



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

PRISCILA DAIANE PAVEZZI

**AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO OCULAR EM
PACIENTES COM HANSENÍASE NA CIDADE DE
LONDRINA/PR**

Londrina
2019

PRISCILA DAIANE PAVEZZI

**AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO OCULAR EM
PACIENTES COM HANSENÍASE NA CIDADE DE
LONDRINA/PR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcelo Barbante Casella

Londrina
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

PAVEZZI, PRISCILA DAIANE.

AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO OCULAR EM PACIENTES COM HANSENÍASE NA CIDADE DE LONDRINA/PR / PRISCILA DAIANE PAVEZZI. - Londrina, 2019.
70 f. : il.

Orientador: ANTONIO MARCELO BARBANTE CASELLA.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, , 2019.

Inclui bibliografia.

1. hanseníase ocular - Tese. 2. Mycobacterium leprae - Tese. 3. doenças negligenciadas - Tese. 4. olho seco - Tese. I. CASELLA, ANTONIO MARCELO BARBANTE . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. . III. Título.

PRISCILA DAIANE PAVEZZI

**AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO OCULAR EM PACIENTES COM
HANSENÍASE NA CIDADE DE LONDRINA/PR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcelo Barbante
Casella
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Airton dos Santos Gon
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 31 de julho de 2019.

Dedico este trabalho ao meu pai, Altair, que me deixou o maior exemplo de coragem e perseverança: “é só fazer um esforço bem programado que tudo dá certo”; à minha mãe, Maria, às minhas irmãs, Fernanda e Letícia, e ao meu noivo Bruno que são meu amparo.

Dedico também aos meus pacientes, que diariamente me motivam a ser uma profissional mais humana e capacitada tecnicamente.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por tudo, sempre.

Ao meu orientador Prof. Dr. Antonio Marcelo Barbante Casella, a quem devo a honra de ter sido guiado por suas orientações, e que com tamanha paciência e compreensão me ajudou a completar essa jornada.

Ao Prof. Dr. Airton dos Santos Gon, a quem tanto admiro, e que brilhantemente contribuiu para minha formação como dermatologista e foi o primeiro a me incentivar a fazer o mestrado.

À Prof. Me. Bruna Tuma, dermatologista inspiradora, por todos os ensinamentos nos ambulatórios de Hanseníase e contribuições com este trabalho.

Ao Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri por ter aceito compor a banca examinadora e, com seu entusiasmo pela pesquisa científica, ter me contemplado com suas valiosas considerações.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde pelos ensinamentos e apoio.

Aos meus colegas pós-graduandos pela amizade e por ter tornado essa experiência leve e divertida.

À dermatologista Cristina Aranda pelo incentivo e ajuda na captação dos pacientes.

Aos colegas e oftalmologistas Plínio Angelo Boin Filho e Rodrigo Bueno do Padro pela imensurável ajuda, gratidão eterna.

À amiga Isabella Funfas, companheira desde a faculdade, por todas as dicas, auxílio e palavras de apoio.

Aos colegas residentes de dermatologia Fabiane Scalone, Luciana Rigolin e Ricardo Montero que colaboraram diretamente para a realização desse trabalho.

Aos pacientes dos ambulatórios de Hanseníase que aceitaram contribuir com mais esta etapa da minha formação.

À minha querida mãe, Maria, pelo amor incondicional.

Às minhas irmãs, Fernanda e Letícia, que nesse momento difícil de nossas vidas assumiram responsabilidades que seriam minhas me poupando tempo para concluir este trabalho.

Ao meu noivo Bruno, meu companheiro de todas as horas, pela compreensão, sobretudo nos momentos de ausência, e por me amparar sempre.

PAVEZZI, Priscila Daiane. **Avaliação do acometimento ocular em pacientes com Hanseníase na cidade de Londrina/PR.** 2019. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2019.

RESUMO

Introdução: A hanseníase pertence ao grupo das doenças negligenciadas, podendo levar a deformidade e incapacidade físicas, além da discriminação social. O acometimento ocular na hanseníase em todo o mundo é estimado em 70-75%. Mesmo após completar o tratamento com a poliquimioterapia e serem considerados curados, o acometimento ocular pode progredir. Poucos estudos relatam as alterações em pacientes considerados curados. **Objetivo:** Identificar a prevalência do acometimento ocular nos pacientes com hanseníase em dois centros de referência de tratamento da doença. **Método:** Realizou-se um estudo transversal, com avaliação oftalmológica de pacientes com diagnóstico de hanseníase, em amostra de conveniência, entre junho de 2017 e junho de 2018. Foram descritas as alterações oculares encontradas, a melhor acuidade visual corrigida e o erro refracional. Os achados foram correlacionados com as variáveis clínicas e epidemiológicas dos pacientes. A significância estatística das diferenças observadas nas variáveis estudadas foi avaliada pelo teste de qui-quadrado de razão de verossimilhança (likelihood ratio test) e a força das associações pela razão de chances com intervalo de confiança de 95%. O valor de $p < 0,05$ foi estatisticamente significativo. **Resultados:** Foram avaliados 86 pacientes, com idade média de 50 anos, maioria do sexo masculino (59,3%) e com hanseníase multibacilar (92%). A prevalência de alterações oftalmológicas foi de 100%, sendo as mais comuns a disfunção das glândulas de Meibomius (89,5%) e a síndrome do olho seco (81,4%). Catarata foi detectada em 22 pacientes (25,6%). A melhor acuidade visual corrigida foi normal ou próxima do normal em 84 indivíduos (97,7%) e não houve caso de cegueira bilateral. Pacientes com algum grau de incapacidade física apresentaram mais alterações oftalmológicas, tanto de anexos oculares ($p=0,001$) quanto do globo ocular ($p=0,03$). **Conclusão:** As alterações oculares são comuns em pacientes com hanseníase, sendo assim, a avaliação oftalmológica deve compor o atendimento ambulatorial destes pacientes.

Palavras-chave: Hanseníase. *Mycobacterium leprae*. Olho. Doenças negligenciadas.

PAVEZZI, Priscila Daiane. **Evaluation of ocular involvement in Leprosy's patients in Londrina-PR.** 2019. Dissertation (Master in Health Sciences) – State University of Londrina, Londrina. 2019.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy belongs to the group of neglected diseases, which can lead to physical deformity and disability, in addition to social discrimination. Ocular involvement in leprosy is estimated at 70-75% worldwide. Even after completing treatment with multidrug therapy and being considered cured, ocular involvement may progress. Few studies report changes in patients considered cured. **Objective:** To identify the prevalence of ocular involvement in patients with leprosy in two reference centers for the treatment of the disease. **Method:** A cross-sectional study was conducted with an ophthalmological evaluation of patients with leprosy diagnosis in a convenience sample between June 2017 and June 2018. Diagnostic ocular alterations, corrected visual acuity and refractive error were described. The findings were correlated with the clinical and epidemiological variables of the patients. The statistical significance of the observed differences in the variables studied was assessed by the chi-square likelihood ratio test and the strength of the associations by the odds ratio with a 95% confidence interval. The value of $p < 0.05$ was statistically significant. **Results:** A total of 86 patients were evaluated, with a mean age of 50 years, mostly males (59.3%) and with multibacillary leprosy (92%). The prevalence of ophthalmologic alterations was 100%, the most commons were dysfunction of the Meibomius glands (89.5%) and dry eye syndrome (81.4%). Cataract was detected in 22 patients (25.6%). The best-corrected visual acuity was normal or close to normal in 84 individuals (97.7%) and there was no case of bilateral blindness. Patients with some degree of physical disability presented more ophthalmological alterations, both in ocular attachments ($p = 0.001$) and in the ocular globe ($p = 0.03$). **Conclusion:** Ocular changes are common in patients with leprosy, so ophthalmologic evaluation should be part of the outpatient care of these patients.

Keywords: Leprosy. *Mycobacterium leprae*. Eye. Neglected diseases.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MH	Moléstia de Hansen
PQT	Poliqumioterapia
OMS	Organização Mundial de Saúde
IG2	Incapacidade grau 2
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
PCR	Reação em cadeia da polimerase
AAR	Álcool-ácido resistente
PGL	Glicopeptídeo fenólico
Ig	Imunoglobulina
NK	Natural killer
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
CD4	Grupamento de diferenciação 4
CD8	Grupamento de diferenciação 8
INF	Interferon
IL	Interleucina
TNF	Fator de necrose tumoral
PB	Paucibacilar
MB	Multibacilar
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
MHT	Moléstia de Hansen Tuberculoide
MHDT	Moléstia de Hansen Dimorfa-Tuberculoide
MHD	Moléstia de Hansen Dimorfa
MHDV	Moléstia de Hansen Dimorfa-Virchowiana
MHV	Moléstia de Hansen Virchowiana
MHPB	Moléstia de Hansen Paucibacilar
MHMB	Moléstia de Hansen Multibacilar
HNP	Hanseníase Neural Pura
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
ZN	Ziehl Neelsen
IM	Índice morfológico
IB	Índice baciloscópico

HE	Hematoxilina-eosina
ELISA	Ensaio imunoenzimático
GIF	Grau de incapacidade física
CISMEPAR	Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema
TCP	Tempo de ciclo pupilar
PIO	Pressão intraocular
OCT	Tomografia de coerência óptica
BUT	Tempo de quebra do filme lacrimal
DGM	Disfunção da glândula de Meibomius

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	EPIDEMIOLOGIA	13
2.2	AGENTE ETIOLÓGICO	14
2.3	TRANSMISSÃO	15
2.4	IMUNOPATOLOGIA	16
2.5	DEFINIÇÃO DE CASO	17
2.6	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA	18
2.6.1	<i>Hanseníase Indeterminada (MHI) – paucibacilar</i>	18
2.6.2	<i>Hanseníase Tuberculoide (MHT) – paucibacilar</i>	19
2.6.3	<i>Hanseníase Dimorfa-Tuberculoide (MHDT), Dimorfa-dimorfa (MHDD), Dimorfa-virchowiana (MHDV) – multibacilares</i>	19
2.6.4	<i>Hanseníase Virchowiana (MHV) – multibacilar</i>	20
2.7	DIAGNÓSTICO	21
2.7.1	<i>Teste de Mitsuda</i>	21
2.7.2	<i>Baciloscopia</i>	21
2.7.3	<i>Histopatologia</i>	22
2.7.4	<i>Sorologia</i>	22
2.8	REAÇÕES HANSÊNICAS	23
2.8.1	<i>Reação Hansênica tipo 1</i>	23
2.8.2	<i>Reação Hansênica tipo 2</i>	23
2.9	AVALIAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE FÍSICA	24
2.10	TRATAMENTO.....	24
2.11	PROFILAXIA	25
2.12	ACOMETIMENTO OCULAR.....	26
3	JUSTIFICATIVA	33
4	OBJETIVOS	34
4.1	OBJETIVO GERAL	34
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34

5	DESENHO DO ESTUDO, PACIENTES E MÉTODOS	35
5.1	DELINEAMENTO, LOCAL DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS.....	35
5.2	POPULAÇÃO, AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO.....	35
5.3	COLETA DE DADOS.....	35
5.3.1	<i>Ectoscopia e motilidade ocular</i>	35
5.3.2	<i>Melhor acuidade visual corrigida</i>	36
5.3.3	<i>Biomicroscopia do segmento anterior</i>	36
5.3.4	<i>Medida do tempo de ciclo pupilar</i>	37
5.3.5	<i>Produção basal de lágrimas</i>	37
5.3.6	<i>Ciclopegia e mapeamento da retina</i>	37
5.3.7	<i>Tomografia de coerência óptica</i>	37
5.4	GRUPOS DE ESTUDO.....	37
5.5	VARIÁVEIS ANALISADAS	38
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
6	ARTIGO CIENTÍFICO	39
7	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS	58
	ANEXOS	63
	ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	63
	ANEXO B – Termo de Confidencialidade e Sigilo	64
	ANEXO C – Aprovação do Projeto no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) /Plataforma Brasil	65

1 INTRODUÇÃO

A Hanseníase – também conhecida por Moléstia de Hansen (MH) – é uma das doenças mais antigas do mundo. Trata-se de uma doença infectocontagiosa crônica causada pelo bacilo álcool-ácido resistente, não cultivável, *Mycobacterium leprae*^{1,2} e por uma espécie recém-identificada, intimamente relacionada, *Mycobacterium lepromatosis*.³

O agente infeccioso se multiplica lentamente, e o período de incubação da doença é de cerca de 5 anos. Os sintomas podem levar até 20 anos para se manifestarem e o achado mais característico são as lesões de pele que se apresentam com diminuição ou ausência de sensibilidade^{2,4}. A doença afeta as regiões mais frias do corpo, principalmente a pele, os nervos periféricos, a mucosa do trato respiratório superior e os olhos^{1,2,5,6,7}. A MH é a doença bacteriana com a maior incidência de envolvimento ocular quando comparada com qualquer outra infecção por bactérias em humanos⁸⁻¹⁰. O acometimento ocular na hanseníase em todo o mundo é estimado em 70-75%, cerca de 10-50% sofrem de sintomas oculares graves e amaurose ocorre em aproximadamente 5% dos casos⁸.

Toda pessoa que tem problemas no tato vale-se dos olhos para proteger-se. Os pacientes com hanseníase devem ter seus olhos cuidadosamente examinados, pois a possibilidade de falta de visão, associada à perda da sensibilidade – tátil, térmica e dolorosa – deixam o paciente extremamente desprotegido.¹¹

Embora curável, a MH faz parte do grupo das doenças negligenciadas, e o diagnóstico tardio pode levar a deformidades e incapacidades físicas, além da discriminação social.¹² Modelos matemáticos sugerem que o maior impacto na interrupção da transmissão seria alcançado com a detecção precoce da infecção e tratamento na fase pré-clínica. Estudos também sugerem que pelo menos 40 anos de intervenções podem ser necessários para interromper a transmissão.³

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Conceitualmente, a taxa (ou coeficiente) de prevalência da hanseníase é calculada com o número de pacientes que estão recebendo a poliquimioterapia (PQT) por 10 000 habitantes, em um determinado espaço geográfico e momento, geralmente no final do ano de referência. Para a maioria dos países esse período corresponde a 31 de dezembro do ano de referência, no entanto, para outros, esse período de avaliação de 12 meses se encerra em 31 de março³. A utilidade desse indicador é medir a magnitude da endemia. No Brasil, as taxas são classificadas em: baixa (menos de 1 caso por 10 mil), média (1 a 4), alta (5 a 9), muito alta (10 a 19) e situação hiperendêmica (maior ou igual a 20). Quando a prevalência se mantém baixa (menor que 1), a hanseníase não é considerada um problema de saúde pública.¹³

A taxa (ou coeficiente) de detecção de casos novos, por sua vez, é calculada com o número de casos novos de hanseníase por 100 000 habitantes, cuja utilidade é medir a força da morbidade, magnitude e tendência da endemia. No Brasil, adota-se a seguinte classificação: baixa (menor que 2,00), média (2,00 a 9,99), alta (10,0 a 19,99), muito alta (20,00 a 39,99) e situação hiperendêmica (maior ou igual a 40,00).¹³ A Organização Mundial de Saúde (OMS) coleta dados sobre a hanseníase anualmente entre abril e junho, portanto, os dados epidemiológicos referentes ao ano de 2018 serão avaliados entre abril e junho de 2019.³

De acordo com a OMS, em 2017 um total de 159 países ou territórios forneceram dados epidemiológicos sobre a MH. A prevalência global de hanseníase registrada nesse ano foi de 192 173 casos (0,25 casos/10 000) e 210 942 casos novos foram detectados (2,8 casos por 100 000 habitantes). Destes, 12 189 (6%) apresentavam deformidades visíveis ou incapacidades de grau 2 (IG2), incluindo 238 crianças com IG2. Dentre os casos novos globais, 60% eram multibacilares e 39% eram do sexo feminino. As estatísticas mostraram que 95% dos pacientes com MH eram habitantes de 22 países, sendo que a Índia, o Brasil e a Indonésia lideram o ranking das nações mais acometidas pela doença, representando 59,8%, 12,7% e 7,5% respectivamente, de todos os casos novos globais em 2017.^{14, 15}

Em 2016, 143 países forneceram dados epidemiológicos sobre a MH, e 214 783 casos novos foram detectados (2,9 casos por 100 000 habitantes). O número de casos novos em 2015 foi de 210 758 casos, o que levaria a pensar que houve aumento de casos novos no ano de 2016. No entanto esse número maior se deve ao fato de que mais países entraram na contagem em relação a 2015. A prevalência da MH está diminuindo

gradualmente em muitos países, no entanto, as taxas de detecção de casos novos permanecem praticamente inalteradas.^{14,15}

Ao longo dos anos, várias estratégias foram adotadas na busca da eliminação da hanseníase, ou seja, alcançar uma prevalência pontual abaixo de 1 por 10 000 habitantes. Em 1991, a Assembleia Mundial da Saúde lançou uma resolução chamada “*Eliminação da Hanseníase como um problema de saúde pública*” que, através do uso da PQT e da detecção passiva de casos, teve seu objetivo alcançado em escala mundial no ano 2000 e em nível nacional na maioria dos países até 2005. Na sequência (2006-2010), a OMS promoveu a “*Estratégia global para aliviar a carga da hanseníase e manter as atividades de controle da hanseníase*” que consolidou os princípios de detecção oportuna e quimioterapia efetiva no contexto de serviços integrados de combate à hanseníase. Em seguida, a “*Estratégia global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase*” (2011-2015) aperfeiçoou ações conjuntas e aprimorou esforços globais para abordar os desafios enfrentados no controle da hanseníase, com ênfase na detecção precoce para reduzir incapacidades decorrentes da doença. Por fim, a estratégia atual, intitulada “*Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase*”, defende a detecção ativa de casos e redução da estigmatização, reconhece a proteção da vacinação com o bacilo Calmette-Guérin (BCG) e incentiva pesquisas para melhorar tratamentos, diagnósticos e quimio e imunoprofilaxias. A estratégia também questionou se uma nova meta quantitativa era necessária, para refletir mais de perto a verdadeira eliminação (ausência de transmissão local) e também alguns indicadores bem escolhidos da eficácia do programa, como a taxa de incapacidade por milhão de habitantes e idade (taxa específica de hanseníase em crianças).^{16,17}

Em 2017 o Brasil apresentou uma taxa de prevalência de 1,34 casos por 10 000 habitantes e registrou 26 875 casos novos (12,84 casos por 100 000 habitantes).¹⁴ Dados preliminares apontam 27 943 casos novos em 2018, sendo as regiões mais acometidas, em ordem decrescente: Nordeste (41%), Centro-Oeste (23%), Norte (20%), Sudeste (13%) e Sul (3%), mantendo o padrão observado ao longo dos anos. Na região Sul, o estado do Paraná detém o maior número de casos novos notificados em 2018 – 547 casos (70%) – e as cidades mais acometidas são Curitiba (27 casos novos), Foz do Iguaçu (25 casos novos), Cascavel (19 casos novos) e Londrina (18 casos novos).^{18,19}

2.2 AGENTE ETIOLÓGICO

A hanseníase é causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, também conhecida como bacilo de Hansen. Trata-se da primeira bactéria a ser correlacionada a uma doença infecciosa humana e foi descoberta em 1873 pelo médico bacteriologista e dermatologista

norueguês Armauer Hansen. Até há pouco tempo, acreditava-se que o *M. leprae* era o único agente etiológico, no entanto, em 2008 uma nova espécie de micobactéria – *Mycobacterium lepromatosis* – foi encontrada no tecido hepático de um mexicano que faleceu devido à doença no Arizona. Desde então esta espécie foi identificada por sequenciamento por reação em cadeia da polimerase (PCR) em vários pacientes mexicanos bem como em casos individuais em Singapura e no Canadá. Os dois microrganismos causam doença com gravidade similar e apresentam semelhança genética em 90%.^{2,20,21}

O *M. leprae* reproduz-se por divisão binária simples a cada 10-16 dias e a localização das lesões dos pacientes na pele, mucosa nasal e nervos periféricos sugere que o bacilo tenha preferência por temperaturas menores que 37°C. Esta multiplicação lenta, somada à susceptibilidade dos doentes, confere à doença um longo período de incubação, em média de 2 a 5 anos para os paucibacilares e de 5 a 10 anos para os multibacilares.²⁰

Uma das características marcantes do bacilo é a de não se reproduzir em meios de cultura artificiais ou celulares, o que se torna um obstáculo para o avanço em estudos relacionados à microbiologia do patógeno. Na ausência do meio de cultura in vitro, a multiplicação do bacilo tem se limitado a inoculações em alguns modelos animais como tatu e camundongos, propiciando um importante avanço em estudos, especialmente na área terapêutica e resistência medicamentosa.^{20,22}

O *M. leprae* tem a capacidade de penetrar e parasitar as células de Schwann, o que se constitui na base das graves neuropatias responsáveis pela maioria das deformidades e incapacidades físicas associadas à hanseníase. Nos esfregaços de pele e nos cortes histológicos os bacilos são vistos predominantemente dentro de macrófagos, isolados ou formando aglomerados de inúmeros bacilos que recebem o nome de globias.^{20,22}

Os bacilos de Hansen são gram-positivos e fortemente álcool-ácido resistentes quando submetidos à coloração de Ziehl-Neelsen. A propriedade da álcool-ácido resistência (AAR) é devido à alta concentração de lipídeos que apresentam em sua parede espessa, formada principalmente pelos glicopeptídeos fenólicos (PGL) do tipo 1,2 e 3. O PGL-1 é de extrema importância, pois é um antígeno espécie-específico e pode ser detectado no soro do doente através de anticorpos imunoglobulina (Ig) M.^{2,20,22}

2.3 TRANSMISSÃO

A transmissão da hanseníase é mal compreendida, mas acredita-se que ocorra pelo contato íntimo e prolongado de indivíduo suscetível com paciente bacilífero. As prováveis vias de infecção humano-humano são respiratória – gotículas de aerossol – e

possivelmente pelo contato com lesões de pele – hansenomas ulcerados – contendo o agente causador. Os bacilos também são eliminados no leite materno, urina e fezes. Para a maioria dos autores, a mucosa nasal, além de fonte de eliminação, é também a principal via de penetração do bacilo.^{2, 20-23}

Os reservatórios de infecção incluem os casos novos e recidivados não tratados, os casos não reconhecidos, os portadores saudáveis de bacilos (hanseníase latente) e o ambiente (solo e água). Os reservatórios de animais para *M. leprae* foram confirmados na América do Norte (tatus) e no Reino Unido (esquilo vermelho). A importância relativa desses reservatórios na transmissão não é bem compreendida.^{2, 20-23}

Os contactantes próximos dos doentes estão em maior risco de hanseníase, especialmente contatos domiciliares, vizinhos e pessoas que tenham contato social prolongado com pacientes de hanseníase bacilíferos não tratados. O risco de adoecer, em relação a população geral, é de 2 a 3 vezes entre os comunicantes de pacientes paucibacilares e de 5 a 10 vezes entre os comunicantes de pacientes multibacilares.^{2,20-23}

O *M. leprae* tem alta infectividade e baixa patogenicidade, isto é, infecta muitas pessoas, no entanto só poucas adoecem. Até 95% dos pacientes expostos ao *M. leprae* não desenvolverão a MH, sugerindo que a imunidade do hospedeiro desempenha um papel importante na progressão e controle da doença. Há evidências de que a susceptibilidade e resistência ao *M. Leprae* sejam geneticamente determinadas.^{24,25}

2.4 IMUNOPATOLOGIA

O padrão de imunidade desenvolvido pelo hospedeiro é o que permite resistir à doença ou desenvolver as várias formas clínicas que originou o conceito espectral da doença. É devido à instabilidade da resposta imune em alguns indivíduos que ocorrem os episódios reacionais, que podem persistir anos após o tratamento específico e levar a deformidades.²⁵

Diferentes frentes do sistema imune entram na batalha contra o bacilo de Hansen. A primeira linha de defesa e barreira à infecção é a imunidade inata. A imunidade inata é representada pela integridade dos epitélios, secreções e IgA de superfície, células *natural killer* (NK), linfócitos T citotóxicos e macrófagos ativados que podem destruir bacilos por autofagia. No entanto, o sistema imune inato pode não ser suficiente por si só na eliminação dos patógenos e a infecção se instala.^{2,22,23,26}

Instalada a infecção, na fase inicial (indeterminada) a resposta imunológica do hospedeiro ainda é indefinida. Citocinas e quimiocinas reguladoras da inflamação podem levar à proliferação de linfócitos T *helper* 1 (Th1) ou T *helper* 2 (Th2), que promoverão,

respectivamente, resposta imune celular ou humoral ao *M. leprae*, o que determinará a evolução para o polo tuberculoide ou virchowiano da doença.^{22,26}

A investigação do fenótipo dos linfócitos T mostra predomínio da população *T helper* CD4+ nas lesões tuberculoides e *T helper* CD8+ nas lesões virchowianas. Os clones CD4+, padrão Th1, produzem altos níveis de interferon-gama (IFN- γ), interleucina (IL)-2 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que ativam mecanismos efetores microbicidas nos macrófagos inibindo a proliferação do *M. leprae* e levando a formação do granuloma na tentativa de conter a doença. Nesses pacientes, os bacilos são escassos ou ausentes, caracterizando a doença paucibacilar (PB).^{2, 22,26}

Os clones CD8+, padrão Th2, produzem níveis altos de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 – que suprimem a atividade macrófágica – e baixos níveis de IFN- γ , contribuindo para o estímulo de linfócitos B, com o aumento da resposta humoral e produção de anticorpos, mas que não protegem contra o bacilo intracelular, tornando o indivíduo mais susceptível à progressão da doença, caracterizando doença multibacilar (MB). Dentre os anticorpos, está o anticorpo contra o PGL-1, um antígeno específico do *M. leprae*, cujos níveis séricos são mais altos em pacientes com hanseníase virchowiana.^{2, 22,26}

Os episódios reacionais são descritos como fenômenos imunológicos agudos sobrepostos à evolução crônica e insidiosa da hanseníase. Na reação hansênica tipo 1 – mediada por células ou de hipersensibilidade tardia (tipo IV de Gel e Coombs) – ocorre um influxo de células T CD4+ e produção de IL-1, TNF- α , IL-2 e IFN- γ (padrão de resposta Th1) nas lesões. Na reação hansênica tipo 2 ocorre reação inflamatória por imunocomplexos (reação tipo III de Gel e Coombs), caracterizada pelo aumento de IL-6, IL-8, IL-10 (padrão de resposta Th2), além de TNF- α e fator transformador de crescimento beta (TGF- β), este último, suprime a ação dos macrófagos perpetuando a infecção.^{2, 22,26}

2.5 DEFINIÇÃO DE CASO

Considera-se caso de hanseníase a pessoa que apresenta um ou mais dos três sinais cardinais^{23, 24,27}:

- a) Perda definitiva de sensação em uma área esbranquiçada (hipopigmentada) ou avermelhada de pele;
- b) Nervo periférico espessado ou aumentado, com perda de sensibilidade e / ou fraqueza dos músculos supridos por esse nervo;
- c) Presença de bacilos *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biópsia de pele.

2.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA

A hanseníase é uma doença com quadro clínico altamente variável e apresenta uma caracterização espectral de acordo com a resposta imunológica do paciente.²⁶

Rabello foi um dos primeiros a estabelecer o conceito das formas polares da MH. A partir da forma indeterminada, os pacientes sem tratamento com resposta Th1 competente evoluem para o polo tuberculoide e, na ausência de resposta Th1, evoluem para o polo virchowiano, seguindo um padrão de resposta Th2, com intensa multiplicação dos bacilos. Baseados nesses critérios, estabeleceu-se a Classificação de Madri em 1953, porém acrescentou-se um novo grupo de pacientes denominados *borderline* ou dimorfos, por apresentarem características clínicas mistas entre os dois polos.²⁶

Nos anos 60, Ridley e Jopling propuseram uma modificação na classificação de Madri, introduzindo o conceito de classificação espectral fundamentada em parâmetros clínicos e histopatológicos, subdividindo os dimorfos. Dessa forma, os doentes com MH são classificados em 5 categorias, em ordem decrescente de resistência imunológica ao *M. leprae*: tuberculoide (MHT), dimorfa-tuberculoide (MHDT), dimorfa (MHD), dimorfa-virchowiana (MHDV) e virchowiana (MHV).²⁶

Para fins terapêuticos, no entanto, a hanseníase foi agrupada pela OMS em duas categorias, que leva em consideração apenas o número de lesões que o paciente apresenta: até 5 lesões de pele – paucibacilar (PB); mais de cinco lesões de pele e/ou presença de neurite – multibacilar (MB).^{23,26}

Do ponto de vista operacional, em 2017 a OMS revisou as definições de casos de lepra PB e MB através da publicação do Guia de Monitorização e Avaliação da Estratégia Global, da seguinte forma:²⁴

- Hanseníase Paucibacilar (MHPB): paciente com 1 a 5 lesões cutâneas, sem presença demonstrada de bacilos em baciloscopia;
- Hanseníase Multibacilar (MHMB): paciente com mais de cinco lesões de pele; ou com envolvimento dos nervos (neurite pura ou qualquer número de lesões de pele e neurite); ou com a presença demonstrada de bacilos em esfregaço de pele, independentemente do número de lesões cutâneas.

2.6.1 Hanseníase indeterminada (MHI)

É a apresentação clínica mais precoce da hanseníase, todos os pacientes passam por essa fase no início da doença, e ela pode ser perceptível ou não. Caracteriza-se por um número variável de lesões cutâneas, dependendo da imunidade do hospedeiro. As lesões são máculas hipocrômicas, de bordas imprecisas, com ligeira diminuição da

sensibilidade térmica. A sensibilidade dolorosa, em geral, está normal e a tátil preservada. Não há espessamento neural. A evolução natural, sem tratamento, poderá ser para a cura ou para as formas clínicas tuberculoide, virchowiana ou dimorfas, dependendo do padrão de imunidade do hospedeiro. Em média, a duração dessa fase inicial é de 1 a 5 anos.^{23,26}

2.6.2 *Hanseníase tuberculoide (MHT) - paucibacilar*

Nessa forma clínica, as lesões tendem a ser bem delimitadas devido à boa resposta imune do hospedeiro. Manifesta-se por placa única ou em número reduzido, anulares, com bordas bem delimitadas e eritematosas, com centro tendendo à cura. São totalmente anestésicas. O crescimento da lesão é centrífugo e lento. Pode haver alopecia e anidrose nas lesões, devido à deservação dos anexos cutâneos. É comum o espessamento de filete nervoso superficial surgindo a partir da lesão – lesão em raquete.^{23,26}

A lesão neural pode ser precoce e grave quando atingir os nervos periféricos sensitivo-motores, levando a sequelas e deformidades. Na face, pode ocorrer paralisia facial, lagofalmo, insensibilidade corneana e cegueira. Nas mãos e pés, a insensibilidade e a paralisia de grupos musculares podem levar a garras, calosidades, úlceras tróficas e mal perfurante plantar. Este último, por sua vez, pode levar a absorções ósseas e infecção com destruição de partes moles.^{23,26}

Há duas variedades clínicas de MHT menos frequentes: a Hanseníase Nodular Infantil, onde a lesão de pele é um nódulo totalmente anestésico na face ou tronco, e a Hanseníase Neural Pura (HNP), que se apresenta como um único nervo espessado com perda total de sensibilidade no seu território de inervação, sem lesões cutâneas.^{23,26}

2.6.3 *Hanseníase Dimorfa-Tuberculoide (MHDT), Dimorfa-dimorfa (MHDD), Dimorfa-virchowiana (MHDV) - multibacilares*

O grupo dimorfo apresenta manifestações clínicas diversas, devido aos graus variados da resposta imune celular ao *M. leprae*. Caracteriza-se, geralmente, por mostrar várias manchas de pele avermelhadas ou esbranquiçadas, com bordas elevadas, mal delimitadas na periferia, ou por múltiplas lesões bem delimitadas semelhantes à lesão tuberculoide, porém a borda externa é pouco definida. Há perda parcial a total da sensibilidade, com diminuição de funções autonômicas (sudorese e vasorreflexia à histamina). É comum haver comprometimento assimétrico de nervos periféricos.^{23,26}

As lesões cutâneas do subgrupo MHDT lembram as lesões da MHT na aparência e na perda da sensibilidade, porém são mais numerosas e menores. O espessamento dos nervos tende a ser irregular e não tão intenso, porém mais numeroso.^{23,26}

As lesões cutâneas do grupo MHDD mostram características entre as formas MHT e MHV, sendo a distribuição pouco simétrica e o acometimento nervoso moderado, com

placas eritematosas com bordas externas esmaecentes, bordas internas bem definidas e centro oval hipopigmentado, lembrando aspecto em fóvea ou “queijo suíço”. Por fim, as lesões do subgrupo MHDV, tendem a ser mais numerosas, mas não tão simétricas e com áreas anestésicas.^{23,26}

2.6.4 Hanseníase Virchowiana (MHV) – multibacilar

O *M. leprae* multiplica-se e dissemina-se por via hematogênica devido à ausência de resposta imune celular ao bacilo. É a forma mais contagiosa da doença. O paciente virchowiano não apresenta manchas visíveis, a pele apresenta-se avermelhada, seca, infiltrada, cujos poros apresentam-se dilatados (aspecto de “casca de laranja”), poupando geralmente couro cabeludo, axilas e o meio da coluna lombar (áreas quentes).^{23,26}

Na evolução da doença, é comum aparecerem pápulas e nódulos hipercrômicos, endurecidos e assintomáticos (hansenomas). Quando a doença se encontra em estágio mais avançado, pode haver perda parcial a total das sobrancelhas (madarose) e também dos cílios, além de outros pelos, exceto os do couro cabeludo. Devido à infiltração, a face costuma ser lisa (sem rugas), os pavilhões auriculares ficam com aspecto edemaciado, o nariz é congesto e com a ponta desabada. A esse conjunto de alterações profundas da fisionomia dá-se o nome de “fácies leonina” (figura1). Os pés e mãos ficam arroxeados e edemaciados, a pele e os olhos secos. O suor está diminuído ou ausente de forma generalizada, porém é mais intenso nas áreas ainda poupadas pela doença, como o couro cabeludo e as axilas. A infiltração progressiva pode atingir os olhos e testículos (orquites), podendo levar a infertilidade. Os linfonodos, a medula óssea e o baço também podem estar envolvidos.^{23,26}

Os nervos periféricos e seus ramos superficiais estão simetricamente espessados, o que dificulta a comparação. Por isso, é importante avaliar e buscar alterações de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil no território desses nervos (facial, ulnar, fibular, tibial), e em áreas frias do corpo, como cotovelos, joelhos, nádegas e pernas.^{23,26}

Existem algumas variedades de MHV. Uma delas é denominada Hanseníase Históide de Wade, caracterizada por lesões tuberosas e/ou nodulares, bem delimitadas, redondas ou ovaladas, de contornos regulares, brilhantes e eritematosas. A outra é a variedade difusa de Lúcio, caracterizada por infiltração difusa e brilhante de todo o tegumento, sem aparecimento de pápulas ou nódulos, por isso chamada de “lepra bonita”, pois confere aspecto saudável ao doente.^{23,26}

2.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hanseníase é baseado no exame clínico, com ou sem testes confirmatórios (baciloscopia na linfa e biópsia de pele).^{23, 24, 26}

2.7.1 Teste de Mitsuda

Consiste na inoculação intradérmica, na face flexora do antebraço, de preparado contendo antígenos bacilares diluídos em solução salina – antígeno lepromina. A leitura é realizada em 28 dias e é considerada positiva quando surge uma pápula ≥ 5 mm.^{23, 24, 26}

A reação de Mitsuda não serve para diagnosticar hanseníase. É importante para avaliar o grau de defesa do indivíduo contra o *M. leprae*, ou seja, expressa o grau de imunidade celular e é a exteriorização do granuloma tuberculoide visto na histopatologia. Auxilia na classificação da forma clínica. É positiva nos pacientes tuberculoides, em que há uma boa resposta imune celular, e negativa nos virchowianos, em que essa resposta é deficiente. Nos dimorfos, ocorre redução gradativa da positividade da reação, conforme a diminuição da resposta imune celular na proximidade do polo virchowiano. Atualmente, sua realização rotineira não é recomendada, sendo indicado para auxiliar na classificação do paciente com hanseníase neural pura.^{23, 24, 26}

2.7.2 Baciloscopia

O exame baciloscópico tem finalidade diagnóstica e para acompanhamento do tratamento. Baseia-se na detecção de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) em esfregaço dérmico, coletado de locais padronizados: lóbulos auriculares, cotovelos e/ou duas áreas/lesões infiltradas de qualquer parte do corpo. Recomenda-se colher material de pelo menos quatro locais. É realizado através da coloração de Ziehl Neelsen (ZN), corando os bacilos em vermelho. Permite avaliar o índice morfológico (IM) e o índice baciloscópico (IB).^{23, 24, 26, 28}

O IM determina a viabilidade bacilar e é representado pelo percentual de bacilos íntegros em relação ao total de bacilos examinados. Os íntegros (viáveis) estão totalmente corados em vermelho e são vistos antes do tratamento ou na recidiva da doença. Os fragmentados e os granulosos apresentam, respectivamente, pequenas e grandes falhas de coloração, são inviáveis ou mortos e encontrados em pacientes tratados.²⁸

O IB representa a carga bacilar quantitativa (número de bacilos vistos em 100 campos examinados) e é expresso de acordo com a escala logarítmica de Ridley, que varia de 0 a 6+. O IB médio deverá ser calculado pela soma dos índices encontrados em cada local da coleta, dividido pelo número de locais da coleta.²⁸

A baciloscopia negativa não exclui o diagnóstico. Nas formas MHI, MHT, e MHDT, a baciloscopia é geralmente negativa. Por outro lado, nas formas MHV, MHDV e MHD, a baciloscopia é positiva, auxiliando no diagnóstico. O IB diminui gradativa e lentamente com o tratamento, caindo, em média, uma unidade após um ano de tratamento e depois, 0,66 por ano.^{23, 24, 26,28}

2.7.3 Histopatologia

O exame histopatológico é usualmente realizado em fragmento de lesão de pele – nas bordas ativas da lesão – ou de nervo, e é realizado coloração pela hematoxilina-eosina (HE) e de Fite-Faraco.^{23,26}

Na MHI observa-se infiltrado inflamatório inespecífico (composto por linfócitos e às vezes histiócitos) perivascular superficial e profundo, podendo acometer anexos cutâneos, em especial os filetes neurais.^{23,26}

Na MHT e MHDT é característica a presença dos granulomas – conjuntos celulares formados por histiócitos que se diferenciam em células epitelioides, células gigantes e linfócitos, localizados ao redor dos vasos, anexos cutâneos, e filetes nervosos. A pesquisa de bacilos é quase sempre negativa.^{23,26}

Na MHDV e MHV predominam no infiltrado inflamatório histiócitos espumosos ou vacuolizados, que diseca o filete nervoso em lâminas concêntricas, produzindo aspecto em “casca de cebola”. Há grande quantidade de bacilos isolados ou agrupados em globias.^{23,26}

2.7.4 Sorologia

Até o momento o teste sorológico melhor padronizado e mais avaliado na hanseníase emprega o PGL-1. Devido sua natureza glicolipídica, a resposta imune humoral induz à produção de anticorpos independentes de linfócitos T, sendo o isotipo formado, predominantemente, a IgM. É realizado principalmente por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA). A presença de anticorpos anti-PGL1 reflete a carga bacilar, auxiliando na classificação das formas clínicas, com títulos elevados nos pacientes MB e nos episódios reacionais e baixos ou ausentes nos PB. Tem importância no monitoramento terapêutico e, a persistência ou aumento de títulos elevados em indivíduos tratados pode indicar resistência ou recidiva respectivamente. A presença de anti-PGL1 nem sempre é significado de doença ativa, podendo corresponder à infecção passada.^{23,26}

Os estágios clínicos iniciais da hanseníase e as formas mais brandas (PB) são diagnosticamente os mais desafiadores. Os testes ELISA e fluxo lateral mostram baixa acurácia para a hanseníase PB. Embora os ensaios baseados em PCR utilizando amostras de tecido apresentem maior sensibilidade e especificidade do que ELISA e ensaios de fluxo

lateral, eles seriam difíceis de executar na maioria dos serviços de saúde. Ensaio baseado em PCR usando amostras de urina e sangue seriam uma alternativa potencialmente menos invasiva para esfregaços e biópsia de pele, no entanto, estudos indicam baixa sensibilidade. Portanto, com base nas evidências atualmente disponíveis, testes mais recentes de ELISA, fluxo lateral e PCR não representam uma clara vantagem sobre os métodos diagnósticos atuais (diagnóstico clínico com ou sem testes confirmatórios, como baciloscopia ou biópsia).^{3,23,26}

Até o momento, não há nenhum teste para diagnosticar a infecção pelo bacilo de Hansen no estágio pré-clínico (hanseníase latente) entre os contatos assintomáticos.^{3,23,26}

2.8 REAÇÕES HANSÊNICAS

Além das manifestações clínicas características de cada um dos espectros da doença, os pacientes também podem apresentar reações hansênicas, que são fenômenos de aumento da atividade da doença com piora clínica, que podem ocorrer de forma aguda antes, durante e mesmo após o final do tratamento. É recomendável realizar o exame odontológico nos pacientes, pois focos infecciosos odontogênicos podem ser possíveis desencadeantes das reações hansênicas. Essas reações são divididas em dois grupos: 1) reação hansênica tipo 1 – reação reversa e 2) reação hansênica tipo 2 – Eritema nodoso hansênico (ENH)^{2,6}.

2.8.1 Reação hansênica tipo 1

É decorrente de hipersensibilidade tardia e ocorre nos pacientes dimorfos. Relaciona-se à resposta imune celular contra antígenos micobacterianos e pode ser para melhora (reação reversa) ou para piora (reação descendente). As lesões prévias se tornam hiperestésicas, eritemato-edematosas, com posterior descamação e, às vezes, ulceração. Geralmente está associada a edema das extremidades, neurite e manifestações sistêmicas de graus variados.^{2,6,26}

2.8.2 Reação hansênica tipo 2

A reação tipo 2, ou Eritema Nodoso Hansênico, relaciona-se à imunidade humoral com deposição de imunocomplexos nos tecidos. Manifesta-se por piora repentina nos pacientes com MHV e MHDV, com surgimento de nódulos inflamatórios subcutâneos de distribuição simétrica, em qualquer região, ou lesões em alvo do tipo eritema multiforme. Há sintomas gerais, como febre, mal-estar, mialgias, edema, artralgias e linfonodomegalias, podendo ocorrer neurites e até mesmo necrose.^{2,6,26}

2.9 AVALIAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE FÍSICA

O Grau de Incapacidade Física (GIF) é uma medida que indica a existência de perda da sensibilidade protetora e/ou deformidade visível em consequência de lesão neural e/ou cegueira ocasionada pela MH. Constitui uma importante ferramenta na identificação de pacientes com maior risco de desenvolver reações e novas incapacidades durante o tratamento, no término e após a alta.^{23,29}

O sistema de avaliação do GIF da OMS gradua a incapacidade em três graus (0, 1, 2) e avalia três órgãos: mãos, pés e olhos. Para os olhos, o grau 2 inclui a incapacidade de fechar o olho totalmente ou evidente vermelhidão do olho (úlceras da córnea, uveíte), deficiência visual e amaurose (*tabela 1*).^{29,31,32} No serviço primário, se o paciente apresentar qualquer deformidade visível, deverá ser encaminhado ao especialista, que por sua vez verificará: a) a acuidade visual de cada olho separadamente, usando um gráfico de Snellen ou através da capacidade de contar dedos a uma determinada distância; se o paciente não for apto a ler a linha superior do gráfico, ou contar dedos em 6 metros, ele é deficiente visual e têm IG2 nesse olho; b) pesquisar incapacidade para fechar um ou ambos os olhos (lagofalmo); c) verificar a resistência normal do fechamento ocular; d) pesquisar qualquer vermelhidão do olho.^{29,32}

Tabela 1. Graduação da incapacidade ocular pela OMS de 1998

Grau 0: sem problema ocular devido a hanseníase; sem evidência de perda visual.

Grau 1: problemas oculares devido a presença de hanseníase, mas que não afeta severamente a visão (visão: $\geq 6/60$, conta dedos a 6 metros).

Grau 2: incapacidade visual severa (visão: $< 6/60$; incapaz de contar dedos a 6 metros), também inclui lagofalmo, iridociclites e opacidade da córnea.

Fonte: Brandsma JW, Van Brakel WH. WHO disability grading: operational definitions. *Lepr Rev.* 2003;74(4):368.²⁹

2.10 TRATAMENTO

Em 1982, a OMS recomendou a poliquimioterapia (PQT) com rifampicina, dapsona e clofazimina para o tratamento da MH e mais de 16 milhões de pacientes já foram tratados com PQT nos últimos 20 anos^{4,14,24}. Deve-se iniciar o tratamento já na primeira consulta, após a definição do diagnóstico, se não houver contraindicações formais (alergia à sulfa ou à rifampicina).²³

Os pacientes paucibacilares são tratados com combinações de dois medicamentos: rifampicina (600mg em dose mensal supervisionada) e dapsona (100mg diariamente auto administrada) no total de 6 doses em até 9 meses de tratamento. Os pacientes

multibacilares são tratados com os 3 medicamentos: rifampicina (600mg dose mensal supervisionada), dapsona (100mg diariamente auto administrada) e clofazimina (50mg diariamente auto administrada) no total de 12 dose em até 18 meses. Casos MB que não demonstrem melhora, receberão 12 doses adicionais da PQT multibacilar. Para o tratamento de crianças deve-se considerar o peso corporal para a posologia.²³

A taxa de recidiva após a terapia com a PQT é de cerca de 1%, e os níveis de resistência à rifampicina e a dapsona parecem ser relativamente baixos (embora o atual sistema de vigilância seja muito limitado). Os pacientes tornam-se não infecciosos dentro de um mês após o início da PQT.^{23,26}

No caso de contraindicação a alguma droga do esquema terapêutico convencional, ou nos casos de resistência antimicrobiana, opta-se pela PQT alternativa, com ofloxacino e/ou minociclina.²³

A gravidez e o aleitamento não contraindicam o tratamento com a PQT. Mulheres em idade reprodutiva devem ser orientadas a utilizar métodos anticoncepcionais de barreira por sete dias após a dose supervisionada da rifampicina.²³

Nos estados reacionais, mantém-se a PQT e acrescenta-se prednisona na dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia nas reações tipo 1 e, em algumas situações nas reações tipo 2. No ENH a droga de escolha é a talidomida, sendo a pentoxifilina uma opção para mulheres em idade fértil.²³

Uma vez que os pacientes são registrados como tratados, eles são considerados "curados" e não mais contados como caso de hanseníase. Essa política resultou em uma rápida e maciça diminuição da prevalência aparente de hanseníase. Embora isso pareça bom no papel, há vários problemas. Primeiro, um paciente curado em virtude de completar um curso de PQT ainda pode abrigar bactérias ou pode apresentar recorrência. Em segundo lugar, alguns pacientes apresentam deformidades e incapacidades relacionadas à hanseníase no momento em que iniciam a PQT, e estas não desaparecerão apenas porque o paciente se torna microbiologicamente negativo. Alguns problemas podem até progredir após a "cura", como é o caso do acometimento ocular.^{5,33}

2.11 PROFILAXIA

A principal estratégia adotada no momento para a profilaxia da MH é o diagnóstico e o tratamento precoces. A vacinação pelo BCG é recomendada e preconiza-se uma dose para todos os contatos intradomiciliares sem cicatriz ou com uma cicatriz de BCG, não sendo necessário nova dose para aqueles com duas cicatrizes prévias e menores de 1 ano de idade vacinados.^{4,23,24}

Na última Reunião do Grupo de Trabalho Internacional para Erradicação de Doenças, em abril de 2018, foi enfatizado que a profilaxia pós-exposição é a chave para interromper a transmissão da hanseníase já que, provavelmente, ocorre muita transmissão durante o período de incubação, antes que a infecção seja aparente.⁴

Verificou-se em uma meta-análise que a administração de uma dose única de rifampicina reduz o risco de lepra entre os contatos em 50 a 60%. Calcula-se que a vacinação com BCG tenha um efeito protetor de cerca de 50% entre os contatos domiciliares, e BCG e rifampicina usados juntos têm um efeito protetor estimado de cerca de 80%.^{4,34,36}

Uma nova vacina experimental contra a subunidade da lepra, LepVax, desenvolvida pelo *Infectious Diseases Research Institute*, em Seattle, EUA, com o apoio das Missões Americanas de Hanseníase, entrou em um ensaio de fase 1 nos EUA em setembro de 2017. Estudos anteriores sugeriram que esta vacina fornece profilaxia segura e eficaz pré e pós-exposição em tatus, e ao contrário da BCG, alivia e atrasa as alterações neurológicas causadas pela infecção.³⁴

2.12 ACOMETIMENTO OCULAR

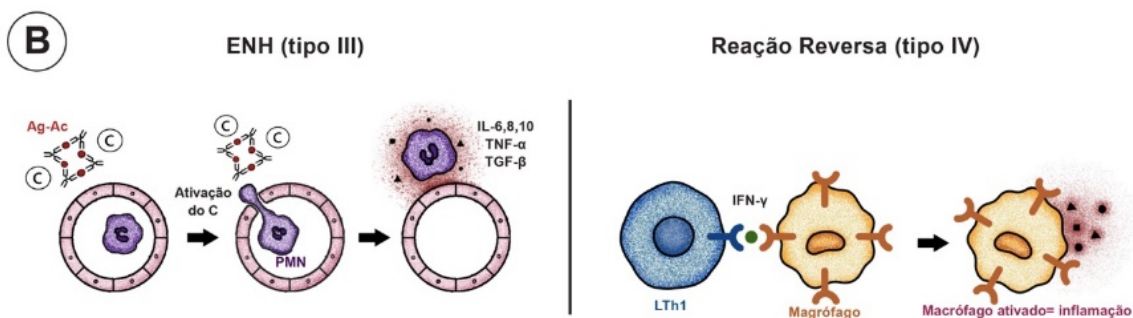
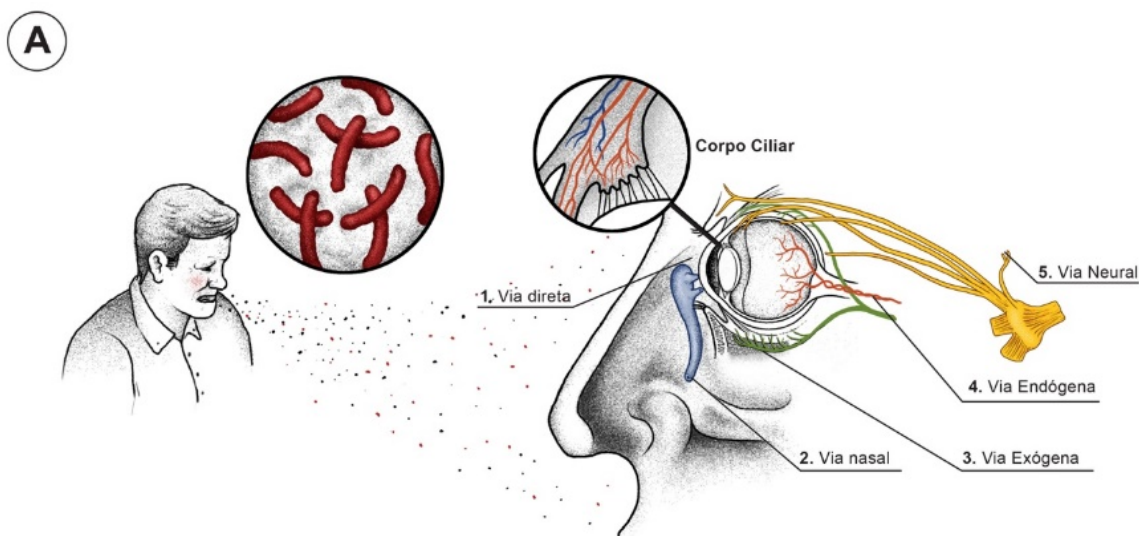
Mesmo quando os casos de MH são identificados e a PQT é implementada, há evidências de que cerca de 20% dos pacientes MB terão patologia ocular com potencial amaurose no diagnóstico, durante o tratamento ou dentro de 5 anos após terem concluído a PQT.^{5,33,37}

O envolvimento ocular na hanseníase é especialmente elevado no tipo multibacilar da doença, dessa forma, pacientes com diagnóstico inicial das formas dimorfas ou virchowiana tem maior incidência de acometimento.^{8,33}

Os sinais e sintomas oculares na doença de Hansen podem ser causados por acometimento primário dos tecidos oculares pelo bacilo – tanto por inoculação direta quanto por disseminação por vias hematogênica, neural (nervos facial e trigêmeo) e linfática – e por reações imunes e eritema nodoso hansênico (ENH) (figura 1)^{8,10,32}. A entrada de *M. leprae* através dos vasos sanguíneos do corpo ciliar e, a partir daí, por meio de pequenos nervos autônomos, os patógenos invadem a íris, onde estão seguros da influência dos medicamentos antileproso sistêmicos e, frequentemente, são encontrados clinicamente ou histopatologicamente.⁸

Um estudo, que avaliou a histopatologia ocular em animais experimentalmente infectados com *M. leprae*, demonstrou o acúmulo de bacilos principalmente no segmento anterior do olho – córnea, esclera, íris e corpo ciliar. O envolvimento do nervo óptico, da

Figura 1 – Mecanismos de lesão ocular na hanseníase. (A) Lesão primária dos tecidos oculares pelo bacilo de Hansen, que pode atingir o olho por: via direta – inoculação de gotículas eliminadas por via respiratória por doentes bacilíferos; via nasal – ascensão da micobactéria pelo canal nasolacrimal; via neural – acometimento da inervação ocular através dos nervos trigêmeo e/ou facial; via endógena – pelos vasos sanguíneos do corpo ciliar, onde o bacilo se multiplica e invade a íris, a córnea, a conjuntiva, etc.; via exógena – o bacilo chega ao olho pelos canais perivascular e linfático da pele e tecido celular subcutâneo infiltrados. (B) Lesão secundária das estruturas oculares devido às reações imunológicas durante os estados reacionais – por depósito de imunocomplexos (tipo III de Gel e Coombs) ou por reação de hipersensibilidade tardia (tipo IV de Gel e Coombs). *ENH*: Eritema nodoso hanseniano; *Ag-Ac*: complexo antígeno-anticorpo; *C*: complemento; *PMN*: polimorfonuclear; *IL*: interleucina; *TNF- α* : fator de necrose tumoral alfa; *TGF- β* : fator de crescimento transformador beta; *LTh1*: linfócitos T helper tipo 1; *IFN- γ* : interferon gama.



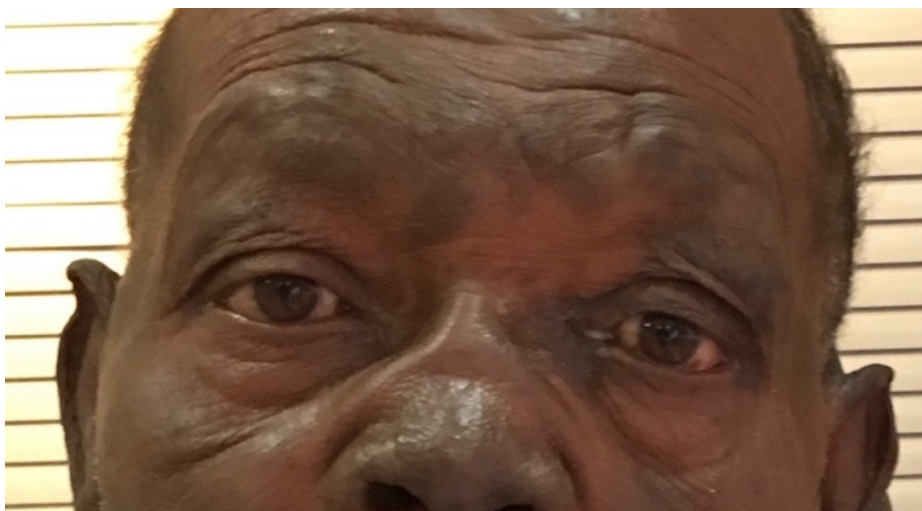
coroide ou da retina foi muito raro e mais prevalente nos olhos com alta carga bacilar dos ratos imunossuprimidos.³⁸

Mazza relata um caso de coriorretinite em humanos³⁰; Landau um caso de vasculite retiniana³⁹; Lamba e Srinivasan um caso de retinopatia serosa central associado à reação hansênica tipo 2, e enfatizam que as lesões oculares de fundo de olho podem não ser muito bem visualizadas por causa das lesões do segmento anterior e das adesões pupilares⁴⁰. O comprometimento do fundo do olho parece controverso entre os autores. Em alguns casos podem ser observados, no fundo do olho, nódulos puntiformes parecidos com os encontrados na íris⁴¹. Em alguns pacientes podem ser encontrados cicatrizes atróficas branco amareladas na coróide, circundadas por pigmento de caráter inespecífico.^{32,42}

Os sinais e sintomas oculares na doença de Hansen podem ser causados por vários mecanismos: acometimento primário, que se dá devido à invasão dos bacilos nos tecidos; envolvimento dos nervos trigêmeo e facial; reações imunes e eritema nodoso. As complicações consistem em:^{5,8,32,42,43}

- madarose e triquíase – devido à perda da sustentação dos folículos pilosos pela inflamação ocasionada pela infiltração dos bacilos (figura 2);

Figura 2 – Paciente com hanseníase virchowiana. Observa-se madarose de supercílios e de cílios bilateralmente e infiltração da face.



Fonte: Banco de imagens do pesquisador.

- ectrópio e entrópio – devido ao espessamento da pálpebra pela infiltração bacilar e prejuízo no nervo facial;
- paresia ou paralisia seletiva do músculo orbicular – decorrente da lesão dos ramos temporal e zigomático do nervo facial (VII par), ocasionando lagoftalmo (figura 3);
- conjuntivite – infecção primária pelo *M. Leprae*;
- depósito de cristais de clofazimina – devido às doses cumulativas de clofazimina utilizadas na PQT;

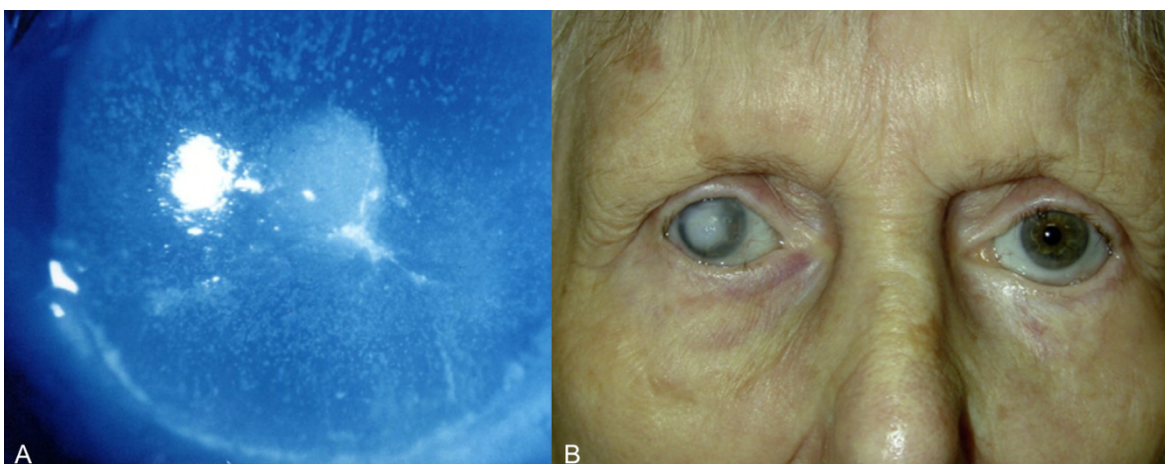
Figura 3 – Paralisia do músculo orbicular e lagoftalmo à esquerda. Paciente com sequela, após alta da poliquimioterapia, devido à hanseníase virchowiana. A) Em repouso e B) Teste de força muscular com incapacidade fechar a pálpebra esquerda.



Fonte: Banco de imagens do pesquisador.

- espessamento do nervo corneano – decorrente da lesão do ramo oftálmico no nervo trigêmeo (V par), com consequente hipoestesia da córnea e, em casos de anestesia mais intensa, pode ocorrer a diminuição ou perda do reflexo de piscar, levando ao ressecamento da córnea e, dessa forma, propiciando o aparecimento de erosões e/ou úlceras corneanas que, se não tratadas, podem levar à cegueira;
- diminuição da produção de lágrima – em consequência da lesão das fibras do nervo intermédio, que acompanha o nervo facial e é responsável pela inervação parassimpática da glândula lacrimal, o que levaria a uma diminuição da produção de lágrima, potencializando os sintomas e os sinais da alteração do filme lacrimal;
- ceratite superficial puntata – ocasionada pela exposição da córnea em decorrência do lagoftalmo e da hipossensibilidade corneana, somada à alteração na produção lacrimal;
- úlcera e/ou opacidade corneana, como consequência de ceratite, com diminuição da acuidade visual (figura 4);

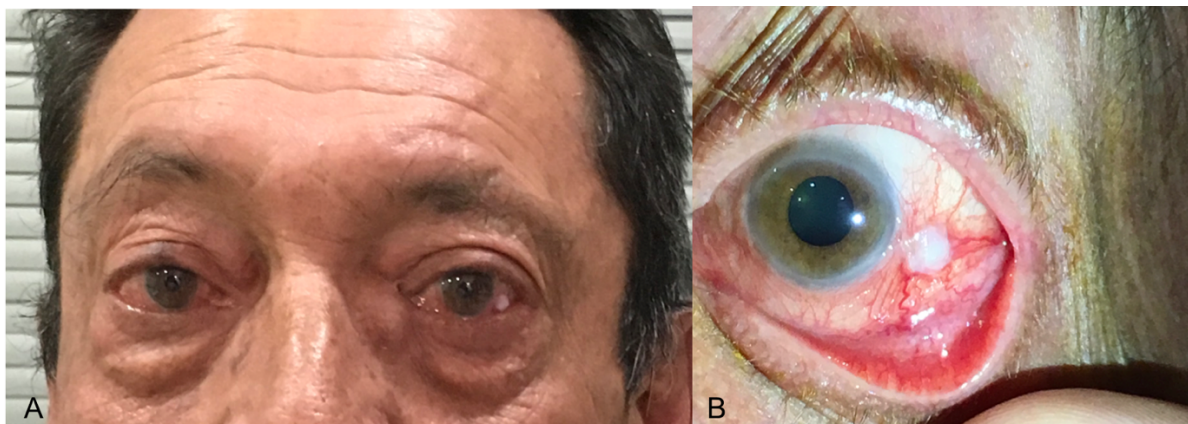
Figura 4 – A) Ceratite superficial puntata. B) Leucoma em olho direito, apresentação severa de opacificação da córnea com diminuição da acuidade visual.



Fonte: Grzybowski A, Nita M, Virmond M. Ocular leprosy. Clin Dermatol. 2015;33(1):85⁸

- hansenoma corneano – pápula de aspecto esbranquiçado e firme em textura, normalmente assintomático, podendo estar localizado na córnea ou se estendendo para a esclera, limbo e periferia da córnea (figura 5);

Figura 5 – Alterações oculares em homem com hanseníase virchowiana. A) Tumefação na região do saco lacrimal por obstrução do canal lacrimal provavelmente por infiltração bacilar. B) Pápula conjuntival podendo corresponder clinicamente a hansenoma corneano.

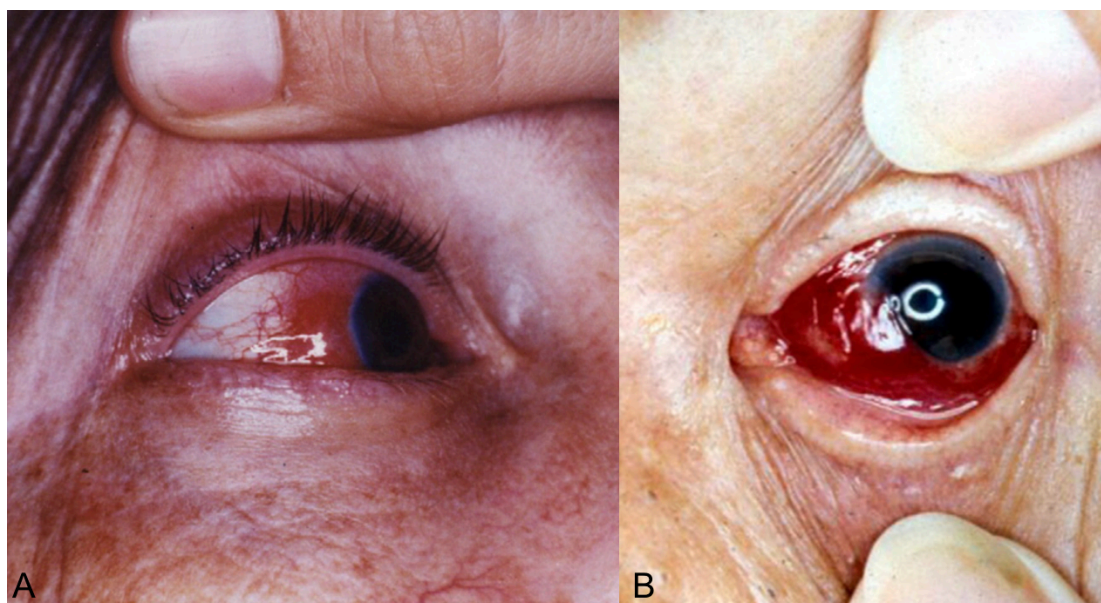


Fonte: Banco de imagens do pesquisador.

- diminuição do reflexo pupilar – devido à disfunção de nervos autonômicos;
- nódulos na esclera – correspondem a aglomerados de bacilos;
- ceratite puntata avascular – infiltrado de células de virchow, contendo os bacilos, vistos como pequenas opacidades superficiais, constituídos de pontos brancos que lembram um granulado de giz;
 - atrofia da íris – acometimento do músculo dilatador da pupila por lesão neural autonômica.
 - episclerite, esclerite, iridociclite, uveíte crônica, ceratites, neurite óptica – ocasionada pela invasão direta do bacilo ou secundárias às reações imunológicas durante a evolução da doença, geralmente em vigência de estados reacionais (figura 6 e 7);
 - “pérolas” na íris (patognomônico) – são agregados de bacilos e monócitos, de cor branco-amarelada, que se depositam na íris seguindo a disposição anatômica dos nervos (figura 8).
 - catarata – secundária à inflamação ocasionada por ação direta do bacilo e por reações imunológicas; também pode ocorrer pelo uso crônico de corticoides.

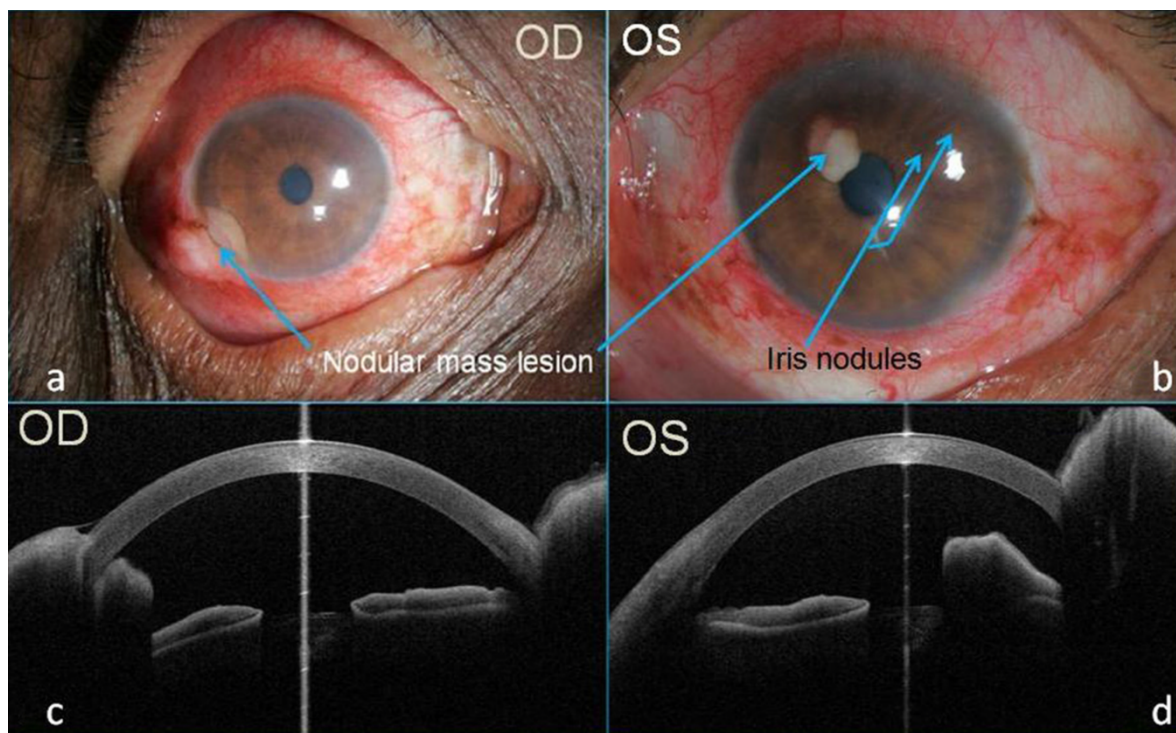
Esta última é a principal causa de cegueira entre os pacientes com hanseníase, incluindo aqueles que completaram a PQT. Infecções secundárias também podem ocorrer

Figura 6 – Lesões secundárias à reação hansênica tipo 2. A) Esclerite B) Uveíte.



Fonte: Grzybowski A, Nita M, Virmond M. Ocular leprosy. Clin Dermatol. 2015;33(1):85⁸

Figura 7 – Esclerouveíte granulomatosa na hanseníase. A) Presença de lesão nodular na esclera, adjacente ao limbo, estendendo-se para câmara anterior; congestão circunciliar; precipitados finos na córnea; proeminência dos vasos da íris. B) Lesão nodular e “pérolas” na íris. C e D) Achados correspondentes na imagem obtida por tomografia de coerência óptica.



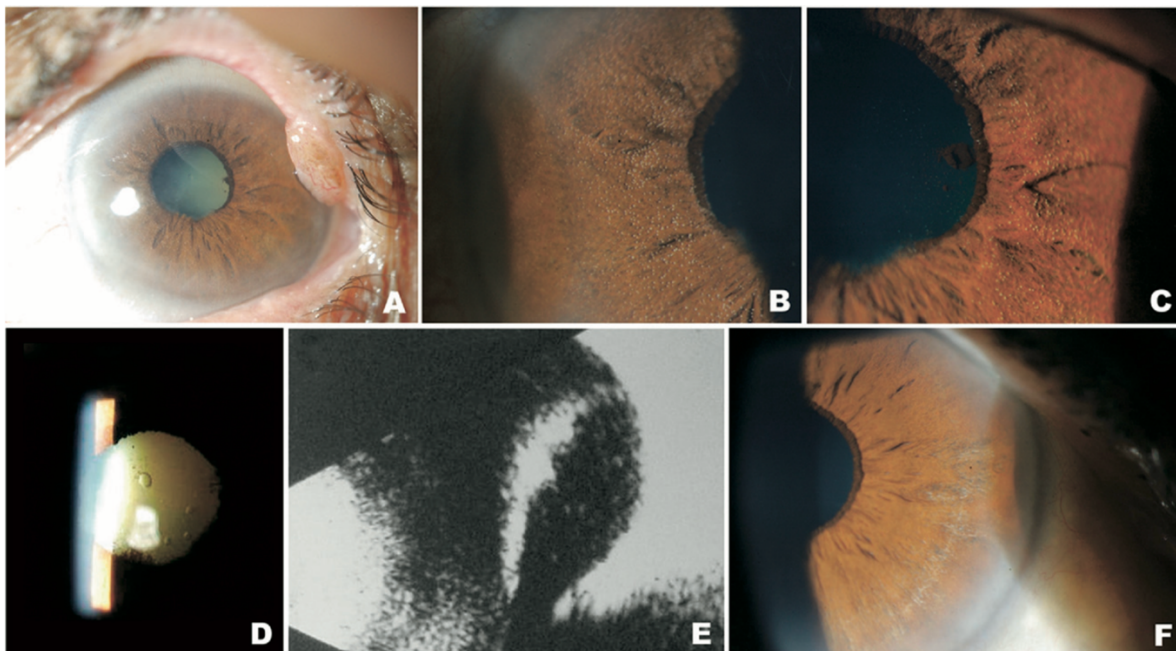
Fonte: Mahendradas P, Avadhani K, Ramachandran S, Srinivas S, Naik M, Shetty K. Anterior segment optical coherence tomography findings of iris granulomas in Hansen's disease: a case report. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection. 2013;3(1):37.⁴⁹

assim como coriorretinopatia central devido ao uso prolongado de corticoides sistêmicos no tratamento das reações hansênicas.^{5,8,32,42,43}

A maior parte da amaurose na hanseníase é prevenível ou curável.^{5,44,45} No entanto, os doentes com hanseníase raramente são avaliados por oftalmologistas.³² O sistema de classificação da OMS de deficiências relacionadas com a hanseníase inclui até mesmo uma categoria para graduar o acometimento dos olhos entre os três órgãos classificados (olhos, mãos e pés). Manuais de treinamento estão disponíveis, mas infelizmente, na maioria dos programas, os olhos continuam a ser ignorados ou tratados de forma superficial.^{5,32}

Figura 8 – Alterações oculares em uma mulher de 72 anos com hanseníase virchowiana.

A) Fotografia externa do olho esquerdo com lesão da pálpebra superior, névoa da câmara anterior e sinéquias posteriores com visão muito nebulosa do fundo de olho. B, C) Imagens biomicroscópicas de lâmpada de fenda evidenciando “pérolas” sobre a superfície anterior da íris. D) Imagem de retroiluminação revelando sinéquia posterior completa e catarata densa. E) Imagem de ultrassonografia demonstrando descolamento de retina. F) Fotomicrografia obtida após tratamento mostrando resolução completa das pérolas da íris.



Fonte: Chaudhry IA, Elzaridi E, Awad A, Al-Fraikh H, Al-Amry M, Al-Dhibi H, Riley FC. Initial Diagnosis of Leprosy in Patients Treated by an Ophthalmologist and Confirmation by Conventional Analysis and Polymerase Chain Reaction. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1906.¹⁰

3 JUSTIFICATIVA

Em 2016, a OMS lançou a *Estratégia Mundial contra a Hanseníase 2016-2020: Acelerar para um mundo livre de hanseníase*, com o intuito de revigorar os esforços para controlar a hanseníase e evitar as incapacidades. A estratégia enfatiza a necessidade de manter os conhecimentos especializados e aumentar o número de pessoal qualificado, melhorar o acesso das pessoas afetadas nos serviços de hanseníase e reduzir as deformidades visíveis – também chamadas de incapacidade grau 2 (IG2) –, bem como a estigmatização associada à doença. O programa também apela a um renovado compromisso político e a uma maior coordenação entre os parceiros, e destaca a importância da pesquisa e da melhor coleta e análise de dados. Os alvos a serem atingidos até 2020 são: 1) Zero incapacidades entre novos pacientes pediátricos; 2) Uma taxa de IG 2 de menos de 1 caso por 1 milhão de pessoas; 3) Zero países com legislação que permite a discriminação com base na lepra.

Mesmo quando os casos de MH são identificados e a poliquimioterapia é implementada, há evidências de que cerca de 20% dos pacientes MB terão patologia ocular com potencial amaurose no diagnóstico, durante o tratamento ou dentro de 5 anos após terem concluído o tratamento.

Na cidade de Londrina, os pacientes com suspeita de hanseníase são referenciados para serem atendidos por dermatologistas em dois locais: Policlínica Municipal de Saúde e Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema (CISMEPAR). Uma vez diagnosticados com a doença, eles são notificados e prontamente se inicia a PQT. Mesmo após o término do esquema terapêutico, os pacientes permanecem em acompanhamento para tratamento das eventuais reações hansênicas e complicações inerentes à doença.

Até o momento, não há um protocolo padronizado para avaliação do acometimento oftalmológico desses pacientes nesses serviços de referência, e tão pouco se sabe o real acometimento ocular dessa população.

Conhecer o perfil de acometimento ocular dos pacientes com hanseníase em nosso meio, pode contribuir para a criação de atendimento oftalmológico especializado e de fácil acesso no cuidado desse tipo de paciente.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência de acometimento ocular dos pacientes com Hanseníase em atendimento na cidade de Londrina durante o período de um ano.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estabelecer em que fase da doença o acometimento ocular foi mais prevalente: se durante o tratamento com a PQT ou após o seu término (alta por cura);
- Conhecer quais patologias oculares são mais comumente diagnosticadas nesse grupo de pacientes;
- Explorar as variáveis sexo, idade, classificação da doença, baciloscopia, tempo de diagnóstico, presença de reação hansênica, tempo de tratamento, presença de recidiva e grau de incapacidade física com o acometimento ocular;
- Avaliar o compartimento posterior do olho com tomografia de coerência óptica em busca de possíveis alterações consequentes da hanseníase.

5 DESENHO DO ESTUDO, PACIENTES E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO, LOCAL DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de estudo transversal com coleta de dados do período de junho de 2017 a junho de 2018. A seleção dos pacientes ocorreu nos dois centros de referência de tratamento de Hanseníase em Londrina: Policlínica Municipal de Saúde Ana Ito e CISMEPAR, durante os ambulatórios de dermatologia sanitária. Os pacientes foram convidados a realizar uma avaliação oftalmológica em consultório particular em horários previamente agendados. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, sob o parecer de número 2 089 988 (Anexo1). Todos os pacientes obtiveram o consentimento informado por escrito antes da sua inclusão na pesquisa. Para pacientes com idade menor de 18 anos, o consentimento por escrito dos pais foi obrigatório.

5.2 POPULAÇÃO, AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Utilizou-se amostragem de conveniência de pacientes casos novos ou retornos que iniciaram o tratamento com poliquimioterapia, e pacientes que receberam alta da PQT e permaneceram em acompanhamento. Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de hanseníase, paucibacilar ou multibacilar, que completaram ou que estão em tratamento com poliquimioterapia.

5.3 COLETA DE DADOS

As fontes utilizadas para a coleta de dados epidemiológicos foram o prontuário eletrônico do paciente, disponível nos serviços de referência, e a cópia das fichas de notificação obrigatória preenchidas na ocasião do diagnóstico. Para os dados do exame oftalmológico, foram utilizadas as anotações do instrumento de avaliação. A avaliação oftalmológica foi realizada pelo mesmo examinador (Prado RB) em todos os pacientes, em um único dia, e foi sistematizada nas seguintes etapas: ectoscopia e avaliação da motilidade ocular, refração subjetiva e determinação da melhor acuidade visual corrigida, biomicroscopia do segmento anterior, medida do tempo do ciclo pupilar (TCP), teste de Schirmer, tonometria de aplanção, ciclopegia para o mapeamento de retina e tomografia de coerência óptica (OCT).

5.3.1 *Ectoscopia e motilidade ocular*

Realizado exame externo com o auxílio de um foco luminoso para avaliação de supercílios e pálpebras. A madarose foi considerada quando observada a ausência de pelos dos supercílios com progressão látero-medial. O fechamento ocular incompleto (lagofalmo) foi pesquisado solicitando ao paciente que ocluisse os olhos com força; e, quando presente, foi realizada sua medida com régua milimetrada. Com uma câmera fotográfica da marca Apple em dispositivo “*tablet*” foram obtidas duas fotografias com distância de 90 centímetros na mesma altura da face do paciente, uma em repouso e outra em posição de oclusão forçada dos olhos. A motilidade ocular extrínseca bilateral foi testada solicitando ao paciente que seguisse com os olhos um objeto apresentado a uma distância de 90 centímetros em oito quadrantes da visão. A presença de incongruência entre os olhos foi observada e a classificação entre paresia e paralisia da musculatura envolvida foi determinada.

5.3.2 Melhor acuidade visual corrigida

A refração subjetiva de ambos os olhos foi realizada com um refrator Greens e uma tela de projeção de optotipos de Snellen a uma distância de cinco metros em ambiente escuro. Os dados refracionais, bem como a melhor acuidade visual corrigida, foram anotados e o diagnóstico refracional de cada olho foi determinado entre os seguintes: hipermetropia, miopia, astigmatismo hipermetrópico, astigmatismo miópico e astigmatismo misto.

5.3.3 Biomicroscopia do segmento anterior

Com uma lâmpada de fenda da marca Haag-Streit foi realizado o exame do segmento anterior de cada olho seguindo uma sequência padronizada: cílios, pálpebras, glândulas de Meibomius, conjuntiva tarsal, conjuntiva bulbar, córnea, câmara anterior, íris e cristalino. A estesiometria da córnea foi determinada testando o grau de sensibilidade do indivíduo entre ausente, diminuída ou presente, quando tocado por uma ponta de um fio de algodão de uma haste flexível no centro da córnea. Durante o teste de estesiometria o paciente era solicitado a olhar um optotipo com olho contralateral para não observar a aproximação de objeto no olho testado. Prosseguiu-se com a instilação de uma gota de colírio de fluoresceína a 1% em fundo de saco conjuntival, de ambos os olhos, e o excesso foi enxugado com lenço. Após 40 segundos, sob observação da luz azul de cobalto, foi determinada a média do tempo de quebra do filme lacrimal (BUT), em três testes; e o tempo de aparecimento de manchas escuras na superfície ocular, após solicitar que o indivíduo permanecesse com os olhos abertos. A presença de pontos coráveis na córnea pela

fluoresceína foi pesquisada e descrita como ceratite ponteada quando esparsas e não confluentes; e ceratite intensa, quando localizadas e confluentes.

5.3.4 Medida do tempo de ciclo pupilar

A medida do tempo TCP foi realizada em sala escura, com paciente em lâmpada de fenda, com um feixe de luz horizontal, de um milímetro de espessura, iluminando a margem pupilar inferior e um cronômetro aferindo o tempo de 30 ciclos consecutivos de miose e midríase. Essa medida foi realizada três vezes em ambos os olhos de cada indivíduo e o tempo médio de cada ciclo foi calculado e anotado.

5.3.5 Produção basal de lágrimas

A produção basal de lágrimas foi avaliada pelo teste de Schirmer II da maneira descrita a seguir: instilação de uma gota de colírio de cloridrato de tetracaína a 1% em ambos os olhos; secamento palpebral com lenço após um minuto e posicionamento de uma tira de filtro Withmann número 41 (Ophthlmos® Brasil) em fundo de saco conjuntival inferior temporal por cinco minutos com os olhos fechados. A leitura da quantidade de filtro umedecido pela lágrima foi anotada bilateralmente. Foi diagnosticado como a síndrome do olho seco a ocorrência de uma ou mais das seguintes alterações: teste de Schirmer II com resultados inferiores a cinco milímetros (tipo baixa produção), e/ou a presença de ceratite ponteada com valores de BUT menores que 10 segundos (tipo evaporativo).

5.3.6 Ciclopegia e mapeamento de retina

Procedeu-se a ciclopegia ocular com a instilação de três gotas de tropicamida a 1% espessadas por cinco minutos, e após 30 minutos os pacientes foram avaliados novamente. Os indivíduos que apresentavam idade inferior a 40 anos foram submetidos à refração subjetiva estática, e todos realizaram o exame de mapeamento de retina.

5.3.7 Angiotomografia de coerência óptica

A tomografia de coerência óptica swept-source (OCT) foi realizada pelo mesmo operador em todos os indivíduos do estudo utilizando o DRI OCT Triton (Topcon, Japão). Este sistema usa uma fonte de luz de comprimento de onda de 1050nm a 100 000Hz com uma resolução axial de 5m. Foram utilizados os B-scans para análise da retina na região macular, camada de fibras nervosas na região peripapilar e nervo óptico.

5.4 GRUPOS DE ESTUDO

Para efeito de comparações e análise de fatores de risco para doença ocular na hanseníase, a amostra coletada foi dividida em dois grupos: 1) casos novos e em tratamento com a PQT e 2) casos que receberam alta da PQT por cura e permaneceram em seguimento.

5.5 VARIÁVEIS ANALISADAS

As variáveis descritoras e preditoras de acometimento ocular pesquisadas e os dados dos pacientes avaliados foram: sexo, idade, tempo de diagnóstico, classificação do espectro da doença, presença de recidiva, baciloscopia no diagnóstico, uso de poliquimioterapia (convencional ou alternativa), presença de reação hansênica, presença de algum GIF, presença de queixa ocular referida, alteração de anexos oculares (madarose de cílios e supercílios), alteração palpebral (lagofalmo, triquíase e ectrópio), obstrução de vias lacrimais, disfunção das glândulas de Meibomius, síndrome do olho seco (definida pela presença de teste de Schirmer < 5mm e/ou presença de ceratite puntata), estesiometria alterada, tempo de ciclo pupilar (TCP), alterações no globo ocular – subdivididas em lesões de superfície ocular (esclera, conjuntiva, córnea) e intraoculares (íris, câmara vítrea, retina).

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram descritos por média e valores mínimo e máximo. Dados categóricos foram apresentados por contagens e percentuais. As informações referentes à presença ou não de lesões de anexos e de globo ocular foram agregadas em desfechos compostos de contagem, os quais por sua vez foram dicotomizados em acometimento leve (nenhum ou um comprometimento) ou intenso (dois ou mais comprometimentos). A significância estatística das diferenças observadas foi avaliada pelo teste de qui-quadrado de razão de verossimilhança (*likelihood ratio test*). A força das associações foi expressa pela razão de chances (*odds ratio*) e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. O perfil distributivo dos eventos foi apresentado em gráfico de floresta (*forest plot*) de modo que os efeitos foram alinhados de mais leve a mais intenso. Por tratar-se de estudo exploratório, não foi realizada nenhuma tentativa de ajuste para multiplicidade. Valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados com o programa IBM-SPSS versão 22.0 e graficados com o programa SigmaPlot versão 11.0.

6 ARTIGO CIENTÍFICO

Evaluation of ocular involvement in patients with Hansen's disease.

Short title: Ocular leprosy

Priscila Daiane Pavezzi,¹ Rodrigo Bueno do Prado,² Plínio Ângelo Boin Filho,² Ailton dos Santos Gon,¹ Bruna Tuma,¹ Antonio Marcelo Barbante Casella², Fabiana de Mari Scaloni¹, Luciana Rigolin Mazoni Alves¹, Ricardo Hirayama Montero¹, Marco Aurelio Fornaziéri².

¹ Internal Medicine Department, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brazil.

² Clinical Surgery Department, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brazil.

Corresponding author

Priscila Daiane Pavezzi

Rua Senador Souza Naves, 1044, sala 103

86010-160 - Londrina, PR - Brazil

pripavezzi@yahoo.com.br

Tel.: +55-43-3344-3375

Study conducted at two specialist Hansen's disease treatment centers in the city of Londrina: the Policlínica Municipal "Ana Ito" and the Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema (Cismepar), Londrina, PR, Brazil.

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

ABSTRACT

Background: Leprosy belongs to the group of neglected diseases and can cause physical deformities and disabilities, in addition to leading to social discrimination. Ocular involvement in leprosy is estimated at 70-75% worldwide. About 10-50% suffer from severe ocular symptoms and loss of vision occurs in approximately 5% of cases. Ocular changes may persist or worsen even after patients are considered cured and greater knowledge of these changes makes it necessary to highlight the need for additional public policies. The objective of this study was to identify the prevalence of ocular involvement in patients with leprosy at two specialist referral centers for the treatment of the disease.

Methodology/Principal Findings: A cross-sectional study was conducted with ophthalmological evaluations of patients with leprosy from June 2017 to June 2018. Diagnostic ocular findings, corrected visual acuity, and refractive error were described. Findings were correlated with patients' clinical and epidemiological variables of the.

A total of 86 patients were evaluated, with a mean age of 50 years, predominantly males (59.3%), and with multibacillary leprosy (92%). The prevalence of ophthalmologic changes was 100% and the most common were dysfunction of the Meibomian glands (89.5%) and dry eye syndrome (81.4%). Cataracts were observed in 22 patients (25.6%), but best corrected visual acuity was normal or near normal in 84 patients (97.7%) and there were no cases of bilateral blindness. Patients with some degree of physical disability had more ophthalmological alterations, involving both the ocular adnexa ($p=0.001$) and the ocular globe ($p=0.03$).

Conclusions/Significance: Ocular involvement are common in patients with leprosy, reinforcing the importance of ophthalmologic examination in the evaluation and follow-up of these patients.

Keywords: leprosy; *Mycobacterium leprae*; eye; neglected diseases

AUTHOR SUMMARY

Hanseniasis, also known as leprosy – although it is no longer recommended to use this term due to the negative stigma it carries – is one of the oldest diseases in the world. Nowadays, we already know its causative agent, as well as make the diagnosis and institute curative treatment, however, thousands of people still receive the late diagnosis and even if they receive the recommended treatment, the sequelae can be very disabling. When it

comes to the clinical picture, even the layman comes to mind the whitish skin lesions with altered sensitivity, but eye involvement by the bacterium *Mycobacterium leprae* is often neglected by the patient and even health professionals. Few studies in the world report the true incidence of eye damage caused by leprosy and which patients need more eye care. Greater knowledge of these changes is extremely important so that preventive and therapeutic public policies can be instituted. This study showed that 100% of leprosy patients had some changes in their eyes and / or their attachments, with patients over 50 years old and those with some degree of physical disability inherent in leprosy being at higher risk. Relevant data in this study was the large occurrence of Meibomius gland dysfunction (89.5%) and dry eye syndrome.

INTRODUCTION

Hansen's disease, also known as Leprosy, is a chronic, infectious, contagious disease caused by *Mycobacterium leprae*. Contagion is caused by elimination of the bacillus via the airways of untreated patients, infecting susceptible individuals who come into close and prolonged contact [1-4]. It primarily involves the skin, peripheral nerves, and eyes [1, 2] and is the bacterial disease with the highest incidence of ocular involvement, compared with any other bacterial infection in humans [5-8]. The countries with greatest incidence are India, Brazil, and Indonesia, with 60%, 13%, and 8% respectively of all new cases worldwide in 2017 [9-12].

In 1982, the World Health Organization (WHO) recommended multidrug therapy (MDT) with rifampicin, dapsone and clofazimine for treatment of Leprosy and more than 16 million patients have been treated with MDT over the last 20 years [3]. Since these patients are recorded as treated, they are considered "cured" and are no longer counted as Hansen's disease cases [2, 13]. This policy resulted in a rapid and massive reduction in the apparent prevalence of Leprosy, but certain problems can even worsen after "cure" and this is the case of ocular involvement [14-16].

The most important ocular clinical manifestations are lagophthalmos, ectropion, entropion, trichiasis, corneal hypoesthesia, superficial punctate keratitis, corneal ulcers and/or opacity with reduced visual acuity, episcleritis, scleritis, scleral nodule, formation of "iris pearls" (pathognomonic), atrophy of the iris, iridocyclitis, chronic uveitis, and cataracts. The last of these is the principal cause of blindness among patients with Hansen's disease, including those who have completed MDT. Secondary infections can also occur and central chorioretinopathy can also occur because of prolonged use of systemic corticosteroids for treatment of lepra reactions [4, 7, 15-17].

The majority of vision loss secondary to Hansen's disease is preventable or curable [18-21]. Despite this, patients with Hansen's disease are rarely assessed by an ophthalmologist. The WHO system for classification of disabilities related to Hansen's disease includes a category for grading involvement of the eyes among the three organs classified (eyes, hands, and feet) [22]. Training manuals are available, but, sadly, in the majority of programs the eyes are still being ignored or dealt with superficially [6, 16].

In 2016, the WHO launched its *Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world*, with the objective of reinvigorating efforts to control the disease and prevent disabilities. The strategy stresses the need to reduce visible deformities – also known as grade 2 impairments (G2I) – which include lagophthalmos, iridocyclitis, corneal opacity, and severe visual incapacity (vision: < 6/60; inability to count fingers at 6 meters) [23].

Patients with Hansen's disease should have their eyes carefully examined, because of the possibility of loss of vision combined with loss of tactile, thermal, and painful sensation, leaving the patient extremely unprotected. The objective of this study was therefore to evaluate the prevalence of ocular involvement among patients with Hansen's disease and establish during which phase of the disease ocular involvement was most prevalent: whether during treatment or after treatment was completed, as well as to explore possible related clinical and epidemiological factors related to increased eye involvement and its adnexa.

METHODS

Study design and ethics

A cross-sectional study was conducted with data collection from June 2017 to June 2018. Approval was granted by the Human Research Ethics Committee at the Universidade Estadual de Londrina (decision number 2 089 988) and all patients gave informed consent in writing before enrollment on the study. For patients aged less than 18 years, parents' consent was obligatory.

Sample, study location, inclusion criteria

Patients were selected by convenience, consecutively, at two specialist referral centers for treatment of Hansen's disease during sanitary dermatology clinics. Patients were invited to attend for an ophthalmological assessment at a private clinic at a prearranged time.

Patients with a diagnosis of paucibacillary (PB) or multibacillary (MB) Leprosy were enrolled who had completed or were undergoing treatment with traditional MDT (rifampicin, dapsone and clofazimine) or alternative MDT (ofloxacin, minocycline).

Study variables

The descriptive variables, variables predictive of ocular involvement, and the patient data analyzed were: sex, age, time since diagnosis, classification of disease spectrum, presence of relapse, bacilloscopy results at diagnosis, use of MDT (conventional or alternative), presence of lepra reactions, presence of some degree of physical incapacity (DFI), reported presence of ocular complaint, involvement of ocular adnexa (madarosis of eyelashes and eyebrows), eyelid involvement (lagophthalmos, trichiasis, and/or ectropion), obstruction of tear ducts, Meibomian gland dysfunction, dry eye syndrome (defined by a Schirmer's test result < 5mm and/or presence of punctate keratitis), abnormal monofilament test result, pupil cycle time (PCT), intraocular pressure (IOP), eyeball abnormalities – subdivided into injuries to the surface of the eye (sclera, conjunctiva, cornea) and intraocular injuries (iris, vitreous chamber, retina).

Data collection

The sources consulted for epidemiological data collection were patients' electronic medical records, available at the specialist treatment centers, and copies of the obligatory notifiable disease reporting forms completed at the time of diagnosis. Data from the ophthalmological assessment were taken from the examination protocol. Ophthalmological assessments were conducted for all patients by a single examiner (RBP) – who was blind to the patients' clinical data – on a single day and were broken down into the following stages: general examination and assessment of ocular motility, subjective refraction tests and determination of the best corrected visual acuity, biomicroscopy of the anterior segment, PCT measurement, Schirmer's test, applanation tonometry, cycloplegia for mapping of the retina, and optical coherence tomography (OCT).

Statistics

Quantitative data were expressed as means and minimum and maximum values. Categorical variables were expressed as counts and percentages. Data on presence or absence of lesions of adnexa and eyeball were collapsed to compound outcomes and then dichotomized as mild involvement (zero or one finding of involvement) or intense (two or more findings of involvement). The statistical significance of observed differences was evaluated using the chi-square test of likelihood ratios. The strength of associations was expressed by odds ratios with respective 95% confidence intervals. Forest plots were used

to illustrate the profile of distribution of events, arranging effects from mildest to most intense. Since this was an exploratory study, no attempt was made to adjust for multiplicity. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant. Data were analyzed using IBM-SPSS version 22.0 and graphs were plotted using SigmaPlot version 11.0.

RESULTS

A total of 86 patients were recruited for the study. Fifty-one of the participants (59.3%) were male, mean age was 50 years (range: 17 - 81), and 51.2% were over the age of 50 years. The mean time since diagnosis of the disease was 43 months, with 21 patients (24.4%) diagnosed 5 years or more previously, 65 (75.6%) within the preceding 5 years, and eight (9.6%) new cases. Forty (46.5%) patients had already had MDT withdrawn after being cured and were in follow-up, 46 (53.5%) were in treatment with MDT, 19 (22.1%) of whom were on alternative medication.

With regard to the classification of disease spectra at diagnosis, seven (8.1%) patients had tuberculoid leprosy, 47 (54.7%) had one of the borderline forms, and 32 (37.2%) had lepromatous forms. Bascilloscopy results were positive at the time of diagnosis in 53% of cases, and 23.3% of patients were relapsed. With regard to presence of lepra reactions, 37 (43%) patients exhibited some type of reaction, with predominance of type 2 reaction, in 26 patients. The records showed that 57 (66.3%) patients had some type of DFI, but only five of these were due to ocular involvement.

Forty-nine (57%) of the patients reported some type of eye-related complaint. The most common were burning/stinging sensation, difficulty seeing, lacrimation, blurred vision, and photosensitivity. Evaluation of best corrected visual acuity revealed that 84 (97.7%) had normal or near-normal vision and just two (2.3%) patients exhibited subnormal vision, one of whom had vision loss in the contralateral eye. There were no cases of bilateral blindness. With relation to their refractive diagnoses, 43 patients (50%) had hyperopic astigmatism, 27 (31.4%) were emmetropic, seven (8.14%) were hyperopic, three (3.49%) were myopic, and six exhibited other forms of astigmatism.

Tables 1 and 2 lists the frequencies of ocular findings in the 86 patients studied. The most common findings were: Meibomian gland dysfunction, found in 77 individuals (89.5%) and more frequent among patients over the age of 50 ($p=0.007$); and dry eye syndrome, seen in 70 individuals (81.45%). Thirty-three (38.4%) of these patients had evaporative dry eye, 11 (12.8%) had low baseline tear production, and 20 patients (23.3%) had mixed forms.

The majority of patients had multiple ocular lesions, ranging from two patients with only one abnormality each to one patient with 14 abnormal findings in the ophthalmological

Table 1. Ophthalmological abnormalities, by characteristics of patients with Hansen's disease

n° (%)	Ocular complaint			Madarosis			Eyelid abnormality ¹			Obstruction of lacrimal glands			MGD ²		
	Yes n=49	No n=37	p	Yes n=12	No n=74	p	Yes n=3	No n=83	p	Yes n=2	No n=84	p	Yes n=77	No n=9	p
Age > 50 years	24 (49.0)	20 (54.1)	0.641	10 (83.3)	34 (45.9)	0.012	3 (100)	41 (49.4)	0.042	1 (50.0)	43 (51.2)	0.973	43 (55.8)	1 (11.1)	0.007
Female	24 (49.0)	11 (29.7)	0.070	03 (25.0)	32 (43.2)	0.221	0 (0)	35 (42.2)	0.073	0 (0)	35 (41.7)	0.145	32 (41.6)	3 (33.3)	0.631
Time since diagnosis			0.391			0.512			0.297			0.414			0.068
< 1 year	13 (26.5)	15 (40.5)		3 (25.0)	25 (33.8)		0	28 (33.7)		0 (0.0)	28 (33.3)		24 (31.2)	4 (44.4)	
1 to 5 years	23 (46.9)	14 (37.8)		7 (58.3)	30 (40.5)		2 (66.7)	35 (42.2)		1 (50.0)	36 (42.9)		32 (41.6)	5 (55.6)	
≥ 5 years	13 (26.5)	8 (21.6)		2 (16.7)	19 (25.7)		1 (33.3)	20 (24.1)		1 (50.0)	20 (23.8)		21 (27.3)	0 (0.0)	
Taking MDT	25 (51.0)	21 (56.8)	0.597	5 (41.7)	41 (55.4)	0.376	2 (66.7)	44 (53.0)	0.637	1 (50.0)	45 (53.6)	0.920	41 (53.2)	5 (55.6)	0.895
Disease classification			0.711			0.463			0.746			0.133			0.592
TL	5 (10.2)	2 (5.4)		2 (16.7)	5 (6.8)		0 (0.0)	7 (8.4)		0 (0.0)	7 (8.3)		6 (7.8)	1 (11.1)	
BL	26 (53.1)	21 (56.8)		5 (41.7)	42 (56.8)		2 (66.7)	54 (54.2)		0 (0.0)	47 (56.0)		41 (53.2)	6 (66.7)	
LL	18 (36.7)	14 (37.8)		5 (41.7)	27 (36.5)		1 (33.3)	31 (37.3)		2 (100)	30 (35.7)		30 (39.0)	2 (22.2)	
Positive bacilloscopy result	20 (40.8)	13 (35.1)	0.591	2 (16.7)	31 (41.9)	0.079	0 (0.0)	33 (39.8)	0.085	0 (0.0)	33 (39.3)	0.161	30 (39.0)	3 (33.3)	0.740
Disease in relapse	11 (22.4)	9 (24.3)	0.839	4 (33.3)	16 (21.6)	0.390	1 (33.3)	19 (22.9)	0.686	1 (50.0)	19 (22.6)	0.405	19 (24.7)	1 (11.1)	0.327
Time on MDT			0.785			0.047			0.376			0.612			0.430
6 months	2 (4.1)	1 (2.7)		0 (0.0)	3 (4.1)		0 (0.0)	3 (3.6)		0 (0.0)	3 (3.6)		2 (2.6)	1 (11.1)	
12 months	38 (77.6)	26 (70.3)		9 (75.0)	55 (74.3)		1 (33.3)	63 (75.9)		1 (50.0)	63 (75.0)		57 (74.0)	7 (77.8)	
24 months	6 (12.2)	6 (16.2)		0 (0.0)	12 (16.2)		1 (33.3)	11 (13.3)		1 (50.0)	11 (13.1)		11 (14.3)	1 (11.1)	
36 months	3 (6.1)	4 (10.8)		3 (25.0)	4 (5.4)		1 (33.3)	6 (7.2)		0 (0.0)	7 (8.3)		7 (9.1)	0 (0.0)	
Taking alternative MDT	9 (18.4)	10 (27.0)	0.340	5 (41.7)	14 (18.9)	0.098	1 (33.3)	18 (21.7)	0.649	1 (50.0)	18 (21.4)	0.381	17 (22.1)	2 (22.2)	0.992
Has lepra reactions	19 (38.8)	18 (48.6)	0.360	6 (50.0)	31 (41.9)	0.600	1 (33.3)	36 (43.4)	0.727	2 (100)	35 (41.7)	0.064	32 (41.6)	5 (55.6)	0.425
Disability present ³	29 (59.2)	28 (75.7)	0.106	8 (66.7)	49 (66.2)	0.976	1 (33.3)	56 (67.5)	0.236	2 (100)	55 (65.5)	0.196	53 (68.8)	4 (44.4)	0.155

TL, Tuberculoïd leprosy; BL, Borderline leprosy; LL, Lepra-tomous leprosy; MDT, multidrug therapy.

¹ trichiasis/ectropion/lagophthalmos; ² Meibomian gland dysfunction; ³ Any grade of disability present.

Table 2. Ophthalmological abnormalities, by characteristics of patients with Hansen's disease

n° (%)	Abnormal monofilament test result			Dry eye syndrome			Eye surface injury ¹			Intraocular injury ²		
	Yes n=10	No n=76	p	Yes n=70	No n=16	p	Yes n=33	No n=53	p	Yes n=33	No n=53	p
Age > 50 years	9 (90.0)	35 (46.1)	0.005	39 (55.7)	5 (31.3)	0.075	21 (63.6)	23 (43.4)	0.067	22 (66.7)	22 (41.5)	0.022
Female	05 (50.0)	30 (39.5)	0.527	30 (42.9)	05 (31.3)	0.388	10 (30.3)	25 (47.2)	0.118	13 (39.4)	22 (41.5)	0.846
Time since diagnosis			0.340			0.776			0.146			0.818
< 1 year	5 (50.0)	23 (30.3)		23 (32.9)	5 (31.3)		14 (42.4)	14 (26.4)		12 (36.4)	16 (30.2)	
1 to 5 years	4 (40.0)	33 (43.4)		31 (44.3)	6 (37.5)		10 (30.3)	27 (50.9)		13 (39.4)	24 (45.3)	
≥ 5 years	1 (10.0)	20 (26.3)		16 (22.9)	5 (31.3)		9 (27.3)	12 (22.6)		8 (24.2)	13 (24.5)	
Taking MDT	4 (40.0)	42 (55.3)	0.363	38 (54.3)	8 (50.0)	0.757	18 (54.5)	28 (52.8)	0.877	22 (66.7)	24 (45.3)	0.052
Disease classification			0.030			0.202			0.678			0.442
TL	0 (0.0)	7 (9.2)		5 (7.1)	2 (12.5)		2 (6.1)	5 (9.4)		2 (6.1)	5 (9.4)	
BL	9 (90.0)	38 (50.0)		36 (51.4)	11 (68.8)		17 (51.5)	30 (56.6)		16 (48.5)	31 (58.5)	
LL	1 (10.0)	31 (40.8)		29 (41.4)	3 (18.8)		14 (42.4)	18 (34.0)		15 (54.5)	17 (32.1)	
Positive bacilloscopy result	4 (40.0)	29 (38.2)	0.911	26 (37.1)	7 (43.8)	0.626	12 (36.4)	21 (39.6)	0.762	13 (39.4)	20 (37.7)	0.878
Disease in relapse	01 (10.0)	19 (25.0)	0.253	16 (22.9)	4 (25.0)	0.856	8 (24.2)	12 (22.6)	0.865	10 (30.3)	10 (18.9)	0.226
Time on MDT			0.426			0.086			0.171			0.387
6 months	0 (0.0)	3 (3.9)		1 (1.4)	2 (12.5)		0 (0.0)	3 (5.7)		0 (0.0)	3 (5.7)	
12 months	8 (80.0)	56 (73.7)		53 (75.7)	11 (68.8)		26 (78.8)	38 (71.7)		25 (75.8)	39 (73.6)	
24 months	2 (20.0)	10 (13.2)		9 (12.9)	3 (18.8)		3 (9.1)	9 (17.0)		5 (15.2)	7 (13.2)	
36 months	0 (0.0)	7 (9.2)		7 (10.0)	0 (0.0)		4 (12.1)	3 (5.7)		3 (9.1)	4 (7.5)	
Taking alternative MDT	0 (0.0)	19 (25.0)	0.021	18 (25.7)	1 (6.3)	0.060	7 (21.2)	12 (22.6)	0.876	7 (21.2)	12 (22.6)	0.876
Has lepra reactions	2 (20.0)	35 (46.1)	0.104	32 (45.7)	5 (31.3)	0.285	12 (36.4)	25 (47.2)	0.323	14 (42.4)	23 (43.4)	0.929
Disability present ³	6 (60.0)	51 (67.1)	0.659	49 (70.0)	8 (50.0)	0.135	24 (72.7)	33 (62.3)	0.314	25 (75.8)	32 (60.4)	0.137

TL, Tuberculoïd leprosy; BL, Borderline leprosy; LL, Lepratomous leprosy; MDT, multidrug therapy.

¹ trichiasis/ectropion/lagophthalmos; ² Meibomian gland dysfunction; ³ Any grade of disability present.

examination. Figure 1 groups patients into two categories by ocular adnexa findings: mild, i.e., those with 2 abnormalities or fewer; and intense, including those who exhibited three or more adnexal abnormalities. An analogous system was used in Figure 2 for the eyeballs.

Figure 1. Univariate analysis illustrating associations between factors in patients with Hansen’s disease and presence of mild or intense abnormalities of the ocular adnexa. The values of odds ratios are shown in log scale with their respective 95% confidence intervals and with estimates of statistical significance (p) according to the chi-square likelihood ratio test.

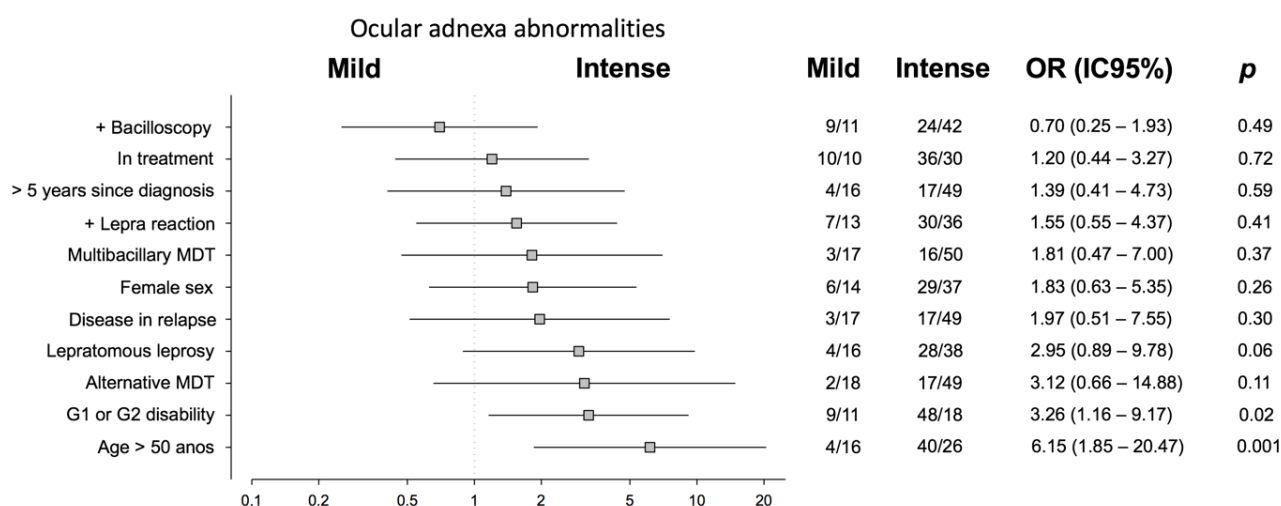
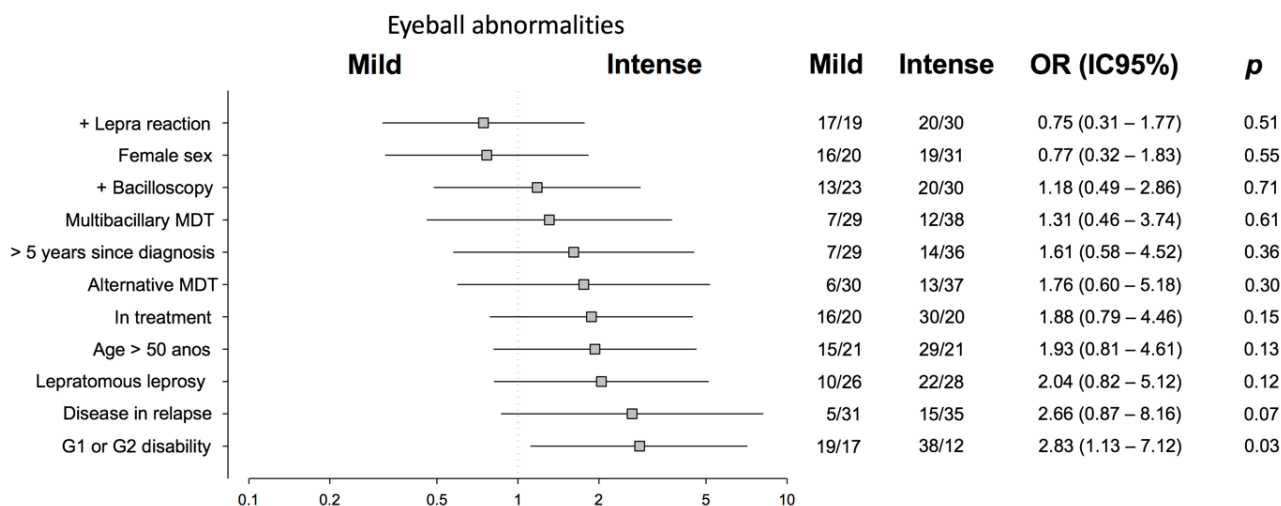


Figure 2. Univariate analysis illustrating associations between factors in patients with Hansen’s disease and presence of mild or intense abnormalities of the eyeball. The values of odds ratios are shown in log scale with their respective 95% confidence intervals and with estimates of statistical significance (p) according to the chi-square likelihood ratio test.



Among the patients with eye surface injuries, 28 (38.4%) were conjunctival injuries; while among those with intraocular lesions, cataracts were found in 22 (25.6%) patients, eight (9.3%) had glaucoma, and five (5.8%) had atrophy of the iris. Retinal abnormalities were found in nine (10.5%) individuals.

When tested for PCT, patients exhibited times ranging from 0.685 seconds to 1.344 s, with a mean time of 0.903 s for the right eye and 0.892 s for the left eye. Mean IOP was 14 mmHg for both eyes, with a range of 6 to 40 mmHg.

Patients with greater time elapsed since diagnosis did not exhibit a greater occurrence of ocular abnormalities than those diagnosed more recently. There were also no statistically significant differences between the prevalence rates of different ocular lesions according to sex, disease classification, presence of relapse, lepra reactions, or use of alternative MDT. Patients with some type of DFI exhibited more ophthalmological abnormalities, with a three times greater risk of intense involvement, both of the ocular adnexa ($p=0.02$) and of the eyeball ($p=0.03$). Patients over the age of 50 exhibited a six times greater chances of intense adnexal involvement ($p=0.001$).

DISCUSSION

The prevalence of eye involvement secondary to leprosy varies greatly in the literature, from 6 to 100%, depending on the study population, the methods applied and the clinical presentations [5-7, 20, 24-26]. This study conducted refractive and clinical ophthalmological assessments and found at least one ocular abnormality in 86 (100%) patients. Ocular involvement was more accentuated in patients with multibacillary forms, in patients with episodes of lepra reactions, and in those with some type of DFI. The findings follow the trend of other studies, but we highlight the high prevalence of Meibomius gland dysfunction.

Even when cases of leprosy are identified and MDT is implemented, there is evidence that around 20% of MB patients will have ocular pathologies with potential vision loss at diagnosis, during treatment, or within 5 years of completion of treatment [6, 17]. This was confirmed in the data observed in the present study, in which there was no statistically significant difference in ocular involvement between patients in treatment and those who had already completed MDT.

The ocular signs and symptoms of leprosy can be caused by primary bacterial infection of ocular tissues by the bacillus – whether by direct inoculation or by hematogenous, neural (facial and trigeminal nerves), or lymphatic dissemination – and also by immune reactions and Erythema Nodosum Leprosum (ENH) [7, 8, 16, 24]. Although a significant

number of patients (43%) exhibited some type of lepra reaction during the course of the disease, it could not be determined whether the patient was in a reactional state at the time of the ophthalmological examination, since the examiner was blind to the patients' clinical characteristics.

The visual acuity measurement is the most important item on the list of ocular findings that make up the WHO Ocular Disability Grading. In this study, just one patient exhibited unilateral vision loss and there were no cases of bilateral blindness caused by Hansen's disease (vision worse than 0.1 or 20/200 in the eye with worse acuity). Other studies have reported percentages of blindness varying from 2 to 33% of patients with the disease [5-7, 20, 24-26]. The most common causes of blindness related to Hansen's disease are corneal diseases secondary to lagophthalmos, chronic iritis, and cataracts [6, 7, 24, 25].

Lagophthalmos is caused by damage to the zygomatic branch of the facial nerve, which leads to weakness or paralysis of the orbicularis muscle of the eye [24]. It is classed as a G2I and was present in just one patient, in contrast with other studies, in which its occurrence ranged from 4 to 30% [7, 25]. Ocular involvement is directly related to disease duration. In studies that observed more severe ocular involvement, mean disease duration was as long as 15 years [25]. In our study, mean time since diagnosis was 43 months, which may explain the lower rate of severe injuries.

Thousands of people all over the world have problems with dry eye and this discomfort is one of the most frequent causes of patients' visits to ophthalmological consultations. The "Dry Eye World Study" (DEWS II) defines the disease of the surface of the eye as multifactorial and characterized by instability of the tear film, tear hyperosmolarity, inflammation and damage of the surface of the eye, and neurosensory abnormalities of the cornea [27], the last of which is the principal factor among patients with Hansen's disease [7]. This is compounded by injuries to the fibers of the intermediate nerve that follows the facial nerve and is responsible for the parasympathetic innervation of the lacrimal gland, causing reduced tear production, and potentiating the signs and symptoms of tear film abnormality [16].

Since there is no specific diagnostic test for dry eye disease, it is difficult to ascertain its prevalence. The first study of its prevalence and risk factors in a Brazilian population was published in 2018, using a simplified questionnaire on the symptoms of dry eye and reporting a prevalence of 12.8% [28]. The occurrence of diagnosis of dry eye among patients with Hansen's disease in our study was 81.4%, of which 38.4% were due to evaporative causes, 12.8% due to low production, and 23.3% due to mixed causes. Another Brazilian study reported a prevalence of dry eye among patients with Hansen's disease of

21.4% of cases, compared to 13.3% of controls, but without statistical significance ($p=0.429$) [29].

The Meibomian glands are located in the posterior lamella of the eyelid border and play an important role in the physiology of the tear film. The oily secretion that they produce forms a film over the aqueous tear layer, reducing evaporation. Meibomian gland dysfunction is a term that refers to any type of functional abnormality and it has a high prevalence rate in the general population [30]. Ophthalmological examinations of people with this condition often reveal mechanical obstruction of the ostia of the glands by scaling of the epidermis at the eyelashes, telangiectasias of the eyelid border and, in chronic cases, trichiasis or distichiasis. The engorged glands initiate inflammatory activity, which can be compounded by bacterial infection. In Hansen's disease, the final result of secondary infiltration and infection of these glands may be atrophy, compromising the quality of the tear film. Tear osmolarity is increased and mechanisms that defend the anterior surface of the cornea are lost [16, 30].

Meibomian gland dysfunction is the most common cause of evaporative presentations of dry eye, reducing the time taken for the tear film to be ruptured and the appearance of punctiform corneal lesions, primarily involving the lower third [31]. Meibomitis and blepharitis are common among patients with prolonged Hansen's disease [16]. Meibomian gland dysfunction was the most frequent grade 1 ocular disability in the present study (89.5%). In these cases, visual acuity can also be affected and the main cause is tear film instability [31].

Corneal sensitivity is an important stimulus of tear production. Corneal hypoesthesia compromises maintenance of the surface of the eye and of secretion by the primary and accessory lacrimal glands. Corneal hypoesthesia or anesthesia are primarily observed in long-duration multibacillary forms and are caused by thickening of the corneal nerves in response to direct invasion by the bacillus [7]. All of the 11.6% of the patient sample who had an abnormal monofilament test result in our study had multibacillary forms of the disease ($p=0.03$). Among the eye surface changes observed, pterygium was found in 25.6% of the patients. Other studies have reported prevalence ranging from 4.6 to 21.7% [7, 32].

Iris atrophy and small pupils are ocular characteristics of Hansen's disease [33, 34]. Atrophy of the iris is present in up to 25% of patients with MB Hansen's disease and can be caused by invasion of the nerves by *M. leprae*, by inflammation caused by lepra reactions, and by aging. Patients over the age of 60 are 5 times more likely to develop atrophy of the iris than patients less than 20 years old [7].

Pupillary dysfunction is common in patients with Hansen's disease, who characteristically present with persistent miosis, slow pupillary reaction to light, and poor pupillary dilation in response to anticholinergic mydriatic agents [35]. Pupil cycle time is an

objective tool for assessment of the pupillary reflex arc and can be used to evaluate the integrity of afferent and efferent pathways and of the musculature of the iris. Studies have reported PCT for healthy controls at $0.820 \text{ s} \pm 47\text{ms}$ and $0.801\text{ms} \pm 89\text{ms}$, and report difference in PCT between the eyes of subjects as $30\text{ms} \pm 13$ and $30\text{ms} \pm 36$ [36]. Normal individuals aged from 12 to 50 years have PCT values lower than 0.900s and just 5% have values exceeding 0.954s or a difference between eyes exceeding 70ms [37]. Postganglionic autonomic neuropathy in patients with Hansen's disease was demonstrated by increased PCT even in eyes assessed as normal [38]. In our study, 52.3% of the sample had PCT > 0.900s.

Cataract rates ranging from seven to 33% of patients with Hansen's disease have been reported [7]. Although the exact mechanism is not known, presence of Hansen's disease triples the risk of developing a cataract and occurrence of ENH increases this risk by around 6 times [15]. In our study, 22 (25.6%) patients exhibited cataracts, and the possibility that this is due to frequent use of corticoid therapy to treat lepra reactions cannot be ruled out.

A low IOP is a common finding in patients with Hansen's disease and is caused by destruction and late atrophy of the ciliary body due to *M. leprae* invasion, with consequent low production of aqueous fluid [16]. A case control study found a mean IOP of 14.2 mmHg in healthy controls and 13.1 mmHg in patients with Hansen's disease ($p=0.01$) [39]. Reduced IOP is also seen in the majority of patients with lepromatous iridocyclitis, as observed in another study, in which mean IOP was 10.1 mmHg and 11 mmHg in Hansen's disease patients with and without chronic iridocyclitis, respectively [40]. In our study, mean IOP was 14 mmHg and 15% had a measurement less than or equal to 10 mmHg in at least one of the eyes.

In contrast with the finding of low IOP, glaucoma is an uncommon complication in Hansen's disease and has been reported in 10% of patients with Hansen's disease [41], which is similar to the finding in our study, in which 9.3% had this condition. In the majority of cases, glaucoma is secondary to immune reactions, with deposition of amyloid material in the ciliary body, sclera, and trabecular meshwork, compromising drainage of the aqueous humor. Another factor in the elevation of IOP in these patients is the frequent and prolonged use of corticosteroids, leading to development of cortisone glaucoma [16].

Involvement of the posterior segment of the eye or the optic nerve is extremely rare in Hansen's disease. However, some reports suggest that there may be subclinical compromise of the optic nerve, particularly during lepra reactions [42]. In order to better evaluate these structures, the patients in this study underwent OCT, but no abnormalities related to Hansen's disease were detected. There are reports of use of this imaging exam modality to assess the anterior segment of the eyes of patients with Hansen's disease,

particularly uveal involvement, but there are no reports in the literature of using OCT for evaluation of the posterior segment in this group of patients in particular [43].

CONCLUSIONS

The prevalence of ocular abnormalities was 100% in the patients with Hansen's disease evaluated in this study. The most prevalent findings were Meibomian gland dysfunction and dry eye syndrome.

Of the variables analyzed, age greater than 50 years and presence of a DFI were statistically relevant factors with relation to presence of ocular abnormalities. Patients classified as having borderline or lepromatous forms exhibited more abnormalities than tuberculoid patients, but only an abnormal monofilament test result had statistical significance for. Patients with a DFI (1 or 2) had around a three times greater risk of intense abnormalities of both the adnexa and the eyeball. Patients still in treatment did not have greater ocular involvement than those who had already completed MDT and been taken off it because of cure.

Considering the elevated prevalence of ocular involvement among patients with Hansen's disease, there is a need for greater interdisciplinary cooperation between dermatologists and ophthalmologists, ensuring these patients have greater access to periodic ophthalmological examinations.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank dermatologist Cristina Maria Aranda for her help in capturing patients for this study and her dedication to leprosy patients.

REFERENCES

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
2. Ramos-e-Silva M, Castro M. Mycobacterial Infections. In: Bolognia J, Jorizzo J, Schaffer J, ed. *Dermatology*. 3rd ed. Elsevier Saunders; 2012. p. 1221-1228.

3. World Health Organization. Global leprosy update, 2015. *Weekly Epidemiologic Rec.* 2016; 91:405–420.
4. Margarido LC. Hanseníase. In: Belda WJr, Chiacchio N, Criado PR. *Tratado de dermatologia*. 2ª Edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2014. P.1269-1304.
5. Ffytche, TJ. The continuing challenge of ocular leprosy. *Br J Ophthalmol.*, 1991,75, 123-124
6. Lewallen S, Courtright P. An overview of ocular leprosy after 2 decades of multidrug therapy. *Int Ophthalmol Clin.* 2007;47(3):87-101.
7. Grzybowski A, Nita M, Virmond M. Ocular leprosy. *Clin Dermatol.*2015;33(1):79-89
8. Chaudhry IA, Elzaridi E, Awad A, Al-Fraikh H, Al-Amry M, Al-Dhibi H, Riley FC. Initial Diagnosis of Leprosy in Patients Treated by an Ophthalmologist and Confirmation by Conventional Analysis and Polymerase Chain Reaction. *Ophthalmology.* 2007; 114(10):1904-11.
9. Meeting of the International Task Force for Disease Eradication, April 2018. *Weekly Epidemiological Record [Internet]*. 2019 [cited 13 January 2019]; 94(1/2):1-16. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279394/WER9401_02.pdf?ua=1
10. Ministério da Saúde (BR). Hanseníase - indicadores operacionais e epidemiológicos. [base de dados na Internet]. DATASUS - tecnologia da Informação a Serviço do SUS. 2018 [acesso em 20 maio 2019]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/hansenfase/cnv/hanswPR.def>.
11. Lastoria JC, Abreu MAMM. Hanseníase: revisão dos aspectos epidemiológicos, etiopatogênicos e clínicos – Parte I. *An Bras Dermatol.* 2014; 89 (2):205-19.
12. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
13. Foss TN. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol.* 1999, 74(2):1-11.
14. Shields JA, Waring GO 3rd, Monte LG. Ocular Findings in Leprosy. *Am J Ophthalmol.* 1974;77(6):880-90.

15. Parikh R, Thomas S, Muliyl J, Parikh S, Thomas R. Ocular Manifestation in Treated Multibacillary Hansen's Disease. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2051-7
16. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de condutas para alterações oculares em hanseníase – 2. ed., rev. e ampl. – Brasília: Ministério da Saúde;2008.
17. Malik AN, Morris RW, Ffytche TJ. The prevalence of ocular complications in leprosy patients seen in the United Kingdom over a period of 21 years. *Eye (Lond)*. 2011;25(6):740-5
18. Courtright P, Daniel E, Sundarrao, Ravanes J, Mengistu F, Belachew M, Celloria RV, Ffytche T. Eye disease in multibacillary leprosy patients at the time of their leprosy diagnosis: findings from the Longitudinal Study of Ocular Leprosy (LOSOL) in India, the Philippines and Ethiopia. *Lepr Rev*. 2002;73(3):225-38
19. Ffytche T. [editorial]: Importance of early diagnosis in ocular leprosy. *Br J Ophthalmol*. 1989; 73(12):939.
20. Hogeweg M, Keunen J. Prevention of blindness in leprosy and the role of the Vision 2020 Programme. *Eye*. 2005; 19: 1099-1105.
21. Waddell KM, Saunderson PR. Is leprosy blindness avoidable? The effect of disease type, duration, and treatment on eye damage from leprosy in Uganda. *Br J Ophthalmol*. 1995; 79:250-256.
22. Brandsma JW, Van Brakel WH. WHO disability grading: operational definitions. *Lepr Rev*. 2003;74(4):366-73.
23. World Health Organization. Global Leprosy Strategy 2016-2020 Accelerating towards a leprosy-free world. Nova Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2016.
24. Moreno RD, Woods W, Moreno N, Trindade R, Tavares-Neto J. Alterações oculares na hanseníase, observadas em pacientes ambulatoriais do serviço de referência da cidade de Rio Branco, Acre – Brasil. *Arq Bras Oftalmol* 2003; 66:755-64
25. Rao, S. Incidence of ocular manifestations in type of leprosy: a clinical study. *J of Evidence Based Med & Hlthcare*, 2015; 2 (45):8183-8189.

26. Medina N, Brasil MTLRF, Marzliak MLC, Lafratta TE, Vieth H. Epidemiological Surveillance of the ocular impairments in Hansen's Disease. *Hansen. Int.* 2044; 29(2):106-109.
27. Stapleton F, Alves M, Bunny VY, Jalbert I, TFOS DWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017; 15(3):334-65.
28. Castro JS, Selegatto IB, Castro RS, Miranda ECM, de Vasconcelos JPC, de Carvalho KM, Arieta CEL, Alves M. Prevalence and Risk Factors of self-reported dry eye in Brazil using a short symptom questionnaire. *Sci Rep.* 2018;8(1):2076.
29. Frazão KC, Picolo NB, Hanouche RZ, Santos PM, Santos RC. Prevalence of dry eye in Hansen's disease patients from a colony hospital in Goiânia, Brazil. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(4):457-61.
30. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, Foulks GN. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(4):1922-1929. doi: 10.1167/iovs.10-6997a.
31. Mathers WD. Ocular evaporation in Meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology.* 1993; 100:347-351
32. Daniel E, Thompson K, Ebenezer GJ, Abraham S, Job CK. Pterygium in lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996 Dec; 64(4):428-32.
33. Daniel E, Ebenezer GJ, Job CK. Pathology of iris in leprosy. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81:490-492.
34. Ffytche, T.J. Role of iris changes as a cause of blindness in lepromatous leprosy. *Br J Ophthalmol,* 1981, 65, 231-239.
35. Swift TR, Bauschard FD. Pupillary reactions in lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1972;40(2):142-8
36. Lepore FE, Sanborn GE, Slevin JT. Pupillary dysfunction in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1979; 6:29-33
37. Miller SD, Thompson HS. Edge-light pupil cycle time. *Br J Ophthalmol.* 1978;62: 495-500

38. Karaçorlu MA, Sürel Z, Cakiner T, Hanyalo Z, Cakiner T, Hanyaloğlu E, Saylan T, Mat C. Pupil cycle time and early autonomic involvement in ocular leprosy. *Br J Ophthalmol.* 1991; 75:45-48.
39. Lewallen S, Courtright P, Lee H. Ocular autonomic dysfunction and intraocular pressure in leprosy. *Br J Ophthalmol.* 1989; 73:946-949.
40. Karaçorlu MA, Cakiner T, Saylan T. Influence of untreated chronic plastic iridocyclitis on intraocular pressure in leprosy patients. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:120-122
41. Walton RC, Ball SF, Joffrion VC. Glaucoma in Hansen's disease. *Br J Ophthalmol.* 1991; 75:270-272.
42. Prabha N, et al. Optic nerve involvement in a borderline lepromatous leprosy patient on multidrug therapy. *Leprosy Review.* 2013; 84(4):316-21.
43. Mahendradas P, Avadhani K, Ramachandran S, Srinivas S, Naik M, Shetty K. Anterior segment optical coherence tomography findings of iris granulomas in Hansen's disease: a case report. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection.* 2013; 3(1):36-39.

7 CONCLUSÃO

A prevalência de alterações oculares em paciente com Hanseníase atendidos nos centros de referência na cidade de Londrina foi de 100%. Os achados mais prevalentes foram Disfunção das glândulas de Meibomius, em 77 pacientes (89,5%), e síndrome do Olho Seco, em 70 indivíduos (81,4%).

Dentre as variáveis estudadas, apenas idade maior que 50 anos e presença de algum GIF se mostraram fatores estatisticamente relevantes na presença de algumas alterações oculares. Em relação à idade, os pacientes com mais de 50 anos apresentaram seis vezes mais chances de comprometimento intenso dos anexos oculares ($p=0,001$) e compreendiam 90% dos pacientes com estesiometria alterada ($p=0,005$). Os pacientes classificados como hansênicos dimorfos ou virchowianos apresentaram mais alterações que os pacientes tuberculoides, mas com significância estatística apenas para estesiometria alterada ($p=0,03$). Pacientes com algum GIF (1 ou 2) tiveram risco cerca de três vezes maior para alterações intensas tanto de anexos ($p=0,02$) quanto do globo ocular ($p=0,03$).

Não se observou maior acometimento ocular em pacientes que ainda estão em tratamento em relação aos pacientes que já completaram PQT e tiveram alta por cura. Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significativa entre presença de alterações oculares e sexo, tempo de diagnóstico, tempo de uso da PQT, uso de PQT alternativa, doença recidivada e presença de reação hansênica. Na avaliação do compartimento posterior dos olhos pela OCT não foram observadas alterações em decorrência direta da hanseníase.

Diante da grande prevalência de acometimento ocular em portadores de hanseníase, sugere-se necessária maior interdisciplinaridade entre dermatologistas e oftalmologistas, com maior acessibilidade desses pacientes ao exame oftalmológico periódico.

REFERÊNCIAS

- 1 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2002
- 2 Ramos-e-Silva M, Castro M. Mycobacterial Infections. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, ed. by. *Dermatology*. 3rd ed. Elsevier Saunders; 2012. p. 1221-1228.
- 3 Meeting of the International Task Force for Disease Eradication, April 2018. *Weekly Epidemiological Record* [Internet]. 2019 [cited 15 January 2019];94(1/2):1-15. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279394/WER9401_02.pdf?ua=1
- 4 Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. *Weekly epidemiological record* [Internet]. 2016 [cited 13 January 2019];91(35):405-420. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249601/WER9135.pdf?sequence=1>
- 5 Lewallen S, Courtright P. An overview of ocular leprosy after 2 decades of multidrug therapy. *Int Ophthalmol Clin*. 2007;47(3):87-101.
- 6 Margarido LC. Hanseníase. In: Belda W Jr, Chiacchio N, Criado PR, *Tratado de dermatologia*. 2ª Edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2014. 1269-1304.
- 7 Foss TN. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol*. 1999, 74(2):1-11.
- 8 Grzybowski A, Nita M, Virmond M. Ocular leprosy. *Clin Dermatol*. 2015;33(1):79-89
- 9 Shields JA, Waring GO, Monte LG. Ocular Findings in Leprosy. *Am J Ophthalmol*. 1974;77(6):880-90.
- 10 Chaudhry IA, Elzaridi E, Awad A, Al-Fraikh H, Al-Amry M, Al-Dhibi H, Riley FC. Initial Diagnosis of Leprosy in Patients Treated by an Ophthalmologist and Confirmation by Conventional Analysis and Polymerase Chain Reaction. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1904-11.
- 11 Rao, S. Incidence of ocular manifestations in type of leprosy: a clinical study. *J of Evidence Based Med & Hlthcare*, 2015; 2 (45):8183-8189

- 12 World Health Organization [Internet]. 2019 [cited 13 January 2019]. Available from: https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/
- 13 Ministério da Saúde (BR). Tecnologia da Informação a Serviço do SUS (DATASUS). [homepage da internet]. Hanseníase – notas [aceso em 20 maio 2019]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinannet/hanseniaase/notas.pdf>
- 14 Leprosy [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 7 April 2019]. Available from: http://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leprosy/leprosy.html
- 15 Global Leprosy Programme [Internet]. World Health Organization. 2019 [cited 4 April 2019]. Available from: http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/epidemiology/en/
- 16 World Health Organization. Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy (Plan period: 2011-2015). Nova Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2009.
- 17 World Health Organization. Global Leprosy Strategy 2016-2020 Accelerating towards a leprosy-free world. Nova Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2016.
- 18 Ministério da Saúde (BR). Hanseníase – indicadores operacionais e epidemiológicos. [internet]. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS (DATASUS). 2018 [acesso em 20 maio 2019]. Disponível em: tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/hanseniaase/cnv/hanswPR.def.
- 19 Paraná. Secretaria Estadual de Saúde (SESA/PR) Análise dos Indicadores de Hanseníase no Paraná. [internet] Acesso em [10 de outubro 2018] Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/AnaliseParcialdosIndicadoresdeHanseniaase2018.pdf>
- 20 Diório SM. Aspectos microbiológicos e moleculares do *Mycobacterium leprae*. In: Alves ED, Ferreira TL, Nery I. Hanseníase: avanços e desafios. Brasília: Nesprom, 2014. Cap. 4. p. 67-75.
- 21 Han XY, et al. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am J ClinPathol*. 2008; 130(6):856–864.

- 22 Lastoria JC, Abreu MAMM. Hanseníase: revisão dos aspectos epidemiológicos, etiopatogênicos e clínicos – Parte I. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):205-19.
- 23 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- 24 World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. Nova Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2017.
- 25 Nath I, Saini C, Valluri VL. Immunology of leprosy and diagnostic challenges. *Clin Dermatol*. 2015;33(1):90-8
- 26 Neves R G, Penna GO, Gonçalves HS, Oliveira ML. Hanseníase. 5ª Edição. Manaus, 2015. Editora Di Livros.
- 27 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- 28 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2010
- 29 Brandsma JW, Van Brakel WH. WHO disability grading: operational definitions. *Lepr Rev*. 2003;74(4):366-73.
- 30 Mazza C. Chorioretinitis in leprosy. *Ann Ophthalmol Clin Ocul*. 1969;95(5):457-62.
- 31 World Health Organization. Global Strategy for Further Reducing the Leprosy Burden and Sustaining Leprosy Control Activities 2006-2010. Geneva: World Health Organization; 2005.
- 32 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de condutas para alterações oculares em hanseníase. 2. ed., rev. e ampl. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

- 33 Parikh R, Thomas S, Muliyl J, Parikh S, Thomas R. Ocular Manifestation in Treated Multibacillary Hansen's Disease. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2051-
- 34 Duhie MS, Pena MT, Ebenezer GJ, Gillis TP, Sharma R, Cunningham K, et al. LepVax, a defined subunit vaccine that provides effective pre-exposure and post-exposure prophylaxis of *M. leprae* infection. *NPJ Vaccines*. 2018; 3(1): 1-9.
- 35 Reveiz L, Buendía JA, Téllez D. Chemoprophylaxis in contacts of patients with leprosy: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26:341:9.
- 36 Schuring RP, Richardus JH, Pahan D, Oskam L. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. *Vaccine*. 2009;27:7125-8.
- 37 Malik AN, Morris RW, Ffytche TJ. The prevalence of ocular complications in leprosy patients seen in the United Kingdom over a period of 21 years. *Eye (Lond)*. 2011;25(6):740-5
- 38 McDougall AC, Rees RJW. Ocular histopathology in animals experimentally infected with *Mycobacterium leprae* and *M. leprae murium*. *Br J Ophthalmol*. 1978; 62:516-524.
- 39 Landau, J. Vasculitis retinae in leprosy - *Am J Ophthalmol*. 1961; 51:831
- 40 Lamba PA, Srinivasan R. Central serous retinopathy in leprosy. *Lepr India*. 1983;55(2):209-11.
- 41 Ffytche T.J. Role of iris changes as a cause of blindness in lepromatous leprosy. *Br J Ophthalmol.*, 1981, 65, 231-39
- 42 Courtright P, Daniel E, Sundarrao, Ravaness J, Mengistu F, Belachew M, Celloria RV, Ffytche T Eye disease in multibacillary leprosy patients at the time of their leprosy diagnosis: findings from the Longitudinal Study of Ocular Leprosy (LOSOL) in India, the Philippines and Ethiopia. *Lepr Rev*. 2002;73(3):225-38
- 43 Ffytche, TJ. The continuing challenge of ocular leprosy. *Br J Ophthalmol.*, 1991,75, 123-124

- 44 Ffytche TJ. Editorial: Importance of early diagnosis in ocular leprosy. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(12):939.
- 45 Waddell KM, Saunderson PR. Is leprosy blindness avoidable? The effect of disease type, duration, and treatment on eye damage from leprosy in Uganda. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:250-256
- 46 Citirik M, Batman C, Asian O, Adabag A, Ozalp S, Zileliogtu O. Lepromatous iridocyclitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005; 13:95-99.
- 47 World Health Organization. Department of Communicable Disease Prevention, Control and Eradication. Guide to eliminate leprosy as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2000.
- 48 Kagame GK. Ocular biopsy in Africa. *Soc Sci Med.* 1983;17:1737-1742.
- 49 Mahendradas P, Avadhani K, Ramachandran S, Srinivas S, Naik M, Shetty K. Anterior segment optical coherence tomography findings of iris granulomas in Hansen's disease: a case report. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection.* 2013;3(1):36-39

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A – Informações sobre a pesquisa:

Você está sendo convidada (o) a participar, como voluntário, da pesquisa intitulada “Avaliação do acometimento ocular em pacientes com hanseníase em Londrina”, que tem por objetivo investigar se a hanseníase causa algum dano no olho dos pacientes que tem ou que já tiveram essa doença. Além disso, com esse estudo queremos contribuir para que as alterações oculares sejam diagnosticadas o quanto antes possível e, dessa maneira, prevenir sequelas. Você será esclarecido sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Sua participação não é obrigatória e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento, sem que isso acarrete qualquer penalidade.

B – Procedimentos do Estudo:

A pesquisa envolve uma entrevista com pacientes com hanseníase, atendidos na Policlínica Municipal de Saúde e no CISMEPAR, e também uma avaliação e exames com o médico oftalmologista, que é o especialista em olho. Esta avaliação não trará qualquer risco para o (a) senhor (a). Nossa expectativa é descobrir se o (a) senhor (a) tem alguma alteração nos olhos que possa ter sido causada pela bactéria da hanseníase.

C – Riscos aos participantes

Este estudo não apresenta riscos diretos à sua saúde. No entanto, durante o estudo, o (a) senhor (a) corre o risco de ter alguma doença ocular diagnosticada. Caso isso ocorra, se for caracterizado qualquer condição que seja uma emergência médica, o paciente será regulado via SAMU para atendimento hospitalar. Caso a possível condição diagnosticada não se caracterizar em emergência, o paciente será encaminhado, via Unidade Básica de Saúde, ao oftalmologista com relatório explicando as condições encontradas durante o exame oftalmológico a que o paciente será submetido no estudo e porque necessita de acompanhamento com o especialista.

D – Confidencialidade da Pesquisa

As informações obtidas através desta pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados do paciente serão armazenados em armários fechados à chave e não serão divulgados de forma a não possibilitar sua identificação. A participação no estudo não acarretará custos para você e não haverá nenhuma compensação financeira adicional. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço da coordenadora do projeto de pesquisa, da pesquisadora responsável e do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos caso tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos agora ou a qualquer momento. A coordenadora do projeto é a médica Dermatologista e Mestranda em Ciências da Saúde Priscila D. Pavezzi, que pode ser encontrada no endereço: Av. Robert Koch, 60 – Vila Operária, Londrina – PR, Departamento de Ciências da Saúde - Secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, telefone: (43) 3371-2378. E-mail: prpavezzi@yahoo.com.br. Laboratório Escola "Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - CEP/Uel Rodovia Celso Garcia Cid, Km 380 (PR 445) Campus Universitário - ao lado do Banco Itaú Londrina- Pr - CEP: 86057-970. Telefone (43) 3371-5455. **Atendimento ao público:** Das 8:30 às 12 horas e das 13:30 às 17 horas de 2a. a 5a. feira. E-mail: cep268@uel.br

D – Consentimento livre esclarecido e informado:

Eu, _____, RG _____, declaro que estou de acordo com as informações contidas neste documento, fui devidamente esclarecido pelo(s) pesquisador(es) dos objetivos e procedimentos da pesquisa de maneira clara e detalhada, e esclareci minhas dúvidas. Concordo em participar voluntariamente desse estudo sendo que poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos no meu atendimento neste serviço.

Londrina, ____ de _____, 20 ____.

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Assinatura do participante: _____

- Este termo será impresso em fonte de tamanho maior aos possíveis participantes para facilitar a leitura.

ANEXO B – Termo de Confidencialidade e Sigilo

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO

Eu **PRISCILA DAIANE PAVEZZI**, brasileira, solteira, médica dermatologista, inscrito no CPF sob o nº 062.664.699-52, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado “**AValiação DO ACOMETIMENTO OCULAR EM PACIENTES COM HANSENÍASE NA CIDADE DE LONDRINA-PR**”, a que tiver acesso nas dependências dos centros de referência em tratamento da Hanseníase na cidade de Londrina: CISMEPAR e Policlínica Municipal de Saúde.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me:

1. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. A não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso;
3. A não me apropriar de material confidencial e/ou sigiloso da tecnologia que venha a ser disponível;
4. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, responsabilizando-me por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por meu intermédio, e obrigando-me, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas.

Neste Termo, as seguintes expressões serão assim definidas:

Informação Confidencial significará toda informação revelada através da apresentação da tecnologia, a respeito de, ou, associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

Informação Confidencial inclui, mas não se limita, à informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredo de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especializações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados da tecnologia supra mencionada.

Avaliação significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação da dos itens “Informação Confidencial”, acima mencionados.

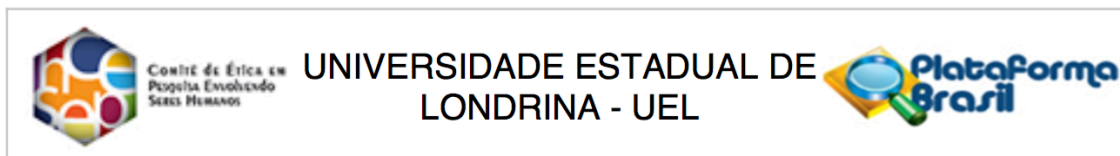
Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Londrina, 23 de março de 2017.

Priscila Daiane Pavezzi

PRISCILA DAIANE PAVEZZI
CPF: 062.664.699-52

ANEXO C – Aprovação do Projeto no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) /Plataforma Brasil



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO OCULAR EM PACIENTES COM HANSENÍASE NA CIDADE DE LONDRINA-PR

Pesquisador: PRISCILA DAIANE PAVEZZI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66239517.2.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.089.988

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO OCULAR EM PACIENTES COM HANSENÍASE NA CIDADE DE LONDRINA-PR", sob responsabilidade da pesquisadora PRISCILA DAIANE PAVEZZI, vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu (mestrado), sob orientação do Dr. Antônio Marcelo Barbante Casella (médico oftalmologista) e co-orientação do Dr. Airton dos Santos Gon. Trata-se de um estudo transversal, que selecionará pacientes dos centros de referência de tratamento da Hanseníase em Londrina: CISMEDPAR e Policlínica Municipal de Saúde, durante os ambulatórios de dermatologia sanitária, e os mesmos serão encaminhados para avaliação oftalmológica com oftalmologista experiente em consultório particular (membro da equipe do projeto). Os horários serão agendados previamente. Serão avaliados 120 pacientes no estudo: 40 pacientes definidos como casos novos em 2017; uma amostra de no mínimo 40 pacientes em uso de poliquimioterapia (pauci ou multibacilar); uma amostra de no mínimo 40 pacientes que já completaram o tratamento com poliquimioterapia (PQT) há 3-5 anos, mas que permanecem em acompanhamento. Os critérios de inclusão são: Pacientes em tratamento para hanseníase durante o ano de 2017, tanto paucibacilares quanto multibacilares, incluindo os casos novos que foram diagnosticados durante o ano de 2017.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

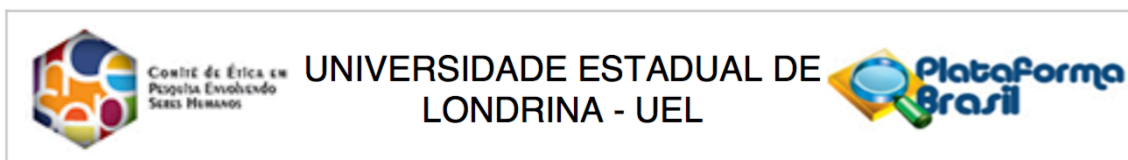
CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.089.988

Pacientes em acompanhamento devido a reações hansênicas. E de exclusão: Pacientes com patologias oftalmológicas com diagnóstico prévio ao diagnóstico de hanseníase.

Objetivo da Pesquisa:

O Objetivo Primário da pesquisa é avaliar a prevalência de acometimento ocular dos pacientes com diagnóstico atual ou prévio de hanseníase em atendimento na cidade de Londrina durante o ano de 2017. Os Objetivos Secundários são:

- 1) Verificar a existência de associação entre comprometimento do segmento posterior do olho – retina e coróide – com a infecção pelo *M. leprae*.
- 2) Estabelecer em que fase da doença o acometimento ocular foi evidenciado: no diagnóstico, após o início do tratamento, durante a reação hansênica ou após o tratamento.
- 3) Avaliar o impacto do acometimento ocular na qualidade de vida dos pacientes com hanseníase.
- 4) Elaborar e padronizar um instrumento de avaliação do acometimento ocular na hanseníase e implantá-los nos centros de referência do Município de Londrina.
- 5) Contribuir para o diagnóstico precoce do acometimento ocular e prevenir as incapacidades de grau 2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora afirma que este estudo não apresenta riscos diretos aos participantes. No entanto, durante o estudo, os participantes correm o risco de terem alguma doença ocular diagnosticada. Caso isso ocorra, se for caracterizado qualquer condição que seja uma emergência médica, o paciente será regulado via SAMU para atendimento hospitalar. Caso a possível condição diagnosticada não se caracterizar em emergência, o paciente será encaminhado, via Unidade Básica de Saúde, ao oftalmologista com relatório explicando as condições encontradas durante o exame oftalmológico a que o paciente será submetido no estudo.

E como benefícios, a pesquisadora espera conhecer o perfil epidemiológico de acometimento ocular dos portadores de hanseníase em Londrina, contribuindo assim para prevenção e tratamento. Assim como pretende estabelecer um instrumento de avaliação ocular padrão que possa ser aplicado pelos dermatologistas – que são os primeiros médicos a atender o paciente nos centros de referência do município – permitindo o diagnóstico mais precoce de doenças oculares e encaminhamento adequado ao oftalmologista, tendo em vista o tratamento multidisciplinar da hanseníase.

A identificação dos pacientes com acometimento ocular pela hanseníase, permitirá estudar se o

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Serres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 2.089.988

compartimento posterior do olho – coroide e retina – são acometidos de forma relevante pelo bacilo de Hansen ou pelo processo imunológico nas reações hansênicas, mesmo após o término da PQT.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para coleta desses dados usaremos os prontuários eletrônicos dos serviços de referência, entrevista e exame oftalmológico do paciente, após aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa da UEL. As variáveis descritoras e preditoras a serem pesquisadas e dados dos pacientes avaliados serão: sexo, idade no diagnóstico, centro de referência que foi atendido, classificação do espectro da doença no momento do diagnóstico, uso de PQT, adesão ao tratamento, presença de reação hansênica, presença de alteração visual/ocular percebida pelo paciente ou pelo dermatologista, momento no curso da doença em que foi diagnosticado alterações oculares, existência de avaliação por oftalmologista em algum momento desde o diagnóstico, qual o tipo de alteração ocular (triquíase, ectrópio, hipoestesia da córnea, opacidade da córnea, lagofalmo, catarata, acuidade visual, acometimento da coroide e retina) e qual a implicação da alteração ocular presente na qualidade de vida do paciente. Durante o exame oftalmológico, os pacientes serão submetidos a angiografia por tomografia de coerência óptica (angio-TCO). Trata-se de uma nova modalidade de exame de imagem não invasiva que permite a avaliação volumétrica angiográfica retiniana e da coroide em questão de segundos. O instrumento para coleta dos dados passará por uma avaliação piloto e adequações posteriores se necessário.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Termo de sigilo e confidencialidade devidamente preenchido e assinado.
- Folha de rosto devidamente preenchida e assinada pelo coordenador do programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
- Autorização da Secretaria Municipal de Saúde de Londrina, representando a Policlínica municipal para realização do estudo.
- Autorização do CISMENPAR para realização do estudo.
- TCLE adequado, em linguagem clara e acessível, em forma de convite aos participantes, contendo todos os itens necessários.
- Orçamento readequado para garantia de ressarcimento de despesas dos participantes de pesquisa com deslocamento à clínica, na qual será realizada a avaliação ocular.
- Cronograma readequado.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

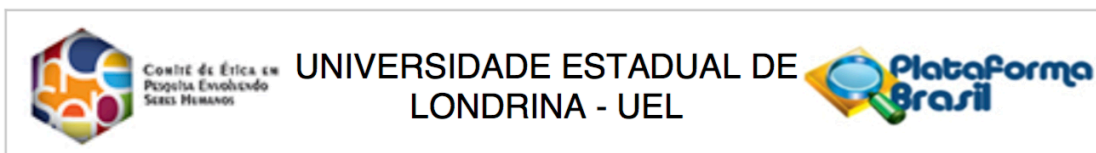
UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.089.988

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_880324.pdf	21/05/2017 18:48:14		Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCS.pdf	23/03/2017 20:50:20	PRISCILA DAIANE PAVEZZI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	POLICLINICA.pdf	23/03/2017 20:49:46	PRISCILA DAIANE PAVEZZI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CISMEPAR.pdf	23/03/2017 20:44:51	PRISCILA DAIANE PAVEZZI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/03/2017 20:41:45	PRISCILA DAIANE PAVEZZI	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	23/03/2017 20:40:47	PRISCILA DAIANE PAVEZZI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOPB.docx	12/03/2017 10:53:38	PRISCILA DAIANE PAVEZZI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

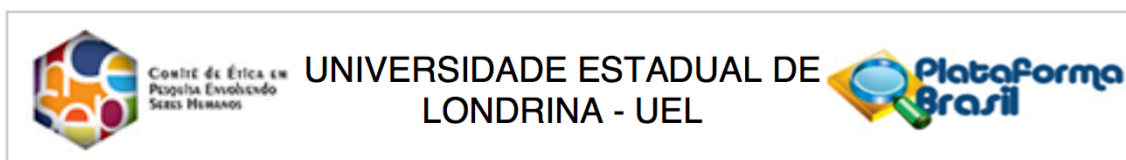
UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

Município: LONDRINA

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.089.988

LONDRINA, 30 de Maio de 2017

Assinado por:
Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
(Coordenador)

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br