



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**LEONOR DAS NEVES MACIEL DA SILVA**

***DOENÇA DE HANSEN - UMA REVISÃO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA MARIA INÊS SAMPAIO DANTAS COUTINHO

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA MARTINS GONÇALO

ABRIL/2023

## ***DOENÇA DE HANSEN - UMA REVISÃO***

Leonor das Neves Maciel da Silva<sup>1</sup>

Maria Margarida Martins Gonçalo<sup>1,2</sup>

Maria Inês Sampaio Dantas Coutinho<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>2</sup>Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Morada institucional:

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Serviço de Dermatologia e Venereologia.  
Praceta Professor Mota Pinto - 3000-075 Coimbra

Endereço de correio eletrónico: [inesdantascoutinho@gmail.com](mailto:inesdantascoutinho@gmail.com)

## Índice

<b>Índice de figuras e tabelas</b> .....	3
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	4
<b>Resumo</b> .....	6
<b>Abstract</b> .....	7
<b>Introdução</b> .....	8
<b>Metodologia</b> .....	9
<b>Discussão</b> .....	10
<b>1. Contextualização histórica</b> .....	10
<b>2. Epidemiologia</b> .....	11
<b>3. Transmissão e fatores de risco</b> .....	11
<b>4. Classificação</b> .....	11
<b>5. Clínica</b> .....	12
<b>6. Imunologia</b> .....	14
<b>7. Reações imunológicas</b> .....	15
<b>8. Diagnóstico</b> .....	17
<b>9. Terapêutica</b> .....	19
<b>10. Terapêutica das reações</b> .....	20
<b>11. Follow-up</b> .....	21
<b>12. Recorrência</b> .....	21
<b>13. Prevenção e vacinação</b> .....	21
<b>Conclusão</b> .....	23
<b>Tabelas</b> .....	25
<b>Agradecimentos</b> .....	27
<b>Referências</b> .....	28

## **Índice de figuras e tabelas**

### **Tabelas**

TABELA 1 - Classificação da Lepra proposta pela OMS e Ridley e Jopling

TABELA 2 - Regimes de tratamento recomendados pela OMS

TABELA 3 – Regimes de tratamento recomendados pela OMS na presença de resistências aos antibióticos de primeira linha

## **Lista de abreviaturas**

**AINE; AINEs** – Anti-inflamatório não esteróide; Anti-inflamatórios não esteróides

**BB** – Lepra borderline borderline

**BCG** – Bacilo Calmette–Guérin

**BL** – Lepra borderline lepromatosa

**BT** – Lepra borderline tuberculóide

**DDS** – diaminodifenil sulfona; dapsona

**DH** – Doença de Hansen

**ENL** – Eritema nodoso lepromatoso

**IFN- $\gamma$**  – Interferão  $\gamma$

**IL** – Interleucina

**LL** – Lepra lepromatosa

**LP** – Fenómeno de Lúcio

**MB** – Lepra multibacilar

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**PB** – Lepra paucibacilar

**PCR** – Polymerase chain reaction

**PGL-1** – Glicolípídeo-fenólico-1

**PNL** – Lepra neural pura

**RR** – Reação reversa

**SDR** – Single-dose rifampicin; dose única de rifampicina

**T1R** – Reação tipo 1

**T2R** – Reação tipo 2

**Th** – T helper

**TLR** – Recetor Toll-like

**TNF** – Fator de necrose tumoral

**Treg** – Linfócitos T reguladores

**TT** – Lepra tuberculóide

## **Resumo**

A doença de Hansen, ou Lepra, é uma doença infecciosa crónica, que afeta principalmente a pele, os nervos e as mucosas. Pode classificar-se em lepra tuberculóide (TT), lepra borderline tuberculóide (BT), lepra borderline borderline (BB), lepra borderline lepromatosa (BL) e lepra lepromatosa (LL), segundo Ridley e Jopling, ou em lepra multibacilar (MB) e lepra paucibacilar (PB) segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Clinicamente manifesta-se por lesões cutâneas hipopigmentadas com ou sem alterações da sensibilidade tátil, térmica e álgica, consoante a evolução e o tipo de lepra de cada doente. O diagnóstico é feito com base na presença de 3 sinais cardinais, sendo eles: presença de lesão hipopigmentada ou eritematosa com perda sensitiva definitiva, aumento de nervo periférico com perda sensitiva e/ou déficit motor dos músculos inervados por esse nervo e esfregaço cutâneo ácido-resistente positivo ou bacilos observados em esfregaço cutâneo ou biópsia, havendo disponíveis testes laboratoriais e histológicos úteis quando há dúvidas no diagnóstico. O tratamento desta patologia é feito, essencialmente, com terapêutica combinada, preconizada pela OMS, variando a duração do tratamento consoante o tipo de lepra do doente. Na ausência de tratamento, os doentes podem sofrer sequelas permanentes, devido a danos neurais. Embora a lepra já não seja considerada um problema de saúde pública pela OMS, ainda são reportados casos anualmente em mais de 120 países e pode haver importação de novos casos por viajantes vindos de zonas endémicas. Assim, este trabalho faz uma revisão da literatura existente sobre esta patologia, fazendo uma contextualização histórica e abordando temas desde a epidemiologia até ao tratamento e prevenção.

### **Palavras-chave:**

Doença de Hansen; Lepra; *Mycobacterium leprae*; clínica; técnicas de diagnóstico.

## **Abstract**

Hansen's disease, or Leprosy, is a chronic infectious disease, that affects mostly the skin, nerves, and mucous membranes. It can be classified into tuberculoid leprosy (TT), borderline tuberculoid leprosy (BT), borderline borderline leprosy (BB), borderline lepromatous leprosy (BL) and lepromatous leprosy (LL), according to Ridley and Jopling, or into multibacillary leprosy (MB) or paucibacillary leprosy (PB) according to the World Health Organization (WHO). Clinically it manifests by hypopigmented skin lesions with or without a decreased tactile, thermal and pain sensitivity, according to the evolution and leprosy type of each patient. The diagnosis is based on the presence of 3 cardinal signs, which are: presence of hypopigmented or erythematous lesion with permanent sensitivity loss, peripheral nerve enlargement with sensitivity loss and/or motor deficit of the muscles innervated by that nerve and positive acid-fast skin smear, or bacilli seen on skin smear or biopsy, and there are useful laboratory and histological tests available when there are diagnostic doubts. The treatment of this disease is based on multi-drug therapy, established by WHO, with different durations of treatment according to the type of leprosy of the patient. In the absence of treatment, patients might suffer permanent damage, due to neural impairment. Although leprosy is no longer considered a public health issue by WHO, cases are still reported annually in more than 120 countries and new cases may be imported by travelers from endemic areas. Thus, this work reviews the existing literature on this disease, including historical context and addressing topics from epidemiology to treatment and prevention.

## **Keywords:**

Hansen's disease; Leprosy; *Mycobacterium leprae*; clinic; diagnostic techniques.



## Introdução

A doença de Hansen (DH), ou Lepra, é uma doença crônica infecciosa e contagiosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo intracelular obrigatório, que afeta principalmente a pele, nervos e membranas mucosas, particularmente do trato respiratório superior.(1,2) Esta patologia deve o seu nome ao cientista norueguês, Gerhard-Henrik Armauer Hansen, que descobriu o *Mycobacterium leprae* em 1873.(3)

Apesar da Organização Mundial da Saúde (OMS) ter declarado, em 2000, que a doença de Hansen já não se apresentava como um problema de saúde pública, hoje, ainda permanece uma doença endêmica, em mais de 140 países no mundo,(4) principalmente em países tropicais não desenvolvidos e em desenvolvimento,(5) podendo ser importada para áreas não endêmicas por viajantes.(4) De 2013 a 2015, segundo a OMS, foram reportados entre 200.000 e 250.000 novos casos anualmente, indicando que a doença continua a progredir.(6,7)

Os humanos são os principais portadores da infecção por *M. Leprae*, com a exceção dos Estados Unidos em que os dasipodídeos, popularmente conhecidos como armadilhos, são reservatórios zoonóticos.(4) Embora ainda não se compreenda completamente o exato mecanismo de transmissão do *M. Leprae*, o contato prolongado com pessoas infetadas e a sobrepopulação são fatores de risco conhecidos.(6)

A lepra pode ser classificada de duas formas, com base na clínica e estado imunológico do doente. Classifica-se em lepra tuberculóide (TT), lepra borderline tuberculóide (BT), lepra borderline borderline (BB), lepra borderline lepromatosa (BL) e lepra lepromatosa (LL), segundo Ridley e Jopling ou em lepra multibacilar (MB) e lepra paucibacilar (PB), segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).(5,6)

Apesar dos numerosos esforços por parte da OMS, a doença de Hansen continua a ser um problema de saúde pública. Assim, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura referente à doença de Hansen, a sua apresentação clínica e métodos de diagnóstico, bem como a terapêutica preconizada, alternativas em casos de resistência à terapêutica, reações lepróticas associadas e prevenção.

## **Metodologia**

Para este trabalho, foi consultada a base de dados PubMed. Foi utilizada a equação de pesquisa:

“Hansen's disease OR leprosy”.

Numa fase mais avançada do trabalho, para expandir os resultados da pesquisa, foi utilizada a equação de pesquisa:

“Hansen's disease OR leprosy OR mycobacterium leprae”

Foram privilegiados artigos publicados entre 2000 e 2022, nos idiomas de inglês, português e espanhol. Foram também consultados artigos incluídos nas referências dos artigos resultantes das equações de pesquisa supramencionadas, que se mostraram relevantes para a elaboração deste trabalho.

## Discussão

### 1. Contextualização histórica

Desde há mais de um milénio que a DH atormenta as populações, sendo os doentes alvo de estigmas e evicção por parte da sociedade.

A descoberta do seu agente etiológico, *Mycobacterium leprae*, por Hansen em 1873, levou a um interesse crescente na patologia e suas manifestações e história.(3,8) Embora a data da primeira infeção, origem geográfica e padrão de transmissão inicial desta doença ainda sejam objeto de estudo, as primeiras referências textuais são encontradas em textos proto-históricos, incluindo o papiro egípcio Ebers datado de 1550 a.C.. Contudo, a primeira evidência cientificamente aceite encontra-se em textos asiáticos, datados a 600 a.C., os quais localizam esta patologia na China, Índia e Egito.(8,9)

Acredita-se que a DH se tenha disseminado para a região mediterrânica, através dos soldados gregos de Alexandre, o Grande, ao regressar da Índia, no entanto esta hipótese tem vindo a ser questionada, com base em dados epidemiológicos obtidos através de tipagem molecular.(10)

Inicialmente a DH era associada a um baixo nível socioeconómico e más condições de higiene, mas a partir do século XI isso deixou-se de verificar. Durante vários séculos, as pessoas infetadas com DH eram isoladas em prisões e mosteiros, que funcionavam como colónias, para prevenir a propagação da doença. Após melhor compreensão da doença e dos seus mecanismos de transmissão, estas colónias deixaram de ser necessárias e foram transformadas em hospitais, o que foi um grande contributo para a melhoria da saúde pública.(11)

Em Portugal, as colónias de Lepra são anteriores à fundação da nacionalidade. Estima-se que no primeiro século da independência de Portugal existissem pouco mais de 70 colónias de isolamento, numa proporção de 1 colónia para cada 15.000 habitantes. Em 1934, Bissaya Barreto, apresentou um projeto político para uma medicina social, em que defendia que o médico devia pensar no valor social dos doentes com Lepra e proceder como educador, assistindo-os física, intelectual e moralmente, dando também início a uma campanha intitulada “Pelos Leprosos, Contra a Lepra”. Em 1947, foi inaugurado o Hospital-Colónia da Tocha, em Cantanhede, com uma lotação para 1000 doentes com DH, seguindo o modelo de Bissaya Barreto, em que os doentes tinham formação profissional, alfabetização e aprendizagem de hábitos de higiene, para permitir uma melhor reinserção social aquando da alta hospitalar definitiva.(12,13)

## **2. Epidemiologia**

Em 1991, a OMS propôs uma estratégia de eliminação da DH, sendo “eliminação” definida como uma prevalência inferior a 1 caso por cada 10.000 habitantes, globalmente. Com esta taxa de prevalência, acreditava-se que a transmissão iria diminuir e a doença naturalmente desaparecer.(1) Entre 1990 e 2000, verificou-se uma diminuição da prevalência, o que pode ser explicado pela introdução da terapia combinada como primeira linha, pela OMS em 1981, resultando num encurtamento do período de tratamento e conseqüentemente uma diminuição da prevalência sem alteração na incidência.(3) Em 2000, além de uma diminuição da prevalência, verificou-se uma menor detecção de novos casos e, portanto, uma redução da sua incidência. Foi assim, atingida a meta de uma prevalência inferior a 1 caso por cada 10.000 habitantes, e a OMS declarou a eliminação da DH como problema de saúde pública a nível global. (3,4) Desde 2006 porém, observou-se um menor ritmo de diminuição da incidência, e nos últimos anos, globalmente, são reportados entre 200.000 a 250.000 novos casos por ano.(6,7,10) O número de doentes sob tratamento, no final de 2019, era 202.256, com uma taxa de prevalência de 22,9 por 1 milhão de pessoas, das quais 14.893 eram crianças com menos de 14 anos.(5) Dos 127 países que reportaram casos em 2020, a Índia, o Brasil e a Indonésia foram aqueles que reportaram o maior número de casos.(5)

## **3. Transmissão e fatores de risco**

Embora a transmissão da DH ainda não seja completamente compreendida, sabe-se que o contacto próximo com indivíduos infetados é um fator de risco para a contração da doença através de aerossóis contaminados e, possivelmente, através de contacto pele-a-pele.(14) Outros fatores de risco têm vindo a ser sugeridos, tal como o tipo de DH do doente, a idade, o sexo e a relação genética e distância física do contacto com o doente.(15) Por motivos de otimização do tratamento, a DH foi dividida em DH multibacilar (MB) e DH paucibacilar (PB) e vários estudos demonstram que a DH MB apresenta maior risco de transmissão em comparação com a DH PB.(16–18) Em relação à idade, foi observada uma distribuição bimodal, com risco acrescido entre os 5 e 20 anos e um aumento gradual após os 30 anos, independentemente do sexo.(15) Os fatores de risco envolvidos em maior risco de desenvolver deficiências físicas incluem sexo masculino, DH MB e a presença de reações imunológicas.(4)

## **4. Classificação**

A Lepra pode ser classificada de duas formas (Tabela 1). O sistema de classificação de Ridley e Jopling, introduzido em 1966, define 5 apresentações da lepra com base na clínica e resposta imunológica do doente, nomeadamente lepra tuberculóide (TT), lepra borderline tuberculóide (BT), lepra borderline borderline (BB), lepra borderline lepromatosa (BL) e lepra

lepromatosa (LL).(5,6) A maioria dos doentes está incluída nas categorias borderline (BT, BL e BB), apresentando alguma resposta imune, múltiplas lesões e instabilidade da imunidade. Os doentes com uma resposta de imunidade celular forte, com poucas lesões e níveis baixos ou indetectáveis de *Mycobacterium leprae* são classificados como formas tuberculóides (TT), enquanto os doentes sem resposta imune ao *Mycobacterium leprae*, com múltiplas lesões e elevados números de bacilos de *M. Leprae* são classificados como tendo formas lepromatosas (LL).(4,5,19) A lepra indeterminada (IL) é o termo usado para os doentes numa fase inicial da doença, que ainda não desenvolveram uma resposta imune mediada por células, podendo ainda progredir para formas tuberculóides ou lepromatosas.(4,20) Recentemente, a OMS adotou uma nova classificação de forma a facilitar a decisão terapêutica, dividindo a lepra em lepra paucibacilar, quando há a presença de 1 a 5 lesões cutâneas e/ou atingimento de um nervo, e em lepra multibacilar, quando há a presença de mais que 5 lesões cutâneas ou atingimento de vários nervos.(10)

## 5. Clínica

A infecção por *M. Leprae* manifesta-se por uma a inflamação granulomatosa crónica da pele, nervos periféricos e outros tecidos, como o sistema reticulo-endotelial, o sistema musculoesquelético, membranas mucosas, olhos, testículos e glândulas adrenais.(19,21) Os sintomas, geralmente, ocorrem 3 a 5 anos após a infecção inicial pelo agente e normalmente os doentes dirigem-se, numa primeira instância, aos cuidados de saúde por apresentarem lesões hipopigmentadas, que podem ou não cursar com diminuição da sensibilidade tátil, térmica ou algica e que não apresentam cura num período de semanas a meses. No entanto podem também queixar-se de parestesias, fraqueza muscular, problemas oculares, rash cutâneo, rigidez cutânea ou sinais sistémicos, como febre ou perda ponderal.(20,22)

No geral, os doentes com lepra TT, por terem uma resposta imune forte contra *M. Leprae*, têm menos manifestações clínicas, com a presença de uma ou duas máculas ou pápulas hipopigmentadas, com limites bem definidos, bordos elevados e eritematosos e centro atrófico, podem também apresentar perda da sensibilidade tátil, térmica e algica e aumento da espessura dos nervos. Normalmente esta forma associa-se a anidrose e perda de estruturas anexiais e pode curar espontaneamente, se o indivíduo for imunocompetente.(4,20,22) Os doentes com lepra BT apresentam lesões semelhantes às dos doentes com lepra TT mas de menor dimensão e mais numerosas, com aumento da espessura dos nervos menos significativo.(22) Os doentes com BB apresentam elevado número de placas descamativas eritematosas, com bordos de limites mal definidos externamente e bem definidos internamente, que apresentam uma distribuição corporal assimétrica, e com perda de sensibilidade moderada, podendo apresentar uma adenopatia regional.(22) Nos doentes com lepra BL existem várias lesões na forma de máculas, pápulas,

placas ou nódulos que podem ou não apresentar anestesia.(22) Na LL os doentes apresentam inicialmente máculas hipopigmentadas distribuídas de forma difusa e assimétrica, podendo confluir, e apresentam também alopecia, principalmente das pestanas e sobrancelhas (madarose). À medida que a doença progride, o envolvimento neural leva ao surgimento de áreas anestésicas e perda de força nos membros, com complicações posteriores de necrose assética, lepromas e desfiguramento de várias áreas, incluindo a face.(20,22–24) Na ausência de tratamento a tendência é para as lesões evoluírem e as lesões cutâneas se tornarem cada vez mais infiltrativas, com aumento do eritema e acentuação das pregas cutâneas, dando o aspecto de fácies leonina, característica da lepra.(21,23)

No geral, todas as formas da doença podem persistir, regredir para outras formas menos graves, ou avançar para formas mais graves, com a exceção da LL, que não regride para formas menos severas da doença, podendo mesmo atingir múltiplos sistemas de órgãos, como os rins e os testículos.(4,20,22,25)

Na ausência de tratamento ou se tratamento implementado tardiamente, os doentes sofrem sequelas permanentes e frequentemente deformidades físicas progressivas, na sequência de danos nos nervos.(26)

Os nervos periféricos e cutâneos são frequentemente atingidos por *M. leprae*. As consequências deste atingimento vão depender dos nervos afetados, da resposta imune do indivíduo e do tipo de lepra e reações associadas.(21) A inflamação granulomatosa dos nervos periféricos causa aumento da sua espessura, tornando-se palpáveis, com ou sem dor, e com consequente perda da função sensorial, motora e autonômica do nervo afetado.(23) Os nervos mais comumente afetados são o nervo tibial posterior, o nervo ulnar, o nervo mediano, o nervo radial, o nervo poplíteo lateral e os nervos faciais.(23) A presença de lesões cutâneas sobre um tronco nervoso principal representa risco acrescido para a afeção desse nervo. Em contrapartida, na Lepra Neural Pura (PNL) há afeção de nervos periféricos, de forma assimétrica, na ausência de lesões cutâneas, podendo ocorrer em qualquer tipo de lepra.(20,23) O dano de fibras autonômicas resulta em cianose, xerose cutânea e hipohidrose ou anidrose das regiões dos nervos afetados.(21,23) O sistema músculo-esquelético é afetado em cerca de 95% dos casos.(20) Quando a função motora está afetada, pode ocorrer parésia ou paralisia e atrofia muscular.(21) Infecções secundárias a trauma devido ao dano neural sensitivo, podem resultar em úlceras, deformidades, fraturas, perda de tecidos, como osso e cartilagem e, finalmente, podem resultar em auto-amputação de dedos das mãos e dos pés e colapso nasal.(7,20)

A mucosa nasal é frequentemente envolvida na LL, afetando cerca de 95% dos doentes, e é normalmente a porta de entrada do *M. leprae*.(4,27) As manifestações mais comuns são

obstrução nasal e epistáxis. A infiltração das estruturas nasais pode ter como consequência nariz em sela, devido a perfuração septal e destruição da espinha nasal anterior.(4,23) O envolvimento da mucosa oral ocorre em 19 a 60% dos doentes, com envolvimento mais frequente também na forma LL,(4,28) e pode ocorrer por disseminação hematogénica ou linfática do *M. leprae* ou ser secundária a lesões nasais por contiguidade. Normalmente, são lesões não específicas e assintomáticas,(28) contudo podem também apresentar-se como máculas eritematosas, pápulas ou nódulos que eventualmente ulceram.(4) O palato duro é a área mais comumente afetada, podendo apresentar várias lesões, e na doença avançada pode haver ulceração e perfuração, levando a comunicação entre a cavidade oral e a cavidade nasal, a língua pode também ser infiltrada e apresentar ulceração e fissuras profundas.(23,28)

Embora, de acordo com a literatura, haja uma flutuação na prevalência do envolvimento ocular nos doentes com lepra, estima-se que após a introdução da terapia combinada a maior percentagem reportada foi de 66%.(26) As complicações mais frequentes são a incapacidade de oclusão da fenda palpebral (lagofalmo), consequente queratite de exposição, diminuição da sensibilidade da córnea, cataratas e atrofia da íris. Estas complicações podem resultar de dano direto dos nervos oculares, mais comumente resultando de afeção do nervo facial, e/ou de invasão bacilar da câmara anterior do olho, sendo mais comuns nos doentes com BL e LL.(4,26,29) A prevalência de cegueira como consequência da lepra é de cerca de 5%.(4,23)

O envolvimento de outros sistemas ocorre normalmente na LL, como consequência da infiltração bacilar de estruturas e órgãos. Atrofia testicular resulta da infiltração e de orquite aguda do eritema nodoso lepromatoso.(23) Pode também ocorrer lesão renal devido à deposição de imunocomplexos formados na presença de eritema nodoso lepromatoso.(25)

## **6. Imunologia**

Uma grande variedade das manifestações clínicas e histopatológicas da lepra ocorrem devido à capacidade do hospedeiro de desenvolver diferentes níveis de resposta celular imune contra o *M. Leprae*. O ponto focal da resposta imune são os granulomas, que são coleções organizadas de linfócitos e macrófagos.(30,31)

A resposta imune pode dividir-se em inata e adquirida. A primeira interação entre o *M. Leprae* e o hospedeiro é mediada pelos recetores das células deste, os PRR (*Receptores de Reconhecimento de Padrões*), que reconhecem padrões moleculares das micobactérias.(32) Exemplos destes recetores são os recetores Toll-like (TLRs), que são essenciais para o reconhecimento de agentes patogénicos pelos macrófagos e pelas células dendríticas, durante a resposta da imunidade inata.(32,33) A ativação dos monócitos através dos TLRs induz uma rápida diferenciação destes em macrófagos e células dendríticas,(34) sendo as

células dendríticas responsáveis pela ativação de linfócitos T através da secreção de interleucina (IL)-12. Este processo pode levar à expansão e diferenciação de citocinas T helper (Th) 1.(32) O fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), produzido por monócitos e macrófagos, é a citocina envolvida na ativação celular e formação de granulomas, estando também relacionada com a destruição tecidual associada às reações imunes da lepra, assim como a citocina IL-1.(30,32,35)

A resposta imune adquirida caracteriza-se pelo reconhecimento de antígenos específicos, através de receptores presentes nas membranas dos linfócitos T e B. Esta pode ser categorizada em resposta celular, tipo 1, e em resposta humoral, tipo 2, e é induzida pelos linfócitos CD4+ (linfócitos T helper). O predomínio de resposta imune celular, em que há maioritariamente citocinas Th1, ou resposta imune humoral, em que há predomínio de citocinas Th2, influencia a evolução da lepra e as características clínicas observadas nos doentes portadores de lepra tuberculóide e lepra lepromatosa.(32)

Na lepra tuberculóide os doentes são capazes de restringir o crescimento do *M. Leprae*, há formação de granulomas, com a presença de macrófagos diferenciados, células epitelióides e células gigantes.(29) As suas lesões cutâneas são caracterizadas por uma predominância de linfócitos T CD4+ e citocinas Th1, incluindo IL-2, IL-15, interferão- $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) e TNF- $\alpha$ .(31,36,37) A IL-2 induz a proliferação de linfócitos T e o IFN- $\gamma$  induz a ativação de macrófagos e linfotóxina- $\alpha$ , um marcador de linfócitos T citotóxicos (CTL), o que gera uma resposta celular imune intensa.(31)

No polo oposto, na lepra lepromatosa, os doentes são incapazes de conter a infeção e há pobre formação de granulomas, com uma epiderme mais aplanada.(29) As suas lesões são caracterizadas pela predominância de linfócitos T CD8+, numa proporção CD4:CD8 de 1:2, e citocinas Th2, como a IL-4, IL-5 e a IL-10, e ainda pela ativação de linfócitos T reguladores (Treg).(29,31,36,37) Tem-se descrito que a IL-4 diminui a expressão dos TLR2 nos monócitos e que a IL-10 suprime a produção de IL-12, o que está associado a esta predominância de linfócitos CD8+.(32)

Nos granulomas tuberculóides verificou-se que os linfócitos T CD4+ distribuem-se difusamente em proximidade estreita com os macrófagos, contrastando com os linfócitos T CD8+ que apenas foram encontrados na zona do manto, na periferia do granuloma.(31,32)

## **7. Reações imunológicas**

As reações imunológicas da lepra resultam de uma mudança no equilíbrio imunológico entre o hospedeiro e o *M. Leprae*, representando uma exacerbação do processo inflamatório, que afeta principalmente a pele e os nervos e é a principal causa de morbidade e perda



permanente de funções sensitiva, motora e autonómica.(30,36) Podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento e manifestar-se a nível local ou sistémico.(30,32) Algumas condições predisponentes para o aparecimento de reações da lepra são quimioterapia, gravidez, infeções e stress físico e emocional.(22) Vários autores, como o Ridley, o Jopling e o Sehgal, descreveram estas reações como alterações das lesões existentes, na forma de eritema, hiperalgisia, edema, ulceração ou extensão da lesão, aparecimento de novas lesões, aumento do alargamento e/ou sensibilidade dos nervos e aparecimento de sintomas constitucionais, como mal-estar, febre, dor dos nervos, dor óssea, conjuntivite, dactilite dolorosa, linfadenopatias sensíveis e epidídimo-orquite.(38)

As reações da Lepra ocorrem em cerca de 30 a 50% de todos os doentes e podem ser divididas em dois tipos: reação tipo 1 (T1R), que ocorre maioritariamente em doentes borderline instáveis (BT, BB, BL) e reação tipo 2 (T2R) ou eritema nodoso lepromatoso (ENL), que ocorre mais em doentes BL e LL.(29,32,36,39,40)

A T1R corresponde a uma reação de hipersensibilidade tipo IV, na classificação de Gell e Coombs, e é a reação mais comum, ocorrendo em cerca de 30% dos doentes borderline (BT, BB, BL).(24,30,36,41) Caracteriza-se por uma alternância na imunidade celular: estando aumentada denomina-se reação reversa (RR) ou reação upgrading, ocorrendo uma transição para o polo tuberculóide; estando diminuída chama-se reação de downgrading, em que há degeneração para o polo lepromatoso.(41,42) Apresenta-se como uma inflamação aguda das lesões cutâneas, nervos ou ambos.(23) As lesões cutâneas existentes apresentam-se com edema, eritema e eventual ulceração, pode haver formação de novas lesões e neurite aguda, que pode levar a défice sensitivo ou motor permanente se não for tratada adequadamente, associadamente há edema das mãos, pés e face.(23,24,29) Embora sintomas sistémicos sejam raros, pode haver febre alta e em casos mais graves, envolvimento articular e hepático.(2,29,41) A presença de um infiltrado inflamatório com predominância de linfócitos CD4+, macrófagos diferenciados e espessamento da epiderme foi observada na T1R.(24,29,36) A T1R ocorre maioritariamente entre os 6 e os 12 meses após o início do tratamento da lepra e em 95% dos casos ocorre até 2 anos após o início do tratamento.(41,43)

O ENL é uma reação de hipersensibilidade tipo III, segundo a classificação de Gell e Coombs, em que há uma deposição de imunocomplexos anticorpo-antígeno em todo o tipo de tecidos, manifestando-se por uma reação multiorgânica, que ocorre em 20% dos doentes com LL e em 10% dos doentes com BL e é tão mais frequente quanto maior a infiltração cutânea e o índice bacteriano do doente.(2,5,23,24,30,43) Está associado a níveis elevados de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , que contribuem para o dano tecidual e para os sintomas do ENL.(23,29,30) Clinicamente caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas ou nódulos subcutâneos

eritematosos e dolorosos, distribuídos de forma simétrica sobre pele normal, que podem ulcerar ou levar a paniculite.(5,24,29,30) Há concomitantemente sintomas sistêmicos, como febre, mal-estar, adenopatias, anorexia, perda de peso, artralguas e edema, podendo afetar todos os órgãos e causar linfadenite, uveíte, iridociclite, neurite, dactilite, orquite, artrite e hepatite.(2,24,29)

Recentemente tem-se descrito uma reação de tipo 3, conhecida como Fenómeno de Lúcio (LP), que apresenta elevada morbidade e mortalidade, ocorrendo principalmente em doentes com ascendência mexicana ou porto riquenha com LL de longa duração não tratada, sendo rara no resto do mundo.(40,41,44) O LP é caracterizado por placas dolorosas, violáceas e bolhas que podem ulcerar e necrosar e que após tratamento deixam cicatrizes atróficas.(6,20,23,41,44) As lesões aparecem inicialmente nos pés, evoluindo de formas ascendente, com atingimento das pernas, coxas, braços, tronco e finalmente da face.(42) O mecanismo deste fenômeno é uma vasculite extensa com proliferação endotelial e trombose dos pequenos vasos, o que se manifesta clinicamente por hemorragias, tromboses e enfartes cutâneos.(6,41) O LP está associado a sintomas sistêmicos severos, incluindo febre, linfadenopatias, hepatoesplenomegália, anemia e envolvimento do trato respiratório superior resultando em epistáxis e perfuração do septo nasal.(6,23) A duração deste fenômeno é de, aproximadamente, 15 dias e, se não tratados de imediato, os doentes podem morrer por sobreinfecção e sépsis.(5,42)

Para além do agravamento das lesões nervosas, as reações normalmente requerem prolongamento do tratamento com corticoesteróides e/ou talidomida.(36,43,45)

## **8. Diagnóstico**

A grande dificuldade no diagnóstico da lepra, especialmente em países em que esta não é comum, é não se considerar a lepra como hipótese de diagnóstico.(46) O diagnóstico é clínico e é importante colher uma história clínica detalhada, incluindo viagens recentes ou residência em países onde a lepra é endêmica.(4)

Em 1997, o Comité de Especialistas da Lepra da OMS estabeleceu que um caso de Lepra era definido como um indivíduo que não tivesse completado qualquer curso de tratamento e apresentasse pelo menos um dos seguintes sinais cardinais:

- Lesão hipopigmentada ou eritematosa com perda sensitiva definitiva;
- Aumento da dimensão de um nervo periférico com perda sensitiva e/ou déficit motor dos músculos inervados por esse nervo;
- Esfregaço cutâneo ácido-resistente positivo ou bacilos observados em esfregaço cutâneo ou biópsia.

Quando os três sinais estão presentes, a especificidade diagnóstica chega a 95-97%.(4,5,47) Contudo a especificidade diagnóstica é mais reduzida na lepra MB, pois as lesões podem ser menos distintivas ou anestésicas. Consequentemente, lesões maculares anestésicas como único critério de diagnóstico em doentes com lepra MB resultaram em até 30% de doentes não diagnosticados.(47) Na PNL o diagnóstico é mais difícil pois há ausência de lesões cutâneas e de bacilos ácido-resistentes nos esfregaços cutâneos.(48)

Não há nenhum teste laboratorial que isoladamente estabeleça o diagnóstico da lepra, mas podem ser necessários, especialmente nos casos de lepra indeterminada e MB, em que as lesões podem apresentar sensibilidade normal, nos casos de PNL e no diagnóstico diferencial entre reação e recorrência.(1,46) Os exames complementares de diagnóstico disponíveis são: microscopia de esfregaço cutâneo, biópsia cutânea com histopatologia, serologia anti-PGL-1 (glicolípido-fenólico-1) e teste PCR (*polymerase chain reaction*). (1) Nos casos de PNL uma biópsia de nervo é confirmatória e eletromiografia, ecografia ou ressonância magnética também podem ser úteis.(1,47) Detalham-se abaixo alguns dos testes adotados e os tipos de lepra para os quais são mais adequados:

- Microscopia de esfregaço cutâneo – sabe-se que o *M. Leprae* se multiplica mais facilmente nas áreas corporais mais frias. Assim, deve-se dirigir a procura de bacilos às sobancelhas, queixo, lóbulos das orelhas, face externa dos dedos, cotovelos, joelhos e mucosa nasal, especialmente, se nessas áreas houver a presença de lesões ativas ou lesões com alterações da sensibilidade.(5,46) Em alguns casos de lepra MB em estados pouco avançados, o esfregaço cutâneo pode ser a única prova conclusiva de doença.(4)
- Biópsias cutâneas e exame histopatológico – biópsias cutâneas são recolhidas das margens das lesões mais recentes e ativas ou das zonas anestésicas (no caso da PNL em que não há lesões ativas), e recolhe-se toda a espessura da derme e pelo menos uma parte de gordura subcutânea.(49) As amostras são posteriormente coradas com hematoxilina-eosina e coloração pelo método de Fite-Faraco e examinadas quanto ao tipo, extensão e características do infiltrado, assim como quanto à presença de bacilos ácido-resistentes.(4) A especificidade da biópsia cutânea com exame histopatológico é de 70-72% e a sensibilidade varia entre 49 e 70%.(5)
- Serologia anti-PGL-1 – sabe-se que as células dendríticas ao fagocitarem o *M. leprae* expressam antígenos no seu citoplasma e na sua superfície, tal como o PGL-1 que é específico desta bactéria.(50) Tipicamente, os doentes com lepra MB produzem elevadas quantidades de anticorpos IgM anti-PGL-1 numa quantidade proporcional à carga bacteriana.(51) Há duas técnicas para a deteção de anticorpos anti-PGL-1, o ensaio de aglutinação de partículas de *M. leprae* (MLPA) e o ensaio imunoabsorção

enzimática (ELISA), que é o mais utilizado.(5,47) Este teste pode identificar doentes em fases precoces da doença, sendo, contudo, apenas útil em doentes MB, com uma sensibilidade e especificidade de cerca de 97% e 90%, respetivamente.(5,6,47)

- PCR – verificou-se que ácido desorrixi-ribonucleico (DNA) puro de *M. leprae* pode ser amplificado, e assim detetado, através de uma amostra de pelo menos  $10^{-18}$ g (100 ag) que equivalem a um décimo do genoma da bactéria.(52) Demonstrou-se que a taxa de deteção de *M. leprae*, usando PCR, é de 100% em doentes MB e de 79% em doentes PB e que é também possível a sua deteção em doentes com PNL através de biópsias de nervos atingidos.(48) Além de auxiliar no diagnóstico, o teste PCR também é útil na identificação de estirpes resistentes ao tratamento com rifampicina e dapsona.(29)
- Teste da lepromina – o teste da lepromina não faz o diagnóstico da lepra ou da exposição a *M. leprae*. Este teste demonstra a capacidade do indivíduo de formar uma resposta granulomatosa contra uma mistura de antigénios presentes numa injeção administrada ao doente. Contudo, respostas positivas ao teste da lepromina não são específicas de lepra e muitos indivíduos que nunca foram expostos a *M. leprae* podem desenvolver uma resposta positiva à lepromina.(40)

## 9. Terapêutica

O primeiro tratamento historicamente conhecido era o óleo de chaulmoogra, datado a 600 a.C., que, contudo, tinha um efeito mínimo e apenas na lepra PB.(7) O primeiro antibiótico eficaz no tratamento da lepra foi a promina, uma sulfona intravenosa, que surgiu em 1943.(2) Em 1948, apareceu um derivado da promina, a dapsona (diaminodifenil sulfona, DDS), que passou a ser o tratamento de primeira linha, até que o surgimento de resistências à DDS se tornou um problema. (2,53) Em 1981, a OMS recomendou a terapêutica combinada com rifampicina, dapsona e clofazimina como primeira linha de tratamento pelas seguintes razões:

- Aparecimento de resistências à DDS;
- Promoção da adesão terapêutica, evitando monoterapia de longa duração com a DDS;
- Manutenção da rifampicina em todos os regimes terapêuticos, devido à sua elevada ação bactericida e elevada eficácia.(20,47)

A classificação da lepra pela OMS, em lepra PB e lepra MB, permitiu agilizar a decisão terapêutica e um início do tratamento mais precoce.(10)

O atual esquema de tratamento recomendado pela OMS, para adultos é 600 mg uma vez por mês de rifampicina, 300 mg uma vez por mês e 50 mg diariamente de clofazimina e 100 mg diariamente de dapsona, durante 12 meses na lepra MB e 6 meses na lepra PB (Tabela 2).(54)

Inicialmente, em 1998, a OMS recomendava para os doentes com lepra PB um regime de 6 meses com apenas dapsona e rifampicina, mas, mais tarde, verificou-se que o mesmo regime com a adição da clofazimina apresentava melhores resultados, necessitando apenas de uma maior farmacovigilância.(55) Nos EUA, o regime terapêutico recomendado pelo Programa Nacional da Doença de Hansen (NHDP) envolve uma maior duração do tratamento, devido a uma menor restrição de custos, e exclui a clofazimina no tratamento da lepra PB.(55) Já foi provada resistência à dapsona, rifampicina e ofloxacina, mas não à clofazimina.(2)

Os fármacos usados como segunda linha de tratamento, no caso de resistências, são a minociclina, a levofloxacina, a ofloxacina e a claritromicina, em associação com a clofazimina (Tabela 3).(7,20)

### **10. Terapêutica das reações**

A terapêutica combinada não impactou significativamente a incidência de RR (T1R). O tratamento da reação depende da sua severidade, da presença ou não de neurite, de envolvimento facial e de gravidez, alergias medicamentosas ou reações adversas.(47) Em casos ligeiros, sem manifestações neurológicas, analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) podem ser suficientes para o tratamento.(46) Em casos mais graves, o tratamento consiste principalmente em corticoesteróides, nomeadamente prednisolona na dose inicial de 40 a 60 mg, durante 14 dias, reduzindo posteriormente a dose em 5 mg a cada 14 dias, consoante os testes sensitivos e motores e a regressão ou não dos sintomas, durante 4 a 12 meses.(2,29) Quando há neurite severa, pode ser necessária descompressão cirúrgica para prevenir danos neurais com perda funcional.(46)

Nas T2R sabe-se que a clofazimina, por ter efeitos anti-inflamatórios, tem algum efeito protetor, prevenindo ou suprimindo as reações.(46) Dependendo da severidade da reação, a talidomida (100-400mg) é o tratamento de primeira linha para o ENL (T2R). O uso de corticosteróides sistémicos (prednisolona 40 mg, durante 5 dias, com redução gradual da dose após os 5 dias) pode também ser necessário. Casos mais severos, como a presença de neurite ou irite, requerem tratamento de longa duração, durante meses, com talidomida, com redução gradual da dose, de 100 mg a cada 20 - 30 dias.(29,47) Na irite reativa usam-se corticoesteróides tópicos e atropina.(47)

Na presença de recidivas, o período de tratamento com talidomida pode ser mais extenso, contudo devem ser vigiados efeitos adversos neuropáticos e teratogénicos, especialmente em grávidas.(20,29)

O fenómeno de Lúcio é controlado normalmente com corticoesteróides sistémicos, em associação com terapêutica combinada e, em casos mais graves, em que não há resposta

aos corticoesteróides, podem usar-se fármacos imunomoduladores e fármacos citotóxicos.(29,47)

### **11. Follow-up**

Durante o tratamento está indicado o seguimento dos doentes em consulta, pelo menos a cada 6 meses. Deve ser realizado um exame físico completo em todas as consultas, com foco na examinação da pele, palpação de nervos e exame ocular simples.(20,26,55) Nos doentes com lepra MB deve também ser feito um exame microscópico de esfregaço cutâneo a cada 6 meses, tal como exame histopatológico no final de cada ciclo terapêutico.(20) Nos doentes com lepra PB deve ser realizado exame histopatológico apenas no final do tratamento.(20) Após a conclusão do tratamento, é aconselhada uma consulta de seguimento anual durante 5 anos, nos doentes com lepra PB, e durante 10 anos, nos doentes com lepra MB.(55)

### **12. Recorrência**

Após o tratamento, a doença pode reaparecer devido a subtratamento, resistência ao tratamento, persistência ou infeção de novo. Em geral, a recorrência é sensível à terapêutica combinada instituída inicialmente.(2) Foram propostas várias definições para recorrência. O Guia para o Controlo da Lepra (OMS 1988) define recorrência como um doente que completou, com sucesso, um curso adequado de terapêutica combinada, mas que subsequentemente desenvolve novos sinais e sintomas da doença, quer seja durante o período de vigilância ou após este período.(56)

Foi reportado que a recorrência de lepra pode ocorrer até 20 anos após a terapêutica combinada e a taxa é de 0,8% para doentes com lepra MB e de 0,6-3% para doentes com lepra PB.(6) Fatores predisponentes para a recorrência incluem terapêutica inadequada, terapêutica irregular e monoterapia, estando também associada a baixa literacia em saúde, baixo status socioeconómico e ao género masculino.(55)

### **13. Prevenção e vacinação**

A deteção precoce de casos ativos, com educação dos doentes e avaliação anual dos contactos são a chave para a prevenção da lepra.(55) Apesar do impacto positivo da terapêutica combinada, introduzida pela OMS, na prevalência global da lepra, são necessários mais esforços na prevenção do surgimento de novos casos e na contínua tentativa da sua erradicação. Esses esforços devem incluir uma vacina eficaz com potencial, tanto profilático, como terapêutico.(57)

Em 2018, a OMS recomendou quimioprofilaxia com uma dose única de rifampicina de 25 mg/kg (*single-dose rifampicin* - SDR) para contactos próximos de indivíduos infetados com

Lepra.(5,46,55) Os doentes com Lepra PB são considerados não contagiosos. Os doentes com Lepra MB tornam-se não contagiosos após uma dose de 600 mg de rifampicina. Assim, o isolamento dos doentes deixou de ser necessário.(46)

Foi reportado que a vacina BCG (Bacilo Calmette–Guérin) é parcialmente eficaz na proteção contra a Lepra.(22) As vacinas disponíveis são vacinas vivas atenuadas, que são seguras e eficazes, particularmente na prevenção das formas mais severas de Tuberculose e também na proteção contra a Lepra.(58) A vacina BCG oferece uma proteção de entre 20 a 80%, além disso, a administração da vacina à nascença potencia o efeito da SDR, protegendo os indivíduos até 80%.(46,55) Assim, a OMS recomendou recentemente a administração da vacina BCG em países ou ambientes com elevada incidência de Tuberculose, de úlcera de Buruli e/ou elevada carga de Lepra.(58) Contudo, um programa de vacinação BCG global contra o *M. leprae* não é economicamente exequível, deixando apenas a terapia combinada como arma terapêutica no programa mundial de controlo da Lepra.(22)

Uma nova vacina, a LepVAx®, está neste momento sob estudos para profilaxia pré e pós-exposição.(59)

## Conclusão

Em 1873, Hansen descobriu o agente infeccioso da Lepra, o bacilo *Mycobacterium Leprae*, e desde então que a comunidade científica tem demonstrado um interesse crescente nesta patologia. Esta doença continua a ser prevalente em muitos países, apesar dos contínuos esforços por parte da Organização Mundial da Saúde (OMS), além disso pode ser importada, através de viajantes provenientes de áreas endémicas, para países onde já é considerada eliminada. A sua transmissão ocorre maioritariamente por aerossóis contaminados e, possivelmente, também por contacto pele-a-pele, sendo o fator de risco *major* o contacto com indivíduos infetados.

A lepra pode classificar-se, segundo Ridley e Jopling, em lepra tuberculóide (TT), lepra borderline tuberculóide (BT), lepra borderline borderline (BB), lepra borderline lepromatosa (BL) e lepra lepromatosa (LL) ou, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em lepra multibacilar (MB) e lepra paucibacilar (PB), sendo esta última classificação a mais relevante na decisão do regime terapêutico adequado.

Clinicamente manifesta-se como uma inflamação granulomatosa crónica da pele e dos nervos periféricos e, menos frequentemente, das membranas mucosas, do sistema reticulo-endotelial, do sistema musculo-esquelético e de outros tecidos. Imunologicamente sabe-se que no pólo tuberculóide da doença há uma resposta imune mais robusta, que se traduz numa clínica mais frustre em comparação com o pólo lepromatoso, em que a resposta imune é mais fraca e, conseqüentemente, a clínica mais exuberante. É ainda importante estar alerta para o possível surgimento de reações imunológicas da Lepra, como a Reação Reversa, o Eritema Nodoso Lepromatoso e, mais raramente, o Fenómeno de Lúcio.

O diagnóstico é feito com base na presença de pelo menos 1 dos 3 sinais cardinais: presença de lesão hipopigmentada ou eritematosa com perda sensitiva definitiva, aumento de nervo periférico com perda sensitiva e/ou défice motor dos músculos inervados por esse nervo e esfregaço cutâneo ácido-resistente positivo ou bacilos observados em esfregaço cutâneo ou biópsia.

Parte da prevenção consiste numa deteção precoce, com conseqüente tratamento adequado, iniciado o mais precocemente, de forma a diminuir a transmissibilidade da doença. Assim, é necessário fazer uma história clínica detalhada, incluindo viagens recentes e residência em países onde a doença é endémica.

O tratamento preconizado pela OMS é a terapêutica combinada, composta por Rifampicina, Clofazimina e Dapsona, com a duração de 6 meses e 12 meses para a Lepra PB e MB, respetivamente. O tratamento precoce, além de diminuir a transmissibilidade da doença,



diminui também a probabilidade de desenvolvimento de sequelas graves e permanentes. As reações são geridas, na maioria dos casos, com anti-inflamatórios não esteróides, corticoesteróides (como a prednisolona) e, em última linha, imunomoduladores.

Apesar do impacto positivo da terapêutica combinada, introduzida pela OMS, na prevalência global da lepra, são necessários mais esforços na prevenção do surgimento de novos casos e na contínua tentativa da sua erradicação. A prevenção da doença de Hansen passa, atualmente, pela SDR para contactos próximos de indivíduos infetados com Lepra e a administração da vacina BCG em países ou ambientes com elevada carga de Lepra. Uma nova vacina, a LepVax®, está neste momento sob estudos para profilaxia pré e pós-exposição.

## Tabelas

<b>Classificação OMS</b>	<b>Paucibacilar</b>		<b>Multibacilar</b>		
<b>Classificação Ridley e Jopling</b>	<b>Tuberculóide (TT)</b>	<b>Borderline Tuberculóide (BT)</b>	<b>Borderline (BB)</b>	<b>Borderline Lepromatosa (BL)</b>	<b>Lepromatosa (LL)</b>
<b>Lesões Cutâneas</b>	Pequeno número de máculas localizadas (6)	Lesões mais pequenas, em maior número (4)	Múltiplas lesões assimétricas (4)	Múltiplas lesões simétricas (4)	Lesões inumeráveis distribuídas de forma difusa (4)
<b>Atingimento Neural</b>	Ausência de sensibilidade sobre as máculas (4)	Ausência de sensibilidade sobre as máculas (4)	Perda de sensibilidade moderada (4)	Perda de sensibilidade ligeira (4)	Perda de sensibilidade marcada e difusa com a progressão (4)
<b>Resposta imune</b>	Forte (4)	Variável (4)	Variável (4)	Variável (4)	Fraca (4)

<b>Grupo etário</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Dosagem e frequência</b>	<b>Duração</b>	
			<b>MB</b>	<b>PB</b>
Adulto	Rifampicina	600 mg 1 vez/mês	12 meses	6 meses
	Clofazimina	300 mg 1 vez/mês e 50 mg diariamente		
	Dapsona	100 mg diariamente		
Criança (10-14 anos)	Rifampicina	450 mg 1 vez/mês	12 meses	6 meses
	Clofazimina	150 mg 1 vez/mês e 50 mg em dias alternados		
	Dapsona	50 mg diariamente		
Crianças <10 anos ou <40 kg	Rifampicina	10 mg/kg 1 vez/mês	12 meses	6 meses
	Clofazimina	100 mg 1 vez/mês e 50 mg duas vezes semanalmente		
	Dapsona	2 mg/kg diariamente		

Fonte: Organização Mundial da Saúde (54)

<b>TABELA 3 – Regimes de tratamento recomendados pela OMS na presença de resistências aos antibióticos de primeira linha</b>		
<b>Resistência</b>	<b>Primeiros 6 meses</b>	<b>Seguintes 18 meses</b>
Rifampicina	Ofloxacina (400 mg/dia)* + Minociclina (100 mg/dia) + Clofazimina (50 mg/dia)	Ofloxacina (400 mg/dia)* <u>ou</u> Minociclina (100 mg/dia) + Clofazimina (50 mg/dia)
	Ofloxacina (400 mg/dia)* + Clarithromicina (500 mg/dia) + Clofazimina (50 mg/dia)	Ofloxacina (400 mg/dia)* + Clofazimina (50 mg/dia)
Rifampicina e Ofloxacina	Clarithromicina (500 mg/dia) + Minociclina (100 mg/dia) + Clofazimina (50 mg/dia)	Clarithromicina (500 mg/dia) <u>ou</u> Minociclina (100 mg/dia) + Clofazimina (50 mg/dia)

\*Ofloxacina 400 mg pode ser substituída por levofloxacina 500 mg ou monifloxacina 400 mg

Fonte: Organização Mundial da Saúde (54)

## **Agradecimentos**

À Dra. Maria Inês Sampaio Dantas Coutinho e à Professora Doutora Maria Margarida Martins Gonçalo, agradeço todo o conhecimento partilhado, bem como o apoio, disponibilidade e orientação fundamentais para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais por serem incansáveis, por me apoiarem em todos os momentos, pelo carinho e dedicação, e à minha irmã Margarida, por, além disso tudo, ser sempre uma referência, como pessoa e como profissional.

Aos meus amigos por tornarem os últimos seis anos melhores, em especial à Rita, à Brasil e à Mafalda por me motivarem constantemente e estarem sempre disponíveis para sessões de estudo e também para me ouvir e apoiar.

A todos os que acreditaram em mim e contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional, o meu mais sincero obrigada.

## Referências

1. Cruz RC da S, Penna MLF, Talhari S, Bühner-Sékula S, Penna GO. Leprosy: Current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol*. 2017 Nov 1;92(6):761–73.
2. Alemu Belachew W, Naafs B. Position statement: LEPROSY: Diagnosis, treatment and follow-up. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019 Jul 1;33(7):1205–13.
3. Sarode G, Sarode S, Anand R, Patil S, Jafer M, Baeshen H, et al. Epidemiological aspects of leprosy. *Disease-a-Month*. 2020 Jul 1;66(7):100899.
4. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. Vol. 83, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2020. p. 1–14.
5. Chen KH, Lin CY, Su S bin, Chen KT. Leprosy: A Review of Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Management. Vol. 2022, *Journal of Tropical Medicine*. Hindawi Limited; 2022.
6. Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. *Mycobacterium leprae*: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. Vol. 149, *Microbial Pathogenesis*. Academic Press; 2020.
7. Makhakhe L. Leprosy review. *South African Family Practice* [Internet]. 2021 Oct 29;63(1):786. Available from: <https://safpj.co.za/index.php/safpj/article/view/5311>
8. Monot M, Honoré N, Garnier T, Araoz R, Coppée JY, Lacroix C, et al. On the Origin of Leprosy. *Science* (1979) [Internet]. 2005 May 13;308(5724):1040–2. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science/1109759>
9. Robbins G, Mushrif Tripathy V, Misra VN, Mohanty RK, Shinde VS, Gray KM, et al. Ancient skeletal evidence for leprosy in India (2000 B.C.). *PLoS One*. 2009 May 27;4(5).
10. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. Vol. 45, *Medecine et Maladies Infectieuses*. Elsevier Masson s.r.l.; 2015. p. 383–93.
11. Couto Dal Secco RG, França K, Castillo D, AlHarbi M, Lotti T, Fioranelli M, et al. A synopsis of the history of Hansen's disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2017 Oct 1;167:27–30.
12. Luís Doria J. Apontamentos históricos sobre a lepra\* Some notes about the history of the Leprosy.
13. Cruz A. O Hospital-Colônia Rovisco Pais: a última leprosaria portuguesa e os universos contingentes da experiência e da memória. *Hist Cienc Saude Manguinhos* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Oct 11];16(2):407–31. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-59702009000200008&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702009000200008&lng=pt&tlng=pt)
14. Ploemacher T, Faber WR, Menke H, Rutten V, Pieters T. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Apr 1;14(4):1–27.
15. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH. Physical Distance, Genetic Relationship, Age, and Leprosy Classification Are Independent Risk Factors for Leprosy

- in Contacts of Patients with Leprosy [Internet]. 2006. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/193/3/346/2191578>
16. Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Faber WR, van Beers SM, Klatser PR, et al. Population survey to determine risk factors for Mycobacterium leprae transmission and infection. *Int J Epidemiol.* 2004 Dec;33(6):1329–36.
  17. Fine PEM, Sterne JAC, Ponnighaus JM, Bliss L, Saul J, Chihana A, et al. Household and Dwelling Contact as Risk Factors for Leprosy in Northern Malawi. Vol. 146, *American Journal of Epidemiology* Copyright O. 1997.
  18. Sales AM, Ponce de Leon A, Düppre NC, Hacker MA, Nery JAC, Sarno EN, et al. Leprosy among patient contacts: A multilevel study of risk factors. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Mar;5(3).
  19. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: Epidemiology, progress, challenges, and research gaps. Vol. 11, *The Lancet Infectious Diseases.* 2011. p. 464–70.
  20. Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Leprosy. An Update: Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis, and Treatment. Vol. 104, *Actas Dermosifiliogr.* 2013.
  21. Talhari C, Talhari S, Penna GO. Clinical aspects of leprosy. Vol. 33, *Clinics in Dermatology.* Elsevier Inc.; 2015. p. 26–37.
  22. Jyotsna A.Saonere. Leprosy: An overview. *Journal of Infectious Diseases and Immunity.* 2011 Nov 29;3(14).
  23. Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy. *Clin Dermatol.* 2007 Mar;25(2):165–72.
  24. Concha R M, Cossio T ML, Salazar S I, Fich S F, Pérez C C, González B S. Enfermedad de Hansen: Revisión a propósito de un caso. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2008 Feb;25(1). Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182008000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  25. da Silva Junior GB, de Francesco Daher E, da Justa Pires Neto R, Pereira EDB, Meneses GC, Araújo SMHA, et al. Leprosy nephropathy: A review of clinical and histopathological features. Vol. 57, *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo.* Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo; 2015. p. 15–20.
  26. Malik ANJ, Morris RW, Ffytche TJ. The prevalence of ocular complications in leprosy patients seen in the United Kingdom over a period of 21 years. *Eye.* 2011;25(6):740–5.
  27. Rodrigues GA, Qualio NP, de Macedo LD, Innocentini LMAR, Ribeiro-Silva A, Foss NT, et al. The oral cavity in leprosy: what clinicians need to know. Vol. 23, *Oral Diseases.* Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 749–56.
  28. Pallagatti S, Sheikh S, Kaur A, Aggarwal A, Singh R. Oral cavity and leprosy. *Indian Dermatol Online J.* 2012;3(2):101.
  29. Bhat RM, Prakash C. Leprosy: An overview of pathophysiology. Vol. 2012, *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases.* 2012.
  30. Lastória JC, de Abreu MAMM. Leprosy: Review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):205–18.

31. Modlin RL. Learning from Leprosy: Insights into Contemporary Immunology from an Ancient Disease [Internet]. Vol. 15, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002. Available from: [www.karger.com/journals/sph](http://www.karger.com/journals/sph)
32. Mendonça VA, Dias Costa R, Brito GE, de Melo A, Antunes CM, Teixeira AL. *Imunologia da hanseníase \* Immunology of leprosy \**. Vol. 83, *An Bras Dermatol*. 2008.
33. Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR, Yang RB, Belisle JT, Bleharski JR, et al. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *Science* (1979). 1999 Jul 30;285(5428):732–6.
34. Krutzik SR, Tan B, Li H, Ochoa MT, Liu PT, Sharfstein SE, et al. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat Med* [Internet]. 2005 Jun 8;11(6):653–60. Available from: <http://www.nature.com/articles/nm1246>
35. Sarno EN, Graut GE, Vieiraj LMM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-I1 during leprosy reactional states. Vol. 84, *Clin. exp. Immunol*. 1991.
36. Fonseca AB de L, Simon M do V, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, et al. The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. Vol. 6, *Infectious Diseases of Poverty*. BioMed Central Ltd.; 2017.
37. Modlin RL. Th1-Th2 Paradigm: Insights from Leprosy. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 1994 Jun;102(6):828–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X94946140>
38. Sehcal VN. Review Reactions in Leprosy Clinical Aspects From (he Departtnetit of Dermatology and. Vol. 26. 1987.
39. Mi Z, Liu H, Zhang F. Advances in the Immunology and Genetics of Leprosy. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
40. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. Vol. 19, *Clinical Microbiology Reviews*. 2006. p. 338–81.
41. Fischer M. Leprosy – an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2017 Aug 1;15(8):801–27.
42. Jurado F, Rodriguez O, Novales J, Navarrete G, Rodriguez M. Lucio’s leprosy: A clinical and therapeutic challenge. Vol. 33, *Clinics in Dermatology*. Elsevier Inc.; 2015. p. 66–78.
43. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. Vol. 28, *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology; 2015. p. 80–94.
44. Kaur C, Thami GP, Mohan H. Lucio phenomenon and Lucio leprosy. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Sep;30(5):525–7.
45. Vargesson N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. Vol. 44, *Journal of Hand Surgery: European Volume*. SAGE Publications Ltd; 2019. p. 88–95.
46. Kundakci N, Erdem C. Leprosy: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019 May 1;37(3):200–12.

47. Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. Vol. 51, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004. p. 417–26.
48. Martinez AN, Britto CFPC, Nery JAC, Sampaio EP, Jardim MR, Sarno EN, et al. Evaluation of real-time and conventional PCR targeting complex 85 genes for detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin biopsy samples from patients diagnosed with leprosy. *J Clin Microbiol*. 2006 Sep;44(9):3154–9.
49. Banerjee S, Biswas N, Kanti Das N, Sil A, Ghosh P, Hasanoor Raja AH, et al. Diagnosing leprosy: revisiting the role of the slit-skin smear with critical analysis of the applicability of polymerase chain reaction in diagnosis. *Int J Dermatol* [Internet]. 2011 Dec;50(12):1522–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2011.04994.x>
50. Hashimoto K, Maeda Y, Kimura H, Suzuki K, Masuda A, Matsuoka M, et al. *Mycobacterium leprae* infection in monocyte-derived dendritic cells and its influence on antigen-presenting function. *Infect Immun*. 2002 Sep;70(9):5167–76.
51. Froes LAR, Sotto MN, Trindade MAB. Leprosy: clinical and immunopathological characteristics. *An Bras Dermatol*. 2022 May 1;97(3):338–47.
52. Santos AR, de Miranda AB, Sarno EN, Suffys PN, Degraeve WM. Use of PCR-mediated amplification of *Mycobacterium leprae* DNA in different types of clinical samples for the diagnosis of leprosy. Vol. 39, *J. Med. Microbiol*. 1993.
53. Terencio De Las Aguas J. 18 *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica Volumen 6 / Número 2 / abril-junio 2008 Estado actual de la terapéutica de la lepra*. Vol. 6, *Educación Médica Continua*. 2008.
54. World Health Organization. *Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy*. 2018.
55. Maymone MBC, Venkatesh S, Laughter M, Abdat R, Hugh J, Dacso MM, et al. *Leprosy: Treatment and management of complications*. Vol. 83, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2020. p. 17–30.
56. Kaimal S, Thappa D. Relapse in leprosy. Vol. 75, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd; 2009. p. 126–35.
57. Duthie MS, Gillis TP, Reed SG. Advances and hurdles on the way toward a leprosy vaccine. Vol. 7, *Human Vaccines*. Landes Bioscience; 2011. p. 1172–83.
58. World Health Organization. *BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 – Recommendations*. Vol. 36, *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2018. p. 3408–10.
59. Duthie MS, Pena MT, Ebenezer GJ, Gillis TP, Sharma R, Cunningham K, et al. LepVax, a defined subunit vaccine that provides effective pre-exposure and post-exposure prophylaxis of *M. leprae* infection. *NPJ Vaccines*. 2018 Dec 1;3(1).