

MIRELA BERNARDINA BORGES

DETERMINAÇÃO DE ICAM-1 EM PACIENTES COM HANSENÍASE

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – UNIFESP, para obtenção
do título de Mestre em Ciências.

**São Paulo
2008**

MIRELA BERNARDINA BORGES

DETERMINAÇÃO DE ICAM-1 EM PACIENTES COM HANSENÍASE

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, para obtenção do título de Mestre em Ciências, Área de Concentração em Clínica Médica.

Orientador: Dr. Alexandre Gabriel Júnior

Co-orientador: Dr. Raul Negrão Fleury

São Paulo

2008

Borges, Mirela Bernardina
Determinação de ICAM-1 em pacientes com hanseníase./
Mirela Bernardina Borges – São Paulo, 2008.
82p.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo –
UNIFESP. Área de Concentração em Clínica Médica.
Determination of ICAM-1 in patients with leprosy.
1.Moléculas de adesão. 2.sICAM -1. 3.Hanseníase.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Professor titular: Dr. Antônio Carlos Lopes

Coordenadora do Curso da Pós-graduação: Leny Toma

Dedicatória

A minha família.

Ao meu marido pela enorme paciência.

Ao Dr. Opromolla (“Tio”) fonte de toda a inspiração (in memoriam).

Agradecimentos

Ao meu orientador, Alexandre Gabriel Júnior, pelo apoio na elaboração dessa tese.

Ao Dr. Raul Negrão Fleury, pela ajuda inestimável, na revisão das lâminas desta pesquisa.

A Dra. Celina Lacet, pelo enorme apoio nas inúmeras revisões deste trabalho e pelo otimismo contagiante. Sem a sua enorme ajuda nesta tese, ela provavelmente, não teria sido concluída.

Às Coordenadoras do Mestrado de Clínica Médica na UNCISAL, Dra. Celina Lacet e Dra. Maria do Carmo B. Teixeira pelo profissionalismo, apoio institucional e afetivo, dedicação e orientação intelectual.

A Maria Cristina De Martino pela valiosa colaboração na execução dos testes laboratoriais.

A Gleice Maria da Conceição pela elaboração das análises estatísticas deste trabalho.

Aos meus colegas dermatologistas: Luiz Alberto Fonseca de Lima, Luiza Cristina dos Anjos Cruz, Eulina Maria Vieira de Abreu, Edméa Kummer, Elenize Campos da Silva, Bibiana Teixeira Duarte Castro Guimarães, Ranilda Fernandes dos Santos Pimentel, Maria do Socorro Ventura Silva Lins, Soraya Nobre de Araújo pelo apoio junto ao encaminhamento dos pacientes.

Aos funcionários do laboratório clínico da UNCISAL, pelo auxílio na coleta dos exames.

Aos funcionários da UNCISAL, Luciene e Eduardo, pela dedicação e cordialidade que sempre me dedicaram.

Aos pacientes e colaboradores do grupo controle que participaram, compreendendo a relevância científica deste trabalho.

Às minhas queridas amigas: Cláudia e Sandra, que conheci através do mestrado.

Sumário

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia

1.2. Etiologia

1.3. Diagnóstico

1.4. Imunologia

1.5. Inflamação

2. OBJETIVOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

4. RESULTADOS

5. DISCUSSÃO

6. CONCLUSÃO

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. ANEXOS

Lista de figuras

Figura 1. Média e intervalo de confiança para a idade em cada grupo.....50

Figura 2. Média e intervalo de confiança para a concentração de ICAM em cada grupo,
segundo o gênero.....52

Figura 3. Média e intervalo de confiança para a concentração de ICAM em cada
grupo.....54

Lista de tabelas

Tabela 1. Características demográficas da amostra.....	45
Tabela 2. Medida descritiva do gênero por grupo.....	46
Tabela 3. Distribuição por faixa etária.....	46
Tabela 4. Tempo de diagnóstico da doença.....	47
Tabela 5. Porcentagem de pacientes em tratamento.	47
Tabela 6. Tempo tratamento específico.	47
Tabela 7. Pacientes portadores de outras patologias.	48
Tabela 8. Tipo de doença.	48
Tabela 9. Resultado do exame histopatológico.....	49
Tabela 10. Resultado do Índice Baciloscópico (IB).....	49
Tabela 11. Medidas descritivas para a idade em cada grupo.....	50
Tabela 12. Distribuição por gênero dos grupos estudados.	51
Tabela 13. Média e desvio padrão para a concentração de ICAM em cada grupo, segundo o gênero.	52
Tabela 14. Medidas descritivas para a concentração de ICAM em cada grupo.	53
Tabela 15. Comparações Múltiplas de Tukey.	53

Lista de abreviaturas e símbolos

ANOVA	Análise de variância
CD4	Cluster de diferenciação-4
CD8	Cluster de diferenciação-8
HIV	Vírus da Imunodeficiência Específica
HLA	Antígeno de Histocompatibilidade
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IFN- γ	Interferon gama
IL-1	Interleucina-1
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL-5	Interleucina-5
IL-10	Interleucina-10
MHL	Hanseníase lepromatosa
MHT	Hanseníase tuberculóide
M. leprae	Mycobacterium leprae
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação de cadeia de polimerase
PGL-1	Glicolípido fenólico- 1
PQT	Poliquimioterapia
RNI	Reativos intermediários de nitrogênio
ROI	Reativos intermediários de oxigênio
sCAM-1	Molécula de adesão intercelular-1 solúvel
TH1	Células T helper tipo-1
TH2	Células T helper tipo-2
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença infecciosa sistêmica de evolução crônica, de caráter endêmico no Brasil, apresentando em 2005 coeficiente de prevalência de 1,48 casos por 10.000 habitantes e, de 30 a 50.000 casos novos diagnosticados por ano, constituindo um problema de saúde pública por causar incapacidade física permanente. A doença caracteriza-se por processo inflamatório de resposta complexa e dano tissular envolvendo várias células do sistema imune e mediadores inflamatórios diretamente relacionados ao endotélio vascular. **Objetivos:** Este estudo se propõe a determinar os níveis séricos do marcador de ativação endotelial ICAM-1 solúvel nas formas clínicas polares da hanseníase, comparando-a com grupo controle. **Casuística e Métodos:** Foi realizado estudo prospectivo e transversal no ambulatório de dermatologia do Hospital Escola Dr. José Carneiro – UNCISAL no período de agosto de 2005 a agosto de 2006. Foram incluídos 28 pacientes e classificados em tuberculóides (MHT) 12 pacientes e, lepromatosos (MHL) 16 pacientes de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde e exame histopatológico conforme os critérios de Ridley-Jopling. O grupo controle foi constituído por doadores voluntários saudáveis. Na avaliação laboratorial foi utilizado kit *sICAM-1 R&D Systems, Inc.* utilizando a técnica de ELISA. Na análise estatística foram utilizados os testes de Análise de Variância (ANOVA), Qui-quadrado, teste de Kolmogorov-Smirnov, teste de homogeneidade de variâncias e comparações múltiplas de Tukey. **Resultados:** A idade dos pacientes foi de $45,9 \pm 17,3$ anos e dos indivíduos do grupo controle foi de $48,3 \pm 9,3$ anos. O gênero foi de 16 (57,17%) feminino e 12 (42,85%) masculino e nos indivíduos do grupo controle foi de 21 (87,5%) feminino e 03 (12,5%) masculino. A concentração de ICAM-1, segundo o modelo ANOVA, foi diferente nos três grupos de pacientes ($p < 0,001$) Através do procedimento de comparações múltiplas de Tukey, concluiu-se que a média no grupo MHL é maior do que nos outros dois grupos ($p < 0,05$), entretanto, não foi detectada diferença entre as médias dos grupos controle e MHT ($p > 0,05$). **Conclusões:** Os níveis de ICAM-1 foram comparativamente mais elevados no grupo MHL que no grupo MHT ou controle. Não houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo MHT.

INTRODUÇÃO

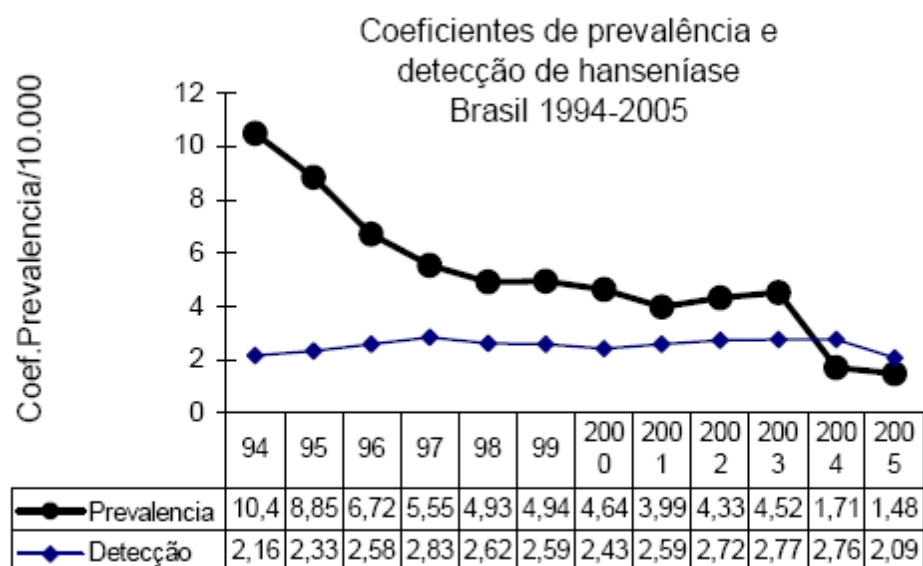
1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia

A hanseníase é uma doença infecciosa sistêmica de evolução crônica, causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, primeira bactéria descrita como patógena para o homem por Amauer Hansen em 1873 (Hansen, 1875; Bechelli, Rotberg, 1951; Foss, 1999). Sendo uma das poucas doenças reconhecidas no Ocidente desde o segundo século Antes de Cristo, embora sua história permaneça controversa.

Doença endêmica no Brasil, com registro no final de 2005 de coeficiente de prevalência de 1,48 casos por 10.000 habitantes (27.313 casos em curso de tratamento em dezembro de 2005) e coeficiente de detecção de casos novos de 2,09 casos por 10.000 habitantes (38.410 casos novos em dezembro de 2005) (Ministério da saúde, 2005), índice este considerado elevado (muito alto).

Foi descrito grande redução na taxa de prevalência observada a partir da introdução do esquema poliquimioterápico, do período compreendido entre 1985 e 2005 de 19 para 1,48 doentes em cada 10.000 habitantes, entretanto, o número ou coeficiente de detecção de casos novos, não demonstrou uma redução análoga, visto que 30 a 50.000 casos novos são detectados anualmente no Brasil (Ministério da saúde, 2005).



Fonte: PNEH

Gráfico 1: Evolução dos coeficientes de prevalência e de detecção no Brasil, no período de 1994 a 2005

2004-2005 Coeficiente de Prevalência de ponto.

É descrito importante decréscimo na taxa de prevalência da hanseníase no Brasil (quadro 1), os níveis de magnitude da doença, segundo as regiões geográficas, demonstram a necessidade de se dar continuidade a execução de atividades que impactem a transmissão de doença, de modo a atingir taxas inferiores a 1 caso por 10.000 habitantes em cada município.

Região	Prevalência	Parâmetro	Deteção	Parâmetro
Norte	4,02	Médio	5,63	Hiperendêmico
Nordeste	2,14	Médio	3,07	Muito alto
Sudeste	0,60	Baixo	0,88	Médio
Sul	0,53	Baixo	0,69	Médio
Centro-Oeste	3,30	Médio	4,41	Hiperendêmico
Brasil	1,48	Médio	2,09	Muito alto

Quadro 1: Prevalência e detecção da hanseníase 2005, por região.

Fonte: SINAN/DATASUS/MS.

A endemidade da hanseníase cresce do sul para o norte do país com regiões hiperendêmicas, sendo o nordeste muito endêmico, com coeficiente de prevalência por 10.000 habitantes de 2,14, o que mede a magnitude da doença, considerado um parâmetro médio. Já o coeficiente anual de detecção de casos novos por 10.000 habitantes, que determina a tendência secular da endemia e mede a intensidade da detecção dos casos é de 3,07, considerado muito alto. Em Alagoas o coeficiente anual de detecção de casos novos por 10.000 habitantes é de 1,3, considerado um coeficiente de detecção alto. Embora estes números apresentem redução nos últimos anos eles ainda estão distantes dos parâmetros ideais.

A hanseníase ainda constitui um problema de saúde pública por causar incapacidade física permanente e, apresentar níveis endêmicos com distribuição variada nas diferentes regiões do país, necessitando de um plano de aceleração e de intensificação das ações de eliminação e vigilância resolutiva e contínua (Foss, 1999).

A hanseníase ocorre em todas as faixas etárias variando desde infância precoce até idade superior a 70 anos. Na maioria das áreas endêmicas a taxa de incidência idade-específica é semelhante e distribuída com pico bimodal: entre as idades de 10 a 14 anos e 30 a 60 anos, podendo apresentar também a distribuição por faixa etária

diferente. Nas áreas onde a doença está desaparecendo o pico de acometimento ocorre somente em adultos de idade mais avançada. A distribuição da faixa etária por tipo clínico da doença geralmente mostra que a hanseníase lepromatosa tem início mais tardio que hanseníase não-lepromatosa. O fator determinante da distribuição etária parece ser a precocidade de exposição (Hasting, 1994).

A hanseníase acomete ambos os gêneros, entretanto na maior parte do mundo os homens são mais acometidos do que mulheres, na proporção de 2:1, essa preponderância não é universal, e em várias regiões, particularmente na África, há ocorrência semelhante entre os dois gêneros, ou ocasionalmente uma maior prevalência em mulheres (Hasting, 1994). Nas áreas onde o acometimento em mulheres tem menor prevalência, se observa doença menos grave com menor chance de desenvolver deformidades, pois apresentam maior preservação de troncos nervosos (Hasting, 1994). No Brasil, dos 31.484 casos detectados em 2004 58% (18.414) eram do gênero masculino e 42% (13.064) do gênero feminino (Ministério da saúde, 2005).

O mecanismo preciso da transmissão da doença, da via de saída e da porta de entrada do bacilo, permanece obscuro. No entanto, parece provável que a via de eliminação principal de bacilos sejam as vias aéreas superiores de pacientes bacilíferos, através de secreções nasais e de gotículas de saliva, eliminados durante a fala ou tosse (Hasting, 1994, Opromolla, 2000). Outras vias de eliminação podem ser consideradas, tais como lesões de pele ulceradas de pacientes bacilíferos, o leite materno, a urina e as fezes, sem importância epidemiológica (Opromolla, 2000). As evidências apontam para uma transmissão por contato direto, sendo transmitida de pessoa a pessoa através do convívio com doentes das formas contagiantes sem tratamento. Porém, existe a possibilidade de contágio através dos bacilos eliminados com as secreções que permanecem viáveis no ambiente. O tempo de incubação prolongado e o fato das primeiras manifestações passarem despercebidas tornam difícil definir a porta de entrada (Opromolla, 2000). Admite-se que a inoculação ocorra na mucosa nasal e, raramente através da pele (Desikan, 1977; Lombardi, 1990; Azulay, 2004). Os estudos de Rees, McDougall de 1977 demonstraram a transmissão experimental da hanseníase por meio de aerossóis contendo *M. leprae* em ratos imunossuprimidos, sugerindo possibilidade semelhante em humanos.

Alguns fatores parecem favorecer a infecção pelo *M. leprae*: a intensidade da exposição, quanto mais íntima e duradoura for à convivência com pacientes

bacilíferos sem tratamento, maior é a possibilidade de contrair a doença (Cochrane, 1947), por isso, em países com alta prevalência, a pesquisa de casos deve ser prioritariamente entre contatos domiciliares de pacientes bacilíferos (Ministério da saúde, 1994; Martelli, 2002). A desnutrição é uma importante causa de alteração da imunidade celular, com isso, a deficiência protéico-calórica poderia ter impacto na epidemiologia da hanseníase, independente da forma clínica. Outras doenças infecciosas ou não infecciosas, não têm demonstrado relação com a prevalência da hanseníase. E doenças, como neoplasias malignas e infecção por HIV parecem não determinarem alterações na forma clínica, nem modificações no curso da doença (Hasting, 1994; Opromolla, 2000). Fatores como dieta e nutrição foram estudados, mas não foi demonstrada associação com a hanseníase (Hasting, 1994; Opromolla, 2000).

Os fatores ambientais apresentam relação direta com a doença já que é descrita praticamente nos países tropicais, coincidindo com o subdesenvolvimento, cujo baixo nível sócio econômico e cultural configura-se como fator de risco e a melhoria das condições sócio-econômicas em muitas regiões determinou o declínio na incidência da doença (Opromolla, 2000).

Os fatores genéticos do hospedeiro vêm sendo considerado há muitos anos, mas pouco se sabe sobre a susceptibilidade genética à infecção, acredita-se que a maioria, cerca de 90% da população, é geneticamente resistente a infecção, por mecanismos ainda desconhecidos (Modlin, Rea, 1987; Bechelli, Curban, 1988; Foss, 1999). O fenótipo de susceptibilidade para a infecção pelo *M. leprae* é complexo e parece sofrer influência de diversos fatores, tanto do hospedeiro quanto do parasita, além das condições ambientais. Vários estudos de associação foram realizados em diferentes populações com resultados controversos para os antígenos HLA classe I e II. A maioria dos autores concordam quanto às associações entre HLA-DR2 e DR3 e resistência ao bacilo em pacientes portadores de hanseníase tuberculóide (MHT), como também relação entre HLA-DQ1 e susceptibilidade em pacientes com hanseníase lepromatosa (MHL) nas diferentes populações estudadas (De Vries et al., 1976, De Vries et al. 1981; Van Eden, De Vries, 1984; Ottenhoff, De Vries, 1987; De Vries et al., 1988; De Vries, 1991; Opromolla, 2000). O que sugere uma predisposição imunogenética da doença.

1.2. Etiologia

O bacilo apresenta-se como um bastonete Gram positivo, é álcool-ácido resistente (BAAR), cora-se em vermelho pela fucsina ácida (Ziehl-Neelsen) em esfregaços de lesões e pode aparecer isolado ou em globia (Ministério da Saúde, 1993; Ministério da Saúde, 1994; Sampaio, 1998). É um parasita intracelular obrigatório, que reside principalmente no interior de macrófagos e células de Schwann, e acomete preferencialmente pele e nervos periféricos (Hasting, 1994).

O *M. leprae* é um bacilo com alto poder infectante e baixo poder patogênico (Hasting, 1994; Araújo, 2003). O bacilo tem ciclo evolutivo lento, de 11 a 13 dias e, a viabilidade nas secreções nasais de indivíduos multibacilares fora do organismo é de aproximadamente nove dias e no solo em temperatura ambiente por até 14 dias (Davey, Rees, 1974; Desikan, 1977; Hasting, 1994). O *M. leprae* não cresce em cultura, porém é inoculável na pata de camundongo, onde apresenta crescimento localizado e limitado (Shepard, 1960), e em certas espécies de tatu (*Dasypus novemcinctus*), reproduzindo nesses, doença comparável à humana (Kirchheimer, Storrs, 1971) sendo usado para estudo de eficácia de drogas e resistência medicamentosa. Apesar de ter sido descrito infecção natural em tatus com bacilos idênticos ao *M. leprae* (Walsh et al., 1981, Truman et al., 1986), admite-se, que o reservatório seja exclusivamente o homem, e as fontes de infecção mais importantes sejam pacientes multibacilares, que apresentam uma grande carga bacilar (Foss, 1999; Ministério da Saúde, 1993; Ministério da Saúde, 1994; Hasting, 1994; Opromolla, 2000).

1.3. Diagnóstico

A doença caracteriza-se clinicamente pela presença de placas com alterações de sensibilidade - “dormentes”. Os sinais cardinais da doença são: lesões cutâneas com diminuição de sensibilidade, nervos periféricos espessados e presença de bacilos álcool-ácido resistentes em esfregaço de pele.

O Ministério da saúde define a hanseníase quando há a presença de um ou mais dos seguintes achados: presença de uma ou mais lesões de pele com alteração da sensibilidade; acometimento de um ou de mais nervos, com espessamento neural e; baciloscopia positiva, necessitando de tratamento específico (Ministério da Saúde, 1993; Ministério da Saúde, 1994; Ministério da Saúde, 2000). Sua classificação, do

ponto de vista operacional, para tratamento com poliquimioterapia padrão pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como: paucibacilares os casos com cinco ou menos lesões de pele com alteração de sensibilidade e ou apenas um tronco nervoso acometido, e multibacilares casos com mais de cinco lesões de pele e ou mais de um tronco nervoso acometido (Ministério da Saúde, 2000).

A hanseníase apresenta um período de incubação prolongado que varia de dois a cinco anos, podendo o paciente ficar um longo tempo sem sinais da doença. Após este período a doença pode evoluir para cura sem apresentar sintomas clínicos, nos indivíduos que apresentam resistência natural ao bacilo ou, progredir para doença clínica subsequente (Bechelli, Rotberg, 1951; Jopling, Mc Dougall, 1991; Foss, 1999).

Geralmente, a doença inicia-se pela hanseníase indeterminada, caracterizada por manchas hipocrômicas com diminuição ou perda da sensibilidade, ou simplesmente por áreas de diminuição de sensibilidade na pele. As lesões são em pequeno número e podem se localizar em qualquer área da pele, não havendo comprometimento de troncos nervosos nesta forma clínica e a pesquisa do bacilo revela-se negativa. O teste de Mitsuda pode ser positivo ou negativo. Ao exame histopatológico apresentam discreto infiltrado inflamatório inespecífico, não granulomatoso, com predomínio linfocitário, acompanhando ou penetrando os ramos nervosos, ao redor de vasos, folículos pilosos, glândulas sudoríparas e músculo eretor do pelo. Para confirmação do diagnóstico é necessário o achado de bacilos, mas estes, em geral, são raríssimos ou não detectáveis. Sendo muito importante para auxiliar o diagnóstico a seletividade do infiltrado inflamatório para ramos nervosos, a delaminação inflamatória do perinervo e a infiltração do endonervo por células inflamatórias (Bechelli, Curban, 1988; Opromolla, 2000). A forma indeterminada é considerada a primeira manifestação clínica da hanseníase e, após período de tempo que varia de poucos meses até anos, ocorre evolução para cura ou para outras formas clínicas (Foss, 1999, Ministério da Saúde, 2005). A duração desta fase é de 1 a 5 anos e não apresenta riscos de contágio.

Nos pacientes que desenvolvem outras formas da doença, após a hanseníase indeterminada, esta se caracteriza por amplo espectro de apresentações clínicas, que estão correlacionadas com padrões imunológicos distintos, dependentes da resposta imune celular. Sendo a resposta imunológica competente, desenvolve-se a forma MHT. Caracterizada por placas eritematosas ou hipocrômicas, em pequeno número, bem delimitadas, hipoestésicas ou anestésicas, com anidrose e ou alopecia da lesão, de distribuição assimétrica, localizadas em qualquer parte do tegumento, com poucos

bacilos e não contagiosa (Bechelli, Rotberg, 1951). Manifestações estas relacionadas à exacerbação da resposta imune celular que leva a formação de granulomas, delimitação das lesões e destruição completa dos bacilos, apresentando a quantidade de anticorpos normal ou diminuída (Kaplan, Cohn, 1986; Bloom, 1986; Chaturverdi et al., 1991; Britton, 1993; Ottenhoff, 1994) e a pesquisa do bacilo revela-se negativa, enquanto a histologia mostra granulomas constituídos por células fagocitárias mononucleares com diferenciação epitelióide bem evidente, células gigantes tipo Langhans e tipo corpo estranho no centro da lesão, com linfócitos que podem contornar ou penetrar o granuloma (tuberculóide), este infiltrado estende-se desde a derme profunda até a derme papilar, podendo inclusive atingir a camada basal da epiderme, há escassez ou ausência do bacilo (Lever, Schaumburg-Lever, 1991).

O diagnóstico, se houver dúvidas, depende da detecção dos bacilos geralmente raríssimos em fragmentos de ramos nervosos, em 70% dos casos a baciloscopia é negativa, o diagnóstico vai depender da detecção de granulomas endoneurais (Lever, Schaumburg-Lever, 1991, Opromolla, 2000; Fleury, 2005). O teste de Mitsuda é positivo. A forma MHT, juntamente com a forma indeterminada, constitui as formas paucibacilares da hanseníase. Apesar da possibilidade de cura espontânea no MHT, a orientação é de que os casos sejam tratados para reduzir o tempo de evolução da doença e o risco de dano neural (Foss, 1999).

A forma MHL é contagiosa, com baciloscopia positiva apresentando resposta imune celular não efetiva, de evolução insidiosa, acometendo além da pele, nervos periféricos, vísceras e olhos. Apresentam lesões de limites imprecisos, com tendência à disseminação difusa, com pápulas, tubérculos, nódulos e placas de coloração eritemato-violácea, que se distribuem principalmente nas áreas mais frias do corpo e são ricas em bacilos (Bechelli, Curban, 1988), havendo acometimento de múltiplos nervos periféricos, que se tornam espessados a palpação. Na histologia observa-se intenso infiltrado celular composto de numerosos macrófagos com citoplasma espumoso repleto de lipídeos e bacilos, poucos ou raros linfócitos entre os macrófagos, grande quantidade de bacilos e destruição dos anexos cutâneos. A epiderme está achatada e, o infiltrado lepromatoso não atinge a camada basal, ficando separado por uma faixa de fibras colágenas correspondente a derme papilar retificada, conhecida como faixa de Unna (Bechelli, Rotberg, 1951; Lever, Schaumburg-Lever, 1991). O teste de Mitsuda é negativo, com elevada quantidade de imunoglobulinas e deficiência de

imunidade celular (Godal et al., 1971; Bloom, Mehra, 1984; González-Amaro et al., 1988, Foss et al., 1990, Chaturverdi et al., 1991; Britton, 1993; Rojas-Espinosa, 1994).

Estas duas formas são os tipos polares que se encontram nos dois extremos do espectro de manifestações clínicas, são formas bem caracterizadas e estáveis. Entre estes dois pólos aparecem às formas intermediárias (boderline-tuberculóide, borderline-boderline e borderline-lepromatosa), que apresentam quadro clínico, imunologia e baciloscopia entre a forma MHT e MHL, predominando ou lesões bem delimitadas ou lesões disseminadas, de acordo com o grau de resposta imune do indivíduo ao bacilo. Apresenta-se instável imunologicamente e com tendência as reações hansênicas (Ridley, Jopling, 1966; Hasting, 1994; Opromolla, 2000).

Durante o curso natural da doença, do tratamento ou mesmo após este, podem ocorrer fenômenos agudos resultantes de alterações no equilíbrio imunológico entre o hospedeiro e o *M. leprae*, denominados de estados reacionais da hanseníase. As reações são classificadas em dois tipos, de acordo com Ridley-Jopling: reação tipo 1 e reação tipo 2 (Ridley, Jopling, 1966; Jopling, Mc Dougall, 1991) que correspondem a principal causa de lesões dos nervos e das incapacidades provocadas pela hanseníase (Ministério da Saúde, 2002).

A reação tipo 1 ou reação reversa se caracteriza clinicamente por eritema e edema das lesões pré-existentes, aparecimento de novas lesões e edema de extremidades, ocorrendo freqüentemente em pacientes borderline, podendo também acometer os tuberculóides, os nervos periféricos podem participar dessas reações, aumentando de volume e tornando-se dolorosos. Este surto reacional tem a duração de 4 a 6 meses, e independe de tratamento, podendo estar associada a aumento abrupto da resposta imune mediada por célula contra antígenos do *M. leprae* (Opromolla, 2000).

A reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico, ocorre mais freqüentemente em pacientes lepromatosos e borderline lepromatosos. é um quadro sistêmico e manifesta-se por edema, pápulas e nódulos cutâneos dolorosos difusos, as lesões aparecem de maneira episódica, se formam em algumas horas e persistem por dias ou uma a duas semanas, podendo estender-se por semanas ou meses, com períodos de exacerbação e acalmia, ocorrendo, em maior freqüência nas superfícies extensoras dos membros superiores e inferiores, tronco e face, usualmente, são bilaterais e simétricas, podendo aparecer em qualquer local do corpo (Bechelli, Rotberg, 1951).

Além da pele outros órgãos podem estar envolvidos como nervos, linfonodos, fígado, baço, peritônio, testículos, olhos, articulações, tendões, músculos e ossos, usualmente associado há febre alta, leucocitose, com aumento de proteínas de fase aguda, como a proteína-C reativa. Ocorre mais freqüentemente durante a terapia específica em um ou mais episódios podendo ocorrer também após o tratamento ou em pacientes não tratados (Bhargava et al., 1996; Guerra et al., 2002). Os episódios de eritema nodoso hansênico podem-se tornar crônicos e; neste caso são chamados de “mal reacional”, com duração de seis meses a cinco ou mais anos (Opromolla, 2000). Na histologia observa-se, freqüentemente, paniculite e vasculite, com infiltrado leucocitoclástico, e escassos bacilos fragmentados em torno de vasos, com pequenos granulomas formados por histiócitos espumosos, contendo bacilos, dispersos ao longo da derme e hipoderme (Lever, Schaumburg-Lever 1991; Nery, 1999; Foss, 1999; Guerra, 2002). Esse tipo de reação apresenta imunopatologia complexa, admite-se que seja causada pela destruição bacilar e liberação de antígenos que estimulariam a formação de anticorpos e conseqüente ativação da cascata do complemento, embora não aja consenso sobre o envolvimento da imunidade celular neste tipo de reação ((Opromolla, 2000, Opromolla, 2002).

Os principais fatores, potencialmente, desencadeantes dos episódios reacionais são febre, cirurgia, gestação, parto, lactação, puberdade, trauma, etilismo, doenças concomitantes, vacinação, uso de algumas medicações, estresse físico e psicológico (Ministério da Saúde, 2002; Lockwood, Sinha, 1999; Guerra et al., 2002).

O diagnóstico clínico da hanseníase baseia-se no exame físico, uma vez que aproximadamente 70% dos casos podem ser diagnosticados pela presença de lesão de pele com perda da sensibilidade, enquanto 30% dos pacientes não apresentam alteração de sensibilidade, sendo a maioria multibacilares. Adicionalmente, o espessamento de um ou mais nervos é outro sinal importante o qual deve ser complementado pela baciloscopia (Bizuneh, 2002).

No exame físico a pesquisa de sensibilidade visa identificar as lesões de pele sugestivas de hanseníase e Inicia-se pela pesquisa de sensibilidade térmica que é a primeira a se alterar, posteriormente se pesquisa distúrbios de sensibilidade dolorosa e, tátil. Nos casos duvidosos, em crianças ou indivíduos com baixo nível intelectual pode-se utilizar recursos adicionais para a pesquisa da integridade dos filetes nervosos, como o teste da histamina e da pilocarpina (Ministério da Saúde, 1993; Ministério da Saúde, 1994; Ministério da Saúde, 2000).

A avaliação neurológica consiste na palpação dos troncos dos nervos periféricos pesquisando se há espessamento, sensação de choque ou dor durante a palpação do trajeto, além da avaliação funcional. O quadro neurológico da hanseníase é caracterizado por mononeurite múltipla e, os nervos que se localizam em áreas mais superficiais da pele são os mais acometidos pela doença. Ocorre primeiro o comprometimento sensitivo e, posteriormente, o acometimento motor do nervo. Os principais nervos periféricos acometidos pela hanseníase são o trigêmio, o facial, o ulnar, o mediano, o radial, o fibular comum e o tibial posterior. (Ministério da Saúde, 1993; Ministério da Saúde, 1994).

O diagnóstico laboratorial fundamenta-se na baciloscopia e no exame histopatológico. A baciloscopia é realizada através da coleta de linfa nos lóbulos auriculares, cotovelos e em áreas suspeitas, é considerado o exame mais útil ao diagnóstico é de baixo custo. Apresenta alta especificidade e baixa sensibilidade (cerca de 70% dos pacientes apresentam baciloscopia negativa). Apresenta-se positiva em pacientes lepromatosos e negativa em pacientes MHT e indeterminados, podendo ser positiva ou negativa na forma dimorfa (Ministério da Saúde, 1993; Ministério da Saúde, 1994).

O exame histopatológico complementa o diagnóstico da hanseníase sendo utilizado na classificação clínica, quando há dúvida diagnóstica; em estudos de imunohistopatologia e para a cultura do *M. leprae* em pata de camundongo. A especificidade do critério histopatológico é alta, mas este não pode ser considerado padrão ouro, pois é elevado o percentual de pacientes que apresentam quadro clínico de hanseníase com o resultado deste exame inconclusivo (Ministério da Saúde, 1993; Ministério da Saúde, 1994).

O teste de Mitsuda é considerado uma reação de hipersensibilidade tardia, devido suas características imunohistológicas, traduzindo ativação da imunidade celular (Rea, Leven, 1977; Dugan et al, 1985), avaliando o grau de defesa do indivíduo contra o *M. leprae*, sendo utilizado na classificação da doença e na sua definição prognóstica. É realizado através da inoculação de suspensão antigênica, ou lepromina (Mitsuda, 1919; Hayashi, 1933). Sendo fortemente positivo na forma MHT e negativo, na forma MHL (Rees, 1964; Ministério da Saúde, 1993; Ministério da Saúde, 1994; Araújo, 2003).

O teste sorológico mais aceito é a pesquisa de anticorpos anti-PGL1 (glicolípido fenólico-1, lipídeo capsular exclusivo da *M. leprae*), que apresenta alta sensibilidade e

especificidade na identificação dos casos multibacilares; com positividade de 90% dos casos lepromatosos, e 40 a 50% dos casos MHT, sorologia positiva em 1 a 5% do grupo controle com uso restrito a centros de pesquisa. Recentemente, a detecção rápida de anticorpos anti-PGL1, foi desenvolvido, para uso em campo, o “método dipstick” (Martelli et al., 2002; Ustianowski, Lockwood, 2003).

O teste de reação de cadeia de polimerase (PCR) apresenta alta especificidade e sensibilidade em pacientes multibacilares (97%), mas somente de 44% nos paucibacilares, não sendo usado de rotina devido ao alto custo, estando restrito a pesquisas científicas. Portanto, a confirmação diagnóstica da hanseníase em pacientes com pequena ou nenhuma carga bacilar permanece um desafio (Ustianowski, Lockwood, 2003).

Nos quadros reacionais ocorrem alterações dos exames laboratoriais inespecíficas como aumento da velocidade de hemossedimentação e das proteínas de fase aguda (mucoproteínas, proteína C reativa) e, eventualmente verifica-se alteração da função renal. A proteína C reativa pode monitorizar o quadro reacional, com altos títulos na fase aguda e valores normais com a resolução do quadro reacional (Zahedi, Mortensen, 1986; Balou et al., 1989, Foss et al., 1993).

1.4. Tratamento

O tratamento da hanseníase é ambulatorial, mediante o esquema terapêutico indicado pelo Ministério da Saúde, padronizado pela Organização Mundial da Saúde, conhecido como Esquema Poliquimioterápico Padrão.(PQT/OMS), devendo ser realizado nas unidades de saúde. A poliquimioterapia é constituída por uma associação de antibióticos para evitar resistência medicamentosa. É administrada de acordo com a classificação operacional do doente em paucibacilar e multibacilar. A alta por cura é dada após a administração do número de doses preconizadas pelo esquema terapêutico.

Nos pacientes paucibacilares a duração do tratamento é de 6 meses, utilizando-se a combinação de rifampicina na dose mensal de 600mg (2 cápsulas de 300mg) com administração supervisionada; e dapsona em dose mensal de 100mg (1 comprimido de 100 mg) supervisionada e uma dose diária auto-administrada de 100mg. O critério de cura segundo a OMS é a administração das 6 doses supervisionadas em um período de até 9 meses.

A duração do tratamento dos multibacilares é de 12 meses, utilizando-se a combinação de rifampicina na dose mensal de 600mg (2 cápsulas de 300mg); clofazimina na dose mensal de 300mg (3 cápsulas de 100mg), em administração supervisionada e uma dose diária auto-administrada de 50mg por dia (1 comprimido); e dapsona uma dose mensal supervisionada de 100mg (1 comprimido de 100 mg) e uma dose diária auto-administrada de 100mg. O critério de alta corresponde a administração das 12 doses supervisionadas em um período de até 18 meses. Pacientes multibacilares com numerosas lesões, extensas áreas de infiltração cutânea, vários episódios reacionais e lesões neurais, são aqueles que, provavelmente, têm alto índice baciloscópico e, poderão necessitar de mais 12 doses adicionais ao final das 12 doses preconizadas, após avaliação clínica dermatoneurológica.

1.5. Imunologia

A hanseníase apresenta um amplo espectro clínico, como não se consegue detectar cepas diferentes de *M. leprae*, exceto quanto à sensibilidade a drogas (Williams, Gillis, 1989), as várias apresentações clínicas são atribuídas à resposta imune mediada por células, determinada pelas células T, do hospedeiro dirigida contra antígenos do *M. lepra* (Goulart et al., 2002).

O *Mycobacterium leprae*, é considerado uma bactéria, virtualmente, não tóxica e pode estar presente nos tecidos em grande escala geralmente assintomático. Os sintomas e as complicações da doença ocorrem pela reação imune contra antígenos constituintes liberados do bacilo (Hasting, 1994).

Os indivíduos infectados pela micobactéria podem evoluir, em 70% dos casos com cura espontânea ou desenvolver a doença, naqueles que evoluem para cura espontânea ocorre eliminação do bacilo sem a produção de inflamação clínica detectável ou doença. Nos que desenvolvem a doença, a disseminação ocorre de acordo com a imunidade celular específica do hospedeiro contra a micobactéria. Na forma MHT ocorre grande resistência imune celular ao bacilo e a doença manifesta-se com pequeno número de lesões e raros bacilos. Enquanto, na forma MHL, verificam-se lesões disseminadas, com grande quantidade de bacilos, sem resistência celular a micobactéria, sendo o hospedeiro incapaz de desenvolver resposta imune celular protetora contra o *M. leprae*, não apresentando proliferação de linfócitos T frente a antígenos micobacterianos (Kaplan et al., 1985), esta anergia normalmente

persistente mesmo após tratamento prolongado, e certamente é específica com relação ao *M. leprae*, pois as respostas a outros antígenos, incluindo o *M. tuberculosis*, são eficazes (Rea, Levan, 1977; Modlin, Rea, 1987), portanto os pacientes com MHL não são considerados hospedeiros imunocomprometidos e não apresentam maior tendência a desenvolver câncer ou infecções por patógenos oportunistas intracelulares (Hasting, 1994).

No espectro da hanseníase as lesões são representadas por coleções de linfócitos, macrófagos e outros tipos celulares organizados dentro de uma estrutura arquitetural tridimensional (granulomas), é a relação entre os macrófagos e bacilos que expressam o espectro clínico da hanseníase (Hasting, 1994). O nível de resistência do hospedeiro depende de complexas interações entre linfócitos T de fenótipos auxiliares (CD4) e supressores (CD8), antígenos e constituintes do *M. leprae*, maturidade dos macrófagos nas lesões, tanto como citocinas modulatórias e outros fatores elaborados pelas células que comprometem a lesão.

A resistência à infecção baseia-se na capacidade do macrófago em destruir ou não o bacilo, é provável que esta capacidade seja inata e que, após o primeiro processamento intracitoplasmático do *M. leprae*, haja liberação de antígenos específicos capazes de sensibilizar o linfócito T, que passaria a comandar, daí em diante, a resistência pela ativação específica do macrófago (Hasting, 1994). A principal característica imunológica do indivíduo com MHL é a incapacidade de destruição do *M. leprae*. Enquanto, os macrófagos dos indivíduos infectados sem a doença, ou de pacientes com MHT, são imunocompetentes para lisar o bacilo (Opromolla DVA, 2000).

Para a destruição do *M. leprae* (parasita intracelular) é essencial a resposta imune celular, pois ela resulta na ativação dos macrófagos, que são os responsáveis pela indução da imunidade protetora com aumento de sua habilidade em limitar a multiplicação do bacilo ou de destruir diretamente essas bactérias intracelulares. Enquanto os mecanismos de imunidade humoral não conferem resistência à infecção (Hasting, 1994; Goldsby et al., 2002).

Além da diferente composição do infiltrado inflamatório visualizado através do exame histopatológico nas formas de hanseníase, foi possível identificar o fenótipo das células T in situ em espécimes de biópsia congelada através das técnicas de imunohistoquímica, utilizando anticorpos monoclonais dirigidos contra subpopulações de linfócitos T. Alguns estudos indicam diferenças na relação de linfócitos T CD4: CD8

(T auxiliar: T supressor) nos pólos do espectro da hanseníase (Van Voorhis, 1982; Modlin, 1983; Naranyanan, 1983). Nas lesões tuberculóides, a população de linfócito T CD4 predomina numa relação de 1,9:1 CD4:CD8 (as células auxiliares são responsáveis pela secreção das citocinas). Nas lesões MHL a população de linfócitos T CD8 predomina com uma relação CD4:CD8 de 0,6:1. As relações CD4:CD8 nas biópsias das lesões são independentes daquelas encontradas no sangue dos pacientes, sugerindo migrações seletiva, proliferação ou mesmo retenção nas lesões (Modlin, 1986; Goulart et al., 2002). A relação de CD4:CD8 é 2:1 no sangue é semelhante em pacientes MHT, lepromatosos e nas lesões de pele dos MHT (Modlin, 1986; Goulart et al., 2002).

Estudos imunohistológicos das lesões revelam que as células CD4+ estão em justaposição com macrófagos no centro do granuloma tuberculóide e células CD8+ restritas ao manguito que contorna o granuloma. As células CD4+ presentes no centro do granuloma tuberculóide são do tipo fenótipo T de memória (Modlin, 1988, Goulart et al., 2002). Por estarem localizadas perto dos macrófagos é provável que elas possam ter um papel na mediação da localização, ativação e maturação do macrófago levando-o a restrição ou eliminação do patógeno. As células T-virgens estão localizadas no manguito linfocitário ao redor do granuloma, perto das células CD8+ (Hasting, 1994, Goulart et al., 2002). As células CD8 dos pacientes MHT são do tipo CD28+, que são células citolíticas (Modlin, 1994).

Nos granulomas lepromatosos, ao contrário, as células CD8+ estão entre os macrófagos e células CD4+. Estas células CD8+ são CD28-, indicando que são de fenótipo T supressor, podendo atuar suprimindo a resposta imune mediada por células (Sieling et al., 1993; Goulart et al., 2002, Modlin, 1994).

A relação das células T de memória:T virgens é 1:1 no sangue mas, 14:1 nas lesões, isto é , as células CD4+ nas lesões MHT expressam fenótipo T memória (CD45RO+), que são células que já foram apresentadas ao antígeno. Ao contrário, nas lesões MHL, a metade das células CD4+ pertence à subclasse de células T-virgens. A maioria das células CD8+ que infiltram as lesões MHL é de fenótipo CD28-, indicando que são células T-supressoras, enquanto células de fenótipo T-citotóxico (CD28+) predominam nas lesões MHT (Modlin, 1988; Goulart et al., 2002). As células de Langerhans, que são macrófagos intraepiteliais, encontram-se em maior número nas lesões MHT do que nas lesões MHL (Modlin, 1983).

O principal paradigma para o conhecimento da imunorregulação na hanseníase é resultante da análise do padrão de citocinas produzidas por clones de células T CD4 murinas (Mosmann TR et al., 1986), estas células produzem interleucina 2 (IL-2) e interferon gama (IFN- γ), denominadas de células Th-1 e aumentam a imunidade mediada por células, enquanto células que produzem interleucinas 4 (IL-4) e 5 (IL-5), denominadas células Th-2, aumentam a resposta imune humoral (Yamamura et al., 1991, Moubasher et al., 1998). Em modelos murinos de infecção intracelular, resposta imune resistente versus susceptível parece ser regulada por estas duas subpopulações de células T. As células Th-1 preferentemente ativam macrófagos para destruição ou inibição do crescimento do patógeno, resultando em doença leve ou auto-limitada. Em contraste, células Th-2 facilitam a resposta imune humoral e inibem a resposta imune mediada por células, resultando em infecção progressiva (Modlin, 1994).

Na doença de Hansen, as manifestações clínicas são de amplo espectro, diretamente relacionada à resposta imune celular específica determinada pelas células T do hospedeiro contra antígenos do *M. leprae*. Essa imunidade mediada por células T é importante, visto que ela é responsável pela fagocitose e destruição dos bacilos no interior dos macrófagos através da produção de citocinas como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ); dos mediadores da oxidação como os reativos intermediários de oxigênio (ROI) e de nitrogênio (RNI). A resposta imune varia de intensidade com predomínio de células T auxiliares CD4+ e produção de citocinas padrão TH1 (IFN- γ e IL-2) no pólo MHT, o que determina doença com pequeno número de lesões e raros bacilos. Enquanto no outro pólo da doença, o lepromatoso, ocorre ausência de resposta celular específica, com predomínio de células T supressoras CD8+ e expressão de citocinas do padrão TH2 (IL-4, IL-5 e IL-10), que são incapazes de impedir a proliferação da micobactéria, determinando disseminação dos bacilos com inúmeras lesões (Modlin et al., 1983; Godal, 1984; Yamamura et al., 1991; Ottenhoff, 1994). A causa dessa anergia imune celular específica da forma MHL permanece desconhecida, entretanto é conhecida uma exacerbação da resposta humoral, com altos títulos de anticorpos contra o antígeno específico do *M. leprae*, o glicolípido-fenólico-1 (PGL-1), não sendo esta resposta capaz de impedir a proliferação da micobactéria (Young, Buchanam, 1983; Gelber et al., 1989; Goulart et al., 2002; Araújo, 2003).

1.6. Inflamação e Endotélio vascular

O endotélio vascular se constitui numa barreira estrutural entre a circulação e os tecidos adjacentes regulando o movimento dos leucócitos (Cotron, 1989), e exercendo papel importante nos processos inflamatórios, correspondendo ao conjunto celular mais extenso do corpo humano medindo, aproximadamente, 3.600 metros em um homem de estatura média de 70 kilos (Cotron, 1989). Morfologicamente, é caracterizado por uma monocamada de epitélio pavimentoso localizado entre o sangue circulante e a camada média do músculo liso vascular mantendo com esta posição estratégica a homeostase da parede vascular e a regulação da circulação (Carvalho, 2005). A célula tem um formato grosseiramente poligonal com uma região nuclear central alternada por um citoplasma periférico. Estruturalmente, possui três tipos de células: contínuas que reveste os vasos incluindo artérias, veias, arteríola, vênulas bem como os capilares da musculatura esquelética, miocárdio, pele, cérebro e tecido conjuntivo; fenestradas, caracterizado pela presença de aberturas ou frestas e está presente nos capilares das vísceras internas e órgãos endócrinos como pâncreas, glândula adrenal, mucosa intestinal, rins e capilares da sinóvia articular e; descontínuas que compõe os capilares do fígado, baço e medula óssea. A estrutura e função de cada tipo de endotélio correlacionam-se com a permeabilidade específica dos vasos de cada órgão (Cotron, 1989).

O endotélio vascular desempenha funções vitais como a manutenção da permeabilidade seletiva e da homeostase, regulação do tônus vascular e das reações imunes, controle da síntese de células vasculares de crescimento e de componentes da matriz extracelular, além da síntese, secreção e metabolismo de outros componentes biologicamente ativos (Cotron, 1989). Além da capacidade de detectar alterações na pressão arterial, no fluxo sanguíneo, no balanço oxidativo, na coagulação, inflamação e ativação do sistema imune funções estas que permitem considerar a célula endotelial como o mais perfeito sensor biológico existente (Nascimento et al., 2005).

O endotélio secreta um importante peptídeo, a endotelina que participa da manutenção do tônus e da estrutura da parede vascular, é um potente vasoconstrictor e sua liberação habitualmente é induzida por lesão do endotélio (Bagnato, Spinella, 2003). Secretam ainda outras substâncias, que também exercem funções no tônus

vascular, agindo como substâncias vasodilatadoras: o óxido nítrico, o mais potente vasodilatador produzido pela célula endotelial, inibe a agregação plaquetária, a coagulação e a proliferação celular (Nascimento et al., 2005); a bradicinina, outra substância vasodilatadora produzida pelo endotélio, é dependente da ação do óxido nítrico; a prostaciclina é produzida através da ação da cicloxigenase sobre o ácido araquidônico e tem ação vasodilatadora, além de ser um potente inibidor da agregação plaquetária, sendo produzido sobre demanda; a serotonina, a histamina e a substância P, atuam em receptores específicos e também promovem a vasodilatação através do AMP cíclico (Nascimento et al., 2005).

O endotélio reage às agressões ao tecido, seja de natureza metabólica, física, química ou inflamatória. Nos processos inflamatórios as células endoteliais são ativadas, com expressão de moléculas de adesão específicas para os leucócitos (Marikovsky et al., 2003, Singer et al., 1989). Ocorrendo ligação entre os leucócitos e estas moléculas de adesão, permitindo a migração dos leucócitos para os tecidos inflamados (Goldsby et al., 2002). Algumas destas moléculas são expressas constitutivamente; outras são somente expressas em resposta a concentrações locais das citocinas, produzidas durante a resposta inflamatória. As citocinas pró-inflamatórias que induzem as moléculas de adesão são o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o interferon-gama (INF- γ) e a interleucina-1 (IL-1) (Dustin et al., 1988). Estas moléculas de adesão mediam a interação das células com a matriz extracelular e com outras células.

Diversas moléculas de adesão contêm um número variável de domínios semelhantes à imunoglobulina e, deste modo, são classificadas na superfamília das imunoglobulinas. Neste grupo estão incluídas ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 e VCAM, que são expressas nas células endoteliais vasculares e se ligam a diversas moléculas de adesão da família das integrinas, que são expressas pelos leucócitos.

A molécula de adesão intercelular (ICAM-1) desempenha papel importante no recrutamento e retenção de células pró-inflamatórias na pele em processos inflamatórios e sua expressão é regulada ou induzida por citocinas. A ativação, circulação e migração de leucócitos para sítios inflamatórios dependem do papel desta molécula de adesão celular (Singer et al., 1989, McMurray, 1996).

ICAM-1 (CD54) é uma glicoproteína de localização transmembrana de 90kDa com cinco domínios extracelulares tipo IgG (Stauton et al., 1988). É membro da família

das imunoglobulinas (Stauton et al., 1988; Van de Stolp, Van der Saag, 1996). As ligandinas mais importante do ICAM são as β 2 integrinas LFA-1 (CD11a/CD18) (Marlin, Springer, 1987) e Mac-1 (CD11b/CD18) (Diamond et al., 1990), que são expressas por leucócitos (Stauton et al., 1988; Van de Stolp, Van der Saag, 1996). Desta forma, o ICAM-1 intermedia a adesão de leucócitos com células que expressam ICAM-1 e também se ligam ao fibrinogênio (Duperray et al.,1997), hialuronan (McCourt et al.,1994), Rinoviroses (Greve et al., 1989), hemácias infectadas por *Plasmodium falciparum* (Ockenhouse et al., 1992; Wenisch et al., 1994) e CD43 (sialoforina) (Rosenstein et al., 1991). Na sua forma transmembrana (mICAM-1) o ICAM-1 pode aparecer também na sua forma solúvel (sICAM-1).

ICAM-1 é expressa em células endoteliais, epiteliais, linfócitos, monócitos, eosinófilos, queratinócitos (Rieckmann et al., 1996), células dendríticas, células tronco hematopoiéticas, hepatócitos e fibroblastos (Dustin et al.,1986; Budnik et al., 1992; Thonson et al., 1994; Van de Stolp, Van der Saag, 1996; Azuma et al., 1996). A regulação da expressão da ICAM-1 é célula específica e o aumento da sua expressão geralmente ocorre devido a estímulo de citocinas inflamatórias (TNF- α , IFN- γ e IL-2) e sua diminuição geralmente devido a agentes antiinflamatórios, como glicocorticóides (Van de Stolp, Van der Saag, 1996).

O aumento da expressão da ICAM-1 é induzido por citocinas inflamatórias nas células vasculares e a ativação de integrinas de leucócitos (LFA-1 e Mac-1), o que vai determinar a adesão de leucócitos ao endotélio local, etapa essencial na migração de leucócitos para o sítio da inflamação. (Stauton et al., 1988; Rothlein et al., 1991).

A sICAM-1 é encontrada no soro (Rothlein et al., 1991), fluido cerebrospinal (Jander et al., 1993) e lavado broncoalveolar (Shijubo et al., 1994). sICAM-1 parece originar-se da clivagem proteolítica de mICAM-1 (Van de Stolp, Van der Saag, 1996). Formas solúveis de moléculas de adesão são liberadas pela ativação das citocinas podendo ser detectadas na circulação e refletir a inflamação nos tecidos, a forma solúvel da ICAM-1 pode estar presente em indivíduos saudáveis; elevados níveis de sICAM-1 têm sido descritos em pacientes com patologias inflamatórias como artrite reumatóide, leishmaniose e esclerose sistêmica e, em doença malignas (Gearing, Newman, 1993; Jander et al., 1993; Zohrens et al., 1993; Shijubo et al., 1994; Sfikakis et al., 1994; Nordoy et al., 1996; Labarrere 1997). Tem sido observado, que em condições inflamatórias, onde as ligandinas LFA-1 e Mac-1 provavelmente vão ser

ativadas, ligação e clearance de sICAM-1 podem estar aumentadas, favorecendo uma recíproca relação entre níveis de sICAM-1 e inflamação (Van de Stolp, Van der Saag, 1996).

Formas solúveis de moléculas de adesão existem no soro de indivíduos normais. Valores aumentados podem ser detectados em várias doenças inflamatórias ou malignas (Gearing, Newman, 1993). Estas moléculas são marcadoras de atividade da doença, além de apresentarem propriedades funcionais. Foi descrito que a sICAM-1 reduz citotoxicidade celular contra células do melanoma (Becker et al., 1991) e suprime proliferação de células T antígeno-específico (Roep et al., 1994), bloqueando a adesão de linfócitos sanguíneos a células endoteliais (Rieckmann et al., 1995).

Nos indivíduos infectados pelo *M. leprae* que desenvolvem a doença, dá-se início ao processo inflamatório, com resposta complexa ao dano tissular, envolvendo várias células do sistema imune e numerosos mediadores, iniciando com a migração de leucócitos (Cotron, 1989).

O espectro clínico e patológico da hanseníase está associado à resposta imune celular alterada. Formas solúveis de moléculas de adesão são liberadas pela ativação de citocinas, e detectadas na circulação podendo refletir inflamação tecidual em curso. O influxo seletivo de linfócitos T para as lesões inflamatórias de pele mediada por interações da ligandina com receptores presentes nas células invadidas, endoteliais e queratinócitos. ICAM-1 é regulada por citocinas de células endoteliais ativadas, e sua expressão pode ser induzida nos queratinócitos. O aumento na expressão de ICAM-1 foi detectado em lesões de pele de MHT, enquanto pouca coloração para ICAM-1 esteve presente em lesões de pele de hanseníase MHL (Sullivan et al., 1991; Moncada et al., 1993). É descrito a correlação de ICAM-1 com a expressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ) mRNA no mesmo tecido (Sullivan et al., 1991).

Como moléculas de adesão podem interferir em reações imunológicas, que são importantes mecanismos de defesa contra micobactérias. Níveis elevados de sICAM-1 têm sido descritos em pacientes com MHL quando comparados a pacientes com MHT e indivíduos normais (Rieckmann et al., 1996). Sendo necessário novos estudos para estabelecer sua real importância no diagnóstico da doença podendo, eventualmente, representar um marcador no diagnóstico diferencial das formas de hanseníase.

sICAM-1 é um marcador promissor para diferenciar a MHT da MHL (Rieckmann et al., 1996).

Considerando as complexas alterações imunológicas e inflamatórias na hanseníase é provável que os níveis de ICAM-1 estejam elevados na doença diferentemente do grupo clínico controle. Os mecanismos intrínsecos que estabelecem as formas MHT e MHL são desconhecidos, é provável que o ICAM-1 possa expressar níveis diferentes de ativação endotelial.

Baseado nestes achados foi determinado sICAM-1 no soro de pacientes com hanseníase nas diferentes formas clínicas

OBJETIVO

2. OBJETIVO

Determinar a concentração plasmática de ICAM-1 em pacientes dos grupos polares da hanseníase, tuberculóides e lepromatosos, comparando-os com controles sadios e normais.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Realizou-se estudo transversal prospectivo em uma amostra de pacientes portadores de hanseníase, no qual o diagnóstico foi estabelecido por critérios clínicos e histopatológicos. Realizou-se dosagem do nível sérico de ICAM-1 nestes pacientes.

3.2. Casuística

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ciência da Saúde - UNCISAL, protocolo número 451 em 11 de novembro de 2005, foram elegíveis para participar deste estudo pacientes portadores de hanseníase, atendidos no ambulatório de Dermatologia do Hospital Escola Dr. José Carneiro da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Hospital Universitário Terciário, no período de agosto de 2005 a agosto de 2006.

Os pacientes foram submetidos à anamnese, avaliados através de exame físico e selecionados dentro dos critérios abaixo:

a) Critérios de inclusão

- Ambos os gêneros
- Preencher critérios clínicos da OMS para hanseníase
- Exame histopatológico confirmando o diagnóstico de hanseníase e compatível com as formas polares de hanseníase (MHT e MHL)
- Consentimento informado e concordância assinada para avaliação clínica, laboratorial e realização da biópsia cutânea.

b) Critérios de exclusão

- Outras doenças infecciosas, neoplasias ou doença auto-imune com comprometimento sistêmico.
- Pacientes que não apresentavam diagnóstico histopatológico bem definido das formas polares da hanseníase (MHT e MHL)

- Pacientes em tratamento para hanseníase, esquema poliquimioterápico padrão da OMS, há mais de 15 dias.

3.3. Métodos

Avaliação Clínica

Após a ciência e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo I), O paciente foi submetido à anamnese, exame físico com especial enfoque ao exame dermatológico e, neurológico, com atenção a palpação dos nervos periféricos (anexo II).

Os dados clínicos e laboratoriais referentes aos doentes foram anotados em fichas que continham informações sobre: o tempo de evolução da doença, tempo de diagnóstico, número de lesões, número de troncos nervosos acometidos, classificação operacional (OMS), patologias associadas, início do tratamento com poliquimioterapia, tipo de tratamento e uso de outras medicações (anexo III). Não foram realizados teste de Mitsuda e Baciloscopia pela indisponibilidade dos mesmos no hospital onde a pesquisa foi realizada. A baciloscopia foi realizada apenas no fragmento histopatológico.

Pacientes foram encaminhados para os serviços referenciados para iniciar tratamento.

Exame dermatológico e palpação de nervos do paciente

Foi realizada anamnese com ênfase no número de lesões cutâneas, alteração de sensibilidade, dor tipo neurite, tempo de início dos sintomas, tempo de diagnóstico de doença, se submetido a tratamento prévio para hanseníase, se iniciado tratamento para hanseníase, se apresentou episódios reacionais, se estava em tratamento de reações, se apresentava outras patologias associadas e se fazia uso de medicações (anexo II).

Foi examinada toda a superfície corpórea de cada paciente, para pesquisar o número de lesões. E realizada palpação bilateral no trajeto dos seguintes nervos periféricos: ulnar, mediano, fibular comum e tibial posterior. Foram avaliados em relação à espessura, simetria, forma, consistência, presença de nódulos e dor

espontânea ou a palpação (Lehman et al., 1997). Todos os dados foram registrados no protocolo clínico (anexo II)

Biópsia de pele

O paciente foi submetido à biópsia de pele, no ambulatório de pequena cirurgia do Hospital Escola Dr. José Carneiro em data pré-determinada, no local de umas das lesões de pele. Realizada assepsia no local com povidine®, colocado campo estéril, realizou-se anestesia local, subcutânea, com xylocaína® a 2%. Minutos após realizou-se a biópsia com punch número quatro da Richter®. Suturou-se o local da incisão com fio mononylon 4.0 e realizou-se curativo da lesão.

O fragmento de pele obtido do paciente foi colocado em frasco contendo formol 10%, posteriormente submetido à desidratação com álcool etílico e a diafanização em banhos de xilol; em seguida se procedeu a inclusão em blocos de parafina. Foram realizados cortes de 4 a 5 micrômetros de espessura, corados por: hematoxilina-eosina e pelo Faraco, para pesquisa de bacilos no fragmento.

A análise das lâminas de biópsia cutâneas foi realizada pelo Dr. Raul Negrão Fleury Chefe do Departamento de Anatomia Patológica do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, São Paulo.

A análise histológica foi realizada com microscópio ótico e baseada nos Critérios de Classificação de acordo com a Imunidade de Ridley e Jopling (Ridley, Jopling, 1966) e na Rotina dos Laboratórios de Anatomia Patológica (Fleury, 2005; Fleury, 2005).

Definição dos grupos por critérios clínico-histopatológico

Os pacientes com hanseníase foram classificados em dois grupos:

Grupo 1 (MHT) – Pacientes que apresentavam cinco ou menos lesões de pele características de hanseníase e ou apenas um tronco nervoso acometido. O exame histopatológico mostrava presença de focos bem definidos de células epitelióides (granulomas), com ou sem células gigantes de Langhans, envolvidos por uma densa zona de infiltração linfocítica. O granuloma se dispunha em toda a derme, até a localização sub-epitelial. Eventualmente os granulomas atingiam e erosavam a epiderme. Foram encontrados ramos nervosos dentro dos granulomas. A detecção de bacilos álcool ácido resistentes (baciloscopia) foi negativa em cerca de 70% das

biópsias, com isso o diagnóstico histopatológico desta forma dependeu da detecção de granulomas endoneurais.

Grupo 2 (MHL) – Pacientes que apresentavam mais de cinco lesões de pele características de hanseníase e ou mais de um tronco nervoso acometido. O exame histopatológico apresentava áreas de infiltração difusa, com granulomas compostos por macrófagos volumosos, com inúmeros bacilos em seu interior e acúmulo de gordura nos seus fagossomos e; escassos linfócitos. Os granulomas confluíam principalmente na derme superficial, respeitando estreita faixa no derme sub-epitelial (faixa de Una), e a epiderme era atrófica. Os nervos, apesar de penetrados por bacilos e macrófagos, eram relativamente bem conservados e detectáveis. Bacilos álcool ácido resistentes foram encontrados em grande número.

Avaliação laboratorial – Exame ICAM-1

A coleta de sangue foi realizada na mesma data da coleta da biópsia, no Laboratório Central de Análises da UNCISAL. Após assepsia no local com algodão embebido em álcool iodado, foi realizada a punção simples de 25ml de sangue por agulha vacutainer® “Becton Dickinson” (BD) (USA) 25x7 em veia periférica de um dos membros superiores.

Material usado para cada punção:

- Agulha vacutainer (BD 25x7)
- 1 tubo seco, sem anti-coagulante, de 10 ml
- 3 tubos de 5 ml com EDTA (BD)
- Álcool a 70% (Esoflone) para limpeza no local a ser puncionado
- Algodão
- 1 par de luvas de látex para procedimento

Técnica:

Tubo seco: 10 ml de sangue, em repouso por 30 minutos, centrifugado por 10 minutos em rotação de 2500 RPM, aliquotado em 3 ml de soro, divididos em ependorf de 1ml. Congelado, rapidamente, “*flash freezer*” em nitrogênio líquido e mantido em freezer a menos 70°.C.

Tubo com EDTA: 5 ml de sangue, imediatamente centrifugado por 4 minutos em rotação de 2500 RPM aliqotado em 3ml de soro, divididos em ependorf de 1ml. Congelado, rapidamente, “*flash freezer*” em nitrogênio líquido e mantido em freezer a menos 70°.C.

Análise da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1)

A medida foi realizada empregando o kit: ***sICAM-1 R&D Systems, Inc.:***

Lote: 241521

Validade: maio de 2007

Valores de referência: 115 a 306 ng/mL

Sensibilidade: 5,0 ng/mL

Linearidade: 5-90 ng/mL

Controle: Range de bula: 196 a 290 ng/ml. Resultado no ensaio: 246,6 ng/ml

De acordo com o fabricante este ensaio usa a técnica de imunoenensaio enzimático quantitativo por “sandwich”, ELISA.

Princípio do ensaio: Em uma placa com poços previamente cobertos com um anticorpo monoclonal específico para a molécula solúvel da adesão intercelular (ICAM-1), amostra controle e conjugado, um anti-ICAM-1 recombinante humano marcado com peroxidase (HRP - Conjugado) foram pipetados para dentro dos poços e qualquer ICAM-1 presente ficou entre o anticorpo imobilizado e a enzima ligada ao anticorpo monoclonal específico para o ICAM-1, por isso dá-se o nome da técnica em “sandwich”. Seguiu-se com uma lavagem para remover qualquer outra substância e ou anticorpos reagentes com a enzima. Após a lavagem foi adicionado um substrato (solução tetrametilbenzidina-TMB) nos poços desenvolvendo uma coloração cuja intensidade foi proporcional a quantidade de ICAM-1 presente. O processo foi interrompido por solução bloqueadora e avaliado espectrofotometricamente através da medição e comparação da intensidade da cor desenvolvida nos poços dos pacientes com a cor nos poços controles. Para determinação quantitativa da concentração de ICAM-1, os valores obtidos para cada amostra foram estimados por interpolação em curva construída com padrões conhecidos. Para os pacientes e controle, a concentração de ICAM-1 determinada pela curva modelo foi multiplicada pelo fator de diluição (x20).

Método da análise estatística

Foi realizada análise descritiva de todas as variáveis do estudo. A análise descritiva das variáveis em estudo envolveu o cálculo de médias e desvio padrões (para variáveis quantitativas), distribuição de frequência simples e conjunta (para variáveis qualitativas).

Para avaliar se os grupos eram comparáveis quanto ao sexo e à idade e se a média da idade era a mesma nos três grupos de pacientes, foi utilizado um modelo de Análise de Variância (ANOVA) com um fator fixo, grupo, com três níveis (controle, MHT e MHL).

Para verificar se a proporção de homens e mulheres era a mesma nos três grupos, foi realizado o teste Qui-quadrado. Uma vez o teste Qui-quadrado foi significativo, ou seja, a proporção de homens e mulheres não foi à mesma nos três grupos, houve a necessidade de comparar a concentração de ICAM nos três grupos, controlando para a variável gênero. Assim, foi ajustado um modelo de Análise de Variância com dois fatores fixos, grupo (com três níveis: controle, MHT e MHL) e gênero (com dois níveis: masculino e feminino), tendo como variável resposta a concentração de ICAM, com o objetivo de verificar a existência dos seguintes efeitos:

- O efeito de interação entre os fatores grupo e sexo, isto é, se as diferenças entre as médias de ICAM nos três grupos dependiam do sexo e, analogamente, se as diferenças nas médias de ICAM entre homens e mulheres dependiam do grupo;
- O efeito de grupo, isto é, se havia alguma diferença entre as médias de ICAM nos três grupos;
- O efeito de sexo isto é, se havia alguma diferença entre as médias de ICAM de homens e mulheres;

Entretanto, uma vez que não foi identificado efeito de interação entre os fatores grupo e sexo, bem como nenhum efeito de sexo, foi reduzido o modelo a uma Análise de Variância com um fator fixo, grupo, com três níveis (Controle, MHT e MHL). Este modelo estatístico supõe que a distribuição dos dados é normal em cada grupo, e que a variância é a mesma nos três grupos. Para verificar tais suposições, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov e o teste de homogeneidade de variâncias, respectivamente. Quando o teste de ANOVA foi significativo, mas essas suposições não estavam satisfeitas, buscou-se alguma transformação dos dados (como o

logarítmo, a raiz quadrada, etc.), que possibilitasse normalizar a distribuição e estabilizar a variância.

Quando o modelo de ANOVA indicou que a média não era a mesma nos três grupos, aplicou-se o procedimento de comparações múltiplas de Tukey para identificar quais grupos eram responsáveis por essas diferenças, utilizando um nível de significância global igual a 0,05.

A análise estatística foi realizada com o auxílio do software R versão 2.5.1 (R Development Core Team, 2007). Os gráficos e tabelas foram construídos no EXCEL.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Foram selecionados 28 pacientes, que preencheram os critérios de inclusão e concordaram em participar deste estudo. As exclusões ocorreram quando os pacientes não apresentaram exame histopatológico bem definido de forma polar da hanseníase, quando houve presença de doença infecciosa, neoplasia ou doença auto-imune com comprometimento sistêmico ou quando os pacientes tivessem iniciado tratamento específico para hanseníase há mais de 15 dias.

No grupo controle, foram selecionados 24 indivíduos saudáveis, que não apresentavam lesões compatíveis com hanseníase e, não possuíam, na ocasião do estudo, doença crônica.

4.1 Análise Descritiva

Características gerais da amostra

No grupo controle foram selecionados 24 indivíduos, 21 (87,5%) do gênero feminino e 3 (12,5%) do gênero masculino. A idade variou de 30 a 68 anos. A idade média de 48,63 anos (tabela 1).

O grupo de pacientes selecionados com hanseníase foi constituído por 16 pacientes do gênero feminino (57,15%) e 12 do gênero masculino (42,85%). A idade variou de 10 a 71 anos, com média de 45,9 anos (tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas da amostra

Variável	Descrição	Controle	Hanseníase
Gênero	Feminino	21 (87,5%)	16 (57,15%)
	Masculino	03 (12,5%)	12 (42,85%)
Idade	mínima	30	10
	máxima	68	71
	média \pm DP	48,63 \pm 9,36	45,89 \pm 17,32

Os pacientes com hanseníase foram classificados em 2 grupos:

Grupo 1: Doentes com MHT (paucibacilar), constituído por 12 pacientes, sendo 10 do gênero feminino (83,3%) e 2 do masculino (16,7%), com idade mínima foi de 22 anos e a máxima de 71 anos, e a idade média de 45 anos (tabela 2).

Grupo 2: Doentes com MHL (multibacilar), constituído por 16 pacientes, sendo 6 feminino (37,5%) e 10 masculino (62,5%). A idade mínima apresentada era de 10 anos e a máxima de 69 anos com média de idade de 46,5 anos (tabela 2).

Tabela 2. Medida descritiva do gênero por grupo

Grupo	Gênero feminino	Gênero masculino
1 (MHT)	10 (83,3%)	02 (16,7%)
2 (MHL)	06 (37,5%)	10 (62,5%)

O grupo de pacientes com hanseníase foi classificado em 4 grupos por faixa etária. A tabela 3 mostra esta distribuição.

Tabela 3. Distribuição por faixa etária

Faixa etária (anos)	N (%)
< 19	02 (7,14%)
20 a 39	07 (25%)
40 a 59	13 (46,42%)
>60 anos	06 (21,42%)

O tempo de evolução da doença que os pacientes referiam variou de 1 a 48 meses, com média de evolução de 11,10 meses. O tempo de diagnóstico destes pacientes após chegarem ao sistema de saúde variou de 1 a 8 meses, com média de 1 mês e meio (45 dias). A tabela 4 apresenta o tempo de diagnóstico da doença.

Tabela 4. Tempo de diagnóstico da doença.

Tempo diagnóstico (meses)	N (%)
< ou = 1	24 (85,7%)
> 1	04 (14,3%)

Nove pacientes deste grupo (32,1%) haviam iniciado tratamento específico (poliquimioterapia) para hanseníase (tabela 5).

Tabela 5. Porcentagem de pacientes em tratamento.

Tratamento específico	N (%)
Sim	09 (32,1%)
Não	19 (67,8%)

A tabela 6 apresenta o tempo de início de tratamento que variou de 2 a 15 dias, com média de 2,7 dias. O grupo de pacientes submetidos a tratamento foi classificado de acordo com os dias de tratamento. O tipo de tratamento instituído foi de acordo com a sua classificação operacional com o Esquema Poliquimioterápico Padrão da OMS.

Tabela 6. Tempo tratamento específico.

Tempo de tratamento (dias)	Número de pacientes
Até 5 dias	03
De 6 a 9 dias	02
De 10 a 15 dia	04

Do grupo dos 28 pacientes com hanseníase 8 (28,6%) apresentavam outras patologias (tabela 7).

Tabela 7. Pacientes portadores de outras patologias.

Outras patologias	N (%)
sim	08 (28,6%)
não	20 (71,4%)

A tabela 8 apresenta a distribuição dos pacientes por patologia: 5 apresentavam hipertensão arterial sistêmica, 2 apresentava diabetes mellitus e 1 apresentava hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus (tabela 8). Deste grupo os 8 (25,6%) pacientes faziam uso de outras medicações relacionadas a patologias associadas, as medicações usadas eram antihipertensivos e medicação oral para tratamento do diabetes.

Tabela 8. Tipo de patologia.

Tipo de patologia	Número de pacientes
HAS*	05
DM**	02
HAS + DM	01

* hipertensão arterial sistêmica

** diabetes mellitus

Nenhum dos 28 pacientes do grupo haviam se submetido a tratamento prévio para hanseníase ou apresentavam sinais ou história de reação hansênica ou neurite até o momento da avaliação.

Análise histológica

A tabela 9 apresenta o resultado do exame histopatológico dos pacientes estudados.

Tabela 9. Resultado do exame histopatológico (N=28)

Grupo clínico	N (%)
MHT	12 (42,85%)
MHL	16 (57,15%)

A tabela 10 apresenta o resultado do índice baciloscópico dos 28 pacientes do estudo.

Tabela 10. Resultado do Índice Baciloscópico (IB) (N=28)

IB	N (%)
0	10 (35,7%)
1+/6	02 (7,1%)
2+/6 e 3+/6	0 (0%)
4+/6	01 (3,5%)
5+/6	06 (21,4%)
6+/6	09 (32,1%)

4.2. Análise comparativa

Análise comparativa: gênero e idade

Verificou-se se os três grupos eram comparáveis quanto à idade e ao gênero.

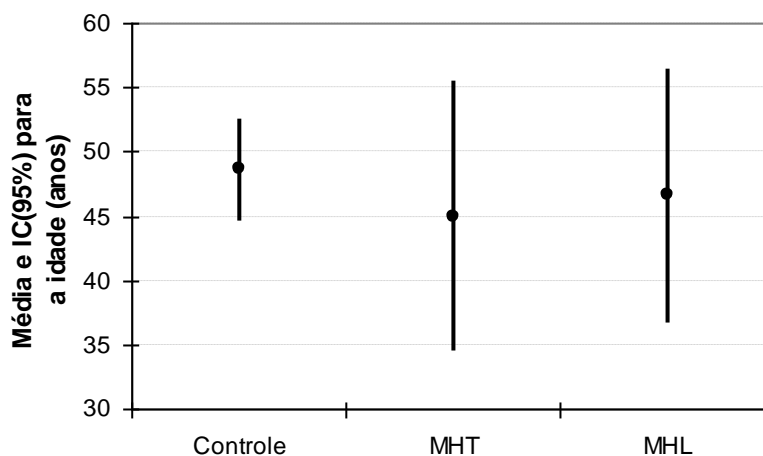
A Tabela 11 apresenta medidas descritivas para a idade em cada grupo e o nível descritivo do modelo de ANOVA.

Tabela 11. Medidas descritivas para a idade em cada grupo

Idade	Controle	MHT	MHL	Nível descritivo
Média	48,6	45,0	46,6	0,761
Mediana	48,0	46,0	51,0	
Desvio-padrão	9,4	16,4	18,5	
Mínimo	30	22	10	
Máximo	68	71	69	
N	24	12	16	

A Figura 1 apresenta a média e o respectivo intervalo de confiança (com coeficiente de confiança 95%) para a idade nos três grupos de pacientes.

Figura 1. Média e intervalo de confiança para a idade em cada grupo.



A Tabela 12 mostra o número e a porcentagem de pacientes segundo gênero e grupo.

Tabela 12. Distribuição por gênero dos grupos estudados.

	Controle	MHT	MHL	Total
Gênero feminino	21 (87,5%)*	10 (83,3%)*	06 (37,5%)	37 (71,2%)
Gênero masculino	03 (12,5%)	02 (16,7%)	10 (62,5%)	15 (28,8%)
Total	24 (100%)	24 (100%)	16 (100%)	52 (100%)

*p=0,02

Analise comparativa: ICAM-1

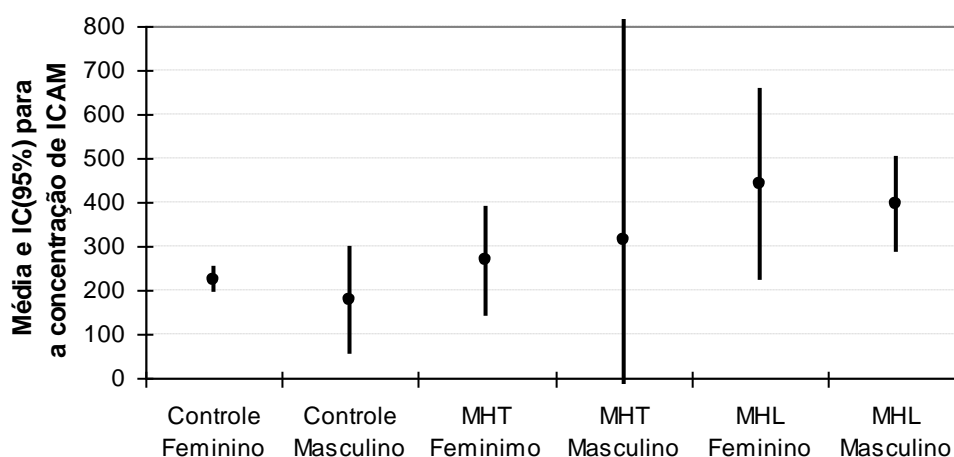
A tabela 13 apresenta a média e o desvio padrão da concentração de ICAM em cada grupo, segundo o gênero.

Tabela 13. Concentração de ICAM em cada grupo, segundo o gênero.

	Feminino	Masculino	Total
Controle	224,1 (64,94)	177,0 (48,92)	218,2 (64,3)
MHT	266,8 (176,40)	312,0 (265,87)	274,3 (179,4)
MHL	441,0 (207,92)	397,5 (152,25)	413,8 (169,7)

A Figura 2 mostra a média e o respectivo intervalo de confiança (com coeficiente de confiança 95%) para a concentração de ICAM nos três grupos de pacientes, segundo o gênero. Nota-se que o intervalo de confiança para a concentração de ICAM em homens no grupo MHT vai além dos limites representados na figura, relacionado ao pequeno número de pacientes. Entretanto, os limites foram mantidos para possibilitar uma boa visualização das médias e intervalos dos outros grupos.

Figura 2. Concentração de ICAM em cada grupo, segundo o gênero.



A Tabela 14 apresenta medidas descritivas para a concentração de ICAM em cada grupo, o nível descritivo do modelo de ANOVA.

Tabela 14. Medidas descritivas para a concentração de ICAM em cada grupo.

ICAM-1	Controle	MHT	MHL	Nível descritivo
Média	218,2	274,3	413,8	<0.001
Mediana	211,4	222,5	362,0	
Desvio-padrão	64,3	179,4	169,7	
Mínimo	113,6	124,0	204,0	
Máximo	358,0	744,0	809,0	
N	24	12	16	

*p< 0.001

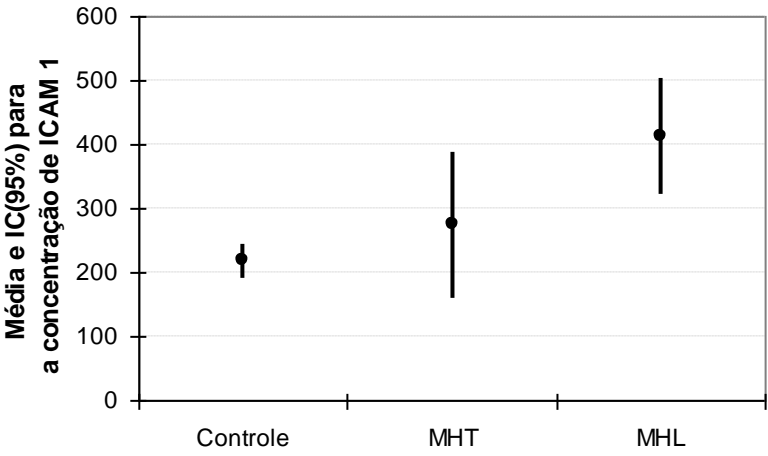
A Tabela 15 apresenta os resultados do procedimento de comparações múltiplas de Tukey nos grupos estudados.

Tabela 15. Comparação da concentração de ICAM-1 nos grupos.

ICAM-1	Comparações múltiplas (Tukey)	Diferenças encontradas
	Controle x MHT	Não
	Controle x MHL	Sim
	MHT x MHL	Sim

A Figura 3 apresenta a média e o intervalo de confiança (com coeficiente de confiança 95%) para a concentração de ICAM nos três grupos de pacientes.

Figura 3. Concentração de ICAM em cada grupo.



DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A hanseníase ainda é a causa mais comum de neuropatia inflamatória no mundo, podendo causar incapacidade física permanente, por isso ainda constitui grave problema de saúde pública no Brasil (Ministério da Saúde, 2005).

A Índia e o Brasil encontram-se classificados entre os países de maior prevalência da doença, outros países como Myanmar, Indonésia, Nepal, Madagascar, Etiópia, Moçambique, República Democrática do Congo, Tanzânia e Guiné, situados geograficamente no cinturão tropical, apresentam elevados coeficientes da doença.

O Brasil é o único país da América Latina onde a doença não foi eliminada, congregando mais de 90% dos casos de hanseníase do continente americano, com prevalência de 1,48 por 10.000 habitantes, com mais de 35.000 casos novos no ano de 2005, sendo o único país da região considerado endêmico. Atualmente, a endemia hanseníase, apresenta-se no limiar de sua eliminação como problema de saúde pública mundial, dos 122 países considerados endêmicos na década de 80, apenas 24 permanecem endêmicos.

O diagnóstico da hanseníase é determinado por características clínicas e quando necessário confirmado por exames como: baciloscopia e biópsia cutânea. De acordo com a imunidade celular do hospedeiro a doença vai se polarizar nas formas MHT e MHL, ou na forma intermediária, borderline. A classificação nas diferentes formas fundamenta-se nos achados clínicos sendo complementado pela baciloscopia, teste de Mitsuda e biópsia de pele (Opromolla, 2000).

Em nosso estudo foram medidos e comparados os valores da molécula solúvel ICAM-1 em pacientes com diagnóstico de hanseníase determinando sua relação com as formas da doença (MHT e MHL). Neste estudo os pacientes foram sistematicamente conduzidos e examinados pelo investigador.

A amostragem foi não probabilística, estabelecida pela disponibilidade de pacientes atendidos pelo observador tendo em vista o período do estudo.

Foram excluídos do estudo pacientes portadores de outra doença infecciosa, neoplasia ou doenças auto-imune com comprometimento sistêmico, pois alguns trabalhos mostram que há aumento dos valores de ICAM-1 nestas patologias (Gearing, Newman, 1993; Jander et al., 1993; Zohrens et al., 1993; Shijubo et al., 1994; Sfikakis et al., 1994; Nordoy et al., 1996; Labarrere 1997). Pacientes que não apresentavam diagnóstico histopatológico bem definido das formas polares da

hanseníase (MHT e MHL) não foram incluídos no estudo, pois estas são formas intermediárias da doença, poderiam dificultar a avaliação dos resultados da ICAM-1.

5.1. Análise Descritiva

A amostra analisada de pacientes com hanseníase foi constituída de 28 pacientes, com predomínio do gênero feminino (57,17%), dado este que difere da maioria dos estudos, pois na maior parte do mundo os homens são mais acometidos pela doença que as mulheres, sendo considerado geralmente o fator de risco maior de exposição (Hasting 1994, Opromolla 2000). Sendo concordante com vários estudos recentes no Brasil que mostraram um maior coeficiente de detecção de casos novos no gênero feminino (Lana et al., 2003; Figueiredo, Silva 2003; Campos et al., 2005). O fato da taxa de detecção ter aumentado nas mulheres pode ser explicado pela maior mobilidade social das mulheres, que estão participando do mercado de trabalho numa proporção cada vez maior e, em virtude de políticas de saúde que priorizam a assistência materno-infantil, fato este que aumenta o acesso das mulheres as unidades de saúde (Lana et al., 2003).

Quando se avalia o gênero nos grupos clínico deste estudo observa-se uma predominância do gênero feminino (87,5%) nos pacientes com MHT e masculino (83,3%) nos pacientes MHL, dados estes semelhantes a outros autores, que demonstraram em séries com maior número de pacientes o predomínio do gênero masculino em portadores de hanseníase na forma lepromatosa (Hasting, 1994; Opromolla 2000; Lana et al., 2003). Para alguns autores, como Le Grand, o gênero feminino apresenta tendência maior a desenvolver formas clínicas paucibacilares, devido à resposta imune mais efetiva contra a infecção por *M. leprae* (Le Grand, 1997).

Em nosso estudo, a idade média foi de $45,9 \pm 17,3$ anos, com variação de faixa etária de 10 a 71 anos, havendo predominância entre 40 e 59 anos (46,42%). Dados estes semelhantes aos relatados na literatura (Hasting 1994; Lastória et al., 2003; Campos et al., 2005).

O tempo de evolução da doença variou de 1 a 48 meses, com média de evolução de 11,10 meses. Esses dados demonstram que os pacientes com hanseníase demoram a procurar serviço médico, retardando seu diagnóstico.

O tempo de diagnóstico destes pacientes após chegarem ao sistema de saúde variou de 1 a 8 meses, com média de 1 mês e meio (45 dias). Sendo que 24 pacientes (85,7%) tiveram seu diagnóstico realizado com 30 dias ou menos, tempo inferior ao relatado na literatura, que demonstram percentuais variando de 34,8 a 44,82% com diagnóstico realizado em tempo inferior a um ano (Kaneko et al, 1990.; Lana et al., 2000). O resultado do tempo de diagnóstico no nosso estudo, provavelmente, foi menor por estes pacientes terem sido diagnosticados em centros de referência de hanseníase, que contam com profissionais treinados para o diagnóstico precoce desta doença.

Dos 28 pacientes estudados, nove (32,1%) haviam iniciado tratamento específico, poliquimioterapia padrão da OMS para hanseníase. O início do tempo de tratamento variou de 2 a 15 dias, com média de 2,7 dias. Foram excluídos pacientes em tratamento há mais de 15 dias, pois Rieckmann demonstrou em seu estudo que com um mês de tratamento há queda nos níveis de ICAM-1 no soro de pacientes com hanseníase lepromatosa (Rieckmann et al., 1996).

Dos 28 pacientes, do grupo estudado, nenhum apresentava recidiva da doença e não apresentavam sinais ou história de reação hansênica ou neurite até o momento da avaliação. Este fator foi considerado, pois se ocorresse, poderia alterar o resultado da avaliação da ICAM-1, já que determinaria quadro inflamatório associado (Rieckmann et al., 1996).

Do grupo dos 28 pacientes com hanseníase 8 (25,6%) apresentavam outras patologias, sendo que destes 6 apresentavam hipertensão arterial sistêmica, 1 apresentava diabetes mellitus e 1 apresentava hipertensão arterial sistêmica associada a diabetes mellitus. Estes 8 (25,6%) pacientes faziam uso de outras medicações relacionadas a patologias associadas, as medicações usadas eram antihipertensivos e medicação oral para tratamento do diabetes. Todos os pacientes estavam bem controlados de suas comorbidades no momento da avaliação do valor da ICAM-1, dados este que asseguram nossos resultados.

Em nossa casuística, a análise dos parâmetros histológicos dos 28 pacientes revelou em 12 (42,85%) histologia compatível com MHT e 16 (57,15%) com MHL. O resultado da baciloscopia no tecido foi compatível com estes dados, pois 12 (42,85%) pacientes apresentavam índice baciloscópico de 0 a 1+/6, índices encontrados em pacientes paucibacilares, como os MHT e, 16 (57,15%) apresentavam índice baciloscópico de 4 a 6+/6, índices estes encontrados em pacientes multibacilares,

como os MHL. Destes 16 pacientes 9 apresentavam índice baciloscópico 6+/6, achado este encontrado em pacientes MHL.

5.2. Análise Comparativa

Foi avaliado, inicialmente, se os grupos eram comparáveis quanto à idade e ao gênero. Para verificar se a média da idade era a mesma nos três grupos de pacientes, foi utilizado um modelo de Análise de Variância (ANOVA) com um fator fixo, grupo, com três níveis (controle, MHT e MHL) (tabela 11 e figura 1). Não foi detectada diferença significativa na média de idade entre os três grupos de pacientes ($p=0,761$).

Para avaliar se a proporção de homens e mulheres era a mesma nos três grupos, foi realizado o teste Qui-quadrado que foi significativo ($p=0,02$), ou seja, a proporção de homens e mulheres não foi à mesma nos três grupos, os grupos controle e MHT apresentaram maior frequência de mulheres do que homens e, no grupo MHL ocorreu o contrário, houve mais homens do que mulheres. Este dado era esperado, pois na literatura a incidência de MHT é maior em mulheres e de MHL mais frequente em homens (Hasting, 1994; Le Grand, 1997, Opromolla 2000; Lana et al., 2003). Por isso, foi necessário comparar a concentração de ICAM nos três grupos, controlando para a variável gênero (tabela 12).

Desta forma, foi ajustado um modelo de Análise de Variância (ANOVA) com dois fatores fixos grupo (com três níveis: controle, MHT e MHL) e o gênero (com dois níveis: masculino e feminino), tendo como variável resposta a concentração de ICAM, com o objetivo de verificar a existência dos seguintes efeitos: se as diferenças entre as médias de ICAM nos três grupos dependiam do sexo ou; se havia alguma diferença entre as médias de ICAM nos três grupos; se havia alguma diferença entre as médias de ICAM de homens e mulheres (tabela 13 e figura 2).

Entretanto, não foi identificado efeito de interação entre os fatores grupo e gênero, bem como nenhum efeito de gênero. Isto é, não houve diferenças entre os grupos. Nossos resultados permitem afirmar que:

- Não houve efeito de interação entre sexo e grupo ($p=0,752$), ou seja, as diferenças entre as concentrações de ICAM nos três grupos são as mesmas para homens e mulheres. Da mesma forma, a diferença na concentração de ICAM entre homens e mulheres é a mesma nos três grupos de pacientes

- Não existe efeito de sexo, ou seja, a concentração média de ICAM é a mesma em homens e mulheres ($p=0,768$)
- Existe efeito de grupo, ou seja, a concentração de ICAM não é a mesma nos três grupos de pacientes ($p<0,001$).

Com estes achados, concluiu-se que nem a concentração de ICAM, nem a relação entre a concentração de ICAM e o grupo dependem do gênero dos pacientes. Assim, prosseguiu-se a análise ajustando os um modelo de ANOVA com apenas um fator fixo (grupo) com três níveis (controle, MHT e MHL) (tabela 14).

Segundo o modelo de ANOVA, a concentração média de ICAM não foi à mesma nos três grupos de pacientes ($p<0,001$). Através do procedimento de comparações múltiplas de Tukey, concluiu-se que a média no grupo MHL é maior do que nos outros dois grupos ($p<0,05$), entretanto, não foi detectada diferença entre as médias dos grupos controle e MHT ($p>0,05$) (tabela 15).

Nos processos inflamatórios, ocorre produção de citocinas que determinam ativação das células endoteliais, com expressão de moléculas de adesão específicas para os leucócitos (Marikovsky et al., 2003, Singer et al.,1989). Ocorrendo ligação entre os leucócitos e estas moléculas de adesão, permitindo a migração dos leucócitos para os tecidos inflamados (Goldsby et al., 2002). Essa interação célula-célula mediada pelas moléculas de adesão é necessária para coordenar a resposta imune. Formas solúveis destas proteínas refletem inflamação celular subjacente e são detectáveis na circulação (Van de Stolp, Van der Saag, 1996).

Estudos histopatológicos demonstraram aumento da expressão de ICAM-1 em queratinócitos concomitante a citocinas do padrão TH1 (TNF- α e IFN- γ) em lesões de pele de pacientes com forte resposta imune celular contra *M. leprae*, que é encontrado em lesões tuberculóides e, raramente encontrado em lesões lepromatosas (Sullivan et. al, 1991; Moncada et. al, 1993).

Rieckmann e colaboradores demonstraram em seu estudo altos títulos de ICAM-1 solúvel no soro de pacientes com MHL, quando comparado aos pacientes com MHT. Sugerindo que este marcador poderia ter alto valor preditivo na classificação da forma MHL de pacientes com hanseníase.

Os estudos de Becker e Roep mostraram que moléculas de adesão solúveis, que retém atividades funcionais, podem bloquear interações celulares e diminuir proliferação antígeno-específica (Becker et. al, 1991; Roep et. al, 1994). Rieckmann e

colaboradores demonstraram que altos níveis de sICAM-1 são capazes de bloquear substancialmente o contato celular entre linfócitos e células endoteliais (Rieckmann et. al, 1995). Como a expressão celular de ICAM-1 está diminuída nos sítios das lesões de MHL, mas elevados níveis de sICAM-1 podem ser detectados no soro destes pacientes o aumento da liberação de ICAM-1 dos queratinócitos ou de células endoteliais ou, produção em outros compartimentos pode determinar este fenômeno. É provável que moléculas de adesão solúveis presentes na circulação de pacientes lepromatosos são parte de fatores não específicos que silenciam a respostas das células T reativas contra o *M. leprae* neste tipo da doença.

No único estudo semelhante ao nosso, Rieckmann e colaboradores, foram estudados 74 pacientes, sendo 63 (85%) do gênero masculino e 11 (15%) do gênero feminino, com idade média de 42 ± 10 anos. A amostra do nosso trabalho foi menor, pela demanda de novos pacientes com hanseníase no tempo estabelecido para a coleta dos dados. A porcentagem de pacientes de acordo com o gênero também foi diferente, essa diferença pode ser devido ao maior número de pacientes multibacilares e a inclusão de pacientes com quadro de neurite hansênica na amostra do estudo de Rieckmann. Enquanto no nosso estudo 57,15% dos pacientes eram do gênero masculino e 42,85% do gênero feminino, no estudo de Rieckmann houve predomínio do gênero masculino com 85% e 15% do gênero feminino. Não houve possibilidade de comparar estes pacientes quanto ao grupo clínico e gênero com o nosso estudo, pois Rieckmann não classificou os doentes reacionais como tuberculóides (paucibacilares) ou lepromatosos (multibacilares) e, não alocou os pacientes dos grupos (tuberculóides e lepromatosos) por gênero.

A média de idade dos pacientes no nosso estudo foi mais alta $45,9 \pm 17,3$ que a do estudo de Rieckmann que apresentou idade média de 42 ± 10 anos.

A confirmação do diagnóstico e a classificação da doença foram realizadas de modo semelhante nos dois estudos, através da biópsia de pele e classificação de acordo com os critérios de Ridley e Jopling.

No estudo de Rieckmann todas as amostras de sangue foram coletadas antes do início do tratamento. No nosso estudo 9 (32,1%) dos pacientes haviam iniciado tratamento específico com a poliquimioterapia padrão da OMS para hanseníase, com média de início de tratamento de 2,7 dias, isso ocorreu pois estes pacientes foram encaminhados de outras unidades do sistema de saúde, onde o tratamento é instituído no momento do diagnóstico clínico de hanseníase. Foram excluídos

pacientes em tratamento há mais de 15 dias, pois Rieckmann demonstrou em seu estudo que com um mês de tratamento há queda nos níveis de ICAM-1 no soro de pacientes com hanseníase lepromatosa. O tratamento instituído foi semelhante dos dois estudos com a poliquimioterapia padrão da OMS.

Em nossos resultados os níveis de ICAM-1 na hanseníase são semelhantes aos relatados por Rieckmann, que demonstraram que a concentração média de ICAM-1 foi maior no grupo lepromatoso (564 ± 174) do que no grupo tuberculóide (450 ± 92) e no grupo controle (334 ± 57), com $p < 0,05$. Em nossos resultados nos 28 pacientes com hanseníase observamos diferença entre os grupos, sendo a concentração média de ICAM-1 também foi maior no grupo lepromatoso ($413,8 \pm 169,7$) do que no grupo tuberculóide ($274,3 \pm 179,4$) e grupo controle ($218,2 \pm 64,3$).

Esse achado é interessante, pois a elevada concentração de ICAM-1 solúvel no soro dos pacientes lepromatosos pode ser um dos fatores não específicos que silenciam a respostas das células T reativas contra o *M. leprae* neste tipo da doença.

A determinação de ICAM-1 como marcador de ativação endotelial no diagnóstico das formas clínicas na hanseníase merece estudos posteriores, com maior número de pacientes, em protocolos de pesquisa para determinar custo e benefício como marcador complementar no diagnóstico e sua eventual utilização na prática clínica. As pesquisas podem estender-se as formas intermediárias da doença, em quadros reacionais para que se determine o real valor deste marcador nas diversas formas da doença e nos estados reacionais. Outros estudos, como o de Rieckmann, determinando os níveis séricos desta molécula antes e após um mês de tratamento também são importantes para determinar o valor do mesmo como marcador de resposta ao tratamento.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

1. As diferenças da concentração de ICAM-1 nos três grupos (controle, MHT e MHL) são as mesmas para homens e mulheres;
2. A média de concentração de ICAM-1 no grupo MHL é maior que nos outros grupos, entretanto, não foi detectada diferença entre as médias dos grupos controle e MHT.

ANEXO

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Compreendo o objetivo desta pesquisa e concordo em participar de forma voluntária da mesma, entendendo que as informações serão confidenciais, que não haverá identificação nominal e que não sofrerei qualquer tipo de sanção ou prejuízo, caso desista de participar deste estudo.

Declaro ainda que, ao ser convidado a participar desta pesquisa, todos os esclarecimentos foram prestados pelo pesquisador.

Maceió, ____ de _____ de _____.

Voluntário

ANEXO II

PROTOCOLO CLÍNICO

Data: __/__/____

Dados do paciente

Número do protocolo: _____;

Idade: _____(anos completos); Sexo: M , F .

Dados da doença

Diagnosticado: _____(meses) _____(anos),

Classificação operacional: PB , MB .

Número de lesões: < ou = 5 lesões , > 5 lesões .

Troncos acometidos: não , 1 tronco , > 1 tronco .

Grupo clínico: TT , BT , BB , BL , LL .

Teste de Mitsuda: _____mm (leitura_____);

Baciloscopia:_____;

Biópsia: _____, _____;

Tratamento prévio: sim , não .

Em tratamento: PQT-PB , PQT-MB , corticóide , TH .

Outros (especificar) _____; Duração_____

Patologias associadas:_____

Tempo de início dos sintomas:_____

Número de co-habitantes:_____, examinados_____

ANEXO III

PAC	SEXO	IDADE	T EVOL	T DIAG	LESOES	NN	CLAS	HSTP
1	F	19	24	1	>5	>1	MB	MHL
2	F	29	24	8	>5	>1	MB	MHL
3	F	25	1	<1	>5	1	MB	MHL
4	F	23	12	<1	≤5	N	PB	MHT
5	M	54	5	<1	≤5	N	PB	MHT
6	M	59	2	<1	>5	N	MB	MHL
7	F	35	2	<1	≤5	N	PB	MHT
8	M	57	12	<1	≤5	N	PB	MHT
9	F	68	24	<1	≤5	N	PB	MHT
10	F	47	48	<1	≤5	N	PB	MHT
11	F	43	6	<1	≤5	N	PB	MHT
12	F	71	7	<1	≤5	N	PB	MHT
13	F	45	4	<1	≤5	N	PB	MHT
14	F	55	8	<1	>5	N	MB	MHL
15	M	44	6	<1	>5	N	MB	MHL
16	F	48	18	<1	>5	N	MB	MHL
17	F	50	2	<1	≤5	N	PB	MHT
18	F	44	2	<1	>5	1	MB	MHL
19	M	54	6	<1	>5	>1	MB	MHL
20	M	34	6	3	>5	N	MB	MHL
21	M	66	10	5	>5	1	MB	MHL
22	F	25	12	<1	≤5	N	PB	MHT
23	M	66	6	<1	>5	N	MB	MHL
24	M	69	24	<1	>5	>1	MB	MHL
25	F	22	12	2	≤5	N	PB	MHT
26	M	68	4	1	>5	>1	MB	MHL
27	M	10	6	<1	>5	N	MB	MHL
28	M	55	18	<1	>5	N	MB	MHL

T EVOL = tempo de evolução em meses;

T DIAG = tempo de diagnóstico em meses;

LESOES = número de lesões;

NN = número de troncos nervosos acometidos;

CLAS = classificação operacional de acordo com os critérios da OMS;

HSTP = histopatologia de acordo com os critérios de Ridley-Jopling.

ANEXO III

PAC	SEXO	IDADE	PATOL	INICIO TTO	TEMPO TTO	TIPO TTO	OUTRAS DROGAS	TTO PREVIO
1	F	19	N	N	N	N	N	N
2	F	29	N	S	12	MB	N	N
3	F	25	N	N	N	N	N	N
4	F	23	N	N	2	PB	N	N
5	M	54	S	N	N	N	S	N
6	M	59	N	S	6	MB	N	N
7	F	35	N	N	N	N	N	N
8	M	57	S	N	N	N	S	N
9	F	68	N	N	N	N	N	N
10	F	47	N	N	N	N	N	N
11	F	43	N	N	N	N	N	N
12	F	71	S	N	N	N	S	N
13	F	45	S	N	N	N	S	N
14	F	55	N	N	N	N	N	N
15	M	44	N	S	5	MB	N	N
16	F	48	S	N	N	N	S	N
17	F	50	N	N	N	N	N	N
18	F	44	S	N	N	N	S	N
19	M	54	N	N	N	N	N	N
20	M	34	N	S	8	MB	N	N
21	M	66	S	S	14	MB	S	N
22	F	25	N	N	N	N	N	N
23	M	66	N	N	N	N	N	N
24	M	69	S	S	3	MB	S	N
25	F	22	N	S	15	PB	N	N
26	M	68	N	S	10	MB	N	N
27	M	10	N	N	N	N	N	N
28	M	55	N	N	N	N	N	N

PATOL = outra patologias associadas;

INICIO TTO = se iniciado tratamento com a poliquimioterapia;

TEMPO TTO = há quanto tempo a poliquimioterapia foi iniciada, em dias;

OUTRAS DROGAS = se faz uso de outras medicações além da poliquimioterapia;

TTO PRÉVIO = se já foi submetido a tratamento para hanseníase previamente.

ANEXO IV

Análise Histológica

Pacientes:

1. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 5+/6;
2. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 6+/6;
3. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 6+/6;
4. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia negativa;
5. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia negativa;
6. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 4+/6;
7. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia 1+/6;
8. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia negativa;
9. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia negativa;
10. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia negativa;
11. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia negativa;
12. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia negativa;
13. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia negativa;
14. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 5+/6;
15. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 5+/6;
16. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 6+/6;
17. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia negativa;
18. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 6+/6;
19. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 5+/6;
20. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 6+/6;
21. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 5+/6;
22. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia 1+/6;
23. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 5+/6;
24. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 6+/6;
25. Resultado histológico hanseníase, classificação MHT, baciloscopia negativa;
26. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 6+/6;
27. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 6+/6;
28. Resultado histológico hanseníase, classificação MHL, baciloscopia 6+/6.

PACIENTE	CLASSIFICAÇÃO	HISTOLOGIA	BACILOSCOPIA (+/6+)
1	MB	MHL	5+
2	MB	MHL	6+
3	MB	MHL	6+
4	PB	MHT	N
5	PB	MHT	N
6	MB	MHL	4+
7	PB	MHT	1+
8	PB	MHT	N
9	PB	MHT	N
10	PB	MHT	N
11	PB	MHT	N
12	PB	MHT	N
13	PB	MHT	N
14	MB	MHL	5+
15	MB	MHL	5+
16	MB	MHL	6+
17	PB	MHT	N
18	MB	MHL	6+
19	MB	MHL	5+
20	MB	MHL	6+
21	MB	MHL	5+
22	PB	MHT	1+
23	MB	MHL	5+
24	MB	MHL	6+
25	PB	MHT	N
26	MB	MHL	6+
27	MB	MHL	6+
28	MB	MHL	6+

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA:

1. Brasil. Ministério da Saúde, 2005. Tópicos de Saúde. Hanseníase. Available from: http://portalweb02.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm.
2. Foss NT. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol* 1999; 74(2): 113-9.
3. Hansen GHA. On the etiology of leprosy. *Chirurgical Review* 1875; 55: 459-89.
4. Bechelli LM, Rotberg A. *Compêndio de Leprologia*. São Paulo, Ministério da Educação e Saúde, Departamento Nacional da Saúde. Serviço Nacional de Lepra, 1951.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. *Guia de Controle da Hanseníase 1ª. ed.* Brasília: Fundação Nacional da Saúde; 1993.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. *Guia de Controle da Hanseníase. 2nd ed.* Brasília: Fundação Nacional da Saúde; 1994.
7. Sampaio SAP. *Dermatologia. Primeira Edição.* Artes Médicas Ltda. 1998. p. 453-466.
8. Hasting RC. *Leprosy. Second Edition.* Longman Group UK Limited 1994. p. 29-48.
9. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(3): 373-82.
10. Davey TF, Rees RJW. The nasal discharge in leprosy; clinical and bacteriological aspects. *Lep Rev.* 1974; 45: 121-34.
11. Densikan KV. Viability of *Mycobacterium leprae* outside the human body. *Lep Rev.* 1977; 48: 231-5.
12. Shepard, CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into footpads of mice. *J Exp Med* 1960; 112: 445-54.
13. Kirchheimer WF, Storrs EE. Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus* Linn) as a model for the study of leprosy 1. Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo. *Int J Lepr.* 1971; 39: 693-702.
14. Walsh GP, Meyers WM, Binford CH, Gerone PJ, Wolf RH, Leininger JR. Leprosy – a zoonosis. *Lep Rev.* 1981; (suppl. I) 52: 77-83.

15. Truman RW, Shannon EJ, Hagstad HV, Hugh-Jones ME, Wolff A, Hasting RC. Evaluation of the origin of *Mycobacterium leprae* infections in the wild armadillo, *Dasypus novemcinctus*. Am J Trop Med Hyg. 1986; 35: 588-93.
16. Opromolla DVA. Noções de Hansenologia. Primeira Edição. Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato" 2000.
17. Lombardi C, Ferreira J. História Natural da Hanseníase. Lombardi C, Ferreira J, Motta CP, Oliveira MLW. Hanseníase, epidemiologia e controle. São Paulo, Imprensa Oficial do Estado: Arquivo do Estado, 1990; (cap 1): 13-20
18. Azulay RD. Dermatologia. Terceira Edição. Guanabara Koogan S.A. 2004. p. 223-232.
19. Rees RJW, McDougall AC. Airborne infection with *Mycobacterium leprae* in mice. J Med Microbiol. 1977; 10: 63-8.
20. Cochrane, RG. A practical textbook of leprosy. Primeira Edição. Oxford University Press, Oxford. 1947
21. Martelli CMT, Stefani MMA, Penna GO, Andrade ALSS. Endemias e epidemias brasileiras, desafios e perspectivas de investigação científica: hanseníase. Rev Bras Epidemiol 2002; 5(3): 273-85.
22. Modlin RL, Rea TH. Leprosy: New insights into an ancient disease. J Am Acad Dermatol 1987; 1(17): 1-13.
23. Bechelli LM, Curban GV. Compêndio de Dermatologia. 6ª. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 1988. p. 132-63.
24. De Vries RRP, Lai A, Fat RFM, Nijenhuis LE, Van Rood JJ. HLA-linked genetic control of host response to *Mycobacterium leprae*. Lancet. 1976; 2:1328.
25. De Vries RRP, Van Eden W, Van Rood JJ. HLA-linked control of the course of *M. leprae* infections. Lep Rev. 1981; 52:109.
26. Van Eden W, De Vries RRP. HLA and leprosy: a re-evaluation. Lep Rev. 1984; 55:89.
27. Ottenhoff THM, De Vries RRP. HLA class II immune response and suppressor genes in leprosy. Int J Lep. 1987; 55: 521.
28. De Vries RRP, Ottenhoff THM, Van Schooten WCA. HLA and mycobacterial disease. Springer Semin Immunopathol. 1988; 10:395-18.
29. De Vries RR. Genetic controls of immunopathology induced by *Mycobacterium leprae*. Am J Trop Hyg 1991; 44: 12-16.

30. Brasil. Ministério da Saúde, Área Técnica de Dermatologia Sanitária. Legislação sobre o Controle da Hanseníase no Brasil – Portarias 816 e 817/GM de 26 de julho de 2000; p. 17-48.
31. Jopling WH, Mc Dougall AC. Manual de Hanseníase. 4ª. ed. São Paulo: Livraria Editora Atheneu, 1991.
32. Kaplan G, Cohn ZA. The immunobiology of leprosy. *Int Rev Exp Pathol.* 1986; 28: 45-78.
33. Bloom BR. Learning from leprosy: a perspective on immunology and the Third World. *J Immunol.* 1986; 135(1): 1-10.
34. Chaturverdi V, Sinha S, Girdhar BK, Katoch K, Bhatia AS, Sengupta U. Association of mycobacterial specific and *Mycobacterium leprae* specific antibody levels with clinical activity in tuberculoid leprosy: a comparative study of three serological enzyme-immunoassays. *Lepr Rev.* 1991; 62: 122-33.
35. Britton WJ. Immunology of leprosy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993; 87: 508-14.
36. Ottenhoff THM. Immunology of leprosy: lessons from and for leprosy. *Int J Lepr.* 1994; 62(1): 108-21.
37. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histologia da Pele.* 7ª. ed. São Paulo. Editora Manole Ltda, 1991.
38. Fleury, RN. Critérios para o emprego de classificação de Ridley e Jopling, na rotina dos laboratórios de anatomia patológica (primeira parte). *Hansen Int.* 2005; 30(2): 201-5.
39. Fleury, RN. Critérios para o emprego de classificação de Ridley e Jopling, na rotina dos laboratórios de anatomia patológica (segunda parte). *Hansen Int.* 2006; 31(1):
40. Godal T, Myklestad B, Samuel DR, Myrvang B. Characterization of the cellular immune defect in lepromatous leprosy. A specific lack of circulation *M. leprae* reactive lymphocytes. *Clin Exp Immunol.* 1971; 9: 821-31.
41. Bloom BR, Mehra V. Immunological unresponsiveness in leprosy. *Immunol Rev.* 1984; 80: 5-28.
42. González-Amaro R, Salazar- González JF, Baranda L, Abud-Mendonza C, Moncada B, García R et al. Evidence of cell-mediated immune contrasuppression in lepromatous leprosy: modulation of putative T contrasuppressor cell – subset. *Clin Exp Immunol.* 1988; 71: 399-404.

43. Foss NT, Pagnano PMG, Bechelli LM, Simões AL. Lymphocyte blastogenesis and lepromin reactivity in leprosy patients and their parents. *Acta Leprol.* 1990; 7:119-28.
44. Rojas-Espinosa O. Active humoral immunity in the absence of cell-mediated immunity in murine leprosy: lastly an explanation. *Int J Lepr.* 1994; 62(1): 143-7.
45. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica – Cadernos de Atenção Básica nº10, Brasília, 2002; p. 53-7.
46. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. *Int J Lepr* 1966; 34: 255-73.
47. Bhargava P, Kuldeep CM, Mathur NK. Recurrent erythema nodosum leprosum precipitated by antileprosy drugs. *Int J Lepr* 1996; 64(4): 458-9.
48. Nery JC, Garcia CC, Wanzeller SHO, Sales AM, Gallo MEN, Viera LMM. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais na Hanseníase em pacientes submetidos a poliquimioterapia. *An Bras Dermatol* 1999; 74(1): 27-33.
49. Lockwood DNL, Sinha HH. Pregnancy and Leprosy: a comprehensive literature review. *Int J Lepr* 1999; 67(1): 6-12.
50. Guerra JG, Penna GO, Castro LCM, Martelli CMT, Stefani MMA. Eritema Nodoso Hansênico: atualização clínica e terapêutica. *An Bras Dermatol* 2002; 77(4): 389-407.
51. Bizuneh E, Van Brakel WH, Declercq E, Feenstra P, Fine P, Ji B et al. Report of the International Leprosy Association Technical Forum, Paris, France. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2002; 70 Suppl 1: 3-38.
52. Mitsuda K. On the value of a skin reaction to suspension of leprosy nodules. *Japan J of Dermatol and Urolol.* 1919, 19: 697-708. *Transation Int J Lepr.* 1953; 21: 347-58.
53. Hayashi F. Mitsuda's skin reaction. *Int J Lepr.* 1933; 1:31-8.
54. Rees RJW. The significance of the lepromin reaction in man. *Progr Allergy.* 1964; 8: 224-58.
55. Rea TH, Leven HE. Current concepts in the immunology of leprosy. *Arch Dermatol.* 1977; 113: 345-52.
56. Dugan E, Modlin RL, Rea TH. Na in situ immunohistological study of Mitsuda reactions. *Int J Lepr.* 1985; 53: 404-9.

57. Ustianowski AP, Lockwood DNJ. Leprosy: current diagnostic and treatment approaches. *Curr Opin Infect Dis.* 2003; 16: 421-7.
58. Zahedi K, Mortensen RF. Macrophage tumoricidal activity induced by C-reactive protein (CRP). *Cancer Res.* 1986; 46: 5077-83.
59. Balou SP, Buniel J, Macintyre SS. Specific binding of human C-reactive protein to human monocytes in vitro. *J Immunol.* 1989; 142: 2078-2113.
60. Foss NT, Oliveira EB, Silva CL. Correlation between TNF production, increase of plasma C-reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to Concanavalin – a during erythema nodosum leprosum. *Inter J Lepr.* 1993; 61(2): 218-26
61. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. Respostas efetoras mediadas por células. In: Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Kuby Imunologia.* 4a ed. Traduzido por Davino SC. Livraria e Editora Revinter Ltda. 2002, p. 371-93.
62. Williams DL; Gillis TP. A study of relatedness of *Mycobacterium leprae* isolates using restriction fragment length polymorphism analysis. *Acta Leprol.* 1989; 7: 226-30.
63. Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35(4): 363-75.
64. Kaplan G, Weinstein DE, Steinman RM, Elvers V, Patarroyo ME, Cohn ZA. An analysis of in vitro T cell responsiveness in lepromatous leprosy. *J Exp Med.* 1985; 159: 917-29.
65. Van Voorhis WC, Kaplan G, Sarno EM, Horwitz MA, Steinman RM, Levis WR et al. The cutaneous infiltrates of leprosy: cellular characteristics and predominant T-cell phenotypes. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1593-7.
66. Modlin RL, Hofman FM, Taylor CR, Rea TH. T lymphocyte subsets in the skin lesion of patients with leprosy. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 8: 182-9.
67. Narayanan RB, Bhutani LK, Sharma AK, Nath I. T cell subsets in leprosy lesions: in situ characterization using monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol.* 1983; 51:421-429.
68. Modlin RL, Mehra V, Wong L, Fujimiya Y, Chang WC, Horwitz DA et al. Suppressor T lymphocytes from lepromatous leprosy skin lesions. *J Immunol.* 1986; 137: 2831-4.

69. Modlin RL, Melancon-Kaplan J, Young SMM, Pirmez C, Kino H, Convit J et al. Learning from lesions: patterns of tissue inflammation in leprosy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85: 1213-17.
70. Sieling PA, Abrams JS, Yamamura M, Salgame P, Bloom BR, Rea TH et al. Immunosuppressive roles for IL-10 e IL-4 in human infection: in vitro modulation of T cell responses in leprosy. *J Immunol*. 1993; 150: 5501-10.
71. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1986; 136: 2348-57.
72. Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, Weinberg K, Rea TH, Bloom BR et al. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science*. 1991; 254: 277-9.
73. Moubasher AEA, Kamel NA, Zedan H, Raheem DEA. Cytokines in leprosy, I. Serum cytokine profile in leprosy. *Int J Dermatol*. 1998; 37(10): 733-40.
74. Modlin RL. Th1-Th2 paradigm: insights from leprosy. *J Invest Dermatol*. 1994; 102(6): 828-32.
75. Godal I. Leprosy immunology – some aspects of the role of the immune system in the pathogenesis of disease. *Lepr Ver* 1984; 55: 407-14.
76. Young DB, Buchanam TM. A serological test for leprosy with a glycolipid specific for *Mycobacterium leprae*. *Science*, 1983; 221: 1057-9.
77. Gelber RH, Futian L, Byrd S, Rajagopalan K, Brennan PJ. Serum antibodies to defined carbohydrate antigens during the course of treated leprosy. *Int J Lepr*, 1989; 57(4): 744-51.
78. Cotron RS. Endothelial Cells. In: Keeley, Harris, Ruddy, Sledger, editors. *Textbook of Reumatology*. 3^a. ed. Philadelphia; 1989; p. 389-415.
79. Carvalho MHC, Fortes ZB, Passaglia RCAT, Nigro D. Funções normais do Endotélio – uma visão geral. *Endotélio doenças vasculares*, 2005; 2: 17-32.
80. Nascimento CA, Patriarca G, Heimann JC. Estrutura orgânica do endotélio vascular. *Endotélio doenças vasculares*, 2005; 1: 1-16.
81. Bagnato A, Spinella F. Emerging role of endothelin-1 in tumor angiogenesis. *Trends Endocrinol Metab*, 2003; 14(1): 44-50.
82. Marikovsky M, Ziv V, Nevo N, Herris CC, Mahler O. Cu/Zn superoxido dismutase plays important role in immune response. *J Immunol*, 2003; 170(6): 2993-3001.

83. Singer KH, Tuck DT, Sampson HA, Hall RP. Epidermal keratinocytes express the adhesion molecule intercellular adhesion molecule-1 in inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol.* 1989; 92: 746-50.
84. Dustin ML, Singer KH, Tuck DT, Springer TA. Adhesion of T lymphoblasts to epidermal keratinocytes is regulated by interferon γ and is mediated by intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1). *J Exp Med.* 1998; 167: 1323-40.
85. McMurray RW. Adhesion molecules in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1996; 25(4): 215-33
86. Staunton DE, Marlin SD, Stratowa C, Dustin ML, Springer TA. Primary structure of ICAM-1 demonstrates interaction between members of the immunoglobulin and integrin supergene families. *Cell.* 1988; 52(6): 925-33;
87. Van de Stolpe A, Van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med.* 1996; 74(1): 13-33.
88. Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). *Cell.* 1987; 51(5): 813-9.
89. Diamond MS, Staunton DE, de Fougères AR, Stacker SA, Garcia-Aguilar J, Hibbs ML, Springer TA. ICAM-1 (CD54): a counter-receptor for Mac-1 (CD11b/CD18). *J Cell Biol.* 1990; 111(6 Pt 2): 3129-39.
90. Duperray A, Languino LR, Plescia J, McDowall A, Hogg N, Craig AG, Berendt AR, Altieri DC. Molecular identification of a novel fibrinogen binding site on the first domain of ICAM-1 regulating leukocyte-endothelium bridging. *J Biol Chem.* 1997; 272(1): 435-41.
91. McCourt PA, Ek B, Forsberg N, Gustafson S. Intercellular adhesion molecule-1 is a cell surface receptor for hyaluronan. *J Biol Chem.* 1994; 269(48): 30081-4.
92. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, Kamarck ME, McClelland A. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell.* 1989; 56(5): 839-47.
93. Ockenhouse CF, Betageri R, Springer TA, Staunton DE. Plasmodium falciparum-infected erythrocytes bind ICAM-1 at a site distinct from LFA-1, Mac-1, and human rhinovirus. *Cell.* 1992 Jan; 68(1): 63-9. Erratum in: *Cell* 1992; 68(5): following 994.
94. Wensch C, Varijanonta S, Loareesuwan S, Graninger W, Pichler R, Wernsdorfer W. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), endothelial

- leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1), and tumor necrosis factor receptor (55 kDa TNF-R) in patients with acute *Plasmodium falciparum* malaria. Clin Immunol Immunopathol. 1994; 71(3): 344-8.
95. Rosenstein Y, Park JK, Hahn WC, Rosen FS, Bierer BE, Burakoff SJ. CD43, a molecule defective in Wiskott-Aldrich syndrome, binds ICAM-1. Nature. 1991; 354(6350): 233-5.
96. Rieckmann P, Scholze G, Weichselbraun I, Ganapati R, Prange HW. Soluble adhesion molecules in sera of patients with leprosy: levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) rapidly decrease during multi-drug therapy. Clin Exp Immunol 1996; 105(1): 65-8.
97. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). J Immunol. 1986; 137(1): 245-54.
98. Budnik A, Trefzer U, Parlow F, Grewe M, Kapp A, Schöpf E, Krutmann J. Human epidermal keratinocytes are a source of soluble ICAM-1 molecules. Exp Dermatol. 1992; 1(1): 27-30.
99. Thonson AW, Satoh S, Nüssler AK, Tamura K, Woo J, Gavaler J, van Thiel DH. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in autoimmune liver disease and evidence for the production of ICAM-1 by cytokine-stimulated human hepatocytes. Clin Exp Immunol. 1994; 95(1): 83-90
100. Azuma M, Nakamura Y, Sano T, Okano Y, Sone S. Adhesion molecule expression on eosinophils in idiopathic eosinophilic pneumonia. Eur Respir J. 1996; 9(12): 2494-500.
101. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. J Immunol. 1991; 147(11): 3788-93.
102. Jander S, Heidenreich F, Stoll G. Serum and CSF levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in inflammatory neurologic diseases. Neurology. 1993; 43(9): 1809-13.
103. Shijubo N, Imai K, Shigehara K, Honda Y, Koba H, Tsujisaki M, Hinoda Y, Yachi A, Ohmichi M, Hiraga Y, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera and bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. Clin Exp Immunol. 1994; 95(1): 156-61.

104. Zöhrens G, Armbrust T, Pirzer U, Meyer zum Büschenfelde KH, Ramadori G. Intercellular adhesion molecule-1 concentration in sera of patients with acute and chronic liver disease: relationship to disease activity and cirrhosis. *Hepatology*. 1993; 18(4): 798-802.
105. Sfrikakis PP, Charalambopoulos D, Vayiopoulos G, Oglesby R, Sfrikakis P, Tsokos GC. Increased levels of intercellular adhesion molecule-1 in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1994; 12(1): 5-9.
106. Nordoy I, Aukrust P, Müller F, Frøland SS. Abnormal levels of circulating adhesion molecules in HIV-1 infection with characteristic alterations in opportunistic infections. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996; 81(1): 16-21.
107. Labarrere CA, Nelson DR, Faulk WP. Endothelial activation and development of coronary artery disease in transplanted human hearts. *JAMA*. 1997; 278(14): 1169-75.
108. Gearing AJH, Newman W. Circulation adhesion molecules in disease. *Immunol Tod*. 1993; 14: 506-12.
109. Sullivan L, Sano S, Pirmez C, Salgame P, Mueller C, Hofman F et al. Expression of adhesion molecules in leprosy lesions. *Infect Immun*. 1991; 59: 4154-60.
110. Moncada B, Torres-Alvarez MB, Gonzalez-Amaro R, Fuentes-Ahumada C, Baranda L, Delgado SP et al. Lack of expression of intercellular adhesion molecule ICAM-1 in lepromatous leprosy Patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1993; 61: 581-5.
111. Becker JC, Dummer R, Hartmann AA. Shedding of ICAM-1 from human melanoma cells induced by IFN-gamma and tumor necrosis factor alpha: functional consequences on cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol*. 1991; 147: 4398-401.
112. Roep B, Heidenthal E, de Vries R, Kolb B, Martin S. Soluble forms of intercellular adhesion molecule-1 in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1994; 343: 1590-3.
113. Rieckmann P, Michel U, Albrecht M, Brück W, Wöckel L, Felgenhauer K. Soluble forms of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) block lymphocyte attachment to cerebral endothelial cells. *J Neuroimmunol*. 1995; 60: 9-15.

114. Lehman LF, Orsini MBP, Fusikawa PL, Lima RC, Gonçalves SD. Avaliação neurológica simplificada. Belo Horizonte: ALM International, 1997.
115. R Development Core Team: R a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2007. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
116. Campos SSL, Ramos Jr AN, Kerr-Pontes LRS, Heukelbach J. Epidemiologia da hanseníase no Município de Sobral, Estado do Ceará – Brasil, no período de 1997 a 2003. *Hansen int* 2005; 30(2): 167-73.
117. Lana FCF, Lanza FM, Velasquez-Melendez G, Branco AC, Teixeira S, Malaquias LCC. Distribuição da hanseníase segundo o sexo no Município de Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil. *Hansen int* 2003; 28(2): 131-7.
118. Figueiredo IA, Silva AAM. Aumento na detecção dos casos novos de hanseníase em São Luís, Maranhão, Brasil, de 1993 a 1998: a endemis está em expansão? *Cad saúde publica* 2003; 19(2): 439-45.
119. Lastória JC, Macharelli CA, Putinatti MSMA. Hanseníase: realidade no seu diagnóstico clínico. *Hansen int* 2003; 28(1): 53-8.
120. Le Grand A. Woman and leprosy: a review. *Lep Rev* 1997; 68: 203-11.
121. Kaneko KA, Zambon VD, Pedrazani ES. Casos novos de Hanseníase na região de São Carlos, SP, 1983-1988. *Hansen Int* 1990, 15(1): 5-15.
122. Lana FC. Situação epidemiológica da hanseníase no município de Belo Horizonte – MG – Período 92/97. *Hansen Int* 2000, 25(2): 121-31.

ABSTRACT

Introduction: Hansen's disease is a systemic infectious disease with chronic evolution, endemic to Brazil. In 2005, there was a coefficient of prevalence of 1,48 cases per 10,000 inhabitants. Between 30 and 50,000 new cases are diagnosed per year, representing a problem for public health because of the permanent physical incapacitation. The disease presents an inflammatory process of complex response and tissue damage involving several cells of the immune system and the inflammatory mediators directly related to the vascular endothelium. **Objectives:** The objective of the present study is to determine the seric levels of the endothelial activation soluble marker ICAM-1 in the polar clinical forms of Hansen's disease, in comparison to a control group. **Methods:** A prospective and transversal study was performed at the dermatology out-patient clinic at the Hospital Escola Dr. José Carneiro – UNICISAL, in the period between August of 2005 and August of 2006. 28 patients were included and classified under tuberculoid (MHT) and lepromatous (MHL) according to the criteria of the World Health Organization and exams based on Ridley-Jopling's criteria. The control group was formed by healthy voluntary donors. An sICAM-1 R&D Systems, Inc. set was used in the laboratory tests, with the ELISA technique. Variance Analysis (ANOVA), Qui-square, Kolmogorov-Smirnov tests, variance homogeneity and Tukey multiple comparisons tests were used the statistical analysis. **Results:** The age of the patients was $45,9 \pm 17,3$ and for the individuals in the control group it was $48,3 \pm 9,3$. There were 16 women (57.17%) and 12 men (42.85%) and in the individuals in the control group 21 were women (87.5%) and 03 were men (12.5%). The concentration of ICAM-1, according to the ANOVA model, was different in the three groups of patients ($p < 0.001$). Through the multiple comparisons Tukey procedure, we concluded that the average in the MHL group was higher than in the other two groups ($p < 0.05$); however, no difference was detected among the averages in the control group and the MHT ($p > 0.05$). **Conclusion:** The ICAM-1 levels were comparatively higher in the MHL group than in the MHT or in the control group. There was no significant difference between the control and the MHT groups.