

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS**

**RAFAEL SARAIVA DE ANDRADE RODRIGUES**

**ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS DA**  
**HANSENÍASE – REVISÃO**

**CURITIBA**

**2016**

**RAFAEL SARAIVA DE ANDRADE RODRIGUES**

**ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS DA  
HANSENÍASE – REVISÃO**

Artigo apresentado junto ao Curso de Especialização em Análises Clínicas, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, como requisito para obtenção do título de especialista.

**Orientador:** Prof. Carlos Alberto Mayora Aita, PhD

**CURITIBA**

**2016**

# ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS DA HANSENÍASE – REVISÃO

## RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo intracelular obrigatório que possui tropismo por macrófagos da pele e pelas células de Schwann do sistema nervoso periférico. Isso pode ocasionar a diminuição ou perda da sensibilidade e da força muscular, resultando no desenvolvimento de incapacidades permanentes. Segundo dados de 2015 da Organização Mundial da Saúde, 13 países concentram 94% dos casos de hanseníase no mundo, dentre esses, o Brasil, com 31.064 casos. Atualmente, o tratamento poliquimioterápico é eficaz na quase totalidade dos indivíduos diagnosticados com hanseníase. Porém, no momento do diagnóstico, durante e mesmo após o tratamento, cerca de 30% dos pacientes desenvolvem uma das duas formas de estados reacionais, episódios extremos de ativação de resposta imune, que exigem diagnósticos e tratamentos imediatos, sendo a principal causa de incapacidades associadas à doença. . O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico, entretanto, alguns testes laboratoriais, podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico. Os testes laboratoriais são importantes para auxiliar no diagnóstico diferencial com outras doenças dermatoneurológicas, classificação clínica, casos suspeitos de recidiva e para fins de tratamento. O objetivo desta revisão é fornecer aos profissionais da saúde subsídios que facilitem o seu desempenho no diagnóstico laboratorial da hanseníase. A formalização de parcerias com todos os centros colaboradores para o diagnóstico, tratamento e pesquisa em hanseníase respaldará a acurácia no diagnóstico, especialmente de crianças. Nesse sentido, é primordial fortalecer e ampliar as ações de busca ativa de casos como estratégia de atuação integrada dos programas de vigilância e controle da doença.

**Palavras-Chave:** Hanseníase; Estados Reacionais; Aspectos Laboratoriais.

# CLINICAL ASPECTS, EPIDEMIOLOGICAL AND LABORATORY OF LEPROSY – A REVIEW

## ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, an obligate intracellular bacillus which has tropism for skin macrophages and by Schwann cells in the peripheral nervous system. This might result in the reduction or loss of nerve sensitivity and muscle strength, which may result in the development of permanent disabilities. According to World Health Organization in 2015, 13 countries concentrate 94% of leprosy cases in the world, among these, Brazil, with 31,064 cases. Currently, multidrug therapy is effective in almost all individuals diagnosed with leprosy. However, upon diagnosis, during and even after the treatment, about 30% of patients develop one of two leprosy reactions, extreme episodes of immune response activation, which require immediate diagnoses and treatments, being the main cause of disability associated with the disease. Leprosy and its leprosy reactions are triggered by multiple factors, the specific influence of each of these factors in the development of the disease and its clinical manifestations has not been fully elucidated. Leprosy diagnosis is essentially clinical, however, some laboratory tests can be used to assist in diagnosis. Laboratory tests are important to aid in the differential diagnosis with other dermatoneurological diseases, clinical classification, suspected cases of relapse and treatment purposes. The objective of this review is to provide health professionals support to facilitate their performance in the laboratory diagnosis of leprosy. Formalizing partnerships with all collaborating centers for the diagnosis, treatment and research in leprosy will support the accuracy in diagnosis, especially of children. In this sense, it is essential to strengthen and expand the active search for cases as an integrated business strategy of surveillance and control programs.

**Keywords:** Leprosy, Leprosy Reactions, Laboratory Aspects.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Fotomicrografia do <i>Mycobacterium leprae</i> , o agente causador da hanseníase.....	1
<b>Figura 2</b> – Gerhard Armauer Hansen. ....	1
<b>Figura 3</b> – Gráfico de taxas de incidência de hanseníase no início de 2012. ....	3
<b>Figura 4</b> – Coeficiente de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes no Brasil e regiões entre 2002 a 2012.....	4
<b>Figura 5</b> – Modelo dos três estágios da patogênese da hanseníase. Na distribuição esquemática se encontram as classificações clínicas da hanseníase segundo Ridley & Jopling (1966) e da Organização Mundial da Saúde. ....	5
<b>Figura 6</b> – Foto de paciente com Reação do Tipo 1 com múltiplas pápulas e placas eritematosas com limites pouco precisos.....	8
<b>Figura 7</b> – Foto de paciente com Reação do Tipo 2 com múltiplas placas eritematosas com centro violáceo. ....	9
<b>Figura 8</b> – Mapa genômico do <i>Mycobacterium leprae</i> , mostrando a posição e orientação dos genes conhecidos, pseudogenes e sequências repetitivas. A escala em Mb está indicada do lado de fora do genoma.....	10
<b>Figura 9</b> – Infiltrado de linfócitos e histiócitos, acometendo o perineuro e o filete nervoso. Mesmo sem a presença de bacilos, há compatibilidade com o diagnóstico de hanseníase.....	20
<b>Figura 10</b> – Esquema de tratamento da PQT para hanseníase. ....	25

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Resultados do Teste de Mitsuda.....	17
<b>Tabela 2</b> – Índice Baciloscópico para 100 Campos Microscópicos.....	18
<b>Tabela 3</b> – Tratamento dos Estados Reacionais da Hanseníase .....	26

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. HANSENÍASE – ASPECTOS GERAIS.....</b>	<b>1</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGIA DA HANSENÍASE .....</b>	<b>2</b>
<b>3. PATOGÊNESE DA HANSENÍASE .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1. ESTADOS REACIONAIS EM HANSENÍASE .....</b>	<b>6</b>
<b>3.1.1. REAÇÃO DO TIPO 1 .....</b>	<b>7</b>
<b>3.1.2. REAÇÃO DO TIPO 2 .....</b>	<b>8</b>
<b>4. GENÉTICA DA HANSENÍASE .....</b>	<b>9</b>
<b>4.1. GENÉTICA DO <i>M. LEPRAE</i>.....</b>	<b>9</b>
<b>4.2. GENÉTICA DA SUSCETIBILIDADE A FENÓTIPOS DA HANSENÍASE. 11</b>	
<b>4.3. GENÉTICA DOS ESTADOS REACIONAIS DA HANSENÍASE .....</b>	<b>14</b>
<b>5. DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE .....</b>	<b>15</b>
<b>5.1. REAÇÃO DE MITSUDA.....</b>	<b>16</b>
<b>5.2. BACILOSCOPIA .....</b>	<b>17</b>
<b>5.3. HISTOPATOLOGIA .....</b>	<b>19</b>
<b>5.4. SOROLOGIA .....</b>	<b>22</b>
<b>5.5. PCR.....</b>	<b>23</b>
<b>6. TRATAMENTO DA HANSENÍASE E ESTADOS REACIONAIS.....</b>	<b>24</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>27</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. HANSENÍASE – ASPECTOS GERAIS

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*, **figura 1**) (Mira *et al.*, 2003; Misch *et al.*, 2010) que atinge cerca de 215.000 pessoas a cada ano no mundo (World Health Organization, 2015), e possui um amplo espectro de manifestações clínicas, principalmente envolvendo pele e os nervos periféricos (Alter *et al.*, 2011; Sampaio *et al.*, 2011).

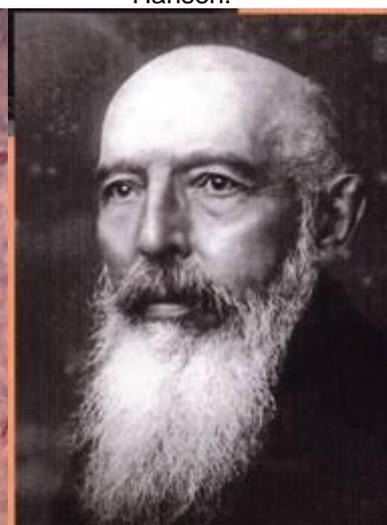
O *M. leprae* foi observado em 1873 pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen (**figura 2**) (Tan e Graham, 2008), é um patógeno intracelular obrigatório, com uma alta afinidade por macrófagos e por células de Schwann do Sistema Nervoso Periférico e não cultivável em meios artificiais. O bacilo se reproduz melhor em temperaturas inferiores a 37°C, sendo, portanto, encontrado preferencialmente em regiões mais frias do corpo (Britton e Lockwood, 2004; Tan e Graham, 2008). O mecanismo exato de transmissão do bacilo não foi completamente elucidado, mas acredita-se que ocorra principalmente através do contato com secreções das vias respiratórias de indivíduos infectados (Rodrigues e Lockwood, 2011).

**Figura 1** – Fotomicrografia do *Mycobacterium leprae*, o agente causador da hanseníase.



Fonte: [www.fiocruz.br](http://www.fiocruz.br)

**Figura 2** – Gerhard Armauer Hansen.



Fonte: AN, S. Y. e col. Armauer Hansen (1841-1912). Discover of the cause of Leprosy.

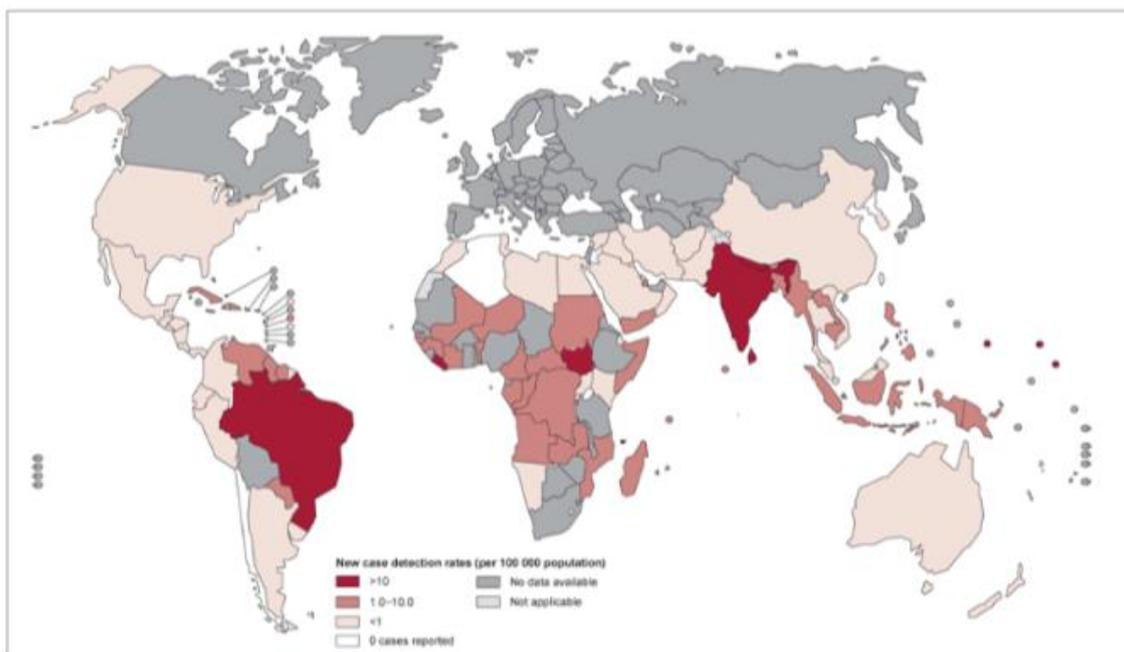
## 2. EPIDEMIOLOGIA DA HANSENÍASE

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os alvos primários de um programa de controle da hanseníase são: o controle da morbidade; a detecção de novos casos; seu tratamento eficaz através da Poliquimioterapia (PQT); a prevenção de incapacidades e a reabilitação do doente (Organização Mundial Da Saúde, 2005).

Existiram dois importantes eventos modernos na luta contra a hanseníase. O primeiro aconteceu em 1981, quando a OMS recomendou o uso da PQT como tratamento padrão para a hanseníase. Com a eficácia da PQT, em 1991 ocorreu o segundo evento: o lançamento da campanha global para eliminação da hanseníase como um problema de saúde pública até o fim de 2000, definida como a redução da taxa de prevalência para menos de um indivíduo afetado para cada 10.000 habitantes (Britton e Lockwood, 2004; Organização Mundial Da Saúde, 2005).

No entanto, a taxa de detecção de novos casos de hanseníase no mundo continua elevada. Em 2014, segundo a OMS, a incidência global da hanseníase foi de 213.899 casos; a América é o segundo continente em número de casos registrados, ficando somente atrás da Ásia. Em 2014, 13 países relataram mais de mil casos novos ao ano, sendo considerados prioritários para a ação de controle da hanseníase, uma vez que concentram 94% dos casos no mundo. Com 31.064 casos registrados, o Brasil é o segundo país em número de novos casos, atrás apenas dos 125.785 casos reportados pela Índia. O Brasil, atualmente, ocupa o primeiro lugar mundial na taxa de incidência (16,76), seguido pelo Sudão (16,61), Nepal (12,71) e Índia (10,89) **(figura 3)**. Entre os novos casos globais, 8,8% (18.861) ocorreram em crianças, indicando transmissão ativa da doença. Nas Américas foram 2.441 casos em crianças; destes, 2.341 (95,9%) foram notificados pelo Brasil (Ministério Da Saúde, 2006; Nardi, Ikehara, *et al.*, 2012; World Health Organization, 2012; World Health Organization, 2015).

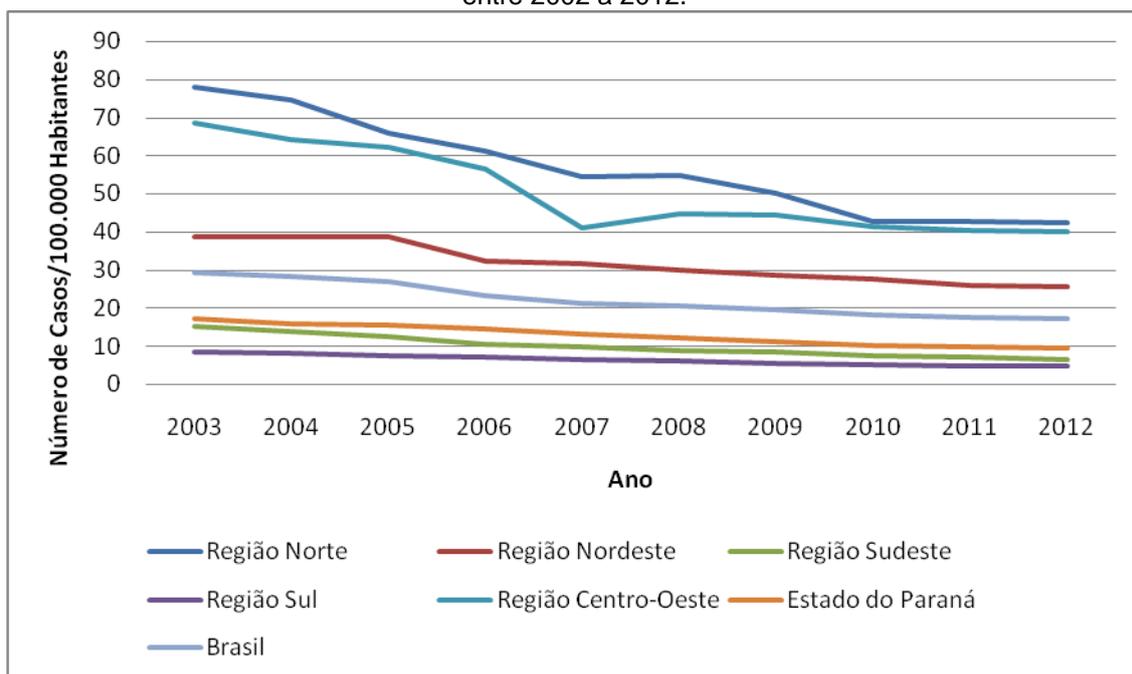
**Figura 3** – Gráfico de taxas de incidência de hanseníase no início de 2012.



**Fonte:** World Health Organization – Map Showing New Case Detection Rates During 2012.

Segundo indicadores epidemiológicos do Ministério da Saúde do Brasil (MS), entre o período de 2002 a 2012, as taxas de incidência (novos casos/100.000 habitantes) variaram significativamente entre as regiões do país. A maior concentração de detecção está nos estados das regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste, com taxas de prevalência em 2012 de 42,24; 40,04 e 25,78/100.000 habitantes, respectivamente, configurando hiperendemicidade (**figura 4**) (Ministério Da Saúde, 2013). É possível observar que determinadas regiões geográficas concentram bolsões de pobreza e, além disso, acredita-se que os fatores históricos, socioeconômicos e culturais podem contribuir para a ocorrência concentrada de casos.

**Figura 4** – Coeficiente de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes no Brasil e regiões entre 2002 a 2012.



**Fonte:** Adaptado de Situação Epidemiológica da Hanseníase no Brasil – Análise de Indicadores Seleccionados na Última Década e Desafios para Eliminação. 2013.

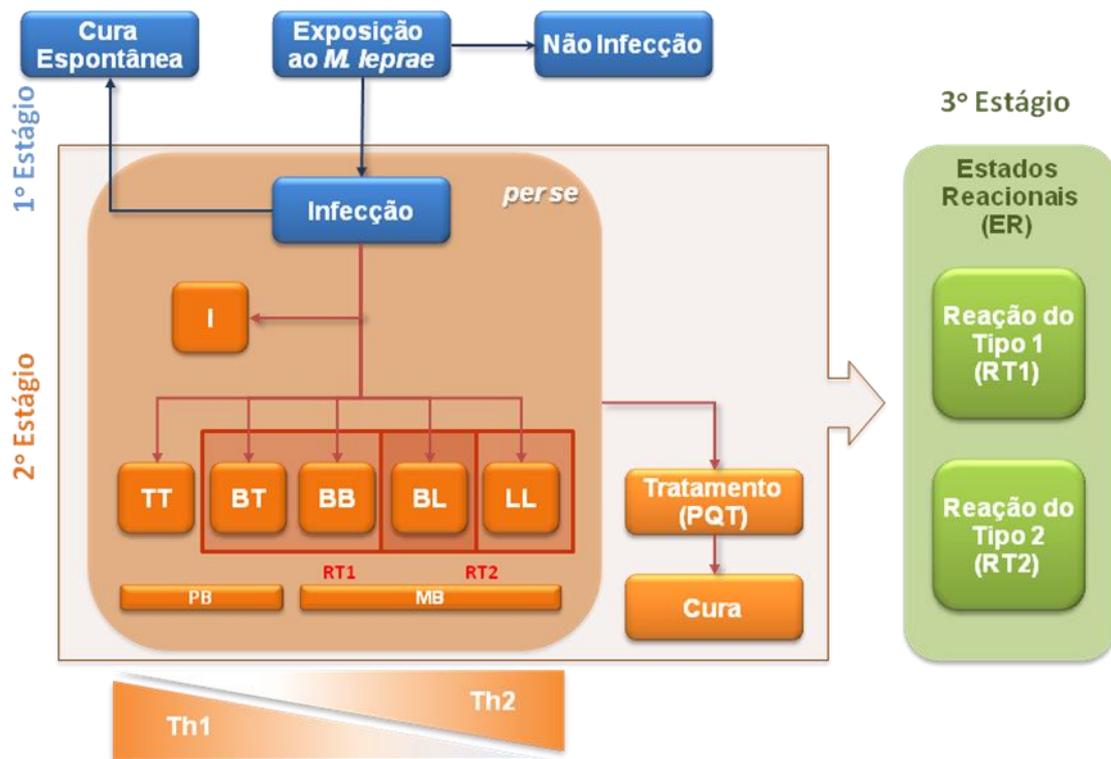
### 3. PATOGÊNESE DA HANSENÍASE

A exposição ao *M. leprae* é necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento da hanseníase. Sendo assim, após a exposição do indivíduo ao bacilo, a patogênese da hanseníase pode ser dividida em três estágios principais (**figura 5**): no primeiro, os indivíduos são expostos ao bacilo, porém não desenvolvem a infecção, esses são ditos indivíduos não susceptíveis. Por outro lado, os indivíduos intrinsecamente susceptíveis desenvolvem a infecção; estes indivíduos são descritos como susceptíveis a hanseníase *per se*, isto é, independente da sua manifestação clínica. Parte dos indivíduos infectados evolui para a cura espontânea; os demais, no segundo estágio, apresentam manifestações clínicas da doença que variam de acordo com a resposta imunológica do hospedeiro (Jacobson e Krahenbuhl, 1999).

A hanseníase apresenta um amplo espectro clínico de manifestações que segundo a classificação de Ridley e Jopling (Ridley e Jopling, 1966), se

distribuí em dois polos e três formas intermediárias. Um dos polos deste espectro é formado pela forma tuberculóide (TT) e o outro, pela forma lepromatosa (LL) da doença. Entre os dois polos se encontram as formas intermediárias *borderline-tuberculóide* (BT), *borderline-borderline* (BB) e *borderline-lepromatosa* (BL). A forma indeterminada (I) foi proposta como sendo um estágio inicial e transitório que pode evoluir para a cura espontânea ou para uma das cinco formas do espectro. Ao longo deste espectro, do polo TT ao LL, verifica-se uma redução da resposta imune celular, aumento da carga bacilar, do número de lesões cutâneas e, conseqüentemente, de acometimento de nervos periféricos (Mira, 2006; Nardi, Paschoal Vdel, *et al.*, 2012).

**Figura 5** – Modelo dos três estágios da patogênese da hanseníase. Na distribuição esquemática se encontram as classificações clínicas da hanseníase segundo Ridley & Jopling (1966) e da Organização Mundial da Saúde.



TT: Tuberculóide-Tuberculóide; BT: *Borderline-Tuberculóide*; BB: *Borderline-Borderline*; BL: *Borderline-Lepromatosa*; LL: Lepromatosa-Lepromatosa; I: Indeterminada; MB: Multibacilar; PB: Paucibacilar; RT1: Reação do Tipo 1; RT2: Reação do Tipo 2; PQT: Poliquimioterapia; Th1: T-helper 1; Th2: T-helper 2.

**Fonte:** Adaptado de MIRA, Marcelo T. *Genetic host resistance and susceptibility to leprosy. Microbes and Infection.* 2006.

A OMS classifica a doença, para fins de tratamento, em paucibacilar (PB) ou multibacilar (MB). A hanseníase paucibacilar é caracterizada por uma a cinco lesões de pele hipocrômicas (pálidas ou avermelhadas) e ausência de bacilos na pele e nervos. Já a doença multibacilar se caracteriza por ter mais que cinco lesões de pele e presença de bacilos na pele e nervos. Essas formas clínicas se desenvolvem em pessoas que são intrinsecamente susceptíveis para a hanseníase *per se*, ou seja, a doença independente de sua manifestação clínica específica. Os pacientes BB, BL e LL geralmente são MB, apresentando baciloscopia positiva; os pacientes BT e TT são geralmente PB, por apresentar frequentemente baciloscopia negativa (Ridley e Jopling, 1966; Mira *et al.*, 2003; Alter *et al.*, 2011).

### 3.1. ESTADOS REACIONAIS EM HANSENÍASE

Os Estados Reacionais (ER) em hanseníase podem ser considerados como um terceiro estágio da doença (**figura 5**) são processos inflamatórios repentinos e intensos que acometem indivíduos em todos os estágios da doença, incluindo o momento do diagnóstico, durante o tratamento e mesmo na pós-cura (Walker e Lockwood, 2008; Alter *et al.*, 2011; Sampaio *et al.*, 2011).

Os ER atingem cerca de 30 a 50% dos pacientes que desenvolvem hanseníase, sendo hoje os principais responsáveis pela ocorrência de incapacidades de grau 2 (Teixeira; *et al.*, 2010). Seus mecanismos fisiopatológicos ainda são desconhecidos, mas é sabido que ocorre a ativação de um processo inflamatório, de forma repentina e exacerbada, nas lesões pré-existentes e/ou em novas lesões, frequentemente envolvendo nervos periféricos (Kumar *et al.*, 2004; Ranque *et al.*, 2007; Mira *et al.*, 2011). Estudos descrevem fatores de risco que estariam relacionados ao seu desenvolvimento, entre os principais, a carga bacilar e a forma clínica da doença. Mais recentemente, variações genéticas do hospedeiro também têm sido envolvidas no controle da suscetibilidade à ocorrência dos episódios reacionais (Fava *et al.*, 2012).

Existem dois tipos principais de estados reacionais: a Reação do Tipo 1 (RT1) e a Reação do Tipo 2 (RT2).

### 3.1.1. REAÇÃO DO TIPO 1

A RT1 acomete entre 10 a 30% dos pacientes com hanseníase, sendo que a ocorrência pode ser observada simultaneamente ao diagnóstico de hanseníase ou durante os dois primeiros anos de tratamento. Estudos epidemiológicos demonstram que os principais fatores de risco ao desenvolvimento de RT1 são as formas clínicas *borderline* (BT, BB e BL), devido ao perfil de sua resposta imunológica contra o bacilo (Scollard *et al.*, 1994; Kumar *et al.*, 2004; Teixeira; *et al.*, 2010; Sousa; *et al.*, 2012). Uma abordagem prospectiva na população do Nepal, por exemplo, observou que pacientes com doença *borderline* no primeiro ano de tratamento, ou com a forma clínica MB, apresentaram maior risco de desenvolver RT1 (Van Brakel *et al.*, 1994).

As manifestações clínicas conhecidas da RT1 são: infiltração de lesões antigas associada ao surgimento de novas lesões, em formas de manchas ou placas infiltradas; eritema; dor e/ou espessamento de nervos periféricos com perda da função sensitivo-motora (**figura 6**) (Opromolla., 2002). Os sinais e sintomas surgem rapidamente e a intervenção terapêutica deve ser imediata para prevenir o desenvolvimento do dano neural permanente, com consequente estabelecimento de incapacidades e deformidades (Rea e Sieling, 1998; Opromolla., 2002; Britton e Lockwood, 2004; Walker e Lockwood, 2008; Lockwood *et al.*, 2012).

**Figura 6** – Foto de paciente com Reação do Tipo 1 com múltiplas pápulas e placas eritematosas com limites pouco precisos.



**Fonte:** Atlas de Hanseníase. 2002.

### 3.1.2. REAÇÃO DO TIPO 2

A RT2 é uma reação inflamatória aguda, sistêmica, que envolve a formação e depósitos de imunocomplexos que circulam pelo sangue periférico (reação do tipo III e *Gell & Coombs*). Este tipo de reação ocorre principalmente em pacientes portadores das formas BL e LL da doença (Britton e Lockwood, 2004; Eickelmann *et al.*, 2010). Inicialmente ocorrem depósitos de imunocomplexos nos tecidos, seguido de ativação do sistema complemento, ativação de macrófagos e células T e aumento dos níveis circulantes de *TNF- $\alpha$*  (Virmond, 2003; Kahawita e Lockwood, 2008; Sampaio *et al.*, 2011). Em um estudo prospectivo de coorte em pacientes indianos, acompanhados por 11 anos, demonstrou-se que os principais fatores de risco para ocorrência desse episódio foram a forma clínica LL e a carga bacilar superior a quatro (Pocaterra *et al.*, 2006).

Os primeiros sinais são observados no primeiro ano após o início da PQT. A RT2 é caracterizada pelo surgimento de lesões eritematosas

generalizadas, nódulos e pápulas acompanhadas de febre (**figura 7**) (Opromolla., 2002). É necessário o controle do processo inflamatório, alívio da dor e desconforto, bloqueio do desenvolvimento e extensão das alterações cutâneas, neurais, oculares e viscerais e a prevenção de novos episódios (Opromolla., 2002; Virmond, 2003; Britton e Lockwood, 2004; Sampaio *et al.*, 2011).

**Figura 7** – Foto de paciente com Reação do Tipo 2 com múltiplas placas eritematosas com centro violáceo.



**Fonte:** Atlas de Hanseníase. 2002.

## 4. GENÉTICA DA HANSENÍASE

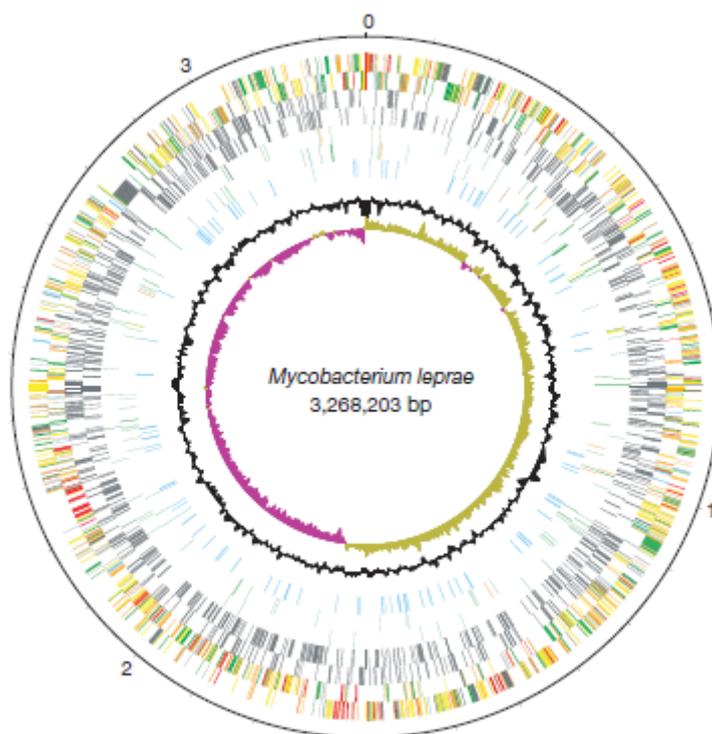
### 4.1. GENÉTICA DO *M. LEPRAE*

A sequência completa do genoma completo do *M. leprae* foi publicada em 2001 (Cole *et al.*, 2001); o genoma contém aproximadamente 1600 genes codificadores de proteínas distribuídos em um total de 3.268.203 pares de bases (pb) e um teor médio de 57,8% G+C. A título de comparação, o genoma do *M. tuberculosis* contém cerca de 4000 genes, 4.411.529 pb e 65,6% G+C. Isto pode explicar o maior tempo de duplicação, e consequentemente a incapacidade do cultivo do bacilo *M. leprae in vitro*. Dos 1600 genes

potencialmente ativos do *M. leprae*, 1439 (89,6%) são comuns ao *M. tuberculosis* (Monot *et al.*, 2009).

O genoma do *M. leprae* (**figura 8**) possui poucas sequências repetitivas, o que indica que este bacilo preservou apenas os genes imprescindíveis para a sua sobrevivência. Cerca de 49,5% do genoma do *M. leprae* contém genes codificadores de proteínas e 27% é ocupado por pseudogenes. O aparecimento de pseudogenes pode indicar uma mudança brusca na evolução adaptativa do bacilo de um modo livre para um parasitismo intracelular (Monot *et al.*, 2009). Os restantes 22,5% do genoma não caracterizam genes ou pseudogenes e podem corresponder a sequências regulatórias ou mesmo restos de genes mutados (Cole *et al.*, 2001).

**Figura 8** – Mapa genômico do *Mycobacterium leprae*, mostrando a posição e orientação dos genes conhecidos, pseudogenes e sequências repetitivas. A escala em Mb está indicada do lado de fora do genoma.



**Fonte:** Cole ST *et. al.* *Massive gene decay in the leprosy bacillus.* 2001.

No contexto da genética de susceptibilidade à hanseníase, uma das principais contribuições do sequenciamento completo do genoma do *M. leprae* foi a observação de que diferentes cepas do patógeno, distribuídas em regiões

geográficas distintas e em diferentes períodos de tempo, apresentaram baixa variabilidade (Monot *et al.*, 2005; Schuenemann *et al.*, 2013). Isso reforça a importância de estudos de fatores de risco genéticos do hospedeiro no controle da susceptibilidade à hanseníase, a fim de permitir um melhor entendimento dos fenótipos e endofenótipos da hanseníase.

#### **4.2. GENÉTICA DA SUSCETIBILIDADE A FENÓTIPOS DA HANSENÍASE**

Vários estudos epidemiológicos já comprovaram que somente a exposição ao *M. leprae* não é o suficiente para o desenvolvimento da doença. A existência de variantes genéticas do hospedeiro exercendo um forte impacto sobre o controle da susceptibilidade à hanseníase é, hoje, amplamente aceita (Mira, 2006; Sousa; *et al.*, 2012).

A investigação da existência de fatores genéticos envolvidos na susceptibilidade humana à hanseníase teve início no século XIX, com os primeiros estudos observacionais que indicaram a presença de um componente familiar de susceptibilidade à doença (Shields *et al.*, 1987). Em 1972, um estudo com 102 pares de gêmeos realizado na Índia revelou maior taxa de concordância para hanseníase *per se* entre gêmeos monozigóticos (60%) quando comparados a gêmeos dizigóticos (20%). Quando avaliados por formas clínicas, 52% dos gêmeos monozigóticos foram concordantes, contra 15% dos gêmeos dizigóticos (Chakravartti, 1973). Outro estudo relatou 59,7% de concordância para hanseníase *per se* em gêmeos monozigóticos quando comparados a 20% em dizigóticos (Ali, 1966). Estes achados indicam a existência de um forte componente genético controlando susceptibilidade do hospedeiro à hanseníase *per se*, bem como seu espectro de manifestações clínicas.

No final da década de setenta, diversos estudos baseados em análises de segregação complexa (ASC) foram realizados, visando à descrição do modelo de herança genética envolvido na transmissão dos fenótipos da hanseníase. Mais recentemente, uma ASC realizada por nosso grupo, após o recrutamento completo da população da Vila Santo Antônio do Prata, Pará

resultou na rejeição do modelo predominantemente ambiental no controle da susceptibilidade à doença (Lazaro *et al.*, 2010). Este estudo indicou a dependência familiar na presença do efeito de um gene principal juntamente com a transmissão de herança co-dominante como modelo genético ideal para explicar o enriquecimento de fatores de risco genético para susceptibilidade à hanseníase *per se* nesta população.

Os conhecimentos adquiridos nas últimas duas décadas permitiram avanços no desenvolvimento de métodos e ferramentas de análise genética, como: (i) estudos de ligação envolvendo regiões genômicas candidatas a fim de localizar genes responsáveis por determinado efeito; (ii) estudos de associação, eficientes na identificação de alelos de risco de genes candidatos e, (iii) mais recentemente, os *scan* genômicos de ligação e associação. O primeiro *scan* genômico de ligação para genes de susceptibilidade à hanseníase encontrou evidências de ligação entre a região cromossômica 10p13 e hanseníase paucibacilar em uma amostra populacional Indiana (Siddiqui *et al.*, 2001). Um estudo subsequente encontrou associação de um *SNP* (do inglês, *Single Nucleotide Polymorphism*) não-sinônimo no éxon 7 do gene *MRC1*, localizado no cromossomo 10p12.33, com hanseníase *per se* e a forma MB em dois grupos populacionais distintos do Vietnã e do Brasil (Alter *et al.*, 2010).

Um segundo *scan* genômico de ligação para genes de susceptibilidade à hanseníase *per se* resultou na primeira identificação, por clonagem de posição, de variantes genéticas envolvidas no controle à susceptibilidade a uma doença infecciosa. A análise de ligação foi realizada em 86 famílias estendidas vietnamitas afetadas por hanseníase e categorizadas entre as formas clínicas PB ou MB. Em uma primeira etapa de análises, foram utilizados 388 marcadores do tipo microssatélites, e foram identificadas 11 regiões cromossômicas que mostraram evidência de ligação com hanseníase *per se*. Uma segunda etapa de análise envolvendo 89 marcadores identificou as regiões 6p21 e 6q25-q27 fortemente ligadas à hanseníase *per se* (Mira *et al.*, 2003). Um estudo de associação subsequente para mapeamento de alta resolução da região de 6,4 mega bases (Mb) do cromossomo 6q25-q27 foi realizado em uma amostra populacional independente de 197 famílias em trios simples (pai, mãe e filho) do Vietnã. Como resultado, 17 *SNPs* foram

encontrados associados à hanseníase *per se* na população em estudo, todos distribuídos na região co-regulatória dos genes *PARK2* e *PACRG* (Mira *et al.*, 2004).

Diversos estudos relatam variantes da região *MHC/HLA* de classe I e II associados à hanseníase *per se* e as suas formas clínicas (Abel e Dessein, 1997; Walker e Lockwood, 2008; Mira *et al.*, 2011), que parecem ser independentemente modificadas por polimorfismos nos genes *TNF* (Roy *et al.*, 1997), *TAP* (Rajalingam *et al.*, 1997) e *LTA* (Mira *et al.*, 2004). Ainda, marcadores de genes não-HLA, tais como *KIR* (19q13) (Franceschi *et al.*, 2008), *SLC11A1* (2q35) (Abel *et al.*, 1998; Alcais *et al.*, 2000), *VDR* (12q13) (Roy *et al.*, 1999), *IL10* (1q31) (Santos *et al.*, 2002; Malhotra *et al.*, 2005), *TLR2* (4q32) (Kang e Chae, 2001), *IL6* (7p21) (Sousa; *et al.*, 2012), *BCHE* (3q26) (Gomes *et al.*, 2012), *IL23R* (1p31) e *RAB32* (6q24) (Zhang *et al.*, 2011), *CUBN* (10p13) e *NEBL* (10p13) (Grant *et al.*, 2014), já foram descritos em ligação e/ou associação com fenótipos da doença.

Mais recentemente, uma primeira varredura genômica de associação em hanseníase (*Genome-Wide Association Study – GWAS*) foi realizada em uma amostra populacional chinesa. Inicialmente, um total de 491.883 SNPs foram genotipados em 706 casos e 1225 controles. Subsequentemente, 93 SNPs com forte evidência de associação foram replicados em três amostras populacionais caso/controle formadas predominantemente por chineses Han. O resultado foi a identificação de 15 SNPs localizados em sete genes – *CCDC122*, *LACC1*, *NOD2*, *TNFSF15*, *HLA-DR* e *RIPK2* – associados com a susceptibilidade à hanseníase (Zhang *et al.*, 2009). Os autores situam estes genes, exceto *LACC1* e *CCDC122*, na mesma via do *PARK2*, demonstrando novamente a importância desses genes no controle da susceptibilidade a hanseníase. Na tentativa de replicar esses achados, Wong e cols. genotiparam os mesmos marcadores em uma amostra populacional proveniente de oeste da África (caso/controle). Apenas as variantes dos genes de função desconhecidas *LACC1* e *CCDC122* foram replicadas (Wong, Hill, *et al.*, 2010). Recentemente, Wong e cols. associaram os genes *TLR1*, *HLA-DRB1* e *HLA-DQA1* com hanseníase em uma amostra populacional Indiana (Wong, Gochhait, *et al.*, 2010). Em seguida, cinco desses genes, *CCDC122*, *LACC1*,

*NOD2*, *HLA-DR* e *RIPK2*, foram replicados em uma amostra populacional vietnamita (Schurr e Gros, 2009; Grant *et al.*, 2012).

#### **4.3. GENÉTICA DOS ESTADOS REACIONAIS DA HANSENÍASE**

A primeira evidência de associação entre os ER e polimorfismos genéticos vieram de estudos envolvendo os genes *Toll-Like Receptors (TLRs)*. Uma investigação envolvendo uma amostra da população nepalesa revelou polimorfismos em ambos *TLR1* e *TLR2* associados com maior risco de RT1 (Misch e Hawn, 2008; Bochud *et al.*, 2009). Um polimorfismo funcional do *TLR1*, que provoca uma substituição de asparagina (N) por serina (S) (N248S), foi encontrado associado com a susceptibilidade aos ER da hanseníase em uma amostra populacional de Bangladesh (Schuring *et al.*, 2009). Interessantemente, um estudo recente detectou associação entre o mesmo polimorfismo N248S e a susceptibilidade à hanseníase em uma amostra da população brasileira (Marques; *et al.*, 2013). Os *TLRs* são proteínas transmembranas que desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória a patógenos microbianos (Bochud *et al.*, 2008; Fava *et al.*, 2012). O *TLR1* está localizado no cromossomo 9q33.1, sua proteína forma um heterodímero com o TLR2 ou TLR6 e são responsáveis pelo reconhecimento de micobactérias: o heterodímero TLR1/TLR2 está envolvido no reconhecimento do *M. leprae* (Krutzik *et al.*, 2003) e é crucial na resposta imune inata contra o patógeno, e TLR1/TLR6 parece estar relacionado a persistência do *M. leprae* nas células de Schwann (Mattos *et al.*, 2011).

Mais recentemente, um estudo prospectivo do nosso grupo em uma amostra da população brasileira resultou em fortes evidências implicando variantes do gene *IL6* com a susceptibilidade à RT2. Após o diagnóstico, os pacientes com hanseníase foram monitorados por pelo menos um ano para a ocorrência de ER. Os pacientes que desenvolveram RT1 ou RT2 dentro do período de estudo foram incluídos no grupo de casos, e pacientes com hanseníase que não desenvolveram reações foram usados para compor o grupo controle. Os casos de RT1 e RT2 foram pareados com controles por

forma clínica da hanseníase e comparadas para as frequências alélicas de marcadores cobrindo fisicamente todo o gene *IL6*. Não foi observada associação entre os marcadores da *IL6* com RT1. No entanto, foram detectados dois sinais independentes de associação com RT2, sendo um deles capturado pelo SNP rs1800795, uma variante com impacto conhecido sobre a expressão de *IL6*. Estes resultados suportam um papel importante da *IL6* no desenvolvimento de RT2 (Sousa; *et al.*, 2012).

Estudos adicionais sobre a genética dos ER têm implicado variantes do *VDR* e *NOD2* como fatores de risco para a ocorrência de RT1 e RT2, respectivamente (Berrington *et al.*, 2010; Sapkota *et al.*, 2010). Finalmente, um estudo em uma amostra brasileira demonstrou uma associação entre um *SNP* de *SCL11A1* com ER (Teixeira *et al.*, 2010). Estes resultados ainda necessitam ser replicados.

## **5. DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE**

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico; entretanto, alguns testes laboratoriais, como a baciloscopia e o exame histopatológico de biópsia de lesão de pele, podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico. A anamnese deve incluir a palpação dos nervos periféricos juntamente com a avaliação sensorial e motora (Jacobson e Krahenbuhl, 1999; Ministério Da Saúde, 2008). Em regiões hiperendêmicas que não dispõem de recursos laboratoriais, para fins de tratamento, conta-se o número de lesões cutâneas. Os casos com até cinco lesões são considerados PB, e aqueles que apresentam número de lesões superior são classificados como MB (World Health Organization, 1998).

Atualmente não existe nenhum teste laboratorial sensível e específico para o diagnóstico da infecção assintomática pelo *M. leprae* ou para prever a progressão para hanseníase entre indivíduos expostos. A hanseníase, se não diagnosticada e tratada no início, pode vir a evoluir para diferentes tipos e graus de incapacidades. As incapacidades podem ser consideradas como alterações fisiológicas ou anatômicas que impedem ou dificultam, de modo

permanente ou temporário, uma pessoa de desenvolver suas atividades diárias, até mesmo afetando sua convivência em um ambiente social. As incapacidades primárias observadas nos pacientes portadores da hanseníase se devem ao processo inflamatório do organismo na tentativa de destruir o bacilo diretamente ou as células por ele parasitadas (Nardi, Ikehara, *et al.*, 2012). A neurite derivada da hanseníase pode levar ao comprometimento funcional dos nervos periféricos, a principal causa das limitações físicas associadas à doença: a condição é comum e, muitas vezes, irreversível. A neuropatia afeta fibras sensitivas, autonômicas e motoras, levando a limitações funcionais de face, membros superiores e inferiores, principalmente (Nardi, Ikehara, *et al.*, 2012; Nardi, Paschoal Vdel, *et al.*, 2012).

### 5.1. REAÇÃO DE MITSUDA

Um dos primeiros testes a ser implementado para auxílio no diagnóstico e/ou classificação da hanseníase foi o teste intradérmico da Reação de Mitsuda (Ridley e Jopling, 1966); É indicado para auxiliar na classificação do paciente com hanseníase neural pura e quando houver dúvida em relação ao diagnóstico, à classificação clínica, aos resultados sorológicos e histológicos. Consiste na inoculação intradérmica de preparado contendo antígenos bacilares (lepromina), diluídos em solução salina fenicada. O substrato dessa suspensão, normalmente, é obtido a partir de lesões ricas em bacilos (hansenomas). O surgimento de pápula, após quatro semanas (28 dias), indica positividade, os resultados são expressos de acordo com a dimensão da lesão que se forma: zero – ausência de reação (negativo); 1 a 3 milímetros – duvidoso; 4 ou mais milímetros – positivo (**tabela 1**) (Schenberg, 1998; Talhari; *et al.*, 2015). No entanto, hoje este teste encontra-se em desuso.

**Tabela 1 – Resultados do Teste de Mitsuda**

Forma Clínica	Resultado
TT	Positivo, às vezes, com lesão papulonecrótica
BT	Em geral, positivos
BB e BL	Negativos
LL	Negativo
I	Positivo ou negativo; geralmente negativo na fase inicial

**Abreviações:** TT: Tuberculóide-Tuberculóide; BT: *Borderline-Tuberculóide*; BB: *Borderline-Borderline*; BL: *Borderline-Lepromatoso*; LL: *Lepromatoso-Lepromatoso*; I: Indeterminada

O teste de Mitsuda não serve para diagnosticar hanseníase. É importante para avaliar o grau de defesa do indivíduo contra o *M. leprae*, tendo, portanto, valor prognóstico. Assim, a positividade do teste é proporcional à resistência do paciente (Schenberg, 1998; Talhari; *et al.*, 2015).

## 5.2. BACILOSCOPIA

O exame baciloscópico de esfregaços cutâneos (linfa coletada dos lóbulos auriculares, cotovelos ou da própria lesão) é um procedimento laboratorial e de baixo custo que consiste na identificação de bacilos álcool ácido resistentes (BAAR). A coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen e a avaliação da carga bacilar é expressa como índice baciloscópico (IB), que reflete o número de bacilos por campo microscópico, que varia de 0 a 6, como proposto por Ridley e Jopling (**tabela 2**). A correlação entre baciloscopia e a clínica é de fundamental importância para o diagnóstico da hanseníase. Na forma TT, a baciloscopia é geralmente negativa (IB = 0); por sua vez, apresenta-se fortemente positiva na forma LL (IB = 6+), e apresenta valores variáveis nas formas BT, BB e BL. Na forma Indeterminada, os bacilos estão ausentes ou muito escassos (Ridley e Jopling, 1966; Ministerio Da Saúde, 2008; Clapasson e Canata, 2012).

**Tabela 2 – Índice Baciloscópio para 100 Campos Microscópicos**

<b>IB</b>	<b>Leitura</b>
0	Ausência de BAAR em 100 Campos Microscópicos
1+	1 – 10 BAAR em 100 Campos Microscópicos
2+	10 – 100 BAAR em 100 Campos Microscópicos
3+	100 – 1.000 BAAR em 100 Campos Microscópicos
4+	1.000 – 10.000 BAAR em 100 Campos Microscópicos
5+	10.000 – 100.000 BAAR em 100 Campos Microscópicos
6+	> 100.000 BAAR em 100 Campos Microscópicos

**Abreviações:** IB: Índice Baciloscópio; BAAR: Bacilo Álcool Ácido Resistente

A leitura da lâmina deve limitar cada esfregaço com lápis dermatográfico, circulando cada esfregaço existente da lâmina, ou passando um traço entre um esfregaço e outro, para não se correr o risco de estar examinando o esfregaço seguinte achando que ainda está no mesmo. Na seleção de campos para examinar, evitar os que contenham muitas hemácias e incluir as áreas com muitos macrófagos. É de fundamental importância a movimentação correta e bem orientada da objetiva ao longo do esfregaço (Talhari; *et al.*, 2015).

Os bacilos são contados em cada campo microscópico, incluindo bacilos isolados, bacilos em pequenos grupos, que possam ser individualizados, e as globias. Os bacilos de uma globia não podem ser estimados. Uma globia de grande tamanho contém em média, 100 bacilos; uma de tamanho médio, em torno de 60 bacilos; e uma globia pequena, aproximadamente 30 bacilos. Na prática, quase todos os esfregaços com globias têm numerosos bacilos isolados, que poderão ser adequadamente contados (Talhari; *et al.*, 2015).

Em esfregaço positivo para *M. leprae*, o bacilo pode apresentar-se em formas isoladas ou agrupadas. De acordo com a morfologia, podem ser:

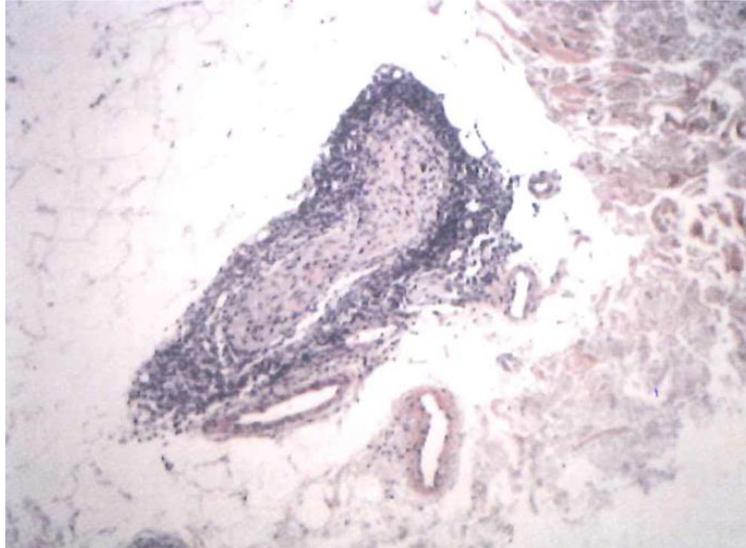
- Íntegros: após coloração, mostram-se totalmente corados em vermelho, não apresentando falhas de coloração em sua parede celular;
- Fragmentados: apresentam pequenas falhas em sua parede celular. Após coloração, somente as partes do corpo do bacilo que possuem parede celular se coram em vermelho;

- Granulosos: são bacilos com grandes falhas em sua parede celular. Às vezes, após a coloração, observam-se apenas pequenos e poucos pontos corados em vermelho;
- Aglomerados: dispõem-se muito próximos uns aos outros, formando pequenas ou grandes cadeias;
- Globias: são estruturas formadas a partir de uma substância incolor que se dispõe entre os bacilos, unindo-os de forma arranjada e organizada (gleia). A luz eminente da fonte do microscópio não atravessa por entre as mesmas, porque não há espaço livre entre os bacilos.

### 5.3. HISTOPATOLOGIA

O exame histopatológico de biópsia de lesão de pele é um importante exame complementar no diagnóstico da hanseníase, principalmente nos casos em que a baciloscopia é negativa ou não é disponível. A correlação clínico-histológica é fundamental para o diagnóstico final. Baseia-se na análise microscópica de fragmentos de pele da área suspeita com o tecido celular subcutâneo, colhidos cirurgicamente corados por hematoxilina-eosina, visando identificar presença de granulomas de células epitelióides, danos neurais, infiltrados celulares e espessamento de tecidos (**figura 9**). A amostra não deve ser muito pressionada no momento da retirada, para se evitar artefatos técnicos de esmagamento tecidual; logo após a coleta, deve ser fixada em formol tamponado a 10% (Ridley e Jopling, 1966; Talhari; *et al.*, 2015).

**Figura 9** – Infiltrado de linfócitos e histiócitos, acometendo o perineuro e o filete nervoso. Mesmo sem a presença de bacilos, há compatibilidade com o diagnóstico de hanseníase.



**Fonte:** Hanseníase, 2015.

Na solicitação do exame, devem constar sempre os dados do paciente, o resumo da história e hipóteses clínicas, o local da retirada da lesão e o resultado de outros exames complementares como, por exemplo, a baciloscopia. A imunohistoquímica, também, pode auxiliar na identificação dos bacilos; é indicada nas lesões cutâneas e em nervos com poucos bacilos (Talhari; *et al.*, 2015).

Na avaliação histológica da hanseníase, é necessário identificar as células presentes no infiltrado inflamatório dérmico e hipodérmico – linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e histiócitos epitelióides e multinucleados e a arquitetura do infiltrado, isto é, o modo como essas células se dispõem na derme e no tecido subcutâneo. Pode haver diversos padrões de infiltrado: perivascular superficial; perivascular superficial e profundo, com ou sem comprometimento de anexos; nodular; difuso e, raramente, intersticial e liquenoide (Talhari; *et al.*, 2015).

Na hanseníase indeterminada, observa-se infiltrado inflamatório, com predomínio de linfócitos e, às vezes, histiócitos, em torno de vasos superficiais e profundos, podendo acometer os anexos cutâneos, em especial os filetes neurais. A presença do *M. leprae* é necessária para o diagnóstico final, mas a apresentação das características histológicas descritas anteriormente, mesmo sem bacilos, possibilita a emissão do laudo de compatibilidade, que deve ser

correlacionado clinicamente. A presença de células epitelióides é indicativo de evolução para a forma clínica TT, já a presença de muitos bacilos significa provável evolução para o pólo LL (Ridley e Jopling, 1966; Talhari; *et al.*, 2015).

Os granulomas na forma TT representam o grau máximo de resposta imunológica aos bacilos sendo bem desenvolvidos. São constituídos de células epitelióides bem diferenciadas, com ou sem células gigantes de Langhans e circundados por uma zona de infiltração linfocitária densa. A pesquisa de bacilos é quase sempre negativa, porém a distribuição do infiltrado nos anexos subcutâneos e nos filetes nervosos possibilita o diagnóstico de compatibilidade com hanseníase; o diagnóstico final deve ser correlacionado com o quadro clínico (Ridley e Jopling, 1966; Talhari; *et al.*, 2015).

A distinção entre os *borderlines* baseia-se na indiferenciação progressiva dos macrófagos, diminuição do número de linfócitos e aumento do número de bacilos (Ridley e Jopling, 1966). Na forma BT os granulomas não tocam a epiderme (existe uma faixa de colágeno preservado na derme papilar, separando o infiltrado inflamatório da epiderme, denominado faixa de Unna). Há uma menor quantidade de linfócitos, dispendo-se difusamente no granuloma; também há menor número de células de Langhans. Nesses casos, podem não ser encontrados bacilos ou serem identificados em pequeno número (Talhari; *et al.*, 2015).

Na forma BB, os achados são semelhantes aos BT, porém, há menor quantidade de linfócitos, ausência de células gigantes multinucleadas e presença de granulomas malformados. Sempre há presença de bacilos, isolados ou em pequenos agrupamentos. Nas formas BL e LL, o infiltrado inflamatório caracteriza-se pelo predomínio de histiócitos espumosos ou vacuolizados, com grande quantidade de bacilos, isolados ou agrupados em globias. Esses bacilos podem ser vistos também nos filetes nervosos, no endotélio e na parede de vasos, na bainha e no músculo eretor do pelo. Nesses locais, os bacilos parecem ficar protegidos da ação efetiva do sistema imune do hospedeiro e podem ser responsáveis por recidivas da doença. Na forma BL, o infiltrado tende a ser mais nodular e se observam pequenos grupos de células de aparência epitelióide entre os histiócitos espumosos e linfócitos (Talhari; *et al.*, 2015).

Já nos pacientes LL, o processo inflamatório é mais difuso, ocupando toda a extensão da derme e, por vezes, o tecido celular subcutâneo. O granuloma é composto de histiócitos que mostram um grau variável de alteração gordurosa, com a produção de células espumosas e, eventualmente, com globias. Antes da polarização bem definida o granuloma é composto de macrófagos. Os linfócitos são geralmente escassos; se presentes apresentam distribuição difusa. Os nervos podem apresentar algum dano estrutural, mas não se observa infiltração neural ou perineural. Os BAAR são tipicamente 5+ (Ridley e Jopling, 1966; Talhari; *et al.*, 2015).

Na RT1, observam-se vasodilatação e edema, dissociando as células dos granulomas. Quando ocorre edema intracelular, as células epitelióides mostram espaços claros no citoplasma, que podem ser confundidos com vacúolos. A ausência de bacilos possibilita o diagnóstico diferencial com as formas MB. Na forma BL, a RT1 induz o aparecimento de células epitelióides, de permissão aos histiócitos espumosos ou vacuolizados. Na RT2, o infiltrado é constituído por linfócitos, histiócitos espumosos e neutrófilos, que podem estar fragmentados (leucocitoplasia). Há relativo aumento dos linfócitos T-CD4+, quando comparados com a forma LL não reacional, o que parece ser conseqüente à diminuição absoluta do número de linfócitos T-CD8+, que predominam na forma LL (Talhari; *et al.*, 2015).

#### **5.4. SOROLOGIA**

Nos últimos anos, a personalização da medicina, a minituarização e a individualização dos testes diagnósticos têm promovido uma mudança importante no atendimento e acompanhamento de pacientes com doenças infecciosas. Entretanto, a hanseníase ainda experimenta grandes desafios para o diagnóstico sensível e específico. Primeiramente, a impossibilidade de cultura *in vitro* do *M. leprae* colocou-se um grande obstáculo ao desenvolvimento de métodos diagnósticos microbiológicos ou sorológicos da doença (Talhari; *et al.*, 2015).

Imunoensaios para detecção de anticorpos IgM anti-glicolípido fenólico-I (PGL-I) (Bührer-Sékula, 2008), e o método de reação em cadeia da polimerase (PCR), podem ser empregados como ensaios alternativos de diagnóstico. A detecção do anticorpo anti-PGL-I, um antígeno imunodominante do *M. leprae*, representa o teste mais bem padronizado e avaliado na hanseníase. O teste é realizado através da análise do soro do paciente, geralmente pela técnica de ELISA (do inglês, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), e o nível detectado de reatividade anti-PGL-I correlaciona-se com a carga bacilar (Klatser *et al.*, 1989; Bührer-Sekula *et al.*, 2003). Entretanto, a sorologia anti-PGL-I tem limitado valor diagnóstico para hanseníase PB, dado que esses pacientes apresentam resposta imune celular, ao invés de resposta imune humoral, o que significa que os pacientes PB, em sua maioria, apresentam resultados negativos, apenas 20 a 30% são positivos, enquanto, os pacientes MB são soro-positivos (Agis *et al.*, 1988; Cartel *et al.*, 1990; Bührer-Sekula *et al.*, 2003; Talhari; *et al.*, 2015).

Apesar de o teste apresentar uma baixa sensibilidade e alta especificidade, os dados sorológicos devem ser usados juntamente com outros testes laboratoriais e/ou parâmetros clínicos, para aprimorar a precisão do resultado e assim orientar decisões terapêuticas, fornecendo melhor especificidade que a simples contagem do número de lesões. Testes rápidos para detecção de anticorpos anti-PGL-I vem sendo propostos (Bührer-Sekula *et al.*, 2003), no entanto, estes precisam ser validados para possível implementação laboratorial em larga escala. Portanto, a utilização do teste PGL-I na vigilância de contatos é um suporte que, quando possível, deveria ser incluído na rotina, porque quando o indivíduo for positivo é necessário um acompanhamento mais próximo, visando o diagnóstico precoce (Talhari; *et al.*, 2015).

## **5.5. PCR**

A alta especificidade e sensibilidade da técnica de PCR conferem a possibilidade de utilização em quase todos os tipos de amostras clínicas,

incluindo linfa, sangue, bulbos capilares, secreção nasal, concha nasal inferior, lesão do nervo e lesão ocular. A recente introdução da metodologia de PCR como ferramenta de diagnóstico laboratorial da hanseníase, propiciou a detecção rápida e sensível do *M. leprae* a partir de amostras de *swab* nasais (Torres *et al.*, 2003), biópsia de pele (De Wit *et al.*, 1991) e sangue periférico (Reis *et al.*, 2014). A PCR baseada em transcrito reverso do RNA ribossomal do *M. leprae* foi proposta para o diagnóstico da hanseníase e para a determinação da viabilidade do bacilo (Phetsuksiri *et al.*, 2006). A técnica apresenta 100% de especificidade e 90% de sensibilidade em pacientes com a forma MB da doença; nos PB, a sensibilidade oscila entre 34% a 80% (Scollard *et al.*, 2006). Até o momento, a PCR não teve impacto na rotina diagnóstica uma vez que representa uma técnica que depende de equipamento especializado, com custo relativamente alto. Nos próximos anos, a associação entre a clínica e dados de PCR e outros exames laboratoriais disponíveis pode ter grande utilidade na elucidação dos casos de hanseníase de difícil diagnóstico clínico.

## **6. TRATAMENTO DA HANSENÍASE E ESTADOS REACIONAIS**

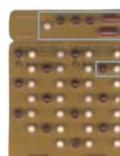
A busca de tratamento efetivo para a cura da hanseníase exigiu grandes investimentos, principalmente no século passado. Na década de 50, o tratamento era feito por monoterapia baseada no antibiótico dapsona-DDS (sulfona / di-amino-diferil-sulfona), sendo este o tratamento padrão para os pacientes MB e PB. No entanto, esta estratégia resultou no aparecimento de cepas de *M. leprae* resistentes à DDS em algumas regiões, chegando a 40 – 70% dos novos casos diagnosticados (World Health Organization, 1977). Na década de 70, a rifampicina, muito eficaz no combate ao *M. leprae*, passou a ser utilizada como monoterapia no tratamento da hanseníase. No entanto, em 1976, foram relatados os primeiros casos de resistência a rifampicina (Jacobson e Hastings, 1976). Sendo assim, a partir de 1981, a OMS passou a recomendar o uso da PQT para o tratamento efetivo da hanseníase.

A PQT é composta pelos medicamentos dapsona-DDS, clofazimina e rifampicina, e a combinação destes é adaptada para a forma clínica apresentada pelo paciente (World Health Organization, 1994). A DDS é uma droga essencialmente bacteriostática; em muitos países, tem se observado de maneira crescente o aparecimento de resistência do *M. leprae* a esse fármaco. A clofazimina possui ação bacteriostática e antiinflamatória, e a rifampicina possui um efeito bactericida (Opromolla *et al.*, 1996).

Desde 1995, a PQT é disponibilizada global e gratuitamente para todos os pacientes com hanseníase. Pacientes PB devem ser tratados com dapsona e rifampicina por 6 meses; pacientes do grupo MB devem ser tratados com dapsona, rifampicina e clofazimina por 12 meses (para uso pediátrico, as doses são ajustadas), conforme resumido na **figura 10** (World Health Organization, 2014).

**Figura 10 – Esquema de tratamento da PQT para hanseníase.**

Cada blister contém medicação para 4 semanas de tratamento.

 <p>Blister para PB adultos</p>	<p><b>Tratamento PB para adultos:</b></p> <p><b>Uma vez ao mês:</b> Dia 1            - 2 cápsulas de rifampicina (300 mg X 2)            - 1 comprimido de dapsona (100 mg)</p> <p><b>Uma vez ao dia:</b> Dias 2-28            - 1 comprimido de dapsona (100 mg)</p> <p><b>Tratamento completo:</b> 6 blisters</p>	 <p>Blister para PB crianças</p>	<p><b>Tratamento PB para crianças (10 a 14 anos)</b></p> <p><b>Uma vez ao mês:</b> Dia 1            - 2 cápsulas de rifampicina (300 mg + 150 mg)            - 1 comprimido de dapsona (50 mg)</p> <p><b>Uma vez ao dia:</b> Dias 2-28            - 1 comprimido de dapsona (50 mg)</p> <p><b>Tratamento completo:</b> 6 blisters</p> <p>Para crianças com menos de 10 anos as doses devem ser ajustadas de acordo com o peso corpóreo.</p>
 <p>Blister para MB adultos</p>	<p><b>Tratamento MB para adultos:</b></p> <p><b>Uma vez ao mês:</b> Dia 1            - 2 cápsulas de rifampicina (300 mg X 2)            - 3 cápsulas de clofazimina (100mg X 3)            - 1 comprimido de dapsona (100 mg)</p> <p><b>Uma vez ao dia:</b> Dias 2-28            - 1 cápsula de clofazimina (50 mg)            - 1 comprimido de dapsona (100 mg)</p> <p><b>Tratamento completo:</b> 12 blisters</p>	 <p>Blister para MB crianças</p>	<p><b>Tratamento MB para crianças (10 a 14 anos)</b></p> <p><b>Uma vez ao mês:</b> Dia 1            - 2 cápsulas de rifampicina (300 mg + 150 mg)            - 3 cápsulas de clofazimina (50 mg X 3)            - 1 comprimido de dapsona (50 mg)</p> <p><b>Uma vez ao dia:</b> Dias 2-28            - 1 cápsula de clofazimina dias intercalados (50 mg)            - 1 comprimido de dapsona (50 mg)</p> <p><b>Tratamento completo:</b> 12 blisters</p> <p>Para crianças com menos de 10 anos as doses devem ser ajustadas de acordo com o peso corpóreo.</p>

**Fonte:** Adaptado de *World Health Organization – MDT Regiments*. 2014.

A etionamida e protionamida já foram consideradas drogas de primeira linha no tratamento da hanseníase e participavam de esquema alternativo para a PQT preconizada pela OMS. Contudo, devido a sua toxicidade, principalmente quando associadas à rifampicina, o seu uso não é mais recomendado (Opromolla *et al.*, 1996).

A OMS recomenda o uso de corticóides no tratamento do RT1 e da talidomida para o tratamento do RT2. Quando os quadros são tardios em

relação ao término da PQT, o diagnóstico é mais difícil, devido à necessidade de diferenciação com os quadros de recidiva. O retardo no diagnóstico diferencial entre recidiva e reação hansênica pode levar ao atraso na decisão da conduta terapêutica, o que contraria o atendimento das necessidades dos pacientes por intervenções rápidas (Teixeira; *et al.*, 2010).

O medicamento mais efetivo contra a RT1 é a prednisona, 30-40mg/dia, com uma redução gradativa de 5mg a cada duas semanas com a melhora do paciente. O tratamento é prolongado (duração média de 3-6 meses), com o objetivo de controlar a inflamação aguda, diminuindo os danos neurais e a dor. Apesar do tratamento adequado, cerca de 40% dos pacientes com RT1 não se recuperam completamente, desenvolvendo algum dano neural permanente.

Já na RT2, o tratamento é realizado à base de prednisona, podendo ser associado à talidomida. A dose inicial da prednisona é de 40-60 mg/dia em casos de RT2 leves a moderados. Em casos de RT2 moderados a graves, 300-400 mg/dia de talidomida pode ser associada ao corticóide. A talidomida possui como mecanismo de ação o controle da inflamação sistêmica através da ação inibitória sobre o *TNF- $\alpha$*  (Opromolla *et al.*, 1996). O protocolo de tratamento dos ER resumido se encontra na **tabela 3**.

**Tabela 3 – Tratamento dos Estados Reacionais da Hanseníase**

ESTADO REACIONAL (ER)	DROGA	DOSE	OBJETIVO	DURAÇÃO DO TRATAMENTO / MESES
REAÇÃO DO TIPO 1 (RT1)	Prednisona	30 – 40 mg/dia	Controlar a inflamação aguda; Diminuir os danos neurais e as dores do paciente.	3 – 6
REAÇÃO DO TIPO 2 (RT2)	Prednisona Talidomida	40 – 60 mg/dia 300 – 400 mg/dia	Controle da inflamação sistêmica através da ação inibitória sobre o <i>TNF-<math>\alpha</math></i>	6

## 7. CONCLUSÃO

A hanseníase e seus ER são desencadeados por múltiplos fatores, dentre eles: contato com o agente etiológico; fatores ambientais; fatores socioeconômicos; hábitos de higiene pessoal e características individuais do hospedeiro e do patógeno. A influência específica de cada um desses fatores no desenvolvimento da doença e nas suas manifestações clínicas ainda não foi completamente elucidada.

Com o avanço dos estudos em genética epidemiológica molecular, já foi comprovado o papel fundamental que tem o perfil genético do hospedeiro e do parasita na suscetibilidade a doenças infecciosas em geral. Em se tratando da hanseníase, o genoma do *M. leprae* é altamente conservado, o que reduz a influência desse fator. Já a variabilidade genética do hospedeiro é notoriamente importante como fator de controle de susceptibilidade. No caso dos ER, a contribuição de fatores genéticos do hospedeiro ainda é uma área pouco investigada, e os primeiros estudos são de publicação recente.

O principal desafio relacionado à hanseníase é o de promover o acesso da população ao diagnóstico precoce e tratamento oportuno no âmbito da atenção primária da saúde, bem como a adoção de medidas coletivas e estratégicas recomendadas para a eliminação desses agravos enquanto problema de saúde pública. Nesse sentido, é primordial fortalecer e ampliar as ações de busca ativa de casos como estratégia de atuação integrada dos programas de vigilância e controle da doença. A busca ativa de casos da hanseníase será o instrumento de ação integrada, no âmbito da atenção primária de saúde, que potencializará a ampliação do diagnóstico precoce, tratamento oportuno e demais medidas de vigilância, controle e reabilitação necessárias.

O diagnóstico da hanseníase é realizado através da análise clínica e laboratorial acompanhado do estudo do histórico de vida social, econômica e sanitária do paciente sintomático ou assintomático. O complemento de diversas formas de diagnóstico determina a condução do tratamento e controle da doença. Apesar do relativo baixo custo e relevância epidemiológica dos testes sorológicos, a maior sensibilidade da técnica de PCR faz com que ela seja uma

ferramenta de maior precisão como suporte laboratorial no diagnóstico da hanseníase.

Mesmo com todos esses avanços relativos à biologia do patógeno, não há testes diagnósticos considerados padrão-ouro para hanseníase. Isso se deve a algumas características da história natural da doença, bem como ao padrão espectral observado nas suas formas clínicas. O diagnóstico laboratorial é desafiador, visto que não existem marcadores do hospedeiro ou do patógeno que delimitem os estágios: exposição, infecção latente e doença ativa. Ainda, a complexidade em se produzir um bom método de diagnóstico se deve ao próprio estágio “doença”, onde pacientes exibem uma diversidade da resposta imune celular que varia entre indivíduos, com forte resposta imune celular à completa ausência de resposta à micobactéria.

Atualmente, o grande desafio é desenvolver testes personalizados individuais para exames ambulatoriais ou levar o teste à casa do paciente ou do caso suspeito (contatos domiciliares, por exemplo). Métodos personalizados para análises moleculares ou imunológicas podem estar na rotina do diagnóstico da hanseníase brevemente, tornando o diagnóstico mais rápido e preciso auxiliando na eliminação definitiva da hanseníase.

## REFERÊNCIAS

ABEL, L.; DESSEIN, A. J. The impact of host genetics on susceptibility to human infectious diseases. **Curr Opin Immunol**, v. 9, n. 4, p. 509-16, Aug 1997.

ABEL, L. et al. Susceptibility to leprosy is linked to the human NRAMP1 gene. **J Infect Dis**, v. 177, n. 1, p. 133-45, Jan 1998.

AGIS, F. et al. Use of anti-M. leprae phenolic glycolipid-I antibody detection for early diagnosis and prognosis of leprosy. **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association**, v. 56, n. 527-35, 1988.

ALCAIS, A. et al. Granulomatous reaction to intradermal injection of lepromin (Mitsuda reaction) is linked to the human NRAMP1 gene in Vietnamese leprosy sibships. **J Infect Dis**, v. 181, n. 1, p. 302-8, Jan 2000.

ALI, P. M. Genetic influence in leprosy. **Indian J Public Health**, v. 10, n. 4, p. 145-57, Oct 1966.

ALTER, A. et al. Genetic and functional analysis of common MRC1 exon 7 polymorphisms in leprosy susceptibility. **Hum Genet**, v. 127, n. 3, p. 337-48, Mar 2010.

ALTER, A. et al. Leprosy as a genetic disease. **Mamm Genome**, v. 22, n. 1-2, p. 19-31, Feb 2011.

BERRINGTON, W. R. et al. Common polymorphisms in the NOD2 gene region are associated with leprosy and its reactive states. **J Infect Dis**, v. 201, n. 9, p. 1422-35, May 1 2010.

BOCHUD, P. Y. et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) polymorphisms are associated with reversal reaction in leprosy. **J Infect Dis**, v. 197, n. 2, p. 253-61, Jan 15 2008.

BOCHUD, P. Y. et al. Polymorphisms in Toll-like receptor 4 (TLR4) are associated with protection against leprosy. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 28, n. 9, p. 1055-65, Sep 2009.

BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. Leprosy. **Lancet**, v. 363, n. 9416, p. 1209-19, Apr 10 2004.

BÜHRER-SÉKULA, S. Sorologia PGL-1 na Hanseníase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, p. 3-5, 2008.

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

CARTEL, J. L. et al. Assessment of anti-phenolic glycolipid-I IgM levels using an ELISA for detection of *M. leprae* infection in populations of the South Pacific Islands. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 58, n. 3, p. 512-7, Sep 1990.

CHAKRAVARTTI, M. R., F. VOGEL. Topics in Human Genetics - A Twin Study on Leprosy **Georg Thieme Publishers Stuttgart**, p. 2-29, 1973.

CLAPASSON, A.; CANATA, S. Laboratory Investigations. **Leprosy: A Practical Guide**, 2012.

COLE, S. T. et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. **Nature**, v. 409, n. 6823, p. 1007-11, Feb 22 2001.

DE WIT, M. Y. et al. Application of a polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae* in skin tissues. **J Clin Microbiol**, v. 29, n. 5, p. 906-10, May 1991.

EICKELMANN, M. et al. Erythema leprosum--after treatment of Lepromatous Leprosy. **J Dtsch Dermatol Ges**, v. 8, n. 6, p. 450-3, Jun 2010.

FAVA, V. et al. Genetics of leprosy reactions: an overview. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 107 Suppl 1, p. 132-42, Dec 2012.

FRANCESCHI, D. S. et al. Association between killer-cell immunoglobulin-like receptor genotypes and leprosy in Brazil. **Tissue Antigens**, v. 72, n. 5, p. 478-82, Nov 2008.

GOMES, H. J. et al. Investigation of Association between Susceptibility to Leprosy and SNPs inside and near the BCHE Gene of Butyrylcholinesterase. **J Trop Med**, v. 2012, p. 184819, 2012.

GRANT, A. V. et al. Crohn's disease susceptibility genes are associated with leprosy in the Vietnamese population. **J Infect Dis**, v. 206, n. 11, p. 1763-7, Dec 1 2012.

GRANT, A. V. et al. CUBN and NEBL common variants in the chromosome 10p13 linkage region are associated with multibacillary leprosy in Vietnam. **Hum Genet**, v. 133, n. 7, p. 883-93, Jul 2014.

JACOBSON, R. R.; HASTINGS, R. C. Rifampin-resistant leprosy. **Lancet**, v. 2, n. 7998, p. 1304-5, Dec 11 1976.

JACOBSON, R. R.; KRAHENBUHL, J. L. Leprosy. **Lancet**, v. 353, n. 9153, p. 655-60, Feb 20 1999.

KAHAWITA, I. P.; LOCKWOOD, D. N. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 102, n. 4, p. 329-37, Apr 2008.

KANG, T. J.; CHAE, G. T. Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. **FEMS Immunol Med Microbiol**, v. 31, n. 1, p. 53-8, Jul 2001.

KLATSER, P. R. et al. Evaluation of Mycobacterium leprae antigens in the monitoring of a dapson-based chemotherapy of previously untreated lepromatous patients in Cebu, Philippines. **Lepr Rev**, v. 60, n. 3, p. 178-86, Sep 1989.

KRUTZIK, S. R. et al. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. **Nat Med**, v. 9, n. 5, p. 525-32, May 2003.

KUMAR, B.; DOGRA, S.; KAUR, I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 72, n. 2, p. 125-33, Jun 2004.

LAZARO, F. P. et al. A major gene controls leprosy susceptibility in a hyperendemic isolated population from north of Brazil. **J Infect Dis**, v. 201, n. 10, p. 1598-605, May 15 2010.

LOCKWOOD, D. N. et al. Comparing the clinical and histological diagnosis of leprosy and leprosy reactions in the INFIR cohort of Indian patients with multibacillary leprosy. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 6, p. e1702, 2012.

MALHOTRA, D. et al. IL-10 promoter single nucleotide polymorphisms are significantly associated with resistance to leprosy. **Hum Genet**, v. 118, n. 2, p. 295-300, Nov 2005.

MARQUES, C. D. S. et al. Toll-like receptor 1 N248S single-nucleotide polymorphism is associated with leprosy risk and regulates immune activation during mycobacterial infection. **J Infect Dis**, v. 208, n. 1, p. 120-9, Jul 2013.

MATTOS, K. A. et al. TLR6-driven lipid droplets in Mycobacterium leprae-infected Schwann cells: immunoinflammatory platforms associated with bacterial persistence. **J Immunol**, v. 187, n. 5, p. 2548-58, Sep 1 2011.

MINISTERIO DA SAÚDE. Hanseníase: Prevenção, Tratamento e Reabilitação. v. 2a Edição, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em Nível Municipal. 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hanseníase: Prevenção, Tratamento e Reabilitação. v. 2a Edição, 2008.

\_\_\_\_\_. Situação Epidemiológica da Hanseníase no Brasil - Análise de Indicadores Seleccionados na Última Década e Desafios para Eliminação. v. 44, 2013.

MIRA, M. T. Genetic host resistance and susceptibility to leprosy. **Microbes Infect**, v. 8, n. 4, p. 1124-31, Apr 2006.

MIRA, M. T. et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. **Nature**, v. 427, n. 6975, p. 636-40, Feb 12 2004.

MIRA, M. T. et al. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. **Nat Genet**, v. 33, n. 3, p. 412-5, Mar 2003.

MIRA, M. T. et al. Host genetics and susceptibility to leprosy. **Salud I Ciencia**, v. 18, n. 2, p. 138-141, Mar 2011.

MISCH, E. A. et al. Leprosy and the human genome. **Microbiol Mol Biol Rev**, v. 74, n. 4, p. 589-620, Dec 2010.

MISCH, E. A.; HAWN, T. R. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease. **Clin Sci (Lond)**, v. 114, n. 5, p. 347-60, Mar 2008.

MONOT, M. et al. On the origin of leprosy. **Science**, v. 308, n. 5724, p. 1040-2, May 13 2005.

MONOT, M. et al. Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. **Nat Genet**, v. 41, n. 12, p. 1282-9, Dec 2009.

NARDI, S. M. et al. Characterization of the profession/occupation of individuals affected by leprosy and the relationship with limitations in professional activities. **Indian J Lepr**, v. 84, n. 1, p. 1-8, Jan-Mar 2012.

NARDI, S. M. et al. [Leprosy-related disabilities after release from multidrug treatment: prevalence and spatial distribution]. **Rev Saude Publica**, v. 46, n. 6, p. 969-77, Dec 2012.

OPROMOLLA, D. V.; MARZLIAK, M. L.; NOGUEIRA, W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 64, n. 2, p. 97-104, Jun 1996.

OPROMOLLA., D. V. A. Atlas de Hanseníase. **Bauru: Instituto Lauro de Souza Lima**, p. 80, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Estratégia global para aliviar a carga da hanseníase e manter as atividades de controle da hanseníase. 2005.

PHETSUKSIRI, B. et al. A simplified reverse transcriptase PCR for rapid detection of *Mycobacterium leprae* in skin specimens. **FEMS Immunol Med Microbiol**, v. 48, n. 3, p. 319-28, Dec 2006.

POCATERRA, L. et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. **Am J Trop Med Hyg**, v. 74, n. 5, p. 868-79, May 2006.

RAJALINGAM, R.; SINGAL, D. P.; MEHRA, N. K. Transporter associated with antigen-processing (TAP) genes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis. **Tissue Antigens**, v. 49, n. 2, p. 168-72, Feb 1997.

RANQUE, B. et al. Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy. **Clin Infect Dis**, v. 44, n. 1, p. 33-40, Jan 1 2007.

REA, T. H.; SIELING, P. A. Delayed-type hypersensitivity reactions followed by erythema nodosum leprosum. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 66, n. 3, p. 316-27, Sep 1998.

REIS, E. M. et al. Mycobacterium leprae DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. **Clin Microbiol Infect**, v. 20, n. 5, p. 447-52, May 2014.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 34, n. 3, p. 255-73, Jul-Sep 1966.

RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **Lancet Infect Dis**, v. 11, n. 6, p. 464-70, Jun 2011.

ROY, S. et al. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. **J Infect Dis**, v. 179, n. 1, p. 187-91, Jan 1999.

ROY, S. et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. **J Infect Dis**, v. 176, n. 2, p. 530-2, Aug 1997.

SAMPAIO, L. H. et al. Immunologically reactive M. leprae antigens with relevance to diagnosis and vaccine development. **BMC Infect Dis**, v. 11, p. 26, 2011.

SANTOS, A. R. et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. **J Infect Dis**, v. 186, n. 11, p. 1687-91, Dec 1 2002.

SAPKOTA, B. R. et al. Association of TNF, MBL, and VDR polymorphisms with leprosy phenotypes. **Hum Immunol**, v. 71, n. 10, p. 992-8, Oct 2010.

SCHENBERG, J. R. R. P. H. F. D. A. J. A. C. G. Os Diferentes Testes Cutâneos Existentes para Acompanhamento de Pacientes com Hanseníase v. 23, n. 2, p. 49-52, 1998.

SCHUENEMANN, V. J. et al. Genome-wide comparison of medieval and modern *Mycobacterium leprae*. **Science**, v. 341, n. 6142, p. 179-83, Jul 12 2013.

SCHURING, R. P. et al. Polymorphism N248S in the human Toll-like receptor 1 gene is related to leprosy and leprosy reactions. **J Infect Dis**, v. 199, n. 12, p. 1816-9, Jun 15 2009.

SCHURR, E.; GROS, P. A common genetic fingerprint in leprosy and Crohn's disease? **N Engl J Med**, v. 361, n. 27, p. 2666-8, Dec 31 2009.

SCOLLARD, D. M. et al. The continuing challenges of leprosy. **Clin Microbiol Rev**, v. 19, n. 2, p. 338-81, Apr 2006.

SCOLLARD, D. M. et al. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 62, n. 4, p. 559-67, Dec 1994.

SHIELDS, E. D.; RUSSELL, D. A.; PERICAK-VANCE, M. A. Genetic epidemiology of the susceptibility to leprosy. **J Clin Invest**, v. 79, n. 4, p. 1139-43, Apr 1987.

SIDDIQUI, M. R. et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. **Nat Genet**, v. 27, n. 4, p. 439-41, Apr 2001.

SOUSA, A. L. M. et al. Genetic and immunological evidence implicates interleukin 6 as a susceptibility gene for leprosy type 2 reaction. **J Infect Dis**, v. 205, n. 9, p. 1417-24, May 1 2012.

TALHARI, S. et al. Hanseníase. **Di Livros**, v. 5 Edição, p. 157-172, 2015.

TAN, S. Y.; GRAHAM, C. Armauer Hansen (1841-1912): discoverer of the cause of leprosy. **Singapore Med J**, v. 49, n. 7, p. 520-1, Jul 2008.

TEIXEIRA, M. A. et al. [NRAMP1 gene polymorphisms in individuals with leprosy reactions attended at two reference centers in Recife, northeastern Brazil]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 3, p. 281-6, May-Jun 2010.

TEIXEIRA, M. A. G. et al. [NRAMP1 gene polymorphisms in individuals with leprosy reactions attended at two reference centers in Recife, northeastern Brazil]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 3, p. 281-6, May-Jun 2010.

TORRES, P. et al. Comparison of PCR mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of *Mycobacterium leprae* in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts. **Lepr Rev**, v. 74, n. 1, p. 18-30, Mar 2003.

VAN BRAKEL, W. H.; KHAWAS, I. B.; LUCAS, S. B. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. **Lepr Rev**, v. 65, n. 3, p. 190-203, Sep 1994.

VIRMOND, M. Hanseníase: Episódios Reacionais. **Sociedade Brasileira de Hansenologia e Sociedade Brasileira de Dermatologia**, 2003.

WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. Leprosy type 1 (reversal) reactions and their management. **Lepr Rev**, v. 79, n. 4, p. 372-86, Dec 2008.

WONG, S. H. et al. Leprosy and the adaptation of human toll-like receptor 1. **PLoS Pathog**, v. 6, p. e1000979, 2010.

WONG, S. H. et al. Genomewide association study of leprosy. **N Engl J Med**, v. 362, n. 15, p. 1446-7; author reply 1447-8, Apr 15 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Committee on Leprosy. **World Health Organization Technical Report Series**, p. 7-48, 1977.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chemotherapy of leprosy. **Report of a WHO Study Group**, v. World Health Organization technical report series, n. 847, p. 1-24, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Committee on Leprosy. v. 874, p. 1-43, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leprosy Prevalence Rates 2012. **Data Reported to WHO as of January 2012. Available from: [http://www.who.int/lep/situation/Leprosy\\_PR\\_2011pdf?ua=1](http://www.who.int/lep/situation/Leprosy_PR_2011pdf?ua=1)**, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. MDT Regiments. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Leprosy Update 2014: Need for Early Case Detection - Weekly Epidemiological Record. v. 36, p. 461-76, 2015.

ZHANG, F. et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. **Nat Genet**, v. 43, n. 12, p. 1247-51, Dec 2011.

ZHANG, F. R. et al. Genomewide association study of leprosy. **N Engl J Med**, v. 361, n. 27, p. 2609-18, Dec 31 2009.