

# Estudos clínicos, imunopatológicos e eletrofisiológicos dos nervos periféricos na hanseníase

*Clinical, immunopathological, and electrophysiological studies of peripheral nerves in Hansen's disease*

Marco Orsini<sup>1</sup>, Marcos RG de Freitas<sup>2</sup>, Reny de Souza Antonioli<sup>3</sup>, Mariana Pimentel de Mello<sup>3</sup>, Jhon Petter B Reis<sup>3</sup>, Carlos Henrique Melo Reis<sup>4</sup>, Júlio Guilherme Silva<sup>5</sup>, Raimundo Wilson de Carvalho<sup>6</sup>, Osvaldo JM Nascimento<sup>7</sup>, Ronald Rodrigues Guimarães<sup>6</sup>

## RESUMO

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, com tropismo, predominante, por pele e nervos periféricos. O tratamento da hanseníase compreende: quimioterapia específica, supressão dos surtos reacionais, prevenção de incapacidades físicas, reabilitação física e psicossocial. Este artigo revisa os conhecimentos mais atuais da hanseníase, enfocando o acometimento dos nervos periféricos, as formas clínicas e o potencial incapacitante da doença e seus aspectos imunopatológicos e eletrofisiológicos. Trata-se de um estudo de atualização da literatura, onde foi realizada uma busca nas bases de dados Bireme, SciELO, e Pubmed em português e inglês. Os artigos relacionados são do período compreendido entre os anos 1959 e 2005.

**Unitermos:** Hanseníase. *Mycobacterium leprae*. Eletromiografia. Reabilitação.

Citação: Orsini M, de Freitas MRG, Antonioli RS, Mello MP, Reis JPB, Reis CHM, Silva JG, Carvalho RW, Nascimento OJM. Estudos clínicos, imunopatológicos e eletrofisiológicos dos nervos periféricos na hanseníase.

**Trabalho realizado no Serviço de Neurologia – Setor de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal Fluminense – UFF.**

1. Professor Titular - ESEHA e Doutorando em Neurociências - UFF.
2. Professor Titular de Neurologia Clínica e Chefe do Serviço de Neurologia – UFF.
3. Estagiários do Serviço de Reabilitação Neurológica da UNIFESO (Fisioterapia).
4. Professor Titular de Neurologia – UNIG e Doutorando em Neurociências – UFF.
5. Professor Adjunto de Ortopedia e Cinesiologia da UNIFESO.
6. Iniciação Científica – UNIG, Professor do Mestrado Profissional de Ensino de Ciências da Saúde e do Meio Ambiente – UniFOA, Bolsista CNPq.
7. Professor Titular e Coordenador da Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências – UFF.
8. Professor Titular de Parasitologia da Universidade Nova Iguaçu – UNIG.

## SUMMARY

Hansen's disease is a chronic infectious-contagious disease caused by the *Mycobacterium leprae*, with tropism, predominant in skin peripheral and nerves. The effective treatment of leprosy includes the use of specific therapy, suppression of leprosy reactions, prevention of physical incapacity, and physical and psychosocial rehabilitation. This article reviews the most actual knowledge about Hansen's disease, focusing the involvement of peripheral nerves, the clinic forms and the disabling potential of the disease, and its immunopathological and electrophysiological aspects. One is about a literature review, where a search in the databases Bireme, Scielo, and Pubmed in Portuguese and English was carried through. The related articles are understood between years 1959 and 2005.

**Keywords:** Hansen's Disease. *Mycobacterium leprae*. Electromyography. Rehabilitation.

Citation: Orsini M, de Freitas MRG, Antonioli RS, Mello MP, Reis JPB, Reis CHM, Silva JG, Carvalho RW, Nascimento OJM. Clinical, immunopathological, and electrophysiological studies of peripheral nerves in Hansen's disease.

## Endereço para correspondência

Marco Orsini  
R. Prof. Miguel Couto, 322/1001  
24230-240 Niterói, RJ  
E-mail: orsini@predialnet.com.br  
Fone: (21) 8125-7634

Recebido em: 02/02/07  
Revisado em: 03/02/07 a 23/07/07  
Aceito em: 24/07/07  
Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa, crônica, granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que compromete a pele, o sistema nervoso periférico e, ocasionalmente, outros órgãos e sistemas. Constitui um importante problema de saúde pública no Brasil, tornando-o o segundo país em número de casos no mundo, após a Índia. No Mercosul sua prevalência é de 6,03/100.000 habitantes<sup>1,2</sup>. Aproximadamente 94% dos casos conhecidos nas Américas e 94% dos novos diagnosticados são notificados pelo Brasil<sup>3</sup>.

Inúmeros estudos têm demonstrado que, diante da contaminação, a maioria dos indivíduos oferece resistência ao *M. leprae*, não desenvolvendo a doença, situação que pode ser alterada em função da relação entre agente, meio ambiente e hospedeiro<sup>4-6</sup>. Nos que adoecem, a infecção evolui de maneiras diversas, de acordo com a resposta imunológica específica do hospedeiro frente ao bacilo. Esta resposta imune constitui um espectro que expressa diferentes formas clínicas da doença. Com uma resposta imunológica competente o indivíduo evolui para a forma clínica localizada e não-contagiosa da doença; entretanto, se essa competência não for efetiva, uma forma difusa e contagiosa é desenvolvida. Entre estes dois extremos, encontram-se as formas intermediárias, que refletem graduais variações de resistência ao bacilo<sup>1,6</sup>.

Por ser uma infecção marcada especialmente pelo acometimento de nervos periféricos, a hanseníase provoca danos relacionados à função motora, prejudicando os indivíduos na execução de atividades básicas e instrumentais da vida diária. O comprometimento sensitivo, presente em todas as formas da doença, freqüentemente precede o envolvimento da função motora. Alguns pacientes iniciam a doença com uma neuropatia periférica, enquanto outros apresentam essas complicações após iniciarem a terapia medicamentosa<sup>7-12</sup>. Embora a prevalência da hanseníase venha diminuindo consideravelmente nos últimos anos, a doença continua a ser uma das maiores causas de neuropatia periférica em todo o mundo<sup>13</sup>. O *M. leprae* tem a capacidade de invadir o sistema nervoso periférico e causar a neuropatia hanseniana<sup>14</sup>.

Quatro possíveis mecanismos estão relacionados à lesão nervosa periférica na hanseníase: a presença do *M. leprae* ou de seus antígenos; traumas em regiões superficiais de troncos nervosos; aumento da pressão intraneural; e alterações vasculares em vasos sanguíneos intraneurais<sup>15</sup>. Apesar do mecanismo fisiopatológico preciso da neuropatia periférica não estar totalmente esclarecido, acredita-se que a lesão

nervosa ocorra a partir de um infiltrado inflamatório subagudo ou crônico que pode ocupar o endoneuro, perineuro e epineuro, levando a injúria gradual das fibras neurais, seguido por remodelamento do parênquima nervoso em tecido fibrótico<sup>16</sup>.

A hanseníase também provoca alterações inflamatórias e/ou secundárias na função muscular resultando em deformidades em tecidos moles e articulações. O envolvimento da musculatura estriada esquelética tem sido caracterizado como conseqüente da neuropatia periférica em função de desnervação muscular<sup>5,17,18</sup>. Entretanto, escassos estudos experimentais revelam acometimento muscular primário<sup>19-22</sup>.

Em razão da complexidade da hanseníase, sua infectividade, seu potencial incapacitante e sua longa presença na história da medicina, esta tem sido historicamente uma doença confinada a hospitais ou instituições fechadas dedicadas ao cuidado de doenças complexas. Com a implementação dos esquemas de poliquimioterapia (PQT) recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), sua prevalência diminuiu drasticamente e, o mais importante, a percepção da hanseníase como doença curável teve um efeito positivo sobre as questões de controle da enfermidade, tanto do lado dos pacientes como das equipes de saúde. Entretanto, dois pontos primordiais até agora permanecem não resolvidos, sendo seu estigma e potencial incapacitantes<sup>23,24</sup>. Mesmo que a PQT tenha contribuído de várias formas para uma melhora no controle da doença, o dano neural é até o momento uma ameaça presente aos agentes de programas de controle e um desafio aos pesquisadores<sup>12,25,26</sup>.

Em razão do que se conhece da patologia, do ponto de vista da lógica, a melhor abordagem para a prevenção do dano neural e as conseqüências provocadas pela hanseníase é o diagnóstico precoce e tratamento adequado. Entretanto, determinados pacientes ainda necessitarão de ações para prevenir ou evitar a progressão de deficiências/incapacidades, ou mesmo de medidas reabilitativas. Este grupo poderá ser constituído dos seguintes casos: casos novos já detectados com alguma incapacidade; casos que desenvolverão algum tipo de incapacidade durante ou após o término do tratamento, e casos antigos diagnosticados tardiamente com incapacidades já instaladas<sup>1,24</sup>.

### Definição e epidemiologia da hanseníase

A hanseníase é uma doença na qual o bacilo responsável, *M. leprae*, possui preferência pelas membranas mucosas e pele, e pelos troncos nervosos periféricos<sup>1,27</sup>. O *M. leprae* é um microorganismo acidófilo

em forma de bastonete, que se assemelha morfológicamente ao bacilo da tuberculose. Pode ser demonstrado em lesões cutâneas e, por vezes, está presente no sangue de pacientes hansenianos<sup>2,28-30</sup>. Devemos recordar que o bacilo ainda não é cultivável, mesmo tendo sido a primeira bactéria a ser identificada como agente causador de uma doença humana<sup>24</sup>.

A hanseníase é uma doença contagiosa com distribuição mundial<sup>31</sup>. Estima-se um número de afetados variando em torno de 10 a 15 milhões, principalmente em países em processo de desenvolvimento<sup>32,33</sup>. Apesar de apresentar altos índices em países mais pobres e, nestes, nos estratos da população menos favorecida, não se sabe ao certo a influência de variáveis como moradia, estado nutricional, infecções concomitantes e infecções prévias por outras micobactérias. O papel de fatores genéticos tem sido avaliado há muito tempo e, de igual modo, a distribuição da doença em conglomerados, famílias ou comunidades com antecedentes genéticos comuns sugere esta possibilidade<sup>34,35</sup>. Enquanto a doença se torna mais grave em algumas regiões, 15 países com mais de 1 milhão de habitantes foram considerados endêmicos pela OMS ao final de 2000, destes países seis respondem por 88% dos novos casos, concentrando a endemia na África, Ásia e América Latina. Os países mais afetados são Angola, Brasil, Índia, Madagascar, Moçambique, Nepal, e Tanzânia, sendo que todos eles têm intensificado suas ações de controle<sup>36</sup>.

### Classificação da Hanseníase

A classificação de Madri de 1953 adota critérios de polaridade, baseados nas características clínicas da doença, acrescidos pelos aspectos bacteriológicos, imunológicos e histológicos da hanseníase, definindo os grupos polares, tuberculóide (T) e virchoviano (V) ou lepromatoso (L); o grupo transitório e inicial da doença, a forma indeterminada (I); e o instável e intermediário, a forma borderline (B) ou dimorfa (D)<sup>6,37</sup>. Os quatro grandes critérios que definem a classificação da doença são os abaixo citados: clínico (aspectos de lesões cutâneas, variando em número, extensão, definição de margens e simetria de distribuição); bacteriológico (presença ou ausência do *M. leprae*, e seus aspectos morfológicos, variando de numerosos, íntegros e agrupados, formando globias, a raros, fragmentados e ausentes); imunológico (imunorreatividade a lepromina – reação de Mitsuda, com leitura após 21 a 28 dias); histológico (aspectos histopatológicos das lesões, variando de granulomas bem definidos a infiltrado difuso linfo-histocitário)<sup>38,39</sup>.

A classificação de Ridley & Jopling adota subgrupos dentro do espectro, que obedece a critérios clínicos e bacteriológicos, e enfatiza os aspectos imunológicos e histopatológicos. Siglas são utilizadas para indicar as duas formas polares tuberculóide-tuberculóide (TT) e lepromatoso-lepromatoso (LL) e os três subgrupos: borderline-tuberculóide (BT), borderline-borderline (BB), borderline-lepromatoso (BL)<sup>1</sup>.

### Formas clínicas da hanseníase

#### *Hanseníase Indeterminada*

As lesões referentes à hanseníase indeterminada (HI) surgem após um período de incubação que varia, em média, de dois a cinco anos. É caracterizada pelo aparecimento de manchas hipocrômicas, com alteração de sensibilidade, ou simplesmente por áreas de hipostesia na pele<sup>40</sup>. As lesões são em pequeno número e podem localizar-se em qualquer área cutânea. Frequentemente, apenas a sensibilidade térmica encontra-se alterada. Não existe comprometimento de troncos nervosos nesta forma clínica. A hanseníase indeterminada é considerada a primeira manifestação da hanseníase e, após um período de tempo que varia de poucos meses até anos, ocorre evolução para a cura ou para outra forma clínica<sup>1</sup>. É frequentemente observada em regiões do mundo onde a doença é endêmica ou hiperendêmica<sup>41</sup>. Discute-se que as formas indeterminadas podem ser consideradas um estágio inicial e transitório da doença, sendo encontradas em indivíduos de resposta imune não definida diante do bacilo, usualmente crianças<sup>42</sup>.

#### *Hanseníase tuberculóide*

A hanseníase tuberculóide caracteriza-se pela forma clínica de contenção da multiplicação bacilar, dentro do espectro da doença. As lesões cutâneas, com bordas pronunciadas, são únicas ou em pequeno número e assimetricamente distribuídas pelo tegumento. Apresenta-se, quando mácula, como lesão hipocrômica ou eritematosa, delimitada por micropápulas, e, quando placa, como lesão eritematosa ou acobreada, difusamente infiltrada, ou com tendência central ao aplainamento, e limites externos sempre nítidos e bem definidos<sup>40</sup>. Em estudo realizado por Brito a presença de infiltração pode sugerir hanseníase multibacilar<sup>43</sup>. Segundo dados da OMS, a classificação do número de lesões, adotada a partir de pesquisas de bacilos em esfregaços cutâneos, considera multibacilares pacientes que apresentem mais de 5 lesões, diferentemente de paucibacilares, no máximo 5<sup>44</sup>.

Geralmente, as lesões não ultrapassam 10 cm de diâmetro, e os danos em ramos neurais acentuam-se rapidamente, resultando em alterações tanto sensitivas quanto autonômicas, que evoluem para hipoestesia e anestesia, em pele de superfície seca, hipodrótica, com diminuição ou ausência de pêlos. Além da pele, o envolvimento de troncos nervosos ocorre em pequeno número, em regra, próximo às lesões cutâneas. Os nervos, preferencialmente, acometidos são o ulnar, mediano, radial, fibular comum, tibial posterior, auricular e supraorbitário<sup>6</sup>. Neste grupo clínico, podemos encontrar somente comprometimento neural, sem lesões cutâneas, denominando-se Hanseníase tuberculóide neural pura<sup>6</sup>.

Na forma tuberculóide, ao ser avaliada a resposta imune ao *M. leprae*, através da intradermoreação de Mitsuda, observa-se uma reação fortemente positiva, sempre maior que 5 mm, atingindo de 8 a 15 mm de diâmetro, muitas vezes com ulceração central. A baciloscopia, via de regra, é negativa; em alguns casos, encontram-se raros bacilos na histopatologia de cortes de pele, observando-se infiltração de células epitelióides, gigantócitos circundados por linfócitos, na periferia, constituindo granuloma bem definido, que invade a derme e, por vezes, a epiderme, além de comprometer filetes nervosos, e anexos cutâneos, como glândulas sudoríparas e aparelho pilossebáceo<sup>6</sup>.

#### *Hanseníase virchowiana*

Trata-se de uma forma multibacilar, reconhecida por corresponder ao pólo de baixa resistência, dentro do espectro imunológico da doença. Portanto, manifesta-se em indivíduos que apresentam imunidade celular deprimida para o *M. leprae*. Admite-se que a Hanseníase virchowiana possa evoluir a partir da forma indeterminada ou apresentar-se como tal desde o início. Sua evolução crônica caracteriza-se pela infiltração progressiva e difusa da pele, mucosas, das vias aéreas superiores, olhos, testículos, nervos, podendo afetar, além disso, os linfonodos, o fígado e o baço. Na pele descrevem-se pápulas, nódulos e máculas. A infiltração é difusa e mais acentuada na face e nos membros. A pele torna-se luzidia, xerótica, com aspecto apergaminhado e tonalidade semelhante ao cobre. Há rarefação dos pêlos nos membros, cílios e supercílios. São sinais precoces de Hanseníase virchowiana, a obstrução nasal, rinorréia serossanguinolenta e edema de membros inferiores<sup>1</sup>. Nesta forma também podemos encontrar acometimento isolado dos nervos periféricos como também mononeuropatias múltiplas e polineuropatias.

#### *Hanseníase borderline ou dimorfa*

Na Hanseníase borderline ou dimorfa, identificamos aspectos clinicodermatológicos, que se aproximam do pólo virchowiano ou tuberculóide, até no mesmo paciente, e esta aparência dimorfa reflete a instabilidade neurológica. A evolução da doença e a ausência de tratamento poderiam conduzir alguns pacientes ao pólo virchowiano. Dentro da multiplicidade de aspecto das lesões cutâneas, observamos máculas eritematosas, em pele clara, além de hipocrômicas, em pele escura, que assume por vezes uma tonalidade avermelhada, sendo comum também a presença de pápulas, tubérculos, nódulos e placas. À proximidade ao pólo tuberculóide notam-se lesões mais delimitadas e anestésicas, e a pesquisa aponta raridade ou ausência de bacilos. Por outro lado, à proximidade ao pólo virchowiano observa-se lesões mais numerosas, brilhantes, com menor delimitação de limites, cuja perda de sensibilidade não é tão intensa, e a pesquisa registra a presença de um maior número de bacilos<sup>6</sup>.

Foram descritas, classicamente, como representantes do grupo borderline, lesões de aspecto anular, circulares e ovais, ou foveolar. Lesões anulares possuem anel eritematoacobreado, mais delimitado interna e externamente, quando comparadas as foveolares, estas últimas denominadas também de lesões tipo “queijo-suíço”, representadas por placas eritematosas, cujos limites externos mal definidos, com eritema que se esmaece, gradativamente, contrastam com a definição mais acentuada dos limites internos da borda da lesão cutânea<sup>6</sup>.

Dentro da classificação de Ridley & Jopling, as lesões cutâneas, representadas pelo grupo borderline-tuberculóide, assemelham-se às da Hanseníase tuberculóide. Elas tendem a ser definidas e hipocrômicas, embora sejam menos marcantes quanto à infiltração e pronunciamento de suas bordas, que, por sua vez, não são bem delimitadas e, gradualmente, se confundem com pele normal. Há variação na definição das margens destas lesões, quando comparadas em toda a sua extensão, podendo ser mais elevadas e bem definidas, ou aplainadas e vagamente delimitadas. Com frequência são contatadas lesões satélites, próximas às margens de placas extensas. O número de lesões tende a ser superior a 10 ou 20, multibacilar e, caso sejam comparadas as da Hanseníase tuberculóide, têm maiores dimensões, chegando a atingir um membro todo. As lesões neurais são significativas, frequentemente graves, atingindo mais de um tronco nervoso com padrão assimétrico<sup>45</sup>.

A forma clínica borderline-borderline é a mais instável dentro do espectro. Em geral, numerosas lesões cutâneas, que tendem a distribuição simétrica, de diversos tipos e dimensões, estão presentes no mesmo paciente. Máculas, pápulas e placas, de tamanhos variados, podem mostrar desde margens bem definidas, em algumas áreas, até margens pobremente demarcadas, em outras, revelando o aspecto geográfico ou polimórfico das lesões<sup>45</sup>.

Na forma clínica bordeline-irchoviana máculas se disseminam progressivamente pelo tegumento, sendo mais distintas e elevadas quando comparadas ao polo lepromatoso-lepromatoso, e posteriormente, estas lesões podem dar lugar a uma infiltração difusa<sup>6</sup>.

### Reações Hansênicas

Concomitantemente, ao curso natural da hanseníase, sobrepondo-se a uma evolução usualmente lenta e indolente, e relacionando-se aos espectros clínico, imunológico e histopatológico da doença, impõem-se os estados reacionais, produzidos por diferentes mecanismos imunológicos e responsáveis por importante componente de dano tecidual. As reações hansênicas podem corresponder à exacerbação da imunidade celular, ou demonstrar efeitos de acentuada formação de imunocomplexos, que foram denominadas por Jopling de reação hansênica tipo 1 e 2, respectivamente<sup>28,37,46</sup>.

### Reação Reversa

A reação tipo 1 ou reação reversa (RR), que ocorre habitualmente em paucibacilares, parece estar associada a um aumento abrupto da resposta imune mediada por célula contra antígenos do *Mycobacterium leprae*. A histopatologia demonstra expansão do granuloma com presença de edema e um influxo de células CD4+ positivas<sup>47-49</sup>. Tende a surgir mais precocemente no tratamento, entre os seis primeiros meses, caracteristicamente na hanseníase dimorfa<sup>1,11</sup>. As lesões pré-existentes tornam-se eritematovioláceas, sensíveis, intumescidas, elevadas, e máculas tornam-se placas. Surge também elevação e melhor definição dos limites das lesões. Evoluem com descamação e, por vezes, sobrevêm ulceração. Novas lesões apresentam tendência a surgir, em áreas adjacentes, assemelhando-se às lesões preexistentes, e podem ser numerosas, pequenas e esparsas<sup>45</sup>. O comprometimento neural é comum, por vezes, acentuado e grave, resultando, ocasionalmente, em marcante perda de função e paralisia súbita. Nervos comprometidos tornam-se intumescidos, com graus

variáveis de dor e exacerbação da sensibilidade local e/ou territorial, destacando-se o comprometimento dos sítios de predileção, como os nervos ulnar, mediano, radial, fibular comum, tibial posterior e supra-orbitário<sup>6,50-52</sup>.

### Reação tipo eritema nodoso

A reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH) representa uma importante causa de morbidade e incapacidade física em pacientes com hanseníase borderline lepromatosa e lepromatosa lepromatosa, acometendo, principalmente, pacientes na faixa etária economicamente ativa<sup>53,54</sup>. A reação ocorre somente em pacientes multibacilares, sendo caracterizada por uma manifestação inflamatória sistêmica, apresentando imunopatologia mais complexa. Pode manifestar-se em casos não tratados, porém um percentual expressivo de indivíduos sob tratamento pode desenvolver um ou mais episódios. Em alguns pacientes essa reação inflamatória pode se tornar crônica e aparecer mesmo após o término do tratamento<sup>55-58</sup>. Além da pele e nervos outras estruturas podem estar envolvidas: linfonodos, fígado, baço, peritônio, testículos, olhos, articulações, tendões, músculos e ossos. Pode ocorrer febre, leucocitose, estimulação policlonal de anticorpos e presença de imunocomplexos nos tecidos lepromatosos, caracterizando uma síndrome por imunocomplexos<sup>47,57</sup>.

### Fenômeno de Lúcio

O fenômeno de Lúcio foi descrito por Lúcio e Alvarado em 1852, no México, e recebeu essa denominação em 1948 por Latapi e Zamora<sup>59,60</sup>. Representa uma variante da reação hansênica tipo 2 e, histopatologicamente, caracteriza-se como vasculite aguda necrosante, tendo como sinonímia a expressão “eritema necrosante”<sup>61,62</sup>. O fenômeno de Lúcio pode ser verificado na hanseníase de Lúcio (forma lepromatosa pura e primitiva) e em outras formas de lepromatosa-lepromatosa<sup>63-65</sup>. Apesar de descrito o quadro clínico e histopatológico do fenômeno de Lúcio, a patogênese desta reação ainda permanece obscura. Claramente, a presença de bacilos em células endoteliais, associada a fenômenos trombóticos, é importante; entretanto, prováveis fatores imunológicos, como depósitos de complexo imune em vasos da derme, genéticos, regionais, e próprios do *M. leprae*, considerados como envolvidos na etiopatogenia desta manifestação clínica, necessitam de um substancial investimento de pesquisa<sup>66</sup>.

## Resultados de estudos clínicos, eletrofisiológicos e imunopatológicos nas lesões de nervos periféricos decorrentes da Hanseníase

As apresentações clínicas da hanseníase estão correlacionadas com padrões imunológicos distintos, variando de uma vigorosa resposta imune mediada por células ao *M. leprae*, com padrão Th1 no pólo tuberculóide, a uma ausência de resposta celular específica aos antígenos do *M. leprae* no pólo lepromatoso, com predomínio da resposta Th2 e exacerbação da resposta humoral<sup>67</sup>. O pólo de maior suscetibilidade, hanseníase virchoviana, apresenta depressão da resposta imune celular, associada ao aumento da produção de citocinas supressoras (IL-4 e TGF $\beta$ ) e redução dos níveis de citocinas ativadoras da resposta imune (TNF $\alpha$ , IL-1 e IFN $\gamma$ ). Há ainda menor produção de elementos responsáveis pela oxidação intracelular, como intermediários do nitrogênio (RNI), avaliada pela expressão da enzima NO sintase induzida (iNOS)<sup>68</sup>. É provável que a suscetibilidade ao *M. leprae* seja determinada por diferentes genes polimórficos. Estudos adicionais são necessários para esclarecer os mecanismos das interações complexas entre as citocinas e a participação da diversidade fenotípica da rede de células que contribuem para a defesa do hospedeiro. O entendimento de tais mecanismos poderá oferecer novas abordagens para identificar agonistas e/ou antagonistas para os efeitos pró- ou anti-inflamatórios e em quais circunstâncias sua utilização seria apropriada para intervenções imunológicas e/ou imunoterapêuticas<sup>67</sup>.

Há tempo a hanseníase é considerada uma infecção marcada pelo acometimento de nervos periféricos. Reiteradas vezes, quando existe um número limitado de lesões na pele ou, quando uma pequena quantidade de bacilos é encontrada na mesma, tais organismos estão localizados preferencialmente nos nervos periféricos. As fibras finas, amielínicas, que conduzem os impulsos de dor e temperatura, são significativamente afetadas antes das fibras grossas mielinizadas, que conduzem a sensibilidade vibratória, propriocepção consciente e os impulsos motores. Histologicamente, os bacilos são identificados em vacúolos intracelulares tanto nas células de Schwann mielinizadas quanto em macrófagos que migram da corrente sanguínea para o espaço perineural. A infecção dos nervos pode resultar em desmielinização/remielinização crônica, ocasionando com frequência calcificações e perda permanente da função neural<sup>19,69</sup>. Essa questão torna a hanseníase uma das maiores causas de neuropatia periférica não-traumática<sup>70</sup>.

Embora esteja claro que as células de Schwann são os principais alvos da infecção provocada pelo *M. leprae*, a base molecular do mecanismo de penetração do organismo no nervo e sua posterior afinidade com as células de Schwann, ainda são pouco conhecidos<sup>9</sup>.

O campo de pesquisas, envolvendo a hanseníase, foi incitado por trabalhos nos quais foram descritos mecanismos moleculares relacionados à afinidade seletiva do *M. leprae* com as células de Schwann. Tais estudos identificaram uma glicoproteína que se liga à superfície do bacilo e o direciona para a superfície da célula de Schwann, provocando desse modo um mecanismo potencial de internalização<sup>71,72</sup>.

A unidade axonal/celular das células de Schwann dos nervos periféricos é envolvida pela lâmina basal, que consiste de um número de moléculas extracelulares, incluindo lamininas, colágeno tipo IV, entactina/nidogênio, e proteoglycans sulfato-heparina<sup>73,74</sup>. As lamininas são glicoproteínas compostas por três canais,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . Existem 11 isoformas distintas dependendo da configuração dos canais. Na lâmina basal das células de Schwann dos nervos periféricos, a forma predominante é a laminina-2, que é composta pelos canais  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  e  $\gamma 1$ . Essa configuração não é encontrada no sistema nervoso central<sup>75</sup>. Em um dos estudos foi demonstrado que o *M. leprae* liga-se especificamente ao gene dominante localizado no final do terminal C, no canal  $\alpha 2$  da laminina 2<sup>70</sup>.

As células de Schwann apresentam em sua superfície proteínas como, por exemplo, o  $\alpha$ -dystroglycan, que podem realizar ligações com componentes da matriz extracelular da lâmina basal. As dystroglycans das células de Schwann são encontradas, resultando em uma porção extracelular,  $\alpha$ -dystroglycan, e em outra transmembranosa,  $\beta$ -dystroglycan<sup>76</sup>. Reforçando as considerações supracitadas, Rambukkana e um grupo de pesquisadores, demonstraram que o *Mycobacterium leprae* associa-se com a molécula transmembranosa  $\alpha$ -dystroglycan<sup>72</sup>. No universo intracelular,  $\beta$ -dystroglycan conecta-se a dystrofina, uma proteína intracelular associada a actina. Essas quatro proteínas (laminina-2,  $\alpha$ -dystroglycan,  $\beta$ -dystroglycan e dystrofina) promovem uma ponte de conexão entre o meio externo e o meio interno, o citoesqueleto das células de Schwann<sup>9</sup>.

Acredita-se que os monócitos infectados das regiões comprometidas (pele ou mucosas) transportam o bacilo para o interior do nervo durante o tráfego normal de macrófagos para o sistema nervoso periférico. Esse tipo de carreamento ocorre em todos os indivíduos, como um mecanismo de troca de

substâncias metabólicas entre os nervos periféricos e a corrente sanguínea<sup>77</sup>. Entretanto, numa infecção pelo *M. leprae*, é possível que os macrófagos infectados penetrem e fiquem aprisionados no nervo.

Quando os bacilos iniciam o processo de replicação, tem início à destruição das células de defesa e a posterior passagem do *M. leprae* para o espaço endoneural. Em alguns casos, a micobactéria é direcionada pela laminina  $\alpha$ -2 e acopla-se a  $\alpha$ -dystroglycan na superfície das células de Schwann mielinizadas. Nesse caso a internalização pode ter efeito. As células de Schwann podem degenerar-se e aumentar o recrutamento de macrófagos no interior do nervo. Devido a  $\alpha$ -2 laminina e a  $\alpha$ -dystroglycan serem proteínas restritas ao sistema nervoso periférico, a infecção pelo *M. leprae* não se estabelece no sistema nervoso central<sup>78</sup>.

Inicialmente a hanseníase provoca desmielinização segmentar dos nervos periféricos e secundariamente dano axonal. Os achados eletrofisiológicos precoces incluem latências distais prolongadas e lentificação segmentar da velocidade de condução nervosa, particularmente quando mesurada em regiões onde os nervos são anatomicamente vulneráveis<sup>79</sup>. Quando paresia significativa é detectada no exame clínico, encontram-se evidências de bloqueio de condução motora ou alterações indicativas de dano axonal com redução da amplitude do potencial de ação muscular<sup>80</sup>. No membro superior, particularmente o nervo ulnar apresenta lentificação da velocidade de condução motora, principalmente no nível do cotovelo, poupando relativamente os segmentos no antebraço e punho. Alterações de condução do nervo mediano ocorrem especialmente no terço distal do antebraço, próximo a região do túnel do carpo<sup>81,82</sup>. No membro inferior o nervo fibular geralmente mostra lentificação da velocidade de condução no segmento entre a fossa poplíteica e a cabeça da fíbula e distalmente ao tornozelo. Os estudos de condução motora do nervo facial revelam latências prolongadas ou reduzidas, e ausência de respostas dos músculos orbicular do olho e frontal<sup>83</sup>.

A velocidade de condução sensitiva encontra-se mais lentificada que a motora, indicando que o sistema sensorial é mais afetado que o motor. Quando há fraqueza no início da doença, os achados eletromiográficos podem revelar redução do recrutamento devido a desmielinização focal. Posteriormente potenciais de amplitude aumentada polifásicos, e potenciais motores de longa duração com recrutamento reduzido podem ser vistos devido ao dano axonal e reinervação<sup>12</sup>.

A hanseníase pode ocasionar em alguns casos, seqüelas motoras residuais e permanentes, mesmo após o tratamento medicamentoso e a cura microbiológica da infecção. Em milhões de indivíduos, as neuropatias periféricas tornam-se incuráveis. O gerenciamento clínico dessas complicações é dificultado na maioria das vezes pela não compreensão dos mecanismos envolvidos com a patogênese da doença<sup>44,78</sup>.

O dano neural, talvez a conseqüência mais importante da hanseníase pela magnitude das deficiências e incapacidades que provoca, é geralmente considerado como sendo parte e, em conseqüência, resultado de reações hanseníacas. Achados clínicos referentes às reações e a presença de lesões em nervos periféricos têm sido descritos detalhadamente. Entretanto, esclarecimentos relacionados a patologia e a patogênese dos mecanismos de lesão, ainda são escassos na literatura. Similarmente, a epidemiologia do dano nervoso, em particular, sua incidência, história natural, e fatores de risco associados, são pouco descritos<sup>84</sup>.

As lesões limitantes, manifestadas após dez anos de início da doença, dificilmente são acompanhadas e registradas. Inúmeros fatores contribuem para tal questão, como por exemplo: uma ampla variedade de estudos de coorte, no qual na maioria das vezes, as estimativas estão relacionadas a dados oriundos de hospitais, com um número insuficiente de estudos baseados em regiões ou numa população específica; a utilização de diferentes métodos de avaliação da função nervosa; aplicação de tratamentos diferentes; e diagnóstico tardio, muitas vezes realizado após a instalação da lesão nervosa<sup>47,85</sup>.

Em 1988, Saunderson realizou um estudo de campo com 594 novos pacientes e os acompanhou durante dez anos após o tratamento medicamentoso, incluindo avaliações semestrais da função nervosa, baseadas em testes musculares e sensitivos básicos. As novas incapacidades relativas à função nervosa que porventura aparecessem eram tratadas a base de corticoesteróides. Dos 594 pacientes envolvidos, 268 (45%) não apresentaram incapacidades, quando realizado o diagnóstico, porém 73 desenvolveram um quadro neuropático tardio durante o acompanhamento. Em toda a população do estudo, 195 pacientes (33%) nunca apresentaram sinais neuropáticos<sup>85</sup>.

Com base em dados longitudinais destes 73 pacientes nos quais a neuropatia ocorreu durante o acompanhamento regular, 41 (56%) exibiram um único episódio de neuropatia, com menos de 6 meses de duração e resposta satisfatória ao tratamento medicamentoso. O retorno à função normal ocor-

reu em 88% dos nervos que apresentaram somente 1 episódio de acometimento, com nenhuma evidência de incapacidade prévia e episódios neuropáticos clinicamente evidentes. Esses episódios foram descritos como neuropáticos agudos. Os principais fatores de risco para o aparecimento das neuropatias agudas foram: idade avançada, diagnóstico tardio, significativa lesão nervosa na ocasião do diagnóstico, e a ocorrência de reações reversas. Para as neuropatias crônicas e recorrentes podemos destacar os seguintes fatores: presença de hanseníase multibacilar, grande incapacidade no estabelecimento do diagnóstico, a ocorrência de reações reversas e a presença de eritema nodoso hansênico<sup>85</sup>.

### Envolvimento Muscular Primário na Hanseníase

Apesar de o envolvimento muscular na hanseníase ser considerado secundário à lesão dos nervos periféricos, alguns estudos relataram acometimento muscular primário<sup>22,86,87</sup>.

Job<sup>20</sup>, em 1989, descreveu alterações na musculatura estriada esquelética, definindo três níveis de lesão: invasão e proliferação do *M. leprae* nas fibras musculares; degeneração das fibras musculares, com infiltração de linfócitos, macrófagos, células polimorfonucleares e fragmentação bacilar; destruição das fibras musculares, com presença de fibrose tecidual, com ausência do bacilo. O bacilo poderia sobreviver e multiplicar-se na musculatura estriada esquelética mais facilmente do que na pele. Relatou também que a fibra muscular possui um papel exponencial na patogênese da hanseníase, por funcionar como um reservatório de bacilos.

Werneck *et al.*<sup>22</sup> em 1999, em estudo que tinha como objetivo verificar tal controvérsia, selecionaram 40 pacientes com diagnóstico de hanseníase (23 da forma lepromatosa, 13 tuberculóide, 2 borderline e 2 indeterminada). Os pesquisadores realizaram a neurocondução do nervo fibular, associada a eletromiografia (EMG) e a biópsia do músculo tibial anterior. A EMG do tibial anterior apresentou sinais de desnervação recente e crônica em 77,5% dos casos, e não foi encontrada evidência de um possível padrão “miopático”. Não foram registrados potenciais eletromiográficos compatíveis com envolvimento muscular primário, como descrito raras vezes. Entretanto os autores encontraram além de um processo de desnervação decorrente da lesão no nervo fibular, um quadro miopático inflamatório intersticial com bacilos álcool-ácido resistentes em 45% dos casos, denominado posteriormente de “Miosite Lepromatosa Intersticial”<sup>86</sup>.

A “Miosite Intersticial” foi observada principalmente em pacientes com a forma lepromatosa. As reações inflamatórias musculares, não possuíram representação eletromiográfica, sugerindo que a lesão estivesse localizada nas áreas perivasculares, perineurais e intersticiais entre as fibras musculares.

### Tratamento

#### *Tratamento medicamentoso*

Em 1981, a OMS recomendou o tratamento com os esquemas PQT (ou multidrogaterapia – MDT). Os esquemas propostos eram constituídos por várias drogas, com mecanismos de ação distintos, com a finalidade de evitar o surgimento de resistência bacteriana, sendo eficazes mesmo na presença de cepas de *M. leprae* resistentes a dapsona. A duração reduzida da PQT em relação ao tratamento sulfônico, que era mantido por toda a vida do paciente, tinha como objetivo aumentar a adesão dos pacientes ao tratamento. Para isso recomendava-se a associação de drogas bactericidas<sup>88</sup>. Os esquemas-padrão, na verdade, têm uma droga fortemente bactericida, que é a rifampicina, e duas drogas consideradas bacteriostáticas ou bactericidas fracas: dapsona e clofazimina<sup>23</sup>.

Os esquemas-padrão já foram utilizados por 14 milhões de pacientes em todo o mundo<sup>89</sup>, sendo comprovada sua segurança e aceitação para o uso no campo. Taxas de recidiva na ordem de 0,1%/ano entre multibacilares levam em conta o esquema com duração de 24 doses<sup>90</sup>. Entretanto, têm sido relatadas recidivas em patamares considerados inaceitáveis para grupos específicos de multibacilares, com índices bacteriológicos elevados<sup>91,92</sup>. A busca de esquemas que possam agregar drogas fortemente bactericidas prossegue, com perspectivas promissoras a partir da demonstração, em animais de laboratório, da superioridade da rifapentina e moxifloxacina em relação à rifampicina e ofloxacina, e de sua associação com minociclina (PMM) considerada superior ao ROM<sup>93</sup>.

A quimioterapia trouxe em seu cerne a premissa do cuidado multidisciplinar com o paciente, o estreitamento do vínculo do paciente com o serviço, melhorando os níveis de adesão ao tratamento e possibilitando diagnósticos precoces e intervenções nos estados reacionais, e o trabalho contínuo na prevenção de incapacidades físicas<sup>23</sup>.

A evolução da quimioterapia ao longo do século XX permitiu que a maioria dos objetivos traçados fossem alcançados, com a cura da infecção. Espera-se que os problemas remanescentes, como os distúrbios imu-

nológicos que levam aos estados reacionais e o estigma que ainda existe em muitas sociedades, tenham com a evolução dos tratamentos hoje existentes, e a consolidação das metas de eliminação nos vários níveis, o desfecho almejado no cenário da erradicação<sup>23</sup>.

#### *Reabilitação e intervenção fisioterapêutica*

Os aspectos referentes à reabilitação na hanseníase sofreram uma revisão recentemente. A fisioterapia, as cirurgias corretivas, o gerenciamento de úlceras plantares, os problemas oculares, e a utilização de aparelhos de proteção passaram a fazer parte da reabilitação física. A instrução do paciente e da comunidade está relacionada com a reabilitação psicossocial, enquanto a reabilitação econômica visa a promoção de treinamento, autonomia e estabilidade profissional. O objetivo final dessa inter-relação é fornecer ao paciente uma melhor qualidade de vida<sup>94</sup>. O programa de reabilitação deve ter início na época do diagnóstico e conter dois componentes primordiais: o paciente e a comunidade em que está inserido. Como os componentes fisiológicos e psicológicos da doença afetam os pacientes de formas diferenciadas, faz-se necessário identificá-los, precocemente, para traçarmos a melhor forma de gerenciamento<sup>94</sup>. Atualmente existe uma tendência para a substituição do conceito convencional de reabilitação, como tratamento de um dano já instalado nos indivíduos, para a prevenção de danos provocados por padrões patológicos distintos, que posteriormente são marcados por gerarem deficiências e/ou incapacidades<sup>95-97</sup>.

As principais estratégias de reabilitação motora estabelecidas têm como meta: melhorar o condicionamento/recondicionamento aeróbico, equilíbrio, coordenação e automatismo motor; fornecer estabilidade postural; manter ou aumentar a amplitude de movimento; treinar a marcha; promover relaxamento; treinar a força e resistência nos grupos musculares; desenvolver programas voltados ao treinamento de atividades de vida diária (básicas e instrumentais); utilizar equipamentos para auxílio em atividades funcionais e prevenir e/ou reduzir complicações secundárias<sup>98</sup>.

## CONCLUSÃO

A hanseníase constitui causa freqüente de acometimento de nervos periféricos, resultando, ocasionalmente, em marcante perda das habilidades funcionais e paralisia. O processo educativo nas ações de controle da hanseníase deve contar com a participação do paciente ou de seus representantes, dos familiares e

da comunidade, nas decisões que lhe digam respeito. Assim como na busca ativa de casos e no diagnóstico precoce, através dos avanços relacionados aos aspectos imunopatológicos da doença, resultando em uma melhor prevenção e tratamento das deficiências e incapacidades físicas, no combate ao eventual estigma e manutenção do paciente no meio social.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araújo MG. Leprosy in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(3):373-82.
2. Freitas MRG, Nascimento OJM, Drago MJ, Hahn MD. Paralisia do nervo ulnar na lepra sem alterações cutâneas. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(3-B):585-94.
3. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(3):373-82.
4. Lombardi C. História natural da Hanseníase. In: Lombardi C, Ferreira J, Motta CP, Oliveira MLW. Hanseníase: epidemiologia e controle. São Paulo: IMESP SASEP, 1990,13-20.
5. Sabin TD, Swift TR, Jacobson RR. Leprosy. In: Dyck PJ, Thomas PH, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Saunders, 1993, 1354-79.
6. Souza CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. *Medicina*. Ribeirão Preto 1997;30:325-34.
7. Brakel WH, Anderson AM. A scale to assess activities of daily living in persons affected by leprosy. *Lepr Rev* 1999;70:314-23.
8. Duerksen F, Opromolla DVA, Virmond M, Garbino J. Teaching and training for surgical rehabilitation in hanseniasis: results of 20 years activities of the Instituto Lauro de Souza Lima in South America. *Hansen Int* 1999;24(1):55-60.
9. Freedman VH, Weinstein DE, Kaplan G. How Mycobacterium leprae infects peripheral nerves. *Lepr Rev* 1999;70:136-9.
10. ICIDH-2: International Classification of Impairments, Activities, and Participation. A manual of Dimensions of Disablement and Functioning. Beta-1 draft for field trials. Geneva: World Health Organization, 1997.
11. Ministério da Saúde (BR). Guia para o controle da hanseníase. Cadernos de Atenção Básica n.10 - Série A. Normas e Manuais Técnicos n.111. Brasília: Ministério da Saúde, 2002, 89 p.
12. Ramadan W, Mourad B, Fadel W, Ghoraba E. Clinical, electrophysiological, and immunopathological study of peripheral nerves in Hansen's disease. *Lepr Rev* 2001;72:35-49.
13. Freitas MRG, Nascimento OJM, Qualino EA, Oliveira A, Hahn MD. Small-fiber polyneuropathy in leprosy without skin changes. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3-A):542-6.
14. Rambukkana L. How does Mycobacterium leprae target the peripheral nervous system? *Trends Microbio* 2000;8:23-8.
15. Job CK. Nerve damage in Hansen's disease. Part II *The Star* 1991;50:5-7.
16. Skacel M, Antunes SL, Rodrigues MM, Nery JA, Valentim VD, Morais RP, et al. O diagnóstico de hanseníase neural pura entre pacientes com sintomas de neuropatia periférica: acompanhamento clínico. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:800-7.
17. Dastur DK. Pathology and pathogenesis of predilective sites of nerve damage in leprosy neuritis: nerves in the arms and the face. *Neurosurg Rev* 1983;6:139-52.
18. Slotwiner P, Song SK, Anderson PJ. Skeletal muscle changes in leprosy: their relationship to changes in other neurogenic diseases affecting muscle. *J Pathol* 1969;97:21-218.
19. Job CK, Path FRC. O comprometimento neural na hanseníase. *Hansen int* 1989;14(1):50-8.
20. Job CK, McCormick GT, Hastings RC. Intracellular parasitism of parenchymal cells by Mycobacterium leprae. *Int J Leprosy* 1989;57:659-70.
21. Palmer E, Rees RJW, Weddell AGM. Site of multiplication of human leprosy bacilli inoculated into the foot-pads of mice. *Natur* 1965;206:521-2.
22. Werneck LC, Teive HAG, Scola RH. Muscle Involvement in Leprosy. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(3-B):723-34.

23. Araújo MG. Evolução e estado atual da quimioterapia da hanseníase. *An Bras Dermatol* 2005;80(2):199-202.
24. Virmond M. Papel das instituições de pesquisa e ensino em hanseníase no controle e prevenção de incapacidades e reabilitação. *Hansen Int* 1999;24(1):32-7.
25. Macdonald MRC, Bransma JW, Warren AG. Complications and management of the neurologically impaired foot. *Lepr Rev* 2001;72:263-75.
26. Rao PS, Subramaniam M, Subramanian G. Deformity incidence in leprosy patients treated with multidrug therapy. *Indian J Lepr* 1994;66:449-54.
27. Freitas MRG, Nascimento OJM, Freitas AR, Hahn MD. Isolated superficial peroneal nerve lesion in pure neural leprosy. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(2-B):535-9.
28. Goulart IMB, Dias CM, Oliveira ACS. Grau de incapacidade: indicador de prevalência oculta e qualidade do programa de controle da hanseníase em um Centro de Saúde Escola do Município de Uberlândia - MG. *Hansen Int* 2002;27(1):5-13.
29. Hansen GA, Looft C. Leprosy: in its clinical and pathological aspects Bristol: Jonh Wright, 1895, 123 p.
30. Robertson JO. Leprosy and the elusive *M. leprae*: Colonial and Imperial medical exchanges in the nineteenth century. *História, Ciências e Saúde - Manguinhos* 2003;10(supl 1):13-40.
31. Suárez G, Lombardi C. Estimado de prevalência de lepra. *Int J Lepr* 1997;22:31-4.
32. OMS (por extenso). Comité de Expertos de la OMS en lepra. 7 informe. Ginebra, 1998, 47 p.
33. Torija JRU, Garcia Salazar MP, Pastor MML, Pérez RR. Leprosy epidemiology through the study of demands in a specialised hospital. Trillo 1943-1995. *Rev Esp Salud Pub* 1997; 71(5):463-77.
34. Van Beers SM, De Wit MYL, Klaster PR. Mini Review: The epidemiology of *Mycobacterium leprae*: Recent insight. *FEMS Microbiology Letters* 1996;136:221-30.
35. Visschedijk J, Van De Broek J, Eggens H, Lever P, Van Beers S, Klaster P. *Mycobacterium leprae* - millennium resistant. Leprosy control on the threshold of a new era. *Trop Med Int Health* 2000;5:388-99.
36. Penna GO, Kerr LRFS. Hanseníase. *Boletim da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2005.
37. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. *Inter J Lepr* 1966;34:255-73.
38. Languillon J, Carayon A. Lésions cutanées. In: *Précis de léprologie*. Paris: Masson, 1986, 62-101.
39. Ministério da Saúde (BR). Fundação Nacional de Saúde. Guia de controle da hanseníase. MS/FNS/CENEPI/CNDS. Brasília, 1994, 156 p.
40. Franco FC, Paredes LA. Lepra Indeterminada. *Dermatol Peru* 2004;4(2):144-6.
41. Hinrichsen SL, Pinheiro MRS, Jucá MB, Rolim H, Danda GJdaN, Danda DMR. Aspectos epidemiológicos da hanseníase na cidade de Recife, PE em 2002. *An Bras Dermatol* 2004;79(4):413-21.
42. Seghal VN, Srivastava G. Indeterminate leprosy. A passing phase in the evolution of leprosy. *Lepr Rev* 1987;58:291-9.
43. Brito MFM, Ximenes RAA, Gallo MEN. O retratamento por recidiva em hanseníase. *An Bras Dermatol* 2005;80(3):255-60.
44. Foss NT, Souza CS, Goulart IMB, Gonçalves HS, Virmond M. Hanseníase: Episódios Reacionais. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2003, 19 p.
45. Pfaltzgraf RE, Bryceson A. Clinical leprosy. In: *Hastings RC. Leprosy*. New York: Churchill Livingstone, 1985, 134-76.
46. Jopling WH, McDougall AC. A doença. In: *Manual de Hanseníase*. São Paulo: Atheneu, 1991, 11-59.
47. Goulart IAB, Penna OG, Cunha G. Imunopatologia da Hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(4):365-75.
48. Leinhardt C, Fine PEM. Type I (reaction, neuritis and disability in leprosy). What is the current epidemiological situation? *Lepr Rev* 1994;65:9-33.
49. Modlin RL, Melancon-Kaplan J, Young SM, Pirmez C, Kino H, Convit J, et al. Learning from lesions: patterns of tissue inflammation in leprosy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:1213-7.
50. Hastings RC. *Leprosy*. New York: Churchill Livingstone, 1994, 193-224.
51. Nery JA, Vieira LMM, Matos HJ, Gallo MEN, Sarno EN. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1999;40:363-70.
52. Talhari S, Nerves RG. *Dermatologia Tropical - Hanseníase*. Manaus: Gráfica Tropical, 1997, 167 p.
53. Bleharski JR, Li H, Meinken C, Graeber TG, Ochoa MT, Yamamura M, et al. Use of genetic profiling in leprosy to discriminate clinical forms of the disease. *Science* 2003; 12;301(5639):1527-30.
54. Guerra JG, Penna GO, Castro LCM, Martelli CMT, Stefani MMA. Eritema nodoso hansênico: Atualização clínica e terapêutica. *An Bras Dermatol* 2002;77:389-407.
55. Guerra JG, Penna GO, Castro LCM, Martelli MT, Stefani MMA, Costa MB. Avaliação de série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e tratamento instituído nos serviços de saúde. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(5):384-90.
56. Naafs B. Treatment of reactions and nerve damage. *Inter J Lepr* 1996;64:21-8.
57. Naafs B. Leprosy reactions: New knowledge. *Trop Geogr Med* 1994;6:80-4.
58. Scollard DM, Smith T, Bhoopar L. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int J Lepr* 1994;62:559-67.
59. Pursley TV, Jacobson RR, Apisarnthanarax P. Lucio's Phenomenon. *Arch Dermatol* 1980;116:201-4.
60. Latapi F, Zamora AC. The "spotted" Leprosy of Lucio (La lepra "Manchada" de Lúcio): An Introduction to its Clinical and histological study. *Int J Lepr* 1948;16:421-9.
61. Diogenes MJN, Morales RM, Tomé GS, Cunha MB, Neto CC. The Lucio-Alvarado-Latapi form of leprosy. *Lepr Rev* 2001;72:360-2.
62. Gilbert E, Cubria JL, Gratacos R. Lepra de Lucio. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1982;10(1):41-6.
63. Buffon LP, Leal R, Vidigal MR, Gatti TSR, Pires MC, Reis VMS. Fenômeno de Lúcio (eritema necrosante) na gestação: relato de caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol* 2001;76(4):441-8.
64. Helmer KA, Fleischfresser I, Esmanhoto LD, Neto JF, Santamaria Jr. The Lucio's phenomenon (necrotizing erythema) in pregnancy. *An Bras Dermatol* 2004;79(2):205-10.
65. Pereira Jr AC. Hanseníase de Lúcio. *An Bras Dermatol* 1993;68(1):33-40.
66. Abulafia LA, Spinelli L. Revendo a hanseníase de Lúcio e o fenômeno de Lúcio. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2005;33(3):125-33.
67. Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(4):365-75.
68. Foss NT. Aspectos imunológicos da hanseníase. *Med Ribeirão Preto* 1997;30:335-9.
69. Sabin TD, Swift TR, Jacobson RR. Leprosy. In: *Dyck PKTPJ, Lambert EH, Bunge R. Peripheral neuropathy*. W.B. Philadelphia: Saunders, 1984, 2992 p.
70. Nations SP, Katz JS, Lyde CB, Barohn RJ. Leprous neuropathy: an American perspective. *Semin Neurol* 1998;18:113-24.
71. Rambukkama A, Salzer JL, Yurchenco PD, Tuomanen EI. Neural targeting of *Mycobacterium leprae* mediated by the G domain of the laminin-alpha 2 chain. *Cell* 1997;88:811-21.
72. Rambukkama A, Yamada H, Zanazzi G, Mathus T, Salzer JL, Yurchenco PD, et al. Role of alpha-dystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. *Science* 1998;11;282(5396):2076-9.
73. Bunge MB, Willians AK, Wood PM. Neuron-Schwann cell interaction in basal lamina formation. *Dev Biol* 1982;92:449-60.
74. Cornbrooks CJ, Carey DJ, McDonald JA, Timpl R, Bunge RP. In vivo and in vitro observations on laminin production by Schwann cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:3850-4.
75. Villanova M, Sewry C, Malandrini A, Toti P, Muntini F, Merlini L, et al. Immunolocalization of several laminin chains in the normal human central and peripheral nervous system. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1997;29(3):409-13.
76. Matsumura K, Chiba A, Yamada H, Fukuta-Ohi H, Fujita S, Endo T, et al. A role of dystroglycan in schwannoma cell adhesion to laminin. *J Biol Chem* 1997;272:13904-10.
77. Oldfors A. Macrophages in peripheral nerves. An ultrastructural and enzyme histochemical study on rats. *Acta Neuropathol (Berl)* 1980;49:43-9.
78. Griffin JW, George EB, Chaudhry V. Wallerian degeneration in peripheral nerve disease. *Bailliere's Clin Neurol* 1996;5:65-75.
79. McLeod JG, Hargrave JC, Walsh JC, Booth GC, Gye RS, Barron A. Nerve conduction studies in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1975;43:21-31.

80. Brown TR, Kovindha A, Wathanadilokkol U, Piefer A, Smith T, Kraft GH. Leprosy neuropathy: correlation of clinical and electrophysiological tests. *Indian J Lepr* 1996;68:1-14.
81. Agrawal A, Pandit L, Dalal M, Shetty JP. Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:445-54.
82. Ooi WW, Srinivasan J. Leprosy and the peripheral nervous system: Basic and clinical aspects. *Muscle Nerve* 2004;30:393-409.
83. Turkof E, Richard B, Assadian O, Khatri B, Knolle E, Lucas S. Leprosy affects facial nerves in a scattered distribution from the main trunk to all peripheral branches and neurolysis improves muscle function of the face. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68:81-8.
84. Rose P, Water MF. Reversal reactions in leprosy and their management. *Lepr Rev* 1991;62:113-21.
85. Saunderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. Workshop Proceedings. ALM (American Leprosy Mission), Greenville, 2003.
86. Ishihara SA. Study of myositis interstitialis leprosa. *Int J Leprosy* 1959;27:341-6.
87. Mansour S, Mehasen A, El Eriny AF. Muscular changes in lepromatous leprosy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1970;64:918-20.
88. WHO. World Health Organization Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. Geneva: WHO, 1982, 675.
89. WHO. Global Leprosy situation. *Week Epidemiol Rec* 2005;80:118-24.
90. Report of the International Leprosy Association technical Fórum. Paris, 2002. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2002;70:62.
91. Gelber RH, Balagon MVE, Cellona RV. The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2 years of WHO-MDT is not low. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004;72:493-500.
92. Jamet P, Ji B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995;63:195-201.
93. Consigny S, Bentoucha A, Bonnafous P, Grosset J, Ji B. Bactericidal activities of HMR3647, moxifloxacina, and rifapentine against *Mycobacterium leprae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2919-22.
94. Ladhani S. Leprosy disabilities: the impact of multidrug therapy (MDT). *Int J Dermatol* 1997;36:561-72.
95. Gilbody JS. Aspects of rehabilitation in leprosy. *Int J Lepr* 1992;60:608-40.
96. Smith WC, Zhang G, Zheng T. Prevention of impairment in leprosy; results from a collaborative project in China. *Int J Lepr* 1995;63:507-17.
97. Srinivasan H, Dharmendra. Deformities in leprosy: general considerations. In: Dharmendra (ed.). *Leprosy*. Vol. I. Bombay: Kothari Medical Publishing House, 1978, Chapter 15.
98. Guide to Physical Therapist Practice. Impairments/Acute or Chronic Polyneuropathies. *Phys Ther* 2001;81(1):411-27.