

# Associação entre reação hansênica após alta e a carga bacilar avaliada utilizando sorologia anti PGL-I e baciloscopia

## Association between leprosy reactions after treatment and bacterial load evaluated using anti PGL-I serology and bacilloscopy

Maria de Fátima de Medeiros Brito<sup>1</sup>, Ricardo Arraes Alencar Ximenes<sup>2</sup>,  
Maria Eugênia Noviski Gallo<sup>3</sup> e Samira Bühler-Sékula<sup>4</sup>

### RESUMO

As reações hansênicas são fenômenos imuno inflamatórios que ocorrem durante a evolução da hanseníase. Atualmente com os critérios de finalização de tratamento esta intercorrência pode ser observada após a alta da poliquimioterapia. Trata-se de um estudo caso-controle onde foram comparados, laboratorialmente, os casos de reação hansênica após alta da poliquimioterapia multibacilar (PQT/MB) com o grupo controle para analisar a possível associação entre a reação hansênica após alta e a carga bacilar, utilizando o ML Flow, teste sorológico para detecção de anticorpos contra o *Mycobacterium leprae*, e os resultados das baciloscopias cutâneas. O estudo foi realizado em dois serviços de referência na Cidade de Recife – Pernambuco – Brasil, onde participaram 208 pacientes. Os resultados encontrados indicam que a reação após alta está estatisticamente associada à carga bacilar através da positividade do teste sorológico após alta. Conclui-se que existem fatores de riscos comuns entre a recidiva e a reação após alta.

**Palavras-chaves:** Hanseníase. Teste sorológico ML Flow. Reações hansênicas.

### ABSTRACT

Leprosy (Hansen's disease, HD) reactions are immune-inflammatory phenomena that occur during the evolution of the disease. Given the current criteria for treatment of the disease, this event is often observed after the patient has been released from treatment (RFT) from multi-drug therapy (MDT). A case-control study was conducted comparing laboratory results of cases of leprosy reactions after RFT from multibacillary MDT (MDT/MB) with a control group to analyze the possible association between posttreatment reactions and bacterial load using the ML Flow serological test for detection of antibodies to *Mycobacterium leprae* and the results of bacilloscopic skin smears. The study was conducted in two reference centers in Recife, Pernambuco State, Brazil, involving 208 patients. The results obtained indicate that posttreatment reaction is statistically associated with bacterial load through positive serology post-RFT. In conclusion, common risk factors exist between relapses and post-RFT reactions.

**Key-words:** Hansen's disease (leprosy). ML Flow serological test. Leprosy reactions.

Nos últimos 15 anos foram realizados estudos visando avaliar a evolução da hanseníase tanto em indivíduos multibacilares como paucibacilares na vigência da poliquimioterapia<sup>13 21</sup>. De modo geral essas análises avaliaram a evolução clínica e baciloscópica dos indivíduos e a incidência e características de episódios reacionais principalmente durante o tratamento, sendo raras análises da situação após a alta.

A poliquimioterapia trouxe a perspectiva de cura para a doença em menor tempo, a possibilidade de eliminação da doença como problema de saúde pública e ampliou a atenção focada na ocorrência das reações hansênicas<sup>13</sup>.

São dois os tipos fundamentais de reações hansênicas atualmente conhecidos<sup>1</sup>. A reação reversa (RR) ou reação tipo 1, relacionado com aumento da imunidade celular, que ocorre, principalmente, em pacientes com as formas borderline tuberculoide (BT), borderline borderline (BB) e borderline lepromatosa (BL). O segundo tipo é, tradicionalmente, conhecido como eritema nodoso hansênico (ENH) ou episódio reacional tipo 2, que ocorre, basicamente, em pacientes das formas lepromatosa (LL) e borderline lepromatoso (BL), relacionados com a exacerbação da imunidade humoral. Pode ocorrer, ainda, episódio reacional com dor e espessamento de troncos nervosos, sem associação a quadros cutâneos da reação tipo 1 ou tipo 2, que alguns autores consideram um terceiro tipo de reação e denominam neurite isolada<sup>11</sup>.

Algumas condições predis põem aos episódios reacionais: doenças intercorrentes, gestação, puerpério, estresse físico e emocional<sup>6</sup>, esses são os fatores preveníveis, mas, na grande maioria dos casos seu aparecimento e controle estão diretamente relacionados com a instabilidade imunológica, no entanto quando eles ocorrem após alta da terapêutica específica, podem ser

1. Dermatologia, Hospital das Clínicas. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brazil. 2. Departamento de Medicina Tropical. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brazil. 3. Laboratório de Hanseníase. Instituto Oswaldo Cruz. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brazil. 4. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brazil

**Endereço para correspondência:** Dra. Maria de Fátima de Medeiros Brito. Medicina Tropical/Bloco A/Hospital das Clínicas/UFPE. Av. Prof. Moraes Rego sn, Cidade Universitária, 50670-420 Recife, PE, Brasil.  
Email: fatimabrito2@gmail.com

confundidos com recidiva. Portanto, são necessários estudos para determinar marcadores clínicos e testes laboratoriais sensíveis, precisos, práticos e pouco onerosos para identificar fatores de riscos para facilitar o diagnóstico diferencial entre essas duas situações.

O Glicolípido Fenólico-I (PGL-I) é um antígeno de superfície específico da parede celular do *Mycobacterium leprae* e a elevação do número de anticorpos específicos contra este antígeno reflete a ativação da resposta humoral e a presença de acentuada carga bacilar. Associações têm sido feitas com a presença de imunoglobulina M contra o PGL-I e forma clínica da hanseníase, acompanhamento da terapêutica e risco de recidiva<sup>4,5</sup>, detecção de infecção subclínica em contatos domiciliares e risco de adoecer<sup>16,19</sup>, e poucas referências ao uso do PGL-I e reação após alta<sup>20</sup>.

Visando obter dados que subsidiem marcadores clínicos e laboratoriais para a reação após alta, foi conduzido um estudo para avaliar a associação da reação após alta com a carga bacilar em pacientes multibacilares utilizando a sorologia PGL-I e a baciloscopia como marcadores.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Desenho e População de estudo

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle no qual foram comparados 104 pacientes que apresentaram reação após alta recrutados no momento do diagnóstico da reação – casos - e 104 pacientes sem reações pós alta – controles -, pareados por ano/alta do tratamento (com uma margem de  $\pm 6$  meses). Considerou-se a carga bacilar como exposição principal, utilizando a sorologia PGL-I e a baciloscopia como marcadores.

Todos os pacientes foram tratados com esquema poliquimioterápico multibacilar e foram acompanhados no Ambulatório de Hanseníase da Dermatologia do Centro Integrado de Saúde Amauri de Medeiros (CISAM) / Universidade de Pernambuco (UPE) e na Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

### Critérios de inclusão

- Pacientes classificados no diagnóstico inicial como multibacilares utilizando critérios clínicos e/ou índice baciloscópico inicial (IBI)  $>0$ , bem como a alocação baseada em número de lesões, tratados com PQT/MB padronizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e normatizados pelo Ministério da Saúde (MS) com 12 ou 24 doses.
- Pacientes (do grupo “caso”) com reação reversa (RR) com ou sem neurite (reação hansênica tipo 1) e/ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH) com ou sem neurite (reação hansênica tipo 2) e os portadores de neurite isolada. Critérios clínicos para o diagnóstico de RR (reação tipo 1) foram aparecimento de lesões novas ou pré-existentes eritemato-infiltradas com ou sem espessamento e dor em trajeto de nervos periféricos (neurite) acompanhados ou não de edema na mão, no pé,

e na face. Para o ENH (reação tipo II), surgimento súbito de nódulos dolorosos e de coloração eritemato-violácea, podendo tornar-se vesico-bolhosas ou ulcerar, acompanhados ou não de febre e/ou neurite.

### Definição de neurite

O diagnóstico de neurite foi feito quando algum dos seguintes critérios foi observado:

- Dor, espontânea ou à palpação do nervo, acompanhada de espessamento do tronco neural;
- Comprometimento sensitivo ou motor de aparecimento recente ( $< 6$  meses de duração).

### Exames laboratoriais

Resultados da microscopia de esfregaço de linfa corado por Ziehl & Neelsen para avaliar os índices baciloscópico (IB) e morfológico (IM) dos pacientes é um exame de rotina. A carga bacilar pelo IB foi realizada em dois momentos: antes do tratamento (IBI) e no momento da pesquisa (IB), após a alta.

No momento do aparecimento do episódio reacional após a alta todos os pacientes, submeteram-se a coleta de sangue total para a realização do teste sorológico ML Flow para detecção de Imunoglobulina M contra o PGL-I do *Mycobacterium leprae*. O teste foi realizado como descrito anteriormente<sup>5</sup>. O teste é positivo quando a linha do teste apresentar coloração e esta positividade foi quantificada em 1+, 2+, 3+ e 4+, considerando-se a intensidade da coloração registrada na linha teste. O resultado negativo é indicado pela ausência de uma linha na faixa do teste.

### Análise estatística

A associação entre a variável dependente e cada uma das variáveis independentes consideradas no estudo foi verificada utilizando-se: cálculo do *odds ratio* (OR) pareada, intervalo de confiança (IC 95%) e valor de *p*.

O nível de significância crítico, admitido para rejeição da hipótese nula, adotado em todo o tratamento estatístico foi de uma possibilidade máxima de erro de 5% (erro tipo I) ( $p < 0,05$ ), quando encontradas as associações acima investigadas. Na análise multivariada, o modelo de regressão logística condicional foi composto pelas variáveis que na análise univariada apresentaram  $p \leq 0,20$ . Avaliamos as variáveis agrupadas por blocos ajustadas entre si e pelo resultado do ML Flow.

Esse estudo teve a aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco por meio de parecer Nº. 252/2004. Todos os pacientes incluídos neste estudo concordaram em participar e assinaram termo de consentimento esclarecido..

## RESULTADOS

Dos 208 pacientes estudados 65,8% era do sexo masculino com uma média de idade de 41,08 anos (SD  $\pm 16,81$ ) e com média de 46,47 meses (SD  $\pm 34,73$ ), após alta. O tempo médio de alta para o aparecimento da reação foi de 14,12 meses

(SD± 28,89), tendo a maioria (78,7%) apresentado reação nos 12 primeiros meses após a alta e 6,8% após 5 anos da alta. (dados não apresentados).

Em relação ao sexo, houve associação com a condição de reação após alta tendo o sexo masculino uma chance 2,07 vezes maior de apresentar a reação após alta ( $p=0,025$ ). Esse resultado não se manteve na análise multivariada. A distribuição por faixa etária mostrou que os pacientes com idade > 60 anos apresentam aproximadamente uma chance 4 vezes menor de desenvolver a reação após alta que o grupo controle.

Com relação à forma clínica, houve associação estatisticamente significativa (OR = 3,7) com a condição de reação após alta, os pacientes com a forma lepromatosa tinham uma chance 3,7 vezes maior de desenvolver reação após alta do que os pacientes com a forma borderline.

Em relação à presença de reação durante o tratamento, dos pacientes estudados, 59,6% (124/208) tiveram reação durante tratamento. A associação entre a reação durante o tratamento e a reação após alta foi estatisticamente significativa ( $p=0,00$ ), onde os pacientes

que apresentaram reação durante o tratamento PQT/MB tinham chance 4,33 vezes maior de apresentarem a reação após a alta.

O tipo de reação predominante durante o tratamento entre os casos foi a tipo 2 (56,4%) seguida da reação tipo 1 (25,6%) e da neurite isolada (18%) no grupo controle predominou a reação tipo 1 (52%) seguida da neurite isolada (30,4%) e da reação tipo 2 (17,4%). Os pacientes com reação tipo 2 (ENH) durante o tratamento tinham uma chance 4,34 vezes maior de desenvolver a reação após alta do que os demais tipo de reação.

Os IBIs foram associados com a condição de reação após alta, uma vez que os pacientes que tinham IBI > 2,0 apresentaram chance maior de ter reação após alta que os controles ( $p=0,000$ ).

No momento da pesquisa os casos IB positivo apresentam chance 7,21 vezes maior de desenvolver reação após alta que o grupo controle ( $p=0,00$ ).

Os pacientes com sorologia PGL-I positivo (ML Flow) após alta da PQT apresentavam chance 10,40 vezes maior de desenvolver reação após alta ( $p=0,00$ ) que o grupo controle (**Tabela 1**).

**TABELA 1**

Análise univariada, pelo modelo de regressão logística condicional em pacientes multibacilares, da associação entre reação hansênica após a alta da poliquimioterapia e variáveis biológicas, clínicas e relacionadas à carga bacilar.

Variáveis	Reação após alta				Odds ratio**	IC para Odds ratio (95%)	P
	sim		não				
	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%			
<b>Sexo</b>							
feminino	28	26,9	43	41,4	1*	-	
masculino	76	73,1	61	58,6	2,07	(1,09 - 3,92)	0,025
<b>Idade</b>							
0-35 anos	48	47,1	36	34,6	1*	-	
< 35 a 59	46	45,1	48	46,1	0,65	(0,35 - 1,22)	0,190
≥ 60 anos	8	7,8	20	19,2	0,26	(0,09 - 0,71)	0,009
<b>Forma clínica</b>							
borderline	58	56,3	86	82,7	1*	-	
lepromatosa	45	43,7	17	16,3	3,7	(1,84 - 7,44)	0,00
<b>Reação durante PQT</b>							
não	24	23,5	54	54,0	1*	-	
sim	78	76,5	46	46,0	4,33	(2,09 - 2,09)	0,000
<b>Tipo de reação</b>							
Neurite	14	18,0	14	30,4	1*	-	
ENH	44	56,4	8	17,4	4,34	(1,12 - 16,87)	0,034
reação reversa	20	25,6	24	52,2	0,45	(0,10 - 1,87)	0,275
<b>IB no diagnóstico</b>							
negativo	5	6,0	34	39,1	1*	-	
0,1-2,0	32	38,5	39	44,8	7,7	(1,74 - 34,34)	0,007
>2,0	46	55,5	14	16,1	21,9	(4,67 - 102,93)	0,000
<b>Baciloscopia</b>							
negativa	52	50,0	87	87,8	1*	-	
positiva	52	50,0	12	12,2	7,21	(3,06 - 16,96)	0,000
<b>ML Flow</b>							
negativo	22	21,15	69	66,35	1*	-	
positivo	82	78,85	35	33,65	10,4	(4,15 - 26,03)	0,000

\*nível de referência, \*\*odds ratio pareado por ano-alta da poliquimioterapia/multibacilar (±6 meses), IB: índice baciloscópico, IC: intervalo de confiança, ENH: eritema nodoso hansênico, PQT: poliquimioterapia.

Na análise multivariada avaliamos as variáveis agrupadas por blocos, ajustadas entre si e pelo resultado do ML Flow. Os resultados indicam que a magnitude dos *odds ratio* estimados praticamente não foi modificado, sugerindo um efeito de confusão mínimo, se existente, entre as variáveis (**Tabela 2**).

**TABELA 2**

Análise multivariada, pelo modelo de regressão logística condicional da associação, em pacientes multibacilares, entre reação hansênica após a alta da poliquimioterapia e variáveis biológicas, clínicas e relacionadas à carga bacilar, ajustadas pelo ML Flow.

Variáveis do modelo	Odds ratio**	IC <sub>odds ratio</sub> (95 %)	p
<b>Variáveis biológicas</b>			
ML Flow			
negativo	1*	-	-
positivo	11,49	4,34 - 31,25	0,000
Idade			
0-35	1*	-	-
> 35-60	1,44	0,65 - 3,22	0,359
> 60 anos	0,20	0,06 - 0,68	0,011
<b>Variáveis clínicas</b>			
ML Flow			
negativo	1*	-	-
positivo	12,99	3,84 - 40,63	0,000
Reação (durante PQT)			
não	1*	-	-
sim	8,21	2,64 - 25,48	0,000
Forma clínica			
bordeline	1*	-	-
lepromatosa	2,94	1,01 - 8,50	0,046
Relacionadas carga bacilar			
ML Flow			
negativo	1*	-	-
positivo	5,55	1,75 - 20,00	0,004
Baciloscopia da pesquisa			
negativo	1*	-	-
positivo	2,94	0,88 - 10,00	0,080
IBI			
negativo	1*	-	-
0,1-2,0	7,14	1,20 - 42,39	0,031
> 2,0	16,89	2,43 - 116,98	0,004

PQT: poliquimioterapia, IBI: índice baciloscópico inicial, IC: intervalo de confiança.

\*Nível de referência, \*\**odds ratio* pareado por ano-alta da poliquimioterapia/multibacilar (±6 meses).

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo indicam que existe uma associação estatisticamente significativa entre a reação após a alta e a carga bacilar, avaliada através da positividade da sorologia (anti PGL-I / ML Flow) (OR: 10,4), e da baciloscopia (OR: 7,21), ambas avaliadas após a alta e com o IBI > 2,0 avaliado antes do início da terapêutica específica.

O IBI > 2 poderá ser um marcador laboratorial da reação após alta. Resultados similares foram observados em outros

estudos onde evidenciaram esse índice como fator de risco para a reação após alta<sup>9 15</sup>. Para Jamet e Baohong<sup>9</sup>, os pacientes que apresentam IBI ≥ 4 e IBF ≥ 3 teriam mais chance de recidiva e sugerem que a monitorização nesses pacientes seja essencial, uma vez que existe um pequeno número de casos nessa situação, cujos exames deveriam ser realizados em laboratórios de referência com melhor qualidade.

A observação da redução da carga bacilar com permanência da positividade da baciloscopia no momento da alta com os esquemas padronizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e suas modificações foi constatada em ensaios clínicos em vários lugares do mundo, incluindo o Brasil<sup>12,3,9</sup>. Dentre as recomendações da OMS, estão a dispensa do acompanhamento anual dos pacientes após PQT/OMS e da realização da baciloscopia no momento da alta, com base na assertiva de que o risco de recidiva é significativamente baixo nos esquemas poliquimioterápicos para hanseníase<sup>12</sup>.

Porém em estudos retrospectivos das primeiras coortes de pacientes MB submetidos à poliquimioterapia – PQT/OMS 24 doses fixas – no Brasil, foi avaliado o anticorpo anti PGL-I através da técnica ELISA, em 165 pacientes, com média de 50 meses após-alta. O resultado demonstrou alto percentual de positividade para o anti PGL-I e associação estatisticamente significativa com IB positivo. A maioria dos pacientes apresentava a forma lepromatosa, sendo sugerido um grupo com maior risco de recidiva, caracterizado pelos seguintes fatores: forma lepromatosa, IB positivo e anti PGL-I com DO (densidade ótica) de 0,2 até 0,8<sup>14</sup>. Essas características também foram apontadas no presente estudo como fatores de risco para reação após alta, o que sugere que os episódios reacionais após alta apresentam fatores de risco em comum com a recidiva.

Estudo em pacientes MB submetidos a dois esquemas de PQT conduzido por Gallo et al<sup>7</sup>, em 1997, observou que há uma queda gradativa nas médias de IB nos casos avaliados tanto durante, como após a alta, e os episódios reacionais foram diagnosticado em 43% desses pacientes após a alta. O ENH foi mais freqüente e recorrente e foi observada queda gradativa de reação à medida que o *follow-up* aumentava. No entanto foram diagnosticados dois casos de recidiva confirmados pela inoculação e, em ambos, existia relato de ENH recorrente por mais de 3 anos.

Baseados nos resultados desses estudos, poderíamos especular que os bacilos podem permanecer relativamente protegidos da ação imunocelular e da terapêutica, e em condições propícias, voltar a proliferar, estimulando a reatividade inflamatória e definindo recidivas ou reação ou até mesmo reação associado à recidiva após o tratamento, tendo fundamental importância na definição dessas situações a imunidade dos indivíduos.

Qualquer que seja o esquema de tratamento, a exemplo do que ocorre na tuberculose, existe sempre a possibilidade de sobrevivência e viabilidade dos chamados bacilos persistentes, mesmo após a negatividade baciloscópica observada em esfregaços ou mesmo biópsias cutâneas<sup>10</sup>.

Shetty cols<sup>18</sup>, em 2001, estudando pacientes bordeline-tuberculóides (BT), após poliquimioterapia, através de estudo anátomopatológico verificaram que 58,3% dos pacientes

com quadro histológico compatível com reação, quando inoculados em pata de camundongo (técnica de Shepard<sup>17</sup>, em 1960), apresentavam bacilos viáveis. Esses achados indicam um acompanhamento especial nos pacientes que apresentam reação após alta, sendo discutida a possibilidade da recidiva ser acompanhada dos fenômenos reacionais.

A presença de positividade desses anticorpos após alta deveria ser monitorada, principalmente em pacientes com reação após alta, uma vez que poderá refletir uma infecção presente e um fator de risco para um futuro desenvolvimento de recidivas, como observado por Wu et al<sup>22</sup>, em 2002, em que o risco de recidiva em pacientes MB foi 6,7 vezes maior quando comparados com pacientes PB curados e que o risco cumulativo da recidiva entre os pacientes com sorologia positiva é de 13,7% comparados a 0,4% com soronegativos.

Baseado nos resultados obtidos nesse estudo, seria importante rever as recomendações da OMS, e do Ministério da Saúde principalmente em unidades de referências para acompanhamento das intercorrências após a alta uma vez que a presença da carga bacilar após alta, através da baciloscopia ou da sorologia, poderá ser um indicador da possibilidade de multiplicação de bacilos persistentes, podendo levar às reações assim como a recidiva.

Os dados apresentados sugerem que existe uma associação entre carga bacilar (avaliada através do anti PGL-I) e a reação hansênica após alta, endossados pela análise multivariada, uma vez que essa associação foi independente da idade, forma clínica e a reação durante o tratamento.

Analisando as variáveis que foram associadas à reação após alta, dentre elas, a forma lepromatosa, IBI > 2, anticorpo anti PGL-I positivo e o IB positivo após alta, todas elas já foram também relacionadas com a recidiva<sup>8 14 22</sup>, o que de certa forma indica que a reação após alta realmente poderia ser um fator de risco também para a recidiva como interroga Brito<sup>3</sup>, em 2004 ou que essas duas situações apresentam fatores de risco comuns.

O teste sorológico ML Flow para detecção do anticorpo anti PGL-I, é uma ferramenta simples e rápida que permite uma melhor classificação dos pacientes hansenianos para alocação nos esquemas PQT adequados evitando alocações errôneas, possibilidade de falência terapêutica que pode ser confundida com recidivas, e novos focos de infecção. O programa de controle da hanseníase poderia sugerir a utilização deste método em pacientes com potencial para desenvolver reação após alta com a perspectiva de subsidiar novas estratégias de prevenção e controle da endemia.

## CONCLUSÕES

Os resultados apontam como marcadores clínicos para reação pós alta a idade acima de 60, a forma lepromatosa, a reação durante o tratamento, principalmente o ENH. Indicam como marcadores laboratoriais a presença da carga bacilar avaliada tanto pela soropositividade como pela baciloscopia positiva após alta e o IBI > 2. É fundamental que as equipes e serviços de saúde estejam preparados adequadamente para

conduzir esses episódios, e devem estar alertas às situações após a cura clínica.

O uso da sorologia anti PGL-I através do teste ML Flow, ou da baciloscopia em esfregaços cutâneos, em pacientes com reação após alta, possibilitará identificar grupos alvo para novas estratégias de tratamento, prevenção e seguimento.

## AGRADECIMENTOS

Aos Técnicos Ana Amélia e Lívio – CISAM/UPE e a Edson Albuquerque – FIOCRUZ- RJ pelo desprendimento de validar os exames baciloscópicos. Um dos autores recebeu apoio financeiro do CNPq (Bolsa de Produtividade 300917/2006-6 de R.A.A.X.).

## REFERÊNCIAS

1. Araujo MG. Leprosy in Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 36: 373-382, 2003.
2. Assefa A, Paul S, Ketsela D, Peter D. The pattern of decline in bacillary index after 2 years of WHO recommend multiple drug therapy: The AMFES cohort. Leprosy Review 7: 332-337, 2000.
3. Brito MFM. O retratamento em hanseníase: Identificação dos fatores de risco – Um estudo caso-controle. Universidade Federal de Pernambuco, 2004.
4. Buhner-Sekula S, Cunha MG, Foss NT, Oskam L, Faber WR, Klatscher PR. Dipstick assay to identify leprosy patients who have an increased risk of relapse. Tropical Medicine and International Health 6: 317-323, 2001.
5. Buhner-Sekula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, Klatscher PR, Oskam L. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. Journal of Clinical Microbiology 41: 1991-1995, 2003.
6. Foss NT. Aspectos imunológicos da hanseníase. Medicina Ribeirão Preto 30:335-339, 1997.
7. Gallo MEN, Alvim MFS, Nery JA, Albuquerque ECA. Estudo Comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar – seguimento de 50.32±19.62 e 39.70±19.47 meses. Hansen International 22: 5-14, 1997.
8. Gallo MEN, Nery JA, Albuquerque ECA, Signorelli M, and Filho VFS. Hanseníase multibacilar: índices baciloscópico e viabilidade do *M. leprae* após 24 doses da PQT/OMS. Anais Brasileiros de Dermatologia 75: 291-297, 2000.
9. Jamet P, Ji B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 63: 195-201, 1995.
10. Ji B, Grosset JH. Recent advances in the chemotherapy of leprosy. Leprosy Review 61: 313-329, 1990.
11. Lienhardt C, Fine PE. Type 1 reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? Leprosy Review 65: 9-33, 1994.
12. Ministério da Saúde. Guia de Controle da Hanseníase. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia - CNDS, 1994.
13. Nery JAC, Garcia CC, Wanzeller SHO, Sales AM, Gallo MEN, Vieira LMM. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais na hanseníase em pacientes submetidos à poliquimioterapia (PQT). Anais Brasileiros de Dermatologia 74: 27-33, 1999.
14. Oliveira MIWDR. Cura da hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1996.
15. Rodrigues ALP, Almeida AP, Rodrigues BF, Pinheiro CA, Borges DS, Mendonça MLH, Silva VEF, Goulart IMB. Occurrence of late lepra reaction in leprosy patients: subsidies for implementation of a specific care program. Hansenologia Internationalis 25: 17-25, 2000.

16. Saad MH, Medeiros MA, Gallo ME, Fonseca IS. Use of the anti-PGL-I antibody ELISA and the Mitsuda reaction in early diagnosis of leprosy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 24: 801-805, 1991.
17. Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot pads of mice. *Journal of Experimental Medicine* 112: 445-464, 1960.
18. Shetty VP, Uplekar MW, Antia NH. Immunohistological localization of mycobacterial antigens within the peripheral nerves of treated leprosy patients and their significance to nerve damage in leprosy. *Acta Neuropathologica* 88: 300-306, 1994.
19. Soares DJ, Failbus S, Chalise Y, Kathet B. The role of IgM antiphenolic glycolipid-I antibodies in assessing household contacts of leprosy patients in a low endemic area. *Leprosy Review* 65: 300-304, 1994.
20. Verhagen C, Faber W, Klatser P, Buffing A, Naafs B, Das P. Immunohistological analysis of in situ expression of mycobacterial antigens in skin lesions of leprosy patients across the histopathological spectrum. Association of Mycobacterial lipoarabinomannan (LAM) and Mycobacterium leprae phenolic glycolipid-I (PGL-I) with leprosy reactions. *American Journal of Pathology* 154: 1793-1804, 1999.
21. World Health Organization. Risk of relapse in leprosy. The Leprosy Unit, WHO. *Indian Journal of Leprosy* 67: 13-26, 1995.
22. Wu Q, Yin Y, Zhang L, Chen X, Yu Y, Li Z, Yu H, Lu C, Feng S, Li X, Huo W, Ye G. A study on a possibility of predicting early relapse in leprosy using a ND-O-BSA based ELISA. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases* 70: 1-8, 2002.