

## Desafios atuais para a erradicação hanseníase: do diagnóstico ao tratamento

Current challenges for the eradication of hansen disease: from diagnosis to treatment

Retos actuales para la erradicación de la enfermedad de hansen: del diagnóstico al tratamiento

Recebido: 28/07/2022 | Revisado: 09/08/2022 | Aceito: 11/08/2022 | Publicado: 20/08/2022

### **Bruna da Silva Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3729-4316>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [bruna\\_silvasouza@hotmail.com](mailto:bruna_silvasouza@hotmail.com)

### **Ana Clara Silva Sales**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4978-235X>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [clarasales02@gmail.com](mailto:clarasales02@gmail.com)

### **Lucas Arruda Moita**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9713-7091>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [lucasarrudamoita@gmail.com](mailto:lucasarrudamoita@gmail.com)

### **Gabriella Linhares de Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2481-9646>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [gabriellalinhaires9@gmail.com](mailto:gabriellalinhaires9@gmail.com)

### **Francisca Dayane Soares da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2465-2025>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [daianejanjao19@hotmail.com](mailto:daianejanjao19@hotmail.com)

### **Thalis Ferreira de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1258-0375>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [thalisf90@gmail.com](mailto:thalisf90@gmail.com)

### **Matheus Pedrosa de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4003-3184>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [Matheus\\_pedrosasete@hotmail.com](mailto:Matheus_pedrosasete@hotmail.com)

### **Resumo**

A hanseníase é uma doença crônica, granulomatosa, de evolução lenta causada pelo *Mycobacterium leprae*, que afeta pele e sistema nervoso periférico gerando incapacidades físicas. Apesar do uso da multidroga terapia, o número de novos casos ainda se mantém constante em muitos países. A possibilidade da eliminação global da hanseníase tem sido discutida pela OMS e por vários autores, desta forma, o presente trabalho tem como objetivo apresentar os desafios a ainda serem superados em relação ao seu diagnóstico e ao tratamento para que essa meta seja alcançada. Para isto, foram realizadas buscas de arquivos nas bases de dados SCOPUS, PUBMED, SCIELO, Google Acadêmico. Uma vez que o diagnóstico da hanseníase é baseado em alguns sinais clínicos, muitos profissionais têm dificuldade em reconhecer os achados sugestivos da doença. Um dos problemas serem contornados é a ausência de um exame que apresente especificidade e sensibilidade elevada para todas as formas clínicas. O desenvolvimento de um método rápido, sensível e não invasivo mostra-se de grande importância para o diagnóstico definitivo. O diagnóstico precoce é um fator crucial para o controle da doença e que pode prevenir o aparecimento de incapacidades. O tratamento da hanseníase, sua adesão e sua conclusão são essenciais, no entanto, a quantidade de pessoas que aderem a medicação tem sido inconstante. Além disso, a resistência do *M. leprae* aos fármacos atualmente existentes também se mostra como um obstáculo a ser superado. Dessa forma, muitos são os entraves que permanecem a serem superados para que hanseníase possa ser erradicada no mundo.

**Palavras-chave:** Lepra; *Mycobacterium leprae*; Testes imunológicos; Diagnóstico tardio; Aderência à medicação.

### **Abstract**

Leprosy is a chronic, granulomatous, slowly evolving disease caused by *Mycobacterium leprae*, which affects the skin and peripheral nervous system, generating physical disabilities. Despite the use of multidrug therapy, the number of new cases remains constant in many countries. The possibility of global elimination of leprosy has been discussed by the WHO and by several authors, thus, the present study aims to present the challenges to be overcome in relation to its diagnosis and treatment so that this goal is achieved. For this, file searches were carried out in the SCOPUS, PUBMED, SCIELO, Google Scholar databases. Since the diagnosis of leprosy is based on a few clinical signs, many

professionals have difficulty recognizing findings suggestive of the disease. One of the problems to be overcome is the absence of an exam that presents high specificity and sensitivity for all clinical forms. The development of a fast, sensitive, and non-invasive method is of great importance for the definitive diagnosis. Early diagnosis is a crucial factor for disease control and can prevent the onset of disabilities. The treatment of leprosy, its adherence and its conclusion are essential, however, the number of people who adhere to the medication has been inconsistent. In addition, the resistance of *M. leprae* to currently available drugs also prove to be an obstacle to be overcome. Thus, there are many obstacles that remain to be overcome so that leprosy can be eradicated in the world.

**Keywords:** Leprosy; *Mycobacterium leprae*; Immunologic tests; Delayed diagnosis; Medication adherence.

### Resumen

La lepra es una enfermedad crónica, granulomatosa, de evolución lenta, causada por *Mycobacterium leprae*, que afecta la piel y el sistema nervioso periférico, generando discapacidades físicas. A pesar del uso de la terapia multimedicamentosa, el número de casos nuevos se mantiene constante en muchos países. La posibilidad de la eliminación global de la lepra ha sido discutida por la OMS y por varios autores, por lo que el presente trabajo tiene como objetivo presentar los desafíos a superar en relación con su diagnóstico y tratamiento para que se logre esta meta. Para ello se realizaron búsquedas de archivos en las bases de datos SCOPUS, PUBMED, SCIELO, Google Scholar. Dado que el diagnóstico de la lepra se basa en unos pocos signos clínicos, muchos profesionales tienen dificultad para reconocer hallazgos que sugieran la enfermedad. Uno de los problemas a superar es la ausencia de un examen que presente alta especificidad y sensibilidad para todas las formas clínicas. El desarrollo de un método rápido, sensible y no invasivo es de gran importancia para el diagnóstico definitivo. El diagnóstico precoz es un factor crucial para el control de la enfermedad y puede prevenir la aparición de discapacidades. El tratamiento de la lepra, su adherencia y su conclusión son fundamentales, sin embargo, el número de personas que se adhieren a la medicación ha sido inconsistente, además, la resistencia de *M. leprae* a los fármacos actualmente disponibles también resulta ser un obstáculo para superar. Así, son muchos los obstáculos que quedan por vencer para que la lepra pueda ser erradicada en el mundo.

**Palabras clave:** Lepra; *Mycobacterium leprae*; Pruebas inmunológicas; Diagnóstico tardío; Cumplimiento de la medicación.

## 1. Introdução

A hanseníase também conhecida como lepra é uma doença milenar e atualmente ainda negligenciada (Paz et al., 2018; Paz et al., 2022), a qual se espalhou na população na maior parte do mundo por realocação, expansão e colonização (Naaz et al., 2017). É uma doença de evolução crônica causada por um organismo intracelular obrigatório o *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido- resistente (BAAR), inicialmente detectado em 1873 pelo bacteriologista norueguês Gerhard Henrik Armauer Hansen (Tavares et al., 2021).

O *M. leprae* é caracterizado como uma bactéria aeróbica, imóvel, com reprodução lenta e que se divide a cada 12 dias, capaz de infectar grande número de pessoas (alta infectividade), no entanto, poucos adoecem (baixa patogenicidade) afetando geralmente indivíduos imunocomprometidos e permanecendo assintomáticas em grande parte da população (Fischer, 2017). A maior parte da transmissão desse agente patogênico advém das secreções nasais e/ou gotículas orais de doentes bacilíferos por inoculação através da mucosa nasal e mais raramente através de erosões cutâneas (Máquina et al., 2019). A inalação de bacilos pelas vias aéreas superiores está intimamente relacionada ao contato próximo e prolongado com pacientes não tratados (Godinho et al., 2015).

O bacilo de Hansen apresenta tropismo pelas células de Schwann e macrófagos (Soto & Muñoz, 2015; Wolf et al., 2018), podendo afetar os nervos periféricos, a pele e outros órgãos como olhos, mucosas membranas, ossos e testículos (Li et al., 2021, White & Franco-Paredes, 2015). A doença atinge pessoas de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, podendo apresentar evolução lenta e progressiva (Brasil, 2019). No sistema nervoso periférico, o *M. leprae* provoca alterações sensitivas e tegumentares que podem originar expressivas incapacidades físicas que podem evoluir para deformidades definitivas, afetando a atividade profissional do indivíduo ao reduzir ou eliminar as oportunidades de trabalho e de estabilidade financeira, além de instigar o estigma e isolamento social (Neta et al., 2017; Leano et al., 2019).

A hanseníase é considerada como endêmica em mais de 100 países em todo o mundo, no mundo cerca de 4 milhões de pessoas vivem com algum tipo de deficiência relacionada a essa doença (Deps & Cruz, 2020). Essa doença é prevalente em

regiões como a Ásia, África e nas Américas, principalmente em países de baixa e média renda (Naaz et al., 2017; Gomes et al., 2021). Nos últimos anos em torno de 200.000 casos relatados têm sido relatados, de modo que a hanseníase continua sendo um problema de saúde pública em países endêmicos (Deps & Cruz, 2020; Gomes et al., 2021). Apesar de exibir um declínio na prevalência em alguns países, essa doença ainda permanece como um problema de saúde pública devido a transmissão ativa e detecção de casos novos (Leano et al., 2019). No ano de 2020, 19.195 (15,1%) dos casos foram registrados nas Américas, desses 17.979 foram notificados no Brasil, o que corresponde a 93,6% do número de casos novos (Brasil, 2022). Os dados apontam o Brasil como o segundo país com maior número de casos no mundo, uma vez que ainda é alta a detecção nos Estados das Regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste, (Marciano et al., 2018; OMS, 2021, Brasil, 2022).

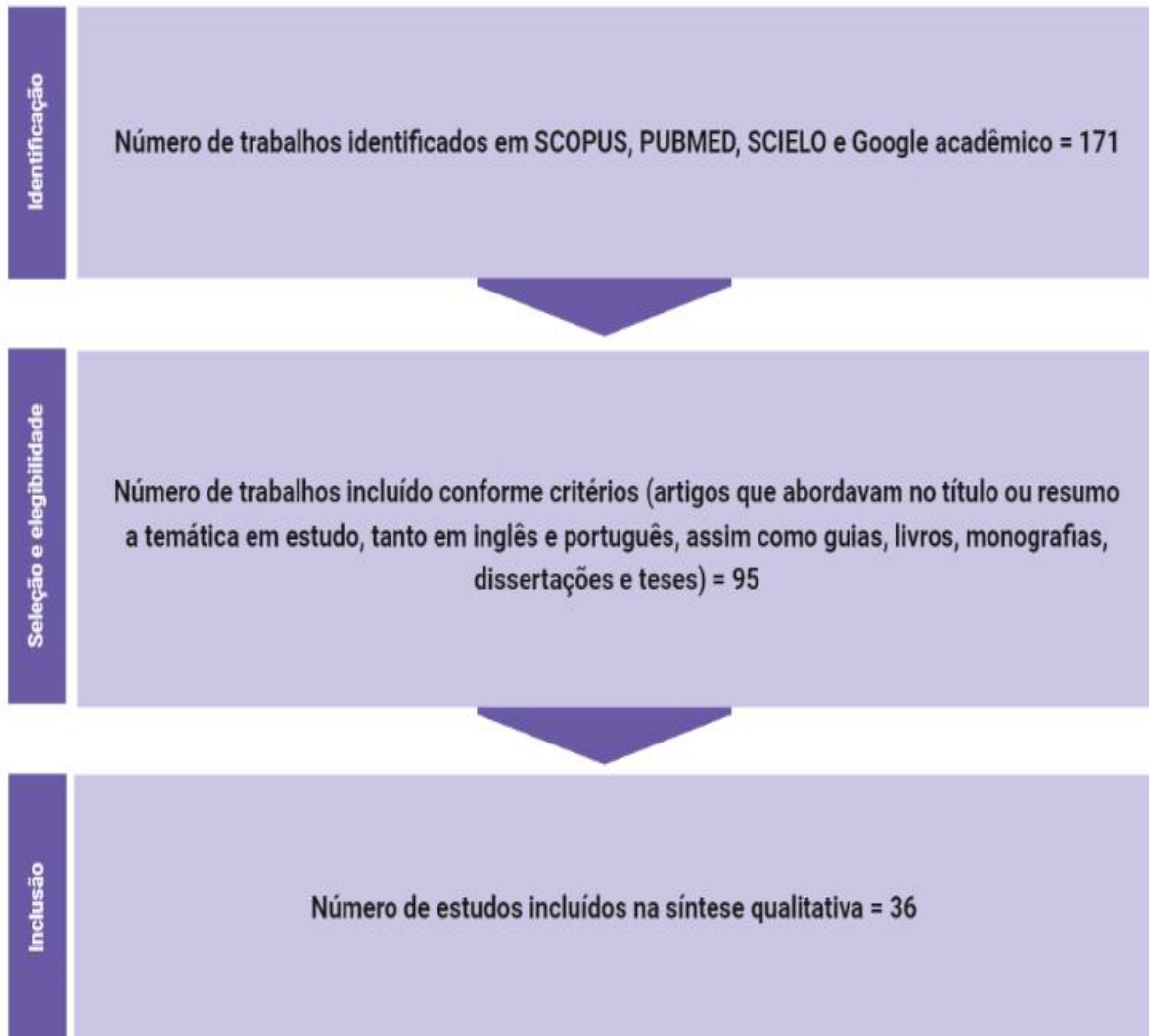
A hanseníase é classificada como uma doença tropical negligenciada que tem como objetivo sua eliminação a nível mundial (Ignotti & Steinmann, 2020). A erradicação é caracterizada como a zero da incidência mundial de uma infecção causada por um agente específico (Alves, Ferreira, Ferreira, 2014). A Organização Mundial de Saúde (OMS), propôs eliminar a hanseníase como problema de saúde, no entanto essa meta ainda não foi alcançada mundialmente (Alves et al., 2014; Ignotti & Steinmann, 2020). Embora avanços em relação a prevalência tenham ocorrido em alguns países, o número de casos novos diagnosticados permanece estável, assim têm se discutido a possibilidade da abolição global da hanseníase (Blcok et al., 2015; OMS, 2017; 2021).

A estratégia para alcance da meta de eliminação enquanto problema de saúde pública em países endêmicos como o Brasil baseia-se fundamentalmente no diagnóstico precoce e na cura dos casos que estão em tratamento (Brasil, 2016). Desta forma, novas tecnologias e abordagens, incluindo terapias, novos protocolos, profilaxia com vacinas e medicamentos e o desenvolvimento de testes diagnósticos e de vigilância, são tidos como essenciais para reduzir a transmissão do *M. leprae* (Ignotti & Steinmann, 2020). Apesar dos avanços para o controle da hanseníase, a doença ainda representa um importante desafio às autoridades de saúde. Nesta perspectiva, questiona-se se a premissa de abolição completa da hanseníase será concretizada, portanto, o presente trabalho tem por objetivo: analisar os desafios encontrados no diagnóstico e tratamento da doença, os pontos principais a serem superados para concretização dessa meta.

## 2. Metodologia

A estratégia metodológica definida para esse estudo foi a revisão sistemática, de acordo com a descrita por Rover (2017), na qual identificou-se estudos com relevância na área, seguida pela organização e análise de dados que permitiram uma síntese da informação selecionada. Para isso o levantamento bibliográfico ocorreu nos meses de janeiro a março de 2022, nas bases de dados SCOPUS, PUBMED, SCIELO, Google Acadêmico, sendo utilizados como descritores doença de Hansen, doença negligenciada, anamnese, diagnóstico laboratorial, poliquimioterapia. Como critérios de inclusão arquivos a respeito da temática nos últimos 15 anos foram selecionados, dentre os documentos pesquisados encontravam-se artigos que abordavam no título ou resumo a temática em estudo, além daqueles que se enquadravam nos descritores pesquisados, tanto em inglês e português, foram incluídos também guias, livros, monografias, dissertações e teses publicadas. Como critério de exclusão os arquivos que não corresponderam ao assunto de pesquisa, as duplicidades, aqueles que não foram encontrados disponíveis na íntegra foram excluídos do estudo, assim como aqueles fora da amostra temporal. O material foi então analisado de forma descritiva, os estudos foram reunidos e a extração da informação relevante realizada. A Figura 1 apresenta a esquematização de como foi realizado o processo de seleção dos arquivos para o estudo. No total foram selecionados 171 documentos para a revisão geral, porém aqueles que não se encaixaram nos critérios de inclusão foram excluídos. Posteriormente 95 documentos foram escolhidos para compor o estudo, dessa seleção 36 arquivos foram utilizados para abordar de maneira mais aprofundada os desafios para a erradicação da hanseníase (Tabela 1).

**Figura 1-** Método de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática para o período de 2007 a 2022.



Fonte: Autores.

**Tabela 1-** Principais documentos selecionados acerca dos desafios apresentados para erradicação da Hanseníase de acordo com autor/ano de publicação e tipo de estudo.

| <b>Autores</b>                | <b>Ano de publicação</b> | <b>Tipo de Estudo</b> |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 1. OMS                        | 2021                     | Guia                  |
| 2. OMS                        | 2016                     | Guia                  |
| 3. Manta et al.               | 2019                     | Artigo                |
| 4. Ferreira et al.            | 2020                     | Artigo                |
| 5. Santos                     | 2017                     | Tese                  |
| 6. Alves et al.               | 2021                     | Artigo                |
| 7. Rodrigues et al.           | 2022                     | Artigo                |
| 8. Gillini et al.             | 2017                     | Artigo                |
| 9. Scollard, Truman, Ebenezer | 2015                     | Artigo                |
| 10. Sarno et al.              | 2012                     | Artigo                |
| 11. Eichelmann et al.         | 2013                     | Artigo                |
| 12. Romero et al..            | 2022                     | Artigo                |
| 13. Kumar, Girdhar, Girdhar   | 2012                     | Artigo                |
| 14. Geluk et al.              | 2012                     | Artigo                |
| 15. Gama et al.               | 2018                     | Artigo                |
| 16. Frade et al.              | 2017                     | Artigo                |
| 17. Veloso                    | 2018                     | Dissertação           |
| 18. Mota et al.               | 2017                     | Artigo                |
| 19. Barreto                   | 2014                     | Livro                 |
| 20. Cavalcanti et al.         | 2012                     | Artigo                |
| 21. Leturiondo et al.         | 2019                     | Artigo                |
| 22. Binhardi et al.           | 2020                     | Artigo                |
| 23. Martinez et al.           | 2015                     | Artigo                |
| 24. Lima                      | 2015                     | Tese                  |
| 25. Silvestre & Lima          | 2016                     | Artigo                |
| 26. Nath et al.               | 2015                     | Artigo                |
| 27. Naaz et al.               | 2017                     | Artigo                |
| 28. Boechat & Pinheiro        | 2012                     | Artigo                |
| 29. Oliveira                  | 2014                     | Tese                  |
| 30. Kar & Gupta               | 2015                     | Artigo                |
| 31. Talhari et al.            | 2014                     | Artigo                |
| 32. Paz et al.                | 2022                     | Artigo                |
| 33. Rao                       | 2021                     | Artigo                |
| 34. Alves, Ferreira, Ferreira | 2014                     | Artigo                |
| 35. Bueno                     | 2019                     | Dissertação           |
| 36. Silva et al.              | 2017                     | Artigo                |

Fonte: Autores.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Diagnóstico

##### 3.1.1 Diagnóstico clínico

O diagnóstico de hanseníase é fundamentalmente clínico e epidemiológico. O método desse tipo diagnóstico é formado pela anamnese, avaliação dermatológica e identificação das lesões na pele além da modificação da sensibilidade, avaliação neurológica pela identificação de neurites, incapacidade e deformidades, diagnóstico dos estados reacionais, diagnóstico diferencial e classificação do grau de incapacidades físicas (Conti; Almeida, Almeida, 2013; Lyon & Grossi, 2014; Santos et al., 2016; Santana et al., 2022).

Para ser caracterizado como portador da doença os sujeitos devem apresentar um ou mais dos sinais da doença, dentre eles cita-se: lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; ou espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; ou presença de bacilos *M. leprae*, comprovadas pelos exames de baciloscopia de esfregaço intradérmico ou biópsia de pele (Brasil, 2016; Brasil, 2019; OMS, 2021). As formas avançadas da hanseníase podem levar a comprometimento sistêmico, tais como mucosas, trato respiratório alto, olhos, linfonodos, medula óssea, vísceras abdominais e testículos (Brasil, 2014; Lyon & Lyon-Moreira, 2013).

As manifestações clínicas da hanseníase estão relacionadas a dois aspectos que requerem cuidado especial, os quais são determinantes para as condutas terapêuticas a serem seguidas e desfechos a serem alcançados: a infecção e as reações hanseníacas (Brasil, 2021). Para fins terapêuticos, classificações como as de Madri e a de Ridley e Jopling são utilizadas. O conceito de polaridade da hanseníase, deu origem a Classificação de Madrid (1953) e posteriormente qual à Classificação de Ridley & Jopling (1962). A classificação de Madri leva em conta o polo imunológico de resposta do hospedeiro, sendo o grupo indeterminado e dimorfo com resposta estável e o grupo tuberculóide e lepromatosa com resposta instável. As formas de manifestação clínica da hanseníase são quatro: indeterminada, tuberculóide, virchowiana e dimorfa. A partir da forma indeterminada, a hanseníase pode evoluir para as demais formas clínicas (Brasil, 2021).

A classificação de Ridley & Jopling integra manifestações clínicas, histopatológicas características e índice bacteriológico assim o indivíduo pode ser um portador da doença pode estar dentro da faixa tuberculóide, dimorfa ou virchowiana (Maymone et al. 2020). Desta maneira, a hanseníase é classificada em formas polares: tuberculóide (TT) e lepromatosa (LL) e em formas intermediárias: Os dimorfos (D), também chamados de Borderline, são divididos em borderline tuberculóide (BT), borderline (BB) e borderline lepromatosa (BL). Por último, os virchowianos (V), também chamados lepromatosos (L) na literatura inglesa, podem ser divididos em virchowianos polares (LLp) e subpolares. Em relação a forma indeterminada (I) foi proposta como sendo uma etapa primária e transitória que tanto pode evoluir para a cura como também para uma das cinco formas do espectro (Ridley & Jopling, 1962;1966).

A forma tuberculóide possui como características lesões de pele bem demarcadas, em placas eritematosas ou eritemato-hipocrômicas, podendo existir comprometimento dos nervos. A Virchowiana, por sua vez, contém eritema e infiltração difusos, as placas eritematosas de pele são infiltradas e de bordas mal acentuadas, tubérculos, madarose e lesões de mucosa e ainda alteração de sensibilidade. A dimorfa apresenta lesões eritematosas planas com o centro claro ou eritematopigmentadas de coloração ferruginosa, com alterações de sensibilidade e comprometimento de nervos precocemente e de maneira intensa. A indeterminada exhibe áreas de hipo ou anestésias, parestésias, manchas hipocrômicas e ou eritemato-hipocrômicas com ou sem diminuição da sudorese e rarefação do pelos (Brasil, 2014; Brasil, 2019).

Para o diagnóstico e classificação de casos, a OMS recomendou uma classificação operacional baseada na contagem de lesões de pele (Romero et al., 2022). Nessa classificação operacional também se considera o índice baciloscópico, assim pacientes paucibacilar (PB) o índice baciloscópico é menor que 2+ e aqueles multibacilar (MB) possuem o índice baciloscópico é maior ou igual a 2+. Além disso, constituiu-se como critérios clínicos os paucibacilares sendo aqueles com até cinco lesões cutâneas e/ou um tronco nervoso acometido e multibacilares os que apresentarem mais de cinco lesões cutâneas e/ou mais de um tronco nervoso acometido (Lastória & Abreu, 2012; Brasil, 2019).

Além das manchas, um dos principais sinais e sintomas da hanseníase, observa-se também a diminuição e/ou ausência de sensibilidade, assim como as câimbras, dor, espessamento e/ou encurtamentos de nervos, músculos e articulações, adicionalmente uma grande reação inflamatória que acomete olhos, palato, baço, fígado, testículos, ossos, articulações, nervos periféricos, troncos e pele, durante reações imunológicas imediatas também pode ser encontradas durante a avaliação do paciente (Virmond; Grzybowski, 2015).

Uma das principais manifestações da doença são as lesões nos nervos periféricos, provenientes de processos inflamatórios dos nervos periféricos (neurites), determinados tanto pela ação direta do bacilo nos nervos, como pela reação do organismo ao bacilo (Brasil, 2019). Na verificação das lesões neurológicas inclui-se a inspeção dos olhos, nariz, mãos e pés, palpação dos troncos nervosos periféricos, avaliação da força muscular e avaliação de sensibilidade nos olhos, mãos e pés (Ura, 2007; Brasil, 2017). Também se recomenda a realização de testes que avaliem a força muscular para verificar presença de acometimento neurológico, especialmente nos membros superiores e inferiores e nas pálpebras (Rodrigues et al., 2012; Brasil, 2017).

Os testes de sensibilidade devem ser iniciados por buscas de alterações na sensibilidade térmica pois, é a primeira que se perde na hanseníase. Esse teste consiste em tocar a lesão ou uma região íntegra do indivíduo com tubos de ensaio contendo água fria (temperatura aproximada de 25°C) e quente (temperatura aproximada de 45 °C). A segunda alteração da sensibilidade a ser avaliada é a sensibilidade dolorosa na qual a pele do paciente é estimulada com a ponta ou o fundo da agulha estéril e descartável. Por último, deve-se avaliar a sensibilidade tátil, tocando as lesões com um chumaço de algodão seco e solicitando ao paciente que indique a área tocada (Brasil, 2017). Os estados reacionais ou reações hansênicas (tipos 1 e 2) são alterações do sistema imunológico caracterizadas como manifestações inflamatórias agudas e subagudas, podendo ocorrer em qualquer paciente, porém são mais frequentes nos pacientes MB (Brasil, 2016). Os estados reacionais são a causa primordial de lesões dos nervos e de incapacidades provocadas pela lepra (Silva, 2016; Brasil, 2017).

A Reação Tipo 1 ou Reação Reversa caracteriza-se pelo aparecimento de novas lesões dermatológicas (manchas ou placas), infiltrações, alterações de cor e edema nas lesões antigas, com ou sem espessamento e dor de nervos periféricos (neurite) (Brasil, 2016). A reação do tipo 1 é uma reação de hipersensibilidade, que ocorre geralmente durante o tratamento, associada ao aumento súbito de imunidade celular (Alves, Ferreira, Ferreira, 2014). É a reação mais comum, cerca de 30% nas formas Borderline apresentam essa manifestação, representando uma mudança para a forma Tuberculóide (Ribeiro, Passos, Santos, 2014; Fisher, 2017). A reação do tipo 2 é marcada pelo fato de dolorosos nódulos cutâneos ou subcutâneos, eritematosos, disseminados por todo o corpo, principalmente em pacientes da forma clínica V, e em pacientes da forma BV, posteriormente o começo do tratamento, seguidas de febre, mal-estar, queda do estado geral e inflamação de órgãos internos (Brasil, 2016; Pessoa, 2019). Frente a suspeita de reação hansênica, recomenda-se: a) Confirmar o diagnóstico de hanseníase e sua classificação operacional. b) Diferenciar o tipo de reação hansênica. c) Investigar fatores predisponentes (infecções, infestações, distúrbios hormonais, fatores emocionais e outros). d) Avaliar a função neural (Brasil, 2016).

### **3.1.2 Diagnóstico baciloscópio**

Para a hanseníase, o diagnóstico é baseado principalmente nos sintomas do paciente e bem como pela realização de esfregaços de pele para a detecção de bacilos álcool-ácido resistentes (Rao, 2021). As amostras devem ser provenientes de lesões que são mais ativas ou lesões que persistiram por um longo período (Maymone et al., 2020). Geralmente é indicada em caso de dúvida na classificação para instituição do tratamento, no diagnóstico diferencial com outras doenças dermatológicas e em casos suspeitos de recidiva (Brasil, 2021).

A presença de bacilos nos esfregaços de raspados intradérmicos corados pela técnica de Ziehl- Neelsen em regiões como os: lóbulos auriculares esquerdos e direito, cotovelos direito ou esquerdo e lesão permitem identificar microscopicamente a presença do *M. leprae* (Brasil, 2021). A realização do esfregaço muitas vezes falha em detectar o BAAR quando a concentração de bacilos estiver abaixo 10<sup>4</sup> bacilos/ml e, portanto, não sendo totalmente confiável em pacientes com carga bacilar baixa (Rao, 2021). Porém, quando realizada corretamente, a especificidade diagnóstica é 100%; no entanto, sua sensibilidade média é de 34,4% (Soneja et al., 2016; Maymone et al., 2020).

A baciloscopia positiva classifica os pacientes como MB, já para aqueles que são PB o resultado é frequentemente negativo, porém, não exclui o diagnóstico da doença (Lastoria & Abreu, 2012). Essa análise possui baixo custo e é de fácil realização, sua simplicidade é evidente quando comparada à complexidade de outras técnicas laboratoriais (Souza, Neto, Farias, 2013; Binhardi et al., 2020). A escala logarítmica de Ridley ou escala bacteriana índice (BI) é usado para interpretar os resultados (Eichelmann et al., 2013; Maymone et al., 2020). A estimativa da carga bacilar é expressa como índice baciloscópico (IB), que aponta o número de bacilos por campo microscópico, que pode variar de 0 a 6 (Brasil, 2021). Essa correlação existente entre a baciloscopia e a clínica é de essencial para o diagnóstico da hanseníase. Já que na forma TT, a baciloscopia é comumente negativa (IB = 0); enquanto, apresenta-se fortemente positiva na forma LL (IB = 6+), e apresenta valores variáveis nas formas BT, BB e BL. Na forma Indeterminada, os bacilos estão ausentes ou muito escassos (Ridley E Jopling, 1962; Clapasson & Canata, 2012).

### **3.1.3 Diagnóstico histológico**

O exame histopatológico é feito a partir de fragmentos de pele e de nervos, preferencialmente, amostras são coletadas das bordas das lesões mais ativas e mais recentes, idealmente, a extração de toda a espessura da derme e pelo menos de uma porção do tecido subcutâneo também é realizada (Lastoria & Abreu, 2014; Brasil, 2021). Colorações de hematoxilina-eosina e Fite-Faraco, que evidenciam bacilos álcool-ácidos-resistentes são realizadas (Lastoria & Abreu, 2012), posteriormente é verificado quanto ao tipo, extensão e características do infiltrado, bem como a presença de bacilo de Hansen (Maymone et al., 2020).

A especificidade diagnóstica dos exames histopatológicos é de 70% a 72%, porém sua sensibilidade é considerada mais baixa, variando de 49% a 70% (Lockwood et al., 2012; Maymone et al., 2020). A avaliação histopatológica é requerida para confirmar a classificação da doença, no entanto em alguns casos não considerada, desta forma, não pode ser considerada padrão ouro para o diagnóstico da doença (Fracaroli et al., 2011). Dependendo da apresentação clínica, o espectro histopatológico da hanseníase é extremamente diverso, assim para essa avaliação deve-se considerar a correlação clínico-patológica (Fischer, 2017). Características histopatológicas podem ser extremamente úteis na classificação do tipo de hanseníase e na identificação da presença de uma reação de hanseníase (Maymone et al., 2020). Nesse tipo de avaliação é indispensável a identificação das células presentes no infiltrado inflamatório dérmico e hipodérmico como os linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e histiócitos epitelióides e multinucleados além da arquitetura do infiltrado, levando em consideração a forma como essas células se dispõem na derme e no tecido subcutâneo (Talhari et al., 2014). O tipo celular que compõe o granuloma define os dois polos clássicos da hanseníase: células epitelióides para o polo tuberculoide e macrófagos espumosos para o polo virchowiano, (Obadia et al., 2011).

### **3.1.4 Diagnóstico por teste cutâneo**

A Intradermoreação de Mitsuda baseia-se na resposta imunológica através de reação tardia do tipo celular, de alta especificidade, frente ao bacilo (Lastoria & Abreu, 2012). Na reação de Mitsuda, o antígeno é um preparado obtido a partir de hansenomas de pacientes virchowianos não tratados (Barreto, 2014). Sua realização ocorre quando um inóculo de 0,1 ml de lepromina, uma suspensão de *M. leprae* é aplicado via intradérmica na face anterior do antebraço direito. O aparecimento de pápula igual ou maior que de 5mm, após cerca de 1 mês, indica positividade (Lastoria & Abreu, 2012). Os padrões para a interpretação da leitura da reação Mitsuda são: 1) Negativo: ausência de resposta no local de inoculação. 2) Duvidoso: infiltração (pápula ou nódulo) com diâmetro menor que 5mm. 3) Positivo: infiltração (pápula ou nódulo) com diâmetro maior ou igual a 5 mm (Lastoria & Abreu, 2012; Mota et al., 2017). Essa técnica possui forte correlação negativa com a sorologia, e esta última apresenta forte correlação positiva com a baciloscopia (Barreto, 2014). Esta técnica não deve ser considerada para efeitos de diagnóstico, porém tem enorme valor para avaliar o grau de defesa do indivíduo contra o *M. leprae*, desta forma



possui uma significativa empregabilidade no prognóstico, podendo ser utilizada na classificação da doença possui baixa sensibilidade e especificidade (Talhari et al., 2014; Pavão et al., 2018).

### 3.1.5 Diagnóstico sorológico

Vários antígenos específicos do *M. leprae* foram identificados após o sequenciamento do genoma, assim testes de anticorpos para IgG e IgM contra esses antígenos foi desenvolvido (Katoch, 2021). Entre os antígenos para pesquisa sorológica de anticorpos anti-*M. leprae*, destaca-se o glicolípido fe-nólico-1 (PGL-I), característico do bacilo e que promove à produção de anticorpos IgM, medidos por ensaio imunoenzimático (Lastoria & Abreu, 2012). Diversas formas para a detecção de anticorpos anti PGL-I foram desenvolvidas: ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), teste de aglutinação com partícula de gelatina (MLPA), dipstick e teste rápido de fluxo lateral (ML-Flow) (Stefani, 2008; Lastoria & Abreu, 2014; Brasil, 2021). Esses testes têm sido úteis na identificação de pacientes com a forma multibacilar, bem como sendo ferramentas potenciais no acompanhamento de contatos domiciliares (Cassirer-Costa et al., 2017; Queiroz, et al., 2019).

O PGL-1 é o principal glicolípido antigênico do bacilo de Hansen, e leva à detecção dos anticorpos IgG e IgM anti-PGL-1, sendo o parâmetro sorológico mais padronizado e avaliado na hanseníase. A presença desses anticorpos pode indicar a presença de infecção subclínica ou doença (Brasil, 2021). Anticorpos PGL-I são geralmente encontrados em altas concentrações no soro de pacientes MB e estão correlacionados com o índice bacteriano (Spencer & Brennan, 2011; Silva et al., 2017). Estudos usando PGL-I tem apontado que os pacientes com hanseníase no pólo lepromatoso do espectro têm títulos mais elevados de IgM contra o antígeno (soropositividade: 80-100%), enquanto pacientes no pólo tuberculóide têm imunoglobulina nos baixos níveis de detecção (soropositividade: 30-60%) (Romero et al., 2022).

A metodologia mais utilizada para detectar a presença de anticorpos contra o PGL-I, sobretudo IgM, é através de imunoensaio enzimático (ELISA), considerado o de melhor padronização na hanseníase e o qual o resultado positivo leva em consideração a carga bacilar do paciente (Buhrer-Sekula et al., 2007; Stefani, 2008; Souza, Netto, Farias, 2013). Outra metodologia muito utilizada para detecção de anticorpos anti-PGL-I é a do formato de fluxo lateral (ML-Flow), o qual é facilmente aplicável, não necessita de reagentes refrigerados, equipamentos especializados ou mão de obra treinada e ainda não apresentar reação cruzada com outras micobacterioses (Buhrer-Sekula et al., 2008; Cotin et al., 2011; Brasil, 2021).

Entretanto a sorologia anti PGL-I não pode ser empregada como única forma de diagnóstico para a hanseníase, uma vez que grande parte dos pacientes PB apresenta resultado negativo (Buhrer-Sekula et al., 2007; Stefani, 2008; Lyon et al., 2008). Adicionalmente a sorologia anti-PGL-I não permite distinção entre infecção passada, atual ou apenas exposição ao *M. leprae*, mas quando é associada ao diagnóstico clínico pode ser útil na detecção, classificação e monitoramento de pacientes MB (Buhrer-Sekula, 2008; Grossi et al., 2008; Moura et al., 2008).

Testes sorológicos que utilizam antígenos que não são o PGL-I estão sendo desenvolvidos e estudados em diferentes regiões do globo (Rao, 2021). Alguns desses são os anticorpos para Leprosy IDRI Diagnostic-1 (LID-1), uma mistura de produtos dos genes ml0405 e ml2331, assim como anticorpos contra NDO-LID, um conjugado de dissacarídeo octac natural (NDO) e LID. Autores tem citado que a conjugação entre o dissacarídeo octac natural (NDO) e o IDRI diagnóstico de hanseníase (LID) -1, conhecido como NDO-LID, tem demonstrado um enorme potencial devido à sua alta especificidade e sensibilidade, principalmente por sua capacidade de detectar a hanseníase antes de qualquer sinal clínico (Alinda et al., 2020, Rao, 2021). Levando isso em consideração um teste de fluxo lateral para o NDO-LID foi desenvolvido, sendo capaz de detectar os anticorpos anti-PGL-I e anti-LID1 para triagem clínica inicial além de ser facilmente e com treinamento mínimo (Cardoso et al., 2013).

### 3.1.6 Diagnóstico por biologia molecular

A descoberta de seqüências espécie-específicas no genoma do *M. leprae* introduziu os testes baseados em DNA e RNA como a reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção sensível e específica dos bacilos em vários tecidos e líquidos corporais assim como em fragmentos de biópsias de pele e de nervos (Stefani, 2008; Martinez et al., 2009; Caleffi et al., 2012, Martinez et al., 2014; Manta et al., 2019). Os genes *hsp65*, 18 kDa, 36kDa, 16S rRNA, *sodA* e seqüências repetitivas específicas do *M. leprae* (RLEP) são utilizadas no PCR (Rao, 2021).

As metodologias de diagnóstico que se baseiam em testes moleculares são tidas como mais específicas do que a detecção da bacilar ou a Histopatologia (Manta et al., 2019). Nas fases primárias da doença, devido à dificuldade de achar o BAAR utilizando métodos histopatológicos, essa técnica tem sido utilizada com sucesso na detecção daqueles presentes em pequenas quantidades nos tecidos (Araújo et al., 2016). Na forma MB com a utilização dessa metodologia ocorre uma elevada especificidade 100% e sensibilidade 90% (Rodrigues, 2016). Em pacientes PB a técnica de PCR demonstrou ser mais específica e sensível quando comparada a métodos clássicos de diagnóstico, além disso o uso dessa metodologia em casos suspeitos de hanseníase tem melhorado a sensibilidade do diagnóstico na prática clínica (Barbieri et al., 2019).

A PCR é determinante para o diagnóstico da hanseníase em sua forma neural, principalmente nos casos em que a baciloscopia foi negativa e os achados histopatológicos foram apontados como inconclusivos na biópsia de nervo periférico (Martinez et al., 2014). Uma vez que permite quantificar e determinar a viabilidade do bacilo em sítios específicos (através da detecção do seu DNA), dando informações importante a sobre a infecção e transmissão do bacilo de Hansen (Araújo et al., 2016). Evidências sugerem que a PCR em uma biópsia de pele é o teste diagnóstico ideal (Rao, 2021), no entanto, esse tipo de teste permanece restrito a laboratórios de referência e laboratórios de pesquisa, não sendo usada para diagnóstico de rotina por requerer reagentes e equipamentos de alto custo (Martinez et al., 2014; Oliveira, 2014; Rao, 2021).

### 3.2 Tratamento

A hanseníase é tratada com a multidroga terapia (MDT), a qual adequado ao tipo de hanseníase conforme regulamentações governamentais (Alinda et al., 2020). A OMS sugeriu uma classificação clínica para selecionar o regime de tratamento com base no número de lesões de pele, positividade bacteriana por esfregaço cutâneo em fenda e número de nervos envolvido (Silva et al., 2017). O esquema de primeira linha para o tratamento da hanseníase recomendado pela OMS e adotado no Brasil consiste numa associação dos antimicrobianos rifampicina (RFM), dapsona (DDS), e clofazimina (CFZ), a qual leva a cura em até 98% dos casos (Brasil, 2021). O tratamento adequado a todos os doentes por e deve ser ofertado obrigatoriamente por parte dos serviços públicos de saúde (Brasil, 2017).

Em indivíduos PB, o tempo de tratamento é de até 9 meses, sendo formado por RFM: dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) e DDS: dose mensal de 100 mg e dose diária de 100 mg autoadministrada. Já para a forma MB, tratamento pode ser concluído em até 18 meses, tratamento com RFM com dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) além de DDS: dose mensal de 100 mg e uma dose diária de 100 mg e CFZ: dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100mg) e uma dose diária de 50 mg autoadministrada (Godinho et al., 2015). O objetivo primordial no tratamento da hanseníase é a cura da infecção, prevenção de incapacidades físicas por meio da detecção precoce e tratamento do comprometimento da função nervosa e das reações hansênicas (Brasil, 2021).

O tratamento é realizado em regime ambulatorial, independente da classificação operacional da hanseníase, nas unidades básicas de saúde, ou em hospitais públicos, universitários e/ou clínicas (Brasil, 2017). Após a administração do número de doses recomendadas pelo esquema terapêutico o paciente recebe alta e é considerado curado. Dessa forma, o paciente que completa o tratamento com a MDT não é mais considerado um caso de hanseníase, mesmo que ocorram reações após a alta ou que permaneça com alguma sequela da doença (OMS, 2021).

### 3.3 Desafios

A Estratégia Global de Hanseníase 2021 a 2030 proposta pela OMS traz uma mudança significativa na abordagem ao enfrentamento da doença, a nova tática centraliza esforços para a interrupção da transmissão e a eliminação dos casos autóctones, cujo objetivo em longo prazo é o conceito de zero hanseníase para fatores como: infecção e doença, incapacidade, estigma e discriminação (OMS, 2021). Porém vários são os obstáculos a serem superados para que esse intuito seja alcançado, dentre eles a discriminação que pacientes estão sujeitos e que surtem efeito negativo em relação ao diagnóstico e tratamento, além de criar uma barreira social e ampliar a transmissão da infecção nas comunidades (OMS, 2017; Naaz et al.; 2017; Ferreira et al., 2020).

Apesar da introdução bem-sucedida multidroga terapia e dos esforços para conter a hanseníase, elevados índices de infecção têm sido observados em vários países do mundo (Manta et al., 2019). Isso provavelmente está associado ao fato de que o diagnóstico da hanseníase é feito sobretudo de acordo com as manifestações clínicas, desta maneira, assim, a insuficiência de sintomas no início da doença pode contribuir para erros e subdiagnóstico (Santos, 2017). Outro ponto a ser destacado é a falta de normas e registros com detalhes sobre o paciente, assim como a necessidade de capacitação das equipes nos serviços de saúde que prestam assistência às pessoas diagnosticadas com hanseníase, para que se possa evitar às subnotificações como também ao erro nas avaliações nos prontuários (Alves et al., 2021). Nesse sentido a dificuldade dos indivíduos em encontrar serviços, atendimento ou profissionais qualificados para identificar a doença associado a procura tardia de atendimento nos serviços de saúde, a ausência de informações sobre as manifestações clínicas, são considerados elementos que induzem a demora no diagnóstico (Rodrigues et al., 2012; Alves et al., 2021).

Tem sido sugerido que o tratamento com a multidroga terapia não atua de forma eficaz no bloqueio da transmissão do bacilo, já que uma proporção considerável de pacientes é diagnosticada tardiamente (Gillini et al., 2017). Isso porque mesmo com o uso da multidroga terapia, muitas células bacterianas mortas ainda permanecem no nervo, o que pode suscitar novas respostas imunológicas (Scollard, Truman, Ebenezer, 2015). Adicionalmente o atraso no diagnóstico provavelmente colabora para a transmissão contínua do bacilo de Hansen, principalmente para os contatos domiciliares dos pacientes, já que esse é o grupo que apresenta o maior risco de desenvolver a doença (Sarno et al., 2012; Manta et al., 2019).

O diagnóstico clínico requer experiência em hanseníase, por outro lado a baciloscopia nem sempre está disponível, assim, a maioria pacientes são diagnosticados tardiamente no curso da doença quando lesões nos nervos e na pele são visíveis e os danos já ocorreu (Eichelmann et al., 2013; Romero et al., 2022). O diagnóstico e tratamento precoce são pontos essenciais para diminuição do risco de desenvolvimento de incapacidades (Kumar, Girdhar, Girdhar, 2012). Assim a demora e o incorreto diagnóstico são pontos recorrente quando se trata de um desafio a ser superado, para evitar que isso ocorra, o desenvolvimento de testes rápidos e sensíveis que possam ser aplicados em configurações não especializadas e que permitam a identificação precoce da doença em estágios subclínicos tem sido alvo das pesquisas (Geluk et al., 2012, Gama et al., 2018).

A baciloscopia, histopatologia e os testes sorológicos podem ser utilizados para auxiliar o diagnóstico clínico sendo essenciais para a categorização espectral e de tratamento da hanseníase. No entanto, a precisão desses testes ainda é debatida, muitos grupos de pesquisa estão procurando maneiras simples de torná-los mais confiáveis, especialmente na identificação de casos de hanseníase entre contatos domiciliares (Frade et al., 2017).

Exames necessários para o correto diagnóstico como a histopatologia, sorologia, baciloscopia do esfregaço cutâneo e reação de Mitsuda, são fundamentais, porém, não estão disponíveis na maior parte dos serviços de saúde (Veloso, 2018; Manta et al., 2019). O antígeno de Mitsuda por exemplo é fabricado e fornecido por alguns centros de referência, e sua disponibilização é crucialmente dependente de material enviado para estes centros, desta forma, geralmente não é de fácil obtenção pela rede básica (Mota et al., 2017; Barreto, 2014). Além disso, outros fatores são apontados como desafios a serem superados, dentre eles o fato de que o esfregaço cutâneo e o exame histopatológico, apesar de alta especificidade, têm baixa

sensibilidade, adicionalmente essas são técnicas invasivas o que exigem profissionais treinados (Cavalcanti et al., 2012; Leturiondo et al., 2019). Profissionais têm relatado erros técnicos em relação a baciloscopia, dentre eles na coleta do número de esfregaços em menor número do que o preconizado, a ausência de fixação do material na lâmina, além do armazenamento e transporte de forma errônea. Desta forma, necessitam seguir um protocolo padrão, que contemple desde a coleta da amostra até o laudo técnico final (Binhardi et al., 2020).

As técnicas moleculares como PCR são promissoras devido à sua alta precisão, no entanto, essas ferramentas ainda são caras e exigem técnicos qualificados (Martinez et al., 2015; Lima, 2015). Profissionais que atuam nessa área têm demonstrado pouco conhecimento sobre os exames de sorologia e PCR, uma vez que não disponíveis na rede laboratorial, embora sejam muito discutidos pela comunidade científica (Binhardi et al., 2020). Em relação aos métodos imunológicos, estes têm sido propostos para fins diagnósticos, porém, nenhum teste foi considerado 100% sensível e específico, Além disso os testes sorológicos, não são tidos como ferramentas de diagnóstico independentes (Silvestre & Lima, 2016). A infecção pode ser demonstrada por PCR, ML Flow e testes sorológicos ELISA (PGL-I), mas esses testes são não capazes de prever, quem irá progredir para a doença entre os contatos domiciliares (Spencer et al., 2012; Leturiondo et al., 2019).

A hanseníase não possui um teste padrão ouro para o diagnóstico, em virtude da incapacidade de se reproduzir o *M. leprae* em meios de cultura *in vitro*, sendo sua detecção ainda basicamente clínica (Leturiondo et al., 2019). Outro ponto a ser considerado é a falta de um modelo experimental utilizando animais que possa imitar o espectro da hanseníase, sendo assim as investigações são apenas possíveis em pacientes após o desenvolvimento clínico (Nath et al., 2015). A alta heterogeneidade da sensibilidade e da especificidade dos testes imunológicos disponíveis revela a complexidade hanseníase e explica a ausência de um padrão-ouro teste laboratorial (Romero et al., 2022). Desta forma, o desenvolvimento de um teste simples e prático, capaz para confirmar o achado clínico, é de vital importância, especialmente no campo, onde há poucos especialistas para diagnosticar e tratar a doença (Leturiondo et al., 2019).

A adesão ao tratamento e sua conclusão são fundamentais, no entanto, devido a questões psicossociais, econômicas, médicas e de serviços de saúde, um número significativo de pacientes que aderem a medicação tem se tornado irregular (Naaz et al., 2017). A terapia atual com inúmeros fármacos pode produzir efeitos colaterais, o que pode também contribuir para a desistência do tratamento, a formação de cepas resistentes e desta forma agravar do quadro da endemia (Boechat; Pinheiro, 2012). Pesquisadores tem buscado um tratamento único e de curta duração para todas as formas clínicas da hanseníase, mas para isso a extensão das formas clínicas no metabolismo, a eficiência dos fármacos, o aumento da incidência dos efeitos colaterais dos medicamentos no tratamento e a incidência de recidivas pós-tratamento devem ser levados em consideração (Oliveira, 2014). A crescente aversão as drogas utilizadas como padrão tem demonstrado a necessidade de ensaios clínicos que abordem a utilização de medicamentos mais recentes e altamente bactericidas contra *M. leprae* (Kar & Gupta, 2015).

A padronização de critérios para o diagnóstico mostra-se importante para a o conhecimento referente à resistência e susceptibilidade da doença assim como de suas formas clínicas e para uma monitorização terapêutica, aprimorando o controle e contribuindo para a eliminação da hanseníase (Talhari et al., 2014). Autores tem destacado que a vigilância imprópria, pesquisas duvidosas, alta precoce, a disseminação de informações confusas e a diminuição do apoio político fazem com que que a abolição desta doença continue longe da realidade (Santos, 2017). Outro ponto a ser destacado é a pandemia da doença de coronavírus 2019 (COVID-19), a qual impactou todos os programas de saúde e com a hanseníase não foi diferente (Paz et al., 2022). A realocação de pessoal e recursos para limitar a pandemia e as restrições de viagem impostas, afetaram definitivamente o programa de hanseníase (Rao, 2021).

As estratégias de enfrentamento da doença atualmente utilizadas exibem lentas respostas, além disso a negligência das atividades de controle pode manter a endemia mesmo após o estágio de eliminação total da lepra (Alves, Ferreira, Ferreira, 2014). A identificação daqueles mais susceptíveis na população principalmente em regiões endêmicas por meio da análise dos

fatores que levam à doença é algo essencial para o controle da hanseníase e que pode atuar como medida mais efetivas contra a doença contribuindo para sua definitiva erradicação (OMS, 2016; Bueno, 2019). Para atingir esse objetivo, os programas de controle da hanseníase precisariam reduzir o atraso o diagnóstico da doença, administrar as medicações prontamente, garantir que os pacientes concluíssem totalmente tratamento e confirmar, durante o seguimento, que os pacientes foram curados. Juntas, essas ações devem impactar na transmissão do *M. leprae* na comunidade e diminuir os casos com incapacidade (Silva et al., 2017; OMS, 2021).

#### 4. Conclusão

Embora tenha ocorrido um avanço nos últimos anos em relação a hanseníase, obstáculos ainda permanecem a serem superados. O controle e a erradicação da hanseníase, por sua vez estão intimamente relacionados ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado. A realidade atual contrasta com meta apoiada pela OMS, desta forma, o diagnóstico precoce, ações de diagnóstico padronizadas, profissionais de saúde treinados e experientes, desenvolvimento de testes com maior sensibilidade e especificidade que possam ser facilmente executados, assim como novos medicamentos voltados para a sua terapêutica são muito necessários. Ressalta-se que essas medidas são indispensáveis, portanto, devem ser discutidas e ter suas soluções efetuadas nos próximos anos para que a eliminação da doença em âmbito global seja consolidada.

Além disso, novas campanhas para a população não somente em regiões endêmicas no mundo para a doença também devem ser realizadas, para que melhores ferramentas de manejo da infecção e suas complicações possam ser desenvolvidas. Outro ponto a ser destacado é estigma dos pacientes com Doença de Hansen, somente a eliminação de estereótipos danosos e do uso de vocabulário discriminatório associado a estratégias para o bem-estar do indivíduo podem mudar esse comportamento. A erradicação da Lepra só pode apresentar sucesso quando atuar de forma paralela à luta contra a estigmatização, assim, sugere-se que futuras ações e estudos desenvolvidos podem ampliar a prevenção da hanseníase, assim como auxiliar e evitar tanto as sequelas físicas quanto emocionais da hanseníase. Espera-se que o resultado dessa pesquisa seja utilizado como norteador para próximos trabalhos sobre o tema.

#### Agradecimentos

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI), pelas bolsas de estudo.

#### Referências

- Alinda, M. D., Geani, S., Agusni, R. I., Kusumaputra, B. H., Reza, N. R., Prakoeswa, C. R. S., & Listiawan, M. Y. (2020). Diagnosis and Management of Leprosy. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*, 32 (2), 149–157.
- Alves, E. D., Ferreira, T. L. & Ferreira, I. N. (2014). Hanseníase Avanços e Desafios. Nesprom, Brasília DF, 2014. Brasília, NESPROM, 492.
- Alves, G. M. G., dos Santos Almeida, A. G. C., Licetti, M. M., de Oliveira Costa, C. M., & de Araújo, K. C. G. M. (2021). Relevância do grau de incapacidade física como preditor do diagnóstico tardio em hanseníase: Uma revisão de escopo. *Research, Society and Development*, 10 (6), e5410615399-e5410615399.
- Araujo, S., Freitas, L. O., Goulart, L. R., & Goulart, I. M. B. (2016). Molecular evidence for the aerial route of infection of *Mycobacterium leprae* and the role of asymptomatic carriers in the persistence of leprosy. *Clinical Infectious Diseases*, 63 (11), 1412-1420.
- Barbieri R. R., Manta F. S. N., Moreira S. J. M., Sales A. M., Nery J. A. C., Nascimento L. P. R., Hacker M. A., Pacheco A. G., Machado A. M., Sarno E. M. & Moraes M. O. (2019). Quantitative polymerase chain reaction in paucibacillary leprosy diagnosis: A follow-up study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13 (3), e0007147.
- Barreto, J.A. (2014). Diagnóstico laboratorial da Hanseníase: indicações e limitações. s. In: Alves ED, Ferreira TL, Ferreira IN. *Hanseníase: avanços e desafios*. Brasília, DF: NESPROM; p. 131-40.
- Binhardi, F. M. T., Nardi, S. M. T., Patine, F. S., Pedro, H. S. P., Montanha, J. O. M., Santi, M. P., Belotti, N. C. U., & Paschoal, V. Del'Arco (2020). Diagnóstico da rede de atendimento laboratorial de hanseníase no Departamento Regional de Saúde XV, São José do Rio Preto, São Paulo. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 29 (5), e2020127.

- Blok, D. J., De Vlas, S. J., & Richardus, J. H. (2015). Global elimination of leprosy by 2020: are we on track?. *Parasites & vectors*, 8 (1), 1-9.
- Boechat, N., & Pinheiro, L. C. S. (2012). A hanseníase e a sua quimioterapia. *Revista Virtual de Química*, 4 (3), 247-256.
- Brasil, Ministério da Saúde. (2017). *Guia Prático Sobre a Hanseníase*. 1ª edição. Brasília, DF.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2014). *Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 812 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2016). *Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional*. Brasília: Ministério da Saúde, 58 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2019). *Guia de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde*, 3a. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 740.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2021). *Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022*. Brasília, DF, 115 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2021). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase*. Brasília, DF. 92f.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2022). *Boletim Epidemiológico de Hanseníase*. Brasília: Ministério da Saúde, 54f.
- Bueno, I. C (2019). *Influência De Marcadores Sorológicos De Infecção Para Predição Do Adoecimento Em Hanseníase Em Uma População De Uma Região Endêmica. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)*. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Bührer-Sékula, S., Visschedijk, J., Grossi, M. A. F., Dhakal, K. P., Namadi, A. U., Klatser, P. R., & Oskam, L. (2007). The ML flow test as a point of care test for leprosy control programmes: potential effects on classification of leprosy patients. *Leprosy review*, 78 (1), 70-79.
- Caleffi, K. R., Hirata, R. D. C., Hirata, M. H., Caleffi, E. R., Siqueira, V. L. D., & Cardoso, R. F. (2012). Use of the polymerase chain reaction to detect *Mycobacterium leprae* in urine. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45, 153-157.
- Cardoso L. P., Dias R. F., Freitas A. A., Hungria E. M., Oliveira R. M., Collovati M., Reed, S. G., Duthie, M. S. & Stefani, M. M. A. (2013). Development of a quantitative rapid diagnostic test for multibacillary leprosy using smart phone technology. *BMC infectious diseases*, 13(1), 1-10.
- Cassirer-Costa, F., Medeiros, N. I., Chaves, A. T., Lyon, S., Coelho-dos-Reis, J. G., Ribeiro-Junior, A. F., Oliveira R. C. O., Rocha M. O. C. & Gomes, J. A. (2017). Cytokines as biomarkers to monitoring the impact of multidrug therapy in immune response of leprosy patients. *Cytokine*, 97, 42-48.
- Castro, R., Brasil, P. E., Pereira, D. R., Pinheiro, R. O., Toscano, C. M. & Oliveira, M. R. F. Romero, C. P. (2022). Accuracy of rapid point-of-care serological tests for leprosy diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 117: e220317.
- Cavalcanti, A. A. L., Lucena-Silva, N., Montarroyos, U. R., & Albuquerque, P. M. C. C. D. (2012). Concordance between expected and observed bacilloscopy results of clinical forms of leprosy: a 6-year retrospective study in Recife, State of Pernambuco, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 45 (5), 616-619.
- Clapasson, A., & Canata, S. (2012). Laboratory Investigations. Leprosy: A Practical Guide. In: Nunzi E., Massone C., editors. *Leprosy: A Practical Guide*. 1st. Milan, Italy: Springer, 55–82.
- Conti, J. O., Almeida, S. N. D., Almeida, J. A. (2013). Prevenção de incapacidades em hanseníase: relato de caso. *Salusvita*, 32 (2), 63-174.
- Contin, L. A., Alves, C. J. M., Fogagnolo, L., Nassif, P. W., Barreto, J. A., Lauris, J. R. P., & Nogueira, M. E. (2011). Uso do teste ML-Flow como auxiliar na classificação e tratamento da hanseníase. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86 (1), 91-95.
- Depts, P. & Cruz, A. (2020). Why we should stop using the word leprosy. *Lancet Infection Disease*, 20 (4), E75-E78.
- Eichelmann, K., Gonzale- Gonzalez, S.E., Salas-Alanis, J.C. & Ocampo-Candiani, J. (2013). Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*, 104:554-563.
- Ferreira, A. F., Amorim de Sousa, E., Soledad Márdero García, G., da Silva dos Reis, A., Corona, F., da Silveira Lima, M., ... & Novaes Ramos Jr, A. (2020). Leprosy in the North and Northeast regions of Brazil: an integrated spatiotemporal approach. *Tropical Medicine & International Health*, 25(2), 193-208.
- Fischer, M. (2017). Leprosy – an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *Journal the German Society of Dermatology*, 15 (8), 801-827.
- Fracaroli, T. S., et al.. (2011). Importância Da Clínica No Diagnostico Da Hanseníase. *Revista Hospital Pedro Ernesto*, 10 (1), 29-35.
- Frade M A C, de Paula N A, Gomes C M, Vernal S, Bernardes Filho F, Lugão H B, et al.. (2017) Unexpectedly high leprosy seroprevalence detected using a random surveillance strategy in midwestern Brazil: A comparison of ELISA and a rapid diagnostic test. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11 (2): e0005375.
- Frade, M. A. C., de Paula, N. A., Gomes, C. M., Vernal, S., Bernardes Filho, F., Lugão, H. B., de Abreu, M. M. M., Botini, P., Duthie, M. S., Spencer, J. S., Soares, R. C. F. R. & Foss, N. T. (2017). Unexpectedly high leprosy seroprevalence detected using a random surveillance strategy in midwestern Brazil: A comparison of ELISA and a rapid diagnostic test. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(2), e0005375.
- Gama, R. S. (2018). High frequency of *M. leprae* DNA detection asymptomatic household contacts. *BMC Infectious Diseases*, 18 (1), 153.
- Geluk, A., Bobosha, K., Van Der Ploeg-van, J. J., Spencer, J. S., Banu, S., Martins, M. V., Cho, S. N., Franken, K. M. C., Kim, H. J., Bekele, Y., Uddin, M. K. M., Hadi, S. A., Aseffa, A., Pessolani, M. C. V., Pereira, G. M. B., Hazel M. Dockrell, H. M. & Ottenhoff, T. H. (2012). New biomarkers with relevance to leprosy diagnosis applicable in areas hyperendemic for leprosy. *The Journal of Immunology*, 188 (10), 4782-4791.

- Gillini, L., Cooreman, E., Wood, T., Pemmaraju, V. R., & Saunderson, P. (2017). Global practices in regard to implementation of preventive measures for leprosy. *PLoS neglected tropical diseases*, 11 (5), e0005399.
- Godinho, B.V.P., Teixeira, G.H.O., Andrade, P.H.C., Moreira, T.M.M., Caetano, J.S., Machado, G. F. V. & Kashiwabara, T. G. B. (2015). Hanseníase: Revisão De Literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 9 (1), 49-53.
- Gomes, A. P., Miguel, P. S. B., Mafra, F. B. M., Moura, A. C.L. & Braga, L.M. (2021). Leprosy: A clinical review. *Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences*, 20 (2), 151-160.
- Grossi, M. A. D. F., Leboeuf, M. A. A., Andrade, A. R. C. D., Lyon, S., Antunes, C. M. D. F., & Bühner-Sékula, S. (2008). A influência do teste sorológico ML Flow na classificação da hanseníase. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 41, 34-38.
- Ignotti, E., & Steinmann, P. (2020). Perspectives for leprosy control and elimination. *Caderno de Saúde Pública*, 36 (7).
- Kar, H. K., & Gupta, R. (2015). Treatment of leprosy. *Clinics in Dermatology*, 33 (1), 55 -65.
- Kumar, A., Girdhar, A., & Girdhar, B. K. (2012). Risk of developing disability in pre and post-multidrug therapy treatment among multibacillary leprosy: Agra MB Cohort study. *BMJ open*, 2(2), e000361.
- Lastória, J. C., & Abreu, M. A. M. M. (2012). Hanseníase: diagnóstico e tratamento. *Diagnóstico & Tratamento*, 17 (4), 173-179.
- Lastória, J. C., & Abreu, M. A. M. M. (2014). Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89 (2), 205-218.
- Leano, H. A. M., Araújo, K.M.F.A., Bueno, I.C., Niitsuma, E.N.A., Lana, F.C.F. (2019). Fatores socioeconômicos relacionados à hanseníase: revisão integrativa da literatura. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 72 (5), 1474-1485.
- Leturiondo, A. L., Noronha, A. B., do Nascimento, M. O. O., Ferreira, C. D. O., Rodrigues, F. D. C., Moraes, M. O., & Talhari, C. (2019). Performance of serological tests PGL1 and NDO-LID in the diagnosis of leprosy in a reference Center in Brazil. *BMC infectious diseases*, 19(1), 1-6.
- Li, Y. Y., Shakya, S., Long, H., Shen, L. F. & Kuang, Y. Q. (2021). Factors Influencing Leprosy Incidence: A Comprehensive Analysis of Observations in Wenshan of China, Nepal, and Other Global Epidemic Areas. *Frontiers in Public Health*, 9, 666307.
- Lima, E. O. (2015). *Inovação No Diagnóstico Da Hanseníase: Potencial método não invasivo associado à espectrometria de massas de alta resolução*. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade Estadual De Campinas, Campinas.
- Lockwood, D. N., Smith, W. C., Das, L., Barkataki, P., van Brakel, W. & Suneetha, S. (2012). Comparing the clinical and histological diagnosis of leprosy and leprosy reactions in the INFIR cohort of Indian patients with multibacillary leprosy. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6, e1702.
- Lyon, S., & Lyon-Moreira, H. (2013). Marcadores Biológicos na Hanseníase. In: Lyon, S., Grossi, M. A. F. Hanseníase, Rio de Janeiro: Medbook, 49-56.
- Manta, F.S.N., Barbieri, R.R., Moreira, S.J.M. Santos, P.T.S., Nery, J. A. C., Duppre, N.C., Anna M. Sales, A. M., Pacheco, A. G., Hacker, M. A., Machado, A. M., Sarno, E. N. & Moraes, M. O. Quantitative PCR for leprosy diagnosis and monitoring in household contacts: A follow-up study, 2011–2018. *Scientific reports*, 9(1), 1-8.
- Máquina, A., Catarino, A., Silva, L., Catorze, G., Ferreira, L. & Viana, L. (2019). Lepra: da antiguidade aos nossos tempos. *Revista SPDV*, 77(4).
- Marciano, L. H. S. C., Belone, A.F. F., Rosa, P.S., Coelho, N. M. B., Ghidella, C.C., Nardi, S. M. T., Miranda, W. C., Barrozo, L. V. & Lastória, J. C. (2018). Epidemiological and geographical characterization of leprosy in a Brazilian hyperendemic municipality. *Caderno de Saúde Pública*, 34 (8).
- Martinez, A. N., Lahiri, R., Pittman, T. L., Scollard, D., Truman, R., Moraes, M. O., & Williams, D. L. (2009). Molecular determination of Mycobacterium leprae viability by use of real-time PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(7), 2124-2130.
- Martínez, A. N., Talhari, C., Moraes, M. O. & Talhari, S. (2014). PCR-Based Techniques for Leprosy Diagnosis: From the Laboratory to the Clinic. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8, e2655.
- Maymone M. B. C., Laughter M., Venkatesh S., Dacso M. M., Rao P.N., Stryjewska B. M., Hugh J., Dellavalle R. P., Dunnick C.A. (2020). Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83 (1), 1-14.
- Mota, M. S. A., Vilanova, V. A., Andrade, S. P., Silva, B. L. B. & Ferreira, D. (2017). O Ocorrência da hanseníase no Brasil e os principais métodos de diagnósticos laboratoriais. *Scire Salutis*, 7 (2), 10-19.
- Naaz, F., Mohanty, P.S., Bansal, A.K., Kumar, D. & Gupta, U.D. (2017). Challenges Beyond Elimination in Leprosy. *International Journal of Mycobacteriology*, 6 (3), 222-228.
- Nath, I., Saini, C., Valluri, V. L. (2015). Immunology of leprosy and diagnostic challenges. *Clinical Dermatology*, 33 (1), 90–98.
- Neta, O. A. G., O. A., Arruda, G. M. M. S., Carvalho, M. M. B. de, & Gadelha, R. R. M. (2017). Percepção Dos Profissionais De Saúde E Gestores Sobre A Atenção Em Hanseníase Na Estratégia Saúde Da Família. *Revista Brasileira Promoção em Saúde*, 30 (2), 239-248.
- Obadia, D. L., Verardino, G., Alvez, M. F. G. D. (2011). Hanseníase: Correlação Clínico-Histopatológica. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 10 (1), 20-23.
- Oliveira, R. M. (2014). *Novos antígenos do M. leprae: Desenvolvimento de teste laboratorial para diagnóstico da hanseníase paucibacilar e uso da sorologia no prognóstico de reações hansênicas*. Tese (Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública), Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

- Organização Mundial da Saúde. (2016). *Estratégia mundial para Hanseníase 2016–2020: Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase*. Nova Deli: Organização Mundial da Saúde, Escritório Regional para o Sudeste Asiático.
- Organização Mundial da Saúde. (2021). *Estratégia Global de Hanseníase 2021–2030 – “Rumo à zero hanseníase”*. Nova Delhi: Organização Mundial da Saúde, Escritório Regional para o Sudeste Asiático.
- Pavão, G. C., Caseiro, M. M., Gagliani, L. H. (2018). Hanseníase: aspectos clínicos, epidemiológicos, tratamento e diagnóstico laboratorial no Brasil. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*, 15 (39).
- Paz, B. L., Paz, M. M. L., & de Brito, R. L. L. (2018). Hanseníase e os desafios para sua erradicação: casos notificados em um município no Ceará. *Revista Interdisciplinar*, 11(2), 37-46.
- Paz, W. S., Souza, M. R., Tavares, D.D.S., de Jesus, A.R, Dos Santos, A.D., do Carmo, R, F., de Souza. C. D.F. & Bezerra-Santos, M. (2022). Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of leprosy in Brazil: An ecological and population-based study. *The Lancet Regional Health – Americas*, 9, 100181.
- Pessoa, M. M. S. F. S. (2019). *Hanseníase No Brasil: Uma Revisão Literária, Nos Anos De 2014 A 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação de Farmácia)*. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.
- Queiroz, E. A., Medeiros, N. I., Mattos, R. T., Carvalho, A. P. M., Rodrigues-Alves, M. L., Dutra, W. O., ... & Correa-Oliveira, R. (2019). Immunological biomarkers of subclinical infection in household contacts of leprosy patients. *Immunobiology*, 224 (4), 518-525.
- Rao, P. N. (2021). Leprosy: The challenges ahead for India. *Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 3 (2), 106-10.
- Ribeiro, S. L. E., Passos, L. F. S., Santos, M. C. (2014). Anticorpos naturais e autoanticorpos na hanseníase. *Scientia Amazonia*, 3 (3), 01-19.
- Ridley, D. S., & Jopling, W. H. O. (1962). A classification of leprosy for research purposes. *Leprosy Review*, 33, 119–128.
- Ridley, D. S., Jopling, W. H. (1966). Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 34 (3), 255-273.
- Rodrigo Scaliante de MouraI; Karla Lucena CaladoII; Maria Leide W. OliveiraiI; Samira Bühner-SékulaI. (2008). Leprosy serology using PGL-I: a systematic review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 41 (suppl 2).
- Rodrigues, M. M. *Hanseníase in Dermatologia: do Nascer ao Envelhecer*. Rodrigues MM. 1a ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2012.
- Rodrigues, R. S. A (2016). *Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais da hanseníase- Revisão. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização)*. Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
- Roever, L. Compreendendo os estudos de revisão sistemática. (2017). *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 15(2), 127-30.
- Santana, J. S., Silva, R. A. N., Lima, T. O. S., Basso, N., Machado, L. B., Santos, D. S., Dos Reginaldo, M. P., Sá Junior, J. X., Bandeira, M. & Abrão, R. K. (2022). The role of nurses in leprosy control in primary care. *Research, Society and Development*, 11 (4), 51811427664.
- Santos, D. F. (2017). *Aspectos Clínicos, Moleculares, Sorológicos E Neurofisiológicos No Diagnóstico Precoce Da Neuropatia Hansênica. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)*. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.
- Scollard, D. M., Truman, R. W., & Ebenezer, G. J. (2015). Mechanisms of nerve injury in leprosy. *Clinics in dermatology*, 33 (1), 46-54.
- Silva, E. A., Rosa, P.S., Belone, A. F. F., Coelho, N. M. B. & Tomimori, J. (2017). Serodiagnosis of leprosy and follow-up of household contacts using a commercial rapid test containing ND-O/LID-1 antigens. *Lepr Rev*, 88, 174–183.
- Silva, S. F. D. (2016). *Conhecendo a hanseníase e os métodos de diagnósticos laboratoriais*. Monografia apresentada ao Departameto De Botânica e Ecologia do Instituto de Biociências (Especialização em Microbiologia). Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá.
- Silvestre, M. P. S., & Lima, L. N. G. C. (2016). Hanseníase: considerações sobre o desenvolvimento e contribuição (institucional) de instrumento diagnóstico para vigilância epidemiológica. *Revista Pan-Amazônica Saúde*, 7, 93-98.
- Soneja, S., Malhotra. A., Devi,P., Malhotra, S. & Singh, B. (2017). Sensitivity of slit skin smear examination in suspected leprosy cases in a tertiary care centre: rising trends. *International Journal of Science and Research*, 69, 34-35.
- Soto, A., & Muñoz, P. T. (2015). Leprosy Diagnosis: An Update on the Use of Molecular Tools Lucrecia. *Molecular Biology*, 4 (4), 139.
- Souza, M. M., Netto, E. M., Farias & M. C. A. D. (2013). Ferramentas no diagnóstico da hanseníase: o convencional e as inovações. *Revista Brasileira de Medicina*, 70 (4), 16-22.
- Spencer, J. S. & Brennan, P. J. (2011). The role of Mycobacterium leprae phenolic glycolipid I (PGL-I) in serodiagnosis and in the pathogenesis of leprosy. *Leprosy Review*, 82(4), 344-57.
- Spencer, John S, Duthie, Malcolm S, Geluk, Annemieke, Balagon, Marivic F, Kim, Hee Jin, Wheat, William H, Chatterjee, Delphi, Jackson, Mary, Li, Wei, Kurihara, Jade N, Maghanoy, Armi, Mallari, Irene, Saunderson, Paul, Brennan, Patrick J, & Dockrell, Hazel M. (2012). Identification of serological biomarkers of infection, disease progression and treatment efficacy for leprosy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 107, 79-89.
- Stefani, M. M. A. (2008). Desafios na era pós genômica para o desenvolvimento de testes laboratoriais para o diagnóstico da hanseníase. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 41 (suppl. 2), 89-94.
- Talhari, S., Gerson, P., Goncalves, H. S & Oliveira, M. L.(2014). *Hanseníase*. Di Livros Editora Ltda, 5 (1), 157-172.



Tavares, M.C.S., Ribeiro, S.C.S., Martins, C.P.T., Moura, I.G.S, Araújo, L.V.F., Koenig, C.M., Correia, J.R., Vasconcelos, A.R., Oliveira, L.F.S., Mendes, A.V.F.D., Silva, E.F.S., Nascimento, K.T.C., & Neris, K.P. (2021). Hanseníase: Revisão Sistemática Da Literatura Sobre O Estigma Vivenciado Por Seus Portadores. *International Journal of Development Research*, 11 (2), 44634-44639.

Ura, S. (2007). Tratamento e controle das reações hansênicas. *Hansenologia Internacionalis*, 32 (1), 67-70.

Veloso, D. S (2018). *Perfil clínico-epidemiológico da Hanseníase no estado do Piauí, no período de 2009 a 2016. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical)*. Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Teresina.

Virmond, M., Grzybowski, A. (2015). Leprosy – An intriguing disease. *Journal Clinics in Dermatology*, 33 (1), 1 -2.

White, C. & Franco-Paredes, C. (2015). Leprosy in the 21st century. *Clinical Microbiology Reviews*, 28 (1) 80 –94.

Wolf, J. M., Góis, R., Travaim, S., Prata, G., Degen, A., Pereira G & Silva, M. S. (2018). Avaliação do desempenho de um teste rápido imunocromatográfico no diagnóstico de hanseníase em uma região endêmica no norte do Brasil. *Clinical & Biomedical Research*, 38 (4), 348-355.