, o seguimento de todos os pacientes tratados deve ser realizado sistematicamente, durante tempo prolongado, a fim de realizar o diagnóstico precoce desta condição, reduzindo incapacidades e interrompendo a cadeia de transmissão do bacilo.

REFERÊNCIAS

- AMORIM, F. M. *et al.* Identifying Leprosy and Those at Risk of Developing Leprosy by Detection of Antibodies against LID-1 and LID-NDO. **PLoS neglected tropical diseases**, San Francisco, v. 10, n. 9, p. e0004934, Sep. 2016.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004934>
- ARAUJO, S. *et al.* Molecular Evidence for the Aerial Route of Infection of *Mycobacterium leprae* and the Role of Asymptomatic Carriers in the Persistence of Leprosy. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 63, n. 11, p. 1412–1420, Dec. 2016.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw570>
- BALAGON, M. F. *et al.* Long-Term Relapse Risk of Multibacillary Leprosy after Completion of 2 Years of Multiple Drug Therapy (WHO-MDT) in Cebu, Philippines. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 81, n. 5, p. 895–899, Nov. 2009. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.09-0189>
- BECX-BLEUMINK, M. Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia; practical difficulties with diagnosing relapses; operational procedures and criteria for diagnosing relapses. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D.C., v. 60, n. 3, p. 421–435, Set. 1992a.
- BECX-BLEUMINK, M. Relapses in leprosy patients after release from dapsone monotherapy; experience in the leprosy control program of the all Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D.C., v. 60, n. 2, p. 161–172, Jun. 1992b.
- BOBOSHA, K. *et al.* T-Cell Regulation in Lepromatous Leprosy. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 4, p. e2773, Oct. 2014.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002773>
- BRANDSMA, J. W.; VAN BRAKEL, W. H. WHO disability grading: operational definitions. **Leprosy Review**, London, v. 74, n. 4, p. 366–373, Dec. 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Boletim Epidemiológico nº 49. **Situação epidemiológica e estratégias de prevenção, controle e eliminação das doenças tropicais negligenciadas no Brasil, 1995 a 2016**. Brasília, DF, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o controle da hanseníase. **Cadernos de atenção básica**. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. **CGHDE**. Nota Informativa nº 51. Brasília, DF, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de Vigilância epidemiológica. **Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase**. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional**. Brasília, DF, 2016.

BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. Leprosy. **The Lancet**, London, v. 363, n. 9416, p. 1209–1219, Apr. 2004. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15952-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15952-7)

BROWNE, S. G. Some aspects of the history of leprosy: the leprosie of yesterday. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, London, v. 68, n. 8, p. 485–493, ago. 1975. <https://doi.org/10.1177/003591577506800809>

CAMBAU, E. *et al.* Antimicrobial Resistance in Leprosy: Results of the First Prospective Open Survey Conducted by a WHO Surveillance Network for the Period 2009–15. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 24, n. 12, p. 1305–1310, Dec. 2018.

CAMBAU, E. *et al.* Multidrug-resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in Mycobacterium leprae. **Lancet**, London, v. 349, n. 9045, p. 103–104, Jan. 1997. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60888-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60888-4)

CELLONA, R. V. *et al.* Long-term efficacy of 2 year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D.C., v. 71, n. 4, p. 308–319, Dec. 2003.

CHIMENOS, K. E. *et al.* Lepromatous leprosy: a review and case report. **Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal**, Valencia, v. 11, n. 6, p. E474-479, 1 nov. 2006.

CHO, S. N. *et al.* Detection of phenolic glycolipid-I antigen and antibody in sera from new and relapsed lepromatous patients treated with various drug regimens. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D. C., v. 59, n. 1, p. 25–31, Mar. 1991.

CHO, S. N. *et al.* Use of an artificial antigen containing the 3,6-di-O-methyl-beta-D-glucopyranosyl epitope for the serodiagnosis of leprosy. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 150, n. 3, p. 311–322, Set. 1984. <https://doi.org/10.1093/infdis/150.3.311>

COUTO DAL SECCO, R. G. *et al.* A synopsis of the history of Hansen's disease. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, Wien, v. 167, n. Suppl 1, p. 27–30, Oct. 2017. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0590-2>

DINIZ, L. M. *et al.* Estudo retrospectivo de recidiva da hanseníase no Estado do Espírito Santo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 4, p. 420–424, ago. 2009. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000400012>

DOUGLAS, J. T. *et al.* Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Washington D. C., v. 11, n. 5, p. 897–900, Set. 2004. <https://doi.org/10.1128/CDLI.11.5.897-900.2004>

EIDT, L. M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira - Trajectory in the Brazilian Public Health. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 76–88, Aug. 2004. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902004000200008>

FAJARDO, T. T. *et al.* A Comparative Clinical Trial in Multibacillary Leprosy with Long-Term Relapse Rates of Four Different Multidrug Regimens. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 81, n. 2, p. 330–334, Aug. 2009. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.81.330>

FINE, P. E. *et al.* Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 146, n. 1, p. 91–102, Jul. 1997. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009195>

GELBER, R. H.; BALAGON, V. F.; CELLONA, R. V. The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2-years of WHO-MDT is not low. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D. C., v. 72, n. 4, p. 493–500, Dec. 2004.

GELBER, R. H.; GROSSET, J. The chemotherapy of leprosy: an interpretive history. **Leprosy Review**, London, v. 83, n. 3, p. 221–240, Set. 2012.

GILLIS, T. P.; WILLIAMS, D. L. Polymerase chain reaction and leprosy. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D. C., v. 59, n. 2, p. 311–316, Jun. 1991.

GIRDHAR, A. *et al.* Discharge of *M. leprae* in milk of leprosy patients. **Leprosy in India**, New Delhi, v. 53, n. 3, p. 390–394, Jul. 1981.

GONÇALVES, F. G. *et al.* Underlying Mechanisms of Leprosy Recurrence in the Western Amazon: A Retrospective Cohort Study. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 19, n. 1, May 2019. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4100-6>

GOULART, I. M. B. *et al.* Asymptomatic Leprosy Infection among Blood Donors May Predict Disease Development and Suggests a Potential Mode of Transmission.

Journal of Clinical Microbiology, Washington D. C., v. 53, n. 10, p. 3345–3348, Oct. 2015. <https://doi.org/10.1128/JCM.01305-15>

GOULART, I. M. B. *et al.* Detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin lesions of leprosy patients by PCR may be affected by amplicon size. **Archives of Dermatological Research**, Berlin, v. 299, n. 5–6, p. 267–271, Aug. 2007. <https://doi.org/10.1007/s00403-007-0758-5>

GUERRERO-GUERRERO, M. I.; MUVDI-ARENAS, S.; LEÓN-FRANCO, C. I. Relapses in multibacillary leprosy patients: a retrospective cohort of 11 years in Colombia. **Leprosy Review**, London, v. 83, n. 3, p. 247–260, Sep. 2012.

HIRATA, T. Electron microscopic observations of cell wall and cytoplasmic membrane in murine and human leprosy bacilli. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D. C., v. 53, n. 3, p. 433–440, Sep. 1985.

HONORE, N.; COLE, S. T. Molecular basis of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington D. C., v. 37, n. 3, p. 414–418, Mar. 1993. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.3.414>

HUNTER, S. W.; BRENNAN, P. J. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. **Journal of Bacteriology**, Washington D. C., v. 147, n. 3, p. 728–735, Sep. 1981.

IRGENS, L. M. The discovery of the leprosy bacillus. **Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktiskmedicin, nyraekke**, Chistiania, v. 122, n. 7, p. 708–709, Mar. 2002.

JACOBSON, R.; HASTINGS, R. Rifampin-resistant leprosy. **The Lancet**, London, v. 308, n. 7998, p. 1304–1305, Dec. 1976. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)92071-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)92071-7)

JAMET, P.; JI, B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D. C., v. 63, n. 2, p. 195–201, Jun. 1995.

JOHN, T. J.; MULIYIL, J. Care after cure in leprosy. **The Lancet**, London, v. 357, n. 9252, p. 313, Jan. 2001. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71761-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71761-X)

KAIMAL, S.; THAPPA, D. M. Relapse in leprosy. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, Vellore, v. 75, n. 2, p. 126, Mar. 2009. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.48656>

MAEDA, S. *et al.* Multidrug Resistant *Mycobacterium leprae* from Patients with Leprosy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 45, n. 12, p. 3635–3639, Dec. 2001. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3635-3639.2001>

MARUYAMA, F. H. *et al.* Molecular detection of *Mycobacterium leprae* by Polymerase Chain Reaction in captive and free-ranging wild animals. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, Salvador, v. 22, n. 5, p. 445–447, Oct. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.09.003>

MATSUOKA, M. Drug resistance in leprosy. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, Tokyo, v. 63, n. 1, p. 1–7, Jan. 2010.

MENDONÇA, V. A. *et al.* Immunology of leprosy. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 4, p. 343–350, ago. 2008. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000400010>

MONTEIRO, L. D. *et al.* Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós-alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, p. 909–920, maio 2013. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000500009>

MOURA, R. S. *et al.* Leprosy serology using PGL-I: a systematic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 41, p. 11–18, 2008.

PANNIKAR, V. K. *et al.* A clinico-pathological study of primary neuritic leprosy. **Leprosy in India**, New Delhi, v. 55, n. 2, p. 212–221, abr. 1983.

PARDILLO, F. E. F. *et al.* Methods for the Classification of Leprosy for Treatment Purposes. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 44, n. 8, p. 1096–1099, Apr. 2007. <https://doi.org/10.1086/512809>

PETTIT, J. H.; REES, R. J. Sulphone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. **Lancet**, London, v. 2, n. 7361, p. 673–674, Sep. 1964. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)92482-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)92482-1)

PIRIS, A.; LOBO, A. Z. C.; MOSCHELLA, S. L. Global dermatopathology: Hansen's disease—current concepts and challenges. **Journal of Cutaneous Pathology**, Copenhagen, v. 37 Suppl 1, p. 125–136, Apr. 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2010.01522.x>

PRABU, R. *et al.* Relapse and disability among 2177 leprosy patients released from treatment with MDT between 2005 and 2010 in South India: A retrospective cohort study. **Leprosy Review**, London, v. 86, p. 345–55, Dec. 2015.

RIBEIRO, M. D. A.; SILVA, J. C. A.; OLIVEIRA, S. B. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington D.C., v. 42, p. e42, Jun. 2018. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.42>

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D.C., v. 34, n. 3, p. 255–273, Sep. 1966.

SAMUEL, K. C.; CHATTERJEE, S. N. Modification of Fite Faraco staining for acid fast bacilli. **Indian Journal of Pathology & Bacteriology**, Chandigarh, v. 14, n. 2, p. 107–109, Apr. 1971.

SANTOS, D. F. *et al.* Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. **PLoS neglected tropical diseases**, San Francisco, v. 11, n. 11, p. e0006086, Nov. 2017.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006086>

SASAKI, S. *et al.* Mycobacterium leprae and leprosy: a compendium. **Microbiology and Immunology**, Tokyo, v. 45, n. 11, p. 729–736, 2001.
<https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2001.tb01308.x>

SCHILLING, A.-K. *et al.* British Red Squirrels Remain the Only Known Wild Rodent Host for Leprosy Bacilli. **Frontiers in Veterinary Science**, Lausanne, v. 6, p. 8, 2019. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00008>

SCOLLARD, D. M. *et al.* The continuing challenges of leprosy. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington D. C., v. 19, n. 2, p. 338–381, Apr. 2006.
<https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.338-381.2006>

SENGUPTA, U. Recent laboratory advances in diagnostics and monitoring response to treatment in leprosy. **Indian Dermatology Online Journal**, Mumbai, v. 10, p. 106–14, 2019.

SETIA, M. S. *et al.* The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v. 6, n. 3, p. 162–170, Mar. 2006.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70412-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70412-1)

SHEN J.; YAN L.; SUN P. Clinical features of relapse after multidrug therapy for leprosy in China. **Leprosy Review**, London, v. 86, n. 2, p. 165–9, 2015.

SHEPARD, C. C.; MCRAE, D. H. A method for counting acid-fast bacteria. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D. C., v. 36, n. 1, p. 78–82, Mar. 1968.

SHETTY, V.P.; WAKADE, A.V.; GHATE, S.D.; PAI, V.V. Clinical, bacteriological and histopathological study of 62 referral relapse cases between Jan 2004 and Dec 2009 at the Foundation for Medical Research, Mumbai. **Leprosy review**, London, vol. 82, n. 3, p. 235–43, 2011.

SINGH, P.; COLE, S. T. Mycobacterium leprae: genes, pseudogenes and genetic diversity. **Future Microbiology**, London, v. 6, n. 1, p. 57–71, Jan. 2011.
<https://doi.org/10.2217/fmb.10.153>

TALHARI, C.; TALHARI, S.; PENNA, G. O. Clinical aspects of leprosy. **Clinics in Dermatology**, Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 26–37, Feb. 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.07.002>

TATIPALLY, S.; SRIKANTAM, A.; KASETTY, S. Polymerase Chain Reaction (PCR) as a Potential Point of Care Laboratory Test for Leprosy Diagnosis—A Systematic Review. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, Basel, v. 3, n. 4, 1 Oct. 2018. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3040107>

TRUMAN, R. W. *et al.* Enumeration of *Mycobacterium leprae* using real-time PCR. **PLoS neglected tropical diseases**, San Francisco, v. 2, n. 11, p. e328, 2008. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000328>

VAN BEERS, S. M.; HATTA, M.; KLATSER, P. R. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D. C., v. 67, n. 2, p. 119–128, Jun. 1999.

VAN HOOIJ, A. *et al.* Evaluation of Immunodiagnostic Tests for Leprosy in Brazil, China and Ethiopia. **Scientific Reports**, London, v. 8, 18 dez. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36323-1>

VISSCHEDIJK, J. *et al.* *Mycobacterium leprae*—millennium resistant! Leprosy control on the threshold of a new era. **Tropical medicine & international health: TM & IH**, Oxford, v. 5, n. 6, p. 388–399, Jun. 2000. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2000.00572.x>

VOGELSANG, T. H. M. Gerhard Henrik Armauer Hansen 1841-1912. The discoverer of the leprosy bacillus. His life and his work. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, Washington D. C., v. 46, n. 3–4, p. 257–332, Dec. 1978.

WALSH, G. P. *et al.* Leprosy as a zoonosis: an update. **Acta Leprologica**, Genève, v. 6, n. 1, p. 51–60, Mar. 1988.

WILLIAMS, D. L. *et al.* Characterization of rifampin-resistance in pathogenic mycobacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington D. C., v. 38, n. 10, p. 2380–2386, Oct. 1994. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.10.2380>

WILLIAMS, D. L. *et al.* Primary multidrug-resistant leprosy, United States. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 19, n. 1, p. 179–181, Jan. 2013. <https://doi.org/10.3201/eid1901.120864>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Control of Neglected Tropical Diseases. **Global leprosy update, 2014: need for early case detection**. Genebra, 2014. Disponível em: http://www.who.int/lep/resources/who_wer9036/en/. Acesso em: 17 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly Epidemiological Record**, Genebra, vol. 93, n. 35, p. 444–456. Ago, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2018/wer9335/en/>. Acesso em: 17 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Leprosy, Seventh report. **World Health Organization Technical Report Series**, Genebra, v. 874, p. 1–43, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world**. WHO Regional Office for South-East Asia, Nova Delhi, 2016. Disponível em: http://www.searo.who.int/global_leprosy_programme/documents/global_leprosy_strategy_2020/en/. Acesso em: 24 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Study Group on Chemotherapy of Leprosy for Control Programmes & World Health Organization. **Chemotherapy of leprosy for control programmes**: report of a WHO study group, Genebra, 1982.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the Tenth Meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control. **WHO Regional Office South East Asia**, Nova Delhi, 23 April, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical advisory group on elimination of leprosy. Report on sixth meeting of the WHO Technical Advisory Group on Elimination of Leprosy, Genebra, 2004. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68637>. Acesso em: 6 maio 2019.

YAMANOUCHI, A. A. *et al.* Hanseníase e sociedade: um problema sempre atual. **Anais brasileiros de dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 68, n. 6, p. 396–404, Dec. 1993.