



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



**ESTUDO DE COORTE SOBRE O IMPACTO CLÍNICO
DA COINFECÇÃO PELO HTLV-1 NA HANSENÍASE**

Lidia Maria Medeiros Machado

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2014

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de
Saúde, SIBI - UFBA.

M149 Machado, Lidia Maria Medeiros

Estudo de coorte sobre o impacto clínico da coinfeção pelo
HTLV-1 na Hanseníase / Lidia Maria Medeiros Machado. –
Salvador, 2014.

71 f.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Lima Machado.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia.
Faculdade de Medicina, 2014.

1. Hanseníase. 2. Vírus Linfotrópico. 3. Coinfeção. I.
Machado, Paulo Roberto Lima. II. Universidade Federal da
Bahia. III. Título.

CDU 616-002.73



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



ESTUDO DE COORTE SOBRE O IMPACTO CLÍNICO DA COINFECÇÃO PELO HTLV-1 NA HANSENÍASE

Lidia Maria Medeiros Machado

Professor-orientador: Paulo Roberto Lima Machado

**Dissertação apresentada ao Colegiado do
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal da Bahia,
como pré-requisito obrigatório para a obtenção
do grau de Mestre em Ciências da Saúde.**

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira, graduada em Medicina pela Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, especialização em Dermatologia pela UERJ, mestrado em Medicina (Dermatologia) pela Universidade Federal Fluminense e doutorado em Medicina (Dermatologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professor adjunto da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira, graduada em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), mestrado e doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia. Preceptora e médica da UFBA.
- Sergio Marcos Arruda, graduado em Medicina pela Universidade Federal de Santa Maria, mestrado e doutorado em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia, professor adjunto da escola Baiana de Medicina e Saúde Pública, pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz.

Membro Suplente:

- Paulo Roberto Lima Machado, graduado em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), especialista em Dermatologia pela UFBA, mestrado e doutorado em Medicina pela UFBA, pós-graduação em Imunodermatologia no INSERM U209 em Lyon, pesquisador do serviço de Imunologia da UFBA, professor adjunto de Dermatologia da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo”.

(Martin Luther King)

*Dedico este trabalho à minha
família e aos meus pacientes,
fontes de inspiração.*

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, pelo seu apoio incondicional, suas orações e seu amor.

Ao meu pai Ladinor (*in memoriam*), por ter nos trazido para essa cidade maravilhosa e por ter me ensinado o valor do trabalho, da ousadia e do sorriso.

Ao meu marido Breno, pela motivação de iniciar este projeto há dois anos atrás e pelas palavras de apoio em todos os dias difíceis.

Às minhas irmãs, exemplos de mulheres fortes e maravilhosas, pelo amor e apoio nos momentos mais difíceis,.

Aos meus sobrinhos por encherem a minha vida de som e cor.

Ao Dr. Paulo Machado, agradeço especialmente pela oportunidade, sua paciência e seus ensinamentos. Seu exemplo de trabalhar com uma enfermidade tão complexa me estimula a continuar neste caminho que também escolhi.

Ao Dr. Edgar Marcelino de Carvalho, pela oportunidade de desenvolver este trabalho no Serviço de Imunologia.

Ao Dr. Sergio Arruda, pela contribuição com os exames anatomopatológicos dos pacientes com hanseníase.

A Giovana Bergheme e Tais Menezes, pela realização das Estesimetrias dos pacientes do C-HUPES.

À toda equipe do Serviço de Imunologia, que de alguma forma contribuiu para concretização deste trabalho.

À Dra Sara Passos, pela importante contribuição na elaboração da aula para defesa desta dissertação.

Aos colegas da Pós-graduação, por tornarem os momentos críticos mais leves e agradáveis.

À amiga Mayume Shibuya parceira nesta jornada.

Às colegas Jamile e Joyce pelas coletas de sangue realizadas em todos os pacientes do estudo.

À equipe do Laboratório de Retrovírus (HUPES/UFBA) que realizou as sorologias (ELISA) para HTLV-1, especialmente a Marcos Abrahao e André Ramos.

À Dra Glória Orge pela sua enorme contribuição com a realização do Western Blot.

A toda equipe do ambulatório de Hanseníase: médicos residentes, funcionários, graduandos e especialmente à Dra. Vitória Rêgo, Dra Ivonise Follador e Dra Maria de Fátima Paim.

Ao Dr Pedro Dantas pelas sugestões na escrita da dissertação.

À equipe do Hospital Dom Rodrigo de Menezes, em especial aos funcionários do SAME pela colaboração.

Ao corpo docente da Pós-graduação, pelas excelentes aulas e conhecimentos transmitidos.

Aos pacientes, pela colaboração e participação na pesquisa, sem os quais, nada teria se concretizado.

A todos, minha sincera gratidão.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- Universidade Federal da Bahia
 - Faculdade de Medicina
 - Serviço de Imunologia
 - Serviço de Dermatologia
 - Ambulatório Magalhães Neto
 - Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos

- Hospital Especializado Dom Rodrigo de Menezes

FONTE DE FINANCIAMENTO

- Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Doença Tropical (INCT-DT), processo nº. 573839/2008-5

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	12
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	13
I. RESUMO	14
II. OBJETIVOS	16
III. INTRODUÇÃO	17
IV. REVISÃO DA LITERATURA	19
IV.1. Hanseníase	19
IV.1.1. Definição	19
IV.1.2. Situação epidemiológica	19
IV.1.3. Patogênese e aspectos imunológicos	21
IV.1.4. Diagnóstico e formas clínicas	22
IV.1.5. Reações hansênicas	24
IV.1.6. Reações hansênicas e infecções	25
IV.2. Vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1).....	26
IV.2.1. Aspectos gerais	26
IV.2.2. Coinfecção HTLV-1 e hanseníase.....	28
V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	31
V.1. Desenho do estudo	31
V.2. Período do estudo.....	31
V.3. População do estudo.....	32
V.3.1. Ambulatório de hanseníase do C-HUPES e HEDRM.....	33
V.4. Critérios de inclusão	34
V.5. Critérios de exclusão	34
V.6. Critérios diagnósticos e definições gerais	34
V.7. Detecção de coinfecção pelo HTLV-1	38
V.8. Análise estatística	38
V.9. Aspectos éticos	39
VI. RESULTADOS GERAIS	40
VI.1. Características clínicas e demográficas	40
VI.2. Reações hansênicas	42
VI.3. Neuropatia	44

VI.4. Caracterização dos pacientes com sorologia positiva para HTLV-1.....	45
VII. DISCUSSÃO	49
VII.1. Resumo dos principais resultados	52
VIII. PERSPECTIVAS DE ESTUDO	53
IX. CONCLUSÕES	54
X. SUMMARY	55
XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
XII. ANEXOS	62
XII.1. Ficha clínica	62
XII.2. Termo de consentimento livre e esclarecido	64
XII.3. Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa	66
XII.4. Ficha de avaliação simplificada das funções neurais e complicações.....	70

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I. Associação entre infecção por HTLV-1 e hanseníase	30
Tabela II. Definição de graus de incapacidade funcional para pacientes com hanseníase de acordo com o Ministério da Saúde	37
Tabela 1. Características clínicas e demográficas de pacientes portadores de hanseníase coinfectados por HTLV-1 e HTLV-1 negativos	43
Tabela 2. Reações hansênicas e neuropatia observadas em pacientes portadores de hanseníase coinfectados por HTLV-1 e HTLV-1 negativos.....	45
Tabela 3. Características clínicas dos pacientes portadores de hanseníase coinfectados pelo vírus HTLV-1	47
Tabela 4. Evolução clínica e intercorrências documentadas no seguimento de portadores de hanseníase coinfectados pelo vírus HTLV-1.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PB	Paucibacilar
MB	Multibacilar
Th1	Células T auxiliaadoras do tipo 1
Th2	Células T auxiliaadoras do tipo 2
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
IL	Interleucina
OMS	Organização mundial de saúde
PQT	Poliqumioterapia
INF- γ	Interferon gama
BCG	Bacilo de Calmette-guerin
TT	Tuberculóide
LL	Lepromatoso
BT	Borderline-tuberculóide
BB	Borderline-borderline
BL	Borderline-lepromatoso
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
RR	Reação reversa
SR1	Surto reacional tipo 1
SR2	Surto reacional tipo 2
ENH	Eritema nodoso hansênico
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
TLR	Toll-like receptor
PGL-1	Glicolipidio-fenólico 1
HTLV-1	Vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
MS	Ministério da Saúde
CD4+	Cluster of differentiation 4
MMII	Membros inferiores
SIRI	Síndrome inflamatória de reconstituição imune
TARV	Terapia anti-retroviral
ATLL	Linfoma/leucemia de células T do adulto
HAM/TSP	Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical
COM-HUPES	Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos
HEDRM	Hospital Especializado Dom Rodrigo de Menezes
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
IB	Índice Bacilar
EHP	Exame histopatológico
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

I. RESUMO

ESTUDO DE COORTE SOBRE O IMPACTO CLÍNICO DA COINFECÇÃO PELO HTLV-1 NA HANSENÍASE. **Introdução:** A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, microrganismo que afeta principalmente a pele e nervos periféricos. As reações hansênicas são episódios de agudização da resposta inflamatória que podem ocorrer ao longo do curso da doença, aumentando a probabilidade de sequelas neurológicas e cicatrizes. Infecções da cavidade oral, respiratórias e virais tem sido associadas com um maior número de surtos reacionais. A infecção por HTLV-1 promove uma desregulação da resposta inflamatória, com produção de citocinas principalmente de perfil Th1, o que poderia modificar o curso da hanseníase em pacientes coinfectedos. **Objetivos:** Descrever a evolução clínica e o perfil dos pacientes com hanseníase coinfectedos pelo HTLV-1 com relação a gênero, idade, formas clínicas, reações hansênicas e neuropatia. **Metodologia:** Estudo de coorte com acompanhamento de 263 pacientes com diagnóstico de hanseníase. Foi realizada sorologia para HTLV-1 por ELISA e os casos positivos, confirmados por Western Blot. Variáveis como idade, gênero, forma clínica, baciloscopia, presença e tipo de surto reacional e presença de neuropatia foram avaliadas e comparadas entre o grupo coinfectedo e o grupo HTLV-1 negativo. **Resultados:** Obtivemos uma prevalência de 2,3% (6/263) de infecção por HTLV-1 na amostra estudada, taxa acima da descrita na população de Salvador. O sexo feminino apresentou maior risco de infecção ($p=0,04$). Não houve diferença com relação a formas clínicas, baciloscopia ou episódios reacionais entre os grupos. Entre os pacientes coinfectedos, observou-se maior risco de neuropatia ($RR=5,5$;

IC95%: 0,6 a 46,5). **Conclusões:** Embora a infecção por HTLV-1 não tenha influenciado nas formas clínicas da hanseníase ou na apresentação de surtos reacionais, houve maior prevalência do vírus no gênero feminino, além de maior risco para o desenvolvimento de neuropatia e outras complicações entre os pacientes coinfectados, o que demandará atenção ainda maior ao exame neurológico e seguimento destes doentes.

Palavras-chave: 1. Hanseníase; 2. Vírus 1 Linfotrópico T Humano; 3. Coinfecção; 4. Complicações.

II. OBJETIVOS

Principal:

- Avaliar as características epidemiológicas e clínicas da coinfeção por HTLV-1 numa coorte de pacientes com hanseníase.

Específicos:

- Caracterizar o perfil dos pacientes coinfectados com relação à idade, gênero, forma clínica, presença e tipo de episódio reacional, índice bacilar e neuropatia.
- Comparar a evolução clínica dos pacientes coinfectados com o grupo HTLV-1 negativo.

III. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, microrganismo que afeta principalmente a pele e nervos periféricos. Apresenta um amplo espectro clínico que depende, basicamente, da resposta imune do hospedeiro frente à infecção (Lockwood, 2004).

Sua distribuição geográfica variou muito ao longo de centenas de anos, sendo, atualmente, endêmica apenas em regiões tropicais e subtropicais em países como Índia e Brasil. A prevalência caiu drasticamente desde a introdução da poliquimioterapia (PQT) pela Organização Mundial de Saúde (OMS), na década de 80, mas a redução na transmissão da doença, medida através do coeficiente de detecção (casos novos) ainda é um desafio (Ramos-e-Silva & Rebello, 2001; MS, 2013).

As manifestações clínicas da hanseníase guardam estreita relação com a resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro e, por este motivo, trata-se de doença com amplo espectro clínico.

Reações hansênicas (RH) são episódios de agudização da resposta inflamatória que podem ocorrer ao longo do curso crônico da doença. São importante causa de morbidade em pacientes com hanseníase não só pelos sintomas agudos mas por aumentar a probabilidade de sequelas neurológicas e cicatrizes. Existem dois tipos de reações: do tipo 1 ou reação reversa (RR) e do tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH) (Scollard *et al.*, 2006).

O papel das infecções no desenvolvimento das reações hansênicas tem sido cada vez mais estudado. Motta *et al.* (2012) encontraram uma associação entre infecções e episódios reacionais: 50,8% dos pacientes com reação apresentaram alguma infecção, sendo as infecções de cavidade oral as mais

comuns. Rego *et al.* (2007) observaram 9% (5/55) de infecção por vírus B ou C da hepatite em pacientes com RR, em contraste com nenhum caso (0/57) no grupo controle sem RR.

O vírus linfotrópico de células T humano do tipo 1 (HTLV-1) foi descoberto em 1980, quando isolado de linfócitos extraídos de um paciente com linfoma T (micose fungóide), sendo o primeiro retrovírus humano descrito (Poeisz *et al.*, 1980). Dourado *et al.*, em 2003, descreveram uma prevalência de 1,8% de infecção pelo vírus HTLV-1 na população de Salvador-Bahia.

A resposta imune na infecção por HTLV-1 caracteriza-se por uma maior produção de citocinas principalmente de perfil Th1, embora citocinas Th2 também tenham sua produção aumentada (Carvalho *et al.*, 2001). A infecção por HTLV-1 parece modificar o curso de outras infecções como esquistossomose, tuberculose e escabiose (Goon & Bangham, 2004).

Alguns trabalhos demonstraram aumento da infecção por HTLV-1 em pacientes com Hanseníase, mas esta associação parece ocorrer apenas em áreas endêmicas para ambos os agentes, não havendo relato de predileção por forma clínica ou avaliação de surtos reacionais.

Observamos, então, a necessidade de avaliar melhor essa associação, em local de prevalência elevada para HTLV-1, como a cidade de Salvador, na Bahia, objetivando descrever a prevalência da coinfeção além do perfil desses pacientes com relação às formas clínicas, surtos reacionais e neuropatia.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1. HANSENIASE

IV.1.1. DEFINIÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, microrganismo que afeta principalmente a pele e nervos periféricos. Apresenta um amplo espectro clínico que depende, basicamente, da resposta imune do hospedeiro frente à infecção (Lockwood, 2004).

Sua distribuição geográfica variou muito ao longo de centenas de anos, sendo, atualmente, endêmica apenas em regiões tropicais e subtropicais em países como Índia e Brasil. A prevalência caiu drasticamente desde a introdução da poliquimioterapia (PQT) pela Organização Mundial de Saúde (OMS), na década de 80, mas a redução na transmissão da doença, medida através do coeficiente de detecção (casos novos) ainda é um desafio (Ramos-e-Silva & Rebello, 2001; MS, 2013).

IV.1.2. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

A prevalência de hanseníase, no mundo, vem caindo, inquestionavelmente, desde que se iniciou o tratamento com a PQT. Apesar disso, dados da última publicação da OMS, de agosto de 2013, mostram um pequeno aumento do número total de casos (prevalência) no mundo, em 2012, em comparação ao ano de 2011 (de 181.941 casos para 189.118 casos). Esse aumento foi observado principalmente em alguns países da África, Américas e Sudeste Asiático. Houve, ainda, um aumento do número de casos novos de

226.626, em 2011, para 232.857, em 2012, tendo sido maior no Sudeste Asiático. Este aumento pode ser explicado pela melhora tanto na assistência ao paciente com hanseníase quanto na busca pelo diagnóstico precoce, pontos considerados primordiais pela estratégia global para redução da carga da doença no período 2011 a 2015 revisada pela OMS em 2010 (OMS, 2013).

Segundo o Ministério da Saúde (MS), houve queda nos coeficientes de detecção e de prevalência da hanseníase no Brasil, nos últimos anos. O coeficiente de prevalência em 2004 era de 1,71 caso/10 mil habitantes, enquanto, em 2012, o mesmo registro foi de 1,51 caso/10 mil habitantes, o que representou uma queda de 12%. Avaliando o coeficiente geral de detecção, que contabiliza o número de casos novos ao longo do ano, houve uma queda de 28,24 casos/100 mil habitantes (considerado muito alto) para 17,17 casos/100 mil habitantes (considerado alto) entre os anos de 2004 e 2012. Em menores de 15 anos, esse coeficiente caiu de 7,68 casos/100 mil habitantes, em 2004, para 4,81 casos/100 mil habitantes (considerado muito alto) em 2012 (MS, 2013).

É importante observar que esses dados consideram os casos de todo o país e que, embora o Brasil esteja, aparentemente, próximo da meta de eliminação, alguns estados como Mato Grosso, Maranhão e Tocantins apresentam coeficientes de prevalência considerados muito altos (entre 5 e 9,9 casos/10 mil habitantes). Além disso, o Brasil possui sete estados (Tocantins, Mato Grosso, Maranhão, Pará, Pernambuco, Piauí e Rondônia) com coeficientes de detecção em menores de 15 anos considerados hiperendêmicos (maiores do que 10 casos/100 mil habitantes). Este indicador é de grande importância na avaliação da efetividade de políticas públicas no

combate à hanseníase e demonstra que a transmissão da doença ainda é muito alta em nosso país (MS, 2013).

Na Bahia, em 2012, o coeficiente geral de detecção foi de 17,94 casos/100 mil habitantes (considerado alto), enquanto o coeficiente de detecção em menores de 15 anos foi de 5,56 casos/100 mil habitantes (considerado muito alto) (MS, 2013).

IV.1.3. PATOGÊNESE E ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

O *M. leprae* foi identificado em 1873, por Armauer Hansen, na Noruega, fazendo da hanseníase a primeira doença de causa infecciosa comprovada. Trata-se de um bacilo gram positivo, álcool-ácido resistente, de multiplicação bastante lenta, o que impossibilita seu cultivo fora de organismo vivo. Atualmente, aceita-se o trato respiratório superior como principal porta de entrada para a infecção. O período de incubação é muito difícil de precisar pela ausência de ferramentas imunológicas adequadas e início insidioso, mas concorda-se que, na maioria dos casos, varia de três a dez anos. (Bhat & Prakash, 2012).

A hanseníase é influenciada por fatores genéticos e imunológicos do hospedeiro, estado nutricional, vacinação com BCG e fatores ambientais como taxa de exposição ao *M. leprae* (Mendonça *et al.*, 2008).

As células de Schwann são o principal alvo da micobactéria, levando a desmielinização e dano neural. Essa invasão se dá através da ligação entre moléculas da superfície do bacilo (antígeno glicolipídeo fenólico-1, PGL-1) e as células nervosas (laminina-2) como demonstrado por Ng V *et al.* (2000 *apud*

Bhat & Prakash, 2012). A inflamação dos nervos periféricos e consequente disfunção se dá por ação direta da bactéria e por mecanismos imunológicos.

O primeiro mecanismo de defesa do organismo contra o *M. leprae* ocorre através da imunidade inata com a ativação de macrófagos e células dendríticas por meio da ligação com receptores, como os *Toll-like* (TLRs). Neste ponto, a maioria dos indivíduos que entra em contato com o bacilo é capaz de eliminá-lo pela ação de macrófagos ativados. Caso isso não ocorra, essas células ativadas darão origem à produção de uma série de citocinas que vão determinar o perfil imunológico e, conseqüentemente, clínico do indivíduo infectado. A capacidade dos linfócitos T helper (CD4+) produzirem resposta celular (Th1) ou humoral (Th2) está diretamente relacionada com o perfil de citocinas secretado. Então, altos níveis de IFN- γ e IL-2 induzem resposta Th1, com formação de granuloma e doença mais localizada, com ausência ou pouco número de bacilos. Já uma produção de citocinas de perfil Th2 como IL-4, IL-5 e IL-10 está associada a formas clínicas disseminadas, com ausência de granulomas e grande número de bacilos (Machado *et al.*, 2004; Mendonça *et al.*, 2008).

IV.1.4. DIAGNÓSTICO E FORMAS CLÍNICAS

O diagnóstico de hanseníase é clínico e deve ser suspeitado sempre que houver presença de lesões cutâneas com alteração de sensibilidade ou sintomas de neuropatia periférica. A biópsia de pele com exame histopatológico e a pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes (BAAR) através de esfregaço intradérmico são exames pouco invasivos e que podem auxiliar o

diagnóstico (Brasil, 2002).

As manifestações clínicas da hanseníase guardam estreita relação com a resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro e, por este motivo, trata-se de doença com amplo espectro clínico.

Existem duas classificações mais comumente utilizadas. A OMS criou uma forma mais simplificada, que divide os pacientes em paucibacilares (com até 5 lesões) e multibacilares (com mais de 5 lesões) (Brasil, 2002). Ridley e Jopling (1966) descreveram uma forma mais complexa de classificar as formas clínicas de hanseníase, utilizando aspectos clínicos, histopatológicos, imunológicos e índice bacilar. Nesta classificação, temos as formas: indeterminada (I), tuberculóide (TT), borderline-tuberculóide (BT), borderline-borderline (BB), borderline-lepromatosa (BL) e lepromatosa (LL). As formas TT e BT apresentam boa resposta Th1, contendo a expansão da doença, logo, esses indivíduos apresentarão poucas lesões, com número pequeno ou ausência de bacilos. Já as formas BB, BL e LL cursam com muitas lesões com grande quantidade de bacilos, por possuírem resposta Th2 exacerbada, que é ineficaz contra a micobactéria. A forma indeterminada é considerada pela maioria dos autores como forma inicial de hanseníase, ainda sem resposta imune definida.

É descrita ainda uma forma clínica que afeta apenas os nervos periféricos, sem apresentar lesões cutâneas, chamada de forma neural pura (FNP). Esta pode ser uma forma de difícil diagnóstico, já que a baciloscopia da linfa frequentemente é negativa e a biópsia de pele pode não contribuir (Garbino *et al.*, 2013).

IV.1.5. REAÇÕES HANSÊNICAS

Reações hansênicas (RH) são episódios de agudização da resposta inflamatória que podem ocorrer ao longo do curso crônico da doença. São importante causa de morbidade em pacientes com hanseníase não só pelos sintomas agudos mas por aumentar a probabilidade de sequelas neurológicas e cicatrizes. Existem dois tipos de reações: do tipo 1 ou reação reversa (RR) e do tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH) (Scollard *et al.*, 2006).

A reação reversa ocorre em torno de 30% dos pacientes. Caracteriza-se pelo surgimento ou piora de lesões pré-existentes, sob a forma de placas eritematosas, infiltradas, geralmente sem associação a sintomas sistêmicos, podendo ser acompanhadas de edema de membros inferiores (MMII) ou neurite (Kahawita *et al.*, 2008; Nery *et al.*, 2013).

O eritema nodoso hansênico apresenta-se, classicamente, como nódulos subcutâneos eritematosos dolorosos, nos membros ou tronco, frequentemente associados a sintomas gerais como febre, cefaléia, prostração ou mialgia. As lesões podem variar em número e podem ainda ser bolhosas ou necróticas. Outras manifestações menos comuns são: artrite, orquite, irite, episclerite e linfadenopatia (Kahawita *et al.*, 2008; Kahawita & Lockwood, 2008).

A inflamação de nervos periféricos, ou neurite, pode acompanhar os dois tipos de reação sendo uma das principais preocupações desses estados inflamatórios, já que pode gerar incapacidade com perda de função motora ou sensitiva (Kahawita *et al.*, 2008). É caracterizada por dor e espessamento dos nervos acometidos o que ocorre com maior frequência nos nervos: cubitais,

tibiais posteriores, medianos e fibulares.

A fisiopatologia das reações hansênicas ainda não é totalmente compreendida e os mecanismos até então estudados, são diferentes nos dois tipos de reações. Na reação do tipo 1, ocorre uma resposta de hipersensibilidade tardia a antígenos do *M. leprae*, com forte expressão de citocinas como IL-12, IL-2, IFN- γ e TNF- α , o que sugere tratar-se de resposta de padrão Th1. Na reação do tipo 2, o perfil imunológico é mais complexo, havendo evidências de que se trata de uma reação tipo Arthus, com deposição de complexos imunes e fixação de complemento. Existem ainda evidências de resposta celular, no ENH com produção de IL-12, IFN- γ e TNF- α (Scolard *et al*, 2006; Kahawita & Lockwood, 2008).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de RH são o início da PQT e as formas borderline, na RR, e a forma lepromatosa e índice bacilar maior do que quatro, no ENH. Estresse, puerpério e infecções também podem aumentar o risco de reações (Pocaterra *et al.*, 2006; Nery *et al.*, 2013; Voorend & Post, 2013).

IV.1.6. REAÇÕES HANSÊNICAS E INFECÇÕES

O papel das infecções no desenvolvimento das reações hansênicas tem sido cada vez mais estudado. Motta *et al.* (2012) encontraram uma associação entre infecções e episódios reacionais: 50,8% dos pacientes com reação apresentaram alguma infecção, sendo as infecções de cavidade oral as mais comuns. Rego *et al.* (2007) observaram 9% (5/55) de infecção por vírus B ou C da hepatite em pacientes com RR, em contraste com nenhum caso (0/57) no

grupo controle sem RR.

O papel da infecção por HIV no desenvolvimento de RH é incerto. Contrariando as expectativas, não se observou um aumento da incidência de hanseníase em HIV positivos ou da carga bacilar em pacientes coinfectados. Além disso, a maior parte dos relatos de RH é de reação reversa (Lockwood & Lambert, 2011; Deps *et al.*, 2013). Um número cada vez maior de casos de hanseníase associado a síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) tem sido relatado. Nesses casos, a SIRI pode revelar uma hanseníase subclínica (cuja forma clínica mais observada tem sido a borderline-tuberculóide) ou desencadear episódios de RR pela restauração da função de linfócitos T CD4 com a introdução da terapia anti-retroviral (TARV) (Talhari *et al.*, 2010; Deps *et al.*, 2013).

Não há estudos avaliando associação entre infecção por HTLV e RH.

IV.2. VÍRUS LINFOTRÓPICO HUMANO DE CÉLULAS T DO TIPO 1 (HTLV-1)

IV.2.1. ASPECTOS GERAIS

O vírus linfotrópico de células T humano do tipo 1 (HTLV-1) foi descoberto em 1980, quando foi isolado de linfócitos extraídos de um paciente com linfoma T (micose fungóide), sendo o primeiro retrovírus humano descrito (Poeisz *et al.*, 1980). Desde então, suas características e importância clínicas vêm sendo cada vez mais estudadas.

As áreas de maior prevalência no mundo são: África Central, América do Sul (Brasil, Peru, Chile, Bolívia, Colômbia, Venezuela, Argentina), América

Central (principalmente na região do Caribe), Oriente Médio e Japão (Edlich *et al.*, 2000). Dourado *et al.*, em 2003, descreveram uma prevalência de 1,8% de infecção pelo vírus HTLV-1 na população de Salvador-Bahia. Esse valor foi de 2% entre as mulheres e 1,2% entre os homens. Houve predomínio da infecção em indivíduos de baixa renda e menor grau de escolaridade. Outro trabalho mostrou prevalência de 1,3% entre doadores de sangue na cidade de Salvador-BA (Galvão-Castro *et al.*, 1997).

Embora a maioria dos indivíduos infectados seja assintomático, a infecção por HTLV-1 está associada a doenças como a leucemia de células T do adulto (ATLL) e a mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), além de bexiga neurogênica, artralgia/artrite, miosite, síndrome seca e neuropatia periférica .

A resposta imune na infecção por HTLV-1 caracteriza-se por uma maior produção de citocinas principalmente de perfil Th1, embora citocinas Th2 também tenham sua produção aumentada (Carvalho *et al.*, 2001). Pacientes com HAM/TSP apresentam uma produção maior dessas citocinas do que indivíduos portadores assintomáticos, embora um grande número de portadores também apresente níveis altos de citocinas inflamatórias (Santos *et al.*, 2004).

A infecção por HTLV-1 parece modificar o curso de outras infecções (Goon & Bangham, 2004). Estrongiloidíase, esquistossomose, escabiose e tuberculose são exemplos de infecções que têm seu curso alterado em pacientes HTLV-1 positivos (Brites *et al.*, 2002; Carvalho & Da Fonseca Porto, 2004; Porto *et al.*, 2004; de Lourdes Bastos *et al.*, 2009;).

IV.2.2. COINFECÇÃO HTLV-1 E HANSENÍASE

A associação entre HTLV-1 e hanseníase foi descrita pela primeira vez em 1989, num estudo sorológico realizado na Costa do Marfim. Enquanto a prevalência geral de HTLV-1 na população adulta foi de 1,8%, em 109 pacientes hansênicos (PH) foi de 13,7% (Verdier *et al.*, 1989). Os mesmos autores observaram também aumento de infecção por HTLV-1 em PH quando comparados a adultos sem hanseníase no Congo (9,7% vs. 1,9%) e Costa do Marfim (9,9% vs. 1,5%) (Verdier *et al.*, 1990). Um outro levantamento realizado no Congo encontrou alta prevalência de HTLV-1 em PH (8,7%) e nos contatos intradomiciliares (12,8%) (Milanga *et al.*, 1999).

Hanada *et al.* (1989) registraram uma taxa de infecção por HTLV-1 de 25,8% em 525 portadores de hanseníase em uma cidade do Japão, contra 11,9% no grupo de controles sadios. Estudo realizado, em 1989, por Muneishi *et al.* avaliou a prevalência de infecção por HTLV-1 em dois sanatórios A e B do Japão, obtendo uma taxa de 8,4% e 8,6%, respectivamente, ambas maiores do que a prevalência da região. Nestes locais, a contaminação pode ter ocorrido por contato sexual, compartilhamento de seringas para vacinação ou por transmissão vertical, já que os pacientes viveram isolados por mais de 30 anos e vieram de áreas não endêmicas.

Outro estudo realizado no Congo, em pacientes com hanseníase, internados, comparou a mortalidade entre o grupo coinfestado com HTLV-1 e o grupo sem coinfecção ao longo de 22 anos, encontrando uma taxa de mortalidade maior no primeiro grupo: 5,5 pessoas/ano vs. 3,6 pessoas/ano (Lechat *et al.*, 1997).

Em contrapartida, estudos realizados na Etiópia (Tekle-Haimanot *et al.*, 1991) e em Nova York (Glaser *et al.*, 1994) não demonstraram associação entre as duas infecções. Além destes, um estudo realizado no Brasil, no estado do Paraná, não encontrou pacientes com hanseníase coinfectedados por HTLV-1 (de Moraes Braga *et al.*, 2006). Uma explicação para estes achados pode ser a baixa prevalência de HTLV-1 nas cidades estudadas.

A tabela I, extraída de Machado *et al.*, 2012, resume os principais trabalhos que avaliaram a associação entre HTLV-1 e hanseníase.

Embora muitos trabalhos tenham sido realizados com pacientes confinados, o que aumenta a chance de infecção por HTLV, a associação com hanseníase parece ocorrer apenas em áreas endêmicas para ambos os agentes, não havendo relato de predileção por forma clínica ou avaliação de surtos reacionais.

Tabela I. Associação entre infecção por HTLV-1 e hanseníase.

TABLE I
Association of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection with leprosy

Leprosy patients total number/seropositivity n (%) - country	Control total number/seropositivity n (%)	Leprosy type/clinical outcome	Comments	Reference
109 (13.7) - Ivory Coast	1,291 (1.8)	No data	Other groups like prostitutes (7.4%) and neurologic patients (5.8%) had lower prevalence rates.	Verdier et al. (1989)
525 (25.8) - Japan	4,741 (11.9)	No data	Other groups: strongyloidiasis (47.8%), chronic renal failure (33.8%), tuberculosis (29.5%).	Hanada et al. (1989)
1,493 (9.9) - Ivory Coast; (9.7) - Congo; (0.9) Senegal; (0) - Yemen	1,866 (1.5) - Ivory Coast; (1.9) - Congo; (0.3) Senegal; (0) - Yemen	Not related to leprosy type. No data on clinical outcomes.	Age adjusted mean prevalence was 5.6% for Congo and 5.7% for Ivory Coast.	Verdier et al. (1990)
250 (0.4) - Ethiopia	248 (0.8) 365 (0)	No data	0.8% in dermatologic patients, 0% in the blood donor controls.	Tekle-Haimanot et al. (1991)
107 (1.9) - USA	Not done	No data	No human immunodeficiency virus coinfection.	Glaser et al. (1994)
377 (37.4) - Congo	143 (25.2)	Causes of death were not specific.	Inpatients had higher prevalence (39.6%) than outpatients (22.4%).	Lechat et al. (1997)
450 (8.4) - Sanatorium A 394 (8.6) - Sanatorium B	Not done	Not related to leprosy type. No data on clinical outcomes.	Patients were confined to sanatoria for more than 30 years.	Hideroni et al. (1998)
57 (8.7) - Congo	39 (12.8) (leprosy patients contacts)	No data	Small sample size.	Milanga et al. (1999)
199 (0) - Brazil	681 (0.15)	-	Brazil region where the study was done is not endemic for HTLV-1.	de Moraes Braga et al. (2006)

FONTE: Machado *et al.*, (2012).

V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

V.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo de Coorte realizado com 263 pacientes com diagnóstico de hanseníase. Destes, 183 pacientes foram incluídos no momento do diagnóstico e acompanhados mensalmente até o término da PQT (coorte prospectivo). Foi realizado, ainda, estudo de Coorte retrospectivo, com inclusão de 80 pacientes que terminaram a PQT mas que estavam em acompanhamento no ambulatório por complicações como surto reacional e neuropatia. Os dados destes pacientes foram obtidos através de revisão de prontuário.

O cálculo amostral foi realizado com auxílio do programa GraphPad StatMate 2.0. Com a finalidade de responder se a infecção por HTLV-1 interfere no curso da hanseníase, aumentando o risco de surto reacional, utilizamos cálculo amostral para estudo que faria comparação entre duas proporções. Consideramos uma taxa de surto reacional do grupo HTLV negativo de 40% e que, no grupo HTLV positivo haveria um aumento de 20% desse valor. Utilizando um poder de 80%, obtivemos uma amostra de 200 pacientes.

V.2. PERÍODO DO ESTUDO

Os pacientes foram selecionados no período de janeiro de 2011 a junho de 2013 e acompanhados até dezembro de 2013, quando o estudo foi finalizado.

V.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram estudados pacientes com diagnóstico de hanseníase acompanhados em dois centros de referência para o tratamento da doença no estado da Bahia: o ambulatório de hanseníase do serviço de dermatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES) e o Hospital Especializado Dom Rodrigo de Menezes (HEDRM). Os pacientes foram selecionados durante o atendimento, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão, e convidados a participar do estudo.

Foram avaliados de forma prospectiva 183 pacientes (114 procedentes do C-HUPES e 69 do HEDRM) no momento do diagnóstico ou com diagnóstico recente de hanseníase, que foram acompanhados durante toda a PQT. Pacientes que apresentaram ou mantiveram surto reacional após a alta da PQT, foram acompanhados mensalmente ou de acordo com a necessidade até o término do estudo, em dezembro de 2013. Desta forma, foram incluídos 90 pacientes no ano de 2011, 73 no ano de 2012 e 20 no ano de 2013. Apenas os indivíduos que terminaram a PQT até o final do estudo foram considerados. Desta forma, pudemos avaliar os pacientes no período de maior risco para o desenvolvimento de reações hansênicas: durante a PQT.

Foram incluídos ainda, 80 pacientes (54 destes procedentes do C-HUPES e 26 do HEDRM) que receberam alta da PQT mas permaneceram em tratamento de surto reacional ou neuropatia. Os dados do tratamento inicial destes pacientes foram obtidos retrospectivamente através de prontuário.

O tempo de seguimento variou de 6 meses (duração do tratamento com PQT-PB) a 190 meses.

Foram avaliadas as variáveis idade, gênero, forma clínica, índice bacilar, presença e tipo de surto reacional, momento do início do surto com relação a PQT e presença de neuropatia. Foi avaliada ainda a prevalência de infecção por HTLV-1 na amostra e criados dois grupos: indivíduos coinfectados (portadores de HTLV-1 e hanseníase) e indivíduos HTLV-1 negativos (pacientes com hanseníase e sorologia negativa para HTLV-1). As frequências das variáveis idade, gênero, forma clínica, índice bacilar, presença e tipo de surto reacional, momento do início do surto com relação a PQT e neuropatia foram avaliadas e comparadas nos dois grupos.

V.3.1. AMBULATÓRIO DE HANSENÍASE DO C-HUPES E HEDRM

O estudo foi realizado em dois ambulatórios de referência para o tratamento de casos de hanseníase na Bahia. Estes centros atendem, em sua maioria, casos de maior complexidade, referenciados pela rede básica de saúde. São casos de dúvida diagnóstica, reações adversas às drogas utilizadas no esquema poliquimioterápico, reações hansênicas de difícil controle ou sequelas graves causadas por neuropatia hansênica.

São serviços multidisciplinares compostos por médicos dermatologistas, enfermeiros, fisioterapeutas e técnicos em enfermagem. O HEDRM conta ainda com ortopedistas, neurocirurgião, cirurgião plástico, psiquiatra, psicólogo e uma oficina ortopédica.

V.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico confirmado de hanseníase através de exame clínico, exame histopatológico e baciloscopia da linfa.
- Aceite em participar do estudo.
- Pacientes em condições de entender e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Idade menor que 18 anos ou maior de 65 anos
- PQT incompleta até o final do estudo

V.6. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E DEFINIÇÕES GERAIS:

Casos de hanseníase:

O diagnóstico de hanseníase foi realizado, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde (MS) e Organização Mundial de Saúde (OMS), que consideram como caso de hanseníase o indivíduo que apresenta mancha de pele com alteração de sensibilidade e/ou nervo periférico espessado e/ou baciloscopia da linfa positiva. Além do exame dermatológico e de nervos periféricos, baciloscopia da linfa e biópsia de pele com exame histopatológico foram realizados.

Formas clínicas: Foram utilizadas a classificação de Ridley e Jopling e a classificação operacional da OMS.

De acordo com a classificação de Ridley e Joppling, os pacientes foram enquadrados nas seguintes formas:

- Indeterminada: manchas hipocrômicas que podem ou não apresentar alterações sensitivas. A baciloscopia da linfa é negativa e o exame histopatológico pode exibir apenas discreto infiltrado inflamatório perianexial e perineural.
- Tuberculóide: manchas eritematosas que podem apresentar bordas elevadas e bem delimitadas, de distribuição assimétrica, que frequentemente apresentam perda sensitiva. Baciloscopia negativa. Exame histopatológico apresenta infiltrado granulomatoso perineural e perianexial, com pesquisa de BAAR negativa.
- Borderline: manchas e/ou placas eritematosas com a borda externa mal delimitada, com perda sensitiva, tendendo a distribuição simétrica. Pode ser subdividida em borderline-tuberculóide, borderline-borderline e borderline-lepromatosa a medida que as manifestações se aproximam de um dos polos do espectro clínico. Baciloscopia da linfa geralmente positiva, podendo ser negativa em pacientes BT. EHP mostrando infiltrado granulomatoso, com granulomas mal formados, geralmente com pesquisa positiva para BAAR.
- Lepromatosa: manchas, placas, nódulos disseminados, infiltração difusa da pele, principalmente da face e lóbulos auriculares. Baciloscopia da linfa positiva. EHP mostrando denso infiltrado de histiócitos-macrófagos carregados de BAAR, formando vacúolos (células de Virchow). Epiderme achatada e faixa subepidérmica que corresponde à derme papilar retificada (faixa de Unna).

Seguindo a classificação operacional da OMS, os pacientes foram subdivididos da seguinte forma:

- Paucibacilares (PB): pacientes com até cinco lesões cutâneas.
- Multibacilares (MB): com mais de cinco lesões cutâneas.

Definição de forma neural pura:

Pacientes com neuropatia periférica sensitivo-motora, que não apresentaram lesões de pele, foram submetidos a avaliação para excluir outras causas de neuropatia através de exames gerais (hemograma, glicemia, sorologias para HIV, HTLV, hepatites B e C, dosagem de vitamina B12, função renal e perfil tireoidiano) e eletroneuromiografia (ENMG). Casos com ENMG compatível, após excluídas outras causas de neuropatia, foram classificados como hanseníase, forma neural pura. Por não ser disponível em nosso meio, a biópsia de nervo com exame histopatológico (exame padrão-ouro para o diagnóstico) não foi realizado.

Reações hansênicas:

Os surtos reacionais, quando presentes, foram classificados em: reação tipo 1, ou reação reversa, e reação tipo 2, ou eritema nodoso hansênico, de acordo com os seguintes critérios:

- Reação tipo 1: pacientes que apresentaram surgimento ou piora das lesões pré-existentes, com infiltração e eritema, associados ou não a neurite e edema das mãos e/ou pés.
- Reação tipo 2: indivíduos que cursaram com nódulos subcutâneos, eritematosos, dolorosos, associados ou não a sintomas sistêmicos como febre, artralgia ou arite, mialgia, prostração ou edema de extremidades.

A presença de neurite como manifestação isolada de surto reacional foi classificada como surto tipo1 quando houve acometimento de 1 ou 2 nervos isoladamente, em paciente paucibacilar, e como tipo 2 quando ocorreu em múltiplos nervos, de forma simétrica, em paciente multibacilar.

Avaliação de neuropatia e graus de incapacidade:

A avaliação do grau de incapacidade foi realizada em pelo menos um dos três momentos: ao diagnóstico, no momento da alta da PQT e/ou após a alta. Foi executada por fisioterapeuta capacitado, utilizando instrumento recomendado pelo Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde (ANEXO XII.4), segundo o qual, o grau de incapacidade varia de 0 a II (abaixo, a tabela II).

Tabela II. Definição de graus de incapacidade funcional para pacientes com hanseníase de acordo com o Ministério da Saúde

GRAU	CARACTERÍSTICAS
0	Nenhum problema com olhos, mãos e pés devido à hanseníase.
I	Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos. Diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e/ou pés (não sente 3g ou toque da caneta)
II	Olhos: lagoftalmo e /ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1 ou não conta os dedos a 6m. Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garra; reabsorção; mão caída. Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contração de tornozelo.

FONTE: Ministério da Saúde (2002).

No presente estudo, foram considerados portadores de neuropatia os pacientes com grau de incapacidade I ou II.

V.7. DETECÇÃO DE COINFECÇÃO PELO HTLV-1

Após aceitação e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO XII.1), foi preenchida uma ficha clínica contendo dados clínicos e epidemiológicos (ANEXO XII.2).

Para detecção da infecção por HTLV-1 foi coletada amostra de 6 mL de sangue em tubo não-heparinizado para realização de sorologia para HTLV-1 pelo método de ELISA (Kit E.L.I.S.A. HTLV 1 e 2, MUREX). As sorologias foram realizadas pela equipe do laboratório de retrovírus (C-HUPES). Os casos positivos foram submetidos a confirmação por Western Blot, que foi realizado no serviço de imunologia (C-HUPES).

Todos os pacientes com sorologia positiva confirmada para HTLV-1 foram submetidos a sorologia para HIV no laboratório de retrovírus (C-HUPES), utilizando a mesma amostra de sangue citada anteriormente.

Os pacientes com infecção confirmada foram encaminhados para o ambulatório multidisciplinar de HTLV-1 do Serviço de Imunologia do C-HUPES para receber a devida avaliação e seguimento.

V.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Durante a análise dos dados, foram avaliadas variáveis como: idade, gênero, forma clínica, índice bacilar ao diagnóstico, presença ou não de surto reacional, tipo de surto, quando presente, e seu início com relação a PQT, além da presença de neuropatia. As variáveis quantitativas foram expressas

através de média \pm desvio padrão (DP). As variáveis qualitativas foram expressas através de frequências simples e relativas.

A medida de associação utilizada foi o risco relativo (RR) com seu respectivo intervalo de confiança (IC95%).

Para análise da significância de diferença entre proporções, foi utilizado o Teste Exato de Fisher. Para comparação entre as medianas de idade e índice bacilar foi realizado o Teste de Mann Whitney. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

Para a análise estatística foi utilizado o programa GraphPad Prism 5.0.

V.9. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, cadastro 50/10, parecer datado de 07/10/2010. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido que foi aprovado pelo CEP/CONEP (ANEXO XII.1).

Para a coleta do Hospital Dom Rodrigo de Menezes foi aprovado um adendo do projeto acima citado (ANEXO XII.3).

Este projeto foi elaborado segundo as diretrizes éticas internacionais para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos (Resolução 196/96, CNS 96).

VI. RESULTADOS GERAIS

Foram incluídos no estudo um total de 287 pacientes com diagnóstico de hanseníase, nos quais foi realizada sorologia para HTLV-1.

Destes, 24 pacientes foram retirados do estudo pelos seguintes motivos:

- perda de seguimento de 11 pacientes (7 destes terminaram a PQT em outro centro e 4 abandonaram o tratamento);
- 4 pacientes tiveram o prontuário extraviado;
- 4 prontuários com dados insuficientes para inclusão no banco de dados;
- 3 indivíduos tiveram tratamento incompleto ou suspenso por óbito, doença grave intercorrente ou efeitos colaterais da PQT;
- 2 pacientes não terminaram a PQT até o final do estudo.

Resultaram, então, em 263 pacientes, sobre os quais foram feitas as análises seguintes.

Entre todos os pacientes avaliados, 6 apresentaram sorologia positiva para HTLV-1, confirmada por Western Blot. Obtivemos, então, uma prevalência de 2,3% de infecção por HTLV-1 na amostra estudada.

VI.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS:

A idade dos indivíduos estudados variou de 18 a 65 anos, com uma média de 42,6 anos. Ao compararmos a média de idade do grupo portador de hanseníase e sorologia positiva para HTLV-1 (coinfectado) com o grupo portador de hanseníase e sorologia negativa para HTLV-1, observamos que esse valor foi discretamente maior no segundo grupo: 40,7 anos contra 42,5

anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias, com $p=0,37$ (Teste de Mann Whitney)

Na amostra estudada, o sexo masculino prevaleceu, com 157 pacientes (59,7%) contra 106 do sexo feminino (40,3%). Houve uma maior prevalência do sexo feminino no grupo portador de HTLV-1 (5/6; 83,3%), enquanto no grupo HTLV-1 negativo a proporção de pacientes do sexo feminino foi menor (101/257; 39,3%). Essa diferença foi estatisticamente significativa, com $p=0,04$ (Teste Exato de Fisher), com RR de 7,4 (IC95% de 0,8 a 62,5). Entre todas as mulheres do estudo, a prevalência do vírus foi de 4,7% (5/106), enquanto entre os homens foi de apenas 0,6% (1/157).

Pela classificação de Ridley e Joppling, observamos a seguinte proporção de formas clínicas na amostra estudada: 23 pacientes (8,7%) com a forma indeterminada, 6 pacientes (2,3%) com forma neural pura, 38 (14,4%) com forma tuberculóide, 40 pacientes (15,2%) borderline tuberculóide, 36 (13,7%) borderline borderline, 34 (13%) com a forma borderline lepromatosa e 86 pacientes (32,7%) com a forma lepromatosa.

Entre os pacientes coinfectados, obtivemos: 2 pacientes com forma indeterminada, 1 paciente com forma neural pura, 1 paciente classificado como borderline tuberculóide, 1 como borderline borderline e 1 paciente como forma lepromatosa. Não houve indivíduos com forma tuberculóide ou borderline lepromatosa.

Ao utilizar a classificação da OMS na amostra, obtivemos 92 (35%) pacientes paucibacilares e 171 (65%) multibacilares. No grupo HTLV-1 negativo, observamos 167 pacientes MB (167/257; 65%) e 90 PB (90/257;

35%). Entre os pacientes coinfectados, 4 (66,7%) foram classificados com multibacilares e 2 (33,3%) como paucibacilares.

A diferença apresentada não foi estatisticamente significativa, com $p=1,0$ (Teste Exato de Fisher) e $RR=1,0$ (IC95%:0,2 a 5,7).

O índice bacilar variou de 0 a 6 na amostra estudada, com uma média de 1,5 e mediana de 0,5.

Entre os pacientes HTLV-1 positivos, variou de 0 a 4, com média de 0,9. A maioria dos pacientes (4/6; 66,7%) apresentou baciloscopia negativa. A média dos índices bacilares no grupo coinfectado foi menor do que no grupo HTLV-1 negativo que foi de 1,5. A diferença entre as médias não foi estatisticamente significativa, com $p=0,37$ (Teste de Mann Whitney).

As características clínicas e demográficas dos pacientes estudados estão resumidas na tabela 1.

VI.2. REAÇÕES HANSÊNICAS

A maioria dos pacientes apresentou reação hansênica em algum momento ao longo do seguimento. Foram 188 pacientes com surto (71,5%) contra 75 sem surto reacional (28,5%).

Entre os 188 indivíduos que cursaram com reações observamos: 94 (50%) com surto tipo 1, 87 (46,3%) com surto tipo 2 e 7 pacientes (3,7%) com os dois tipos de surto reacional em diferentes momentos do acompanhamento. O momento da apresentação inicial do surto reacional foi avaliado e classificado em antes, durante e depois tendo o início da PQT como referência.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas de pacientes portadores de hanseníase coinfetados por HTLV-1 e HTLV-1 negativos

Variáveis	Pacientes n=263 (%)	Pacs HTLV+ n=6 (%)	Pacs HTLV- n=257 (%)	Valor de p
Idade média ± DP (intervalo)	42,6 ± 13 (18-65)	40,7 ± 10,6 (37-65)	42,5 ± 13 (18-65)	p=0,37*
Gênero				p=0,04**
Masculino	157 (59,7)	1 (16,7)	156 (60,7)	RR=7,4
Feminino	106 (40,3)	5 (83,3)	101 (39,3)	(IC95%:0,8 a 62,5)
Forma Clínica (OMS)				p=1,0**
Paucibacilar	92 (35)	2 (33,3)	90 (35)	RR=1,0
Multibacilar	171 (65)	4 (66,7)	167 (65)	(IC95%:0,2 a 5,7)
Forma clínica (Ridley-Joppling)				
I	23 (8,7)	2 (33,2)	21 (8,2)	
TT	38 (14,4)	0	38 (14,8)	
BT	40 (15,2)	1 (16,7)	39 (15,2)	
BB	36 (13,7)	1 (16,7)	35 (13,6)	
BL	34 (13)	0	34 (13,2)	
LL	86 (32,7)	1 (16,7)	85 (33)	
N	6 (2,3)	1 (16,7)	5 (2)	
Índice Bacilar				
Média ± DP (intervalo)	1,5 ± 1,8 (0 a 6)	0,9 ± 1,6 (0 a 4)	1,5 ± 1,8 (0 a 6)	p=0,37*
Tempo de Seguimento				
Média ± DP (intervalo)	33,8 ± 33,3 (6 a 190)	40,6 ± 28,5 (12 a 84)	33,9 ± 33,6 (6 a 190)	

HTLV-1: Vírus Linfotrófico de Células T Humano do tipo 1; Pacs: pacientes portadores de Hanseníase; HTLV+: pacientes com sorologia positiva para HTLV-1; HTLV-: pacientes com sorologia negativa para HTLV-1; OMS: Organização Mundial de Saúde; I: indeterminada; TT: tuberculóide; BT: borderline tuberculóide; BB: borderline borderline; BL: borderline lepromatosa; LL: lepromatosa; N: neural pura; DP: desvio padrão.

*Teste de MannWhitney; **Teste Exato de Fisher.

Obtivemos então: 71 pacientes (37,8%) que apresentaram surto antes da PQT, 82 pacientes (43,6%) que desenvolveram reação durante a mesma e 23 pacientes (12,2%) que só iniciaram a apresentação de surto reacional após o término da PQT. A grande maioria (153/188; 81,4%) dos indivíduos que cursou com reação, iniciou o quadro até o término da PQT (antes ou durante). Em 12 casos (6,4%), não houve dados suficientes em prontuário, não sendo possível precisar o momento do início da reação.

No grupo de pacientes coinfectados, 50% não apresentou surto reacional (3/6). Entre os 3 pacientes que cursaram com surto, 1 foi classificado como surto tipo 1, 1 paciente como tipo 2 e 1 apresentou os dois tipos de surto reacional.

No grupo de indivíduos HTLV-1 negativos, a proporção de pacientes com surto foi maior (185/257; 72%), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa, com $p=0,35$ (Teste Exato de Fisher) e $RR=0,4$ (IC95%:0,08 a 1,9).

VI.3. NEUROPATIA

Foram considerados portadores de neuropatia os pacientes que apresentaram grau de incapacidade 1 ou 2 durante a avaliação com fisioterapeuta, em algum momento ao longo do seguimento.

44 pacientes foram retirados desta análise (37 por não terem realizado estesiometria e 7 por falta de dados no prontuário) que foi realizada, então, com 219 indivíduos. Observamos que 104 pacientes (47,5%) apresentaram neuropatia, enquanto 115 (52,5%) não apresentaram neuropatia durante o período observado.

No grupo portador de hanseníase e HTLV-1, 83,3% (5/6) dos doentes apresentaram neuropatia. Já no grupo com sorologia negativa para HTLV-1, observamos uma prevalência menor de neuropatia, de 46,5% (99/213). Essa diferença não apresentou significância estatística ($p=0,1$; Teste Exato de Fisher), mas o RR de neuropatia em HTLV-1 positivos foi de 5,5 (IC95%: 0,6 a 46,5).

A tabela 2 resume os dados referentes a reações hansênicas e neuropatia apresentadas pelos pacientes estudados.

Tabela 2. Reações hansênicas e neuropatia observadas em pacientes portadores de hanseníase coinfetados por HTLV-1 e HTLV-1 negativos

Variáveis	Pacientes n=263 (%)	Pacs HTLV+ n=6 (%)	Pacs HTLV- n=257 (%)	Valor de p
Surto Reacional				
Ausente	75 (28,8)	3 (50)	72 (28)	p=0,35*
Presente	188 (71,5)	3 (50)	185 (72)	RR=0,4 (IC95%:0,08 a 1,9)
Tipo de SR				
SR1	94 (50)	1	93 (50,2)	p=1,0**
SR2	87 (46,3)	1	86 (46,5)	RR=0,9
SR1 e SR2	7 (3,7)	1	6 (3,3)	(IC95%:0,05 a 14,5)
Neuropatia	n=219		n=213	p=0,1*
SIM	104 (47,5)	5 (83,3)	99 (46,5)	RR=5,5
NÃO	115 (52,5)	1 (17,7)	114 (53,5)	(IC95%:0,6 a 46,5)

HTLV-1: Vírus Linfotrófico de Células T Humano do tipo 1; Pacs: pacientes portadores de Hanseníase; HTLV+: pacientes com sorologia positiva para HTLV-1; HTLV-: pacientes com sorologia negativa para HTLV-1; SR: surto reacional; SR1: surto reacional do tipo 1; SR2: surto reacional do tipo 2;

**Teste Exato de Fisher; **Teste Exato de Fisher, comparação entre proporções de pacientes com surto tipo 1 e surto tipo 2.*

VI.4. CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES COM SOROLOGIA POSITIVA PARA HTLV-1

Além das variáveis analisadas acima (idade, gênero, forma clínica, baciloscopia, neuropatia), observamos características de cada paciente que serão descritas abaixo.

Paciente 1: paciente do sexo masculino, 37 anos e forma lepromatosa (IB=4). Iniciou tratamento em novembro de 2009 por 1 ano, até novembro de 2010, cursando com eritema nodoso hansênico recorrente (nódulos subcutâneos, febre, artralgia) durante a PQT. Em acompanhamento até os dias atuais, com dificuldade em suspender a talidomida. Tem diagnóstico de

SIDA há 5 anos, quando iniciou terapia anti-retroviral (TARV) acompanhado em outro centro.

Paciente 2: paciente do sexo feminino, 65 anos, com diagnóstico de hanseníase borderline borderline (IB=1,5) em maio de 2011, quando iniciou PQT-MB por 1 ano. Abriu o quadro com reação reversa mesmo antes do tratamento. Ao longo da PQT, desenvolveu quadros de surto reacional por vezes difíceis de diferenciar entre surto tipo 1 ou tipo 2: nódulos eritematosos dolorosos, astenia, mal estar, placas eritematosas infiltradas. Houve um episódio de ulceração de algumas dessas placas, onde foi realizado biópsia e exame histopatológico (EHP) que mostrou tratar-se de reação reversa, apresentação incomum. EHP de biópsia de outra lesão sugeriu tratar-se de ENH, comprovando que a paciente cursou com duas formas de surto reacional, evento pouco comum em paciente com hanseníase. Esta paciente também apresenta surtos recorrentes, permanecendo em acompanhamento no ambulatório até os dias de hoje.

Paciente 3: paciente do sexo feminino, 50 anos, iniciou tratamento com PQT-PB após diagnóstico de hanseníase indeterminada. Na segunda dose, apresentou rash e elevação de transaminases, configurando quadro de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por dapsona. Evoluiu com gravidade, internada em unidade de terapia intensiva por falência hepática. Após recuperação e alta, foi tratada com esquema sem dapsona. Não apresentou reação hansênica durante o seguimento.

Paciente 4: sexo feminino, 37 anos, teve diagnóstico de hanseníase borderline tuberculóide em 2008, fez tratamento paucibacilar, cursando com

reação reversa recorrente. Em 2013, foi diagnosticada recidiva de hanseníase sendo iniciado novo tratamento.

Paciente 5: sexo feminino, 52 anos, teve diagnóstico de hanseníase neural pura através da história (queixa de dor, parestesias, perda sensitiva e de força muscular nas mãos e pés), exame clínico (hipoestesia nos pés) e eletroneuromiografia (mononeuropatia sensitivo-motora). Iniciou PQT-MB, com melhora da estesiometria que passou de grau 1 para grau 0. Não apresentou surto reacional no período observado.

Paciente 6: sexo feminino, 44 anos, teve diagnóstico de hanseníase indeterminada por apresentar manchas hipocrômicas, hipoestésicas, disseminadas (face, tronco, MMII) com exame histopatológico compatível. Iniciada PQT-MB, evoluiu com melhora do quadro, não apresentou surto reacional. Portadora do vírus HIV há 17 anos, em tratamento com TARV.

Abaixo estão descritas as características clínicas e demográficas dos pacientes coinfectados (tabela 3) além das principais complicações observadas no seguimento desses pacientes (tabela 4).

Tabela 3. Características clínicas dos pacientes portadores de hanseníase coinfectados pelo vírus HTLV-1

Pacientes	Idade (anos)	Sexo	IB	Forma Clínica (RJ/OMS)	Reação Hansênica	Início da RH*	Neuropatia**	Grau de incapacidade	HIV
1	37	M	4	LL/MB	SIM, tipo2	DURANTE	SIM	G1	+
2	65	F	1,5	BB/MB	SIM, tipo1/2	ANTES	SIM	G1	-
3	50	F	0	I/PB	NÃO	-	SIM	G1	-
4	37	F	0	BT/PB	SIM, tipo1	DEPOIS	NÃO	-	-
5	52	F	0	N/MB	NÃO	-	SIM	G1	-
6	44	F	0	I/MB	NÃO	-	SIM	G1	+

IB: índice bacilar; RJ: classificação de Ridley e Joppling; OMS: classificação da Organização Mundial de Saúde; M: masculino; F: feminino; LL: Lepromatosa; BB: Borderline Borderline; I: Indeterminada; BT: Borderline Tuberculóide; N: Neural Pura; MB: Multibacilar; PB: Paucibacilar; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida; G1: grau 1 de incapacidade.

**Início da Reação Hansênica com relação à Poliquimioterapia.*

***Presença de grau 1 ou 2 de incapacidade de acordo com avaliação por Estesiometria.*

Tabela 4. Evolução clínica e intercorrências documentadas no seguimento de portadores de hanseníase coinfetados pelo vírus HTLV-1

Pacientes/FC	Evolução clínica	Talidomida	Prednisona
1/LL	ENH recorrente (3 anos).	SIM	SIM
2/BB	RR atípica (ulcerada) e recorrente (2 anos). SR1 e SR2.	SIM	SIM
3/I	DRESS após introdução de PQT.	NÃO	SIM
4/BT	RR recorrente (5 anos), recidiva de Hanseníase.	NÃO	SIM
5/N	-	NÃO	NÃO
6/I	-	NÃO	NÃO

ENH: Eritema nodoso hansênico; GI: grau de incapacidade; RR: reação reversa; SR1: surto reacional tipo 1; SR2: surto reacional tipo 2; DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; PQT: poliquimioterapia.

VII. DISCUSSÃO

Observamos, na amostra estudada, uma prevalência de infecção pelo vírus HTLV-1 de 2,3%. Este valor é maior do que o observado em estudo prévio, na população da cidade de Salvador, no estado da Bahia: 1,76% (Dourado *et al.*, 2003). Trabalhos realizados em regiões com alta prevalência de HTLV-1 como Japão e Costa do Marfim, também relataram uma prevalência maior de infecção por HTLV-1 entre indivíduos com hanseníase, com o viés de alguns deles terem sido realizados em pacientes confinados, o que facilitaria a transmissão do vírus (Hanada *et al.*, 1989; Hideroni *et al.*, 1989; Verdier *et al.*, 1989; Verdier *et al.*, 1990; Milanga *et al.*, 1999). Esta maior prevalência de HTLV-1 observada em indivíduos com hanseníase pode ser explicada pelo fato de que os pacientes acometidos, tanto por uma como pela outra doença, apresentam características sociais semelhantes como baixa renda e escolaridade.

O sexo feminino foi fortemente associado com a coinfeção, com $p=0,04$ e $RR=7,4$, demonstrando que as mulheres apresentam um risco significativamente maior de apresentar a coinfeção hanseníase e HTLV-1. Observa-se ainda uma maior prevalência de HTLV-1 entre as mulheres (4,7%) se compararmos com a população do sexo feminino da cidade de Salvador (2%) descrita em 2003 por Dourado *et al.* Este dado torna-se ainda mais interessante quando observamos que a proporção de pacientes do sexo masculino prevaleceu, na amostra, com quase 60%. Estudos prévios descreveram uma frequência maior do sexo masculino em pacientes com hanseníase, principalmente associado a formas multibacilares, reações

hansênicas e neuropatia (Pocaterra *et al.*, 2006; Moschioni *et al.*, 2010; Oliveira *et al.*, 2013).

Com relação às formas clínicas, observamos uma maior prevalência de formas multibacilares na amostra (65%). Trabalhos realizados em algumas cidades do Nordeste (Aracajú e Recife) e no estado do Piauí, mostram prevalências iguais ou maiores de formas paucibacilares (50 a 54%), sendo a forma tuberculóide a mais frequente (Cavalcanti *et al.*, 2012; Sousa *et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2013). Esta diferença, provavelmente, deve-se ao fato do estudo ter sido realizado em dois centros de referência do estado da Bahia, que possuem casos mais complicados (com reações hansênicas de difícil controle e neuropatia) geralmente associados a formas multibacilares.

Uma frequência semelhante de formas MB foi observada no grupo HTLV-1 positivo (66,7%). Estes dados sugerem que a infecção por HTLV-1 não influencia na forma clínica da hanseníase. Resultado semelhante foi obtido por Lechat *et al.*, em 1997, porém, Muneishi *et al.*, em 1998, demonstraram uma frequência maior de forma lepromatosa entre os pacientes coinfectedos: dos 72 pacientes com sorologia positiva para HTLV-1, 53 (73,6%) foram classificados como LL.

Ao analisarmos a frequência de surtos reacionais, o grupo coinfectedo comporta-se de forma diferente do restante da amostra. Entre os 263 pacientes estudados, a grande maioria apresentou reação hansênica (71,5%), enquanto no grupo portador de HTLV-1, apenas 50% cursaram com surto. Este resultado não confirma a nossa hipótese de que a infecção por HTLV-1 aumentaria a ocorrência de surtos reacionais, por determinar um estado pró-inflamatório nos indivíduos infectados. Com um RR=0,4, poderia ser levantada a possibilidade

do vírus promover um estado de maior proteção aos surtos reacionais, mas a diferença entre proporções não foi estatisticamente significativa, com $p=0,35$. Uma outra explicação para a baixa prevalência de surtos no grupo infectado por HTLV-1 é o fato de que, neste grupo, encontramos 2 pacientes com forma indeterminada e 1 paciente com forma neural pura, que normalmente não cursam com reações.

A alta prevalência de surtos reacionais na amostra estudada (71,5%), chama atenção para o fato de tratarem-se de centros de referência, que recebem, em sua maioria, pacientes encaminhados para tratamento de reações hansênicas, como já citado. Além disso, o desenho do estudo (coorte) permitiu que mais pacientes fossem incluídos como “portadores de reação hansênica”, já que foram acompanhados ao longo do tempo de tratamento.

Ao avaliarmos a prevalência de neuropatia nos grupos estudados, observamos que o grupo portador de HTLV-1 também comporta-se de forma diferente da amostra. Enquanto os pacientes HTLV-1 negativos apresentam 46,5% de prevalência de neuropatia, nos coinfectados ela se apresenta em 5 dos 6 pacientes avaliados (83,3%), com um RR de 5,5 (IC95%: 0,6 a 46,5). Este dado é de grande importância por tratarem-se de doenças causadoras de neuropatia e que trazem grande morbidade aos doentes.

Outra observação que pode ser feita é a de que os pacientes portadores de hanseníase e HTLV-1 apresentaram mais complicações ao longo do seguimento: surtos reacionais recorrentes, dificuldade no desmame de corticóide ou talidomida, apresentação atípica de reação reversa, manifestação de surto tipo 1 e tipo 2 na mesma paciente, além de grave reação adversa a PQT (DRESS).

Uma limitação do estudo foi o pequeno número de pacientes infectados por HTLV-1, que dificultou as inferências estatísticas. Além disso, é importante ressaltar a presença de dois pacientes portadores de HIV entre os indivíduos HTLV positivos já que existe a possibilidade de influência deste vírus nos resultados.

VII.1. RESUMO DOS RESULTADOS:

1. A prevalência de infecção por HTLV-1 em pacientes com hanseníase foi discretamente maior, na amostra estudada, do que a prevalência já descrita na cidade de Salvador.

2. O risco de coinfeção foi maior no sexo feminino, com diferença estatisticamente significativa.

3. As variáveis idade, forma clínica e índice bacilar não diferiram entre os dois grupos estudados.

4. Os pacientes portadores de coinfeção não apresentaram maior risco de reações hansênicas.

5. Houve maior risco de neuropatia no grupo de pacientes com diagnóstico de hanseníase e sorologia positiva para HTLV-1, mas sem significância estatística.

VIII. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

O presente estudo está inserido em um projeto amplo, que envolve avaliação de resposta imune e pesquisa de infecção por outros vírus como HIV e hepatites B e C. Dentro deste mesmo estudo, uma proposta de trabalho, seria avaliar a resposta imune dos pacientes coinfectados, comparando-a com a resposta dos pacientes com hanseníase e HTLV-1 negativos. Uma avaliação das células inflamatórias presentes em biópsia de lesão de pele, em doentes com surto reacional poderia trazer informações sobre possíveis diferenças no padrão de reação hansênica destes pacientes. Aumentar o número de pacientes, incluindo mais doentes portadores de HTLV-1, ajudará a descrever melhor as características desse grupo.

IX. CONCLUSÕES

Embora a infecção por HTLV-1 não tenha influenciado nas formas clínicas da hanseníase ou na apresentação de surtos reacionais, houve um risco maior de neuropatia entre os pacientes coinfectados, na amostra estudada, o que demandará atenção ainda maior ao exame neurológico e seguimento destes doentes.

Além disso, os pacientes coinfectados apresentaram grande número de complicações durante seu seguimento, com surtos recorrentes e atípicos, o que precisa ser melhor avaliado.

Observamos, então, uma maior prevalência de infecção por HTLV-1 em pacientes com hanseníase o que aumenta o risco de complicações neste grupo.

X. SUMMARY

COHORT STUDY ON THE CLINICAL IMPACT OF CO-INFECTION WITH HTLV-1 IN LEPROSY. **Background:** Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, the organism that primarily affects the skin and peripheral nerves. Leprosy reactions are episodes of exacerbation of the inflammatory response that may occur along the course of the disease, increasing the likelihood of neurological damage and scarring. Bacterial and viral infections have been associated with a greater number of leprosy reactions. HTLV-1 causes an increase in the inflammatory response, with production of Th1 cytokines mainly, which could modify the course of leprosy in coinfecting patients. **Objectives:** Describe the clinical course and profile of coinfecting patients in relation to gender, age, clinical forms, leprosy reactions and neuropathy. **Methodology:** Cohort study with follow-up of 263 patients diagnosed with leprosy. Serology for HTLV-1 by ELISA was performed and the positive cases were confirmed by Western blot. Age, gender, clinical form, bacillary index, presence and type of leprosy reaction and neuropathy were assessed. **Results:** There was a prevalence of 2.3% (6/263) of HTLV-1 in the sample which is higher than in the population of Salvador. Women had a higher risk of coinfection ($p = 0.04$). There was no difference in relation to clinical forms, bacillary index or leprosy reaction between groups. We observed a higher risk of neuropathy (RR = 5.5, 95% CI 0.6 to 46.5) among coinfecting patients. **Conclusions:** HTLV-1 infection did not influence the clinical forms of leprosy and leprosy reactions, nevertheless, there was an increased risk of coinfection in females in addition to neuropathy and other complications among

coinfected patients which will require even greater attention to neurological examination and follow-up.

Key-words: 1.Leprosy; 2. Human T-lymphotropic virus 1; 3.Coinfection;
4.Complications.

XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bhat RM & Prakash C. Leprosy: an overview of pathophysiology. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 1-6, 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaro R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia Brazil. *AIDS*. 16(9): 1292–3, 2002.

Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvão-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus 1-infected blood donors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 27(1): 1-6, 2001.

_____, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunology*. 26(11-12): 487-97, 2004.

Cavalcanti AAL, Lucena-Silva N, Montarroyos UR, Albuquerque PMCC. Concordance between expected and observed bacilloscopy results of clinical forms of leprosy: A 6-year retrospective study in Recife, State of Pernambuco, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 45(5): 616-19, 2012.

de Lourdes Bastos M, Osterbauer B, Mesquita DL, Carrera CA, Albuquerque MJ, Silva L, Pereira DN, Riley L, Carvalho EM. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 13(12): 1519-23, 2009.

de Moraes Braga AC, Reason IJ, Maluf EC, Vieira ER. Leprosy and confinement due to leprosy show high association with hepatitis C in Southern Brazil. *Acta Tropica*. 97(1): 88-93, 2006.

Deps P, Lucas S, Porro AM, Maeda SM, Tomimori J, Guidella C, Reuter T, Oliveira NS, Madureira BPR, Souza VA, Loureiro RM, Alves BL, Bellone A, Lockwood DNJ. Clinical and histological features of leprosy and human immunodeficiency virus co-infection in Brazil. *Clinical and Experimental Dermatology*. 38(5): 470–7, 2013.

Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Glória Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 34(5): 527-31, 2003.

Edlich RF, Arnette JA, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-1). *The Journal of Emergency Medicine*.

18(1): 109-19, 2000.

Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, Muller M, Sampaio DA, Santana A, Passos LM, Proietti F. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 37(2): 242-43, 1997.

Garbino JA, Marques Jr W, Barreto JA, Heise CO, Rodrigues MMJ, Antunes SL, Soares CT, Floriano MC, Nery JA, Trindade MAB, Carvalho NB, Andrada NC, Barreira AA, Virmond MCL. Primary neural leprosy: systematic review. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, São Paulo. 71(6): 397-404, 2013.

Glaser JB, Levis WR, Gruber T, Cabrera A, Poesz BJ. Prevalence of human T cell lymphotropic virus (HTLV) types I and II and human immunodeficiency virus type 1 infections among persons with Hansen's disease in New York City. *The Journal of Infectious Diseases*. 170(4): 1007-9, 1994.

Goon PKC & Bangham CRM. Interference with immune function by HTLV-1. *Clinical and Experimental Immunology*. 137(2): 234-6, 2004.

Hanada S, Uematsu T, Iwahashi M, Nomura K, Utsunomiya A, Kodama M, Ishibashi K, Terada A, Saito T, Makino T, Uozumi K, Kuwazuru Y, Otsuka M, Harada R, Hashimoto S, Sakurami T. The prevalence of human T-cell leukemia virus type I infection in patients with hematologic and nonhematologic diseases in an adult T-cell leukemia-endemic area of Japan. *Cancer*. 64(6): 1290-5, 1989.

Kahawita IP, Lockwood DNJ. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 102: 329-37, 2008.

_____, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy type 1 reaction and erythema nodosum leprosum. *Anais brasileiros de Dermatologia*. 83(1): 75-82, 2008.

Lechat MF, Shrager DI, Declercq E, Bertrand F, Blattner WA, Blumberg BS. Decreased survival of HTLV-I carriers in leprosy patients from the Democratic Republic of the Congo: a historical prospective study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 15(5): 387-390, 1997.

Lockwood D. Leprosy. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (ed.), *Textbook of Dermatology*. 4. ed., Blackwell: Oxford, vol. 2, p. 29.1-29.21, 2004. Lockwood DN, Lambert SM. Human immunodeficiency virus and leprosy: an update. *Dermatologic Clinics*. 29(1): 125-8, 2011.

Machado PRL, Araújo MIAS, Carvalho L, Carvalho EM. Mecanismo de resposta imune às infecções. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 79(6): 647-64, 2004.

_____, Johnson WD, Glesby MJ. The role of human T cell lymphotropic virus type 1, hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfections in

leprosy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. 107(1): 43-8, 2012.

Mendonça VA, Costa RD, Brito-Melo GE, Antunes CMF, Teixeira AL. Imunologia da hanseníase. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 83(4): 343-50, 2008.

Milanga M, Kashala LO, Mbayo I, Yajima M, Yamada N, Mbowa KR, Asano G. Brief survey of leprosy situation in Congo: sero-epidemiologic profile in correlation with some emerging viral infections. *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi*. 68(2): 109-16, 1999.

Moschioni C, Antunes CMF, Grossi MAF, Lambertucci JR. Risk factors for physical disability at diagnosis of 19,283 new cases of leprosy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 43(1): 19-22, 2010.

Motta ACF, Pereira KJ, Tarquínio DC, Vieira MB, Miyake K, Foss NT. Leprosy reactions: coinfections as a possible risk factor. *Clinics*. 67(10):1145-48, 2012.

MS, Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: situação epidemiológica da Hanseníase no Brasil. 4(11), 2013. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br> Acesso em 10 de agosto de 2013.

Muneishi H, Taguchi H, Sawada T, Ikezoe T, Matsui S, Tanaka S, Taniguchi T, Onoue O, Miyoshi I. Prevalence of HTLV-I in leprosy patients in two sanatoriums in Japan. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 17(4): 380-3, 1998.

Nery JAC, Bernardes Filho F, Quintanilha J, Machado AM, Oliveira SSC, Sales AM. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 88(5): 787-92, 2013.

Oliveira DT, Sherlock J, Melo EV, Rollemberg KCV, Paixão TRS, Abuawad YG, Simon MV, Duthie M, Jesus AR. Clinical variables associated with leprosy reactions and persistence of physical impairment. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 46(5): 600-604, 2013.

Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S, Lokwood DNJ. Clinical Course of Erythema Nodosum Leprosum: An 11-Year Cohort Study in Hyderabad, India. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 74(5): 868-79, 2006.

Poiesz BF, Ruscetti FW, Gazder AF, Bunn BA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 77(12): 7415-9, 1980.

Porto AF, Santos SB, Alcântara L, Guerreiro JB, Passos J, Gonzalez T, Neva F, Gonzalez D, Ho JL, Carvalho EM. HTLV-1 modifies the clinical and

immunological response to schistosomiasis. *Clinical and Experimental Immunology*. 137(2):424–9, 2004.

Ramos-e-Silva M & Rebello PF. Leprosy. Recognition and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2(4): 203-11, 2001.

Rego VP, Machado PR, Martins I, Trindade R, Paraná R. Type 1 reaction in leprosy: characteristics and association with hepatitis B and C viruses. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 40(5): 546-49, 2007.

Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *International Journal of Leprosy*. 34: 255, 1966.

Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR, Magalhães E, Melo A, Dutra WO, Gollob KJ, Carvalho EM. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infectious Diseases*. 2: 4-7, 2004.

Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The Continuing Challenges of Leprosy. *Clinical Microbiology Reviews*. 19(6): 338–81, 2006.

Sousa MW, Silva DC, Carneiro LR, Almino ML, Costa AL. Epidemiological profile of leprosy in the Brazilian state of Piauí between 2003 and 2008. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 87(3): 389-95, 2012.

Talhari C, Mira MT, Massone C, Braga A, Chrusciak-Talhari A, Santos M, Orsi AT, Matsuo C, Rabelo R, Nogueira L, de Lima Ferreira LC, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari S. Leprosy and HIV coinfection: a clinical, pathological, immunological and therapeutic study of a cohort from a Brazilian referral center for infectious diseases. *The Journal of Infectious Diseases*. 202(3): 345-54, 2010.

Tekle-Haimanot R, Frommel D, Tadesse T, Verdier M, Abebe M, Denis F. A survey of HTLV-1 and HIVs in Ethiopian leprosy patients. *AIDS*. 5(1): 108-10, 1991.

Verdier M, Denis F, Sangaré A, Barin F, Gershy-Damet G, Rey JL, Soro B, Léonard G, Mounier M, Hugon J. Prevalence of antibody to human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) in populations of Ivory Coast, West Africa. *The Journal of Infectious Diseases*. 160(3): 363-70, 1989.

_____, Denis F, Sangaré A, Léonard G, Sassou-Guesseu E, Gaye A, al-Qubati Y, Rey JL, N'Gaporo I, Doua F, Hugon J. Antibodies to human T lymphotropic virus type 1 in patients with leprosy in tropical areas. *The Journal of Infectious Diseases*. 161(6): 1309-10, 1990.

Voorend CGN, Post EB. A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 7(10): 1-10, 2013.

WHO, World Health Organization. Global leprosy: update on the 2012 situation.

Weekly epidemiological record. 88(35): 365-80, 2013.

XII. ANEXOS

XII.1 FICHA CLÍNICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS
AMBULATÓRIO DE HANSENÍASE
SERVIÇO DE IMUNOLOGIA



AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE E MARCADORES GENÉTICOS EM
HANSENÍASE

FICHA CLÍNICA

A- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1. INICIAIS – RG HUPES: _____
2. DATA DE NASCIMENTO: ____ / ____ / ____
3. IDADE: _____ ANOS
4. GÊNERO: a) Masculino () b) Feminino ()
5. FOTOTIPO (Fitzpatrick): a) I () b) II () c) III () d) IV () e) V () f) VI ()
6. PROFISSÃO: _____
7. TELEFONE: _____
8. COMUNICANTES COM MH: () Sim () Não Quantos? _____

B- DADOS CLÍNICOS

1. MÊS E ANO DE DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE: _____
2. CLASSIFICAÇÃO DA HANSENÍASE: a) I () b) TT () c) BT () d) BB ()
e) BL () f) LL ()
3. SURTO REACIONAL: a) Tipo I () b) Tipo II () c) Não-classificado () d) Não ()
4. BACILOSCOPIA: a) Negativa () b) Positiva () IB= _____
5. AP: _____

6. APRESENTA OUTRAS DOENÇAS CRÔNICAS? () Sim () Não
Quais? _____

7. ENCONTRA-SE EM USO DE MEDICAMENTO? () Sim () Não
Quais? _____

8. COLETA DE SANGUE:

a) Data ____/____/____ PQT: () Sim () Não SR1 () SR2 () sem SR ()
Pred () Talid () ImSup ()

b) Data ____/____/____ PQT: () Sim () Não SR1 () SR2 () sem SR ()
Pred () Talid () ImSup ()

c) Data ____/____/____ PQT: () Sim () Não SR1 () SR2 () sem SR ()
Pred () Talid () ImSup ()

d) Data ____/____/____ PQT: () Sim () Não SR1 () SR2 () sem SR ()
Pred () Talid () ImSup ()

9. PQT () MB () PB DATA INÍCIO: ____/____/____

DATA ALTA: ____/____/____

() ESQUEMA ALTERNATIVO. QUAL? _____

RESPONSÁVEL PELA AVALIAÇÃO: _____

DATA: ____/____/____

XII.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AMBULATÓRIO DE HANSENÍASE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS – UFBA

Rua Augusto Viana, s/n – Canela – CEP 40140.000 – Salvador-BA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAR DO ESTUDO “AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE E MARCADORES GENÉTICOS NA HANSENÍASE”

Investigador Principal: Paulo Roberto Lima Machado, Médico, Ambulatório de Hanseníase, Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – UFBA, Rua João da Botas s/n, Canela, CEP 40.110-160, Salvador-BA

Nome do Paciente: _____

Convite e Objetivo:

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar a associação entre resposta imune e genética com as formas clínicas da hanseníase e estados reacionais. Esta participação implica na sua concordância em submeter-se a uma coleta de amostra de sangue e retirada de um fragmento da lesão de pele (biópsia). Além das informações aqui presentes você pode perguntar tudo sobre o estudo ao seu médico.

Participação Voluntária:

A sua participação no estudo é voluntária e você estará contribuindo para o melhor entendimento da sua doença. Você é livre para recusar a participar do estudo, ou se retirar em qualquer época após o seu início sem afetar ou prejudicar a qualidade e a disponibilidade da assistência médica que lhe será prestada. Você não será diretamente beneficiado com os resultados dos testes realizados na pesquisa, mas poderá solicitá-los a qualquer tempo.

Finalidade do estudo:

Este estudo têm a finalidade de avaliar a influência da resposta imune e genética nas formas clínicas da hanseníase e estados reacionais.

Procedimentos:

Caso concorde em participar do estudo, você doará 40 mililitros de sangue venoso, que será coletado por profissional capacitado para tal, com o auxílio de seringas e agulhas descartáveis. Além disso será feita uma biópsia da lesão de pele após anestesia local, procedimento usado normalmente para o diagnóstico da doença. Com a parte líquida do sangue nós iremos verificar se você tem infecção por germes que causam hepatite (vírus B e C), além do vírus HIV (causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), HTLV e outros vírus que possam modificar a resposta do seu sistema de defesa. O resultado destes exames lhe será fornecido. A outra parte do sangue será usada para estudar sua resposta de defesa contra a bactéria que causa hanseníase e para estudar alguns marcadores genéticos. Você pode solicitar estes resultados.

Confidencialidade:

Qualquer informação obtida durante este estudo será confidencial sendo apenas compartilhada com outros membros da equipe. Os resultados serão divulgados na forma de comunicação científica, não permitindo a identificação individual dos participantes.

Análise dos Riscos e Benefícios:

A retirada de sangue venoso é um procedimento médico de rotina e, em casos raros pode provocar dor leve e sangramento após retirada da agulha. Caso isso aconteça, todos os cuidados serão tomados por profissionais devidamente habilitados. A biópsia de pele é a retirada de pequeno fragmento da lesão de pele, sendo rotina para o diagnóstico de sua doença. Será feita somente após anestesia local por médico do ambulatório de hanseníase, para evitar desconforto ou dor e poderá deixar uma pequena cicatriz.

Retorno dos Benefícios para o Sujeito e para a Sociedade:

Este estudo visa avaliar a existência de interação da resposta imunológica e genética com a Hanseníase. O conhecimento preciso dessa interação poderá resultar no desenvolvimento de novas estratégias no controle da doença e principalmente dos episódios reacionais.

Custos:

Você não terá custos com a participação no estudo e nem receberá pagamento por sua participação.

Esclarecimentos:

Qualquer dúvida que você tenha sobre o que está escrito neste consentimento ou sobre os procedimentos que constam desse projeto de pesquisa, poderá entrar em contato com Dr. Paulo Roberto Lima Machado, coordenador do projeto, médico do Serviço de Imunologia do HUPES-UFBA, João das Botas, s/n – Canela, telefone (71) 3237-7353, ou com Dra Lidia Maria Medeiros Machado, coordenadora do estudo no hospital Dom Rodrigo de Menezes, telefone (71) 8202-4284, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos , na pessoa do Dr. Roberto Badaró, no endereço Rua Augusto Viana S/N – Canela, telefone (071) 3283-8043.

Consentimento:

Se você leu o consentimento livre e esclarecido ou este lhe foi explicado e você concorda em participar voluntariamente deste estudo, favor assinar o nome ou colocar sua impressão digital abaixo. A você será entregue uma cópia deste formulário.

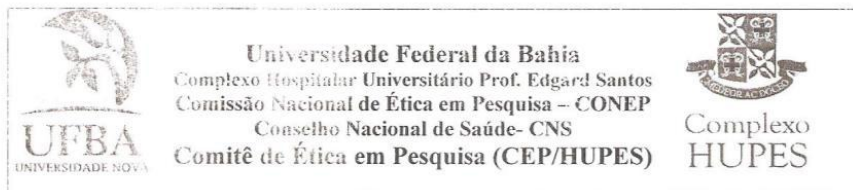
Assinatura ou impressão digital do Participante ou Responsável

Assinatura do Pesquisador

Local: _____ Data _____ / _____ / _____

Hora: _____

XII.3 OFÍCIO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER ADENDO CEP/HUPES N.º 50/2010

O Pesquisador Responsável, **Paulo Roberto Lima Machado**, encaminhou ao Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo HUPES o adendo ao projeto de pesquisa intitulado “**Avaliação da resposta imune e marcadores genéticos na hanseníase**”, que foi protocolado sob nº 50/2010, avaliado e aprovado em parecer datado em 09 de dezembro de 2010.

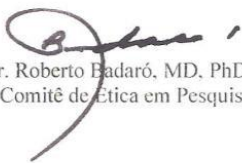
O referido adendo solicita:

- Inserção do Hospital Especializado Dom Rodrigo de Menezes como centro colaborador;
- Atualização do Anexo I- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido modificado de acordo com as recomendações CONEP nº 759/2010.

Protocolo CEP/HUPES – 50/2010

O CEP/HUPES avaliou e aprovou as solicitações do adendo em:

22/03/2012


Prof. Dr. Roberto Badaró, MD, PhD
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa/HUPES

Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/HUPES
Rua Augusto Viana, s/n - Canela - Salvador - Bahia CEP: 40.110-060
Tel.: (71) 3283-8043 FAX: (71) 3283-8141
E-mail: cep.hupes@gmail.com

1

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE E MARCADORES GENÉTICOS NA HANSENÍASE.

Pesquisador Responsável : Paulo Roberto Lima Machado

Data da Versão 16/06/2010

Cadastro 50/10

Data do Parecer 07/10/2010

Grupo e Área Temática I.1 Genética Humana

Objetivos do Projeto

Objetivo 1: Determinar o perfil de citocinas in vitro e identificar quais as células produtoras dessas citocinas em grupos de pacientes com lepra tuberculóide, com lepra lepromatosa, pacientes borderline, em resposta ao antígeno de *M. leprae* em comparação ao grupo controle - indivíduos saudáveis.

Objetivo 2: Identificar mecanismo(s) envolvido na mudança do padrão de resposta imune em pacientes com episódios reacionais, tais como ativação de células T, NK e macrófagos.

Objetivo 3: Avaliar a frequência de monócitos pró-inflamatórios (CD14+CD16+) em pacientes com as formas tuberculóide, lepromatosa e borderline.

Objetivo 4: Verificar se polimorfismos nos genes candidatos IL-10, IL-8, IL-9, IL-13, INF- γ , TNF- α , PARK2/PACRG e ErbB2 estão afetando os níveis de expressão dos genes ou a função da proteína expressa e, se podem influenciar os estados reacionais nos pacientes com hanseníase.

Objetivo 5: Avaliar a expressão gênica global em lesões hanseníicas.

Sumário do Projeto

Este projeto tem como objetivo estudar as alterações imunológicas que ocorrem em pacientes portadores de hanseníase, utilizando as técnicas de determinação de citocinas in situ e em sangue periférico além de estudar através de técnica de biologia molecular estudar os possíveis genes reguladores das citocinas envolvidas nos mecanismos imunopatogênicos da doença. Os pesquisadores farão biópsias e colherão sangue dos pacientes para a realização desse estudo. Esse projeto tem uma equipe de pesquisadores nacionais e com demonstrada experiência no estudo dessa patologia e no domínio das técnicas que vão ser utilizadas. O consentimento informado é claro e expressa a real natureza do estudo e os benefícios e riscos da participação do paciente no estudo. Fica confuso e discordante da folha de rosto o número de pacientes a serem envolvidos no estudo. A folha de rosto diz que irá incluir 250 pacientes e na descrição do projeto soma-se 410 pacientes. Os pesquisadores informam que irão incluir no estudo os seguintes pacientes: 40 pacientes no Grupo 1 (sem reação hanseníica), 20 pacientes no Grupo 2 (com reação tipo 1 ou reação reversa), e 20 pacientes no Grupo 3 (com reação tipo 2 ou eritema nodoso leproso). Para os objetivos 4 e 5 planeja-se incluir 150 pacientes no Grupo 1 (sem reação hanseníica), 50 pacientes no Grupo 2 (com reação tipo 1 ou reação reversa), e 50 pacientes no Grupo 3 (com reação tipo 2 ou eritema nodoso leproso). Farão a coleta de sangue e realizarão biópsias de pele para realização do estudo.

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não

Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 410 Na Instituição
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Adequado
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	não informado
Data de término prevista	2 anos
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Não
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

Parecer:

Projeto Aprovado

Informações ao pesquisador

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

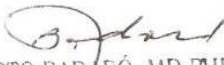
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

• O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Para projetos do Grupo 1 do fluxograma acrescentar:

Seu projeto (Registro 50/10 Grupo I Área temática especial GENÉTICA HUMANA) está sendo encaminhado a CONEP e só poderá ser iniciado após parecer aprovatório desta.


ROBERTO BADARÓ, MD PHD
Coordenador CEP
CHUPES

RELATÓRIOS PARCIAIS : 16 04 2011
16 10 2011
16 04 2012

RELATÓRIO FINAL : setembro 2012

XII.4. FICHA DE AVALIAÇÃO SIMPLIFICADA DAS FUNÇÕES NEURAIS E COMPLICAÇÕES



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS
AMBULATÓRIO DE HANSENÍASE
SERVIÇO DE IMUNOLOGIA



AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE E MARCADORES GENÉTICOS EM HANSENÍASE

GRAU DE INCAPACIDADE FUNCIONAL

Nome _____ Data Nasc. ____/____/____
 Ocupação: _____ Sexo: M F
 Município _____ Unidade Federada _____
 Classificação Operacional PB B I 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 e/ força (mm)						
Fecha olhos e/ 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): Seute ✓ Não sente X ou Mono-filamentos: seguir cores

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

MEMBROS INFERIORES	1ª	/	/	2ª	/	/	3ª	/	/
Queixa principal									
Palpação de nervos	D		E	D		E	D		E
Fibular									
Tibial									

Legenda: N = normal E = espessado D = dor

Avaliação da Força		1ª	/	/	2ª	/	/	3ª	/	/
		D		E	D		E	D		E
Elevar o hálux Extensão de hálux (nervo fibular)										
Elevar o pé Dorsiflexão de pé (nervo fibular)										

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 Mono-filamentos: seguir cores

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

CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE

Classificação do Grau de Incapacidade e Soma de Olhos Mão e Pés OMP (escore)

DATA DA AVALIAÇÃO	Grau de Incapacidade	OLHOS		MÃOS		PÉS		Maior Grau	Total OMP	ASSINATURA
		D	E	D	E	D	E			
1ª ___/___/___	Grau									
	Soma OMP									
2ª ___/___/___	Grau									
	Soma OMP									
3ª ___/___/___	Grau									
	Soma OMP									

0 = para grau 0 1= para grau 1 2= para grau 2

LEGENDA PARA PREENCHIMENTO DO GRAU DE INCAPACIDADES

GRAU	CARACTERÍSTICAS
0	Nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à Hanseníase.
1	Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos. Diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e /ou pés. (não sente 2g ou toque da caneta)
2	Olhos: lagofalmo e/ou ectrópio; triquias; opacidade cornea central; acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6m. Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garras; reabsorção; mão caída. Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; coarctura do tornozelo.

MONOFILAMENTOS

COR	Gramas
Verde	0,05
Azul	0,2
Lilás	2,0
Vermelho Fechado	4,0
Vermelho Cruzado	10,0
Vermelho Aberto	300,0
Preto	Sem Resposta

