

# BANCO DE TESES EM HANSENOLOGIA

## THESIS IN HANSEN'S DISEASE

OLIVEIRA, R.B. *Atividade de neutrófilos polimorfonucleares na hanseníase*. Rio de Janeiro, 1998. Dissertação (Mestre). Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz.

No presente estudo ficou demonstrado que neutrófilos polimorfonucleares (PMN) participam da resposta inflamatória aguda como células efetoras. Pacientes lepromatosos com episódio reacional (50%) apresentam intenso infiltrado de neutrófilos, e juntamente com pacientes não reacionais e doadores sadios tiveram suas células de sangue periférico purificadas e analisadas. Na primeira fase do trabalho, foi confirmado o tempo de vida limitado das células em cultura, assim como sua progressão para apoptose de forma crescente. Conseqüentemente, o número de células em cultura diminui, mas as células remanescentes mantêm integridade de membrana. Apoptose foi marcadamente acelerada nos pacientes com ENL quando avaliada por eletroforese em gel de agarose e análise quantitativa através da reação de defenilamina. Numa segunda fase do trabalho, observamos que neutrófilos estimulados com LPS e *M. leprae* sintetizam e secretam TNF- $\alpha$  e IL-8 em quantidade significativas. Foi também demonstrado que neutrófilos estimulados com LAM-ML secretam IL-8. A talidomida, droga conhecida por inibir a produção de TNF- $\alpha$  por monócitos, também foi capaz de inibir a produção de TNF- $\alpha$  induzido por LPS em neutrófilos "in vitro". A expressão do gene de TNF- $\alpha$  foi avaliada por hibridização por Northern blot. A capacidade dos neutrófilos de sintetizar e secretar citocinas após estímulo por produtos micobacterianos sugere a participação destas células na regulação da resposta imune. A citocina inflamatória TNF- $\alpha$  que é secretada em altos níveis nos estados reacionais, é também produzida por neutrófilos, o que pode estar relacionado a amplificação da produção de TNF- $\alpha$  no local da lesão.

PIMENTEL, M.I.F. *Neurites na hanseníase: significado de parâmetros clínicos e epidemiológicos na indução e agravamento das incapacidades físicas em pacientes multibacilares*. Rio de Janeiro, 1998. Tese (Doutor). Universidade do Rio de Janeiro. Faculdade de Medicina.

Com objetivo de determinar a influência dos episódios de neurite franca no estabelecimento e/ou agravamento de incapacidades físicas, foram estudados 103 portadores de formas multibacilares de hanseníase (18,4% pacientes BL; e 34% pacientes LL), durante um período médio de 64,6 meses a partir do início da poliquimioterapia para multibacilares,

acompanhados no Ambulatório Souza Araújo da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Os pacientes foram avaliados por ocasião do diagnóstico, mensalmente durante a poliquimioterapia e anualmente após o tratamento medicamentoso, ou a intervalos menores quando a vigência de episódios reacionais. A avaliação de incapacidades foi feita pelo grau e índice de incapacidades, utilizando o teste dos músculos voluntários (VMT) e o teste de sensibilidade com monofilamentos de nylon (Semmes-Weinstein).

Observou-se uma correlação estatisticamente significativa entre maiores tempos de evolução da enfermidade previamente ao diagnóstico e a presença de incapacidades físicas no exame inicial, conforme avaliada pelo grau de incapacidade antes do tratamento ( $p < 0,05$ ).

A presença de nervos periféricos afetados (espessados e/ou dolorosos) no momento do diagnóstico correlacionou-se estatisticamente com incapacidades físicas presentes ao exame inicial (grau de incapacidades antes do tratamento maior que zero -  $p < 0,005$ ), bem como a ocorrência de episódios de neurite franca durante o período total de seguimento ( $p < 0,05$ ).

Quarenta e seis pacientes (44,7%) tiveram episódios de neurite franca durante o seguimento (34% durante a poliquimioterapia). Houve uma correlação estatisticamente significativa entre a ocorrência de episódios de neurite franca e o estabelecimento de incapacidades físicas ao término do tratamento, conforme avaliadas pelo grau de incapacidade ( $p = 0,000274$ ) e pelo índice de incapacidades ( $p = 0,002165$ ), mesmo entre aqueles pacientes que iniciaram o tratamento com grau de incapacidade zero (com relação ao grau de incapacidade no término do tratamento,  $p = 0,013246$ ). De modo semelhante, observamos uma correlação significativa entre a ocorrência de episódios de neurite franca e presença de incapacidades ao término do período total de seguimento, seja avaliada quanto ao grau de incapacidade ( $p = 0,006886$ ), ou quanto ao índice de incapacidades ( $p = 0,006274$ ), mesmo naqueles pacientes que não apresentavam incapacidades no início do tratamento.

Os nervos mais freqüentemente afetados por neurite associaram-se principalmente com a ocorrência de eritema nodoso hansênico (55,3%), quando comparados aos pacientes com reação reversa (33,3%), embora isto não tenha sido estatisticamente significativo.

Pelo menos cinco pacientes (4,9%) apresentaram neurite silenciosa durante o período total de seguimento, elevando a freqüência de neurites para quase metade dos pacientes (49,6%).

Observou-se, ainda, uma influência favorável da poliquimioterapia para multibacilares e do acompanhamento mensal cuidadoso com relação às incapacidades físicas, com nítida diminuição do grau de incapacidade no término do tratamento e ao final do acompanhamento, em relação ao grau de incapacidade antes do tratamento.

Estes dados sugerem que os profissionais de saúde devem estar atentos para o diagnóstico precoce das neurites hansênicas, com pronta instituição de terapêutica medicamentosa e fisioterapia adequadas, de modo a prevenir o estabelecimento e o agravamento de incapacidades físicas nos pacientes multibacilares.

GAYOSO, C.W. *Estudo das unhas: análise comparativa da literatura especializada com exame prático em relação a psoríase, alopecia areata e hanseníase*. São Paulo, 2001. Dissertação (Mestre). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina.

As unhas das mãos e dos pés de 130 portadores de psoríase, alopecia areata e hanseníase foram estudadas meticulosamente. Os doentes foram avaliados no ambulatório do Hospital das Clínicas (HC), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e na clínica privada, no decorrer de 1998, 1999 e 2000.

De modo geral, a faixa etária mais acometida foi a de 31-60 anos. Faz exceção a alopecia areata, cujos doentes tinham freqüentemente 11-30 anos de idade, ou seja, eram adolescentes e adultos jovens. Não se observou hanseníase na infância. No grupo de 0-10 anos, a psoríase foi de disposição periorifical.

O sexo feminino foi mais acometido do que o masculino em todas as dermatoses desta montagem. Na psoríase, o predomínio foi discreto, salvo dos doentes de 0-10 anos, representados somente por homens. Na alopecia areata, esse predomínio foi de 60%, tanto nas faixas etárias mais avançadas como nas crianças. Também os casos mais graves e extensos dessa dermatose se manifestaram no sexo feminino.

Os indivíduos de cor negra foram os menos acometidos dessas dermatoses. Os brancos e pardos representaram 90% de nossa montagem.

Reiterou-se a importância das unhas no exame clínico, já que as alterações nas mesmas foram vistas em metade dos pacientes.

As alterações ungueais mais freqüentemente encontradas na psoríase foram: depressões puntiformes (31.93%), onicólise (17.03%) e hiperqueratose subungueal (8.53%).

Em relação aos tipos de psoríase, todos os pacientes que tiveram as formas de psoríase ungueal, artropática, eritrodérmica e palmo-plantar apresentaram alterações ungueais. A p. vulgar teve 63.16% dessas alterações. Não foram observadas modificações ungueais na p. invertida.

A alteração conhecida como "em gota de óleo", bastante

sugestiva de psoríase, esteve presente em 2.22% do estudo.

60% dos doentes com alopecia areata não tinham alterações ungueais. Quando presentes, as mais freqüentes foram: depressões puntiformes (27.27%), leuconíquia puntada (27.27%) e sulcos de Beau (18.19%). Nas formas mais graves dessa doença, não foram vistas alterações ungueais.

Na maioria dos hansênicos (60%) não apresentou alterações ungueais. Foram mais numerosas e variadas na hanseníase virchowiana (54.84%) do que na hanseníase tuberculóide (21.05%). Ainda nos doentes com MHD, quando relacionados ao pólo virchowiano, encontraram-se lesões nas unhas em 50% dos casos.

As alterações ungueais mais freqüentes na hanseníase foram: distrofia ungueal dos 5os pododáctilos (10.91%), depressões puntiformes (9.1%), sulcos longitudinais (7.28%), leuconíquia parcial (7.28%) e anoníquia parcial (7.28%).

De modo geral, as unhas das mãos foram mais acometidas do que as unhas dos pés, a não ser na hanseníase, em que houve uma discreta predominância de sinais ungueais nos pododáctilos.

Enfim, nenhuma alteração ungueal específica foi mais freqüente numa determinada faixa etária, e/ou cor, e/ou sexo, bem como patognomônica dessas dermatoses estudadas.

LESSA, W.D.D.A. *Estudo do índice baciloscópio de Mycobacterium leprae em amostras de pacientes com hanseníase multibacilar após 12 e 24 doses supervisionadas do esquema de poliquimioterapia da Organização Mundial da Saúde (PQT/OMS)*. Rio de Janeiro, 2001. Dissertação (Mestre). Instituto Oswaldo Cruz.

O diagnóstico laboratorial, objetivo principal deste estudo, foi determinado pela coloração de Ziehl-Neelsen, em esfregaços da linfa obtida por raspado das lesões de pacientes MB. Determinou-se o Índice Baciloscópio (IB), após diagnóstico clínico e ao término da PQT. Os pacientes MB foram divididos em dois grupos, 1 e 2, que receberam respectivamente, 24 e 12 doses. O IB final de ambos grupos sofreu redução, quando comparado com o inicial. O IB não é um critério para se estabelecer a alta. Se, após o tratamento, o IB continuar muito elevado, cabe ao especialista optar pelo maior aprazamento da PQT. Foi observado que houve queda do IB nos dois grupos. Após 12 doses a queda percentual do IB foi de 66,4% contra 77,1% no grupo de 24 doses. A média do IB inicial dos pacientes participantes foi de 1,59% de episódios reacionais, enquanto no grupo 2 foi de 12,5%. Porém, para se avaliar a eficácia do esquema PQT em 12 doses, é necessário a continuidade no estudo, utilizando maior amostragem. Se avaliado o aspecto financeiro, psicológico e social, o esquema mais curto é mais vantajoso, diminuindo o número de retornos do paciente, impedindo a irregularidade e abandono ao tratamento. O paciente permanece menos exposto ao registro ativo e ao cálculo da prevalência de números de casos.

PENNA, Gerson Oliveira. *Hanseníase e o uso da talidomida no eritema nodoso hansênico: perspectivas de pesquisas*. Brasília, 2002. Tese (Doutor). Universidade de Brasília. Faculdade de Medicina.

Hanseníase segue sendo um grande problema de saúde pública e, episódios de Eritema Nodoso Hansênico (ENH) são eventos agudos freqüentes que podem ocorrer antes, durante e após o tratamento poliquimioterápico padrão (PQT). No Brasil, a talidomida ( $\mu$ -N-phthalodomidoglutarimide) vem sendo utilizada no tratamento do ENH desde a década de 60, sob regulação restrita do Ministério da Saúde. Nos últimos dez anos o uso da talidomida foi expandido para doenças associadas a aids, doença enxerto versus hospedeiro, artrite reumatóide, lupus e mieloma múltiplo. Talidomida tem efeito teratogênico em humanos o que provocou sua retirada do mercado em muitos países em décadas passadas. Recentemente vem havendo um renovado interesse em talidomida como agente terapêutico anti-inflamatório e imuno-modulador. Talidomida é capaz de inibir a ação de potente citocina pró-inflamatória TNF- $\alpha$  *in vitro* e *in vivo*. A avaliação de regimes terapêuticos, dosagens, com ou sem retirada gradual da droga (desmame) é crucial para uma boa prática clínica. Procedemos uma revisão sistemática dos ensaios clínicos publicados para tentar acessar a eficácia e os efeitos colaterais da talidomida no ENH. Este manuscrito também descreve a metodologia empregada em um ensaio clínico que está sendo conduzido por instituições acadêmicas, patrocinado pela indústria farmacêutica, para avaliar a resposta terapêutica e a necessidade de desmame da talidomida particularmente naqueles pacientes elegíveis para inclusão. Os dados de triagem de pacientes no *baseline* foram analisados. Seis ensaios clínicos foram publicados nas décadas de 60 e 70, e somente um estudo foi patrocinado e coordenado pela Organização Mundial da Saúde. Embora todos os estudos destacassem alguns resultados benéficos da talidomida (300 a 400mg/dia) para ENH, questões metodológicas, particularmente no critério de elegibilidade de pacientes, co-intervenções, tamanho de amostras pequeno, constituem-se em *bias* na interpretação dos resultados desses estudos. A investigação que está ocorrendo agora foi desenhada com um ensaio clínico duplo cego randomizado para avaliar 100mg/dia versus 300mg/dia de talidomida durante a fase aguda (14 dias) de ENH, seguida de desmame da talidomida versus placebo. O padrão de pacientes recrutados foi analisado demonstrando que o critério e elegibilidade adotado não é representativo de pacientes com ENH moderado e grave. As principais limitações que foram a associação com neurites e outros eventos clínicos que requeriam, obrigatoriamente, uso de corticosteróides. Questões relativas a representatividade de pacientes e ética foram discutidas com o propósito de formular

novas questões relativas ao uso da talidomida no ENH. Um desafio atual está em se acumular evidências suficientes da eficácia e dos efeitos colaterais da talidomida, em associação com corticosteróides, nas reações hansênicas.

DEPS, Patrícia Duarte. *Pesquisa de Mycobacterium leprae em tatus selvagens da espécie Dasypus novemcinctus do Estado do Espírito Santo*. São Paulo, 2003. Tese (Doutor). Universidade Federal do São Paulo. Escola Paulista de Medicina.

**Introdução:** Realizou-se um estudo de prevalência em 52 tatus selvagens da espécie *Dasypus novemcinctus*, capturados no estado do Espírito Santo, no período de junho de 2000 a julho de 2001. **Objetivos:** Estudar a prevalência da infecção pelo *Mycobacterium leprae* e compará-la aos trabalhos publicados na literatura, bem como avaliar e comparar os métodos utilizados para a detecção da infecção. **Métodos:** Após anestesiados, os tatus foram pesados, determinado o sexo, submetidos à exame clínico e coleta de fragmento de orelha para estudos histopatológicos (hematoxilina-eosina e Ziehl-Neelsen), imunohistoquímicos com anti-BCG, e fragmentos de orelha, pele, pata e lesão cutânea para a técnica de PCR. Amostras de sangue foram coletadas para pesquisa de anticorpos anti-PGL-I pela técnica de ELISA e pesquisa de DNA de *M. leprae* através da técnica de PCR. Vinte três tatus foram necropsiados e fragmentos de fígado, baço, cérebro, pulmão, rim e intestino foram obtidos para a técnica de PCR. **Resultados e Conclusões:** Não foram evidenciadas lesões de hansenomas e apenas um tatu apresentou linfadenomegalia palpável na região inguinal dentre os 52 tatus examinados. Não foi evidenciado quadro histopatológico compatível com nenhuma das formas de hanseníase pela coloração de hematoxilina-eosina, e não foi evidenciado presença de BAAR pela técnica de Ziehl-Neelsen, nem imunexpressão do marcador BCG compatível com *M. leprae*. Foi detectada 10,6% de soro-prevalência de anticorpos IgM anti-PGL-I, e 11,9% de positividade nas amostras de sangue, através da técnica de PCR. Foi detectada 52,8% de positividade na pesquisa de DNA de *M. leprae* nos fragmentos de tecidos (pele, orelha, lesão, pata, fígado, baço, pulmão, cérebro, rim e intestino) através da técnica de PCR. Dos tecidos testados, o cérebro foi o órgão onde mais se encontrou positividade pela técnica de PCR (40,9%), seguido da pele (22,2%), orelha (20%), pulmão (13,6%), baço (13%), pata (11,5%), lesão cutânea (11,1%), fígado, (8,7%), rim (8,7%) e intestino (4,5%). O método diagnóstico mais sensível para detecção de *M. leprae* foi o PCR dos tecidos, seguido do PCR do sangue e pesquisa de anticorpos anti-PGL-I através da técnica de ELISA.