

HANSENÍASE: INFORMAÇÕES COMO PROFILAXIA – A RELEVÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E CORRETO

Dilvani Oliveira Santos^{1,2}

1. Programa de Pós-graduação em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas (PPGMPA) / Instituto Biomédico, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, Brasil;
2. Programa de Pós-graduação em Ciência e Biotecnologia (PPBI) / Instituto de Biologia; Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMO

A hanseníase é uma patologia cujo agente etiológico é o *M. leprae* e / ou *M. lepromatosis*. Com o diagnóstico precoce, o paciente pode se beneficiar de uma melhor perspectiva de tratamento e cura. Isso evita diversos danos e deficiências físicas. Além disso, ações coordenadas de saúde contribuem para o controle e erradicação dessa patologia milenar. A educação pode reduzir seu estigma, evitando danos à vida privada e profissional dos pacientes com hanseníase e de suas famílias.

Palavras-chave: *Mycobacterium leprae*, Hanseníase e Diagnóstico.

ABSTRACT

Leprosy is a pathology whose etiologic agent is *M. leprae* and/or *M. lepromatosis*. With an early diagnosis, the patient may benefit of a better prospect of treatment and cure. This prevents several damages and physical disabilities. In addition, coordinated health measures contributes to the control and eradication of this millenary pathology. Education may reduce its stigma, preventing harms to private and professional lives of leprosy patients and their families.

Keywords: *Mycobacterium leprae*, Leprosy and Diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

Hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, de evolução lenta, que se manifesta principalmente através de sinais e sintomas dermatoneurológicos: lesões na pele e nos nervos periféricos, principalmente nos olhos, mãos e pés, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae* (SCOLLARD et al. 2006; SANTOS, et al. 2007) e eventualmente, o *M. lepromatosis* (HAN et al. 2008). o homem é reconhecido como única fonte de infecção

(reservatório), embora tenham sido identificados animais naturalmente infectados, tais como chimpanzés, macacos e esquilos vermelhos (MEYERS et al. 1985, VALVERDE et al. 1998; TRUMAN, 2005; SCOLLARD et al., 2006; SUZUKI et al. 2011 and AVANZI et al. 2016). *M. leprae* também está presente em cerca de 15% dos tatus selvagens do sul dos Estados Unidos. Tatus desenvolvem infecção multibacilar e são o único reservatório ambiental verificado de *M. leprae* (WOROBEK, 2009). Mais recentemente, HOCKINGS et al. (2021) relataram lesões hansenianas em duas populações selvagens de chimpanzés ocidentais (*P. troglodytes verus*) no Parque Nacional de Cantanhez (CNP), Guiné-Bissau e no Parque Nacional de Tai (TNP) na Costa do Marfim. Esses autores observaram que tal como acontece com os humanos, os casos paucibacilares em chimpanzés podem estar presentes, mas podem facilmente passar despercebidos. No entanto, todos os chimpanzés sintomáticos apresentaram perda de cabelo e hipopigmentação da pele facial, bem como placas e nódulos que cobriam diferentes áreas do corpo (membros, tronco e genitais), desfiguração facial e mãos ulceradas e deformadas (mão em garra) bem como lesões nos pés, consistentes com a forma multibacilar da doença em humanos (HOCKINGS et al. (2021).

O contágio se faz através de uma pessoa doente, portadora do bacilo de Hansen, não tratada, que o elimina para o meio exterior, contagiando pessoas susceptíveis UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases & World Health Organization (2007); WHO, 2015). Dados mais atualizados fornecidos pela OMS também relatam que, em 2019 (WHO 2019), um total de 202.185 novos casos de hanseníase foram detectados globalmente. Brasil, Índia e Indonésia estão no topo desta lista com mais de 10.000 casos cada, enquanto outros 13 países - Bangladesh, República Democrática do Congo, Etiópia, Madagascar, Moçambique, Mianmar, Nepal, Nigéria, Filipinas, Somália, Sudão do Norte, Sri Lanka e República Unida da Tanzânia - relataram 1.000 a 10.000 casos cada (WHO 2020). Em suma, a hanseníase é uma doença milenar e deformante causada pelo *M. leprae*, que necessita de vigilância contínua, principalmente quando se trata de detecção e tratamento de casos não diagnosticados. Apesar de todo o empenho em sua erradicação, o Brasil continua sendo o segundo país em número de casos no mundo. Aproximadamente, 90% dos casos conhecidos nas Américas e 94% dos casos novos diagnosticados são notificados pelo Brasil (WHO, 2020). A incidência da Hanseníase, assim como Tuberculose, Malária, Doença de Chagas e Leishmaniose, tornou-se um parâmetro para diferenciar as condições sociais entre os países. No entanto, o comportamento de diversas endemias no Brasil e em outros países não pode ser totalmente explicado pelos estágios de desenvolvimento econômico, o que fez com que o

papel dos fatores genéticos ganhasse destaque nas pesquisas científicas junto com a distribuição da doença em aglomerados, famílias ou comunidades com um perfil genético comum. No entanto, agora se sabe que, apesar dos avanços no tratamento e perspectivas para pacientes com hanseníase, desde a introdução da MDT há três décadas, a incidência global da hanseníase permanece alta em países como Índia e Brasil (WHO, 2020).

Hanseníase é causada pelo *M. leprae*, ou bacilo de Hansen, que é um agente intracelular obrigatório, com afinidade por células cutâneas e por células dos nervos periféricos, que se instala no organismo do indivíduo infectado, podendo se multiplicar. A micobactéria infecta macrófagos, células dendríticas, queratinócitos e as células de Schwann que formam a mielina dos nervos periféricos. A destruição da mielina leva à disfunção dos nervos (SANTOS et al., 2001; SCOLLARD et al., 2006; SANTOS e al., 2007; LYRIO et al., 2015).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico-epidemiológico e laboratorial. No entanto, em uma região do país em que a hanseníase é endêmica, quando não se dispõe de recursos laboratoriais, o diagnóstico é clínico (pelos sintomas) (SCOLLARD et al., 2006; LASTÓRIA; ABREU, 2014; WHO, 2018).

Lastória e Abreu (2014), mencionam que nenhum teste de laboratório, sozinho, é considerado suficiente para diagnosticar a hanseníase. É preciso dados clínicos, complementados por técnicas semiológicas, como avaliação da pele sensibilidade e teste de histamina ou pilocarpina para concluir o diagnóstico. Esses mesmos autores alertam para o fato de que em casos duvidosos, a reação intradérmica de Mitsuda, o esfregaço e a histopatologia muitas vezes tornam possível confirmar o diagnóstico de Hanseníase bem como classificar a sua forma clínica. Porém, em casos de suspeita de comprometimento neural periférico. Lastória e Abreu (2014) sugerem a eletroneuromiografia e exames de imagem tais como radiografia simples, cintilografia, ultrassom, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Além disso, de grande importância nos casos de neurite e Hanseníase neural primária, a biópsia do nervo também pode ser útil. A avaliação da correlação clínica e laboratorial entre esses exames de imagem e exames de sangue é essencial para detectar a presença de alterações sistêmicas nos episódios reacionais e na doença avançada (LASTÓRIA; ABREU, 2014). Esses autores também mencionam novas formas de diagnóstico para casos específicos ou para fins de pesquisa, incluindo testes sorológicos com o antígeno glicolípido fenólico 1 (PGL-1) e antígenos proteicos; imuno-histoquímica usando anticorpos contra o bacilo Calmette Guerin (BCG), proteína PGL-1 e S-100 e, por último, PCR com vários primers visando diferentes alvos genômicos de *M. leprae* (SANTOS et al., 1997; PONTES et al., 2008; BANG et al., 2009).

Lastória e Abreu (2014) também mencionam a relevância da pesquisa para identificar marcadores moleculares específicos para *M. leprae* para desenvolvimento de testes laboratoriais com sensibilidade com objetivo de diagnosticar casos assintomáticos da hanseníase ou com poucos sintomas, assim como para prever progressão da doença entre os indivíduos expostos. Ainda nesse contexto, o diagnóstico precoce e o tratamento imediato e adequado são de extrema importância para controle da transmissão da hanseníase (WHO, 2018; SENGUPTA, 2019).

Abaixo, descreveremos brevemente, dois métodos clássicos e principais que são bastante eficazes no diagnóstico da Hanseníase: (i) o teste de Mitsuda e (ii) índice baciloscópio (IB).

(i) O Teste de Mitsuda é uma reação de hipersensibilidade retardada cutânea em resposta à inoculação de 0,1 mL de lepromina (*M. leprae* morto pelo calor). O resultado do teste é analisado de 28 a 30 dias após a inoculação, e são considerados negativos os que possuírem menos de 3 mm de reação, e positivos mais de 3 mm (SCOLLARD et al. 2006). Se o teste de Mitsuda resulta positivo, significa que houve a formação de um granuloma nodular, composto por células epitelióides e células gigantes multinucleadas, associadas também a um infiltrado linfocítico. Ele geralmente é positivo em pacientes com a forma clínica tuberculóide (TT). No entanto, os pacientes LL têm resultado negativo para esse teste (SCOLLARD et al., 2006).

(ii) O índice baciloscópio (IB) ou carga bacilar é outro teste que contribui para o diagnóstico da Hanseníase. É um exame de baixo custo e fácil execução, mas ainda assim precisa de pessoas treinadas para sua execução. É feito um raspado de tecido dérmico da lesão suspeita, lóbulos das orelhas direita e esquerda e nos cotovelos direito e esquerdo, e estes são levados para análise. A amostra é corada pelo método de Ziehl-Neelsen (Figura 1) e permite avaliar o índice morfológico (IM) e o índice bacteriano (IB). IM determina se o bacilo é viável ou não e é representado pela porcentagem de bacilos intactos em relação ao número total

de bacilos analisados na observação. Bacilos intactos (viáveis) são completamente corados em vermelho e são geralmente observados em pacientes antes do tratamento ou em casos de doença recidivante. No entanto, bacilos fragmentados que mostram pequenas lacunas, devido à interrupção na síntese de seus componentes, também podem ser computados. Bacilos granulares mostrando grande lacunas com manchas vermelhas também podem ser observados. Esses dois últimos tipos de bacilos compreendem microrganismos não viáveis ou mortos e são observados em pacientes em tratamento. A leitura feita através do Índice Baciloscópico, pode variar de 0 a 6. Os pacientes paucibacilares (forma tuberculóide) assim como os pacientes com forma indeterminada da Hanseníase, geralmente têm resultado negativo nesse teste. Já os multibacilares (forma lepromatosa) têm resultado positivo. No entanto, o IB nos pacientes borderline pode variar (SCOLLARD et al., 2006; LASTÓRIA; ABREU 2014; WHO, 2018).

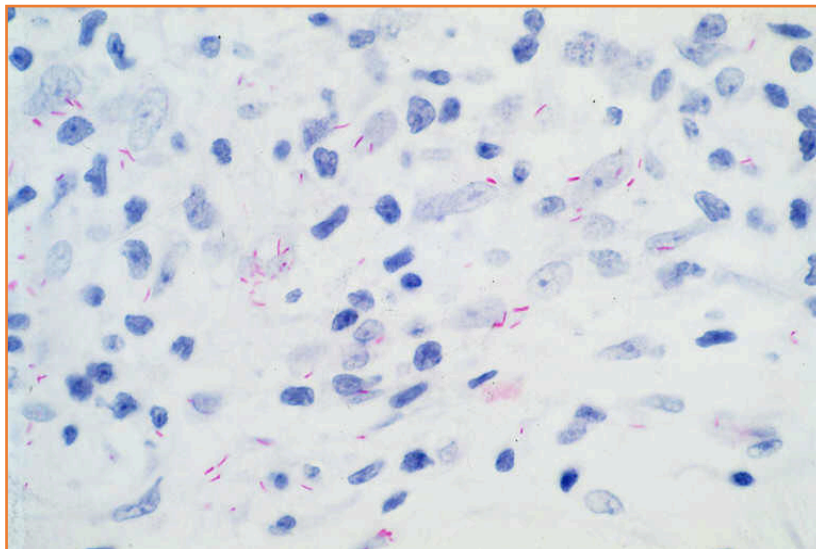


Figura 1. *M. leprae* em vermelho (pink) e células humanas em azul corados pela técnica de Ziehl-Neelsen.

Diagnóstico clínico: Hanseníase é uma doença de evolução lenta, que se manifesta principalmente através de sinais e sintomas dermatoneurológicos: lesões na pele e nos nervos periféricos, principalmente nos olhos, mãos e pés e o diagnóstico clínico pode ser realizado de acordo com os critérios de Ridley e Jopling (1966) como ilustrado na figura 2.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	PAUCIBACILAR		MULTIBACILAR
	Uma única lesão (Forma indeterminada?)	Forma tuberculóide	Forma lepromatosa
Lesões de pele (incluindo máculas, pápulas e nodulares)	1 Lesão	2 a 5 Lesões assimetricamente /distribuidas Perda de sensação	Mais que 5 lesões distribuidas/ mais simetricamente Perda de sensação
Lesões de nervos (resultante na perda de sensação ou fraqueza muscular)	Nenhum, envolvimento dos nervos	Somente um nervo espessado	Vários nervos espessados

Figura 2. Classificação clínica simplificada da Hanseníase de acordo com as lesões cutâneas apresentadas: Forma paucibacilar (Tuberculóide) e forma multibacilar (Lepromatosa).

2.2. PROFILAXIA

A prevenção consiste no diagnóstico precoce. Confirmado o diagnóstico do paciente, seus comunicantes familiares e/ou de trabalho deverão ser examinados, através de exame dermatoneurológico e avaliados quanto a administração de doses de BCG intradérmica (BCG-ID). Quando a avaliação é positiva é feita a aplicação de 2 doses de BCG-ID com intervalo de 6 meses (SCOLLARD et al., 2006; LASTÓRIA; ABREU, 2014).

2.3. TRATAMENTO

O tratamento deve ser introduzido o mais rápido possível, para prevenção de incapacidades, controle da endemia e evitar o contágio, pois tão logo o paciente comece o tratamento, ele deixa de ser fonte de contágio (WHO (2015)).

Sendo assim, o tratamento da hanseníase, de acordo com as normas da Organização Mundial da Saúde, é feito da seguinte forma:

- (i) Dapsona, clofazimina e rifampicina por seis meses para os pacientes paucibacilares (forma tuberculóide).
- (ii) Dapsona, clofazimina e rifampicina por 12 meses, para os multibacilares (pacientes lepromatosos) tendo sido eficazes e bem tolerados pelos pacientes.

2.4. BREVE REVISÃO SOBRE A INTERESSANTE DESCOBERTA DO *Mycobacterium leprae*

Considerada erradicada do continente europeu desde o final do século XVII, a Hanseníase voltou a ser registrada como endemia no início do século XIX (HANSEN, 1909 Apud BECHLER, 2012). E, esse fato coincidiu com o surgimento do avanço acadêmico-científico voltado para o estudo da Hanseníase em diversos países europeus, na década de 1850. Esse período da história humana foi marcado pelo progresso veloz de várias ciências, em especial as da área da Saúde.

Como revisado por Bechler (2012), estudos científicos sobre células e tecidos, por exemplo, que se desenvolviam desde o final do século XVIII, receberam grande impulso em meados do século XIX, graças às descobertas de novas técnicas de coloração de células, desenvolvidas nesse período que, conseqüentemente, possibilitaram a observação microscópica de vários microorganismos até então desconhecidos.

No concernente à causa etiológica da Hanseníase, na Noruega (país que descobriu o bacilo causador da Hanseníase), as dificuldades eram imediatamente refletidas nas medidas práticas adotadas no país no combate à Hanseníase (BECHLER 2012). Nesse mesmo período, Daniel Danielsen assumiu, em Bergen, o posto de médico-pesquisador no St. Jørgens Hospital, antigo leprosário medieval, transformado na década de 1830 em centro de estudos da Hanseníase. Seu trabalho iniciou uma nova era no combate à Hanseníase, pela primeira vez compreendida como um problema de saúde pública por uma nação (STERNERSEN, 2003 Apud BECHLER, 2009).

Dessa forma, o governo norueguês convidou o médico alemão Rudolf Virchow (1821-1902) para uma visita a Bergen (YOSHIE, 1973 Apud BECHLER, 2009).

No entanto, após ter passado um tempo na Noruega e retornar a seu país, Virchow também começou a se interessar por Hanseníase. E, menos de um ano depois, Virchow publicou na revista que levava seu nome, a primeira das quatro partes da obra que é reconhecida até hoje como um clássico da história da Hanseníase na Alemanha: Zur Geschichte des Aussatzes, besonders in Deutschland (Sobre a história da lepra, especialmente na Alemanha), que muito contribuiu, para despertar novamente o interesse da ciência alemã e européia pela doença (VIRCHOW, 1860; 1861; 1862 Apud BECHLER, 2012).

Tempos depois, Virchow descreveu a histopatologia da Hanseníase - forma lepromatosa, identificando o granuloma lepromatoso. Essa forma da doença passou a ser

chamada de “virchowiana”, em sua homenagem, nomenclatura que permanece válida ainda nos dias atuais (CABRAL, 2006). No entanto, somente ao final do ano de 1860, o nome de Armauer Hansen começou a aparecer na história da Hanseníase (BECHLER, 2012). Mais precisamente, em 1868, Danielsen admitiu Gerhard Henrik Armauer Hansen, um estudante de medicina da Universidade de Christiania, como seu assistente no hospital de Lungegaard (HANSEN, 1909; LARSEN, 1973 Apud BECHLER, 2009). E, logo, se iniciou uma relação pessoal e científica bastante próxima entre eles. Hansen pediu a seu chefe para viajar pelo país para coordenar o cadastramento de doentes, o que já vinha sendo feito desde o final da década de 1850 (LARSEN, 1973 Apud BECHLER, 2009).

De acordo com Bechler (2009), muitos acontecimentos pessoais na vida de Hansen o levaram à Viena, no início de 1871 e lá, ele conheceu uma série de personalidades artísticas e científicas, e foi apresentado a conceitos filosóficos, narrados em sua autobiografia. Em Viena, Hansen teria tido contato com um livro revolucionário, de Charles Darwin, que transformaria para sempre a sua existência. Refletindo sobre as teorias de Darwin, Hansen transformou-se em um cientista de grande senso crítico às especulações sobre as causas hereditárias da Hanseníase (BECHLER, 2012).

Retornando a Bergen no final de 1871, Hansen observou pequenos corpúsculos em forma de bastonete que denominou *Bacillus leprae* nas células provenientes de tubérculos cutâneos, suspeitando que fossem a causa específica da doença, em razão de sua presença constante nas lesões examinadas. Em 1874, ele relatou à Sociedade Médica de Cristiânia sua descoberta, logo confirmada por Edwin Klebs (BECHLER, 2012). A seguir, Albert Neisser caracterizou o bacilo, de forma mais convincente, em 1879 (usando material fornecido por Hansen), graças ao emprego pioneiro de processos de coloração que se tornavam de importância vital para a observação dos microrganismos (BENCHIMOL, 2004).

Naquela época, o ácido ósmico já era utilizado como fixador e indicador de substâncias gordurosas. Essa substância não é um corante, mas um óxido instável, que é reduzido a dióxido de ósmio em presença de gorduras insaturadas e ácidos graxos e que são então visualizados como massas escuras. Dessa forma, Hansen (HANSEN, 1869 Apud BENCHIMOL, 2004), estudando cuidadosamente as células, que Virchow (VIRCHOW, 1864 Apud BENCHIMOL, 2004) denominara de "Leprazellen" e, que já tinham sido descritas por Danielsen (DANIELSEN, 1848 Apud BENCHIMOL, 2004) observou uns elementos pardos, que suspeitou mais tarde serem corpos bacilares que se coravam pelo ácido ósmico. As primeiras fotografias feitas por Hansen (de 1871 a 1873), publicadas por Hansen e Looft

(1895) Apud Benchimol (2004) e por Jeanselme (1934) Apud Benchimol (2004), fazem supor que o que foi identificado, inicialmente, foram massas gordurosas coradas.

Posteriormente, autores como Unna, Mantegazza e Joseph (KLINGMULLER, 1930 Apud SIQUEIRA, 1983), utilizaram o ácido ósmico em suas preparações. O abandono desta substância estava ligado ao seu difícil manuseio, toxicidade, custo elevado e, fundamentalmente, ao fato de corar apenas gorduras (apenas a título de curiosidade, essa substância é usada, com êxito, na forma de tetróxido de ósmio (OsO_4), como pós-fixador no processamento de amostras para serem observadas em Microscopia eletrônica de transmissão. No entanto, o tetróxido de ósmio é altamente tóxico e pode causar congestão nos pulmões, danos a pele e olhos e deve ser manuseado somente por pessoas qualificadas. Sendo assim, a forma de cristal de violeta, violeta de metila ou violeta de etila, foi um dos primeiros corantes a serem utilizados (CORNIL, 1884 Apud SIQUEIRA, 1983) e foi considerado como "corante ideal" para o bacilo de Hansen. Este corante usado em métodos apropriados, foi adotado por Hansen em 1886 (WADE, 1962a Apud SIQUEIRA, 1983). Sendo assim, o que Hansen chamou de "corpos marrons" já havia sido descrito por Danielsen e Boeck, em 1848, com o mesmo nome (WADE 1962b Apud SIQUEIRA, 1983).

De qualquer forma, no artigo publicado em revista norueguesa, em 1874, Hansen dava um importante passo no desenvolvimento técnico dos conhecimentos sobre a etiologia da hanseníase (SIQUEIRA 1983).

De acordo com Loizaga (LOIZAGA, 1936 APUD SIQUEIRA 1983), o cientista Gram também aplicou seu método de coloração, na identificação do bacilo de Hansen, observando então um "envólucro" não corado e grânulos corados no seu interior, não havendo referência a Gram positividade ou Gram negatividade. Tempos depois, cientistas como Adolpho Lutz, Unna e Castro com seus próprios métodos, utilizaram o violeta para estudo dos grânulos, então conhecidos como "coccothrix" (UNNA, 1891; ADOLPHO LUTZ, 1946; CASTRO, 1947 Apud SIQUEIRA, 1983).

Tempos depois, outros métodos foram desenvolvidos baseados no método de Gram, para o estudo das granulações, que passaram a ser conhecidas como granulações de Lutz-Unna (CERQUEIRA, 1923; RODRIGUEZ, 1933; IBARS, 1949 Apud SIQUEIRA, 1983). Dessa forma, o método de Fontes (1909) (FONTES, 1909 Apud SIQUEIRA, 1983) - associação dos métodos de Ziehl e Gram - é indicado até os dias atuais como uma citoquímica para diagnóstico da Hanseníase em toda a extensão do mundo.

A Gram positividade do bacilo de Hansen vem sendo reafirmada como mais uma característica da espécie sem, no entanto, esclarecer se a coloração utilizada foi a descrita

originalmente por Gram, ou se foi uma de suas variações. Um outro corante, a violeta, embora assimilado pelo bacilo, não é considerado elemento de importância nos métodos de coloração específicos. Produzindo ótimas colorações, este corante foi inicialmente usado em óleo de anilina. Esta solução em óleo apresentava o inconveniente de ser altamente instável, daí não poder ser preparada com antecedência. O problema foi eliminado por Ziehl, com a adição de fenol (ou ácido fênico, ou ácido carbólico) à solução. Posteriormente, vários pesquisadores estudaram e deram novas justificativas para o uso do fenol, entre as quais aumentar a solubilidade da fucsina nos lipídeos da parede bacilar. Com o uso da fucsina e a introdução do álcool, o método passou a ser conhecido como Ziehl-Neelsen, segundo relatou Hallberg (L946) Apud Siqueira 1983. No entanto, vários pesquisadores ainda buscavam uma técnica de coloração que corasse especificamente o *M. leprae*.

Nesse contexto, Convit e Pinard (1972) registraram suas observações, demonstrando que, após um período de fixação de 2 horas e pré-tratamento com pirimidina, *M. leprae* perdia suas propriedades características de coloração com carbol-fucsina, enquanto, as micobactérias usadas como controle tais como *BCG*, *M. Smegmatis*, *M. Lepraemurium*, coravam normalmente. Esses autores sugeriram que os componentes moleculares do *M. leprae*, que se combinavam com os métodos habituais de coloração daquela época, estavam situados mais superficialmente. Uma outra hipótese desses mesmos autores era que a ligação química dos componentes se superfície do *M. leprae* com os corantes, seria mais fraca, quando comparado com o teste de coloração com outras espécies de micobactérias (CONVIT; PINARD, 1972).

Apesar das várias pesquisas acima mencionadas e referenciadas, com o decorrer do tempo, o método para corar *M. leprae* foi submetido a várias modificações com o objetivo de melhorar a visualização dos bacilos, porém a fucsina sempre persistiu como corante principal. Dessa forma, com umas poucas modificações, a técnica de Ziehl-Neelsen permanece até hoje como a mais indicada para coloração do *Mycobacterium leprae*, assim como outros bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), como por exemplo o da tuberculose (SIQUEIRA, 1983).

2.5. A PÓS-DESCOBERTA DO *M. Leprae* E A PREOCUPAÇÃO COM OS MECANISMOS DE TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE

Uma vez descoberto um método específico e confiável para coloração do *M. leprae*, um outro problema permanecia: sobre o modo de transmissão da Hanseníase. Os médicos

e leigos usaram os modelos profiláticos adotados em duas regiões do mundo: o 'democrático', instituído na Noruega, num período de ascensão do nacionalismo e de grande interesse dos médicos pelo estudo do território, da população e de seu perfil epidemiológico; e o modelo segregacionista e colonialista, implementado no Havaí por administradores metropolitanos que nutriam repugnância pela lepra e forte preconceito contra os doentes nativos ou de origem asiática (BENCHIMOL, 2004).

Médicos recém-convertidos à bacteriologia em diversos países ou colônias tentaram, sem sucesso, replicar o bacilo de Hansen, *in vitro* e "in anima vili", de acordo com postulados por Koch no começo da década de 1880: isolamento do microrganismo em culturas puras, inoculação em animais experimentais e indução de uma doença cujos sintomas e lesões fossem comparáveis às da doença humana (BENCHIMOL, 2004).

A impossibilidade da reprodução da Hanseníase em animais diferentes do humano representava uma insegurança quanto a ligação do bacilo com a indução da Hanseníase. No entanto, no Primeiro Congresso Internacional de Lepra, realizado em Berlim, em outubro de 1897, foi aceito o *M. leprae* como agente etiológico da Hanseníase e a ideia de que a única maneira de evitar a transmissão da doença seria por meio de notificação obrigatória, vigilância e isolamento compulsório dos Hansenianos.

Com base, principalmente, em observações epidemiológicas apresentadas por médicos atuantes na Índia, nas Guianas e em outras possessões coloniais, o Congresso aprovou resoluções que afirmavam a relevância do contágio pessoa-pessoa, ao invés da causa hereditária da Hanseníase, embora essa teoria contasse ainda com numerosos adeptos, destacando-se entre eles Rudolf Virchow, Hans von Hebra e o médico turco Demétrius Zambaco Pacha (OBREGÓN, 2000 Apud BENCHIMOL, 2004).

A constatação da Hanseníase como uma doença de causa bacteriana fêz com que a doença fosse considerada crônica e incurável e reforçou a crença da necessidade da segregação dos Hansenianos. O Primeiro Congresso Americano sobre Hanseníase, realizado no Rio de Janeiro, em 1922, sob a presidência de Carlos Chagas, manteve essa tendência, abrindo, no entanto, espaço para uma terceira corrente, aquela liderada no Brasil por Adolpho Lutz, segundo a qual a Hanseníase era transmitida por mosquitos, de maneira análoga à febre amarela e à malária. Lutz foi um dos organizadores do evento que reuniu representantes de 13 países, e cujas conclusões enfatizaram a necessidade de se estimular as investigações científicas sobre a doença e a criação de cátedras especiais nas faculdades de medicina. Na época em que Adolpho Lutz se interessou pela Hanseníase, um dos principais centros de tratamento e estudo no país era o Hospital dos Lázaros, vinculado à

Irmandade do Santíssimo Sacramento da Candelária, no Rio de Janeiro (SMITH, 2003). Os relatórios do dr. João Pereira Lopes, médico do hospital no período que antecede o ingresso de Lutz nesse campo de investigação, Lopes mencionou várias hipóteses sobre as causas da Hanseníase, dentre elas a sífilítica, a alimentar e a climática, sem abrir mão da tendência eclética ou multicausal prevalecente entre os médicos que lidavam com a doença comumente chamada, também, de elefantíase-dos-gregos ou morféia. Supunha-se que o clima exercesse influência considerável sobre o aparecimento da Hanseníase.

Muitos privilegiavam o papel da alimentação, sem deixar de endossar, necessariamente, a crença, amplamente disseminada, de que era uma doença da mesma natureza da sífilis, provocada por um ‘vírus’ que atuava sobre o sangue. As teorias etiológicas concorrentes explicavam melhor os numerosos exemplos de imunidade observados “nas mais estreitas relações de intimidade”. Na falta de meios para combatê-la eficazmente, não havia outra saída senão “um empirismo mais ou menos racional”, e Azevedo Lima não deixou de experimentar grande número de medicamentos de efeitos e propriedades diferentes. A base de seu tratamento consistia em “levantar ou sustentar as forças orgânicas por meio de modificadores da nutrição, alimentação de boa qualidade ... exercício regular da função da pele etc” (SOUZA, 1946).

Diante do acima exposto, *Mycobacterium leprae* causa Hanseníase e os mecanismos de transmissão dessa patologia continuam desconhecidos até os dias atuais. Porém, em 2008, XIANG et al. relataram a descoberta de uma nova espécie de micobactéria que acometeu 2 pacientes que morreram de Hanseníase forma lepromatosa difusa (DLL). A micobactéria foi purificada de tecido de fígado de autópsia desses pacientes. Estes resultados e as características clinico-patológicas únicas da DLL levaram esses autores a propor um novo agente etiológico para Hanseníase, denominado - *Mycobacterium lepromatosis*. Esta espécie pode explicar algumas das variabilidades clínicas e geográficas da hanseníase e, além disso, essa descoberta pode ter implicações para a pesquisa e diagnóstico da hanseníase.

A Hanseníase causada pelo *Mycobacterium leprae*, acompanha os seres humanos há milênios (WITAS et al., 2015) e continua sendo um importante problema de saúde pública em muitos países em desenvolvimento. Na América Latina, especialmente na Venezuela, a hanseníase teve seu momento mais grave a partir de 1930. Mais especificamente em 1937, o lendário médico venezuelano Martin Vegas, pioneiro nos estudos da hanseníase, convidou o médico Jacinto Convit para visitar a residência Cabo Blanco, no Estado de Vargas, onde centenas de pacientes com hanseníase estavam hospedados. Naquela época, a doença

ainda era motivo de preconceito. Os hansenianos eram trancafiados pelas autoridades. Jacinto Convit (1913-2014) foi um médico venezuelano, pesquisador metuculoso e dermatologista do Hospital Vargas de Caracas (ALETEIA, 2019).

A doença manifesta um amplo espectro de formas clinico-patológicas, variando de hanseníase tuberculóide (TT) à formas "borderline" (formas clínicas instáveis da doença) e Hanseníase lepromatosa (LL). As lesões envolvem principalmente pele e nervos periféricos e, classificam os pacientes em paucibacilares (presença de poucos bacilos) ou multibacilares (presença de muitos bacilos). Uma vasta distribuição geográfica de hanseníase também é conhecida. Por exemplo, na Índia e na África, 90% dos casos são TT, enquanto no México, 90% dos casos são LL; no sudeste da Ásia, as duas formas são igualmente distribuídas (XIANG, 2008).

A Hanseníase forma lepromatosa (LL), a forma mais grave da doença, pode envolver a maior parte dos órgãos internos do corpo, além da pele, como o fígado, o baço e a medula óssea. A carga bacteriana nesses pacientes é maciça, causando mortalidade substancial quando não tratada. No entanto, uma forma difusa de LL (DLL), também conhecida como "Hanseníase difusa de Lúcio" ou "hanseníase com fenômeno Lúcio", é predominantemente observada em pacientes do oeste do México e países do Caribe. DLL, descrita inicialmente por Lucio e Alvarado em 1852 (LUCIO, 1852 APUD XIANG, 2008). Essa forma difusa de Hanseníase lepromatosa (DLL) é caracterizada clinicamente por infiltração cutânea, não nodular difusa e, patologicamente por invasão de micobactérias no endotélio juntamente com proliferação endotelial, oclusão vascular e / ou vasculite na derme e subcutâneo (LATAPI, 1948; VARGAS-OCAMPO, 2007 Apud XIANG, 2008).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, Hanseníase é uma patologia cujo agente etiológico é o *M. leprae* e eventualmente, o *M. lepromatosis*, tem cura e quanto mais precoce o diagnóstico for feito, melhor para o paciente acometido (evita vários danos e, principalmente, as incapacidades físicas) e, além disso, contribui para o controle e erradicação dessa patologia milenar que carrega um estigma que, ainda hoje, prejudica a vida privada e profissional de hansenianos e seus familiares.

4. REFERÊNCIAS

- ARENAS, M. “O amor cura, o ódio mata”, o conselho de um gênio da medicina. Disponível em: <<https://pt.aleteia.org/2019/02/20/o-amor-cura-o-odio-mata-o-conselho-de-um-genio-da-medicina/>>. Acesso em 29/09/2021.
- AVANZI, C. et al. Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. **Science**, v. 354, p.744–747, 2016.
- BANG, P.D.; SUZUKI, K.; PHUONG, L.E.T.; et al. Evaluation of polymerase chain reaction-based detection of *Mycobacterium leprae* for the diagnosis of leprosy. **J Dermatol**, v. 36, p 269-76, 2009.
- BECHLER, R. G. Hansen versus Neisser: controvérsias científicas na ‘descoberta’ do bacilo da lepra. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 19, n. 3, 2012.
- BECHLER, R. G. Muito mais do que isolamento em questão: ciência, poder e interesses em uma análise das duas primeiras Conferências Internacionais de Lepra-Berlim 1897 e Bergen 1909. **Temporalidades**, v. 1, n. 2, p. 175-201, 2009.
- BENCHIMOL, J. L.; SÁ, M. R. **Adolpho Lutz: Hanseníase**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004.
- CABRAL, D. **A lepra e os novos referenciais da medicina brasileira no final do XIX. O laboratório bacteriológico do Hospital de Lázaros**. In: NASCIMENTO, D.; CARVALHO, D.; MARQUES, R. Uma história das doenças brasileiras. Rio de Janeiro: Mauad X, 2006
- CONVIT, J.; PINARD, M.E. A simple method for the differentiation of *Mycobacterium leprae* from other mycobacteria through routine staining technics. **Int J Lepr**, v. 40, p. 130-132, 1972.
- HAN, X.Y.; et al. A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. **American journal of clinical pathology**, v. 130, n. 6, p. 856-864, 2008.
- HOCKINGS, K.J., MUBEMBA, B., AVANZI, C. et al. Leprosy in wild chimpanzees. *Nature, Ahead of print*, 2021.
- LASTÓRIA, J.C.; ABREU, M.. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 3, p. 389-403, 2014.
- LYRIO, E.C.D.; CAMPOS, I.; CORREA, C.; et al. Interaction of *Mycobacterium leprae* with the H a C a T human keratinocyte cell line: new frontiers in the cellular immunology of leprosy. **Experimental dermatology**, v. 24, n. 7, p. 536-542, 2015.
- MACIEL, L. R. **Em proveito dos sãos, perde o lázaro a liberdade: uma história das políticas públicas de combate à lepra no Brasil (1941-1962)**. (Tese) Doutorado em História – Departamento de História, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2007.
- MACIEL, L. R. Souza Araújo. **História da lepra no Brasil, períodos colonial e monárquico (1500-1889)**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1946.
- MEYERS, W. M.; et al. Leprosy in a mangabey monkey–naturally acquired infection. *Int. J. Lepr. Mycobact. Other Mycobact Dis*, v. 53, p.1–14, 1985.

PONTES, A.R.B.; ALMEIDA, M.G.C.; XAVIER, M.B.; QUARESMA, J.A.S.; et al. Detecção do DNA de *Mycobacterium leprae* em secreção nasal. **Rev Bras Enferm**, v. 61, p. 734-737, 2008.

RIDLEY, D.S.; JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity. A fivegroup system. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 34, p. 255-73, 1966.

SANTOS, A.R.; NERY, J.C.; DUPPRE, N.C.; GALLO, M.E.; et al. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of leprosy. **J Med Microbiol**, v. 46 p.170-172, 1997.

SANTOS, D. O.; MIRANDA, A.; SUFFYS, P.; et al. Current understanding of the role of dendritic cells and their co-stimulatory molecules in generating efficient T cell responses in lepromatous leprosy. **Current Immunology Reviews**, v. 3, n. 1, p. 77-85, 2007.

SANTOS, D.O, HEUVERSWYN, H.V.; NERY, J.A.; et al. Expression of B7-1 co-stimulatory molecule in lepromatous leprosy and reactional episodes. **Clin Exp Dermatol**, v. 32, n. 1, p. 75-80, 2007.

SANTOS, D.O.; SANTOS, S.L.; ESQUENAZI, D.; et al. Evaluation of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) costimulatory molecules and dendritic cells on the immune response in leprosy. **Japanese Journal of Leprosy**, v. 70, n. 1, p. 15-24, 2001.

SCOLLARD, D.M., ADAMS, L.B.; GILLIS, T.P.; et al. The continuing challenges of leprosy. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n. 2, p. 338-381, 2006.

SENGUPTA, U. Recent laboratory advances in diagnostics and monitoring response to treatment in leprosy. **Indian Dermatol Online J**, v. 10, p. 106-114, 2019.

SIQUEIRA, L. F.G.; et al. Tinctorial behavior of *Mycobacterium leprae*. A historical review. **Rev Saúde Públ**, v. 17, p. 297-315, 1983.

SMITH III, T. H. A monument to Lazarus: the leprosy hospital of Rio de Janeiro. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v. 10, n. 1, p.143-60, 2003.

SUZUKI, K., TANIGAWA, K., KAWASHIMA, A., MIYAMURA, T. & ISHII, N. Chimpanzees used for medical research shed light on the pathoetiology of leprosy. **Future Microbiol**, v. 6, p. 1151–1157, 2011.

TRUMAN, R. Leprosy in wild armadillos. **Lepr. Ver**, v. 76, p.198–208, 2005.

UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases & World Health Organization. **Making a difference : 30 years of research and capacity building for tropical diseases**. World Health Organization, 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/43689>>. Acesso em 29/09/2021.

VALVERDE, C. R., CANFIELD, D., TARARA, R., ESTEVES, M. I. & GORMUS, B. J. Spontaneous leprosy in a wild-caught cynomolgus macaque. **Int. J. Lepr. Mycobact. Other Mycobact. Dis**, v. 66, p. 140–148, 1998.

WHO. World Health Organization. **Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy**, World Health Organization, 2018.

WHO. World Health Organization. **Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected tropical diseases 2015**. World Health Organization, 2015.

WHO. World Health Organization. **Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas: Avanços para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas**, World Health Organization, 2012.

WHO. World Health Organisation. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. **Wkly Epidemiol Rec**, v.94, n.(35/36), p.389-412, 2019.

WHO. **World Health Organization**. Disponível em <<https://www.who.int/news/item/08-09-2020-leprosy-countries-should-step-up-prevention-initiatives-to-stimulate-sluggish-decline-in-new-cases>>. Acesso em 2020.

WITAS, H.W.; et al. Molecular studies on ancient *M. tuberculosis* and *M leprae*: methods of pathogen and host DNA analysis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. v. 34, p. 1733–1749, 2015.

WOROBEC, S M. Treatment of leprosy/Hansen's disease in the early 21st centurydth. **Dermatologic Therapy**, v. 22, p. 518–537, 2009

YOSHIE, Y. Advances in the microbiology of *Mycobacterium leprae* in the past century. **International Journal of Leprosy**, v. 41, n. 3, p. 361-371, 1973.