



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS
CURSO DE DOUTORADO EM CLÍNICA DAS DOENÇAS TROPICAIS

CARLA ANDRÉA AVELAR PIRES

**REAÇÕES HANSÊNICAS EM PACIENTES COINFECTADOS COM
HIV/HANSENÍASE: CLÍNICA E IMUNOPATOLOGIA.**

BELÉM
2013

CARLA ANDRÉA AVELAR PIRES

**REAÇÕES HANSÊNICAS EM PACIENTES COINFECTADOS COM
HIV/HANSENÍASE: CLÍNICA E IMUNOPATOLOGIA.**

Tese apresentada para defesa de doutorado em Clínica das Doenças Tropicais, pela Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais.
Área de Concentração: Clínica das doenças tropicais.
Orientadora: Profa. Dra. Marília Brasil Xavier.

**BELÉM
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFPA

Pires, Carla Andrea Avelar, 77 -
Reações Hansênicas em pacientes coinfectedos com
HIV/hanseníase: Clínica e Imunopatologia /
Carla Andrea Avelar Pires. - 2013

Orientadora: Marília Brasil Xavier.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Pará, Núcleo
de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças
Tropicais, Belém, 2013.

1. Hanseníase 2. HIV 3. Coinfecção I. Título.

CDD 22. ed. 616.998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS
CURSO DE DOUTORADO EM CLÍNICA DAS DOENÇAS TROPICAIS

CARLA ANDRÉA AVELAR PIRES

**REAÇÕES HANSÊNICAS EM PACIENTES COINFECTADOS COM
HIV/HANSENÍASE: CLÍNICA E IMUNOPATOLOGIA.**

Tese apresentada para defesa de doutorado em
Clínica das Doenças Tropicais, pela Universidade
Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical,
Programa de Pós-Graduação em Doenças
Tropicais.

Área de Concentração: Clínica das doenças
tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Marília Brasil Xavier.

DATA DE APROVAÇÃO: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Dra. Marília Brasil Xavier, Orientadora, NMT - UEPa

Dra. Regina Carneiro, Membro, UEPa

Dr. Arival de Brito, Membro, UFPa

Dr. Rita Medeiros, Membro, UFPa

Dra. Silvia Muller, Membro, UFPa

Dr. Juarez Quaresma, Membro Suplente, NMT - UEPa

Ao meu esposo e amigo, *Ney Reale da Mota*,
como forma de gratidão por estar sempre ao meu
lado nesta caminhada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade da vida e por estar sempre iluminando a minha caminhada.

Ao meu esposo Ney Reale, pelo amor, dedicação, companheirismo, generosidade e por me ensinar a viver melhor.

A minha amada irmã biológica e de alma, Christina Pires (maninha) pelo amor incondicional e por ser o meio esteio. Ao meu maninho Carlos Luna, por fazer de mim sua irmã predileta. A minha linda mãe, Lucimar Avelar, também pelo amor incondicional e por ter lutado para me trazer a vida terrena. Ao meu pai, Eduardo Pires, pela educação escolar e exemplo de honestidade.

A minha orientadora, professora Dra. Marília Brasil pelos ensinamentos científicos e de vida, além de tornar este sonho realidade.

Ao meu amigo Igor Corrêa, por estar incansavelmente ao meu lado me ajudando desde o início desta jornada.

Aos meus queridos Geraldo Macedo, Fernando Araújo, Tamires Albuquerque, Maraya Bittencourt e José Maria Júnior, por terem sido além de amigos, verdadeiros anjos da guarda, durante a confecção deste trabalho.

A minha amiga Izaura Vallinoto pelo apoio, amizade, pelo sorriso contagiante e por ter me ensinado o valor de viver com leveza.

A equipe do ambulatório e laboratório de imunopatologia/análises do NMT, Prof. Dr. Juarez Quaresma, Tinara Aarão, Jorge Sousa, Profa. Dra. Luisa Caricio, Marcos, Ticiane, Nahima, Heliana, Michelle Tupinambá, Fernando, Everson e Thays Bastos pela dedicação e pelo trabalho em equipe para melhor assistirem os pacientes com hanseníase, além da Keila Madureira, Adélia Oliveira, Anna Camila Franco e Rogério Frazão, por se tornaram um presente vindo do trabalho, amigos de fé para a vida toda.

Ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da UFPA, pela oportunidade de engrandecimento, em especial a Socorro Cardoso, sempre disposta a nos ajudar e fazer dar certo.

A Sra. Vilma Barros por sua solicitude e viabilização dos artigos.

Aos pacientes que contribuíram, aceitando em participar desta pesquisa.

A todos os meus amigos, desejo expressar a minha profunda gratidão.

“Ama a verdade, mas perdoa o erro”.

Voltaire (1694-1778).

RESUMO

O Brasil é um dos poucos países que permanece endêmico para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hanseníase, e estas doenças têm grande impacto em custos sociais e em qualidade de vida. Embora seja reconhecida a relevância desta coinfeção, vários aspectos ainda não são totalmente compreendidos. Este estudo tem como objetivo descrever aspectos clínicos, histopatológicos e imunopatológicos dos estados reacionais de pacientes coinfectados HIV/hanseníase, comparando-os aos pacientes com hanseníase, sem HIV. Foram acompanhados, dois grupos: (1) com 40 pacientes coinfectados HIV/hanseníase; (2) com 107 pacientes com hanseníase. Prevaleram indivíduos do sexo masculino em ambos os grupos. No Grupo 1, a maioria eram paucibacilar (70%), na forma borderline tuberculóide (45%) e com menor risco de ter reação hansênica em relação aos não coinfectados. Todos os coinfectados que apresentaram reação hansênica (n= 15) estavam em uso de Terapia Anti-retroviral (TARV), e a maioria no estado de aids (n=14), sendo a Síndrome da Reconstituição Imune (SRI) uma condição clínica marcadamente importante em muitos destes pacientes (n=7). No grupo dos não coinfectados, o padrão de infecção da maioria foi multibacilar (80.4%), forma borderline-borderline (40.2%), e com Risco Relativo maior de apresentar reações hansênicas (p = 0,0026). A reação reversa foi a mais frequente em ambos os grupos. No grupo de coinfectados observaram-se lesões dermatológicas com aspecto de acordo com o esperado para cada forma clínica, em geral, eritemato infiltradas, com evolução semelhante aos sem coinfeção. O edema na derme foi o achado histopatológico mais comum em ambos os grupos. No Grupo 1, foram encontradas células gigantes, em todos os histopatológicos e em maior quantidade (2+) e de tamanho grande. A morfologia do eritema nodoso hansênico não apresentou diferenças significantes entre os grupos, assim como a expressão de IL-1 β e IL-6. Este estudo corrobora com as hipóteses de que o quadro clínico e imunopatológico das reações nestes pacientes é um quadro inflamatório ativo, e não de anergia, semelhante ao encontrado nos não coinfectados.

Palavras-chave: HIV, Hanseníase, Coinfeção, Síndrome da Reconstituição Imune.

ABSTRACT

Brazil is one of the few countries remaining endemic for infection for human immunodeficiency virus (HIV) and leprosy, and these diseases have a major impact on social costs and on quality of life. Although it is recognized the importance of this co-infection, various aspects are not fully understood yet. This study aims to describe the clinical, histopathological and immunopathological aspects of reactional states of patients coinfecting HIV/leprosy, comparing them to leprosy patients without HIV. Were followed two groups: (1) 40 patients coinfecting with HIV/leprosy, (2) consists of 107 leprosy patients. Prevalent male subjects in both groups. In Group 1, the majority were paucibacillary (70%), as borderline tuberculoid (45%) and with less risk of having lepra reaction in relation to non-coinfecting. All of coinfecting who had lepra reaction (n = 15) were taking antiretroviral therapy (ART), and most in the AIDS status (n = 14), being Immune Reconstitution Syndrome (IRS) a clinical condition markedly important in many of these patients (n=7). In the group of non-coinfecting, the pattern of infection was the majority multibacillary (80.4%), type borderline-borderline (40.2%), and higher relative risk of presenting lepra reactions ($p = 0.0026$). The reversal reaction was the most common in both groups. In the coinfecting group were observed skin lesions with aspect according to expected for each clinical form, in general, erythematous infiltrated with similar evolution to non-coinfecting. The dermal edema was the most common histopathological findings in both groups. In group 1, giant cells were found in all histopathological and in greater quantity (2+) and large size. The morphology of erythema nodosum leprosum no presented significant differences between groups, as well as the expression of IL-1 β and IL-6. This study confirms the hypothesis that clinical and immunopathological aspects of reactions in these patients is an inflammatory active status, not of anergy, similar to that found in non-coinfecting.

Keywords: HIV, Leprosy, Coinfection, Immune Reconstitution Syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura	1	A classificação de Ridley e Jopling e a relação com a imunidade do hospedeiro.....	27
Figura	2	Reação reversa ulcerada – Placa eritematoedematosa com áreas de ulceração.....	31
Figura	3	Reação reversa em hanseníase dimorfa. Granulomas numerosos epitelióides, numerosos linfócitos e edema intersticial intenso. HE - Aumento: 100x.....	32
Figura	4	Eritema nodoso hansênico – Nódulos eritematosos numerosos.....	34
Quadro	1	Especificações dos anticorpos primários utilizados para imunomarcagem em biópsias de pele de pacientes com hanseníase e suas respectivas diluições.....	55
Figura	5	Fotografia de pacientes apresentando coinfeção HIV/hanseníase, forma borderline tuberculóide (BT), em Reação reversa (RR) (A e C). Lesões em regressão após 30 dias de tratamento com prednisona (B e D).....	64
Figura	6	Fotografia de paciente apresentando coinfeção HIV/hanseníase, com Reação reversa (RR) com lesão ulcerada (A). Lesões cicatriciais após 30 dias de tratamento com prednisona (B).....	64
Figura	7	(A) Fotografia de paciente apresentando hanseníase, em Reação reversa (RR) com lesão ulcerada. (B) Lesão cicatricial após 60 dias de tratamento da reação. (C) Placa eritematoinfiltrada recorrendo após 3 meses sem lesão ativa.....	65
Figura	8	Fotografia de paciente apresentando coinfeção HIV/hanseníase, com nódulos eritematosos clássicos de eritema nodoso hansênico (ENH).....	65
Figura	9	(A) Fotografia de paciente apresentando hanseníase, com eritema nodoso ulcerado (ENH). (B) Lesão cicatricial após 30 dias de tratamento com talidomida e prednisona..	66

Gráfico	1	Distribuição dos níveis de LT CD4+ no sangue no momento do diagnóstico do HIV antes do início da TARV e no momento do diagnóstico da hanseníase com reação reversa na SRI.....	68
Gráfico	2	Estimação de sobrevivência para reações hansênicas nos pacientes com hanseníase e nos coinfectados.....	69
Figura	10	(A) Fotomicrografia em HE com aumento 400x. Granuloma epitelióide, linfócitos perigranuloma e edema na derme, em paciente apresentando coinfeção HIV/hanseníase. (B) Fotomicrografia em HE com aumento de 400x. Granuloma fragmentado em pacientes apresentando coinfeção HIV/hanseníase.....	71
Figura	11	(A) Fotomicrografia em HE com aumento 100x. Granulomas com células gigantes sem atingir a epiderme, em pacientes apresentando coinfeção HIV/hanseníase. (B) Fotomicrografia em HE com aumento de 400x. Células gigantes aumentadas em tamanho e número em pacientes apresentando coinfeção HIV/hanseníase.....	72
Figura	12	Fotomicrografia em HE com aumento 400x. Paniculite, em pacientes com ENH apresentando coinfeção HIV/hanseníase.....	74
Gráfico	3	Distribuição dos níveis de IL-1 β no tecido de pacientes com hanseníase sem e com HIV durante as reações hansênicas.....	76
Figura	13	Imuno-histoquímica com marcação para IL-1 β em lesão BB com RR em aumento de 200x. (A) Marcação em pacientes coinfeção HIV/hanseníase. (B) Marcação em paciente com hanseníase sem HIV. Ambos mostrando secreção por macrófagos modificados e linfócitos, com discreta diferença entre os grupos.....	76
Gráfico	4	Distribuição dos níveis de IL-6 no tecido de pacientes com hanseníase sem e com HIV durante as reações	

		hansênicas.....	77
Figura	14	Imuno-histoquímica com marcação para IL-6 em lesão BB com RR em aumento de 200x. (A) Marcação em pacientes coinfeção HIV/hanseníase. (B) Marcação em paciente com hanseníase sem HIV. Ambos com marcação semelhante e mostrando secreção da citocina também por fibroblastos e macrófagos, além de linfócitos.	77
Gráfico	5	Correlação linear de Pearson dos níveis de IL-1 β e IL-6 no tecido de pacientes com hanseníase sem e com HIV durante as reações hansênicas.....	78
Gráfico	6	Distribuição dos níveis de IL-6 no tecido de pacientes com hanseníase sem HIV durante as reações hansênicas do tipo 1 e tipo 2.....	79
Gráfico	7	Distribuição dos níveis de IL-6 no tecido de pacientes com hanseníase com HIV durante as reações hansênicas do tipo 1 e tipo 2.....	79
Gráfico	8	Distribuição dos níveis de IL-1 β no tecido de pacientes com hanseníase sem HIV (Grupo 1) durante as reações hansênicas do tipo 1 e tipo 2.....	80
Gráfico	9	Distribuição dos níveis de IL-1 β no tecido de pacientes com hanseníase com HIV (Grupo 2) durante as reações hansênicas do tipo 1 e tipo 2.....	81

LISTA DE TABELAS

Tabela	1	Distribuição dos pacientes segundo o sexo, idade, procedência, classificação operacional e clínica.....	60
Tabela	2	Distribuição dos pacientes segundo características clínicas das reações hansênicas.....	62
Tabela	3	Distribuição dos pacientes relacionando a forma clínica com o tipo de reação hansênica.....	63
Tabela	4	Distribuição dos pacientes relacionando reação hansênica com as características dos coinfectados.....	67
Tabela	5	Distribuição dos pacientes segundo características clínicas durante os estados reacionais.....	70
Tabela	6	Distribuição dos pacientes com reação reversa segundo suas características histopatológicas.....	73
Tabela	7	Distribuição dos pacientes com ENH segundo suas características histopatológicas.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AZT	Azidotimidina
BB	Borderline borderline
BL	Borderline lepromatoso
BT	Borderline tuberculóide
CAA	Células apresentadoras de antígenos (<i>Antigen Presenting cells</i>)
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CD152	Marcador de molécula CTLA-4
CDC	Centro de controle e prevenção de doenças (<i>Center for Disease Control and Prevention</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EGF	Fator de crescimento epidérmico
ELISA	Ensaio Imunoenzimático (<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>)
EM	Eritema multiforme
ENH	Eritema nodoso hansênico
GP	Glipoproteína
H&E	Hematoxilina e Eosina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígeno Leucocitário humano (<i>Human leukocyte Antigen</i>)
IB	Índice bacilar
IFN- δ	Interferon gama
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IRS	Síndrome da reconstituição imune
LD	Lóbulo auricular direito
LE	Lóbulo auricular esquerdo
L	Lesão
LL	Lepromatoso lepromatoso
LT	Linfócito T

LT reg	Linfócito T reguladores
MB	Multibacilar
MH	Mal de Hansen
MHC	Complexo de Histocompatibilidade
MS	Ministério da Saúde
NK	Células <i>Natural Killer</i>
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PB	Paucibacilar
PGL1	Glicolípido-fenólico 1
PMN	Polimorfomucleares
PQT	Poliquimioterapia
RNA	Ácido Ribonucléico
RR	Reação reversa
<i>RR</i>	Risco relativo
SESPA	Secretaria Estadual de Saúde do Pará
SICEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SRI	Síndrome da Reconstituição Imune
TARV	Terapia Antiretroviral
TCR	Receptor de antígeno da célula T
TGF β	Fator transformador de crescimento beta
TGF- α	Fator transformante de crescimento alfa
Th1	Linfócitos Tauxiliares 1
Th2	Linfócitos Tauxiliares 2
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TR	Transcriptase reversa
UFPA	Universidade Federal do Pará
WHO/OMS	Organização Mundial de Saúde (<i>World Health Organization</i>)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	OBJETIVO GERAL	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	REFERÊNCIAL TEÓRICO	18
3.1	HIV / AIDS.....	18
3.2	HANSENÍASE.....	24
3.2.1	Reações Hansênicas	28
3.3	COINFECÇÃO HIV / HANSENÍASE	41
4	METODOLOGIA.....	49
5	RESULTADOS.....	59
5.1	ACHADOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS	59
5.2	ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS.....	70
5.3	ACHADOS IMUNOLÓGICOS	75
6	DISCUSSÃO	82
7	CONCLUSÃO	100
	REFERÊNCIAS	102
	APÊNDICES	126
	ANEXOS	136

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, a hanseníase e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), são doenças de grande importância para saúde pública. A hanseníase ainda hoje apresenta características estigmatizantes e capacidade de causar deformidades. A síndrome da imunodeficiência adquirida causada pelo HIV causa em média no país 11,5 mil mortes por ano e ainda é uma doença sem cura (BRASIL, 2012a).

A hanseníase, doença crônica, infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, pode levar ao aparecimento de graves sequelas e deformidades, devido ao acometimento do sistema nervoso periférico, principalmente através de processos inflamatórios agudos, conhecido como reação hansênica, principal responsável pelas neurites hansênica, que são causas diretas de incapacidade física e deficiências que podem diminuir a capacidade de trabalho dos pacientes, limitando sua vida social, tornando-o vítima de preconceito (GONÇALVES, SAMPAIO e ANTUNES, 2008).

Os últimos dados oficiais disponíveis mostram que o estado do Pará, apresentou em 2012, 3.912 casos novos de hanseníase notificados, sendo 373 casos em menores de 15 anos, ficando em quinto lugar em detecção geral de casos quando comparado aos outros estados do Brasil (BRASIL, 2012b). Por ocasião da 44^a Assembléia Mundial de Saúde, no ano de 1991, o Brasil assumiu o compromisso de eliminar a hanseníase como problema de saúde pública, e, para isso, estabeleceu como meta reduzir a prevalência para menos de 01 caso em cada 10.000 habitantes até o ano 2000. A meta não foi alcançada e continua sem alcance, o foco tornou-se então a atenção integral do indivíduo com hanseníase e/ou suas seqüelas através de ações integradas em regiões, estados e municípios envolvidos nos *clusters* identificados, sobretudo no intuito de reduzir as fontes de transmissão. Os *clusters* definem áreas com maior risco e onde se encontram a maioria dos casos. O estado do Pará faz parte do *cluster* 1 e 7 dos dez mais importantes do país (BRASIL, 2008).

Em relação ao HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), trata-se de um vírus linfotrópico, da família *Retroviridae*, que mantém altas taxas de replicação viral, acarretando a morte celular em todos os estágios da infecção (BOULOS et al, 2006). O diagnóstico precoce e a abordagem clínica da infecção pelo HIV e de suas

complicações é complexa, requer muita atenção e dedicação. Com o advento da terapêutica anti-retroviral (TARV) houve melhora substancial do prognóstico e da qualidade de vida dos indivíduos que vivem com o HIV (BRASIL, 2005). Contudo, o conseqüente aumento da sobrevivência das pessoas convivendo com este vírus, certamente trará aumento da prevalência de indivíduos com comorbidades, inclusive com hanseníase.

No Pará, desde o início da epidemia de HIV/aids até 2012, foram registrados 9.428 casos de aids, sendo 62% de casos masculinos e 34% femininos. A relação homem/mulher vem reduzindo anualmente. Em 2008, esta relação foi de 15 homens com aids para cada 10 mulheres (1,5%). Estes dados consideram os casos notificados no SINAN, SICLOM, SICEL e SIMA. Os três municípios de maior incidência no Estado (Barcarena, 1º; Belém, 2º; Redenção, 3º) estão no *ranking* dos cem municípios com 50 mil habitantes ou mais com maior taxa de incidência (por 100.000 habitantes) de casos de aids também notificados no SINAN, declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM no Brasil em 2007 (SESPA, 2010).

Observando a magnitude das duas doenças no estado do Pará, iniciou-se um grupo de pesquisa para estudar a coinfeção destas duas patologias no mesmo indivíduo. Dentro deste grupo, Xavier (2009) cita em dados ainda não publicados em revista científica, que realizou um estudo de corte transversal incluindo 545 indivíduos portadores de HIV/aids no Estado do Pará em áreas de alta endemicidade para hanseníase e onde foram detectados 37 casos de coinfeção com a hanseníase, representando um coeficiente de 6,7%. Diante da importância destas doenças no estado, somada a escassa literatura mostrando estudos em que haja o acompanhamento clínico destes pacientes coinfectados com HIV/aids e Hanseníase, prevalecendo sempre os relatos de casos, observou-se a importância de estudar e acompanhar estes pacientes, sobretudo observando com ênfase os estados reacionais para assim conseguir informações sobre a evolução clínica, comportamento imunopatológico e a resposta terapêutica neste grupo de pacientes. Além disso, paralelamente, acompanhar um grupo de pacientes com hanseníase, sem HIV/aids para poder comparar o comportamento e evolução de ambos os grupos durante os episódios de reações hansênicas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Estudar a reação hansênica em seu aspecto epidemiológico, clínico, histológico e imunopatológico em pacientes coinfectados com HIV/aids e hanseníase, comparando com pacientes com hanseníase sem HIV.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever aspectos epidemiológicos dos grupos estudados;
- Observar e comparar a ocorrência de reações hansênicas nos grupos estudados;
- Investigar o tipo de reação hansênica, número de ciclos, duração e gravidade em um grupo de pacientes portadores de coinfeção HIV/aids e hanseníase, comparando aos pacientes com hanseníase, sem HIV;
- Descrever aspectos histopatológicos de lesões cutâneas durante os estados reacionais em um grupo de pacientes portadores de coinfeção HIV/aids e hanseníase, comparando aos pacientes com hanseníase, sem HIV;
- Avaliar aspectos imunohistoquímicos nas lesões reacionais de pacientes portadores de coinfeção, utilizando citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-6 e comparar com a expressão nas lesões de pacientes não coinfectados.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 HIV/AIDS

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a doença por ele provocada, a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) têm sido estudadas, amplamente, desde o aparecimento dos primeiros casos no final da década de 70, ocupando um expressivo lugar entre os principais problemas de Saúde Pública no Brasil (CARVALHO et al, 2013; UNAIDS, 2004). Os primeiros casos diagnosticados e definidos como aids foram descobertos nos Estados Unidos, Haiti e África Central, em 1977 e 1978. O primeiro caso no Brasil foi descoberto em 1980 e só classificado em 1982, em São Paulo (BRASIL, 2012a).

Do total de casos acumulados, nestes 27 anos de epidemia no Brasil, 314.294 casos foram registrados em homens e 159.793 em mulheres adultos. Historicamente, a aids atinge mais o sexo masculino, porém a partir de meados dos anos 90 começou-se observar um avanço na epidemia do sexo feminino devido maior vulnerabilidade da mulher, principalmente as parceiras de homens bissexuais. No início da epidemia as relações homossexuais e o uso de drogas endovenosas eram as principais vias de transmissão da doença, representando os chamados “grupos de risco”. Atualmente, observa-se um aumento da transmissão por relações heterossexuais, sendo esta a principal via de contágio entre as mulheres. A modificação do perfil dos indivíduos infectados resultou em um aumento crescente no número de mulheres e, conseqüentemente, de crianças infectadas pelo HIV através da via vertical. Outro aumento que está sendo observado é o aumento de infecção nova dentre os idosos, já que está havendo um aumento da longevidade na população brasileira e junto com ela as atividades sexuais (BARBOSA JÚNIOR, SZWARCOWALD, PASCUM, 2009; OLIVEIRA, PAZ e MELO, 2013).

Na América Latina, 1,7 milhões de pessoas estão infectadas pelo HIV e estima-se que cerca de 630 mil pessoas vivam com HIV ou aids no Brasil. Segundo parâmetros da Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil se encontra entre os países com epidemia concentrada com prevalência da infecção pelo HIV de 0,4 % entre a população de 15 a 49 anos. No Brasil, desde a identificação do primeiro caso em 1980 até junho de 2012, já foram identificados, aproximadamente, 656.701 casos de aids, estima-se 36 mil casos novos de aids por ano (BRASIL, 2012a).

Do total de notificações, cerca de 80% estão concentrados nas regiões Sudeste e Sul. Nesses estados, atualmente, observa-se um lento processo de estabilização desde 1998, acompanhado mais recentemente pelo Centro-Oeste. As regiões Norte e Nordeste mantêm a tendência de crescimento do número de casos (BRASIL, 2012a). O crescimento nestas regiões é corroborado pela maior prevalência de doenças sexualmente transmissíveis, práticas sexuais desprotegidas e baixa proporção de realização do teste anti-HIV (CARVALHO et al, 2013; GRANGEIRO, ESCUDER E CASTILHO, 2010).

A infecção apresenta-se em ascensão na região Norte do Brasil e no estado do Pará, que está vivendo o fenômeno da interiorização. Segundo dados da SESP (2012), no período de 2000 a 2012 foram notificados, cerca de 12.263 casos de aids no estado. Estima-se que outras 4.300 pessoas sejam portadoras do HIV, nas quais a doença ainda não se manifestou. As internações hospitalares de portadores do HIV registradas em 2003 foram utilizadas como indicador de que a aids está aumentando no interior do Estado. Das 412 internações, nos cinco hospitais credenciados pelo Ministério da Saúde, para tratamento em soropositivos de Belém, 294 foram de pacientes residentes na capital e 118 são vindos do interior. Em um boletim epidemiológico da SESP mostra que a incidência de AIDS aumentou de 4,78, no ano de 2000, para 17,25 por 100.000 habitantes no ano de 2008 (SESP, 2010).

Os retrovírus causadores da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2) são membros da família *Retroviridae*, subfamília *Lentivirinae*. O vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) é responsável pela maioria das infecções mundiais, porém o HIV tipo 2 (HIV-2) também é uma importante causa de doença em várias regiões do mundo, como a África Ocidental, Europa, Índia e Estados Unidos (CAMPBELL-YESUFU e GANDHI, 2011).

A transmissão do HIV pode ocorrer através de relações sexuais, do sangue, seus derivados e da mãe infectada para o concepto. A infecção ocorre através da interação da partícula viral infectante com a célula suscetível do hospedeiro. Trata-se de um vírus RNA que se caracteriza pela presença da enzima transcriptase reversa, que permite a transcrição do RNA viral em DNA, que pode então se integrar ao genoma da célula o hospedeiro, passando a ser chamado de pró-vírus. As principais células infectadas por estes são as que apresentam na sua

superfície a molécula CD4 que age como coreceptor para o vírus (DEMETER, REICHMAN, 2000; FREED e MARTIN, 2001; RACHID, e SCHECHTER, 2005).

São envelopados, com cerca de 100 nm de diâmetro, que contêm duas fitas simples de RNA como material genético. A partícula viral madura é composta por nucleocapsídeo recoberto por membrana externa de bicamada lipídica. Essa membrana contém 72 projeções da proteína do envelope gp120 ligada não covalentemente à glicoproteína transmembrana gp41, além de proteínas celulares. O nucleocapsídeo é formado pela proteína da matriz externa p17 envolvendo core denso. O core denso é composto externamente pelas proteínas p6 e p24, contendo o RNA viral completo, as proteínas p7 e o complexo enzimático viral (BARBOSA e KNEASS, 1998).

A base molecular da extrema variabilidade dos retrovírus é o fato de sua enzima transcriptase reversa (TR) não possuir a propriedade de correção durante o processo de replicação viral, propriedade esta comum à DNA-polimerase de outros organismos. Esta ausência de correção resulta em erros na incorporação de nucleotídeos de aproximadamente 10^{-3} a 10^{-5} por sítio. No caso do HIV-1, o seu genoma, com aproximadamente 10 mil pares de bases, a cada ciclo de replicação adquire em média uma substituição de nucleotídeos. Considerando-se que, a cada dia, são produzidas em média 10^{10} novas partículas virais, é possível imaginar-se a imensa diversidade potencialmente gerada durante o longo curso da infecção (PINTO e STRUCHINER, 2006).

O HIV causa no organismo uma disfunção imunológica crônica e progressiva, principalmente, devido ao declínio dos níveis de linfócitos CD4+, sendo que quanto mais baixo for o índice desses, maior o risco do indivíduo desenvolver aids. O período entre a aquisição do HIV e a manifestação da aids pode durar alguns anos. Como muitos outros microorganismos invasores, o HIV é transportado por células apresentadoras de antígenos aos tecidos linfóides. Entretanto em se tratando do HIV, o sistema imune do hospedeiro nunca é capaz de controlar e erradicar a infecção completamente. O contato entre células efectoras imunes e altos níveis de citocinas pró-inflamatórias são características do microambiente do tecido linfóide e tais condições favorecem a replicação viral. Os linfócitos TCD4+ ativados que migram através do tecido linfóide servem como alvos ideais para infecção “de novo” pelo HIV. Já a destruição destes linfócitos resulta de uma complexa interação entre o vírus e o sistema imune, afetando os mecanismos de homeostasia celular,

havendo destruição de linfócitos T CD4 de memória específicos contra o HIV, além de limitar a produção de linfócitos T CD4 *naïve* (ALIMONTI et al, 2003). Estes são destruídos por citotoxicidade celular, autoimunidade, efeito citopático viral, formação de sincícios por aglutinação de células infectadas e por apoptose (ALIMONTI, BALL, FOWKE, 2003; COHEN e FAUCI, 2001; PINTO e STRUCHINER, 2006).

A infecção humana pelo vírus HIV manifesta-se em três fases diferentes: síndrome retroviral aguda, latência clínica e doença sintomática. Duas a três semanas após o contato com o vírus, parte dos pacientes apresentam quadro clínico de infecção aguda pelo HIV, a qual é muito semelhante a qualquer infecção viral. Estes apresentam sintomas como febre, adenopatia, faringite, rash, mialgia, cefaléia, dentre outros. Nessa fase a viremia é elevada, com queda na contagem de linfócitos T CD4+ e os sintomas duram em média 14 dias (BARTLETT e GALLANT, 2004).

Após um período variável entre duas e doze semanas, o sistema imunológico do hospedeiro é capaz de conter a replicação viral. A carga plasmática viral diminui e a contagem de linfócitos CD4+ se eleva. Atinge-se o ponto de equilíbrio e a maioria dos pacientes se apresentam assintomáticos nesta fase (GUTIERREZ, SANTOS, ALMEIDA et al, 2007).

Quando o ponto de equilíbrio é superado, havendo maior destruição de linfócitos CD4+ do que sua capacidade de renovação começam a surgir sintomas constitucionais como herpes zoster, monilíase oral e dermatite seborreica. A maioria dos pacientes evolui para aids, com queda de contagem de linfócitos CD4+ para menos de 200 células/mm³ e ou desenvolvimento de doença oportunista, em prazo de 5 a 10 anos após a infecção aguda (GUTIERREZ, SANTOS, ALMEIDA et al, 2007).

As infecções oportunistas podem ser produzidas por uma série de agentes, tanto por patógenos primários, quanto por outros que, em um *status quo* de normalidade não seriam considerados como de risco para o hospedeiro. Observa-se que no início da progressão da infecção, ocorrem infecções comuns tanto a imunodeprimidos quanto a imunocompetentes. Com ao passar do tempo e sem a intervenção com a TARV, o avanço da imunodeficiência, em um período médio de sete a onze anos, levará às manifestações da aids propriamente dita (BARTLETT, 2001).

Além de um exame clínico detalhado, todos os pacientes infectados pelo HIV devem ser submetidos à sorologia para sífilis, vírus do herpes simples tipo 2 e

hepatite, bem como investigados para gonorreia e clamídia (MILLS e QUINN, 2011, p. 139).

Uma série de agentes infecciosos dentre bactérias, vírus, fungos e protozoários podem causar quadros clínicos exuberantes na vigência da infecção pelo HIV (MASUR et al, 2002). O *Pneumocystis jiroveci*, é um exemplo clássico dessa interação, o qual determina uma pneumonia grave de evolução subaguda que apresentou altas taxas de mortalidade no início da epidemia (BLASER, COHN, 1986). Outros exemplos são a toxoplasmose em sua forma de reativação, com acometimento neurológico (PRICE, BREW, 1997), a retinite por citomegalovírus (DREW et al, 1995), além da tuberculose, na qual interações imunológicas implementadas pelo vírus levam à um aumento da prevalência tanto por reativação como por infecção exógena, e evolução para quadros mais graves (ALPERT et al, 1997; GROSSET, 1992). A ocorrência de outras doenças causadas por espécies de micobactérias, tais como *Micobacterium avium intracellulare* e *Mycobacterium kansasii* (BENSON e ELLNER, 1986) em pacientes com aids assim como modificações no quadro clínico evolutivo da sífilis sugerem importantes alterações no curso da infecção por esses agentes na presença da infecção pelo HIV (JOHNS et al, 1987).

Para a definição de caso de aids, com fins epidemiológicos, vários critérios foram propostos e a evolução para esta definição segue os avanços tecnológicos e a sua disponibilidade. A primeira definição de caso de aids no mundo foi estabelecida pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), nos Estados Unidos, em Setembro de 1982. No Brasil, a primeira definição adotada pelo Ministério da Saúde foi elaborada em 1987 e era restrita a indivíduos com quinze anos ou mais e foi denominada de critério CDC modificado, fundamentando-se na evidência laboratorial de infecção pelo HIV e na presença de doenças indicativas de imunodeficiência utilizando-se métodos diagnósticos definitivos. Desde então, a definição de aids passou por sucessivas revisões e discussões (BRASIL, 2005; RACHID e SCHECHTER, 2005).

Tendo em vista a necessidade de critérios mais simplificados para a definição de casos, que não dependessem de exames complementares sofisticados, foi introduzido no Brasil, em 1992, um critério inédito, baseado na identificação clínica de sinais, sintomas e doenças, a partir de experiências acumuladas por alguns serviços de saúde no Rio de Janeiro, sendo descrito com o nome de **Critério**

Rio de Janeiro/Caracas. Esse critério foi proposto em reunião de especialistas organizada pela OPAS, em fevereiro de 1989, na cidade de Caracas, Venezuela. Ambos os critérios foram adotados de forma não excludente para pessoas com 13 (treze) anos ou mais de idade, modificando a faixa etária de referência que anteriormente era de 15 (quinze) anos (BRASIL, 2005; RACHID e SCHECHTER).

A última revisão das definições em adultos é de 1998 e incorporou as doenças da mais nova revisão dos CDC, retirando, entretanto, da lista de doenças e agravos indicativos de aids do **Critério CDC Modificado** a coccidioidomicose, por ser um evento raro no Brasil, e a tuberculose pulmonar, por ser de elevada prevalência no País. Incluiu-se o carcinoma cervical invasivo de colo de útero, tendo em vista a sua importância clínica e o valor estratégico para a assistência à saúde da mulher. Um grande avanço, para aumentar a sensibilidade da definição de caso de 1998, foi a inclusão de um marcador laboratorial de imunossupressão, baseado na contagem de linfócitos T CD4+ (menor do que 350 células/mm³). Ressalta-se que os CDC estabelecem, desde 1993, como critério para definição de caso um ponto de corte na contagem de linfócitos T CD4+ em 200 células/mm³. Essa diferença justifica-se pela maior sensibilidade que se pretendeu conferir ao critério brasileiro (BRASIL, 2005; RACHID e SCHECHTER, 2005).

A revisão mais atual (2004) está embasada na experiência acumulada nesses 16 (dezesseis) anos de vigilância da aids no Brasil, mas é consequência, principalmente, da necessidade de simplificar os critérios de definição. Para os adultos, os principais critérios de definição de caso de aids também foram revistos, mantendo-se o critério Rio de Janeiro/Caracas sem qualquer alteração, tendo em vista a sua validação anterior, e introduzindo-se adaptações na evidência clínica de imunodeficiência estabelecidas no CDC Modificado, que passou, dessa maneira, a ser denominado Critério CDC Adaptado. Além de pequenas correções nos métodos diagnósticos de algumas doenças, a principal alteração nesse critério foi a inclusão da reativação da doença de Chagas (miocardite e/ou meningoencefalite) na lista de doenças indicativas de aids em vista das evidências clínicas e epidemiológicas da reativação dessa condição em pacientes com esta imunodeficiência (RACHID e SCHECHTER, 2005).

3.2 HANSENÍASE

A hanseníase é uma das mais antigas doenças conhecidas e registradas pelo homem desde três a quatro mil anos a.C. na Índia, China e Japão. Na Idade Média, a doença disseminou-se velozmente levando a criação, no século XII, de 19.000 leprosários na Europa. No entanto, com a melhoria das condições sanitárias e de vida na Europa do séc. XVII iniciou-se um decréscimo da endemia entre os europeus (FERREIRA, 2008).

Porém, ao mesmo tempo, que a hanseníase tendia ao desaparecimento na Europa, focos endêmicos permaneciam na Ásia e África e a doença foi introduzida no novo mundo, a partir das conquistas espanholas e portuguesas e da importação de escravos africanos. Durante o período da colonização a América Latina tornava-se uma nova área endêmica mundial e no Brasil a sua disseminação partiu do Rio de Janeiro, Recife e Bahia, onde ficavam os principais portos de entrada na colônia. As primeiras medidas de combate a doença só iniciaram mais de um século depois (LYON e GROSSI, 2013).

Tornou-se uma doença de notificação compulsória a partir de 1904, ao mesmo tempo, que foi endossada a política de isolamento e segregação dos doentes com a construção de um leprosário por estado. Somente em 1962 a lei do isolamento compulsório foi abolida, mas extinta de fato, só em 1986 (LYON e GROSSI, 2013).

Ainda hoje, o Brasil é responsável por cerca de 92% dos casos registrados nas Américas e, atualmente, o país é o segundo lugar em número de doentes, após a Índia (WHO, 2013). E apesar da tendência de estabilização dos coeficientes de detecção de hanseníase no país, as regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste são as que apresentam os mais altos patamares (BRASIL, 2008).

Segundo dados divulgados pelo Ministério da Saúde em 2013, o Estado do Pará ainda é considerado hiperendêmico (coeficiente de detecção geral >40.00/100.000 habitantes) para esta doença, o que facilita a sua disseminação, principalmente em menores de 15 anos. Em 2012, o coeficiente de detecção geral no estado foi de 50.01, e de todos os casos gerais 65.6% foram classificados como multibacilares, o que corrobora com o diagnóstico tardio no estado (BRASIL, 2012b).

A Coordenação do Programa Nacional de Controle da Hanseníase assumiu como objetivo o controle da doença (WHO, 2008) e privilegia, neste aspecto, o acompanhamento epidemiológico por meio do coeficiente de detecção de casos novos, os quais demonstram a incidência real de casos e a agilidade diagnóstica dos serviços de saúde. E foi optado que sua apresentação seja feita por 100.000 habitantes para facilitar a comparação com outros eventos (BRASIL, 2008).

A hanseníase é causada pelo *Micobacterium leprae* (*M. leprae*) ou bacilo de Hansen, parasita intracelular obrigatório com afinidade por células cutâneas e de nervo periféricos, por isso se manifesta principalmente por sinais e sintomas dermatoneurológicos. A velocidade de multiplicação é lenta e seu crescimento pode durar em média 11 a 16 dias (LYON e GROSSI, 2013).

A principal forma de contágio da hanseníase é interhumana e o maior risco de contágio é a convivência domiciliar com o doente bacilífero. No meio familiar, o contágio ocorre cinco a oito vezes mais frequentemente que no extrafamiliar (MARGARIDO e RIVITTI, 2005, p. 94). Fato que justifica o acometimento da doença em menores de 15 anos devido à maior exposição. A transmissão da doença ocorre principalmente por meio da emissão de bacilos pelas vias aéreas superiores do doente com forma bacilífera e não tratado, contagiando assim pessoas susceptíveis (LOPES FILHO et al, 2003, p. 125).

O *M. leprae* possui alto poder infectante e baixo poder patogênico. Caso o bacilo não seja destruído ao entrar no organismo, ele localizar-se-á na célula de Schwan e na pele, disseminando-se para outros tecidos apenas se não encontrar resistência à sua multiplicação (MARGARIDO e RIVITTI, 2005, p.94; SILVA e GRIEP, 2007).

Quando ocorre a doença propriamente dita, é fato de que a resposta imune inata não foi eficaz de tornar os macrófagos capazes de destruir esta micobactéria. Então o curso e as formas clínicas da doença são determinados pelo grau ou tipo de resposta imune do hospedeiro (LYON e GROSSI, 2013).

Após a fagocitose do *M. leprae* pelo macrófago e a formação de fagossomo, em que os antígenos são apresentados pelo complexo de histocompatibilidade (MHC) classes I e II, supõe-se ocorrer a definição da reação do hospedeiro: estimulação de subpopulação de linfócitos CD4+ e resposta imune celular efetiva com a formação de granulomas mais bem organizados e lise celular, com predomínio de citocinas de padrão Th1 (IL12, INF δ , TNF- α) presentes mais nas

formas clínicas do polo tuberculóide; ou a estimulação de subpopulação de linfócitos T CD8+ e produção de IL4 e IL10 (resposta Th2), que suprimem a ativação macrófaga e possibilitam a multiplicação bacilar no seu interior, conferindo o aspecto espumoso (células de Virchow), o que ocorre mais nas formas do polo lepromatoso (FOSS, 1997; GOULART, PENNA e CUNHA, 2002; LYON e GROSSI, 2013; MENDONÇA et al, 2008; QUARESMA et al, 2012).

A variação desta resposta imune parece estar geneticamente controlada, não apenas pelos genes HLA-Dr e HLA-DQ, mas também pelo polimorfismo genético. Além disso, apesar da expressiva participação, a variedade de manifestações clínicas da hanseníase não é apenas dependente da capacidade de resposta do hospedeiro ao parasitismo intracelular, mas também da oportunidade do diagnóstico precoce da doença e interrupção da sua evolução (FERREIRA, 2008; LYON e GROSSI, 2013; OLIVEIRA, CARVALHO, GALICIELLI et al, 2010).

Diversos critérios foram utilizados para classificar a hanseníase, sobretudo os aspectos clínicos, imunopatológicos e terapêuticos (PARDILLO, et al, 2007):

- Classificação de Madri:

Em 1953, no 7º Congresso Internacional de Leprologia, realizado em Madri, foi estabelecida uma classificação da hanseníase segundo sua tendência de evoluir em direção a um dos seus polos, encontrando-se duas formas polares e dois grupos. As formas clínicas são a tuberculóide (T) e virchowiana (V) e os grupos indeterminado (I) e dimorfo (D). Esta classificação é utilizada nos serviços de saúde pública do Brasil para fins de notificação no SINAN (7º Congresso Internacional de Leprologia, 1953; GALLO et al, 2003).

- Classificação de Ridley e Jopling:

Baseando-se no espectro imunológico da doença, em 1962, foi ampliada a classificação de Madri dividindo o grupo dimorfo ou *borderline*, em três subgrupos. Cada um destes subgrupos foi caracterizado por parâmetros clínicos, histopatológicos e imunológicos. As formas clínicas da hanseníase são classificadas em um espectro com duas formas estáveis localizadas em pólos opostos – tuberculóide (TT) e lepromatosa (LL) – e entre essas duas existe um grupo denominado *borderline* ou dimorfo que se subdivide em 3 tipos: *borderline* tuberculóide (BT), *borderline* *borderline* (BB) e *borderline* lepromatosa (BL). Essas

formas clínicas originam-se, provavelmente, a partir da forma hanseníase indeterminada (HI) (RIDLEY E JOPLING, 1962). O grupo borderline, imunologicamente instável é o que apresenta mais quadros reacionais (Figura 1). A classificação de Ridley e Jopling é a mais utilizada no meio científico (GALLO et al, 2003).

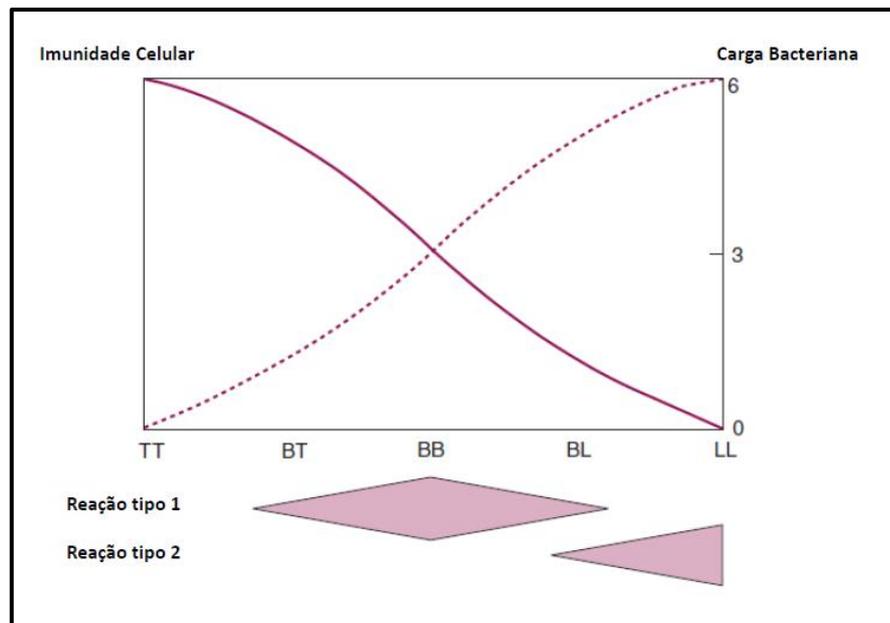


FIGURA 1: A classificação de Ridley e Jopling e a relação com a imunidade do hospedeiro.
 FONTE: "The Spectrum Ridley-Jopling" (pág. 577), a partir do capítulo 7.11.24 "Leprosy" por Diana Lockwood de "Oxford Textbook of Medicine" 4ª Edição, editado por Warrell, Cox, Firth, Benz (2003).

- Classificação operacional - OMS:

Como a classificação de Ridley e Jopling é impraticável em campo, a OMS propôs separar os pacientes em PB e MB para fins de escolha do tratamento. Em 1981, levava em consideração a baciloscopia e classificava como PB os casos com índice bacilar (IB) <2 e MB os casos com IB ≥ 2 . Em 2000, foi simplificado para o critério de número de lesões, sendo PB (paucibacilares) os que apresentavam até 5 lesões e os MB (multibacilares) aqueles com 6 ou mais lesões.

Exames laboratoriais (histopatologia, reação de Mitsuda, baciloscopia do esfregaço cutâneo e sorologia) podem ser utilizados para auxiliar na correta classificação destes pacientes, quando disponíveis, principalmente nos centros de referência. Estes, todavia, não estão disponíveis para a maior parte dos serviços de saúde. Em 2003 foi descrito por BÜHRER-SÉKULA et al (2003), um método alternativo ao ELISA (sorologia), para detecção de anticorpos IgM anti PGL-1,

denominado ML-Flow. Não é um método diagnóstico e sim um exame para classificar pacientes em PB e MB e auxiliar na decisão terapêutica. Não parece apresentar reação cruzada com outras micobacterioses e ainda está em estudo a viabilidade do seu uso em campo (BÜHRER-SÉKULA et al, 2003; CONTIN et al, 2011).

Trata-se de uma doença crônica e insidiosa, contudo os indivíduos podem apresentar períodos de intercorrências no curso da doença e podem passar por períodos de agudização de fenômenos inflamatórios relacionados a mecanismos autoimunes, chamadas reações hansênicas, podendo causar dano neural e incapacidades físicas permanentes, levando a prejuízos psicossociais imensuráveis. O tratamento é eficaz, porém mesmo após o tratamento microbicida, torna-se necessário manter a vigilância para possíveis surtos reacionais que ainda podem ocorrer (AZULAY, 2008; TEIXEIRA e SILVEIRA, 2010).

3.2.1 Reações hansênicas

As reações hansênicas são fenômenos de hipersensibilidade aguda que acontecem na presença de antígenos do *Mycobacterium leprae*. Decorrem de um processo imunológico, ainda não totalmente esclarecido, mas já caracterizado pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, principalmente as interleucinas: IL-1 β , IL-12, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, dentre outras, além de imunocomplexos (TEIXEIRA, SILVEIRA e FRANÇA, 2010).

Os quadros reacionais podem surgir antes ou, mais frequentemente, durante e/ou após o tratamento específico com a poliquimioterapia para hanseníase (PQT). A maioria, dos pacientes, apresenta o primeiro episódio de reação hansênica nos primeiros três meses do início da PQT ou até no primeiro ano após. A duração e o número desses surtos reacionais dependem muitas vezes da forma clínica do paciente, bem como do índice baciloscópico inicial, que quanto mais bacilífero for o paciente, maior a chance de cursar com episódios reacionais (BRITO et al, 2008; FOSS, 2003; SOUZA, 2010; TEIXEIRA, SILVEIRA e FRANÇA, 2010).

Os pacientes que iniciam os quadros reacionais somente após o término da poliquimioterapia são os que geralmente evoluem com episódios reacionais sucessivos (recorrentes), que são episódios novos de reação e/ou neurite agudos

após cessado completamente o último, e que, se não forem adequadamente tratados, existe grande chance de haver comprometimento neurológico com elevado potencial incapacitante (BRITTON e LOCKWOOD, 1998).

A possibilidade de ocorrência de reação hansênica durante o primeiro ano de tratamento é elevada, em torno de 80% (ROCHE et al, 1991), porém pode ocorrer mais tardiamente, principalmente em pacientes BL (GUERRA et al, 2002; ROSE e WATERS, 1991). Brito, et al, em 2008, observaram uma associação estatisticamente significativa entre a reação após a alta e a carga bacilar, avaliada através da positividade da sorologia (anti PGL-I / ML Flow) (OR: 10,4), e da baciloscopia (OR; 7,21), ambas avaliadas após a alta e com o IB > 2,0 avaliado antes do início da terapêutica específica. O IB > 2 poderá ser um marcador laboratorial da reação após alta. Resultados similares foram observados em outros estudos onde também evidenciaram esse índice como fator de risco para a reação após alta (GALLO, et al, 2000; WALKER et al, 2012).

Existem dois tipos de reações classificadas de acordo com Ridley e Jopling (1966): reação tipo 1 ou reação reversa (RR) e reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH). Pode surgir, ainda, um episódio reacional com dor espontânea ou à compressão de tronco nervoso acompanhada ou não de espessamento, sem estar associado a quadro cutâneo da reação tipo 1 ou tipo 2, sendo considerado por alguns autores como um terceiro tipo de reação, denominado neurite isolada, apesar de ser mais frequente que a neurite aconteça associada a reação tipo 1 ou 2 (NERY, et al, 2006).

A reação tipo 1 é caracterizada pelo desenvolvimento súbito da imunidade celular, e ocorre principalmente nos pacientes do grupo dimorfo, que são imunologicamente instáveis, e também, em menor frequência, nos acometidos pela forma tuberculóide. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade celular tipo IV de Gell e Coombs (FOSS, 2003), podendo resultar em melhora (*upgrading* ou reversa) ou de piora (*down-grading*) da doença ao longo do seu espectro. A reação de *down-grading* geralmente ocorre quando o tratamento com a poliquimioterapia específica (PQT) ainda não foi instituído, indicando evolução natural da doença em direção ao polo lepromatoso. A reação de *upgrading* acontece, em geral, após iniciada a PQT, indicando melhora na evolução da doença em direção ao polo tuberculóide (BARRETO et al, 2005; LYON e GROSSI, 2013; MENDONÇA et al, 2008; SARITA et al, 2013).

A incidência da RR na forma LL é significativamente menor do que na forma BL (GONÇALVES, SAMPAIO e ANTUNES, 2008; JACOB, KOZARSKY e DISMUKES 2008; RAMESH e PAHWA, 2010; TEIXEIRA, SILVEIRA e FRANÇA, 2010; URA, 2007).

Clinicamente, as lesões preexistentes ficam hiperestésicas, mais eritematosas ou violáceas, edematosas, brilhantes, algumas vezes quentes, além de que podem surgir novas lesões, infiltrações, bem como dor ou espessamento de nervos periféricos (neurites). Contudo, a RR pode apresentar variações clínicas, como quando apresentam áreas com aspectos semelhantes ao da erisipela e/ou ulcerações que, após a resolução podem deixar cicatrizes (BARRETO et al, 2005; LYON e GROSSI, 2013; MENDONÇA et al, 2008; WALKER e LOCKWOOD, 2006). Existem ainda, os pacientes que podem cursar com lesões cutâneas tipo pápulas e pequenas placas, disseminadas pelo tegumento, mais frequentes em pacientes MB. Sintomas sistêmicos são pouco comuns. Febre, mal estar geral e anorexia podem estar presentes os quadros mais graves. Em geral não são observadas alterações hematológicas e da bioquímica sanguínea (NERY et al, 2006; WALKER e LOCKWOOD, 2008).

Nos quadros mais graves, há tendência à ulceração das lesões cutâneas (Figura 2), edema acentuado da face, mãos e pés, acometimento de maior número de nervos periféricos concomitante ao comprometimento da sensibilidade e da força muscular. A presença de placas cutâneas sobre áreas de tronco nervoso ou nas regiões periorbitares confere maior gravidade à reação devido ao risco elevado de comprometimento neural. Testes para avaliação das funções sensitiva e motora são considerados valiosos instrumentos de monitoração dos danos neurais associados aos episódios reacionais (FOSS, 2003).



FIGURA 2: Reação reversa ulcerada – Placa eritematoedematosa com áreas de ulceração.
FONTE: Arquivo pessoal da autora, 2011.

Pode se manifestar também, mais raramente, com a forma clínica macular, hipocrômicas ou eritematosas, geralmente com hipersensibilidade local. Esse quadro reacional é mais comum em pacientes com as formas clínicas *borderline* (MENDONÇA et al, 2008; WALKER e LOCKWOOD, 2006).

Na histopatologia, além da lesão pré-existente, em geral granulomatosa com macrófagos e linfócitos, observa-se também a presença de edema na derme e dentro dos granulomas em diversos graus, dilatação capilar, aumento do infiltrado linfocitário e algumas vezes, aumento em número e volume das células de Langhans (Figura 3). Podem ainda, apresentar áreas de necrose e erosão na epiderme, quando granulomas inflamatórios tocam a epiderme e destroem a camada basal (LOCKWOOD et al, 2008; LOCKWOOD et al, 2012; LYON e GROSSI, 2013; TRINDADE et al, 2010; SARITA et al, 2013).

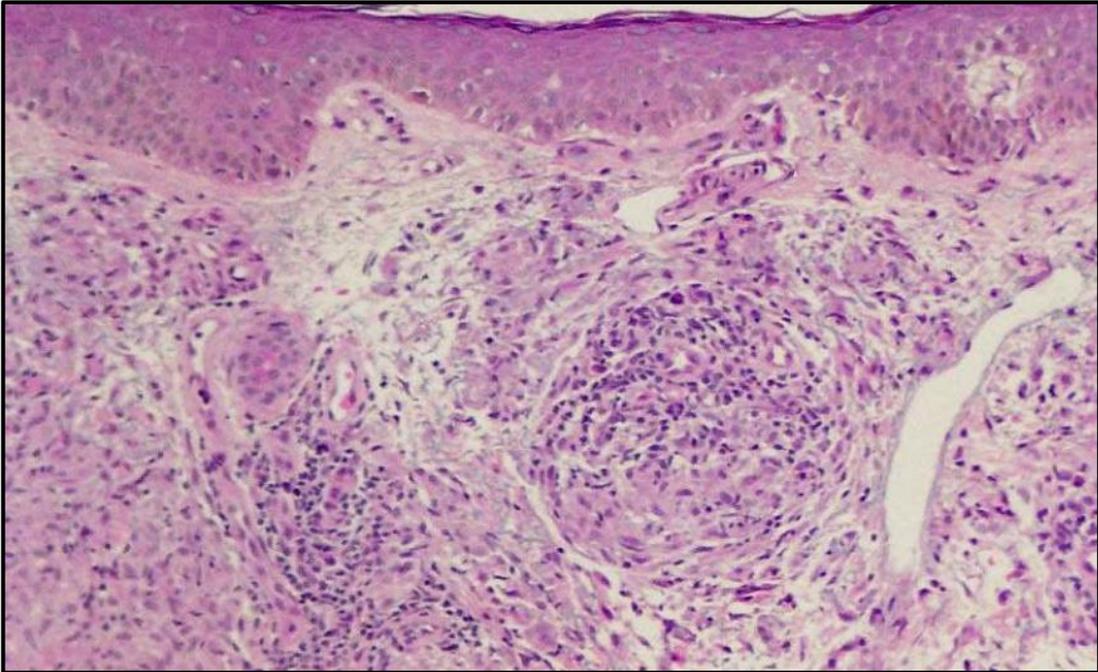


FIGURA 3: Reação reversa em hanseníase dimorfa. Granulomas numerosos epitelióides, numerosos linfócitos e edema intersticial intenso. HE - Aumento: 100x.
 FONTE: Fleury, 2005.

A imunologia deste processo reacional tipo 1 envolve a participação ativa de linfócitos T, com produção tecidual predominante, de citocinas do perfil Th1, como, IL-2, IFN- γ , IL12 e de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α que, por sua vez, foi considerado uma das principais citocinas iniciadoras envolvidas na mediação do dano neural. Estudos de imunológicos evidenciam concentração elevada do TNF- α em lesões da pele e nos nervos periféricos, durante a reação tipo 1. A realização de enxertos com TNF- α demonstrou que essa citocina é capaz de deteriorar as células de Schwann que produzem mielina, e esse parece ser o argumento chave da desmielinização inflamatória (LYON e GROSSI, 2013; MENDONÇA et al, 2008).

A quimiocina CXCL10, responsável também pelo recrutamento de células T efectoras, tem sido observada e descrita como um potencial marcador imunológico. Um aumento significativo da expressão de FoxP3 no tecido, foi observada em pacientes com RR quando comparada com ENH e pacientes com hanseníase sem reação, o que sugere um papel paracélulas T reguladoras na reação tipo 1 (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011; BHAT e PRAKASH, 2012; MASSONE et al, 2010).

O tratamento dos quadros reacionais hansênicos deve seguir os protocolos já preconizados pelo Ministério da Saúde. O corticoesteróide é a droga de escolha para o tratamento da RR, modificando o curso desta reação, com redução do

edema das lesões cutâneas e intraneural, o que resulta em rápida melhora. A avaliação e monitoramento clínico da bioquímica sanguínea, presença de comorbidades, riscos e a exclusão de coinfeções/infestações, como *Strongiloidíase* e tuberculose, são premissas para o emprego seguro e o sucesso terapêutico da corticoterapia com o mínimo de efeitos colaterais (BRASIL, 2010; FOSS, 2003).

O uso do corticoide está indicado na dose de 2 a 1mg/kg/dia. Diante das evidências de melhora ou regressão clínica, a dose de corticoesteróides deve ser reduzida em intervalos e quantidades fixas, em geral, 5-10mg a cada uma a duas semanas. Em circunstâncias ideais, a dose, o período de manutenção e a velocidade de redução da terapêutica devem ser adotados baseando-se em avaliações padronizadas com testes para função motora e sensitiva. Este medicamento suprime o processo inflamatório, causando diminuição de citocinas pró-inflamatórias $\text{INF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL10 sendo de grande importância na recuperação da função nervosa depois da reação (BRASIL, 2010; LYON e GROSSI, 2013; NERY et al, 2006).

A reação tipo 2, chamada também de eritema nodoso Hanseniano (ENH), clinicamente, em geral, apresenta sintomas clássicos como febre, queda do estado geral e presença de nódulos subcutâneos eritematosos e dolorosos disseminados (Figura 4). Podem estar presentes também manifestações extracutânea e sistêmica, incluindo febre, mal estar, hiporexia, perda de peso, neuropatia, orquitepididimite, glomerulonefrite (por imunocomplexo), miosite, artralgia, artrite de grandes articulações, sinovite, dactilite, dores ósseas, iridociclite e uveíte, comprometimento da faringe, laringe e traquéia. Alterações clínicas como hepatoesplenomegalia, enfartamento ganglionar generalizado, edema acrofacial ou generalizado, rinite e epistaxe, podem ser observadas, com menor frequência (FOSS, 2003; GONÇALVES, SAMPAIO e ANTUNES, 2008).



FIGURA 4: Eritema nodoso hansênico – Nódulos eritematosos numerosos.

FONTE: Arquivo pessoal da autora, 2011.

Esse tipo de reação ocorre mais comumente em pacientes multibacilares BL e LL, e tem sido considerado sinônimo de eritema nodoso, porém muitas vezes esse quadro reacional manifesta-se apenas por alterações sistêmicas, sem, contudo, apresentar o quadro cutâneo clássico de eritema nodoso. Às vezes as lesões cutâneas são do tipo eritema multiforme (EM), acompanhadas ou não de neurite (FOSS, 2003; GONÇALVES, SAMPAIO e ANTUNES, 2008; MITCHELL e MEYERSON, 1996; TEIXEIRA, SILVEIRA e FRANÇA, 2010).

Trata-se de uma reação inflamatória aguda, sistêmica, que envolve a formação de imunocomplexos que circulam pelo sangue periférico (predominantemente a reação tipo III de Gel & Coombs). O episódio de ENH é desencadeado pelo depósito de complexos imunes nos tecidos, ativação de complemento, desenvolvimento de inflamação local, migração de polimorfos nucleares para o sítio de resposta inflamatória e liberação local de enzimas responsáveis por lesões teciduais, com comprometimento de vários órgãos. Macrófagos e células T são ativados e os níveis de TNF- α circulante se elevam durante os episódios de ENH (FOSS, 2003; KAHAWITA e LOCKWOOD, 2008; WALKER e LOCKWOOD 2006).

A imunopatogênese do ENH é bastante complexa, tendo sido também demonstrado, no soro dos pacientes, altos níveis circulantes de TNF- α , paralelamente ao aumento tecidual na expressão de RNA mensageiro para IL-6, IL-8

e IL-10, indicando uma tendência a resposta Th2. O TNF- α foi detectado, também, no soro de pacientes com RR e em pacientes PB com neurite isolada, sendo que, nesses casos, os índices foram mais baixos do que no ENH. Vale ressaltar que nestes casos a elevação dos níveis de TNF- α são associados a altas concentrações de IFN δ , elementos que atuando simultaneamente sobre os macrófagos irão estimular também a resposta imune celular, que inclui a destruição de bacilos e indução de mais citocinas indutoras da resposta imune. Portanto, o ENH caracteriza uma hiperatividade imunológica, modulada pela acentuação de citocinas inflamatórias, IL1, IL6 e TNF- α e a redução de citocinas da atividade reguladora de macrófagos IL4 e TGF β , contudo esta configuração de citocinas pode melhorar a resposta imune, porém produz manifestações sistêmicas que podem levar a lesões teciduais de alto risco (BHAT e PRAKASH, 2012; GONÇALVES, SAMPAIO e ANTUNES, 2008; MENDONÇA, et al, 2008; TEIXEIRA, SILVEIRA e FRANÇA, 2010).

As lesões de ENH correspondem a focos de inflamação aguda superpostos a um quadro crônico já existente de hanseníase. Neutrófilos podem ser raros ou tão abundantes a ponto de formar abscessos dérmicos com ulceração. Nos casos de evolução clínica menos aguda são encontrados também plasmócitos e algumas vezes eosinófilos. O achado de macrófagos espumosos contendo bacilos fragmentados é comum. Ainda é encontrado em alguns casos, paniculite mista lobular e septal e vários graus de acometimento vascular. Existem alguns estudos sobre a angiogênese na hanseníase que mostraram o CD105, que é um marcador de proliferação endotelial, aumentado em sua expressão no ENH e este achado poderia ser útil na avaliação do acometimento vascular desta patologia (ADHE, DONGRE e KHOPHAR, 2012; KAHAWITA e LOCKWOOD, 2008; MITCHELL e MEYERSON, 1996; WALKER et al, 2012).

Na reação tipo 2, a talidomida na dose de 100 a 400 mg/dia é a droga de escolha. No entanto, devidos aos seus efeitos teratogênicos, não deve ser usada em mulheres no período fértil. Nestes casos, os corticosteróides são alternativas possíveis, apesar de controlarem com maior dificuldade os episódios reacionais e os índices de recorrência. Há situações que o uso dos corticosteróides se impõe, como nas reações que se acompanham de neurites, irites, iridociclites, uveítes ou, quando há mão reacional. A melhora clínica em resposta à talidomida é rápida, usualmente entre 8 e 72 horas, e em alguns casos cinco dias. O uso concomitante da talidomida

produziu significativa redução da dose e do tempo de necessidade de corticóides (BRASIL, 2010; FOSS, 2003).

Ainda é considerado incerto o fato de a ação da talidomida sobre o ENH ser exclusivamente mediada pela inibição do TNF- α , pois também age coestimulando a produção de IL-2 pelas células T. Existem ainda relatos de tratamento eficaz do ENH com azatioprina, metotrexato e anticorpomonoclonal quimérico anti-TNF, como o infliximabe (MENDONÇA et al, 2008).

Os portadores de hanseníase podem também apresentar reações mistas, ou seja, reações tipo 1 e 2 ao mesmo tempo (FOSS, 2003; GONÇALVES, SAMPAIO e ANTUNES, 2008; TEIXEIRA e SILVEIRA, 2010). Pode ocorrer, ainda, episódio reacional com dor e espessamento de troncos nervosos, sem associação a quadros cutâneos da reação tipo 1 ou tipo 2, que alguns autores consideram um terceiro tipo de reação e denominam neurite isolada (BRITO et al, 2008). Nery et al (2006) encontraram em um estudo uma frequência de 7% de neurite isolada entre 100 pacientes multibacilares (MB) apresentando quadro reacional (NERY et al, 2006).

Em relação à duração dos estados reacionais, a duração da reação reversa varia, podendo durar poucos meses (em média entre 3 e 6 meses) em geral, nos pacientes paucibacilares e mais de um ano e até vários anos nos pacientes multibacilares. Quanto ao tempo de evolução, as reações podem ser divididas em agudas ou subagudas quando têm menos de três meses de evolução e em crônicas quando com mais de três meses de evolução (URA, 2007).

A periodicidade dos episódios pode ocorrer de maneira reentrante ou recorrente que se caracteriza pelo surgimento de um novo episódio de reação em um período maior que três meses após a interrupção da terapêutica da mesma, durante o qual nenhum sinal ou sintoma de reação tenha sido evidente. E ainda pode ocorrer em crises subintrantes onde ocorre uma resposta boa ao tratamento, mas tão logo a dose do medicamento seja diminuída a fase aguda da reação recrudesce, particularmente na ocasião da retirada rápida do tratamento do mesmo (ANDRADE et al, 2007; NERY et al, 1998; NERY, 2000; SOUZA, 2010).

Ainda pode-se classificar os estados reacionais quanto a sua gravidade em reações leves, moderadas e graves de acordo com o grau de acometimento do paciente, o que é de suma importância para o manejo terapêutico (ANDRADE et al, 2007).

Uma reação reversa é dita leve quando ocorre somente na pele, com o aumento do eritema e infiltração da lesão pré-existente, sem ulceração, sem afetar tronco nervoso e sem lesão nova. O ENH é dito leve quando apresenta menos de 10 nódulos por segmento corporal atingido e sintomas sistêmicos ausentes ou leves (ANDRADE et al, 2007; GUERRA et al, 2002).

A reação tipo 1 é dita moderada quando as lesões pré-existentes ficam mais eritematosas, edemaciadas, doloridas, podendo surgir novas lesões. Ainda não há também comprometimento sistêmico e nem neural. Na reação tipo 2 o comprometimento sistêmico é moderado, a febre é moderada, não tem neurite e apresenta 10 a 20 nódulos por segmento corporal atingido, tendo mais de um segmento acometido (ANDRADE et al, 2007; GUERRA et al, 2002).

Já a reação reversa grave afeta nervos, tem surgimento de lesões novas e pode atingir os olhos. O ENH tem apresenta mais de 20 nódulos, vários segmentos corporais atingidos, os nódulos são muito dolorosos espontaneamente e acometimento sistêmico intenso com febre alta (ANDRADE et al, 2007; GUERRA et al, 2002).

Os sinais de reações graves também incluem (ANDRADE et al, 2007):

- Dor ou hipersensibilidade durante a palpação dos nervos. O espessamento do nervo pode ocorrer ou não;
- Nova perda de sensibilidade.
- Nova fraqueza muscular.
- Febre alta e mal estar geral.
- Reação em lesão de pele sobre o trajeto de um tronco nervoso.
- Reação em lesão de pele na face.
- Sinais de comprometimento ocular.
- Edema grave dos membros.
- Acometimento de outros órgãos, tais como testículos, linfonodos ou articulações.
- Ulceração das lesões de pele.

Algumas condições predisõem aos episódios reacionais: doenças intercorrentes, gestação, puerpério, estresse físico e emocional. Esses são os fatores preveníveis, mas, na grande maioria dos casos seu aparecimento e controle estão diretamente relacionados com a instabilidade imunológica, no entanto quando eles ocorrem após alta da terapêutica específica, podem ser confundidos com

recidiva. Por isso, se tornam necessários estudos para determinar marcadores clínicos, testes laboratoriais e histopatológicos para facilitar o diagnóstico diferencial entre essas duas situações (BRITO et al, 2008).

- Citocinas inflamatórias nas reações hansênicas:

Os fenômenos agudos e subagudos (reações hansênicas), que podem ocorrer durante o curso natural da hanseníase, são marcados por processos inflamatórios intensos, e apesar de vários estudos tentarem compreender o comportamento das citocinas envolvidas nestes processos, as alterações imunológicas são variadas e seus determinantes ainda não foram completamente elucidados (GOULART, PENNA e CUNHA, 2002).

Em relação à infecção pelo HIV estas citocinas também estão envolvidas. Sabe-se que o início da transcrição do gene do HIV nas células T está ligado à ativação das células T pelo antígeno e pelas citocinas. Por exemplo, a IL-1, IL-6, IL-3, fator estimulante de colônia granulócitos-macrófagos e linfotóxina, TNF- α e o IFN δ , estimulam a expressão genética do HIV e a replicação viral nos monócitos e macrófagos infectados. Este envolvimento pode ser significativo para a patogênese da aids por que a resposta normal de uma célula T infectada de forma latente a um micro-organismo pode ser o caminho em que a latência é encerrada (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011). Além disso, novos marcadores estão sendo estudados na disfunção imune e durante a reconstituição imunológica, após a introdução da TARV, e alguns estudos associam os altos níveis de proteína C reativa, ácido hialurônico e IL-6 estão associados ao aumento do risco de aids, SRI após o início do tratamento viral (CASSEB, 2010, cap. 6).

De modo geral, uma das principais respostas do sistema imune as infecções é a secreção de citocinas por células que é extremamente importante nas respostas inflamatórias agudas. Três das mais importantes citocinas pró-inflamatórias do sistema imune inato são o TNF- α , IL-1 β e IL-6. Estas citocinas são conhecidas como atuantes na patogênese dos estados reacionais, sendo as duas últimas, alvo deste estudo. Os macrófagos e mastócitos teciduais são as principais fontes destas citocinas, embora outros tipos celulares também as produzam (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011; MOTTA et al, 2010).

As interleucinas (IL), também conhecidas como linfocinas, são proteínas (polipeptídeos) envolvidas na comunicação entre linfócitos. As atividades das interleucinas podem ser: reconhecimento de antígenos estranhos por células T;

amplificação da proliferação de células T ativadas; atração de macrófagos e identificação de mecanismos efetivos para fagocitose de microrganismos e a promoção da eritropoiese (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011).

- IL-1 β :

A principal atividade da IL-1 é a de ser mediadora da inflamação. Partilha muitas propriedades biológicas com o Fator de Necrose Tumoral (TNF). Sua principal fonte são os fagócitos mononucleares ativados. Também é produzida por neutrófilos, células epiteliais e endotélio. Existem duas formas de IL-1, chamadas de IL-1 α e IL-1 β , que apresentam homologia inferior a 30%, mas se ligam aos mesmos receptores celulares de superfície e desempenham as mesmas funções biológicas. A principal forma biologicamente ativa secretada é a IL-1 β (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011).

No endotélio, a IL-1 induz várias mudanças, a maioria relacionada ao nível de transcrição de gene para síntese de: moléculas de adesão endotelial; de fator de crescimento, óxido nítrico; produção de enzimas associadas à remodelação de células matizes e aumento na superfície trombogênica do endotélio. Além disso, estimulam a secreção de quimiocinas, CXL1 e CCL2, por diversas células, que se ligam a receptores de neutrófilos e monócitos, respectivamente, aumentam a afinidade das integrinas leucocitárias aos seus ligantes, estimulando assim o movimento de leucócitos (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011; COSTA et al, 2008).

A IL-1 medeia seus efeitos biológicos, através de um receptor de membrana chamado de receptor de IL-1 do tipo 1, expresso por muitos tipos celulares, incluindo células endoteliais, epiteliais e leucócitos. Este receptor é uma proteína de membrana que contém um domínio Ig extracelular de interação com o ligante e um domínio de sinalização *Toll receptor* de IL-1 (T1R) na região citoplasmática (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011; COSTA et al, 2008).

Em relação às formas clínicas da hanseníase, já foi descrito, um aumento de expressão de IL-1 β e TNF- α nas formas tuberculóides e borderline tuberculóide (FOSS, 1997; GOULART, PENNA e CUNHA, 2002).

Nos quadros de reações hansênicas, esta citocina encontra-se aumentada no tecido de pacientes tanto na reação tipo 1, quanto na reação tipo 2, sem diferenças significativas (MOTTA et al, 2010; STEFANI et al, 2009). Apesar de ser marcada como fazendo parte do perfil TH1 de resposta imune, esta citocina e o TNF- α são encontrados aumentados também no soro dos pacientes com ENH

(GOULART, PENNA e CUNHA, 2002; LYON e GROSSI, 2013; MENDONÇA et al, 2008).

Moubasher et al (1998) relatou em seu estudo realizado em mais de 70 pacientes com hanseníase, que quanto maior a quantidade de IL-1 β no soro dos pacientes, maior a chance de desenvolver reação hansênica após começada a poliquimioterapia específica para Hanseníase (PQT).

- IL-6:

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória responsável por efeitos locais e sistêmicos da inflamação, incluindo a síntese hepática de diversos outros mediadores inflamatórios. Além disso, estimula a produção de neutrófilos na medula óssea e a diferenciação de linfócitos T auxiliares produtores de IL-17. A IL-6 é sintetizada por fagócitos mononucleares, células endoteliais vasculares e fibroblastos. É uma citocina que age tanto no sistema imune inato quanto no sistema imune adaptativo (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011; MOTTA et al, 2010).

O seu receptor é composto por uma cadeia polipeptídica capaz de interagir com a citocina e uma subunidade capaz de transduzir sinal (gp130), que é também um componente de sinalização de outras citocinas. Em conjunto com o TNF- α e a IL-1, agem no hipotálamo, induzindo aumento da temperatura corpórea (febre), sendo chamados de pirógenos endógenos (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011).

Tem sido demonstrado que, durante o ENH, há um aumento seletivo na expressão de mRNA de IL-6 nas lesões, uma indicação de resposta TH2 (ESQUENAZI et al, 2007; GOULART, PENNA e CUNHA, 2002; MENDONÇA et al, 2008).

Já foi detectado o aumento de mRNA para IL-6 no soro de pacientes paucibacilares com neurite isolada, porém em menor quantidade do que nos com ENH (LYON e GROSSI, 2013).

Teles et al (2002), encontraram uma expressão aumentada de mRNA de IL-6 no tecido de 25 pacientes com reação hansênica, tanto nos que apresentaram reação tipo 1 quanto nos que tiveram reação tipo 2. O estudo de Stefani et al (2009), realizado com 10 pacientes com reação tipo 1, 10 pacientes com reação tipo 2 e 29 sem reação, avaliaram a presença de 16 citocinas pró-inflamatórias e demonstraram em seus resultados um aumento de IL-6 em ambos os tipos de estado reacionais, porém um aumento significativamente maior nos pacientes que tiveram reação tipo

1. Neste mesmo estudo foi encontrado também um aumento significativo de IL-10 na RR.

3.3 COINFECÇÃO HIV/HANSENÍASE

A prevalência do HIV continua aumentando, inclusive em países que são endêmicos para hanseníase o que pode aumentar a chance de haver pessoas com as duas infecções (DEPS e LOCKWOOD, 2008). No Brasil, a epidemia da aids permanece extremamente dinâmica, crescendo com caráter epidemiológico variável. O Brasil, também, é considerado pela OMS, como local de alta endemicidade para hanseníase. A resposta imune à hanseníase, como dito anteriormente, é mediada principalmente por linfócitos Th1 CD4+ nas formas paucibacilares, dando origem a uma reação granulomatosa, com intensidade clínica leve a moderada. Nas formas clínicas multibacilares há um predomínio de linfócitos Th2 CD4+ com maior resposta humoral, portanto pouco efetiva contra a hanseníase, e com maior gravidade clínica. O linfócito T CD4+, também é sabidamente a principal célula atingida na infecção pelo HIV, tendo decréscimo acentuado na progressão da aids (AZULAY, 2008; CARUSO et al, 2007). Desde o primeiro relato de infecção mútua em um paciente pelo HIV e a *Mycobacterium leprae*, várias questões foram levantadas sobre as consequências dessa interação, principalmente levando-se em conta a direta participação do linfócito T helper CD4+ na patogenia de ambas as doenças (CARUSO et al, 2007).

Alguns autores sugerem que a hanseníase se desenvolveria de forma branda ou que esta nem ocorreria em pacientes infectados pelo HIV. Explicam que devido à baixa toxicidade do *Mycobacterium leprae*, as manifestações clínicas só aconteceriam em pacientes com capacidade íntegra de resposta imune celular. Contudo, estudos de caráter clínico e histopatológico, verificaram nenhuma ou apenas leves alterações no curso da hanseníase em casos portadores de HIV/aids, como, Deps e Lockwood (2008 e 2010), Massone et al (2011a) e Xavier (2009), os quais colocam que, de uma forma geral, são observadas lesões usuais compatíveis com hanseníase, tais como placas eritematosas, máculas hipocrômicas, pápulas e nódulos, e são observados também a ocorrência de estados reacionais tipo 1, chamados de reação reversa (RR), caracterizadas por lesões em placa eritematoedematosa. A ocorrência de neurites também foi evidenciada, o que

poderia apontar um sinergismo entre os agentes. Vale ressaltar que reações tipo 1 decorrem de um aumento da imunidade celular e hipersensibilidade ao bacilo no decurso da doença hansênica, traduzindo uma exacerbação da resposta inflamatória celular (XAVIER, 2009).

Pereira Júnior et al (1992), em um estudo utilizando o antígeno de Mitsuda em pacientes infectados pelo HIV, observaram que no local da inoculação deste antígeno havia menor capacidade de formação de granuloma tuberculóide, conjecturando uma menor capacidade destes pacientes formarem uma reação defensiva constitucional contra o *M. leprae*, o que aproximaria esses pacientes do pólo Virchowiano da doença.

Contudo, vários estudos, ao contrário da teoria levantada anteriormente, verificaram nenhuma ou apenas leves alterações no curso da hanseníase em casos de infecção pelo HIV. Sampaio et al (1995), em um estudo que incluiu análise histopatológica e imuno-histoquímica de pacientes coinfetados, encontrou, em três pacientes com hanseníase Virchowiana, aspecto lesional semelhante ao encontrado em pacientes com esse espectro de hanseníase. No mesmo estudo, em oito pacientes BT, foi encontrado o típico granuloma tuberculóide da hanseníase, sem alterações imuno-histoquímicas, apesar da baixa contagem periférica de células CD4+ nestes pacientes. Kennedy et al (1990), Massone et al (2011b) e Pereira et al (2004) também relatam casos de coinfetados que não apresenta alterações histológicas diferentes em suas lesões.

Batista et al (2008), descreveram dois casos de coinfeção HIV/hanseníase, onde em ambos os pacientes a forma clínica era borderline tuberculóide e na histopatologia apresentavam a formação de granulomas tuberculóides bem formados. A diferença que se percebeu no estudo, foi que antes do início da TARV, o estudo imunohistoquímico revelou poucas células CD4+ no infiltrado inflamatório e este número de células aumentou em um segundo momento após início da TARV. Corroborando com Dets & Lockwood, (2008) e Massone et al (2011b), quando colocam que estes pacientes tem uma formação tecidual de granuloma normal, mesmo com uma menor taxa de linfócitos T CD4+ no local da lesão e que, na diminuição de LT CD4+, a formação local de granuloma estaria relacionada aos linfócitos T CD8+ e células CD20+.

Bumb et al, em 2010, isoladamente, publicaram um caso demonstrando que nem a infecção pelo HIV, nem a TARV influenciaram o curso da hanseníase,

onde o paciente desenvolveu a forma virchowiana com muitos hansenomas, apesar de estar tomando antiretrovirais por nove meses quando surgiram as primeiras lesões da hanseníase. Demonstraram ainda que os inúmeros hansenomas disseminados pelo corpo do paciente desapareceram normalmente após um ano de poliquimioterapia. E esta mesma evolução favorável foi citada por Jacob, Kozarsky e Dismukes et al, em 2009.

Dois estudos africanos citam um aumento de casos multibacilares (MB) nos coinfectados (LOCKWOOD, 2011), entretanto desde a introdução da TARV, a forma clínica borderline tuberculóide é a mais descrita pelos estudos, como relatado inclusive em estudos no Brasil (LOCKWOOD, 2010; PEREIRA et al, 2004; SARNO et al, 2008; TALHARI, 2008 e 2010; XAVIER, 2006).

Quanto aos quadros reacionais, um estudo realizado na Uganda, cita que encontraram em seu estudo, um risco aumentado de desenvolvimento de reações tipo 1 em paciente com hanseníase e HIV (BIRWE e KAWUMA, 1994).

Porém, a previsão era de que ocorresse uma diminuição nos quadros reacionais já que estes fenômenos são mediados por imunidade celular. Quanto os danos neurais, estes eram esperados, pois os pacientes com HIV também correm risco de desenvolver lesões nervosas periféricas incluindo neuropatia periférica generalizada e mono-neurite multiplex através de vários mecanismos, como o tratamento com anti-retrovirais e a infecção pelo HIV por si só (LOCKWOOD e LAMBERT, 2010).

Dados de um estudo realizado na Etiópia sugeriram que a infecção pelo HIV (n = 22) não foi um fator de risco para o desenvolvimento de reações reversas (aguda e crônica). Dados mais atuais vem de Sarno et al em 2008 onde mostraram que os pacientes coinfectados apresentaram mais reação no momento do diagnóstico (31,5% vs 18,8%) quando comparados com o grupo sem HIV. No entanto, durante o período de vigilância das taxas de reação nos dois grupos foram semelhantes (59,3% vs 53,1%) (SARNO et al, 2008). Há muito poucos dados sobre o ENH em pacientes coinfectados (CUSINI et al, 2009; GEBRE et al, 2000; LOCKWOOD, 2010).

Ponnihaus et al (1991) sugerem, em um estudo realizado na área de Malawi, onde hanseníase e aids são endêmicas, que a coincidência das duas infecções não altera a taxa de prevalência da hanseníase nem da aids.

Nery et al (2000), citam que poderia ser esperado que a prevalência da hanseníase aumentasse em pacientes HIV positivos, especialmente em países endêmicos; a evolução clínica da hanseníase deveria seguir para o pólo virchowiano da doença, na medida em que a infecção pelo HIV progride; haveria uma predominância da reação hansênica tipo 2, ou eritema nodoso hansênico. Entretanto, como o próprio autor expõe, não há evidências concretas para estas afirmações. Inclusive, posteriormente, o mesmo autor em publicação com Sarno et al (2008), reafirmam que não há evidências de mudanças na expressão clínica destes pacientes.

Dados ainda não publicados e citados no boletim epidemiológico do site da Sociedade Brasileira de Infectologia por Xavier em 2009, relata um estudo de corte transversal, em áreas de alta endemicidade para hanseníase, incluindo 545 indivíduos portadores de HIV/aids no Estado do Pará onde foram diagnosticados 37 casos de coinfeção, representando um coeficiente de 6,7%. Ao tentar estabelecer uma comparação com os parâmetros da OMS quanto ao nível de endemicidade, pode-se sugerir que o prevalência na população HIV/aids estudada apresentou-se hiperendêmica, uma vez que registrou uma taxa de 670 por 10.000 habitantes. Tais resultados requisitariam uma conduta de maior vigilância nessa população específica (XAVIER, 2009).

Os poucos estudos publicados a partir dos anos 1990 fornecem dados limitados e em uma última atualização feita por Lockwood em 2010, mostra que de um modo geral, a incidência do HIV não aumentou entre os pacientes com hanseníase, quando comparados com pacientes sem hanseníase (LEONARD et al, 1990; LOOCKWOD et al, 2010; PONNIGHAUS et al, 1991). A epidemia de HIV também já se tornou tão generalizada e tem afetado muitos países onde as duas infecções se sobrepõem inclusive o Brasil, Etiópia e Índia sem que haja aumentos acentuados em pacientes com hanseníase e HIV. Lockwood (2010) conclui, portanto, que paciente sendo HIV positivo não parecem aumentar o risco de desenvolver a hanseníase, mas como colocado anteriormente, ainda há muita controvérsia sobre o assunto.

A introdução da terapia anti-retroviral (TARV) fez surgir uma nova síndrome clínica, a síndrome de reconstituição inflamatória (SRI) ou síndrome da reconstituição inflamatória imune (SRI). Esta síndrome afeta pacientes HIV positivos que estão em um estado adiantado da doença ($CD4^+ < 200/\mu L$). Nestes pacientes,

os sinais clínicos de inflamação surgem geralmente, associados com infecções oportunistas, quando a TARV ativa uma resposta imune durante a transição no momento em que a carga viral diminui e a contagem de CD4+ aumenta em mais de 20% do seu valor (CARUSO, et al, 2007; CHOW et al, 2009; COUPPIÉ, et al, 2004; GAARDBO et al, 2012; MURDOCH et al, 2007; TALHARI et al, 2008).

Nesta síndrome, as infecções oportunistas que se manifestam mais frequentes são *Mycobacterium avium*, o vírus do herpes simples e o papiloma vírus humano. Porém, condições não infecciosas podem ocorrer como sarcoidoses, neoplasias e doenças autoimune (KHARKAR et al, 2007). As primeiras publicações de SRI são de meados de 1997 e início de 1998, quando dois grupos descreveram manifestações atípicas de retinite por citomegalovírus (CMV) e formação de abscesso pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC), em pacientes que haviam iniciado TARV há poucas semanas. Depois desses relatos várias manifestações de diversas doenças foram comentadas (ARRUDA, 2008).

Vários autores colocam a reação hansênica abrindo o quadro clínico da hanseníase como fazendo parte de uma manifestação da SRI (BATISTA et al, 2008; DEPS GRIPP et al, 2008; DEPS e LOCKWOOD, 2008; KHARKAR et al, 2007; MENEZES et al, 2011; TALHARI et al, 2010; VELD et al, 2012).

A base fisiopatológica discutida é o reconhecimento, pelo sistema imune, de antígenos associados com infecção conhecida ou de antígenos persistentes e não-replicantes de infecção prévia (ACHENBACH et al, 2012; ARRUDA, 2008; DEPS e LOCKWOOD, 2010).

No Brasil, a distribuição universal de antiretrovirais foi iniciada em 1991 no estado de São Paulo com o AZT. Posteriormente, em 1996, com a aprovação da lei 9.313 em novembro, foi garantida a obrigatoriedade de aquisição de novas drogas antiretrovirais disponíveis. Em 2007, no país, existia cerca de 170 mil portadores de HIV/aids sob tratamento antiretroviral, 68 mil destes, só no estado de São Paulo. Graças ao uso da TARV, de 1996 a 2005, observou-se no país uma redução da mortalidade (40% a 70%) e morbidade (60-80%), o que corresponde a 90 mil óbitos evitados, porém com o aumento do número de casos da síndrome da reconstituição inflamatória (BRASIL, 2012a).

Alguns estudos têm mostrado que cerca de 30% dos pacientes que começam a TARV apresentam a SRI. E o primeiro caso de hanseníase descrito em associação a SRI, foi por Lawn et al (2003). Nesta síndrome da reconstituição

inflamatória pode haver dois cenários: Pode ocorrer um desmascaramento com a SRI, quando a infecção é recentemente identificada após o início da TARV e o agente é viável. O outro cenário seria uma SRI paradoxal, onde a infecção foi previamente tratada, mas sua expressão clínica piora após a TARV e o agente causador pode ser ou não viável (BEISHUIZEN e GEERLINGS, 2009).

A SRI é uma deterioração paradoxal do estado clínico após o início da TARV, uma deterioração que é atribuível à recuperação ou reativação da resposta imune para alguns processos sub-agudos ou latentes nos pacientes. Os regimes de TARV aumentam a produção e redistribuição de CD4+ melhorando a imunidade específica a patógenos. A imunidade melhorada para o HIV é o efeito desejado da TARV, contudo esta melhora contra patógenos oportunistas e o possível desenvolvimento de autoimunidade pode resultar em SRI. A sua prevalência em estudos de coorte de pacientes HIV positivos varia de 3% a mais de 50%, variando muito com a doença definidora de aids que afetam o paciente no início da TARV (MULLER et al, 2010; LOCKWOOD, 2010). Alguns fatores de risco para o desenvolvimento da SRI inclui HIV em doença avançada com um CD4+ com menos de 50 células/mm, infecção oportunista não reconhecida ou carga microbiana elevada, e o número e presença de infecções oportunistas. A TARV é vista como possível gatilho para manifestações clínicas da coinfeção como tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* (MAC), citomegalovírus, herpeszoster, hepatite C e B, leishmaniose e atualmente a hanseníase (LOCKWOOD et al, 2010).

E desde 2002 até 2009, 21 casos de RR como manifestação de SRI foram descritos, sendo que destes, 13 casos foram diagnosticados no Brasil (DEPS e LOCKWOOD, 2010). Em 2011, mais 9 casos desta associação foram publicados por Gripp et al (2011). Os casos têm sido relatados principalmente em locais onde a TARV é mais disponível (70% oriundos da América do Sul [58% Brasil] e 20% da Índia).

A definição para um caso de hanseníase associado a SRI foi proposto, por Lockwood em 2010, para facilitar a sua correta identificação, seguindo as seguintes características (DEPS e LOCKWOOD, 2010): (1) Quadro clínico de hanseníase e / ou reação hansênica com início dentro dos 6 meses do início da TARV; (2) Infecção avançada pelo HIV; (3) Uma baixa contagem de CD4+ antes de iniciar a TARV (< 200 céls/mm³); (4) Aumento crescente da contagem de CD4+ periférico após a TARV.

Quando se observa a SRI, uma das características mais marcantes é que a apresentação clínica depende muito do tipo de infecção subjacente. Isto sugere que um antígeno direciona o processo que está em curso para o qual a resposta imune específica é gerada. Além disso, observa-se uma resposta inflamatória exagerada. Isto poderia ser explicado pelo fato que os mecanismos que, normalmente, limitam a inflamação estejam falhos (BEISHUIZEN e GEERLINGS, 2009; VELD et al, 2012).

Dois tipos de células T são muito importantes na SRI. As pró-inflamatórias Th17 e as células T reguladoras (Treg). As células Th17 foram recentemente definidas como uma linhagem distinta que não compartilham com as vias de desenvolvimento de resposta de perfil Th1 ou Th2 de células. Contudo, tanto IFN- γ (Th1) e IL-4 (Th2) são capazes de inibir a diferenciação de células Th17 indutoras. As células Th17 têm um papel importante na função de proteção contra a infecção por microrganismos extracelulares, devido à sua capacidade de secretar citocinas pró-inflamatórias efetoras, tais como IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26, bem como menores quantidades de IL-6 e TNF- α (MESQUITA JR, et al, 2009; MUCIDA e SALEK-ARDAKANI, 2009). E ainda as células Th17, produtoras da IL-17, tem relação direta com o controle das células T reg (GAARDBO et al, 2012).

A Treg suprime a proliferação de células efetoras do sistema imune e sua produção de citocinas. Em uma situação normal, a razão entre células Th17 e Tregs é de 2:1.5, porém durante a reconstituição imunológica esta proporção pode ser alterada. Seddiki et al (2009) relata a hipótese de que Tregs poderiam estar reduzidas em número e / ou na sua capacidade funcional e portanto, incapaz de garantir o equilíbrio fisiológico do sistema imunológico em pacientes com SRI. Estes autores avaliaram as Tregs e, ao contrário do que esperavam, estes observaram um número aumentado de Tregs em pacientes com SRI, em comparação com os controles. A relação entre as Tregs e as efetoras também estava aumentado. No entanto, quando realizadas em ensaios in vitro com a supressão dessas Tregs, eles detectaram anormalidades em sua função nos pacientes com SRI. Tregs de pacientes com SRI são menos eficazes em regulação da homeostasia do sistema imune, pois eles mostram reduzida habilidade de suprimir a liberação de citocinas pró-inflamatórias (BEISHUIZEN e GEERLINGS, 2009; MURDOCH et al, 2007).

Alguns autores relatam que os exames das características histopatológicas e infiltrado inflamatório dos tecidos ou órgãos afetados de pacientes

com HIV têm demonstrado que células T CD8+ predominam na SRI provocada por vírus, como o citomegalovírus. Em contraste, a inflamação granulomatosa anormalmente predomina na SRI provocada por fungos, como o *Histoplasma*, por protozoários, tais como espécies de *Leishmania* e micobactérias, como *M. tuberculosis* e inclusive o *Mycobacterium leprae*, apoiando a idéia de que a imunopatogênese da SRI é mesmo dependente do patógeno que a desencadeia (MESQUITA JR et al, 2009; MUCIDA e SALEK-ARDAKANI, 2009).

Estudos imunohistoquímicos que quantificam o número de CD4+ e CD8+ na lesão granulomatosa de pacientes coinfectados com HIV e hanseníase, não em SRI, ainda mostram-se divergentes. Massone et al, (2011a) realizou uma revisão sobre estes achados na literatura e observaram que, para Talhari et al em 2010 e Xavier em 2006, os níveis de CD4+ no granuloma estão diminuídos em relação aos não coinfectados havendo um predomínio de LT CD8+ no local. Ao contrário, Nery et al (2000) e Sampaio et al (1995) colocam que, pacientes com formação de granulomas mantêm uma predominância de LT CD4+ tecidual mesmo estando em aids e já Naafs em seu estudo relata um equilíbrio na expressão tecidual de células T CD4+ e CD8+ (MASSONE et al, 2011a).

4 METODOLOGIA:

- Tipo de estudo: Os aspectos clínicos analisados fazem parte de um estudo comparativo de duas coortes de pacientes hansenianos.

Coorte 1/Grupo 1: Foi realizado o acompanhamento durante 24 meses, de 40 pacientes com hanseníase e o vírus do HIV matriculados no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical.

Coorte 2/Grupo 2: Foi realizado o acompanhamento durante 24 meses, de 107 pacientes com hanseníase sem o vírus do HIV matriculados no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical.

- Características das Coortes:

- ✓ O início das coortes foi considerado no ano de 2007 e o seu final foi em Maio de 2013.
- ✓ As entradas na coorte aconteceram, em vários momentos, nos anos de 2007, 2008, 2009, 2010 e 2011 com pacientes sendo diagnosticados com hanseníase e iniciando a poliquimioterapia específica para hanseníase (PQT).
- ✓ O acompanhamento mínimo de dois anos, a contar do início do tratamento específico foi escolhido por se tratar do período de maior risco para os pacientes com hanseníase apresentarem quadros reacionais que foi considerado o desfecho de interesse (GALLO, et al, 2000).
- ✓ Para estudo histopatológico e imunohistoquímico foi considerado somente um momento estático do estado reacional, neste momento o estudo é transversal.
- ✓ Para estudo histopatológico no momento da reação hansênica, foram analisados todos os 15 pacientes coinfectados que tiveram quadro reacional e 49 dos 60 não coinfectados com estado reacional também foram analisados. Houve perda de 11 blocos de parafina com o tecido destes pacientes.
- ✓ Para estudo imunohistoquímico, foram analisados para o padrão de resposta tecidual de IL-1 β e IL-6, os 15 pacientes coinfectados,

escolhidos aleatoriamente, que tiveram quadro reacional e 15 pacientes não coinfectados com estado reacional para comparação.

- População de referência: Pacientes HIV positivos em estado ou não de aids com ou sem tratamento (TARV) e pacientes com hanseníase no estado do Pará, ainda sem terem iniciado PQT.

- População de estudo: Pacientes apresentando coinfeção HIV ou aids/hanseníase oriundos das Unidades de referência de atendimento especializado do Núcleo de Medicina Tropical (NMT), que é um local de referência ao atendimento desta coinfeção, no estado do Pará. E os pacientes com hanseníase sem HIV também atendidos no ambulatório do núcleo de medicina tropical que são encaminhados de inúmeros serviços de saúde do estado do Pará.

- Amostra: Esta pesquisa trabalhou com uma amostra de conveniência, onde foram incluídos no n amostral, todos os pacientes que receberam o diagnóstico de hanseníase neste serviço e que foram acompanhados pela coorte clínica e os coinfectados com HIV e hanseníase, também atendidos no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical no período de Janeiro de 2007 a Maio de 2013 e que se enquadraram nos critérios de inclusão e foram acompanhados por consultas periódicas com intervalos de pelo menos 3 em 3 meses durante dois anos no mínimo e máximo de cinco anos. O período do estudo compreendeu ao tempo em que a autora da pesquisa acompanhava estes pacientes.

Tratou-se de uma amostra de conveniência, pois este ambulatório é de referência municipal para o tratamento de casos de hanseníase, sobretudo os casos com estado reacional, e referência estadual para os casos de coinfeção HIV/hanseníase.

- Ambiente de pesquisa: O estudo foi desenvolvido na unidade de referência de atendimento especializado citado. No ambulatório do NMT já existe atendimento de rotina para pacientes coinfectados encaminhados de todo o Estado. Médicos especialistas em infectologia, dermatologia, fisioterapeutas e colaboradores são responsáveis pelo atendimento.

- Critérios de inclusão de caso de coinfeção HIV/hanseníase e casos de hanseníase: Para a constituição de uma das coortes clínicas deste estudo, foram considerados caso de coinfeção, indivíduos previamente diagnosticados com HIV positivo através de testes sorológicos de triagem (ELISA) e confirmatórios (Wersten

Blott) em tratamento ou não com TARV e que também apresentaram sinais e sintomas para o diagnóstico da hanseníase recomendados pelo Ministério da Saúde, citados abaixo, e complementados por exames adicionais (BAAR e histopatologia).

Fizeram parte da outra coorte clínica (Grupo 2) os pacientes com diagnóstico de hanseníase segundo sinais e sintomas recomendados pelo Ministério da Saúde (2010) e complementados por exames adicionais (BAAR e histopatologia), e que apresentaram Determine Imunocromatografia (Abbott) negativo. Este exame faz parte do protocolo de pesquisa deste ambulatório e é realizado em todos os pacientes que realizam tratamento para hanseníase neste local.

Sobre o diagnóstico de hanseníase, segundo a última portaria ministerial, Nº 3.125, de 7 de outubro de 2010, considera-se um caso desta doença a pessoa que apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais e que necessita de tratamento poliquimioterápico:

- a) lesão (ões) e/ou área (s) da pele com alteração de sensibilidade;
- b) acometimento de nervo (s) periférico (s), com ou sem espessamento, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; e
- c) baciloscopia positiva de esfregaço intradérmico.

Para a classificação da intensidade e periodicidade dos quadros reacionais, foram utilizados os critérios adaptados por Andrade et al (2007), do manual da ILEP (The International Federation of Anti-Leprosy Associations), dividindo os episódios reacionais quanto à intensidade em leve, moderado e grave e quanto à periodicidade como subintrante ou recorrente, descritos anteriormente no texto, nas páginas 37 e 38.

Para a caracterização de SRI nos coinfectados, foram utilizados os critérios descritos por Dets e Lockwood, 2010 e citados na página 46 do texto.

- Acompanhamento: Os pacientes compareceram mensalmente para consulta, recebendo a PQT e foram utilizados dados clínico-terapêuticos, considerando ocorrência de reações, com ou sem neurites, adesão ao tratamento e efeitos colaterais.

Após a alta medicamentosa para PQT, os pacientes ainda compareceram ao serviço de 3/3m, exceto em casos em que houve reações hansenicas, quando o agendamento foi conforme necessário e com intervalo menor entre as consultas de no máximo 1 mês. Os pacientes foram acompanhados por um período mínimo de dois anos e máximo de 5 anos.

- Procedimentos clínicos e laboratoriais: Os procedimentos clínicos e laboratoriais foram realizados no ambulatório de dermatologia infecciosa e laboratório de análises clínicas do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA.

O exame clínico do paciente foi iniciado pela inspeção de todo tegumento, registrando o aspecto, a morfologia, localização e número das lesões. Posteriormente foi realizado o teste de sensibilidade térmica com tubo de ensaio com conteúdo em estado líquido e temperatura quente e outro em com líquido em temperatura fria ou ambiente, de maneira bem explicativa para assegurar que o paciente compreendeu bem o teste. Depois foi testada a sensibilidade dolorosa com toque de um alfinete alternando aleatoriamente a extremidade pontiaguda e a romba e por último foi testada a sensibilidade tátil com o toque de um chumaço de algodão na lesão do paciente para verificação se o mesmo sentia o toque no local.

Os pacientes, no momento do diagnóstico, também foram submetidos a exames complementares como biópsia com histopatológico para auxílio na classificação da doença segundo critérios de Ridley e Jopling descritos nas páginas 26 e 27. Foi também realizada pesquisa de bacilo álcool ácido resistente em esfregaço dérmico (exceto nas formas clínicas tuberculóide e indeterminada, sabidamente negativas neste teste). Para fins de tratamento, os pacientes borderline tuberculóide foram enquadrados no grupo de paucibacilares, após baciloscopia negativa (LEÃO, 2013), contagem do número de lesões menor que cinco, além de quadro histopatológico compatível com esta forma.

Foi realizada também outra biópsia dos pacientes que apresentaram reações hansênicas, sendo escolhida a lesão mais infiltrada.

Todos os pacientes foram submetidos a exame dermato-neurológico completo, seguindo os padrões do ministério da saúde (Anexo1).

Os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais foram registrados nos prontuários e posteriormente repassados para um protocolo (Apêndices A e B) construído para a pesquisa e após foram repassados para um banco de dados no programa de computação Microsoft Office Excel versão 2007.

- Coleta de material para histologia:

De cada paciente, foi realizada uma biópsia de pele, coletada da lesão de hanseníase mais infiltrada, principalmente a retirada durante o estado durante o estado reacional. A coleta foi realizada após anti-sepsia e anestesia (lidocaína 2%) no local, com punch número 4, abrangendo até a hipoderme. O material foi

armazenado em frascos de vidro transparentes com formol tamponado a 10% e, em seguida, emblocados em parafina e guardados no banco de blocos de parafina do laboratório de dermatopatologia pertencente à Universidade Federal do Pará.

O material incluído na parafina foi submetido a cortes histológicos de quatro micrômetros, corados pela hematoxilina-eosina e Fite-Faraco. Foram organizados em número de seis cortes na lâmina para realizar o estudo morfológico que foi baseado e adaptado ao protocolo de estudo microscópico utilizado pela Universidade de São Paulo e descrito no Apêndice C.

Para reação reversa foi dada ênfase nas características microscópicas padronizadas por Lockwood et al (2008), que são: edema na derme, edema dentro do granuloma, número de células gigantes, tamanho das células gigantes e grau de fragmentação ou dissociação do granuloma. No ENH foram observados os aspectos descritos na literatura geral, como presença de edema, linfócitos, neutrófilos, plasmócitos, vasculite e paniculite (Apêndice C).

Foi possível realizar estudo histopatológico de todos os 15 pacientes coinfectados que tiveram reação hansênica, enquanto que no grupo dos não coinfectados, dos 60 que tiveram reação foi possível realizar a análise de 49, havendo algumas perdas de material.

Posteriormente foram preparadas e submetidas à estudo imuno-histoquímico para contagem da expressão tecidual de IL-1 β e IL6, o tecido dos 15 pacientes coinfectados e o mesmo número de tecido de pacientes não coinfectados foram escolhidos aleatoriamente para comparação entre os grupos.

- Análise histopatológica:

Os cortes de 4 μ m foram fixados à lâmina e corados pela hematoxilina-eosina para posterior análise da morfologia microscópica. Por ser observador dependente a análise microscópica, foi feita semelhante ao modelo empregado por Lockwood et al (2008), então as estruturas microscópicas foram vistas por dois examinadores, sendo um patologista e um dermatologista com experiência em dermatopatologia, posteriormente tirada a média com arredondamento para facilitar a explanação dos dados. A observação das lâminas foi realizada em momentos diferentes, com análises baseadas no protocolo descrito no Apêndice C.

Para a análise histopatológica foram utilizados os critérios de Ridley e Jopling, 1966: a classificação de Ridley e Jopling inclui dois tipos polares, estáveis e mutuamente excludentes, tuberculóide (TT) e virchovianos (VV) e o grupo borderline

[borderline tuberculóide, (BT); borderline, (BB); e borderline virchoviano, (BV)], bem como o grupo indeterminado, fase inicial, não granulomatosa da doença.

Segundo Ridley e Jopling (1966), os aspectos histopatológicos da forma tuberculóide, são caracterizados por granulomas bem formados que podem tocar a epiderme, com focos de células epitelióides bem diferenciadas, com ou sem células gigantes do tipo Langhans, circundadas por infiltrado denso de linfócitos. A forma borderline tuberculóide tem a composição e organização celular semelhante à forma tuberculóide, porém os granulomas não atingem a epiderme. Os bacilos álcool ácidos resistentes estão ausentes ou presentes em 1 ou 2+. A forma borderline borderline é caracterizada pela presença de células epitelióides distribuídas difusamente através do granuloma, porém não tão grandes quanto as presentes nas formas tuberculóides. Os granulomas não apresentam muitos linfócitos na sua periferia e as células gigantes do tipo Langhans são escassas ou ausentes. Os bacilos estão presentes em média de 3 ou 4+. Nas formas borderlines virchovianas os granulomas são compostos por histiócitos, alguns podem ser espumosos, e escassos linfócitos. Os bacilos estão presentes em média de 5+. Os virchovianos são compostos por histiócitos espumosos em vários estágios de degeneração gordurosa presentes difusamente na derme. Os linfócitos estão usualmente ausentes e quando presentes são esparsos. Os bacilos estão presentes em média de 5 ou 6+.

- Técnicas de imuno-histoquímica:

Para imunomarcção dos marcadores específicos foi utilizado o método imunohistoquímico de Estreptavidina-biotina Peroxidase (SABC, do inglês *Streptavidin-Biotin Peroxidase*), seguindo o protocolo de Hsu, Raine e Fangeret al (1981), com metodologia parcialmente modificada de acordo Quaresma et al (2006), descrito a seguir: Para desparafinação e hidratação, as lâminas foram colocadas em estufa pré-aquecida a 60°C, durante 12 hs. Posteriormente, as lâminas passaram por uma bateria de xilol I e II (20 e 10 minutos respectivamente); álcool etílico absoluto I e II (5 e 2 minutos respectivamente); álcool etílico 90%,80% e 70%, permanecendo 2 minutos em cada passagem. No final as lâminas foram imersas em água corrente, destilada e PBS (Tampão fosfato salino) por 5 minutos em cada; Posteriormente as lâminas foram mergulhadas em peróxido de hidrogênio a 3% para que o bloqueio da peroxidase endógena fosse realizado; A recuperação antigênica foi realizada com tampão citrato pH 6 a 95 °C em Câmara de Pascal, por 20 minutos.

Após esse período as lâminas foram imersas em água corrente, destilada e PBS por 5 minutos em cada; Para diminuir as ligações inespecíficas (“*background*”), os cortes foram tratados com leite desnatado (Molico) 5% diluído em água destilada por 30 minutos.

Os cortes histológicos foram cobertos por anticorpo primário diluído em BSA 1% e as lâminas incubadas (4-8°C) em câmara úmida por 12-14 horas (“*overnight*”). Em seguida os cortes foram lavados em PBS e tratados com anticorpo secundário biotilado (sistema LSAB DakoCytomation®) por 30 minutos em câmara úmida a 35 °C. Logo após foram lavados em PBS e tratados com o conjugado Streptavidina-peroxidase (LSAB DakoCytomation®) por mais 30 minutos em câmara úmida a 35 °C. A revelação foi realizada pelo sistema DAB+ (*3,3'-diaminobenzidine*) (DakoCytomation®), seguindo recomendações do fabricante; O próximo passo foi a contra-coloração, no qual as lâminas foram mergulhadas em Hematoxilina de Meyer's por 2 minutos e posteriormente lavados em água corrente por 5 minutos; Em seguida as lâminas foram passadas em gradiente de álcool – xileno para desidratação; Ao final foi feita a montagem das lâminas com lamínulas e Entellan (Merck, Darmstadt, Germany Sigma Chemical Co., Saint Louis, USA).

QUADRO 1: Especificações dos anticorpos primários utilizados para imunomarcação em biópsias de pele de pacientes com hanseníase e suas respectivas diluições.

Anticorpo primário	Marcação	Diluição/ Tempo de Incubação	Recuperação Antigênica	Fabricante
Anticorpo policlonal anti-IL-1 β humana	IL-1 β	1:100 Overnight	Citrato	Santa Cruz Biotechnology
Anticorpo policlonal anti-IL6 humana	IL-6	1:100 Overnight	Citrato	Santa Cruz Biotechnology

- Análise das lâminas de imuno-histoquímica:

Para contagem das células marcadas por imuno-histoquímica com os anticorpos listados no Quadro 1, os cortes foram observados e analisados em microscópio Zeiss, modelo 456006 com a lente A-plan objetiva de 40x. Foram selecionados aleatoriamente cinco campos diversos nas áreas dos infiltrados inflamatórios dérmicos, das lesões histológicas. Uma vez determinada a quantidade

de células presentes, foi obtida a média de células dos diversos campos, com resultados expressos em células por campo.

- Documentação fotográfica da histopatologia e imuno-histoquímica:

Para a documentação e obtenção de fotomicrografias foi utilizado Sistema AXIO IMAGER Z1- ZEISS composto de microscópio binocular e um sistema automático de fotografia com câmera Axiocam acoplada.

- Esfregaço dérmico:

O esfregaço dérmico realizado foi utilizado apenas como complemento de rotina diagnóstica e o resultado não foi utilizado como variável de estudo.

A técnica de coleta, leitura e interpretação do esfregaço dérmico, seguiram os parâmetros instituídos pelo ministério da saúde e atualizados em último guia técnico publicado em 2010.

Nos pacientes com lesões cutâneas visíveis ou áreas com alteração de sensibilidade, a coleta da linfa foi em lóbulo auricular direito (LD), lóbulo auricular esquerdo (LE), cotovelo direito (CD) e lesão (L). Nas lesões planas a coleta é feita no centro ou borda interna e nos nódulos, tubérculos e placas eritematosas marginadas por microtubérculos, é coletado no centro.

• Análise estatística:

Os dados coletados foram estruturados em um banco de dados no programa Microsoft Excel 2007, no qual também foram confeccionadas tabelas e gráficos para representação dos dados. Posteriormente foram analisados no programa Bioestat 5.0 para a geração de resultados estatísticos que comprovassem a associação de variáveis pertinentes ao estudo, considerando o intervalo de confiança (IC) 95% e nível α 5% (p -valor $\leq 0,05$). Para a confirmação da hipótese de nulidade (H_0) considerou-se $p > 0,05$ e para a rejeição, $p \leq 0,05$. Tendo-se a hipótese de nulidade aceita, significa dizer que as variáveis envolvidas no teste não estão associadas. Caso a hipótese de nulidade seja rejeitada, opta-se pela hipótese alternativa (H_1), a qual afirmará que as variáveis estão relacionadas entre si.

Nas variáveis quantitativas foram realizadas as medidas de tendência central, sendo calculado a média e a mediana com seus respectivos desvios padrões. Em seguida, foi aplicado o Teste t para comparar as variáveis quantitativas estudadas entre os grupos analisados, rejeitando-se ou aceitando-se a hipótese de nulidade conforme os valores de “p” obtidos.

O teste do Qui-quadrado e o teste G foram utilizados nas comparações de n amostras independentes, cujas proporções observadas nas diversas modalidades estão dispostas em tabelas de contingência $I \times C$, onde se determinou as proporções observadas nas diferentes categorias e se estas tinham alguma associação.

Para a estimação de quanto uma determinada variável contribui para a ocorrência de determinado desfecho clínico, utilizou-se como análise bi-variada de medida de associação o Risco Relativo. Para casos em que se tenha um $RR > 1$ significou afirmar que a variável independente que está sendo analisada foi um fator de risco para a variável dependente (desfecho clínico). Quando o valor de RR for <1 , afirma-se que a variável em estudo foi um fator de proteção para o desfecho clínico analisado.

A correlação linear de Pearson foi utilizada para verificar a associação linear entre os níveis de IL-1 β e IL-6, de acordo com as variáveis de interesse para o estudo, que foi medida através do grau e direção do coeficiente de correlação linear (r).

Para a análise da ocorrência de estados reacionais e estimação do risco de reação utilizou-se o método de Kaplan-Meier, através do qual foi gerado uma curva de sobrevivência ao longo de um período de 24 meses.

- Documentação fotográfica:

Para obtenção de fotografias clínicas foi utilizada a câmera fotográfica Sony Cyber-shot com 12.1 megapixels.

- Aspectos éticos:

O projeto de pesquisa foi aprovado pela da Comissão de Ética em Pesquisa em Seres humanos do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA com o protocolo 001/2011 (Anexo 2). Os participantes da pesquisa assinaram o termo de consentimento (Apêndice D) e foram obedecidas as normas que regem a pesquisa em seres humanos, e apresenta riscos mínimos, uma vez que os procedimentos laboratoriais fazem parte da rotina de diagnóstico e suas identidades serão resguardadas.

- Limites da pesquisa:

As análises dos dados histopatológicos e imunohistoquímicos dos pacientes com ENH do grupo de pacientes coinfectados ficaram prejudicados pelo pequeno número de ocorrência na amostra do estudo.

- Riscos e Benefícios:

Os riscos presentes neste estudo foram mínimos e foram relacionados a técnica de colheita de sangue e da biópsia. Até o final do estudo não foi observada nenhuma complicação relacionada a estes procedimentos diagnósticos realizados.

Os benefícios para o indivíduo se constituíram de diagnóstico, tratamento e acompanhamento especializado, e para toda comunidade, o conhecimento sobre os aspectos clínicos que contribuirão para o manejo dos estados reacionais nos pacientes coinfectados com HIV/hanseníase.

5 RESULTADOS

5.1 ACHADOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS:

Dos 40 pacientes incluídos no Grupo 1, que são os coinfectados com hanseníase e HIV/aids, e dos 107 pacientes do Grupo 2, que são os com hanseníase sem HIV, 67.5% (n=27) e 67.3% (n=72), respectivamente, eram do sexo masculino, com predomínio da faixa etária de 31 a 59 anos, com média de idade de 37 anos, em ambos os grupos (Tabela 1).

A classificação operacional predominante nos pacientes do Grupo 1, foi a paucibacilar em 70% (n=28) dos casos enquanto que no Grupo 2 foi a multibacilar em 80.4% (n=86) dos casos (qui-quadrado, $p < 0,0001$). Os pacientes sem infecção pelo HIV tiveram mais chance de evoluir para formas multibacilares em relação aos pacientes coinfectados (Risco relativo = 3.0) (Tabela 1).

No Grupo 1, a forma clínica predominante foi a BT em 45% (n=18) dos casos, enquanto que no Grupo 2, os pacientes manifestaram mais a forma clínica BB em 40.2% (n=43) dos casos (Teste G, $p < 0.0001$) (Tabela 1).

TABELA 1: Distribuição dos pacientes segundo o sexo, idade, procedência, classificação operacional e clínica.

CARACTERÍSTICAS GERAIS	Grupos estudados				Teste estatístico
	HIV/MH		MH		
	N	%	N	%	
Sexo					
Masculino	27	67.5	72	67.3	Qui-quadrado p = 0,8623
Feminino	13	32.5	35	32.7	
Total	40	100	107	100	
Faixa etária (anos)					
≤ 15	1	2.5	12	11.2	Teste G p = 0,0872
16 a 30	10	25.0	31	29.0	
31 a 59	28	70.0	55	51.4	
≥ 60	1	2.5	9	8.4	
Total	40	100	107	100	
Idade (anos)					
Média ± Desvio Padrão	37.8±10.4		36.2±16.5		Teste t p = 0,4897
Classificação Operacional					
Paucibacilar	28	70	21	19.6	Risco Relativo = 3,0 p < 0,0001 IC95% = 2,0 – 4,6
Multibacilar	12	30	86	80.4	
Total	40	100	107	100	
Forma Clínica					
Neural pura	0	0.0	3	2.8	Teste G p < 0.0001
Indeterminada	3	7.5	4	3.7	
TT	7	17.5	14	13.1	
BT	18	45.0	11	10.3	
BB	10	25.0	43	40.2	
BL	2	5.0	21	19.6	
LL	0	0.0	11	10.3	
Total	40	100	107	100	

FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013

No Grupo 1, dos coinfectados, somente 37.5% (n=15) apresentaram algum episódio de reação hansênica e no Grupo 2, 56.1% (n=60) dos pacientes apresentaram reação hansênica (qui-quadrado, $p = 0,0026$). Os pacientes coinfectados apresentaram menor risco de ter reação hansênica (RR = 0.47) (Tabela 2).

Em ambos os grupos, a reação mais frequente foi do tipo 1 ou reação reversa, 86.7% (n=13) dos casos no Grupo 1 e em 56.6% (n=34) dos casos no Grupo 2 (Teste G, $p = 0,0750$). No Grupo 1, 17.5% (n=7) dos pacientes tiveram neurite aguda e 25.2% (n=27) no Grupo 2, sem diferença estatística entre os grupos (Tabela 2).

O tratamento para os quadros reacionais foi o mesmo utilizado em ambos os grupos, sendo a prednisona a droga de eleição na reação reversa, na dose ajustada de 1mg/kg/dia, sendo que 14 pacientes no Grupo 1 e 36 pacientes no Grupo 2, usaram a referida droga em dose plena. Já nos pacientes que apresentaram a reação tipo 2, a talidomida foi a droga de escolha (Tabela 2).

TABELA 2: Distribuição dos pacientes segundo características clínicas das reações hansênicas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GRUPOS ESTUDADOS				Teste estatístico
	HIV/MH		MH		
	N	%	N	%	
Reação Hansênica					
Sim	15	37.5	60	56.1	Risco Relativo = 0,47 p = 0,0026 IC95% = 0,28- 0,79
Não	25	62.5	47	43.9	
Total	40	100	107	100	
Tipo de Reação					
Tipo I	13	86.7	34	56.6	Teste G p = 0,0750
Tipo II	2	13.3	22	36.7	
Tipo I e II	0	0.0	4	6.7	
Total	15	100	60	100	
Neurite					
Presente	7	17.5	27	25.2	Qui-quadrado p = 0,4414
Ausente	33	82.5	80	74.8	
Total	40	100	107	100	
Dose de prednisona					
Não usou	26	65	71	66.3	Teste G p = 0,6672
40 a 50 mg	4	10.0	5	4.7	
≥ 50 mg	10	25	31	29.0	
Total	40	100	107	100	

FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

Em relação à forma clínica e as reações hansênicas, observou-se que nos pacientes do grupo de coinfectados, a forma clínica predominante entre os pacientes que apresentaram reação tipo 1 foi a BT, com 61.6%. Já nos pacientes que evoluíram com reação tipo 2, observou-se apenas em 2 pacientes, que pertenciam a forma clínica BL. Nos pacientes do grupo de não coinfectados, que apresentaram reação tipo 1 e tipo 2, a forma clínica que predominou foi a BB, com 57.9% e 38.5% respectivamente (Tabela 3).

TABELA 3: Distribuição dos pacientes relacionando a forma clínica com o tipo de reação hansênica.

FORMA CLÍNICA	REAÇÕES HANSÊNICAS				Teste estatístico
	Tipo 1		Tipo 2		
	N	%	N	%	
MH/HIV					
TT	1	7.7	0	0.0	Teste G p = 1,00
BT	8	61.6	0	0.0	
BB	4	30.7	0	0.0	
BL	0	0.0	2	100.0	
LL	0	0.0	0	0.0	
Total	13	100.0	2	100.0	
MH					
TT	1	2.6	0	0.0	Teste G p = 0,0638
BT	2	5.3	0	0.0	
BB	22	57.9	10	38.5	
BL	11	28.9	8	30.8	
LL	2	5.3	8	30.8	
Total	38	100.0	26	100.0	

FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

Com ênfase na reação reversa, que foi a mais predominante em ambos os grupos, no grupo dos pacientes coinfectados pode-se observar lesões dermatológicas com aspecto de acordo com o esperado para cada forma clínica, geralmente, eritematosas e infiltradas, além de evolução clínica semelhante aos sem HIV, e resposta adequada ao uso da prednisona. Em geral após 30 dias de prednisona, com dose ajustada para o peso, os pacientes já apresentavam lesões sem infiltração e em regressão (Figura 5). Três pacientes, entre os 13 coinfectados que tiveram RR, apresentaram lesão ulcerada e exuberante, porém também com boa resposta ao uso de prednisona no tempo esperado (Figura 6). O mesmo aspecto de lesão ulcerada durante reação tipo 1, também foi observado em 5 pacientes com hanseníase e sem HIV, exemplificado na Figura 7.



FIGURA 5: Fotografia de pacientes apresentando coinfeção HIV/hanseníase, forma borderline tuberculóide (BT), em Reação reversa (RR) (A e C). Lesões em regressão após 30 dias de tratamento com prednisona (B e D).



FIGURA 6: Fotografia de paciente apresentando coinfeção HIV/hanseníase, com Reação reversa (RR) com lesão ulcerada (A). Lesões cicatriciais após 30 dias de tratamento com prednisona (B).

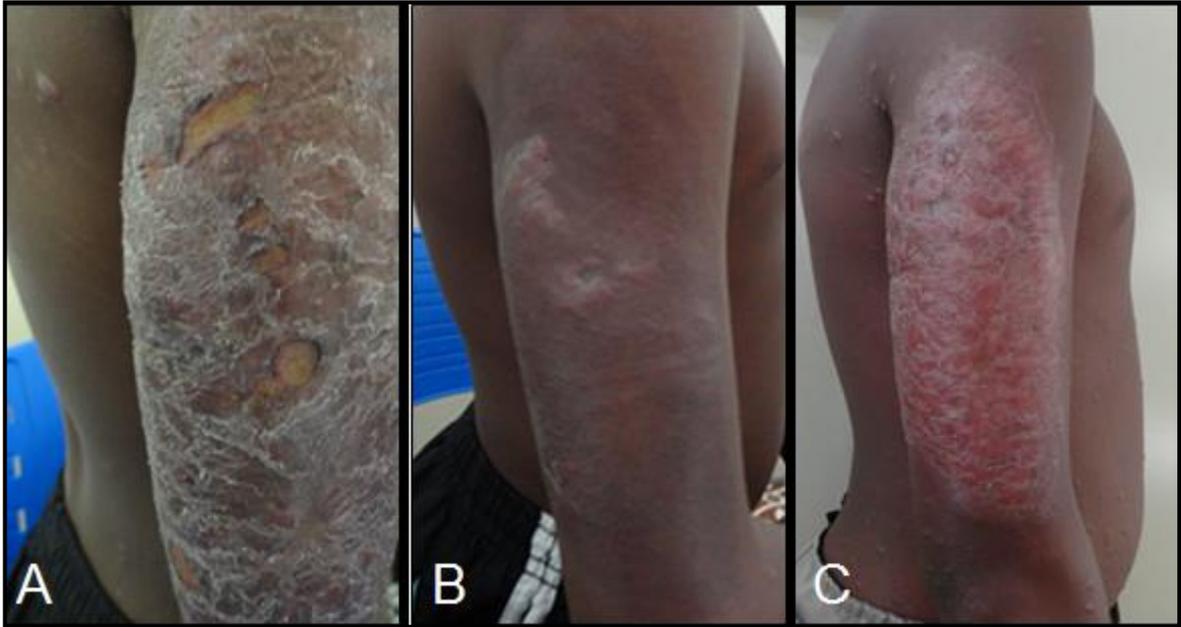


FIGURA 7: (A) Fotografia de paciente apresentando hanseníase, em Reação reversa (RR) com lesão ulcerada. (B) Lesão cicatricial após 60 dias de tratamento da reação. (C) Placa eritematoinfiltrada recorrendo após 3 meses sem lesão ativa.

Em relação ao ENH, os dois pacientes coinfetados que tiveram este tipo de reação, apresentaram manifestações clínicas clássicas, com nódulos eritematosos dolorosos disseminados no corpo, além de febre e artralgias (Figura 8). Entre os pacientes sem coinfecção, um apresentou ENH ulcerado (Figura 9).



FIGURA 8: Fotografia de paciente apresentando coinfecção HIV/hanseníase, com nódulos eritematosos clássicos de eritema nodoso hansênico (ENH).



FIGURA 9: (A) Fotografia de paciente apresentando hanseníase, com eritema nodoso ulcerado (ENH). (B) Lesão cicatricial após 30 dias de tratamento com talidomida e prednisona.

Quanto ao estágio da infecção pelo HIV nos pacientes coinfetados, que apresentaram reação hansênica, 14 (93.3%) encontravam-se no estado de aids (qui-quadrado, $p = 0,0239$), todos em uso de TARV (Teste G, $p = 0,0439$) e 7 (46.7%) pacientes abriram o quadro de hanseníase com episódio de reação reversa durante a síndrome de reconstituição imunológica e 6 desses eram da forma clínica BT (Teste G, $p = 0,0855$) (Tabela 4).

TABELA 4: Distribuição dos pacientes relacionando reação hansênica com as características dos coinfectados.

CARACTERÍSTICAS DOS COINFECTADOS	REAÇÃO HANSÊNICA				Teste estatístico
	Com Reação		Sem Reação		
	N	%	N	%	
TARV					
Sim	15	100.0	18	72	Teste G p = 0.0439
Não	0	0.0	7	28	
Total	15	100.0	25	100.0	
Aids					
Sim	14	93.3	14	56	Teste G p = 0,0239
Não	1	6.7	11	44	
Total	15	100	25	100.0	
SRI					
Sim	7	46.7	4	16	Teste G p = 0,0855
Não	8	53.3	21	84	
Total	15	100	25	100	

FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

Nos pacientes que abriram o quadro de hanseníase em reação reversa durante a SRI, foi possível quantificar e observar um aumento significativo da contagem de LT CD4+ sérico do momento do diagnóstico do HIV antes da TARV (média de 141,8) em relação ao momento do diagnóstico da hanseníase em quadro reacional (média de 367,7) (Teste T, p=0,0088).

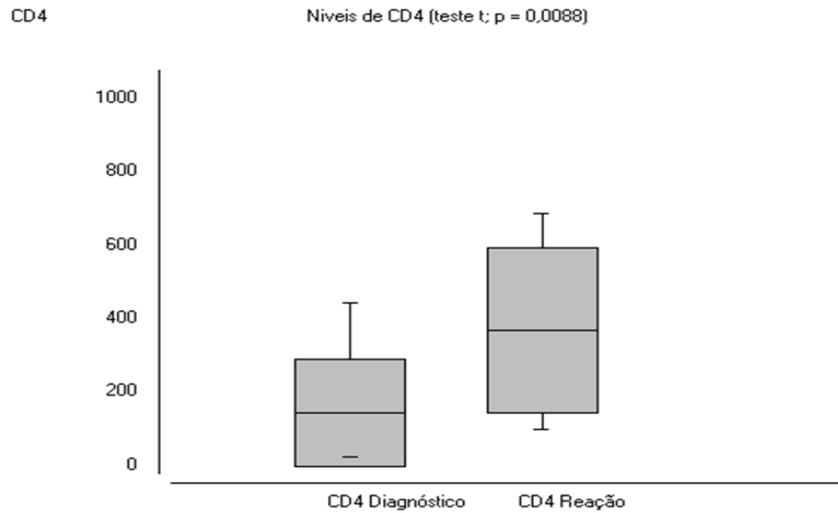


GRÁFICO 1: Distribuição dos níveis de LT CD4+ no sangue no momento do diagnóstico do HIV antes do início da TARV e no momento do diagnóstico da hanseníase com reação reversa na SRI.
 FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

Quanto a sobrevivência para a ocorrência de reações hansênicas em relação ao tempo, partindo do início da PQT, detectou-se que foram nos primeiros seis meses que mais ocorreram reações hansênicas em ambos os grupos. Ao final do sexto mês, no Grupo 1, 67.5% dos pacientes não havia tido nenhum tipo de reação enquanto que no Grupo 2, 74.77% dos pacientes não tiveram reações. Ao final dos 24 meses de observação os grupos se comportaram de maneira semelhante e mantiveram estáveis, no Grupo 1 65% dos pacientes não tinham tido reação e no Grupo 2, 63.55% dos indivíduos, sem observações de novos pacientes com reações a partir do 18° mês do início da PQT.



GRÁFICO 2: Estimação de sobrevivência para reações hansênicas nos pacientes com hanseníase e nos coinfectedados.

FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

Em relação às características dos estados reacionais, observou-se que a maioria, tanto dos pacientes do Grupo 1 (73.3%)(n=11), quanto do Grupo 2 (75%)(n=45), apresentaram somente um ciclo de reação hansênica. Porém, nenhum paciente do Grupo 1 apresentou 3 ou mais episódios de reação, enquanto que 10 (16.7%) pacientes do Grupo 2, apresentaram 3 ou mais ciclos reacionais (Teste G, $p=0,0371$) (Tabela 5).

Quanto a duração dos ciclos de reação, os pacientes do Grupo 1 (93.3%)(n=14), dos pacientes coinfectedados tiveram ciclos mais curtos, inferior ou igual a 3 meses enquanto que os pacientes sem coinfecção tiveram ciclos mais longos (63.3%)(n=38), superior a 3 meses de duração ($p>0,0001$). Os pacientes sem coinfecção apresentaram mais chance de ter quadros reacionais com duração superior a três meses, em relação aos pacientes coinfectedados (RR=7,5) (Tabela 5).

Quanto a gravidade dos estados reacionais, a maioria dos pacientes em ambos os grupos, manifestaram episódios de gravidade moderada, 80% (n=12) do Grupo 1 e 63% (n=38) do Grupo 2 (Teste G, $p = 0,1577$)(Tabela 5).

Quanto ao tipo de repetição dos ciclos, os grupos apresentaram episódios recorrentes em 80% (n=4) e 41.7% (n=15) dos Grupos 1 e 2, respectivamente (Teste G, $p=0.6540$)(Tabela 5).

TABELA 5: Distribuição dos pacientes segundo características clínicas durante os estados reacionais.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GRUPOS ESTUDADOS				Teste estatístico
	HIV/MH		MH		
	N	%	N	%	
Nº Ciclos reacionais					
1	11	73.3	45	75.0	Teste G p = 0,0371
2	4	26.7	5	8.3	
≥ 3	0	0.0	10	16.7	
Total	15	100	60	100	
Duração do ciclo (meses)					
≤ 3 meses	14	93.3	22	36.7	Risco Relativo = 7.5 p < 0,0001 IC95% = 2.4 – 23.4
> 3 meses	1	6.6	38	63.3	
Total	15	100	60	100	
Gravidade da reação					
Leve	0	0.0	3	5	Teste G p = 0,1577
Moderada	12	80.0	38	63	
Grave	3	20.0	19	32	
Total	15	100	60	100	
Tipo de repetição					
Subintrante	1	20.0	21	58.3	Teste G p = 0.6540
Recorrente	4	80.0	15	47.1	
Total	5	100	36	100	

FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

5.2 ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS:

Em relação aos achados histopatológicos dos pacientes que apresentaram reação reversa, dentre suas características principais, o edema na derme esteve presente em todos os pacientes de ambos os grupos. Na sua quantificação, o edema dentro dos granulomas, apresentava-se em 2+ em 57.6% (n=19) dos pacientes do Grupo 2, e em 100% (n=13) dos pacientes do Grupo 1 (Teste G, p = 0.0057) e quanto ao grau de fragmentação dos granulomas (Figura 10), 71.9% (n=23) dos pacientes do Grupo 2, apresentavam mais que 50% de

fragmentação e entre 11 a 50% de fragmentação, em todos os pacientes do Grupo 1 (Teste G, $p < 0.0001$) (Tabela 6).

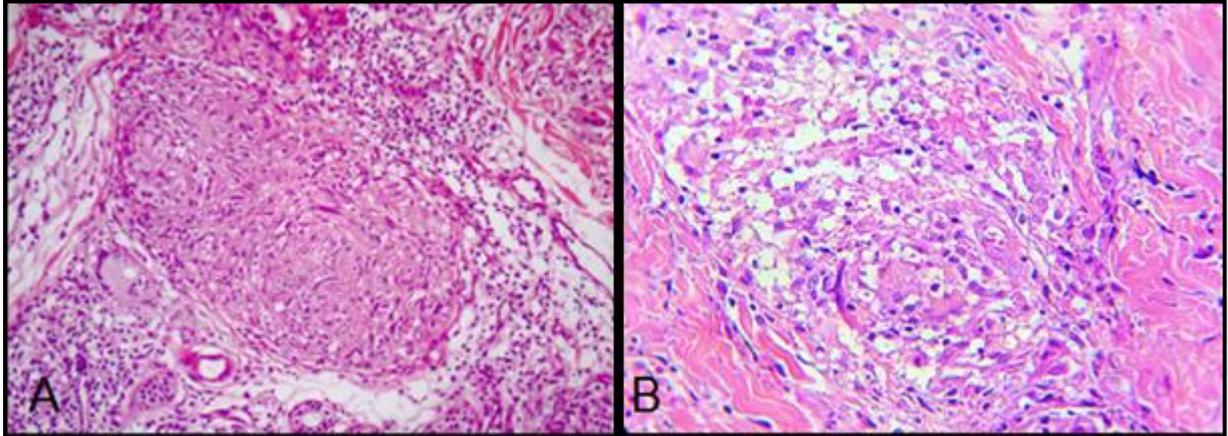


FIGURA 10: (A) Fotomicrografia em HE com aumento 400x. Granuloma epitelióide, linfócitos perigranuloma e edema na derme, em paciente apresentando coinfeção HIV/hanseníase. (B) Fotomicrografia em HE com aumento de 400x. Granuloma fragmentado em paciente apresentando coinfeção HIV/hanseníase.

Ainda em relação aos pacientes que evoluíram com reação reversa, as células gigantes estavam presentes em 45.5% (n=15) dos pacientes com hanseníase sem HIV e em 100% (n=15) dos pacientes coinfectados (Teste G, $p=0.0006$). Quando quantificadas, no grupo de não coinfectados, os pacientes apresentavam 93.3% (n=14) dos casos com 1+ enquanto que no grupo de coinfectados, 100% deles apresentaram 2+ de células gigantes nos seus granulomas (Teste G, $p=0.0006$). Observou-se também diferença significativa entre os grupos quando observados os tamanhos destas células. No grupo de pacientes sem HIV, a maioria (73.3%) (n=11) apresentava células gigantes de tamanho pequeno, enquanto que no grupo de pacientes com HIV, 100% dos pacientes apresentavam de tamanho grande (Teste G, $p < 0.0001$) (Figura 11).

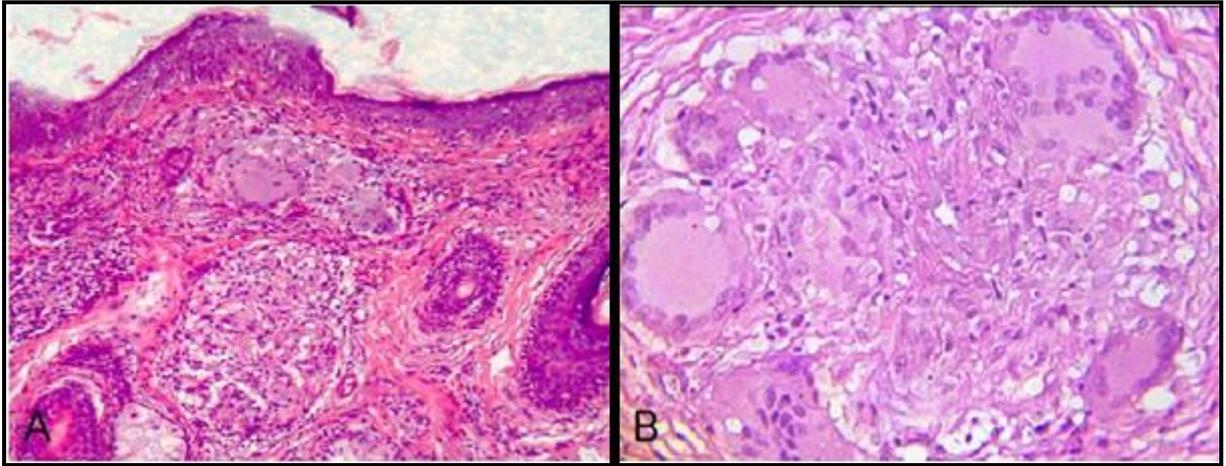


FIGURA 11: (A) Fotomicrografia em HE com aumento 100x. Granulomas com células gigantes sem atingir a epiderme, em pacientes apresentando coinfeção HIV/hanseníase. (B) Fotomicrografia em HE com aumento de 400x. Células gigantes aumentadas em tamanho e número em pacientes apresentando coinfeção HIV/hanseníase.

Em relação aos achados histopatológicos dos pacientes que apresentaram eritema nodoso hansênico, diferente do que ocorreu na RR, nenhum dos achados entre os grupos tiveram diferenças significativas.

TABELA 6: Distribuição dos pacientes com reação reversa segundo suas características histopatológicas.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DOS PACIENTES COM RR	GRUPOS ESTUDADOS				Teste estatístico
	MH/HIV		MH		
	N	%	N	%	
Edema na derme					
Sim	13	100.0	33	100.0	NA
Não	0	0.0	0	0.0	
Total	13	100.0	33	100.0	
Edema dentro dos granulomas					
1+	0	0.0	14	42.4	Teste G
2+	13	100.0	19	57.6	p = 0.0057
Total	13	100.0	33	100.0	
Grau de fragmentação ou dissociação do granuloma					
<10%	0	0.0	2	6.3	Teste G
11 a 50%	13	100.0	7	21.9	p < 0.0001
> 50%	0	0.0	24	71.9	
Total	13	100.0	33	100.0	
Células Gigantes					
Sim	13	100.0	15	45.5	Teste G
Não	0	0.0	18	54.5	p = 0.0006
Total	13	100.0	33	100.0	
Células Gigantes – Graduação					
1+	0	0.0	14	93.3	Teste G
2+	13	100.0	1	6.7	p < 0.0001
Total	10	100.0	15	100.0	
Células Gigantes – Tamanho					
Pequeno	0	0.0	11	73.3	Teste G
Médio	0	0.0	4	26.7	p < 0.0001
Grande	13	100.0	0	0.0	
Total	13	100.0	15	100	

FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

Dentre suas características principais, o edema na derme esteve presente em todos os dois pacientes do Grupo 1, únicos que apresentaram ENH no

grupo de coinfectados, e em 56.3% dos pacientes do Grupo 2 (Teste G, $p=0.6606$). Os dois pacientes do Grupo 1 (100%), tiveram vasculite e paniculite, enquanto que no Grupo 2, 62.5% ($n=10$) e 56.3% ($n=9$), do total de 16 pacientes apresentaram vasculite e paniculite (Figura 12), respectivamente (Teste G, $p=0.7864$; $p=0.6606$) (Tabela 7).

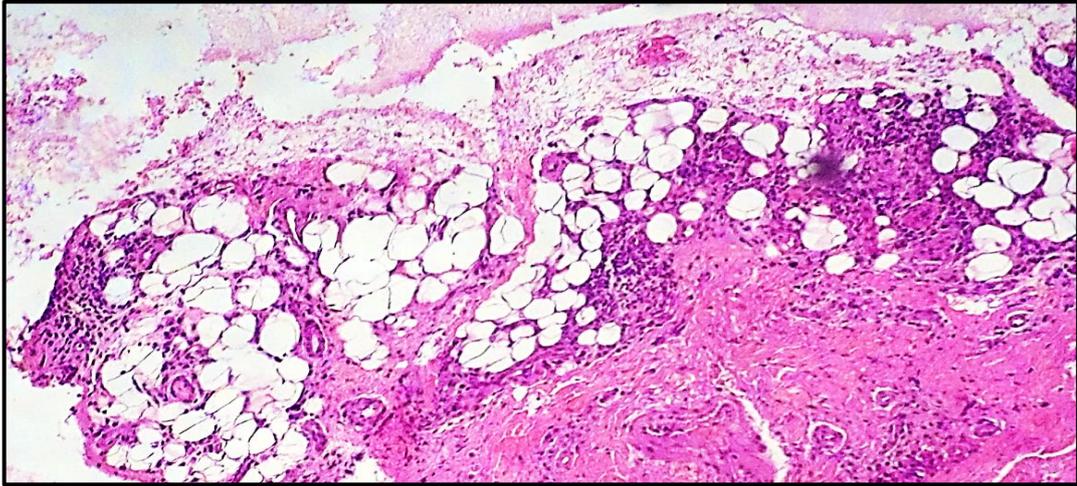


FIGURA 12: Fotomicrografia em HE com aumento 400x. Paniculite, em pacientes com ENH apresentando coinfeção HIV/hanseníase.

Em relação à presença e graduação de neutrófilos e plasmócitos, todos os pacientes de ambos os grupos tinham estas células na graduação máxima (2+) (Tabela 7).

TABELA 7: Distribuição dos pacientes com ENH segundo suas características histopatológicas.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DOS PACIENTES COM ENH	GRUPOS ESTUDADOS				Teste estatístico
	MH/HIV		MH		
	N	%	N	%	
Edema na derme					
Sim	2	100.0	9	56.3	Teste G p = 0.6606
Não	0	0.0	7	43.8	
Total	2	100.0	16	100	
Vasculite					
Sim	2	100.0	10	62.5	Teste G p = 0.7864
Não	0	0.0	6	37.5	
Total	2	100.0	16	100	
Paniculite					
Sim	2	100.0	9	56.3	Teste G p = 0.6606
Não	0	0.0	7	43.8	
Total	2	100.0	16	100	
Neutrófilo – Graduação					
1+	0	0.0	0	0.0	NA
2+	2	100.0	16	100.0	
Total	2	100.0	16	100	
Plasmócitos – Graduação					
1+	0	0.0	0	0.0	NA
2+	2	100.0	16	100.0	
Total	2	100.0	16	100	

FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

5.3 ACHADOS IMUNOLÓGICOS:

A pesquisa da expressão tecidual das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-6 foi realizada em todos os 15 pacientes que apresentaram reação hansênica no grupo de coinfectados e em mais 15 pacientes só com hanseníase para comparação de expressão.

A IL-1 β se comportou de maneira semelhante em ambos os grupos. Apresentando a média de 33.6 ± 24.4 no grupo dos pacientes do grupo de pacientes coinfectados e média de 50.1 ± 24.4 no grupo de pacientes só com hanseníase (Teste T, p = 0.1971) (Gráfico 3).

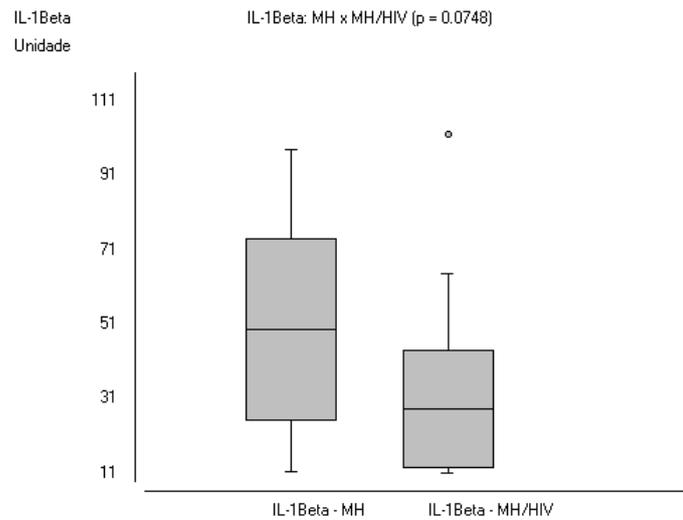


GRÁFICO 3: Distribuição dos níveis de IL-1 β no tecido de pacientes com hanseníase sem e com HIV durante as reações hansênicas.
 FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

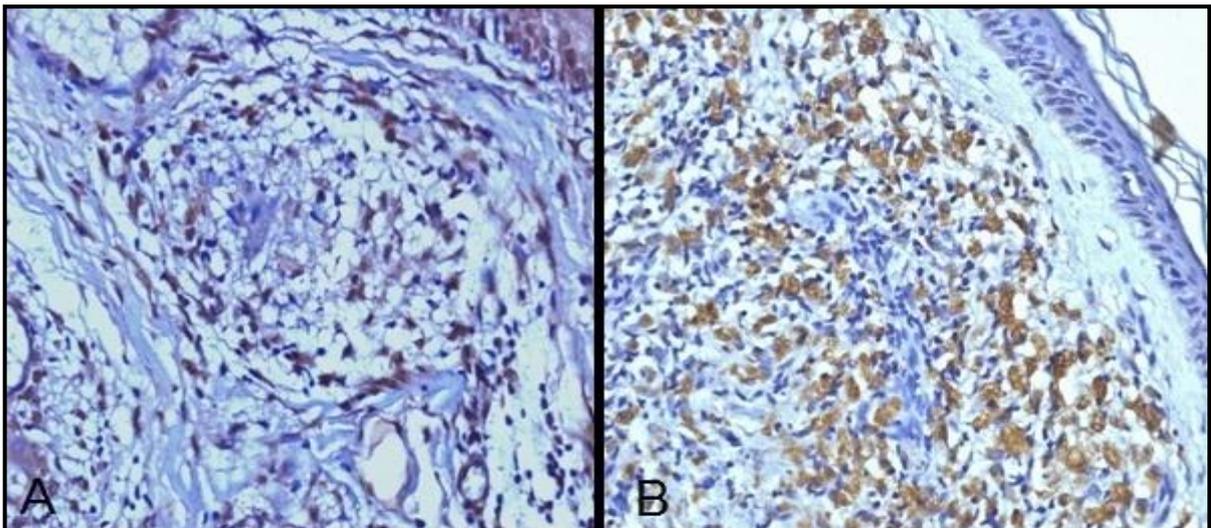


FIGURA 13: Imuno-histoquímica com marcação para IL-1 β em lesão BB com RR em aumento de 200x. (A) Marcação em pacientes coinfeção HIV/hanseníase. (B) Marcação em paciente com hanseníase sem HIV. Ambos mostrando secreção por macrófagos modificados e linfócitos, com discreta diferença entre os grupos.

A IL-6 se comportou de maneira semelhante em ambos os grupos (MH e coinfectados). Apresentando a média de 20.8 ± 10.8 no grupo dos pacientes só com hanseníase e média de 19.6 ± 7.4 no grupo dos coinfectados (Teste T, $p = 0.7256$)(Gráfico 4).

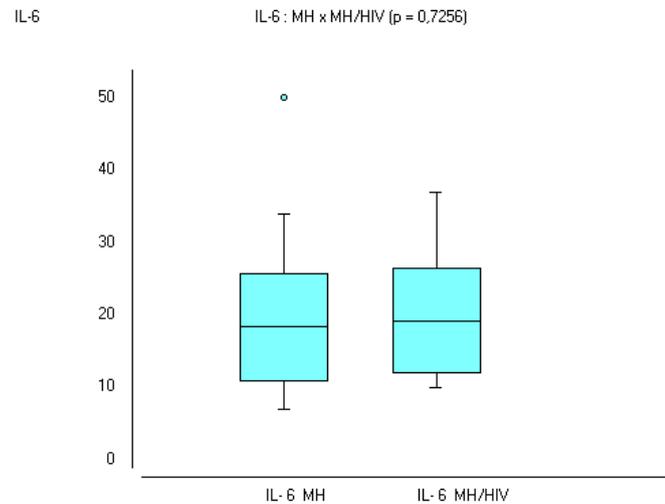


GRÁFICO 4: Distribuição dos níveis de IL-6 no tecido de pacientes com hanseníase sem e com HIV durante as reações hansênicas.
 FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

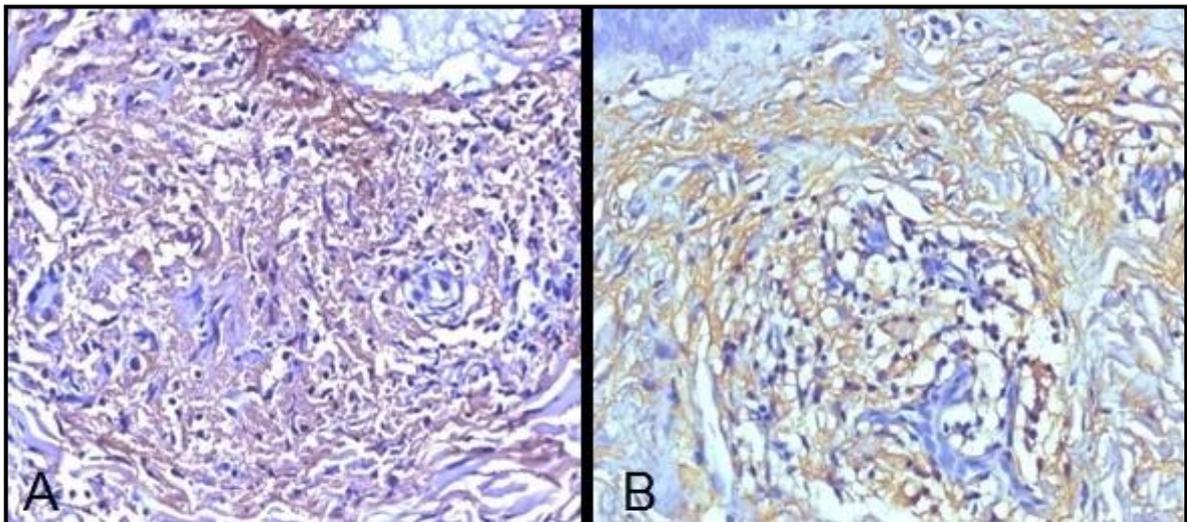


FIGURA 14: Imuno-histoquímica com marcação para IL-6 em lesão BB com RR em aumento de 200x. (A) Marcação em pacientes coinfeção HIV/hanseníase. (B) Marcação em paciente com hanseníase sem HIV. Ambos com marcação semelhante e mostrando secreção da citocina também por fibroblastos e macrófagos, além de linfócitos.

Através da Correlação Linear de Pearson verificou-se que no Grupo 2 houve apenas uma pequena redução nos níveis de IL-1 β com o aumento dos níveis de IL-6, com dispersão considerável, não havendo caráter significativo nesta distribuição ($p = 0,9463$) (Gráfico 5).

Já nos pacientes coinfectados (Grupo 1) verificou-se uma tendência ao aumento de IL-1 β com o aumento de IL-6, sendo este achado estatisticamente

significante ($p = 0,0027$). Ou seja, dependendo dos níveis de IL-6 que o paciente apresenta, o mesmo apresentará uma relação positiva para os níveis de IL-1 β (Gráfico 5).

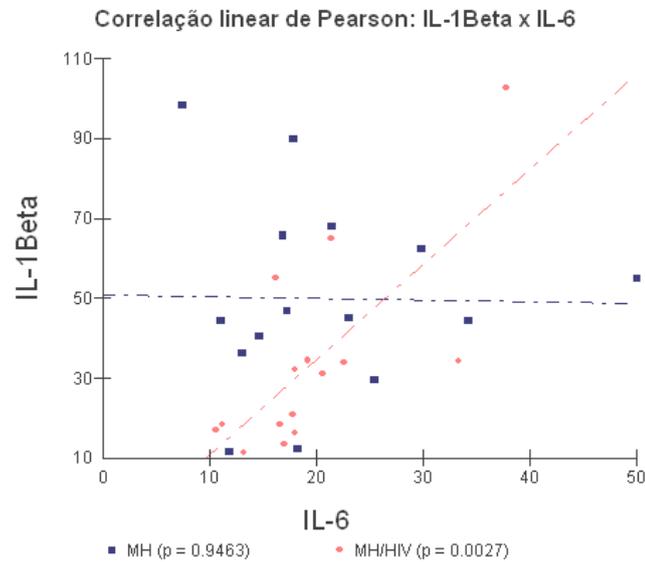


GRÁFICO 5: Correlação linear de Pearson dos níveis de IL-1 β e IL-6 no tecido de pacientes com hanseníase sem e com HIV durante as reações hansênicas.
 FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

A IL-6 também se comportou de maneira semelhante nas reações hansênicas de pacientes com hanseníase sem HIV (Grupo 2). Na reação tipo 1, apresentou a média de $23,8 \pm 12,0$ e nos pacientes com reação tipo 2, apresentou média de $14,8 \pm 4,3$ (Teste T, $p=0,1226$) (Gráfico 6).

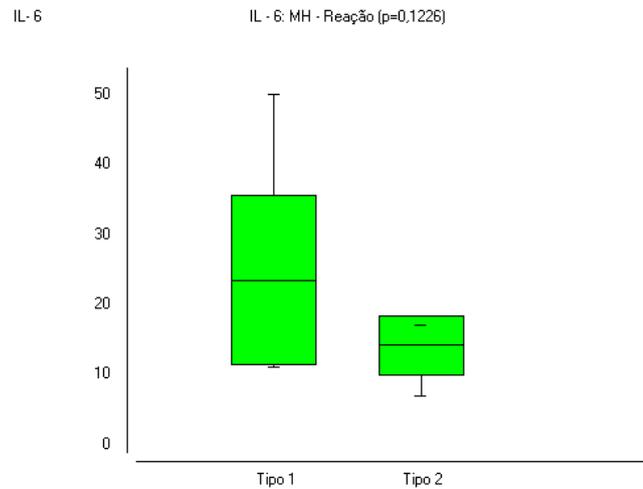


GRÁFICO 6: Distribuição dos níveis de IL-6 no tecido de pacientes com hanseníase sem HIV durante as reações hansênicas do tipo 1 e tipo 2.
 FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

A IL-6 também se comportou de maneira semelhante nas reações hansênicas de pacientes com hanseníase com HIV (Grupo 1). Na reação tipo 1, apresentou a média de 20.3 ± 7.7 e nos pacientes com reação tipo 2, apresentou média de 14.9 ± 2.4 . (Teste T, $p=0.3454$) (Gráfico 7).

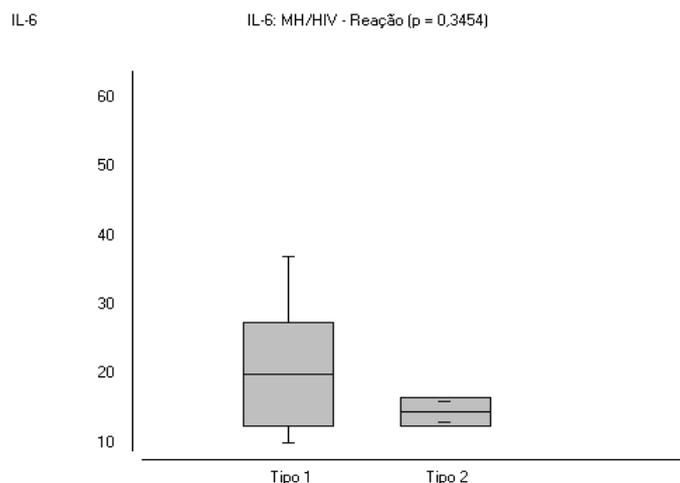


GRÁFICO 7: Distribuição dos níveis de IL-6 no tecido de pacientes com hanseníase com HIV durante as reações hansênicas do tipo 1 e tipo 2.
 FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

A IL-1 β se comportou de maneira semelhante nas reações hansênicas de pacientes com hanseníase sem HIV (Grupo 2). Na reação tipo 1, apresentou a média de 41.0 ± 19.0 e nos pacientes com reação tipo 2, apresentou média de 53.8 ± 30.3 (Teste T, $p=0.3315$) (Gráfico 8).

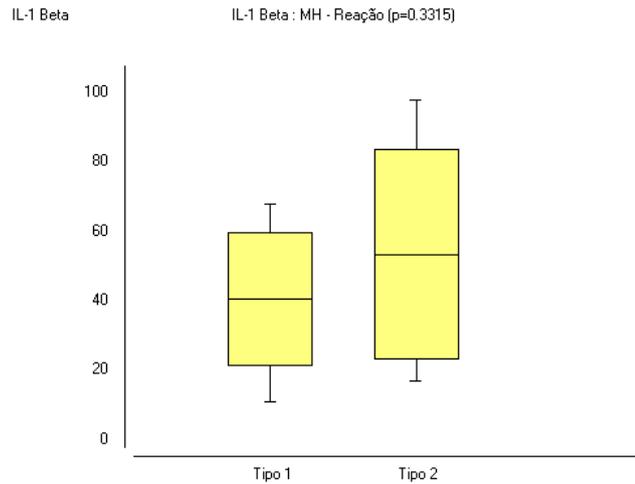


GRÁFICO 8: Distribuição dos níveis de IL-1 β no tecido de pacientes com hanseníase sem HIV (Grupo 1) durante as reações hansênicas do tipo 1 e tipo 2.
 FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

A IL-1 β se comportou de maneira semelhante nas reações hansênicas de pacientes com hanseníase com HIV. Na reação tipo 1, apresentou a média de 37.0 ± 25.0 e nos pacientes com reação tipo 2, apresentou média de 15 ± 5 (Teste T, $p=0.2524$) (Gráfico 9).

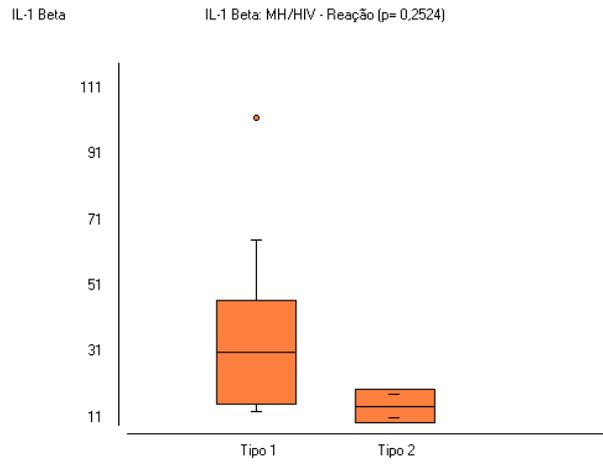


GRÁFICO 9: Distribuição dos níveis de IL-1 β no tecido de pacientes com hanseníase com HIV (Grupo 2) durante as reações hansênicas do tipo 1 e tipo 2.
FONTE: Protocolo de pesquisa, 2013.

6. DISCUSSÃO

Este trabalho apresenta os resultados de um seguimento clínico realizado em um grupo de pacientes infectados com o *M. Leprae* e vírus HIV (coinfectedados) (Grupo1) e outro grupo de pacientes infectados com *M. Leprae* (Grupo2). Foram observadas e acompanhadas características importantes destes doentes, destacando seus aspectos clínicos, histopatológicos e imunopatológicos, enfatizando a ocorrência e características das reações hansênicas.

Foi construída uma coorte clínica com várias entradas de pacientes durante os anos de 2007, 2008, 2009, 2010 e 2011, separados em dois grupos descritos acima para posterior comparação entre eles. Todos os pacientes foram acompanhados por dois anos (24 meses). Foi coletada uma amostra de conveniência, com um total 40 pacientes com hanseníase e HIV/aids (coinfectedados) e 107 pacientes com hanseníase sem HIV/aids (não coinfectedados). Tanto no Grupo 1 quanto no Grupo 2, observou-se um maior número de indivíduos do sexo masculino (67.5% e 67.3% respectivamente), sem diferenças significantes entre os sexos. Em geral, os estudos clínico-epidemiológicos sobre hanseníase com ou sem coinfecção não mostram predileção significativa em relação ao sexo dos pacientes, porém na maioria predomina o acometimento de pacientes do sexo masculino. Por exemplo, na pesquisa de Lima, Prata e Moreira (2008), foram observados expressivos 1940 casos de hanseníase, onde predominou o sexo masculino com 1054 casos novos (54,2% do total), assim como também foi demonstrado nos estudos de Corrêa et al (2012), Durães et al (2010), Lima et al (2010). Em pacientes coinfectedados, das quatro maiores coortes existentes até o momento sobre o assunto, em três também predominaram o sexo masculino (MENEZES et al, 2011; PEREIRA et al, 2004 e SARNO et al, 2008).

A faixa etária adulta entre 31 a 59 anos é predominante em ambos os grupos (Grupo 1 – 70% e Grupo 2 – 51.4%), coincidindo com a maioria dos estudos. O risco para o acometimento maior na idade adulta tem sido relacionado à maior oportunidade de exposição nesta faixa etária economicamente mais ativa (CORRÊA et al, 2012; LIMA, PRATA e MOREIRA, 2008; LONGO e CUNHA, 2006; SARNO et al, 2008).

A procedência dos pacientes estudados foi predominante da capital Belém e região metropolitana (Grupo 1 – 72.5% e Grupo 2 – 71%), onde fica situado

o ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical, local onde foi realizado o estudo. Em relação à classificação operacional predominante nos grupos, embora tenha sido previsto um aumento do número de casos de hanseníase multibacilares no início da pandemia de HIV/aids (COUPPIÉ et al, 2004; CUSINI et al, 2009), o presente estudo mostra que a infecção pelo HIV esteve preferencialmente associada a doentes paucibacilares (70%), diferente do grupo só com hanseníase sem HIV onde predominou significativamente casos multibacilares (80.4%) ($p < 0,0001$).

O predomínio de paucibacilares no grupo de coinfectados concorda com a maioria dos estudos publicados na literatura sobre esta coinfeção (AMERSON e MAUER, 2011; BATISTA et al, 2008; CARUSO et al, 2007; CHOW et al, 2009; COUPPIÉ et al, 2009; KHARKAR et al, 2007; KWOBAN et al, 2012; MENEZES et al, 2009; MENEZES et al, 2011; MÜLLER et al, 2010; SARNO et al, 2008; XAVIER, 2006). Supõe-se que estes pacientes sejam diagnosticados mais precocemente, com formas clínicas ainda paucibacilares, porque a maioria trata-se de casos ainda sem lesões clínicas aparentes e que iniciam seu quadro clínico e são diagnosticados durante a síndrome de reconstituição imunológica (SRI) após o início da terapia anti-retroviral (TARV). Aventa-se inclusive, que muitos desses se não fossem infectados pelo HIV, não manifestariam a doença hanseníase. Tem-se sugerido que entre indivíduos infectados pelo HIV, o diagnóstico da hanseníase tem sido associado com a melhora imune dos pacientes, caracterizado pelo aumento da contagem de linfócitos T CD4+ e cargas virais mais baixas. Assim, o aparecimento de sinais clínicos da infecção pelo *M. leprae* em pacientes HIV seria, de fato, não uma manifestação de imunossupressão, mas sim da reconstituição imune, que ocorre devido ao início da TARV (COUPPIÉ et al, 2009; LOCKWOOD e LAMBERT, 2010, LOCKWOOD e LAMBERT, 2011; MENEZES et al, 2011).

O predomínio de multibacilares no grupo sem coinfeção concorda com vários estudos relacionados a epidemiologia de serviços de referência em hanseníase (AQUINO et al, 2003; CORRÊA et al, 2012; DURÃES et al, 2010; LONGO e CUNHA, 2006; PENNA et al, 2009), talvez por se tratarem de serviços especializados aonde chegam os casos mais complexos e de difícil manejo clínico, que geralmente são os multibacilares. Além disso, concorda com os dados epidemiológicos gerais que vem sendo divulgados pelo ministério da saúde, que mostram um maior número de casos multibacilares, tanto no país (63%), como na região norte (62.6) e no estado do Pará (65.6%) (BRASIL, 2012b).

Observando a classificação de Ridley e Jopling de ambos os grupos, no Grupo 1, a forma clínica predominante foi a borderline tuberculóide (BT) (45%). As maiores séries de casos de coinfeção HIV/hanseníase descritas foram realizadas no Brasil e em todas tiveram também predomínio da forma borderline tuberculóide, inclusive nos relatos de caso isolados, também predominam esta forma clínica (DEPS et al, 2013; MENEZES, et al 2011; PEREIRA et al, 2004; SARNO et al, 2008; TALHARI et al, 2010; XAVIER, 2006). O estudo publicado com maior número de casos, até o momento, sobre esta coinfeção foi uma coorte realizada por Menezes et al (2011), onde os autores acompanharam 100 pacientes, captados no período de 1989 a 2010, representados pela maioria de casos paucibacilares da forma clínica BT. Em outro estudo representativo sobre esta coinfeção, Xavier (2006), estudou 31 pacientes que também a maioria dos casos (49%) foram classificados como borderline tuberculóides.

No Grupo 2, houve um predomínio da forma borderline borderline (BB) (40.2%) e borderline lepromatoso (BL) (19.6%), concordando com o que foi mostrado nos estudos de Oliveira, Carvalho, Galiciolli et al (2010) e Longo e Cunha (2006) realizados em serviços de referência em Minas Gerais e Mato Grosso do Sul respectivamente.

Na presente coorte clínica no grupo de pacientes coinfectados não foi observada manifestações clínicas atípicas ou “*shifts*” (mudanças) das formas clínicas, bem como também foi citado no estudo de Xavier (2006).

Mesmo que tenha sido esperado que as formas clínicas ou que a evolução clínica dos pacientes com hanseníase e HIV/aids fossem mais graves, tal se observa em outras coinfeções, como por exemplo, ocorre na tuberculose pulmonar em pacientes com HIV/aids, na doença hanseníase, não se constatou até o momento, piora clínica ou manifestação clínica diferente, na maioria dos estudos sobre o assunto (DEPS et al, 2013; LAWN e LOCKWOOD, 2006; LOCKWOOD e LAMBERT 2010; LOCKWOOD e LAMBERT, 2011; MASSONE et al, 2011b; MENEZES et al, 2011; SARNO et al, 2008; USTIANOWSKI, LAWN e LOCKWOOD, 2006; XAVIER, 2006). Já foram descritos por autores, alguns casos com apresentação clínica de lesões ulceradas mostradas como manifestação clínica diferente, porém concluiu-se posteriormente, que estes casos estavam em reação reversa, e a ulceração pode ser facilitada pelo grande edema na derme (URA, 2007), mesmo nos pacientes sem coinfeção (CARUSO et al, 2007; KHARKAR et al,

2007; TALHARI et al, 2008). Chow et al, em 2009, relatou um caso em que inicialmente acreditava que havia ocorrido a transformação da forma clínica BT para LL, o que se chama de *down-grading* que ocorre quando o paciente ainda não está realizando a PQT indicando uma evolução natural da doença, porém o autor pesquisou mais detalhadamente a história clínica do paciente e percebeu que o mesmo não havia finalizado seu primeiro tratamento e posteriormente o quadro clínico evoluiu com piora devido a falha de tratamento e não por ele estar infectado pelo HIV. Já Talhari et al (2010), em uma coorte clínica de 25 indivíduos coinfectados, descreveu o contrário, relatou que dois pacientes com a forma clínica BL apresentaram “*shift*” de “melhora” para a forma BT, tal fato, os autores relacionaram a um possível “*upgrading*” após reação tipo 1 mesmo estes pacientes tendo o vírus HIV.

Durante o acompanhamento clínico dos pacientes pelo período de no mínimo dois anos, que é o considerado período crítico para o acontecimento das reações hansênicas (BRITO et al, 2008; FOSS, 2003, SOUZA, 2010; TEIXEIRA, SILVEIRA e FRANÇA, 2010), observou-se que no grupo com coinfecção, apenas 15 pacientes (37.5%) apresentaram algum tipo de reação hansênica enquanto no grupo de não coinfectados, 60 (56.1%) apresentaram. Dentro desta diferença significativa, calculou-se que os pacientes coinfectados tiveram menos chance de desenvolver quadros reacionais em relação aos não coinfectados (RR=0.47)(p=0.0026). Em ambos os grupos a reação reversa foi predominante, acontecendo em 13 pacientes (86.7%) do Grupo 1 e 34 (56.6%) do Grupo 2.

Em relação aos pacientes com hanseníase sem HIV, já é conhecida a maior ocorrência de reação reversa quando existe um predomínio das formas clínicas borderlines por serem imunologicamente instáveis (CORRÊA et al, 2012; LIMA et al, 2010; LYON e GROSSI, 2013; NERY et al, 2006; OLIVEIRA et al, 2010; TEIXEIRA, SILVEIRA e FRANÇA, 2010). O fato de no grupo de pacientes não coinfectados, ter também um número expressivo de casos borderline lepromatoso (BL) justifica a ocorrência significativa de reação tipo 2 em 22 pacientes (36.7%), que é predominante acontecer em pacientes com esta forma clínica. Diferente do que ocorreu no grupo dos coinfectados, onde dos 40 pacientes acompanhados apenas 2 (5%) apresentaram este tipo de reação, justamente os dois pacientes que eram da forma clínica BL. Os casos citados na literatura em que o paciente coinfectado apresenta ENH são descritos pelos autores somente em pacientes que

já se encontravam em situação de imunossupressão grave por um período de tempo prolongado, diferente da situação dos pacientes do presente estudo (CUSINI et al, 2009; MORENO-GIMENEZ et al, 2000).

No grupo de coinfectados, dos 13 pacientes que apresentaram RR, 8 (61.6%) eram da forma clínica BT (borderline tuberculóide), destes 8 pacientes BT com RR, 6 apresentaram-se como manifestação de SRI, como descrito também por vários outros estudos (DEPS et al, 2013; MENEZES et al, 2011; KHARKAR et al, 2007; SARNO et al 2008; TALHARI et al, 2010; XAVIER, 2006). Os pacientes coinfectados apresentaram lesões reacionais, tanto de reação tipo 1 quanto de 2, com aspecto e evolução clínica esperada e semelhante aos não coinfectados (Figura 5).

Dos 13 pacientes com RR, 3 apresentaram lesões ulceradas e estavam no período de SRI (Figura 6). Os dois casos de ENH em coinfectados, manifestaram nódulos e artralgias como já esperado para uma reação deste tipo (Figura 8). E o ENH necrotizante esteve presente somente em um paciente não coinfectado (Figura 9).

Quanto a ocorrência de neurite aguda, 17.5% dos pacientes do Grupo 1 apresentaram neurite aguda e no Grupo 2, esta ocorreu em 25.2% dos indivíduos. Não existiu diferença significativa entre os grupos ($p=0,44$), concordando com o que vem sendo relatado na literatura onde ainda não se observa diferenças na maior ou menor frequência de neurites em pacientes coinfectados. O que se observa também nestes pacientes coinfectados, assim como nos não coinfectados, é a relação direta da frequência de neurite com a forma clínica da hanseníase, a qual acontece mais em pacientes tuberculóides e borderlines com imunidade celular predominante.

Ainda, neste grupo de pacientes, chama atenção a necessidade de se ter maior cuidado neste diagnóstico para não ser confundido com a neuropatia do próprio HIV ou ainda a neuropatia pelo uso da estavudina, quando usada pelo paciente, porém com exame clínico realizado com técnica adequada e por profissional experiente, a chance de confusão é quase nula (LOCKWOOD e LAMBERT, 2010; MASSONE et al, 2011a, MENEZES et al, 2011).

O tratamento dos quadros reacionais, inclusive das neurites agudas, no grupo de coinfectados, vem sendo realizado com a mesma medicação prescrita para pacientes somente com hanseníase, seguindo as normativas da última portaria ministerial de 2010 que ressalta a preferência do uso de prednisona na dose

adequada ao peso de 1mg/kg para reação tipo 1, neurites agudas e algumas situações de reação tipo 2 e ainda uso da talidomida para reação tipo 2, exceto mulheres em idade fértil (ANDRADE et al, 2007; BRASIL, 2010). Vários estudos clínicos publicados sobre o assunto, também referem o tratamento clássico dos estados reacionais nos pacientes coinfectados, inclusive com ênfase na introdução da prednisona o mais precoce possível e em dose adequada, principalmente nos casos com neurite aguda e nos casos com SRI concomitantes, na tentativa de evitar sequelas nestes pacientes (MASSONE et al, 2011a; MENEZES et al, 2009; MENEZES et al, 2011; TALHARI et al, 2010; WALKER e LOCKWOOD, 2008). Seguindo a conduta de rotina, a maioria dos pacientes tanto do Grupo 1 (25%), quanto do 2 (29%) tomaram mais de 50 mg de prednisona de acordo com seu peso e com redução gradativa seguindo a melhora clínica, na maioria dos casos a redução ocorreu de 15 em 15 dias, algumas vezes de 20 em 20 dias, diminuindo de 10 em 10 mg até a dose total de 20mg passando a redução para 5 mg até a sua retirada total.

Dos 15 pacientes coinfectados que apresentaram reação hansênica, todos (100%) ($p=0,0439\%$) estavam em uso de TARV e 14 (93.3%) ($p=0,0239$) estavam na fase de aids, que mesmo em estado imunológico debilitado, conseguiram desenvolver um estado reacional, como já descrito em outros estudos (MENEZES et al, 2011; XAVIER, 2006), e tal fato demonstra que vários fatores devem influenciar no comportamento imune de ambas as doenças. De todos os 13 pacientes coinfectados que apresentaram reação reversa, 7 (53.85%) abriram o quadro de hanseníase com esta reação como sendo manifestação da SRI dentro dos primeiros seis meses de uso da TARV, seguindo os critérios para SRI descritos por Deps e Lockwood (2010) os quais vêm sendo utilizados, também, por outros autores que estudam esta coinfeção (MENEZES et al, 2011).

Como a reação reversa é um fenômeno de aumento abrupto da imunidade mediada por células, classicamente representada pela reação tipo IV de Gell & Coombs, que envolve a participação ativa de linfócitos T, com produção tecidual de citocinas principalmente de perfil Th1 e citocinas pró-inflamatórias estimuladas em resposta aos antígenos do *Mycobacterium leprae*, a ocorrência deste tipo de reação em pacientes infectados pelo vírus do HIV tem sido alvo de inúmeros estudos, observações e especulações e diferente do que foi esperado, tem

sido dito que manifestação da reação reversa, nos pacientes HIV é um sinal de imuno reconstituição (MENEZES et al, 2011; MENDONÇA et al, 2008; LYON e GROSSI, 2013).

Diversos autores têm relacionado a ocorrência da reação reversa (RR) na hanseníase com o quadro da síndrome de reconstituição imunológica (SRI), inclusive na maioria destes casos descritos, a hanseníase têm sido diagnosticada durante a ocorrência desta síndrome (XAVIER, 2006). O primeiro caso de RR abrindo um quadro clínico de hanseníase durante a SRI foi publicado por Lawn et al (2003) e desde então, até 2011, 41 casos semelhantes foram descritos, sendo que destes, 23 casos foram diagnosticados no Brasil, 13 da Índia, 3 do Haiti e 1 da Uganda e 1 da Guiana Francesa (MENEZES et al, 2011). A maior coorte publicada no Brasil sobre esta associação (RR e SRI), foi escrita por Menezes et al (2011). Estes autores descreveram uma casuística de 100 pacientes coinfectados coletados durante 13 anos, onde 33 destes apresentaram reação hansênica após o início da TARV e destes 33, 12 casos apresentaram RR como manifestação de SRI durante os primeiros seis meses do início da TARV.

Contudo, já foram também relatados casos em que o paciente já apresenta hanseníase, inclusive em tratamento específico com PQT e somente após o início da TARV o paciente abre um quadro reacional. É essencial conhecer também que dois casos coinfectados, descritos por Trindade et al (2006), apresentaram RR antes mesmo do início do uso da TARV pelos pacientes, os autores especularam que estas observações sugerem que a resposta do hospedeiro ao *M. leprae* é complexa e corrobora com as hipóteses de que esta resposta imune contra o bacilo, também conta com outros mecanismos importantes, como por exemplo, a imunidade inata, e não apenas a resposta imune mediada por células, justificando o paradoxo do aparente pouco impacto do HIV sobre a história natural da hanseníase em contraste com o profundo efeito sobre o curso clínico, por exemplo, da tuberculose. Em 2013, ainda Trindade et al, relataram dois pacientes com HIV apresentando tuberculose pulmonar e hanseníase com reação tipo 1 grave concomitantemente, aumentando mais ainda as especulações e dúvidas sobre a mudança na história natural destas duas coinfeções.

Supõe-se que a SRI seja provavelmente uma melhora imunológica nos pacientes com HIV nos primeiros seis meses de uso da TARV, onde estes apresentam aumento dos níveis de LT CD4+ de memória e diminuição da carga

viral, porém o que se percebe, muitas vezes, além disso, é a ocorrência de uma resposta inflamatória exagerada momentânea, que pode ser explicada também pela desregulação dos agentes limitantes desta resposta inflamatória causados por um distúrbio tanto em número quanto na função dos linfócitos T reguladores e da citocina Th17. Este desequilíbrio expressa-se pela perda do autocontrole da inflamação e pelo aumento significativo da resposta tecidual inflamatória frente a antígenos ou a agentes infecciosos diversos, após produção exacerbada de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias (BEISHUIZEN e GEERLINGS, 2009; BERNARDES et al, 2010; FRENCH, 2009; VELD et al, 2012).

Massone et al (2010a), observaram um aumento numérico de linfócitos T reguladores (LTReg) em pacientes com hanseníase apresentando reação reversa, em relação aos que não tiveram quadro reacionais, porém constataram prejuízos não em número, e sim na sua função reguladora dos LTReg. Várias suposições envolvem este processo, pode ser que esta desregulação imunológica, que culmina com o aumento rápido de CD4+ e diminuição da carga do vírus, seja uma possível explicação para que estes pacientes HIV manifestem a clínica da hanseníase pela primeira vez, com quadros reacionais intensos, após o uso da TARV (conhecida como SRI “desmascarada”), ou em outros já diagnosticados com hanseníase só apresentariam o quadro inflamatório reacional também após o uso da TARV (conhecida como SRI “paradoxal”) (AMERSON e MAURER, 2011; BEISHUIZEN e GEERLINGS, 2009). Contudo, de acordo com Talhari et al, (2008) e Ustianowski, Lawn e Lockwood (2006), ainda não está claro se a SRI desencadeia a apresentação normal da hanseníase ou se a história natural da hanseníase é acelerada pela SRI, nestes casos. Ainda existem muitas lacunas sobre a síndrome de reconstrução imunológica (SRI), assim como sobre a resposta imune ao bacilo causador da hanseníase e seus períodos de agudização.

No presente estudo, nos pacientes que abriram o quadro de hanseníase em reação reversa durante a SRI “desmascarada”, foi possível quantificar e observar um aumento significativo da contagem de LT CD4+ sérico antes do início da TARV e no momento do diagnóstico da reação reversa abrindo o quadro da hanseníase durante a SRI ($p=0,0088$) (Gráfico 1). Outros autores também descrevem a maior ocorrência de reações hansênicas depois de um aumento sérico de LT CD4+ circulante (BATISTA et al, 2008; MASSONE et al, 2011a; MENEZES et al, 2011; TROPE et al, 2008). Contudo, Gripp et al (2011), Sampaio et al (1995) e Trindade et

al (2013) defendem que o número de LT CD4+ no sangue não reflete o número e função destes no sítio da coinfeção e que não precisa deste aumento no sangue periférico para que ocorra a reação tipo 1, mesmo esta sendo mediada por células, pois outros mecanismos e células estariam também envolvidos, como já citada a imunidade inata, além da participação do LT CD8+ e LT Reg.

Observando os dois grupos quanto a sobrevivência para a ocorrência de reações hansênicas em relação ao tempo, partindo do início da PQT, detectou-se que foram nos primeiros seis meses que mais ocorreram reações hansênicas em ambos os grupos, principalmente no grupo coinfectado. Ao final do sexto mês, no grupo de coinfectados, 67.5% dos pacientes não havia tido nenhum tipo de reação enquanto que no grupo de não coinfectados, 74.77% dos pacientes ainda não tinham apresentado reações. Ao final dos 24 meses de observação os grupos se comportaram de maneira semelhante e mantiveram-se estáveis, no Grupo 1 65% dos pacientes não tinham tido reação assim como 63.55% do Grupo 2, sem observações de novos pacientes com reações desde o 18º mês do início da PQT, matendo-se sem novo episódio de reação até o final do período da observação de 24 meses. Em relação aos pacientes sem coinfeção existe na literatura, vários dados concordantes com o encontrado neste estudo, onde a maioria cita que o primeiro episódio reacional costuma ocorrer ainda durante o tratamento com a PQT ou até 6 meses a 1 ano após o término da PQT (FOSS, 2003; GONÇALVES, SAMPAIO e ANTUNES, 2008; SOUZA, 2010).

Teixeira, Silveira e França (2010), mostraram que dos 201 pacientes atendidos em centro de referência pernambucano, 86.6% tiveram reação hansênica durante o uso da PQT ou em um período de até 6 meses após o seu término. Brito et al (2008), demonstraram que dos 208 pacientes estudados, 78% apresentaram reação hansênica nos primeiros 12 meses após início da PQT. A maior presença de estados reacionais durante a terapêutica específica para hanseníase parece ser o reflexo do comportamento imunológico do indivíduo e reforça a teoria de que o próprio tratamento é um fator precipitante para o surgimento do quadro reacional, que seria explicado pelo aumento de antígenos provenientes dos bacilos fragmentados provenientes da ação da medicação.

Em relação aos coinfectados, devido a escassez de estudos mais aprofundados no assunto, a literatura não relata detalhes sobre as características quanto tempo, duração e número de ciclos dos estados reacionais ocorridos nestes

pacientes, a literatura relaciona, como dito anteriormente a reação reversa como manifestação de SRI (DEPS et al, 2013; KHARKAR et al, 2007; MENEZES et al, 2011; SARNO et al 2008; TALHARI et al, 2010; XAVIER, 2006). No caso destes pacientes a possível melhora imunológica, por mais que desregulada, é o que faria com que estes indivíduos tenham uma resposta imune celular contra ao antígeno do *M. Leprae*, mesmo com este bacilo ainda íntegro, antes mesmo do início da PQT, o que justificaria a alta ocorrência de RR abrindo casos clínicos de hanseníase (MENEZES et al, 2009).

Este trabalho até o momento é pioneiro na descrição mais detalhada quanto ao número de ciclos, duração dos ciclos e graduação da intensidade dos estados reacionais em pacientes coinfetados com hanseníase e HIV. Em ambos os grupos a maioria dos pacientes (Grupo 1 –73.3%; Grupo 2 – 75%) apresentaram um único episódio de reação hansênica no período de 2 anos de seguimento. Ambos os grupos também apresentaram, na maioria, episódios reacionais de intensidade moderada, 80% do Grupo 1 e 63% do Grupo 2, ocorrendo um maior número de estados graves no grupo de não coinfetados (39.6%), o que concorda com a maioria do que é descrito na literatura em ambas as situações (DEPS e LOCKWOOD, 2010; MENEZES et al, 2009; PEREIRA et al, 2004; SOUZA, 2010; TEIXEIRA, SILVEIRA e FRANÇA, 2010). É interessante ressaltar que no grupo sem coinfecção 10 (16.7%) pacientes apresentaram 3 ou mais episódios no período citado enquanto que no grupo de coinfetados apenas 4 (26.7%) pacientes apresentaram 2 episódios de reação e nenhum (0.0%) apresentou 3 episódios ($p=0,0371$). Em relação a duração dos ciclos reacionais, observou-se que o grupo dos pacientes só com hanseníase apresentaram mais chance (RR 7.5) de ter quadros reacionais longos com mais de três meses de duração, enquanto quase todos os coinfetados (93.3%) apresentaram períodos curtos de reação hansênica, com média de dois meses.

Esta diferença significativa na duração dos episódios reacionais entre os grupos pode estar relacionada a vários fatores inclusive aos estados imunológicos distintos, já que a maioria dos coinfetados que tiveram RR apresentavam-se em estado de aids entrando em quadro de SRI (93.3%). Porém um dos fatores que não pode ser esquecido e pode ter grande relação com essa diferença é o fato do grupo sem coinfecção, apresentar o maior número de pacientes multibacilares (BB e BL), que são mais imunologicamente instáveis. E já foi comprovado também que quanto

mais bacilífero o paciente, maior a chance de apresentar episódios reacionais e com períodos mais longos (LYON e GROSSI, 2013). Já foi demonstrado também que pacientes multibacilares com índice baciloscópico (IB) igual ou maior que dois, tem maior risco de apresentar episódios reacionais, inclusive maior chance de episódios subintrantes, como foi constatado no presente estudo também (58.3%), que seria onde os surtos são tão frequentes que, antes que termine um, surge o outro, o que pode justificar o porquê dos pacientes só com hanseníase (Grupo 2) apresentam episódios mais longos, com mais de 3 meses de duração (63.3%) (BRITO et al, 2008; LYON e GROSSI, 2013). Neste estudo, não foi possível observar o IB dos pacientes, pois para este cálculo ter validade depende de técnica laboratorial bem treinada e controle de qualidade constante para não haver erros.

Vários estudos descrevem características histopatológicas de pacientes com hanseníase em estado reacional, porém como se trata de uma condição inflamatória, critérios pré-definidos tornam-se mais difíceis de serem padronizados. Nesta condição a padronização de critérios torna-se extremamente importante, principalmente, devido às dúvidas frequentes que surgem em locais que não estão habituados ao diagnóstico da hanseníase e também auxiliariam na diferenciação, muitas vezes duvidosa entre estados reacionais e recidivas da doença (WALKER e LOCKWOOD, 2008). Lockwood et al (2008), baseados em várias pesquisas anteriores, realizaram um estudo amplo onde 4 patologistas observaram, em momentos distintos, as características histopatológicas de 99 pacientes em RR e 52 controles sem reação, na tentativa de uma padronização de critérios chaves para o diagnóstico de RR. Utilizaram 5 características chaves para o diagnóstico da RR previamente combinados: edema na derme, edema dentro do granuloma, número de células gigantes, tamanho das células gigantes e expressão de HLA-DR. Seus resultados mostraram forte relação destas características com a Reação tipo 1. Observaram também que o grau de fragmentação dos granulomas e a presença de plasmócitos auxiliariam como ponto de observação importante para o diagnóstico da RR. Posteriormente, outros estudos, utilizaram características semelhantes, como chave no diagnóstico das reações (ADHE, DONGRE e KHOPKAR, 2012; LOCKWOOD et al, 2012; MENEZES et al, 2011; SARITA et al, 2013).

A presente pesquisa foi baseada nos critérios citados acima, excetuando-se o HLA-DR, como pontos chaves para observação da reação reversa para posterior comparação entre os grupos de pacientes. Os achados histopatológicos

esperados, inerentes a cada forma clínica da doença estiveram presentes, sem modificações entre os grupos, tal como citado por Menezes et al (2011) e Massone et al (2011a). Histopatologicamente, as formas tuberculóides, apresentam granulomas compostos de macrófagos ativados (células epitelióides) e linfócitos principalmente perigranuloma. Em contraste, no polo lepromatoso, tanto as células T, quanto os macrófagos, estão difusamente distribuídos sem uma específica organização (DEPS et al, 2013), porém estas características não são o foco do presente trabalho. O questionamento sobre a preservação da histologia e a pouca influência do HIV na formação do granuloma ainda precisa ser mais elucidado. Ustianowski, Lawn e Lockwood (2006) citam que, ao abordar esse tema, é preciso notar que os efeitos do HIV sobre células do sistema imunológico podem ser compartimentados de alguma forma e outras células podem ser recrutadas e ativadas para a manutenção da estrutura local.

O edema dérmico esteve presente em todos os pacientes com RR do Grupo 1 e 2. Porém quando mensurado, observou-se que todos os pacientes coinfectados apresentaram 2+ (duas cruzes) de edema, enquanto que nos só com hanseníase, 14 apresentaram 1+ e 19 pacientes tinham 2+ de edema na derme ($p=0.0057$). O edema na derme é descrito, por diversos autores, como característica histológica fundamental presente na RR (ADHE, DONGRE e KHOPKAR, 2012; LOCKWOOD et al, 2008; LOCKWOOD et al 2012; MENEZES et al, 2011; RIDLEY e JOPLING, 1966; SARITA et al, 2013; TRINDADE et al, 2010). O edema dérmico é esperado nestes casos, pois a RR é uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia, que reflete uma resposta imune excessiva contra o *M. leprae*, com vasodilatação, aumento da produção de citocinas, quimiocinas, da expressão de moléculas de adesão endoteliais e extravasamento de linfócitos e plasma. Inclusive a IL-1 β , uma das citocinas conhecidas como atuante no estado reacional e aqui estudada, é uma das responsáveis por estimular a secreção de quimiocinas como CXCL1 e CCL2 que aumentam a afinidade das integrinas leucocitárias a seus ligantes, ocasionando a diapedese e extravasamento de plasma para o interstício ocasionando o edema no local (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2011; CHACHÁ, LOUZADA-JR e DONATI, 2009). Apesar da diferença significativa do edema dérmico entre os grupos, clinicamente as lesões mantiveram-se sem alterações nas suas características já esperadas, em ambos os grupos.

Mesmo com o edema na derme mais intenso, o Grupo 1, dos coinfectados, apresentaram na sua totalidade de casos, granulomas mais compactos, com um menor percentual de fragmentação ou dissociação (fragmentação de 11 a 50%), corroborando com os achados do estudo de Deps et al em 2013, aonde relataram um maior número de granulomas compactos em pacientes coinfectados quando relacionados aos não coinfectados. Enquanto que os pacientes do Grupo 2 apresentaram na sua maioria (71.9%), grau de fragmentação maior que 50%. Esta diferença significativa ($p=0.0001$), talvez, possa ter ocorrido devido a maioria dos pacientes que apresentaram reação reversa no Grupo 2 eram da forma clínica BB, que costumam apresentar granulomas mais frouxos e as vezes já com um pouco de edema no seu interior, diferente dos coinfectados que a maioria dos casos de RR eram da forma clínica BT, que possuem granulomas mais bem organizados e sem edema (MENEZES et al, 2011; RIDLEY e JOPLING, 1966).

Quanto à presença de células gigantes, sua quantidade e tamanho, foram observados que no grupo de coinfectados, todos os pacientes (100%) tinham células gigantes na histopatologia, com 2+ na quantificação e tamanho grande. No grupo com hanseníase sem HIV, 18 histopatológicos (54.5%) não tinham células gigantes ($p= 0,0006$), 14 (93.3%) tinham 1+ na quantificação ($p<0.0001$) e 11 (73.3%) tinham células gigantes de tamanho pequeno ($p<0.0001$).

As células gigantes resultam da fusão de macrófagos ativados na tentativa de destruir uma partícula estranha e este trabalho encontrou um grande número destas células, confirmando sua maior presença nos estados de reação tipo1 (LOCKWOOD et al, 2008; WEEDON e STRUTTON, 2002). Segundo Ridley e Jopling (1966), estas células estão presentes em quantidades diferentes nas formas clínicas da hanseníase. Estes autores descrevem que as formas TT e BT, seriam as que possuiriam maior número destas células, enquanto na forma BB, estas são bem mais raras. E a explicação da diferença encontrada em ambos os grupos, pode ter a mesma relação descrita para o edema dentro do granuloma. Seria de que no grupo sem infecção, os pacientes que apresentaram reação reversa pertenciam em grande parte à forma clínica BB, que costumam a ter menos células gigantes, diferente dos coinfectados que a maioria dos casos de RR aconteceram nos pacientes com a forma clínica BT, que costumam possuir muitas células gigantes, por tratarem-se da forma clínica mais próxima ao polo Tuberculóide, com resposta imune celular de perfil Th1, predominante, onde ocorre a formação de granulomas

tuberculóides mais organizados, compactos e com a manutenção crônica da sinalização por citocinas deste perfil, com maior quantidade de macrófagos ativado por mais tempo, que se unem na formação da célula gigante.

Quanto ao tamanho aumentado de células gigantes nos pacientes coinfectados, pode ser que ocorra por que, apesar dos macrófagos serem infectados também pelo vírus do HIV, estes são relativamente resistentes ao efeito citopático deste vírus. Estas células não sendo destruídas facilmente pelo HIV são mais recrutadas para tentar compensar a desregulação dos linfócitos T, porém por estarem prejudicadas na sua função, mantêm-se por mais tempo ativadas, e esta ativação prolongada fazem um maior número destas unirem-se em células gigantes, atingindo tamanhos expressivamente grandes (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2011).

Os plasmócitos estiveram presentes em quase todos os pacientes, excetuando-se um não coinfectado. No estudo de Lockwood et al, 2008, os autores citam o plasmócito como um dos marcadores para o diagnóstico de reação reversa. Um dos fatores que podem influenciar na presença intensa de plasmócitos no tecido destes pacientes é a presença da IL-6 encontrada nestes estados, pois a IL-6 é responsável pela estimulação na diferenciação de linfócitos B em plasmócitos (CHACHÁ, LOUZADA-JR e DONATI, 2009).

Em relação ao eritema nodoso hansênico foram pesquisados: presença de neutrófilos, plasmócitos, paniculite, vasculite e edema na derme, que são os achados mais citados em relação a esta condição (KAHAWITA e LOCKWOOD, 2008; MITCHELL e MEYERSON, 1996; SARITA et al, 2013; WALKER et al, 2012). O Edema na derme esteve presente em todos os dois pacientes coinfectados que tiveram ENH (100%) e em 9 (56.3%) dos pacientes sem HIV ($p=0.6606$). Foi observado vasculite em 2 pacientes (100%) do Grupo 1 e em 10 pacientes (62.5%) do Grupo 2 ($p=0.7864$) e paniculite nos 2 do Grupo 1 e em 9 (56.3%) pacientes do Grupo 2. Quanto à celularidade, foram encontrados neutrófilos e plasmócitos em todos os pacientes de ambos os grupos, quantificados como 2+.

Os achados deste estudo foram semelhantes com os de Adhe, Dongre e Khopfar (2012), que observaram as características histopatológicas de 42 pacientes com ENH na Índia aonde encontraram neutrófilos em 100% dos casos, edema na derme em 81% dos pacientes e ainda observaram vasculite e paniculite em 69% dos casos. Já Sarita et al (2013), apresentaram alguns resultados diferentes. Estudando 14 pacientes com ENH também na Índia, estes autores não observaram neutrófilos e

nem edema em todos os pacientes e abriram a suposição de que estas biópsias sem neutrófilos e edema eram as que tinham sido retiradas com maior tempo de evolução do quadro clínico já numa fase crônica, porém estes pacientes com ou sem neutrófilos/edema não apresentavam diferenças no aspecto clínico da lesão. Mesma explicação, os autores aplicaram para os pacientes que apresentaram variados graus de envolvimento vascular, sendo que os sinais mais observados foram a presença de fibrina e neutrófilo na parede de vasos. A literatura cita vários graus de necrose e paniculites mistas septal e lobular, principalmente na reação tipo 2 tipo eritema multiforme e fenômeno de Lúcio (ADHE, DONGRE e KHOPHAR, 2012; MITCHELL e MEYERSON, 1996). No presente estudo a necrose foi observada nos 2 pacientes do Grupo 1 e em 9 (56.3%) pacientes do Grupo 2, no próprio ENH clássico.

O ENH compreende uma reação inflamatória sistêmica relacionada à deposição de imunocomplexos, semelhante à reação de hipersensibilidade tipo III de Gell & Coombs, o papel dos linfócitos B ainda não está totalmente esclarecido, mas justifica a presença intensa de plasmócitos em seu infiltrado. A IL-1 β , também presente nos quadros de ENH, aumenta a expressão de E-seletina e a migração de neutrófilos para o local da inflamação aguda, por isso estas células estão presentes muito mais em pacientes que são biopsiados precocemente (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2011; SARITA et al, 2013).

As observações foram semelhantes em ambos os grupos, sem diferença significativa em nenhuma das características observadas. Massone et al (2011a), também referem que as características histopatológicas encontradas por eles em uma revisão de casos de coinfectados foram semelhantes do que é visto nos casos descritos com hanseníase sem HIV, citando na histopatologia do ENH, presença de edema, neutrófilos, com ou sem vasculites e paniculite lobular em uma lesão de hanseníase pré-existente. Um fator limitante para melhor comparação dos achados, no presente estudo, é o pequeno número de casos de reação tipo 2, principalmente entre os coinfectados.

As poucas diferenças histopatológicas dos estados reacionais entre os grupos podem refletir que existem mecanismos imunes compensatórios para burlar a diminuição de linfócitos TCD4+ nos pacientes coinfectados. Um exemplo deste sistema imune compensatório foi citado por Massone et al (2011a), que colocam a presença de linfócitos B e LTReg, como auxiliares competentes na formação dos

granulomas quando existe a diminuição de Linfócitos TCD4+ e isso explicaria a teoria do granuloma “paradoxal” que alguns autores como Talhari et al (2010), citam, quando se referem que mesmo pacientes com níveis de linfócitos T CD4+ baixos, conseguem organizar suas respostas teciduais em granulomas bem organizados.

Ainda dando ênfase aos estados reacionais, foram estudados o perfil da expressão de IL-1 β e IL-6 no tecido de 15 pacientes, de ambos os grupos, que se encontravam em reação hansênica. Estas citocinas pró-inflamatórias exercem um papel importante já conhecido na patogênese das reações (ESQUENAZI et al, 2007; GOULART, PENNA e CUNHA, 2002; LYON e GROSSI, 2013; MENDONÇA, et al, 2008; MOUBASHER et al, 1998; SARNO et al, 1991; STEFANI et al, 2009), porém ainda não estudadas, até o momento, em pacientes coinfectados com o vírus do HIV. Ao pesquisar a expressão quantitativa destas citocinas em ambos os grupos, observou-se uma média um pouco maior da IL-1 β no grupo de pacientes só com hanseníase em relação ao grupo de coinfectados, porém sem diferença significativa ($p=0.0748$). Em relação a IL-6, observou-se praticamente a mesma expressão em ambos os grupos. Observando-se a correlação linear de Pearson, não se detectou relação entre o aumento mútuo de IL-1 β e IL-6 nos pacientes sem coinfecção ($p=0,9463$). Já no grupo dos pacientes coinfectados verificou-se uma tendência significativa de nível elevado de IL-1 β quando a IL-6 também estava elevada ($p=0,0027$).

Estas interleucinas são indutoras da resposta inflamatória aguda. Estão entre as mais importantes participantes da resposta imune inata e também induzem a resposta imune celular. Geralmente, encontram-se aumentadas proporcionalmente no combate a infecções, podendo ocorrer discretas diferenças no predomínio de cada uma dependendo do patógeno envolvido (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI 2011; BURMESTER e PEZZUTTO, 2005; CHACHÁ, LOUZADA-JR e DONATI, 2009). Nesta pesquisa observou-se que os pacientes infectados pelo HIV apresentaram expressão destas citocinas no tecido, de maneira similar aos pacientes imunocompetentes. Este fato pode ocorrer, pois ambas as citocinas não são produzidas somente por linfócitos T, e sim, são produzidas principalmente por macrófagos ativados, células endoteliais e até mesmo por fibroblastos.

A IL-6 apresentou maior expressão no tecido dos pacientes com reação tipo 1 (média de 23.8) em relação aos com reação tipo 2 (média de 14.8) pertencentes ao grupo dos sem coinfecção. Mesmo comportamento, foi observado

nos pacientes com HIV/Aids, apresentando maior expressão na reação tipo 1 (média de 20.3) do que na reação tipo 2 (média de 14.9), porém em ambos os grupos não houve diferenças significativas. Stefani et al (2009), estudaram mais de 16 citocinas pró-inflamatórias durante os estados reacionais de pacientes com hanseníase sem HIV. Dentre todas observadas concluíram que a IL-6 pode ser usada como um marcador para prognóstico de ocorrência ou não das reações, pois esta citocina esteve aumentada nos dois tipos de reações em todos os pacientes estudados, em relação aos pacientes que não apresentaram reação hansênica. E ainda demonstraram que esta citocina, esteve mais aumentada significativamente nos quadros de reação tipo 1, concordando com os achados da presente pesquisa em ambos os grupos, podendo-se demonstrar que o comportamento desta citocina durante os episódios reacionais é semelhante entre os pacientes infectados pelo HIV e os não coinfetados.

A IL-6, apesar de ser bastante descrita como citocina presente em pacientes com eritema nodoso hansênico que tem perfil de resposta imune Th2 predominante, como já citado, por exemplo, por Chaves et al (2013), Esquenazi et al (2007), Goulart, Penna e Cunha (2002), Mendonça et al (2008), Motta et al (2010) e Teles et al (2002), pode estar aumentada também na reação tipo 1, mesmo que com perfil Th1 predominante, pois a IL-6 além de estar envolvida com a imunidade inata, também promove a reação imune mediada por célula estimulando a produção de IL17 e inibindo células TReg (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011; TELES et al, 2002; STEFANI et al, 2009).

No grupo de pacientes sem HIV, a IL-1 β esteve expressa em maior quantidade no tecido dos pacientes com reação tipo 2 (média de 53.8) em relação aos com reação tipo 1 (média de 41.0) pertencentes ao grupo sem HIV. O contrário ocorreu no grupo de pacientes coinfetados, onde houve maior expressão nos pacientes com reação tipo 1 (média de 37) em relação aos com reação tipo 2 (média de 15), porém sem diferença significativa entre as diferenças de expressão em ambos os grupos. Mesmo a IL-1 β sendo uma citocina mais presente no perfil Th1 de resposta e mais presente no tecido de pacientes com formas clínicas tuberculóides (FOSS, 1997; GOULART, PENNA e CUNHA, 2002; LYON e GROSSI, 2013; QUARESMA et al, 2012), vários autores citam também um aumento de TNF- α e IL-1 β no soro de pacientes com eritema nodoso hansênico, inclusive tendo papel nos

quadros febris destes pacientes (GOULART, PENNA e CUNHA, 2002; LYON e GROSSI, 2013; MENDONÇA et al, 2008; MOTTA et al, 2010).

Moubasher et al (1998), estudou citocinas no soro de 36 pacientes com reação e 35 sem reação, e observaram que quanto maior o nível sérico de IL-1 β maior foi a chance dos pacientes apresentarem reação hansênica, tanto do tipo 1 quanto do tipo 2. O mesmo foi observado em uma amostra menor por Sarno et al, (1991). Apesar dos outros estudos serem realizados com dosagem no soro, pode-se pensar que por se tratar de uma citocina pró-inflamatória, sua expressão possa estar aumentada em qualquer das duas reações (1 ou 2), inclusive no tecido dos pacientes.

Como já citado anteriormente, o que se observou foi um comportamento semelhante destas citocinas, inclusive nos distintos estados reacionais, tanto em pacientes só com hanseníase como nos coinfectados com HIV e hanseníase. Até o momento, o que se tem descrito na literatura, é que estes pacientes não revelam mudanças no seu comportamento imunológico tecidual. Porém, os estudos ainda possuem uma casuística insuficiente para maiores conclusões, e os dados são mais escassos ainda, quando em relação aos estados reacionais, por isso mais estudos sobre esta coinfeção, com casuísticas maiores, devem continuar sendo realizados.

7. CONCLUSÃO

O estudo clínico e imunopatológico da hanseníase e seus estados reacionais em pacientes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e controles hansenianos não coinfectados permitiu as seguintes conclusões:

- O sexo masculino foi predominante e com a faixa etária de 31 a 59 anos, em ambos os grupos;
- Paucibacilar foi a classificação operacional predominante no grupo de hansenianos coinfectados, com diferença significativa em relação aos não coinfectados onde predominou a forma multibacilar. Considerando a classificação espectral de Ridley e Jopling, a forma BT foi predominante entre os coinfectados, diferente dos não coinfectados onde predominou a forma BB;
- Não houve diferença significativa quanto à prevalência de episódios reacionais entre coinfectados e não coinfectados e em ambos os grupos, a reação mais frequente foi do tipo 1 em 86.7% dos casos que tiveram reação entre os coinfectados e 56.6% nos não coinfectados;
- O tratamento para os quadros reacionais foi o preconizado pela OMS e ministério da saúde em ambos os grupos, com boa resposta clínica e sem diferença entre os grupos;
- Nos pacientes coinfectados, a forma clínica predominante nos que apresentaram reação tipo 1 foi a BT (61.6%). Nos pacientes hansenianos sem HIV, que apresentaram reação tipo 1 e tipo 2, a forma clínica que predominou foi a BB, com 57.9% e 38.5% respectivamente;
- As lesões dermatológicas apresentaram aspecto habitual conforme forma clínica sem diferença significativa nos dois grupos e boa evolução clínica com o uso da terapêutica usual, onde a mais utilizada foi a prednisona;
- Os pacientes coinfectados, que apresentaram reação hansênica, representando 93.3% dos casos, encontravam-se no estado de aids, todos em uso de TARV e 46.7% iniciaram o quadro de hanseníase com episódio de reação reversa durante o período de reconstituição imunológica. Observou-se um aumento da contagem de LT CD4 sérico do momento do diagnóstico do HIV antes da TARV em relação ao momento do diagnóstico da hanseníase em quadro reacional;

- Houve prevalência da ocorrência de apenas um episódio reacional nos dois grupos, com gravidade moderada e predomínio de ciclos mais curtos (inferior ou igual a 3 meses) nos coinfectados;

- Histologicamente o edema na derme ocorreu nas lesões dos dois grupos de pacientes, e com maior prevalência no granuloma de pacientes do grupo de coinfectados e maior fragmentação dos granulomas nos pacientes não coinfectados;

- As células gigantes estavam presentes nas lesões cutâneas de todos os pacientes coinfectados reacionais com diferença em número e tamanho em relação ao grupo não coinfectado, fato que deve ser analisado considerando a predominância de forma clínica BT nesse grupo;

- O edema na derme de pacientes com ENH esteve presente nas lesões de pacientes de ambos os grupos e com ocorrência maior de vasculite e paniculite no grupo coinfectado. Verificou-se intensa infiltração de neutrófilos e plasmócitos nas lesões de todos os pacientes independente do grupo;

- A imunomarcagem de IL-1 β e IL-6, citocinas pró-inflamatórias, comportaram-se de maneira semelhante em ambos os grupos;

- Ambas as citocinas comportaram-se de maneira semelhante tanto nos quadros de reação tipo 1 e tipo 2, de ambos os grupos;

Embora permaneçam muitas dúvidas no estudo da coinfeção HIV/hanseníase, principalmente no que tange as reações hansênicas, os conhecimentos obtidos e apresentados neste trabalho, corroboram para afirmações de que tais moléstias, embora concomitantes, cursam de forma pouco dependente. Certamente as discussões apresentadas possibilitam questões interessantes que devem ser seguidas com outros desenhos de estudo para consolidar a validade destas conclusões.

REFERÊNCIAS

7º Congresso Internacional de Leprologia, Madri, 1953. Memória. Madri: Association Internacional de La Lepra, 1953.

ABALOS, R.M.; TOLENTINO, J.G.; BUSTILLO, E.C.C. Histochemical study of erythema nodosum leprosum (ENL) lesions. **The International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, v.42, p.385-391, 1974.

ABBAS, A.K.; LICHMAN, A.H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 7ª.ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2011.

ABBAS, A.K.; LICHMAN, A.H.; POBER, J.S. Ativação dos linfócitos T. In: **Imunologia Celular e Molecular**. A.K. Abbas, A.H. Lichtman & I.S. Pober (eds.). 2.ed. Rio de Janeiro, Revinter, 2003.

ABULAFIA, J.; VIGNALE, E.R.A. Leprosy: pathogenesis updated. **International Journal of Dermatology**, v. 38, p.321-334, 1999.

ABULAFIA, J.; VIGNALE, E.R.A.; RAUL, A. Leprosy: accessory immune system as effector of infectious, metabolic, and immunologic reactions. **International Journal of Dermatology**, v.40, p.673-687, 2001.

ACHENBACH, C.J.; HARRINGTON, R.D.; DHANIREDDY, S.; CRANE, H.M.; CASPER, C.; KITAHATA, M.M. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. **Clinical Infectious Diseases**;54(3): 424-33, 2012.

ADELMAN, D.C.; KESARWALA, H.H.; FISCHER, J.T. Introduction to the immune system. In: **Manual of Allergy and Immunology**. G.J. Lawlor Jr, T.J. Fischer, D.C. Adelman (eds.). Lippincott-Raven, 1994.

ADHE, V.; DONGRE, A.; KHOPKAR, U. A retrospective analysis of histopathology of 64 cases of lepra reactions. **Indian Journal of Dermatology**; 57(2): 114-7, Mar 2012.

ALIMONTI, J.B.; BALL, T.B.; FOWKE, K.R. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. **Journal of General Virology**, 84, 1649-1661, 2003.

ALPERT, P.L.; MUNSIF, S.S.; GOUREVITCH, M.N.; GREENBERG, B.; KLEIN, E.R.S. A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, p.: 661-668, 1997.

ALVES, V. S. Um modelo de educação em saúde para o programa saúde da família: pela integralidade da atenção e reorientação do modelo assistencial. **Interface**

Comunicação, Saúde, Educação. Botucatu, v. 9, n 16, p. 39-52, set 2004/fev. 2005.

AMERSON, EH.; MAURER, T.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome and tropical dermatoses. **Dermatologic Clinics**, v. 29(1), p. 39-43, 2011.

ANDRADE, A.R.C.; LEHMAN, L.F.; SCHREUDER, P.A.M.; FUZIKAWA, P.L. **Como reconhecer e tratar reações hansênicas**. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Belo Horizonte; 2007.

ANDRADE, V.L.; MOREIRA, T.; REGAZZI J.C.; BAYONA, M. Prevalence of HIV 1 in leprosy patients in Rio de Janeiro, Brazil. **Acta Leprologica Journal**. 10: 159-163, 1997.

ANTUNES, D.E. **Caracterização clínica, epidemiológica e laboratorial das reações hansênicas durante e após poliquimioterapia: análise de potenciais fatores preditivos**. 2012. 102 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2012

AQUINO, D.M.C.; CALDAS, A.J.M.; SILVA, A. A.M; COSTA, J.M.L. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 36(1):57-64, jan-fev, 2003.

ARRUDA, E. Síndrome inflamatória da reconstituição imune em HIV/aids. **Boletim de atualização da Sociedade Brasileira de Infectologia**, ano II, nº 7 – jul/ago/set de 2008.

ARUNTHATHI, S.I.; EBENEZER, L.; Kumuda,C. Reversal reaction, nerve damage and steroid therapy in three multibacillary HIV positive patients. **Leprosy Review**, v.69, p.173-177, 1998.

AZULAY, R.D.; AZULAY, D.R. **Dermatologia**. 5ª. ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

BARATA, R.B.; BRICEÑO-LEÓN, R.E, orgs. **Doenças endêmicas: abordagens sociais, culturais e comportamentais**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 376 p.

BARBOSA, J.A.; SZWARCOWALD, C.L; PASCOS, A.R.; SOUZA JÚNIOR, PB. Trends in the AIDS epidemic in groups at highest risk in Brazil, 1980-2004. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n.4, p. 727-37, 2009.

BARBOSA, P; KNEASS, Z. Molecular biology of HIV. **Clinicals in Podiatric Medicine and Surgery**, v. 15, p. 189-202, 1998.

BARRETO, J.A.; BELONE, A.F.F.; FLEURY, R.N.; SOARES, C.T.; AURIS, J.R.P. Manifestações de padrão tuberculóide reacional na hanseníase dimorfa: estudo histoquímico e imuno-histoquímico comparativo, em biópsias cutâneas, entre

reações tipo 1 ocorridas antes e durante a poliquimioterapia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**; 80(3): p.268-74, 2005.

BARTLETT, J. Drugs: guide to information. In: Johns Hopkins University AIDS Service. **Medical Management of HIV Infection 2001-2002**. Disponível em: <<http://www.hopkins-aids.edu>>. 2004.

BARTLETT, J.G.; GALLANT, J.E. Johns Hopkins Medicine, **Health Publishing Business Group**, Baltimore, 450pp, 2004.

BATISTA, E.S.; CAMPOS, R.X.; QUEIROZ, R.C.G.; SIQUEIRA, S.L.; PEREIRA, S.M.; PACHECO, T.J.; PESSANHA, T.O.; FERNANDES, T.G.; PELLEGRINI, E.; MENDONÇA, S.B. Perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em Campos dos Goytacazes, RJ. **Revista Brasileira de Clínica Médica**. São Paulo, 9(2):101-6, 2011.

BATISTA, M.D.; PORRO, A.M.; MAEDA, S.M.; GOMES, E.E.; YOSHIOKA, M.C.; ENOKIHARA, M.M.; TOMIMORI, J. Leprosy reversal reaction as immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with aids. **Clinical Infectious Diseases**. v. 46, n6, p.56-60, 2008.

BECK-BLEUMINK, M.; ERHE, D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. **The International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 60, p. 173-184, 1992.

BEISHUIZEN, S.J.E.; GEERLINGS, S.E. Immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related non-hodgkin's lymphoma. **The Journal of Medicine**. v. 30 (4). p. 153-155, 2009.

BENSON, C.A.; ELLNER, J.J. Mycobacterium avium complex infection and AIDS: advances in theory and practice. **Clinical Infectious Diseases**.; 17(1):7-20, 1993.

BERNARDES, S.S.; BORGES, I.K.; LIMA, J.E.; MILANEZ, P.A.O.; CONCHON-COSTA, I.; FELIPE, I.; SARIDAKIS, H.O.; WATANABE, M.A.E. **Current HIV Research**. v.8(4), p.340, Jun. 2010.

BHAT, R.M.; PRAKASH, C. Leprosy: an Overview of pathophysiology. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**. v. 2012, 2012.

BIRWE, R.; KAWUMA, H.J. Type 1 reactions in leprosy, neuritis and steroid therapy: the impact of the human immunodeficiency virus. **Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, p. 315-316, 1994.

BLASER, M.J.; COHN, D.L. Opportunistic infections in patients with AIDS: clues to the epidemiology of AIDS and the relative virulence of pathogens. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 8, p. 21-30, 1986.

BLOCH, K.V.; COUTINHO, E.S.F. **Fundamentos da pesquisa epidemiológica**. In: Epidemiologia. Medronho, R.A. (ed.). São Paulo, Atheneu, 2004. p. 107-113.

BLUM, L.; FLAGEUL, B.; SOW, S.; LAUNOIS, P.; VIGNON-PENNAMEN, M.D.; COLL, A.; ILLAN, J. Leprosy reversal reaction in HIV-positive patients. **The International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 61, p. 214-217, 1993.

BORGDOFF, M.W.; BROER JÚNIOR, V.D.; HUM, H.J. et al. HIV-1 infection as a risk factor leprosy; a case control study in Tanzania. **The International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 61, p. 556-62, 1993.

BORGES, M.S.S.R. **Hanseníase em Dourados, MS: perfil epidemiológico e distribuição espacial no período de 2005 a 2010**. 49 f. Dissertação (Doutorado). FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2012.

BOULOS, D. Estimates of HIV prevalence and incidence in Canada, 2005. **Communicable Disease Report**, 32(15), 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Emilinação. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31200. Acesso em: dezembro de 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Hanseníase. **PORTARIA Nº 3.125**, de 7 de outubro de 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_n_3125_hanseniase_2010.pdf. Acesso em: 29 de setembro de 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Aids no Brasil. Dezembro de 2012b Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/page/2010/36364/aids_no_brasil_2012_17137.pdf

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília, 2004

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 51 p. tab. (Manuais, n.60).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância em Saúde: situação epidemiológica da hanseníase no Brasil**. 1ª ed. Brasília, 2008. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_novembro.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Portal da saúde. Notícias: OMS adota indicadores do Brasil para controlar hanseníase. [citado 2009 ago 06]. Disponível

em:http://portal.saude.gov.br/portal/alicoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=10441.

BRITO, M.F.M. **O retratamento em hanseníase: Identificação dos fatores de risco - Um estudo caso-controle** [tese]. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2004.

BRITO, M.F.M. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica: denominação possivelmente aplicável a fenômenos dermatológicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.82, n.4, p. 359-361, 2007.

BRITO, M.F.M.; XIMENES, R.A.A.; BÜHRER-SEKULA, S. Associação entre reação hansênica após alta e a carga bacilar avaliada utilizando sorologia anti PGL-I e baciloscopia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.41(2), p. 67-72, 2008.

BRITTON, W.J.; LOCKWOOD, D.N. Leprosy. **The Lancet**, v.363, p. 1209-1219, 2004.

BRITTON, W.J. The management of leprosy reversal reactions. **Leprosy Review**; 69: 225-34, 1998.

BÜHRER-SÉKULA, S; SMITS, H.L.; GUSSENHOVEN, G.C.; VAN LEEUWEN, J; AMADOR, S.; FUJIWARA, T. Simple and Fast Lateral Flow Test for Classification of Leprosy Patients and Identification of Contacts with High Risk of Developing Leprosy. **Journal of Clinical Microbiology**, v.41, p.1991-5, 2003.

BUMB, R.A.; GHIYA, B.C.; JAKHAR, R.; PRASAD N. Histoid leprosy in a HIV positive patient taken in Citarv. **Leprosy review**, vol. 81(3), p. 221-223, set. 2010.

BURMESTER, G.R.; PEZZUTTO, A. **Imunologia, Texto e Atlas**. Lisboa. Lidel, 2005.

CAMPBELL-YESUFU, O.T.; GANDHI, R.T. Update on Human Immunodeficiency Virus (HIV)-2 Infection. **Clinical Infectious Diseases**. v. 52(6), p. 780-787, 2011.

CARUSO, R.L.; FERNANDES, R.M.; SERRA, M.S.; LIMA, R.B.; MARTINS, C.J. Reação reversa atípica em paciente com hanseníase dimorfo coinfectado pelo HIV. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v.82(6), 553-7, 2007.

CARVALHO, F.L.; AIRES, D.L.S.; SEGUNDA, Z.F; AZEVEDO, C.M.P.S.; CORRÊA, R.G.C.F.; AQUINO, D.M.C.; CALDAS, A.J.M. Perfil epidemiológico dos indivíduos HIV positivo e infecção HIV-*Leishmania* em um serviço de referência em São Luís, MA, Brasil. **Revista Ciência e saúde coletiva**, v.18(5), p. 1305-1312, 2013.

CARVALHO, K.I.; BRUNO, F.R.; CAPPIONE, J.E.S.; MAEDA, S.M; TOMIMORI, J.; XAVIER, M.B.; HASLETT, P.A.; NIXON, D.F.; KALLAS, E.G. Lower numbers of natural killer T cells in HIV-1 and *Mycobacterium leprae* co-infected patients. **Immunology**, v.136, p.96-102, 2012.

CARVALHO, K.I.; MAEDA, S.; MARTI, L.; YAMASHITA, J.; HASLETT, P.A.J.; KALLAS, E.G. Immune cellular parameters of leprosy and human immunodeficiency virus-1 co-infected subjects. **Immunology**, v. 124 (2), p. 206-14, 2008.

CASSEB, Jorge. **Série da Pesquisa à Prática Clínica**. Atheneu, 2010, 126 p.

CASTRO, L.M.; PAGLIARI, C.; FERNANDES, E.R.; BRASIL, R.A.; DUARTE, M.I. Immunohistochemical study of the cellular immune response in human *Pneumocystis carinii* pneumonia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42(1) p. 1-4; 2006.

CHACHÁ, R.C.R.; LOUZADA-JR., P. e DONADI, E. A. Aspectos Imunológicos da Inflamação. In: VALTARELLI, J.C. **Imunologia Clínica na Prática Médica**. São Paulo: ATHENEU, 2009, 1099p.

CHAVES, G.M.C.; SERRA, A.C.; D'ALMEIDA, L.F.; NERY, J.A.C. Reação Reversa Atípica em Paciente Multibacilar. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, v.71(1), 2013.

CHICHAVA, O.A. **Fatores associados á baixa adesão ao tratamento da hanseníase em pacientes de 78 municípios do estado do Tocantins**. 2010. 128 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

CHOW, D; OKINAKA, L; SOUZA, S; SHIKUMA, C.; TICE, A. Hansen's disease with HIV: a case of immune reconstitution disease. **Hawaii Medical Journal**. v. 68(2), p. 27-29, July 2009.

COHEN, J.O.; FAUCI, S.A. Pathogenesis and Medical Aspects of HIV-1 Infection. In: **Virology**. K.D.M. Fields, B.N. (eds.). 4 ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2001. p. 1000-2000.

CONTIN, L.A.; FOGAGNOLO, L.; BARRETO, J.A.; NOGUEIRA, M.E.; ALVES, C.J.M.; NASSIF, P.W.; LAURIS, J.R.P. Uso do teste ML-FLOW como auxiliar na classificação e tratamento da hanseníase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v.86(1): 91-5, 2011.

CORRÊA, R.G.C.F.; AQUINO, D.M.C.; CALDAS, A.J.M.; AMARAL, D.K.C.R.; FRANÇA, F.S.F.; MESQUITA, E.R.R.B.L. Epidemiological, clinical and operational aspects of leprosy patients assisted at a referral servisse in the State of Maranhão, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.45(1), p.89-94, jan-fev, 2012.

COSTA, R.D.; MENDONÇA, V.A.; LYON, S.; PENIDO, R.A.; COSTA, A.M.D.D.; COSTA, M.D.; NISHI, M.P.; TEIXEIRA, M.M.; TEIXEIRA, A.L.; ANTUNES, C.M.F. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 41(2), p.99-103, 2008.

COUPPIÉ, P.; ABEL, S.; VOINCHET, H. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. **Archives of Dermatology**, v 140(8), p.997-1000, 2004.

COUPPIE, P.; ABEL, S.; VOINCHET, H.; ROUSSEL, M.; HELENON, R.; HUERRE, M.; SAINTE-MARIE, D.; CABIE, A. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. **Archives of Dermatology**, v. 140, p. 997-1000, 2004.

COUPPIÉ, P.; ABEL, S.; VOINCHET, H.; ROUSSEL, M.; HÉLÉNON, R.; HUERRE, M.; SAINTE-MARIE, D.; CABIÉ, A. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. **Archives of Dermatology**, v. 140, p.997-1000, 2004.

COUPPIÉ, P.; DOMERGUE, V.; CLYTI, E.; GUEDJ, M.E.I.; VAZ, T.; SAINTE-MARIE, D.; MARTY, C.; NACHER, M. Increased incidence of leprosy following HAART initiation: a manifestation of the immune reconstitution disease. **AIDS**, v.23: 1599-1608, 2009.

COURA, J.R.; GALVAO-CASTRO, B.; GRIMALDI JUNIOR, G. Disseminated American cutaneous leishmaniasis in a patient with AIDS. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.82, p. 581-2, 1987.

CUNHA, M.G.S. **Episódios reacionais e relação com recidiva em doentes com hanseníase tratados com diferentes esquemas terapêuticos**. Tese de doutorado. Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2001. 163 p.

CUSINI, A; GUNTARD, H.F.; WEBER, R.; HUBER, M.; KAMARASHERV, B.B.; PETER, S.; BECK, B. Lepromatous leprosy with erythema nodosum leprosum as immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-1 infected patient after initiation of antiretroviral therapy. **British Medical Journal**. 4p, 2009.

CUSTÓDIO, E. M. **Correlação entre histopatologia cutânea e de linfonodos nas fases evolutivas da Hanseníase Virchowiana**. Dissertação de mestrado. Niterói, Universidade Federal Fluminense, 1981.

DEMETER, L.M.; REICHMAN, R.C. Detection of Human Immunodeficiency Virus infection. In: **Principles and practice of infectious diseases**. G.L. Mandell, J.E. Bennet, R. Dolineds.). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000.

DEPS, P.; LOCKWOOD, D.N. Leprosy presenting as immune reconstitution inflammatory syndrome: proposed definitions and classification. **Leprosy Review**, v. 81, n 1, p.59-68, 2010.

DEPS, P.; LUCAS, A.M.; PORRO, A.M.; MAEDA, S.M.; TOMIMORI, J.; GUIDELLA, C.; REUTER, T.; OLIVEIRA, N.S.; MADUREIRA, B.P.R.; SOUZA, V.A.; LOUREIRO, R.M.; BELLONE, A.; LOCKWOOD, D.N.J. Clinical and histological features of leprosy and human immunodeficiency virus co-infection in Brazil. **Clinical and Experimental Dermatology**. v.38 p 470-477, 2013.

DEPS, P.D.; LOCKWOOD, D.N. Leprosy occurring as immune reconstitution syndrome. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.102, n.10, p.966-8, 2008.

DEPS, P.D.; LOCKWOOD, D.N. Leprosy presenting as immune reconstitution inflammatory syndrome: proposed definitions and classification. **Leprosy Review**, v.81, p.59 e 68, 2010.

DESIMONE, J.A.; POMERANTZ, R.J.; BABINCHAK, T.J. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of HAART. **Annals of Internal Medicine**, v. 133, p.447-54, 2000.

DOUEK, D.C.; PICKER, L.J.; KOUP, D. R.A. T cell dynamics in HIV-1 infection. **Annual Review of Immunology**, v. 21, p.265–304, 2003.

DREW, W.I.; BUHLES, W.; ERLICH, K.S. Management of herpes virus infection (CMV, HSV, VZV). In: **The medical management of AIDS**. M.A. Sande, P.A. Volberding (eds.). 5 ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1995.

DURAES, S.M.B.; CUNHA, M.D.; OLIVEIRA, M.L.W.D.R.; GUEDES, L.S.; MAGNANINI, M.M.F. Estudo epidemiológico de 107 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias – Rio de Janeiro, Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.85(3), p. 339-45, 2010.

ELDER, D.; ELENITSAS, R.; JOHNSON Jr., B.L.; MILLER, J.J.; MILLER III, O. F. **Histopatologia da Pele de Lever**. 1ª ed. Brasileira. Barueri – SP. 2001.

ESQUENAZI, D.; MOREIRA, A.L.; MIRANDA, A.; NERY, J.A.C.; ALVARENGA, F.F.; SARNO, E.N.; PEREIRA, G.M.B. Clinical, immunological and histological aspects of na uncommon type II reaction in patients with lepromatous leprosy. **Clinical Experimental Dermatology**, v.33, 294-297, 2007.

FARIA, B.A.; SILVA, S.M.; ABREU, M.T.C. L.; NAPIMOGA, M.H. Ação dos Linfócitos T regulatórios em transplantes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v(4), p.309-315, 2008.

FAUCI, A.S.; PANTALEO, G.; STANLEY, S. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection, **Annals of Internal Medicine**, v.124, p.654-653, 1996.

FÉLIX, E.P.V. e OLIVEIRA, A.S.B. Diretrizes para abordagem diagnóstica das neuropatias em serviço de referência em doenças neuromusculares. **Revista Neurociências**. v.18(1), p. 74-80, 2010.

FERREIRA, I.N. **Busca ativa de hanseníase na população escolar e distribuição espacial da endemia no município de Paracatu – MG (2004 a 2006)**. [Dissertação de Doutorado]. Brasília. Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, 2008.

FLEURY, R.N. Dificuldades no emprego da classificação de Ridley e Jopling: uma análise morfológica. **Hansenologia Internationalis**, v. 14, p.101-106, 1989.

FLEURY, R.N. **Patologia e manifestações viscerais**. In: Opromolla DVA, editor. Noções de hansenologia. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, p. 63-71, 2000.

FOSS, N.T.; CALLERA, F.L. Anti-PGL1 levels in leprosy patients and their contacts. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 26, p. 43-51, 1993.

FOSS, N.T. Aspectos imunológicos da hanseníase. **Medicina – Ribeirão Preto**. v.30, p. 335-339, jul./set. 1997.

FOSS, N.T. Episódios Reacionais na hanseníase. **Medicina - Ribeirão Preto**, v.36, p.453-459, 2003.

FOSS, N.T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 74, p. 113-119, 1999.

FOUDRAINE, N.A.; HOVENKAMP, E.; NOTERMANS, D.W.; MEENHORST, P.L.; KLEIN, M.R.; LANGE, J.M.; MIEDEMA, F.; REISS, P. Immunopathology as a result of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. **Aids**, v. 13, p. 177-84, 1999.

FREED, E.O.; MARTIN, M.A. HIVs and their replication. In: **Virology**. K.D.M. Fields, B.N. (eds.). 4 ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2001. p. 1000-2000.

FREITAS, T. C.; FLEURY, R. N. Perfil Hematológico de Pacientes de Hanseníase com Episódios Reacionais de Eritema Nodoso. **Hansenologia Internationalis**, v. 21(1), p. 52-57, 1998.

FRENCH, M.A. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. **Current HIV/AIDS Reports**. v4, p.16-21, 2007.

FRENCH, M.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. **Clinical Infectious Diseases**.v. 48 p. 101–107, 2009.

GAARDBO, J.C.; HARTLING, H.J.; GERSTOFT, J.; NIELSEN, S.D. Incomplete immune recovery in HIV infection: mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. **Clinical and Developmental Immunology**. v. 2010, 2012.

GALLO, M.E.N.; ALVIM, M.F.S.; NERY, J.A.C.; ALBUQUERQUE, E.C.A. Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar – seguimento de $50,32 \pm 19,62$ e $39,70 \pm 19,47$ meses. **Hansenologia Internationalis**, 22: 5-14, 1997.

GALLO, M.E.N.; NERY, J.A.; ALBUQUERQUE, E.C.A; SIGNORELLI, M.; FILHO, V.F.S. Hanseníase multibacilar: índices baciloscópico e viabilidade do *M. leprae* após 24 doses da PQT/OMS. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v.75, p. 291-297, 2000.

GALLO, M.E.N.; RAMOS JUNIOR, L.A.N.; ALBUQUERQUE, E.C.A.; NERY, J.A.C.; SALES, A.M. Alocação do paciente hanseniano na poliquimioterapia: correlação da classificação baseada no número de lesões cutâneas com os exames baciloscópicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v.78(4), 415-424p, jul/ago. 2003.

GALLO, R.C.; SALAHUDDIN, S.Z.; POPOVIC, M.; SHEARER, G.M.; KAPLAN, M.; HAYNES, B.F.; PALKER, T.J.; REDFIELD, R.; OLESKE, J.; SAFAI, B.; WHITE, G.; FOSTER, P.; MARKHAM, P.D. Frequent detection and isolation of cyto-pathic retroviruses (HTLV-111) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, v. 224, p. 500, 1984.

GALLO, R.C; SARIN, P.S; GELMANN, E.P. ROBERT-GUROFF, M., RICHARDSON, E., KALYANARAMAN, V.S., MANN, D., SIDHU, G.D., STAHL, R. E., ZOLLA-PAZNER, S., LEIBOWITCH, J.; POPOVIC, M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, p. 865-867, 1983.

GARBINO, J.A. O paciente com suspeita de hanseníase primariamente neural. **Hansenologia Internationalis**, v.32(2), p.203-206, 2007.

GEBRE, S.; SAUNDERSON, P.; MESSELE, T. et al. The effect of HIV status on the clinical picture of leprosy: a prospective study in Ethiopia. **Leprosy Review**, v.71, p. 338–343, 2000.

GONÇALVES, S.D.; SAMPAIO, R.F.; ANTUNES, C.M.F. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.43(2), p. 267-274, abr. 2009.

GONÇALVES, S.D.; SAMPAIO, R.F.; ANTUNES, C.M.F. Ocorrência de neurite em pacientes com hanseníase: análise de sobrevida e fatores preditivos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v.41(5), p.464-469, 2008.

GOULART, I.M.B.; PENNA, G.O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.35, p.365-375, 2002.

GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M. L.; CASTILHO, E. A. Magnitude e tendência da epidemia de Aids em municípios brasileiros de 2002-2006. **Revista de Saúde Pública**, v.44(3), p. 430-441, 2010.

GRIPP, C.B.W.G.; SALES, A.M.; NERY, J.A.C.; OLIVEIRA, J.R.S.; OLIVEIRA, A.L.; SARNO, E.N.; MORGADO, M.G. Evaluation of cellular phenotypes implicated in immunopathogenesis and monitoring immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/Leprosy cases. **PIOS ONE**. v.6(12), 2011.

GROSSET, J. H. Treatment of tuberculosis in HIV infection. **Tuberculosis and Lung Diseases**, v.73, p. 378-383, 1992.

GUERRA, J.G.; PENNA, G.O.; CASTRO, L.C.M; MARTELLI, C.M.T.; STEFANI, M.M.A. Eritema nodoso hansênico: atualização clínica e terapêutica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 77, p. 389-410, 2002.

GUERRA, J.G.; PENNA, G.O.; CASTRO, L.C.M.; MARTELLI, C.M.T. Avaliação de série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e

tratamento instituído nos serviços de saúde. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**; v.37, p. 384-390, 2004.

GUPTA, U D; KATOCH, K; SINGH, H B.; NATRAJAN, M.; KATOCH, V. M. Persisten studies in leprosy patients after multi-drug treatment. **International Journal of Leprosy**. v.73(2), 2005.

GUTIERREZ, E.B.; SANTOS, S.S.; ALMEIDA, M.C.S.; SHIKANAI-YASUDA, M.A.; BOULOS, M. Retrovírus e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. In: Coura JS. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 1877-90.

HARBOE, M. **Overview of host-parasite relations**. In: Hastings RC, editor. *Leprosy*. New York: Churchill Livingstone; p. 87-112, 1994.

HORSBURGH, C.R. Mycobacterium avium complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 324, p. 1332-1338, 1991.

HSU, S. M.; RAINE, L.; FANGER, H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. **The Journal of Histochemistry and Cytochemistry**, 29: 577-580, 1981.

HUSSAIN, R.; LUCAS, S.B.; KIFAYET, A.; JAMIL, S.; RAYNES, J.; UQAILI, Z.; DOCKRELL, H.M.; CHIANG, T.J.; MCADAM, K.P. Clinical and histological discrepancies in diagnosis of ENL reactions classified by assessment of acute phase proteins SAA and CRP. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, v. 63, p. 222-30, 1995.

HUSSAIN, T.; SINHA, S.; KULSHRESHTHA, K.K.; KATOCH, K. et al. Seroprevalence of HIV Infection among Leprosy patients in Agra, India: Trends and Perspective. **International Journal of Leprosy**, v.73(2), p. 93-99, 2005.

JACOB, J.T.; KOZARSKY, P.; DISMUKES, R.; BYNOE, V.; MARGOLES, L.; LEONARD, M.; TELLEZ, I.; PAREDES, C.F. Five-year Experience with Type 1 and Type 2 Reactions in Hansen Disease at a US Travel Clinic. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.79(3), p. 452-454, 2008.

JOHNS, D.R.; TIERNEY, M.; FELSENSTEIN, D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. **The New England Journal of Medicine**, v. 316, p. 1569-72, 1987.

JOPLING, W.H.; MCDUGALL, AC. **A doença**. In: Manual de hanseníase. 4th ed. São Paulo: Atheneu Editora; p.11-59, 1991.

JOPLING, W.H.; MCDUGALL, A.C. **Manual de Hanseníase**. 4^a ed. Rio de Janeiro, Atheneu, p. 89-98, 1991.

JOPLING, W.H. Reactions in leprosy. **Leprosy Review**; v.41, p.62-63, 1970.

KAHAWITA, I.P.; LOCKWOOD, D.N. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.102: 329-337., 2008.

KENNEDY, C.; LIEN, R.A.; STOLZ, E.; VAN JOOST, F.A.; NAAFS, E.B. Leprosy and human immunodeficiency virus infection. A closer look at the lesions. **International Journal of Dermatology**, v. 29, p. 139-40, 1990.

KHANOLKAR-YOUNG, S.; RAYMENT, N.; BRICKELL, P.M.; KATZ D.R.; VINAYAKUMAR, S.; COLSTON, M. J.; LOCKWOOD, D. N. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy reversal reactions. **Clinical and Experimental Immunology**, n. 2, p. 196-202.

KHARKAR, V; BHOR, U.H; MAHAJAN, S.; KHOPKAR, U. Type I lepra reaction inflammatory syndrome. **Indian Journal of Dermatology**. v.3(4), july-august, 2007.

KULKARNI, V.; JOSHI, S.; GUPTA, N et al. Human Immunodeficiency Virus and Leprosy co-infection in Pune, India. **Journal of Clinical Microbiology**, v.47, p. 2998–2999, 2009.

KUMAR, B.; DOGRA, S.; KAUR, I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**; v.72, p. 125-133, 2004.

KWOBAH, C.M.; WOOLS-KALOUSTIAN, K.K.; GITAU, J.N.; SIIKA, A.M. Human Immunodeficiency Virus and Leprosy Coinfection: Challenges in Resource-Limited Setups. **Case Reports in Medicine**. **Hindawi Publishing Corporation**. v.2012, 5 pages, 2012.

LAMFERS, EJP; BATIAANS, AM.; MRAVUNAC, M. Leprosy in the acquired immunodeficiency syndrome (Letter). **Annals of Internal Medicine**; 107: 111-112, 1987.

LANA, F.C.F; LANZA, FM; MELÉNDEZ, GV; BRANCO, AC; TEIXEIRA, S.; MALAQUIAS, LCC. Distribuição da hanseníase segundo sexo no Município de Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil. **Hansenologia Internationalis**; V.28(2):131-137, 2003.

LAWN, S.D; WOOD, C.; LOCKWOOD, D.N. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, p. e5–e6, 2003.

LAWN, SD.; LOCKWOOD, DN. Leprosy after starting antiretroviral treatment. **British Medical Journal**, v. 334, n. 7587, p. 217–218, 2007.

LEÃO, R.N.Q. **Medicina Tropical e Infectologia na Amazônia**. 1ª Edição, Belém: SAMAUMA Editorial, julho de 2013, 1595p.

LEDERMAN, M.M.; VALDEZ, H. Immune restoration with antiretroviral therapies: implications for clinical management. **JAMA**, v. 284, p. 223-228, 2000.

LEONARD, G; SANGARE, A.; VERDIER, M et al. Prevalence of HIV infection among patients with leprosy in African countries and Yemen. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 3, p. 1109–1113, 1990.

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

LIMA, H.M.N.; SAUAIA, NAIME.; COSTA, V.R.L; COELHO NETO, G.T.; FIGUEIREDO, P.M.S. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase atendidos em Centro de Saúde em São Luís, MA. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. v.8(4), 323-7p, 2010.

LIMA, M.A.R.; PRATA, M.O.; MOREIRA, D. Perfil da hanseníase no Distrito Federal no período de 2000 a 2005. **Comunicação em Ciências da Saúde**. v.19, 163-170, 2008.

LITTLE, D.; KHANOLKAR-YOUNG, S.; COULTHART, A.; SUNEETHA, S.; LOCKWOOD, D.N. Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and gamma interferon, interleukin-12, and inducible nitric oxide synthase expression in leprosy type 1(reversal) reactions before and during prednisolone treatment. **Archive of Infection and Immunity**, v. 69, p. 3413-3417, 2001.

LOCKWOOD, D. N. J.; LAMBERT, S. M. Leprosy and HIV, where are we at? **Leprosy Review**, v.81(3), p. 169-75, 2010.

LOCKWOOD, D.N.; VINAYAKUMAR, S.; STANLEY, J.N.; MCADAM, K.P.; COLSTON, M.J. Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. **The International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, v.61, p.8-15, 1993.

LOCKWOOD, D.N.J.; LAMBERT, S. M. Human immunodeficiency virus and leprosy: an update. **Dermatologic Clinics**, v. 29, n.1, p. 125-8, 2011.

LOCKWOOD, D.N.J.; LUCAS, S.B.; DESIKAN, K.V.; EBENEZER, G.; SUNEETHA, S.; NICHOLLS, P. The histological diagnosis of leprosy type 1 reactions: identification of key variables and an analysis of the process of histological diagnosis. **Journal of Clinical Pathology**. 61(5): 595–600, 2008.

LOCKWOOD, D.N.J.; NICHOLLS, P.; SMITH, W. C.S.; DAS, L.; BARKATAKI, P.; BRAKEL, W.V.; SUNEETHA, S. Comparing the Clinical and Histological Diagnosis of Leprosy and Leprosy Reactions in the INFIR Cohort of Indian Patients with Multibacillary Leprosy. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. June; 6(6): e1702, 2012.

LONGO, J.O.M.; CUNHA, R.V. Perfil clínico-epidemiológico dos casos de hanseníase atendidos no hospital universitário em Campo Grande, Mato Grosso do

Sul, de janeiro de 1994 a julho de 2005. **Hansenologia Internationalis**, v.31(1), p. 9-14, 2006.

LOPES FILHO, L.L.; TRINDADE, M.A.B.; ROTTA, O.; PETRI, V. Hanseníase. In: PETRI, V. **Dermatologia – Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar/Unifesp/Escola Paulista de Medicina**. 1ª Ed. São Paulo: Manole, 2003, p.125–131.

LYON, S.; GROSSI, M.A.F. **Hanseníase**. Rio de Janeiro : MedBook, 2013.

MACHADO, P.; DAVID, Y.; PEDROSO, C.; BRITES, C; BARRAL, A.; BARRAL-NETTO, M. Leprosy HIV Infection Bahia, Brazil. **The International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, v.66, p. 227-229, 1998.

MANANDHAR, R.; SHRESTHA, N.; BUTLIN, C.R.; ROCHE, P.W. High levels of inflammatory cytokines are associated with poor clinical response to steroid treatment and recurrent episodes of type 1 reactions in leprosy. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 128, p. 333-338, 2002.

MARCHESI, A.J.T; RIVITTI, E.A.; MARCHESI, L.M. Hanseníase. In: VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1999, p. 714- 738.

MARGARIDO, L.C; RIVITTI, E.A. In: VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005, p. 944-945.

MASSONE, C.; NUNZI, E.; RIBEIRO-RODRIGUES, R.P.H.D.; TALHARI, C.; TALHARI, S.; SCHETTINI, A.P.M.†; PARENTE, J.N.T.; BRUNASSO, A.M.G.; PUNTONI, M.; CLAPASSON, A.; NOTO, S.; CERRONI, L. T Regulatory Cells and Plasmacytoid Dendritic Cells in Hansen Disease: A New Insight Into Pathogenesis? **The American Journal of Dermatopathology**, v. 32(3), pp. 251-256, 2010.

MASSONE, C.; TALHARI, C.; RODRIGUES, R.R.; SINDEAUX, R.H.M.; MIRA, M.T.; TALHARI, S.; NAAFS, B. Leprosy and HIV coinfection: a critical approach. **Expert Reviews**. v.9(6), p.701–710, 2011a.

MASSONE, C.; TALHARI, C.; TALHARI, S.; BRUNASSO, A.M.; CAMPBELL, T.M.; CURCIC, P.; CERRONI, L.; RIBEIRO-RODRIGUES, R. Immunophenotype Of Skin Lymphocytic Infiltrate In M.Leprosy And Hiv Co-Infected Patients: A Scenario Dependent Of Cd8(+) And/Or Cd20(+) Cells. **British Journal of Dermatology**. v.165, p.321-328. 2011b.

MASUR, H; KAPLAN, J.E; HOLMES, K.K. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. **Annals of Internal Medicine**, v.137, p.435-478, 2002.

MATSUZAKI, G.; UMEMURA, M. Interleukin- 17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. **Microbiology and Immunology**, v.51, p. 1139– 1147, 2007.

MCCLELLAND, R. S. Public health aspects of HIV/AIDS in low and middle Income Countries: Epidemiology, prevention and care. *JAMA*, v.302(5), p. 574-575, 2009.

MEINTJES, G; LYNEN, L. Prevention and treatment of the immune reconstitution inflammatory syndrome. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v.3(4), p. 468-476, 2008.

MELAO, S.; BLANCO, L.F.O.; MOUNZER, N.; VERONEZI, C.C.D.; SIMÕES, P.W.T.A. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no extremo sul de Santa Catarina, no período de 2001 a 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. [online]. 2011, v.44(1), pp. 79-84.

MENDONÇA, V.A; COSTA, R.D; MELO, GEBA; ANTUNES, C.M.; TEIXEIRA, A.L. Imunologia da hanseníase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83(4), p. 343-350, 2008.

MENEZES, V.M; SALES, A.M; ILLARRAMENDI, X; MIRANDA, A; MORGADO, M.G; GUTIERREZ-GALHARDO, M.C; SARNO, E.N.; NERY, J.A.C. Leprosy reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series of a Brazilian cohort. **AIDS**. v.23(5), 2009.

MENEZES, V.M.; SALES, A.M; NERY, J.A; ILLARRAMENDI, X; MIRANDA, A; GALHARDO, M.; SARNO, E. Reversal reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. **Recent Translation Research in HIV/aids**, Intech. p.564, 2011.

MESQUITA, J.R.D; CRUVINEL, WM; CÂMARA, N.O.S; KÁLLAS, E.G.; ANDRADE, L.E.C. Autoimmune diseases in the Th17 era. **Brazilian Journal of Medical Biological Research**, v.42(6), p. 476-486, 2009.

MILLER, R. A. Leprosy and AIDS: a review of the literature and speculations on the impact of CD4+ lymphocyte depletion on immunity to Mycobacterium leprae. **The International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.59, p. 639-44, 1991.

MILLS, L.A; QUINN, T.C. **Doenças Sexualmente Transmissíveis – CURRET Diagnóstico e Tratamento**. In: KLAUSNER, Jeffrey D; HOOK III, Edward W. Rio de Janeiro, REVINTER, 2011, p. 139-145.

MISRA, N; MURTAZA, A.; WALKER. Cytokine profile of circulating T cells of leprosy patients reflects both indeterminate and polarized T helper subsets: T helper phenotype is stable and uninfluenced by related antigens of M leprae. **Immunology**, v.86, p. 97–103, 1995.

MITCHELL, S; MEYERSON, M.D. Erythema Nodosum Leprosum. **International Journal of Dermatology**. p. 389–392, June 1996.

MONTENEGRO, R.M.N.; MOLINA, M.D.C.; MOREIRA, M; ZANDONADE, E. Avaliação nutricional e alimentar de pacientes portadores de hanseníase tratados

em unidades de saúde da grande Vitória, Estado do Espírito Santo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.44(2), p. 228-231, 2011.

MORAES, M.O; SAMPAIO, E.P; NERY, J.A; SARAIVA, B.C; ALVARENGA, F.B.; SARNO, E.N. Sequential erythema nodosum leprosum and reversal reaction with similar lesional cytokine mRNA patterns in a borderline leprosy patient. **British Journal of Dermatology**. v44(1), p.175-81, 2001.

MORAES, M.O; SARNO, E.N; ALMEIDA, A.S; SARAIVA, B.C; NERY, J.A; MARTINS, R.C; SAMPAIO, E.P. Cytokine mRNA expression in leprosy: a possible role for interferon-gamma and interleukin-12 in reactions (RR and ENL). **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 50, p. 541-549, 1999.

MORENO-GIMÉNEZ, J. C.; VALVERDE, F.; RIOS, J. J.; LOGROÑOS, C.; LOPEZ RUBIO, F. Lepromatous leprosy in an HIV-positive patient in Spain. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v.14(4), p. 290-292, 2000.

MOTTA, A.C.F; FURINI, R.B.; SIMÃO, J.C.L.; FERREIRA, M.A.N.; KOMESU, M.C.; FOSS, N.T. The Recurrence of Leprosy Reactional Episodes Could be Associated with Oral Chronic Infections and Expression of Serum IL-1, TNF- α , IL-6, IFN- γ and IL-10. **Brazilian Dental Journal**, v.21(2), p. 158-164, 2010.

MOUBASHER, A.E.A; KAMEL, N.A; ZEDAN, H. and RAHEEM, D.D.A. Cytokines in leprosy, I. Serum cytokine profile in leprosy. **International Journal of Dermatology**, v.37(10), p.733-40, 1998.

MUCIDA, D. and SALEK-ARDAKANI. Regulation of Th 17 cells in the mucosal surfaces. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v.123(5), p. 997-1003, 2009.

MULLER, M; WANDEL, S; COLEBUNDERS, R. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v.10, p. 251–261, 2010.

MURDOCH, D.M; VENTER, W.D.F; RIE, A.V.; FELDMAN, C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. **BioMedCentral**. v. 4(9), 2007.

NAAFS, B. Leprosy reactions. New knowledge. **Tropical and Geographical Medicine**, v. 46, p. 80-84, 1994.

NARAYANAN, R.B; BHUTANI, L.K; SHARMA, A.K.; NATH, I. T cell subsets in leprosy lesions: in situ characterization using monoclonal antibodies. **Clinical Experimental Immunology**, v. 51, p. 421-429, 1983.

NERY, J. A. **Aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos relacionados aos diferentes tipos de reação na lepra**. Tese de doutorado. Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2000.

NERY, J.A.C; SALES, A.M; ILLARRAMENDI, X; DUPPRE, N.C; JARDIM, M.C.; MACHADO, A.M. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais. Uma abordagem prática. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, p.367-375, 2006.

NERY, J.A; SAMPAIO, E.P; GALHARDO, M.C; PERISSE, A.R; VIEIRA, L.M; SALLES A.M.; SARNO, E.N. M. leprae-HIV co-infection: pattern of immune response in vivo and in vitro. **Indian Journal of Leprosy**, v. 72, p. 155-167, 2000.

NERY, J.A; VIEIRA, L.M; DE MATOS, H.J; GALLO, M.E.; SARNO, E.N. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 40, p. 363-370, 1998.

OBADIA, D.LL; VERARDINO, G.; ALVES, M.F.G. S. Hanseníase: Correlação Clínico-Histopatológica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**. v.10 (1), 2011.

OLIVEIRA, M.H.P.; ROMANELLI, G. Os efeitos da hanseníase em homens e mulheres: um estudo de sexo. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v.14(1), p.51-60, jan-mar, 1998.

OLIVEIRA, T.A.P.; CARVALHO, C.L.; GALICIELLI, R.; SANTANGELO, E.M.; SOUZA, R.A. Estudo das Incapacidades dos casos notificados de hanseníase em uma gerência regional de saúde do Vale do Jequitinhonha entre 2001 e 2008, **Hansenologia Internationalis**, 35 (1): 45-52, 2010.

OLIVEIRA, M.L.C.; PAZ, L.C.; MELO, G.F. Dez anos de epidemia do HIV-AIDS em maiores de 60 anos no Distrito Federal - Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.16(1), p. 30-39, 2013.

OLIVEIRA, M.L.W. Infecção por micobactérias. In: **Fundamentos de Dermatologia**. RAMOS-E-SILVA, M. e CASTRO, M. C.R. Editora Atheneu, 2010.

OMOBOLAJI, T; CAMPBELL-YESUFU; RAJESH T. G. Update on human immunodeficiency virus (HIV) – 2 infection. **Clinical Infectious Diseases**, v.52 (6), p. 780-87, 2011.

OPROMOLLA, D.V.A. Manifestações clínicas e reações. In: Opromolla DVA, editor. **Noções de Hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; p. 51-8, 2000.

OPROMOLLA, D.V.A; TONELLO, C.J.S.; FLEURY, R.N. Hanseníase dimorfa e infecção pelo HIV (Aids). **Hansenologia Internationalis**, v. 25, p. 54-59, 2000.

OREGE, P.A; FINE, P.E.; LUCAS, S.B. A case control study on human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection as risk for tuberculosis and leprosy in western Kenya. **Tuberculosis and Lung Diseases**, v.74, p. 3777-81, 1993.

PADILHA, M.H.V.Q; MICHALANY, N S.; ROTTA, O. Avaliação clínica e histológica da reação de Mitsuda em indivíduos soropositivos para o vírus da imunodeficiência

humana (HIV). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.70(4), p. 295-300, jul-ago, 1995.

PANNIKAR, V.K; ARUNTHATI, S; CHACKO, C.J.G.; FRITSCHI, E.P. A clinicopathological study of primary neuritic leprosy. **Indian Journal of Leprosy**, v. 55, p.212-221, 1983.

PANTALEO, G; GRAZIOSI, C.; FAUCI, A.S. The immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 328, p. 327-335, 1993.

PARDILLO, F.E.; FAJARDO, T.T.; ABALOS, R.M.; SCOLLARD, D.; GERBER, R.H. Methods for the classification of leprosy for treatment purpose. **Clinical Infectious Diseases**, v.44 (8), p.1096-1099, 2007.

PASSOS, L; TALHARI, C; SANTOS, M; RIBEIRO-RODRIGUES, R; FERREIRA, L.C.; TALHARI, S. Síndrome de restauração imune associada à histoplasmoze. **Anais Brasileiros de Dermatologia**.; 86(4), 2011.

PAVANI, R.A.B; TONOLLI, E.R; AVILA, S.C.G.P.D. Classificação Histopatológica e Correlação Clínica de 50 Casos De Hanseníase Diagnosticados em um Hospital-Escola, São José Do Rio Preto, SP. **Medicina, Ribeirão Preto**; 41 (2): 188-95, abr./jun, 2008.

PEAN, C; PAPE, J.W; DESCHAMPS, M.; DAMBREVILLE, M. Prevalence et evolution de l' infection au VIH chez les lépreux en Haiti. **International Journal of Leprosy**, v. 57, p. S306-S307, 1989.

PENNA, M.L; WAND-DEL-REY-DE-OLIVEIRA, M.L.; PENNA, G. Spatial distribution of leprosy in the Amazon region of Brazil. **Emerging Infectious Diseases Journal**, v.15, p. 650–652, 2009.

PEREIRA, G.A.S; STEFANI, M.M.A; ARAUJO FILHO, J.A; SOUZA, L.C.S; STEFANI, G.P; MARTELLI, C.M.T. Human immunodeficiency vírus type 1 (HIV- 1) and Mycobacterium leprae co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 71, p.679–684, 2004.

PEREIRA, JR; A.C., CANESHI, J.R; AZULAY, M.M; TROPE, B.M; AVÉ, B.R.C; CARNEIRO, S.C.S; AZULAY, R.D. O estudo da resposta imune em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em relação ao antígeno de Mitsuda. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 67, p. 97-102, 1992.

PIGNATARO, P; ROCHA, A.S; NERY, J.A.C; MIRANDA, A., SALES, A.M; FERREIRA, H; VALENTIM, V.; SUFFYS, P.N. Leprosy and AIDS: two cases of increasing inflammatory reactions at the start of highly active antiretroviral therapy. **European Clinical Journal of Microbiology and Infectious Diseases**, v. 23, p. 408-411, 2004.

PIMENTEL, M. I. F; ROLO, R; NERY, J.A.C.; SARNO, E. N. Neurite silenciosa na hanseníase multibacilar avaliada através da evolução das incapacidades antes, durante e após a poliquimioterapia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.79 (2), p. 169-179, 2004.

PIMENTEL, M.I; SAMPAIO, E.P; NERY, J.A; GALLO, M.E; SAAD, M.H; MACHADO, A.M; DUPPRE, N.C.; SARNO, E.N. Borderline--tuberculoid leprosy: clinical and immunological heterogeneity. **Leprosy Review**, v. 67, p. 287-96, 1996.

PINTO, M.E E STRUCHINER, C.J. A diversidade do HIV-1:uma ferramenta para o estudo da pandemia. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.22(3), p.473-484, mar, 2006.

PONNIGHAUS, J.M; MWANJASI, L.J; FINE, P.E; SHAW, M.A; TURNER, A.C; OXBORROW, S.M; LUCAS, S.B; JENKINS, P.A; STERNE, J.A.; BLISS, L. Is HIV infection a risk factor for leprosy? **The International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 59, p. 221-228, 1991.

PRICE, R.W.; BREW, B.J. Central and peripheral nervous system complications. In: **AIDS: etiology, diagnosis, treatment and prevention**. V.T. DeVita, S. Hellman, S.A., Rosenberg. 4^a ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997. p. 541-550.

QUARESMA, J.A.S.; ALMEIDA, F.A.C.; AARAO, T.L.S.; SOARES, L.P.M.A; MAGNO, I.M.N.; FUZII, H.T.; LIBONATI, R.M.F.; XAVIER, M.B.; PAGLIARI, C.; DUARTE, M.I.S. Transforming growth factor β and apoptosis in leprosy skin lesions: possible relationship with the control of the tissue immune response in theMycobacterium lepraeinfection. **Microbes and Infection**, v.14(9), p. 696-701, 2012.

QUARESMA, J.A.S.; LIMA, L.W.O.; FUZII, H.T.; LIBONATI, R.M.F.; PAGLIARI, C.; DUARTE, M.I.S. Immunohistochemical evaluation of macrophage activity and its relationship with apoptotic cell death in the polar forms of leprosy. **Microbial Pathogenesis**, v.49(4), p.135-140, 2010.

QUARESMA,J.A.S; BARROS, V.L.R.S.; PAGLIARI,C.; FERNANDES, E.R.; GUEDES, F.; TAKAKURA, C.F.H.; ANDRADE JR., H.F.; VASCONCELOS, P.F.C.; DUARTE, M.I.S. Revisitingtheliver in humanyellowfever: Virus-inducedapoptosis in hepatocytesassociatedwith TGF- β , TNF- α and NK cellsactivity. **Virology**, v.345, p.22-30, 2006.

RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/AIDS**. 8^a edição. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. 224 p.

RAMESH, V e PAHWA, M.Some unusual type 2 reactions in leprosy. **International Journal of Dermatology**. n. 2, p. 172-175, 2010.

RIDLEY D.S.**Skin biopsy in leprosy**. 3^a ed. Basle, CIBA-GEIGY, 1990.

RIDLEY, D. S. Reactions in leprosy. **Leprosy Review**, v.40, p. 77-81, 1969.

RIDLEY, D.S; JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. **The International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, v.34, p. 255-273, 1966.

RIDLEY, D.S.; JOPLING, W.H. A classification of leprosy for research purposes. **Leprosy Review**, v.33, p.119-28, 1962.

ROCHE, P.W; Theuvenet, W.J; Britton, W.J. Risk factors for type-1 reactions in borderline leprosy patients. **The Lancet**, v. 338(8768), p. 654-657, 1991.

ROSE, P.; WATERS, M.F. Reversal reactions in leprosy and their management. **Leprosy Review**, v. 62, p. 113-21, 1991.

ROY, S.; MCGUIRE, W.; MASCIE-TAYLOR, C.G.; SAHA, B.; HAZRA, S.K.; HILL, A.V. Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. **The Journal of Infectious Diseases**. v.176, p. 530-2, 1997.

SALAMA, P.; PHILLIPS, M.; GRIEU, F.; MORRIS. M.; ZEPE, N.; JOSEPH, D.; PLATELL, D.; LACOPETTA. Tumor-infiltrating FOXP3⁺ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, p.186–192. 2009.

SALES, A.M.; MATOS, H.J.D.E.; NERY, J.A.C; DUPPRE, N.C; SAMPAIO, E.P. e SARNO, E.N.. Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. **Brazilian Journal Of Medical and Biological Research**, v.40(2), p. 243-248, 2007.

SAMPALIO, E.P; CANESHI, J.R.; NERY, J.A. et al. Cellular immune response to Mycobacterium leprae infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. **Infection and Immunity**, v. 63, p. 1848–1854, 1995.

SANTOS, A.P.T.; ALMEIDA, G.G.; MARTINEZ, C.J.; REZENDE, C. Imunopatologia da Hanseníase: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. **NewsLab**. ed. 73^a, 2005.

SANTOS, A.R; SUFFYS, P.N; VANDERBORGHT, P.R; MORAES; VIEIRA L.M.; CABELLO, P. H. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. **The Journal of Infectious Diseases**. v.186, p. 1687-91, 2002.

SARITA, S.; MUHAMMED, K.; NAJEEBA, R.; RAJAN, G.N.; ANZA, K.; BINITHA, M.P.; APARNA, G. A study on histological features of lepra reactions in patients attending the Dermatology Department of the Government Medical College, Calicut, Kerala, India. **Leprosy Review**, v.84, 51–64, 2013.

SARNO, E.N; GRAU, G.E; VIEIRA, L.M.; NERY, J.A. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 84, p. 103-108, 1991.

SARNO, E.N.; ILARRAMENDI, X.; NERY, J.A. et al. HIV-M. leprae interaction: can HAART modify the course of leprosy? **Public Health Reports**. v.123 (2), p.206-12, 2008.

SCRIBA, T.J.; KALSDORF B; ABRAHAMS D.A. et al. Distinct, specific IL-17- and IL-22- producing CD 4 T cell subsets contribute to the human antimycobacterial immune response. **The Journal of Immunology**, v.180, p. 1962-1970, 2008.

SEDDIKI, N; SASSON, S.C.; SANTER, B. Proliferations of weakly suppressive regulatory CD4 T cell is associated with over-active CD4 T cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease. **European Journal of Immunology**. v. 39, p.391-403, 2009.

SESPA. Governo do Estado do Pará. Secretaria de Estado de Saúde Pública. **Boletim Epidemiológico**, v. 02, Pará: Coordenação Estadual de DST/AIDS/HV, 2010.

SHANKAR, E.M.; VIGNESH, R.; MURUGAVEL, K.G.; BALAKRISHNAN, P.; SEKAR, R.; LLOYD, C.A.C.; SOLOMON, S.; KUMARASAMY, N. Immune reconstitution inflammatory syndrome in association with HIV/AIDS and tuberculosis: views over hidden possibilities. **AIDS research and Therapy**, v.4 (29), p. 1-7; 2007.

SHO, S.N.; JAC, G.C.C.; WANZELLER, A.M.; GALLO, M.E.N.; VIEIRA, L.M.M. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais na hanseníase em pacientes submetidos à poliquimioterapia (PQT). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 74, p. 27-33, 1998.

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

SOUZA, L. W. F. Reações hansênicas em pacientes em alta por cura pela poliquimioterapia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43 (6), p. 737-739, 2010.

SOUZA, L.C.S.; MARTELLI, C.M.T.; NETTO, J.C.A.; STEFANI, M.M.D.A.; PEREIRA, L.I.A. Potenciais implicações da co-infecção HIV e Mycobacterium leprae em saúde pública. **Revista de Patologia Tropical**, v. 28, p. 139-164, 1999.

STEFANI, M.M.; GUERRA, J.G.; SOUSA, A.L.M.; COSTA, M.B.; OLIVEIRA, M.L.W.; MARTELLI, C.T.; SCOLLARD, D.M. Potential plasma markers of type 1 and type 2 leprosy reactions: a preliminary report. **BMC Infectious Diseases**, v.9(75), 2009.

STERNE, J.A; TURNER, A.C.; FINE, PEM. Testing for antibody to human immunodeficiency virus type 1 in a population in which mycobacterial diseases are endemic. **Journal of Infectious Diseases**, v.172, p. 543-546, 1995.

TALHARI, C.; FERREIRA, L.C.L.; ARAÚJO, J.R.; TALHARI, A.C.; TALHARI, S. Immune reconstitution inflammatory syndrome or upgrading Type 1 reaction? Report

of two AIDS patients presenting a shifting from borderline lepromatous leprosy to borderline tuberculoid leprosy. **Leprosy Review**. v.79, 429-435p, 2008.

TALHARI, C; MIRA, M.T.; MASSONE, C. et al. Leprosy and HIV: a clinical, pathological, immunological and therapeutic study of a cohort from a Brazilian referral centre and infectious diseases. **Journal of Infectious Diseases**, v. 202, p. 345-54, 2010.

TALHARI, S.; NEVES, R.G. **Dermatologia Tropical: Hanseníase**, 3ª edição. Manaus, Gráfica tropical, 1997, 165 paginas.

TALHARI, S. e NEVES, R.G. Tratamento da hanseníase. In: Talhari S., Neves, R.G. **Dermatologia Tropical: Hanseníase**. 3 ed. Manaus, Gráfica Tropical, 1997, 367p.

TEIXEIRA, M. A. G; SILVEIRA, V. M.; FRANÇA, E. R. Características epidemiológicas e clínicas das reações hansênicas em indivíduos paucibacilares e multibacilares, atendidos em dois centros de referência para hanseníase, na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43(3), p.287-292, 2010.

TEIXEIRA, M.A; SILVA, N.L; RAMOS, A.L; HATAGIMA, A.; MAGALHÃES, V. Polimorfismos do gene NRAMP1 em indivíduos com reações hansênicas, atendidos em dois Centros de Referência no Recife, nordeste do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, p. 281-286, 2010.

TELES, R.M.; MORAES, M.O.; GERALDO, N.T.; SALLES, A.M.; SARNO, E.N.; SAMPAIO, E.P. Differential TNF-alpha mRNA regulation detected in the epidermis of leprosy patients. **Archives of Dermatological Research**, v. 294, p. 355-62, 2002.

THOMPSON, M. A.; ABERG, J. A; CAHN, P. Society_USA Panel Recommendations of the International AIDS Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2010. **JAMA**, v. 304(3), p.321-333, 2010.

TRINDADE, M. A. B; BENARD, G; URA, S ; GHIDELLA, C. C; AVELLEIRA J.C.R; VIANNA, F. R; MARQUES, A. B.; NAAFS, B.; FLEURY, R. N. Granulomatous Reactivation during the Course of a Leprosy Infection: Reaction or Relapse. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.4, p. 921, 2010.

TRINDADE, M.A.; VALENTE, N.Y.; MANINI, M.I.; TAKAHASHI, M.D.; ANJOS, C.F.; BENARD, G.; NAAFS, B. Two patients coinfectd with Mycobacterium leprae and human immunodeficiency virus type 1 and naive for antiretroviral therapy who exhibited type 1 leprosy reactions mimicking the immune reconstitution inflammatory syndrome. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44(12), p. 4616-8, 2006.

TRINDADE, M.A.B.; MIYAMOTO, D.; BENARD, G.; VALENTE, N.Y. S.; VASCONCELOS, D.M.; NAAFS, B. Case report: Leprosy and Tuberculosis Co-Infection: Clinical and Immunological Reporto of Two Cases and Review of the Literature. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v.88(2), p. 236-240, 2013.

TROPE, M.B.; LENZI, M.E.R.; MACEIRA, J.P.; BARROSO, P.F.; OLIVEIRA, M.L.W. Reação hansênica e síndrome de reconstituição imunológica na aids. **Hansenologia Internationalis**. v.33(1), p. 25-33, 2008.

TURK, J.L.; REES, R.J. AIDS and leprosy. **Leprosy Review**, v. 59, p. 193-194, 1988.

UNAIDS. **Report on the global AIDS epidemic**. Geneva, UNAIDS, 2004.

UNAIDS/WHO. **Epidemiological fact sheets on HIV/AIDS and Sexually Transmitted Infections, 2004 Update - Brazil**. 2004.

URA, S. Tratamento e controle das reações hansênicas. **Hansenologia Internationalis**. v.32(1), p.67-70, 2007.

USTIANOWSKI, A.P; LAWN, S.D.; LOCKWOOD, D.N. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. **The Lancet Infectious Diseases**. v.6, p. 350-60, 2006.

VAN VOORHIS, W.C.; KAPLAN, G.; SARNO, E.N.; HORWITZ, M.A.; STEINMAN, R.M.; LEVIS, W.R.; NOGUEIRA, N.; HAIR, L.S.; GATTASS, C.R.; ARRICK, B.A. et al. The cutaneous infiltrates of leprosy: cellular characteristics and the predominant T-cell phenotypes. **The New England Journal of Medicine**. v. 307(26). p. 1593-1597. 1982

VELD, D. H.; SUN, H.Y.; HUNG, C.C.; COLEBUNDERS, R. The immune reconstitution inflammatory syndrome related to HIV co-infections: a review. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. v.31(6), p. 919-27, 2012.

VENTURINI, J. Borderline leprosy: *in situ* and cytokine profile in supernatant of mononuclear of cell culture. **The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v.15(2), p. 366-366. 2009.

VERTZMAN, L.; PAOLA, D.I., **Colagenoses**. São Paulo, EPUME, 1981. 332 p.

VINAY, K; SMITA, J; NIKHIL, G; NEETA, G. Human Immunodeficiency Virus and Leprosy Coinfection in Pune, India. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 47(9), p. 2998-2999, 2009.

VREEBURG, A.E. Clinical observations on leprosy patients with HIV1-infection in Zambia. **Leprosy Review**, v. 63, p. 134-140, 1992.

WALKER, S.L.; LOCKWOOD, D.N. The clinical and immunological features of leprosy. **British Medical Bulletin**, 77-78:103-21, 2006.

WALKER, S.L.; LOCKWOOD, D.N.J. Leprosy Type 1 (reversal) reactions and their management. **Leprosy Review**. v. 79, p. 372-386, 2008.

WALKER, S.L.; WATERS, M.F.R.; LOCKWOOD, D.N.J. International workshop on erythema nodosum leprosum (ENL) – consensus report; the formation of ENLIST, the ENL International Study Group. **Leprosy Review**, v.83, 396–407, 2012.

WALKER, S.L.; WATERS, M.F.R.; LOCKWOOD, D.N.J. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. **Leprosy Review**, v.78(3), p. 197-215, 2007.

WEEDON, David. **Skin Pathology**. 2ª ed. Philadelphia. 2002, 1158p.

WEISS, R.A.; WRANGHAM, R.W. From Pan to pandemic. **Nature**, v. 397, p. 385-6, 1999.

WEMAMBU, S.N; TURK, J.L; WATERS, M.F; REES, R.J. Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the arthus phenomenon. **The Lancet**, v. 2, p. 933-935, 1969.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chemotherapy of leprosy control program. **Who Technic Report Service**, v. 675, 1982.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for Management of Severe Erythema Nodosum Leprosum (ENL) Reaction. 2008-2009. Link: <http://www1.paho.org/english/ad/dpc/cd/who-enl-guidelines.htm> . Acesso em 29 julho de 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Le point sur la lèpre, mise à jour de 2011. **Weekly Epidemiological Record**, v. 86 (36), p. 389-400. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly Epidemiological Record Relevé Épidémiologique Hebdomadaire**. v.88(35), p. 365-380, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics**, 2005. Geneva, WHO Press, 2005b.

XAVIER, M.B. **Estudo clínico e imunopatológico em pacientes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana**. Tese (Doutorado). Programa de pós graduação em neurociências e biologia celular, centro de ciências biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2006.

XAVIER, M.B. Sociedade Brasileira de Infectologia. Revista eletrônica **Infectologia hoje**. Co-infecção do HIV/AIDS e doenças endêmicas, 2009. Disponível, em:<http://www.infectologia.org.br/anexos/Infecto%20Hoje%2009.pdf>.

YAMAMURA, M.; WANG, X.H.; OHMEN, J.D.; UYEMURA, K.; REA, T.H.; BLOOM, B.R. et al. Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. **The Journal of Immunology**, v.149, p.1470-5, 1992.

YAMAMURA, M; UYEMURA, K; DEANS, R.J; WEINBERG, K; REA, T.H; BLOOM, B.R; MODLIN, R.L. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. **Science**, v. 254, p. 277-279, 1991.

APÊNDICE A
FICHA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA – HIV/HANSENÍASE

<u>Dados Pessoais</u>			
Nome:			Religião:
Endereço:			Município:
Bairro:			Telefone:
Matrícula:	Ocupação:	Sexo:	Estado civil:
Escolaridade	DN:	Idade:	Cor: Branca () Parda () Negra ()
<u>Dados de Atendimento</u>			
Data do atendimento: ____/____/____		Referenciado: () Outro: _____ () URE-DIPE () CASA DIA	
<u>Aspectos Sócio-econômicos</u>			
Renda familiar: () até 1 salário () 2 a 3 salários () 3 a 4 salários () acima de 5 salários () Bolsa família			
Moradia: () Taipa () Madeira () Tijolo		Nº de cômodos: _____ Moradores: _____	
<u>Dados HIV/AIDS:</u>			
Matrícula:		Situação: AIDS () HIV ()	
Diagnóstico sorológico: ____/____/____		Uso de TARV: Sim () Não ()	INÍCIO: ____/____/____
Valores por ocasião do diagnóstico: CD4: _____ Data: ____/____/____		CD8: _____ Data: ____/____/____	Carga viral: _____ Data: ____/____/____

Valores atuais de: CD4: _____ Data: ____/____/____	CD8: _____ Data: ____/____/____	Carga viral: _____ Data: ____/____/____	
<u>Doenças Associadas</u>			

____/____/____			
<u>Dados da Hanseníase para pacientes com C.I.</u>			
Data do diagnóstico: ____/____/____	Forma clínica: _____	Nº de lesões: _____	BAAR: _____ _____ ____/____/____
MH após quanto tempo de TARV: _____	MITSUDA: _____ ____/____/____	ANTI- PGL1: _____ ____/____/____	
Situação de imunodeficiência por ocasião do diagnóstico: _____			
Reações Hansênicas: Sim () Não ()	Tipo: _____ Período: ____/____/____ à ____/____/____		
Esquema de PQT: _____	Início: ____/____/____ Término: ____/____/____	Neurite: Sim () Não ()	
<u>Fatores de Risco</u>			
História de contato intradomiciliar: Sim () Não ()			
Antecedentes de Hanseníase na família: Sim () Não ()			
Cicatriz de BCG: Sim () Não ()			
Antecedentes pessoais de hanseníase: Sim () Não ()			
Co-morbidades com outras micobacterioses: Sim () Não ()			
Município ou área de procedência: Sim () Não ()			
Estado de imunodeficiência clínica e laboratorial: Sim () Não ()			
Transfusões: Sim () Não ()	Data: ____/____/____	Drogas: Sim () Não ())	
Pesquisador responsável: _____			
Data: ____/____/____			

APÊNDICE B
FICHA DE ACOMPANHAMENTO – HANSENÍASE/MH

Histórico da doença: _____

Dose da PQT: _____ (Cartela)

Em uso de: () _____ mg de Prednisona

() TARV _____

() _____ mg de Talidomida

() _____ mg de _____

Término da PQT (Mês / ano): ____ / ____ / _____

Forma clínica: MHI(), MHT (), MHBT (), MHBD (),
MHBV (), MHV ().

Classificação operacional atual: () PB()MB

Comorbidades: () DM () HAS () Osteoporose () Tuberculose
() Toxoplasmose () Outra

Reação Tipo I () _____

Reação Tipo II () _____

Descrição das lesões reacionais: _____

Neurite () **Quais nervos comprometidos?**

Quais os tipos de alteração existentes?

() Subintrante () Recorrente () Crônica () Aguda

() Leve () Moderada () Grave

Mitsuda no momento da reação: () SIM () NÃO
() Positivo () Negativo

CD 4 atual: _____
CD8 atual: _____ Carga viral: _____

Dados de Atendimento do dia – Detalhados:

Data do atendimento: ____/____/____

QP: _____

HDA: _____

EXAME FÍSICO GERAL/DERMATOLÓGICO (descrição detalhada da lesão):

LABORATÓRIO: _____

CONDUTA: _____

RETORNO: _____

APÊNDICE C

PROTOCOLO PARA ESTUDO MICROSCÓPICO (COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA).

Adaptado de Hsu, Raine, Fanger et al (1981) e Hayashi et al (2004) padronizado e desenvolvido no Laboratório de Moléstias infecciosas do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo :

Número do bloco:

Epiderme:

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Hiperplasia Irregular | <input type="checkbox"/> Hiperplasia Regular |
| <input type="checkbox"/> Espongiose | <input type="checkbox"/> Paraceratose | <input type="checkbox"/> Exocitose |
| <input type="checkbox"/> Presença de linfócitos | | <input type="checkbox"/> Presença de neutrófilos |
| <input type="checkbox"/> Necrose | | <input type="checkbox"/> Corpos apoptóticos |

Derme:

Distribuição do Infiltrado Inflamatório

- | | |
|---|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Presente | <input type="checkbox"/> Ausente |
| (01) - Perivascular e Intersticial Difuso | (02) - Intersticial Difuso |
| (03) - Intersticial Difuso | (04) - Perianexial |
| (05) - Perivascular e Perianexial | |

Nível do Infiltrado Inflamatório

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Presente | <input type="checkbox"/> Ausente |
| <input type="checkbox"/> 01- Derme Papilar | <input type="checkbox"/> 02- Derme Reticular |

Células Constituintes do Infiltrado Inflamatório

- 1+ → 1 a 6 céls (campo 40x)
 2 + → > 6 céls (campo 40x)

Histiócitos

Histiócitos Espumosos

Células Epitelióides → Bem Diferenciadas Pouco Diferenciadas.

Cel. Gigante Multinucleada →

Tipo: Langhans; Corpo Estranho 00- Ausentes

Quantidade:

1+ → 1 a 6 céls (campo 40x)

2+ → > 6 céls (campo 40x)

Tamanho: pequenas; médias; grandes.

Edema na derme: sim Não

Grau de edema: +1 +2

Edema dentro dos granulomas: sim Não

Grau de fragmentação ou dissociação do granuloma: <10% ,
11 a 50% , > 50% .

Granuloma Tuberculoide bem formado

Presente

Ausente

Esboço de Distribuição Tuberculóide

Presente

Ausente

Granulomas Extensos com Macrófagos Modificados

Presente

Ausente

Infiltrado Inflamatório com Macrófagos Volumosos e Monótono

Presente

Ausente

Infiltrado Inflamatório Toca na Epiderme

Presente

Ausente

Faixa de Grenz

Presente

Ausente

Plasmócitos

Presente

Ausente

1+ → 1 a 6 céls (campo 40x)

2+ → > 6 céls (campo 40x)

Eosinófilos Presente

Ausente

1+ → 1 a 6 céls (campo 40x)

2+ → > 6 céls (campo 40x)

Neutrófilos () Presente () Ausente

1+ → 1 a 6 céls (campo 40x)

2+ → > 6 céls (campo 40x)

Linfócitos () Presente () Ausente

1+ → 1 a 6 céls (campo 40x)

2+ → > 6 céls (campo 40x)

Bacilos Integros () Presente () Ausente

(01) 1 a 3 céls (campo 400x)

(02) 02- 4 a 6 céls (campo 400x)

(03) 03- + que 6 céls (campo 400x)

Bacilos Fragmentados () Presente () Ausente

(01) 1 a 3 céls (campo 400x)

(02) 02- 4 a 6 céls (campo 400x)

(03) 03- + que 6 céls (campo 400x)

Granuloma Tuberculóide () Presente () Ausente

(01) 1 a 3 unid (campo 40x)

(02) 02- 4 a 6 unid (campo 40x)

(03) 03- + que 6 unid (campo 40x)

Granuloma Supurativo () Presente () Ausente

(01) 1 a 3 unid (campo 400x)

(02) 02- 4 a 6 unid (campo 400x)

(03) 03- + que 6 unid (campo 400x)

Microabcessos () Presente () Ausente

Necrose () Presente () Ausente

Proliferação de Capilares () Presente () Ausente

Proliferação de Tecido Conjuntivo Fibroso

Presente Ausente**Vasculite** Presente Ausente

(01) Leve

(02) Moderado

(03) Acentuado

Paniculite Presente Ausente

(01) Leve

(02) Moderado

(03) Acentuado

Neurite Presente Ausente

(01) Leve

(02) Moderado

(03) Acentuado

Comprometimento do Folículo Piloso Presente Ausente**Comprometimento de Glândula Sebácea** Presente Ausente**Comprometimento de Glândula Sudorípara** Presente Ausente

APÊNDICE D

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: **COINFECÇÃO HIV/HANSENÍASE - Estudo das reações hansênicas em pacientes co/infectados com HIV/Hanseníase.** Instituições Envolvidas: Universidade Federal do Pará, Universidade do Estado do Pará, Secretaria de Saúde do Estado do Pará.

Esclarecimento da Pesquisa

Prezado (a) Senhor (a),

À Hanseníase é uma doença infecciosa, transmitida pelo ar, quando acontece contato prolongado com pessoa que esteja doente e sem tratamento. O vírus do HIV, também é uma doença que se transmite de pessoa para pessoa, porém não através do ar e sim pelo contato sexual ou de secreções e sangues contaminados pelo vírus. Em todas as duas doenças, para apresentar uma melhor evolução, é importante que o diagnóstico seja feito o mais cedo possível. Assim, o objetivo deste estudo é de estudar essas duas doenças quando presentes numa mesma pessoa, para poder se conhecer profundamente todos os aspectos clínicos e de laboratório, principalmente quando o indivíduo estiver num estado inflamatório da hanseníase, chamado de estado reacional, pois ainda não existe estudo demonstrando essas características e este estudo foi aceito no comitê de ética em pesquisa em seres humanos do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. Para desenvolvê-lo precisamos da sua participação, e faremos algumas perguntas sobre dados pessoais como data de nascimento, sexo, endereço, antecedentes de doenças, sintomas apresentados durante o curso da doença e medicamentos utilizados. Para a confirmação da doença hanseníase será realizado um exame físico detalhado e completo no senhor (a) e ainda será feita o esfregaço dérmico (raspagem da pele) para ver se são encontrados bacilos e uma biópsia de pele, que é a retirada de um pequeno pedaço da pele onde fica a lesão, após devidamente anestesiado no local, não apresentando risco para sua saúde, a não ser pequena dor e/ou vermelhidão no local, relacionados à técnica de colheita. Quanto ao sigilo da sua participação na pesquisa e de toda informação fornecida, a equipe de pesquisadores garantirá total sigilo (segredo). Somente os dados que interessam da pesquisa serão publicados em conjunto, sem identificação de qualquer pessoa. Somente os médicos deste estudo poderão ter acesso às informações confidenciais. Deixa-se claro que sua participação é de seu livre-arbítrio, não havendo pagamento pela mesma, podendo, em qualquer momento do estudo, recusar-se a responder quaisquer perguntas, permitir análise e divulgação dos dados contidos em seu questionário. O médico responsável pelo estudo está à sua disposição para esclarecer qualquer dúvida antes que você assine o termo de consentimento, durante ou após o término do mesmo. É preciso esclarecer que caso você desista de continuar nesta pesquisa, não haverá nenhum prejuízo no seu acompanhamento médico.

Assinatura do Pesquisador Responsável

Nome: Carla Andréa Avelar Pires. Trav. Generalissimo Deodoro, SN. FONE: 32016870, CRM-PA 7372

Consentimento livre e esclarecido

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Belém, ___/___/___

Assinatura do sujeito da pesquisa ou do responsável

ANEXO 1

AValiação SIMPLIFICADA DAS FUNÇÕES NEURais E COMPLICAÇÕES

Nome _____ Data Nasc. ____/____/____
 Ocupação: _____ Sexo: M F
 Município _____ Unidade Federada _____
 Classificação Operacional PB B Data início PQT: ____/____/____ Data Alta PQT: ____/____/____

FACE	1ª / /		2ª / /		3ª / /	
Nariz	D	E	D	E	D	E
Queixa principal						
Ressecamento (S/N)						
Ferida (S/N)						
Perfuração de septo (S/N)						
Olhos	D	E	D	E	D	E
Queixa principal						
Fecha olhos s/ força (mm)						
Fecha olhos c/ força (mm)						
Triquiase (S/N) / Ectrópio (S/N)						
Diminuição da sensibilidade da córnea (S/N)						
Opacidade córnea (S/N)						
Catarata (S/N)						
Acuidade Visual						

Membros Superiores	1ª / /		2ª / /		3ª / /	
Palpação de nervos	D	E	D	E	D	E
Queixa principal						
Ulnar						
Mediano						
Radial						

Legenda: N = normal E = espessado D = dor

Avaliação da Força	1ª / /		2ª / /		3ª / /	
	D	E	D	E	D	E
Abrir dedo mínimo Abdução do 5º dedo (nervo ulnar) 						
Elevar o polegar Abdução do polegar (nervo mediano) 						
Elevar o punho Extensão de punho (nervo radial) 						

Legenda: F=Forte D=Diminuída P=Paralisado ou 5=Forte, 4=Resistência Parcial, 3=Movimento completo, 2=Movimento Parcial, 1=Contração, 0=Paralisado

Inspeção e Avaliação Sensitiva

1ª / /		2ª / /		3ª / /	
D	E	D	E	D	E
					

Legenda: Caneta/filamento lilás (2g): Sente ✓ Não sente X ou Monofilamentos: seguir cores

Garra móvel: M Garra rígida: R Reabsorção:  Ferida: 

ANEXO 2
PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES
HUMANOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. **Protocolo:** Nº 001/2011-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** ESTUDO DAS REAÇÕES HANSÊNICAS EM PACIENTES CO-INFECTADOS COM HIV/HANSENÍASE.
3. **Pesquisador Responsável:** Carla Andréa Avelar Pires.
4. **Instituição / Unidade:** NMT/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 01/02/2011.
6. **Data do Parecer:** 16/02/2011.

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto, manifesta-se pela sua aprovação.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 08 de agosto de 2011.


Prof. Dr.ª Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do CEP-NMT/UFPA.

Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do Comitê de Ética