

TÍTULO : NOVAS METODOLOGIAS PARA DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é conhecida desde os tempos da bíblia como lepra. (BÍBLIA SAGRADA, 1992). É uma doença infectocontagiosa de características crônicas, causada por uma micobactéria o *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), um parasita que obrigatoriamente só sobrevive e se reproduz no interior das células de um hospedeiro, que tem predileção por pele e nervos periféricos. Esse bacilo possui uma lenta multiplicação e seu período de incubação no organismo atinge em média cinco anos, levando os sintomas a aparecerem geralmente somente após 20 anos de infecção. Não é altamente contagiosa e sua transmissão se dá através do contato íntimo e prolongado, com o ar de pessoas infectadas sem tratamento. O tratamento consiste em ministrar a poliquimioterapia (PQT). A hanseníase quando não tratada pode causar lesões severas e irreversíveis. Segundo a OMS os números oficiais mundiais para a doença é de 180.618 no final de 2013. (WHO, 2016).

As pessoas em geral possuem imunidade eficaz para combater o *M. leprae*, e não adoecem e entre as que adoecem, a evolução da doença será em relação à capacidade imunológica do organismo. Manifesta-se inicialmente por lesões na pele: manchas esbranquiçadas ou avermelhadas com perda de sensibilidade e ocorrem em qualquer região do corpo, geralmente na face, orelhas, nádegas, braços, pernas e costas; às vezes acomete a mucosa nasal. Se a doença não for diagnosticada e tratada logo no inicio, os nervos periféricos serão acometidos, tornam-se engrossados e doloridos, com diminuição de sensibilidade nas áreas inervadas por eles. Essas lesões são as responsáveis pelas deformações e incapacidades associadas à hanseníase. (BRASIL, 2002. p. 16).

1.2 *Mycobacterium leprae*

Foi em 1873 que o médico norueguês Gerhard Armauer Hansen identificou o bacilo causador da lepra, o qual teve seu nome alterado para homenagear seu descobridor. (EIDT, 2004).

Mycobacterium leprae é um bacilo reto ou pouco curvado, com 1 a 8 mm de comprimento e 0,3 mm de diâmetro. Pertence a Ordem *Actinomycetales* e a Família *Mycobacteriaceae*. (MADEIRA, 2000). As micobactérias são resistentes à descoloração quando tratadas com álcool-ácido, demonstrada pelo método de Ziehl-Neelsen, a resistência é baseada na capacidade de reter a fucsina fenicada após o tratamento com álcool-ácido, permanecendo assim vermelhas. (URA, 2000).

É um parasita intracelular obrigatório, com tropismo por macrófagos que em seu interior formam aglomerados, também chamados de globias, em arranjos paralelos que lembram um maço de cigarros. É imóvel e microaerófilo, isto é, só crescem em ambientes com concentração de oxigênio menor que a disponível no ar (TORTORA, 2003); sua reprodução é através de repartição binária, sem a formação de esporos, não produz toxinas e nem plasmídeos. Fora do corpo humano quando mantido a 4°C pode sobreviver até 10 dias, porém não resiste a tratamentos de esterilização como autoclavagem e pasteurização. Em secreções nasais o bacilo sobrevive por até sete dias em temperaturas em torno de 20°C, porém com seu crescimento sua viabilidade é prejudicada. (MADEIRA-DIÓRIO, 2014).

Uma das características mais importante do bacilo é não se reproduzir em meios de culturas artificiais ou culturas celulares, o que se torna um desafio para o estudo da biologia dessa bactéria, utiliza-se assim animais como o tatu e camundongo. Outra característica peculiar do *M. leprae* é sua capacidade de invadir e parasitar células de Schwann, gerando as neuropatias observadas na maioria das deformidades e incapacidades físicas observadas na hanseníase. (Ibid. p 68).

1.3 Transmissão da hanseníase

O homem é reconhecido como o único hospedeiro natural do *M. leprae* e fonte de infecção da hanseníase (tornando-se um reservatório), embora já tenha sido identificada presença de bacilos em animais contaminados naturalmente. Pode atingir pessoas de todas as idades e de ambos os sexos, entretanto o número de casos observados em crianças é raro. Jovens menores de 15 anos e crianças, geralmente adoecem quando há uma maior endemicidade da doença, e em homens a incidência é maior que em mulheres na maior parte do mundo (BRASIL, 2010).

A principal hipótese aceita para a transmissão da hanseníase é que indivíduos infectados com a forma contagiosa da doença e não tratados eliminam os bacilos para o meio externo infectando outras pessoas, e para que isso ocorra é necessário o contato íntimo e prolongado com o doente não tratado. As principais formas de eliminação do bacilo são as vias aéreas superiores, as mucosas nasais e orofaringe. O surgimento da doença irá depender da resposta imunológica de cada organismo frente ao bacilo, podendo ocorrer após o período de incubação que varia de 2 até 7 anos (Ibid. p. 09.).

Indivíduos com uma melhor resposta imunológica abrigarão uma menor quantidade de bacilos em seu organismo tornando-o não contagioso a outras pessoas, são assim conhecidos como paucibacilares. Contrariamente ao caso anterior, indivíduos com uma resposta imunológica pouco eficaz abrigarão uma grande quantidade de bacilos, sendo chamados de multibacilares, considerados como a principal fonte de infecção e propagação da doença. Após o inicio do tratamento com a poliquimioterapia, esses indivíduos deixam de serem transmissores, uma vez que os bacilos morrem após as primeiras doses da medicação (Ibid. p. 09.).

1.4 Tratamento

Ainda é comum existência de ocultamento e recusa ao tratamento, uma vez que estigma e preconceito ainda são grandes, além da ignorância em torno de sua manifestação, já que a camada mais pobre da população são as principais infectadas (CLARO, 1995).

Muitos são os fatores que influenciam na demora em realizar diagnóstico correto e precoce da doença, é comum exame bacteriológico não ser realizado, perda da sensibilidade em algumas formas da doença também dificultam, manchas que passam despercebidas, entre outros. Por volta de 70% dos casos de hanseníase podem ser diagnosticados apenas observando manifestações clínicas da doença (manchas e perda da sensibilidade), porém 30% dos pacientes não apresentam esses sintomas. (BÜHRER-SÉKULA, 2008).

O diagnóstico caracteriza-se em classificar os portadores em relação a sinais e sintomas, além de quantificar o número de bacilos presentes em seu organismo. A baciloscopia tornou-se um dos exames cruciais na identificação, porque permite identificar os bacilos e através de contagem é possível enquadrar os pacientes em paucibacilares (poucos bacilos) ou multibacilares (muitos bacilos).

Também testes sorológicos para a identificação de anticorpos específicos para uma proteína de membrana, o PGL-I, existente no *M. leprae* podem ser realizadas. Faz-se então uma relação entre os níveis de bacilos encontrados e os níveis de anticorpos quantificados no organismo, para a melhor opção de tratamento com a poliquimioterapia (PQT) em cada paciente. (LYON *et al*, 2008).

Além dos exames laboratoriais de baciloscopia e sorologia, o exame clínico é a principal fonte de informação sobre o quadro da doença, assim são realizados: (1) anamnese sobre os sinais e sintomas, (2) avaliação dermatológica para a verificação das lesões com alterações de sensibilidade, (3) avaliação neurológica para analisar incapacidades e deformidades, (4) diagnósticos de estados reacionais da doença, (5) classificação do grau da incapacidade física quando presente (BRASIL, 2002. p. 17).

No Brasil a introdução da poliquimioterapia (PQT) para tratamento da hanseníase deu-se em 1986 (GROSSI, 2008). Essa associação farmacológica é formulada por dapsona (DDS), clofazimina (CLO) e rifampicina (REP), dessa forma a OMS preconiza utilização da PQT por 12 meses em indivíduos multibacilares em doses diárias de dapsona, clofazimina e rifampicina, mais um reforço mensal supervisionado de clofazimina, e indivíduos paucibacilares recebem por seis meses dapsona e rifampicina em dose mensal supervisionado (CRESPO, 2014).

A partir do tratamento com a poliquimioterapia, os casos de hanseníase ocultos na população tornaram-se os principais transmissores da doença. Enquanto o número de pessoas infectadas fica sob a influência de fatores operacionais, como encurtamento do tempo de tratamento, regimes completos fornecidos no momento do diagnóstico e mudanças de definição de caso. Com o aumento na qualidade do atendimento básico, no Brasil, o número de casos de hanseníase aumentaram, uma vez que os indivíduos doentes que antes estavam ocultos, atualmente são diagnosticados (DAXBACHER, 2014).

Uma forma de prevenção que deve ter nossa atenção é a aplicação com vacina BCG em pessoas com contato íntimo com indivíduos doentes. A BCG apresenta certo grau de eficiência na hanseníase, especialmente em pessoas jovens e deve ser aplicada duas doses no intervalo de um ano entre cada uma. Acredita-se que a BCG protege o organismo contra o aparecimento de formas multibacilares a partir da segunda dose (URA, 2000).

Resumidamente para um controle eficaz da hanseníase precisa-se detectar a doença logo no seu inicio, tratar adequadamente os pacientes com poliquimioterapia, prevenir as incapacidades decorrentes e reabilitar quando necessário (MICHELLIN, 2011).

OBJETIVO

Através de uma revisão bibliográfica atual, relatar neste artigo os mais novos métodos diagnósticos relacionados a hanseníase, que é uma doença relevante em nosso país.

MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de uma Revisão Bibliográfica, definida como uma busca em materiais já elaborados como livros, revistas, publicações, e tem por finalidade proporcionar informações já existentes sobre determinado tema, colaborando com aperfeiçoamento de conteúdo e idéias sobre o tema proposto.

RESULTADO

Existem inúmeros métodos para que a hanseníase seja diagnosticada. A palpação dos nervos e sua avaliação funcional tem como objetivo pesquisar possíveis alterações neurológicas provocadas pela doença (REV. SOC. BRAS. MED. TROPICAL, 2003)

A baciloscopia é o exame complementar mais útil no diagnóstico; é de fácil execução e baixo custo. Colhe-se o material a ser examinado em lesões suspeitas. A coloração usada é o método de Ziehl – Neelsen e apresenta-se o resultado sob a forma de índice baciloscópico (IB), numa escala que vai de 0 a 6 +. A baciloscopia mostra-se negativa (IB=0) nas formas tuberculóide e indeterminada, fortemente positiva na forma virchowiana e revela resultado variável na forma dimorfa (BRASIL, 2010).

Outros exames podem ser necessários: o exame histopatológico da pele nos casos em que se tem dúvida do diagnóstico ou na classificação. Indica-se a biópsia do nervo em casos especiais, quando há dúvida no diagnóstico diferencial com outras neuropatias. A biópsia de pele é obtida a partir de uma lesão ativa, fixada em formol tamponado neutro, embebida em parafina e examinada por profissional especializado. Os cortes histológicos são corados pela hematoxilina - eosina e pelo método Fite-Faraco (REV. SOC. BRAS. MED. TROPICAL, 2003)

Um outro exame realizado é a reação de Mitsuda que é um teste que tem aplicação intradérmica e uma leitura tardia (28 dias), é utilizado no prognóstico da doença, e na classificação da mesma (REV. BRAS. MED, 2013)

Existem algumas propostas de ferramentas inovadoras para o diagnóstico da hanseníase, uma delas é o teste sorológico para a detecção precoce da

infecção pelo *Mycobacterium leprae*. Com a conclusão recente do sequenciamento do genoma por meio de biologia molecular e bioinformática, instrumentos revelaram antígenos específicos do *M. leprae* que podem ser utilizados para o diagnóstico de hanseníase. O glicolipídio fenólico – I (PGL – I) foi um dos primeiros antígenos específicos a ser isolado (ARAUJO, 2003)

As técnicas usadas para desenvolver os testes incluem o enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), o teste de hemaglutinação passiva (PHA), o teste de aglutinação com partícula de gelatina (MLPA), dipstick e o teste de fluxo lateral .A técnica mais utilizada é o ELISA que detecta a presença de anticorpos contra o PGL -1. As vantagens apresentadas neste teste são : a ampla disponibilidade dos equipamentos necessários, técnica quase universalmente aplicável .Nos últimos 15 anos, está sendo desenvolvida a técnica de PCR, método que vem revolucionando a prática de biologia molecular, usada para amplificar quantidades pequenas de DNA e RNA, em amostras clínicas de pele, linfa, sangue, biópsia de nervo, bulbos capilares e secreção nasal podem ser utilizadas para PCR, mediadas por detecção de *Mycobacterium leprae* (ARAUJO, 2003)

CONCLUSÃO

A Organização Mundial da Saúde, na estratégia de controle da hanseníase, tem resultado em uma redução acentuada do número de casos registrados em todo mundo, nos últimos 20 anos. A detecção de casos novos a cada ano permanece estável, nas regiões endêmicas. Mesmo assim a doença ainda representa um problema de saúde pública. Os novos casos de hanseníase detectados nas Américas diminuíram 35,8% em uma década – de 52.662 em 2004 para 33.789 em 2014, de acordo com as últimas informações da OPAS/OMS. No entanto, nos últimos cinco anos, foram detectados novos casos da doença em 24 países nas Américas, embora 94% desses tenham sido localizados no Brasil (REV. BRAS. MED, 2013)

Apesar de a hanseníase estar presente em 24 dos 35 países da região, todos, com exceção do Brasil, eliminaram a doença como problema de saúde pública (menos de um caso por cada 10.000 habitantes) em nível nacional. (MICHELLIN, 2011)

Os pacientes são diagnosticados através de exames clínicos, presença de BAAR, ou cortes histológicos, porém esses métodos ainda apresentem falhas como a demora do resultado, e no caso da hanseníase indeterminada, o método de BAAR apresenta baixa sensibilidade. Mesmo diante destes fatores uma correlação clínica e histológica pode ser necessária e fidedigna para o diagnóstico (REV. BRAS. MED, 2013)

Testes sorológicos, que se baseiam na detecção de anticorpos específicos são de grande importância em pacientes com carga bacilar elevada, mas para determinadas formas clínicas da doença tem baixa sensibilidade. Com isso o que se espera é a determinação do genoma do *M. leprae*, assim podendo rastrear em indivíduos saudáveis o risco de desenvolver a doença ou os que estejam apresentando sinais precoces (REV. BRAS. MED, 2013)

RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa e contagiosa, de características crônicas, causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) que tem predileção pelos nervos e membros periféricos. É um bacilo, intracelular obrigatório, reto ou pouco curvado, com 1 a 8 mm de comprimento e 0,3 mm de diâmetro. Pertence a Ordem *Actinomycetales* e a Família *Mycobacteriaceae*. As micobactérias são resistentes à descoloração quando tratadas com álcool-ácido, demonstrada pelo método de Ziehl-Neelsen. Uma das características mais importante do bacilo é não se reproduzir em meios de culturas artificiais ou culturas celulares, o que se torna um desafio para o estudo da biologia dessa bactéria, utiliza-se assim animais como o tatu e camundongo. Não é altamente contagiosa e sua transmissão se dá através do contato íntimo e prolongado, com o ar de pessoas infectadas sem tratamento. O tratamento

consiste em ministrar a poliquimioterapia (PQT). A hanseníase quando não tratada pode causar lesões severas e irreversíveis.

O diagnóstico caracteriza-se em classificar os portadores em relação a sinais e sintomas, além de quantificar o número de bacilos presentes em seu organismo. Também testes sorológicos para a identificação de anticorpos específicos para uma proteína de membrana, o PGL-I, existente no *M. leprae* podem ser realizadas.

Muitos estudos em centros de pesquisas vem sendo realizados para a determinação do genoma do *M. leprae*, facilitando o prognóstico e diagnóstico da hanseníase.

Referências bibliográficas

- ALVES, E. D. Apresentação. IN: ALVES, E. D.; FERREIRA, T. L.; FERREIRA, I. N. *Hanseníase: avanços e desafios*. Universidade de Brasília. NESPROM. Brasília DF. 2014.
- ARANTES, C. K, et al. Avaliação dos serviços de saúde em relação ao diagnóstico precoce da hanseníase. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília , v. 19, n. 2, p. 155- 164, jun. 2010.
- BÍBLIA SAGRADA. 82 ed. São Paulo: Editora Ave Mana Ltda, 1992.
- BRASIL. *Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase*. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília, Editora do Ministério da Saúde, 2010. p 09-10.
- BRASIL. *Guia para o Controle da hanseníase*. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Aspectos epidemiológicos: agente etiológico*. In: *Guia para o Controle da hanseníase*. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. p. 12-13.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Aspectos clínicos*. In: *Guia para o Controle da hanseníase*. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. p. 16.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Aspectos clínicos*. In: *Guia para o Controle da hanseníase*. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. p. 17.

BÜHRER-SÉKULA, S. Sorologia PGL-I na hanseníase. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, supl. 2, p 3-5, 2008.

CLARO, L. B. L. Hanseníase: representações sobre a doença. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 11, n.4, p. 631-638, out/dez, 1995.

CRESPO, M. J.; GONÇALVES, A. Avaliação das possibilidades de controle da hanseníase a partir da poliquimioterapia. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, v. 32, n. 1, p. 80–88, jan–jun 2014.

DAXBACHER, E. L. R.; FERREIRA, I. N. *A Hanseníase no contexto das doenças negligenciadas*. In: ALVES, E. D.; FERREIRA, T. L.; FERREIRA, I. N. *Hanseníase: avanços e desafios*. Universidade de Brasilia. NESPROM. Brasília DF. 2014. p. 47.

EIDT, M. L. Breve historia da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde publica brasileira. *Saúde e Sociedade*, v.13, n.2, p.76-88, maio-ago, 2004.

LYON, S, et al. Associação do teste sorológico ML Flow com a baciloscopia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, supl 2, p. 23-26, 2008.

FERREIRA, I. N. A Hanseníase no contexto das doenças negligenciadas. In: ALVES, E. D.; FERREIRA, T. L.; FERREIRA, I. N. *Hanseníase: avanços e desafios*. Universidade de Brasilia. NESPROM. Brasília DF. 2014, p. 41-42.

GROSSI, M. A. F, et al. A influencia do teste sorológico ML Flow na classificação da hanseníase. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, supl 2, p. 34-38, 2008.

MADEIRA, S. Aspectos microbiológicos do *Mycobacterium leprae*. In: OPROMOLLA, D. V. A. (Ed.). *Noções de Hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato. 2000. p. 13.

MADEIRA-DIÓRIO, S. *Aspectos microbiológicos e moleculares do Mycobacterium leprae*. In: ALVES, E. D.; FERREIRA, T.; FERREIRA, I. N. *Hanseníase: avanços e desafios*. Universidade de Brasília. NESPROM. Brasília DF. 2014, p. 67.

MICHELLIN, Letícia Baccaro et al . Leprosy patients: neurotrophic factors and axonal markers in skin lesions. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo , v. 70, n. 4, p. 281-286, Apr. 2012 .

MONTEIRO, L. D, et al. Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós-alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 29, n. 5, p. 909-920, 2013.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. *Microbiologia*. Editora: Artmed. 2003, p. 161.

URA, S.; OPROMOLLA, D. V. A. *Micobactérias*. In: OPROMOLLA, D. V. A. (Ed.). *Noções de Hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato. 2000. p. 07.

URA, S.; OPROMOLLA, D. V. A. *Controle*. In: OPROMOLLA, D. V. A. (Ed.). *Noções de Hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato. 2000. p. 109.

WHO. Leprosy: key facts. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/en/>. Acessado em: 18 de jan. 2016.

WHO. Neglected tropical diseases. Disponivel em: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/. Acessado em: 18 de jan. 2016.

ARAUJO, M.G , *Hanseníase no Brasil*, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2003.

SOUZA, M. M; NETTO, E. M; FARIAS, M. C. A. D, *Ferramentas no diagnóstico da hanseníase: o convencional e as inovações*, Revista Brasileira de Medicina, 2013.