

DOENÇA DE HANSEN E GRAVIDEZ

Ana Furtado Lima¹, Carla Francisco¹, Neuza Mendes¹, Cristina Guerreiro², Raquel Vieira³, Ana Campos⁴

¹Interna do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetrícia / Resident, Obstetrics and Gynecology, Maternidade Dr. Alfredo da Costa

²Assistente Graduada de Ginecologia e Obstetrícia / Graduated Consultant, Obstetrics and Gynecology, Maternidade Dr. Alfredo da Costa

³Assistente Graduada de Dermatologia e Venereologia / Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

⁴Chefe de Serviço e Directora / Consultant Chief and Head, Serviço de Medicina Materno Fetal da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa, Portugal

RESUMO – A Doença de Hansen é uma doença infecciosa causada pelo microrganismo *Mycobacterium leprae*. No passado, a gravidade da apresentação desta doença e a inexistência de terapêutica adequada, levou à estigmatização destes doentes. Felizmente, a forma com se olha esta patologia melhorou nas últimas décadas graças à terapêutica múltipla que agora temos ao nosso dispor.

Com o fenómeno da imigração de regiões do globo onde esta doença ainda tem uma prevalência significativa, assistimos ao surgimento de novos casos de Lepra em Portugal, nomeadamente em mulheres em idade fértil.

A doença de Hansen na gravidez coloca questões quer no que respeita às consequências da terapêutica (durante a gravidez e amamentação), quer no que se refere ao momento do parto.

A gravidez causa uma diminuição relativa da imunidade celular, o que permite a proliferação do bacilo com possível agravamento da doença. A escolha dos fármacos adequados impede a lesão nervosa permanente.

Relatam-se três casos seguidos na Maternidade Dr. Alfredo da Costa, em conjunto com o serviço de Dermatologia do Hospital Curry Cabral, que pretendem ilustrar a vigilância da gravidez nestas situações. Em todos eles as grávidas foram medicadas com rifampicina e clofazimina.

Esta reflexão sobre Gravidez e Lepra visa desmistificar a patologia e sublinhar a importância do seguimento multidisciplinar destas gestações.

PALAVRAS-CHAVE – Gravidez; Clofazimina; Rifampicina; Lepra.

HANSEN DISEASE AND PREGNANCY

ABSTRACT – Hansen disease, commonly called Leprosy, is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. In the past, the seriousness of the presentation of this disease associated with the inexistence of appropriate treatment, led to the stigmatization of these patients. Fortunately, the way we look now to Hansen disease has changed thanks to the existence of new antibacillary drugs.

With migration phenomenon, we see nowadays, in Portugal, more cases in women in fertile age, mainly immigrants from Brazil. There are questions to answer in a pregnant woman with Hansen disease, mainly in what regards to therapeutic effects in pregnancy, lactation and also to the delivery. It's known that the gestation decreases the cellular immunity, which allows the proliferation of the bacilli. The drug choice will stop permanent nervous lesion.

The authors report three cases followed in Maternidade Dr. Alfredo da Costa with the Dermatology Unit of Curry Cabral Hospital, in Lisbon. All these pregnant were, at the time of the gestation, under clofazimine and rifampicin.

The aim of this review is to demystify Leprosy and Pregnancy and stress the importance of a multidisciplinary follow-up.

KEY-WORDS – Pregnancy; Clofazimine; Rifampicin; Leprosy.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Ana Furtado Lima

Av. Columbano Bordalo Pinheiro, nº 88, 1º Esq.

1070-065 Lisboa

Email: anafurtadolima@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Doença de Hansen, vulgarmente denominada de Lepra, é uma doença crónica granulomatosa, causada pela infecção bacteriana a *Mycobacterium leprae*¹. No passado, a gravidade da apresentação desta doença e a inexistência de terapêutica adequada, levou à estigmatização destes doentes. Felizmente, a forma com se olha esta patologia melhorou nas últimas décadas, graças à terapêutica múltipla que temos agora ao nosso dispor.

Com o fenómeno da imigração de regiões do globo onde esta doença ainda tem uma prevalência significativa, assistimos ao surgimento de novos casos de Lepra em Portugal, nomeadamente em mulheres em idade fértil. A gravidez predispõe a estado de imunodepressão facilitador de manifestações clínicas associadas a esta doença.

ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

A doença de Hansen é uma doença infecciosa, causada pelo micro-organismo *Mycobacterium leprae*, que afecta a pele e o sistema nervoso periférico¹. De acordo com Ridley-Jopling (1966), a Lepra classifica-se em diferentes grupos: indeterminado, tuberculóide, lepromatoso ou *borderline*. A Lepra de tipo indeterminado é caracterizada por um estágio inicial e assintomático da infecção, muitas vezes não reconhecida ou com uma ou escassas lesões maculares hipopigmentadas e de sensibilidade cutânea diminuída. Esta forma tanto pode regredir como evoluir para outro tipo de Lepra mais avançado. Nos extremos do espectro de doença de Hansen encontram-se a Lepra tuberculóide e a Lepra lepromatosa. A primeira é caracterizada por uma ou mais lesões de grandes dimensões com marcada anestesia das mesmas, com poucos ou mesmo ausência de bacilos nas lesões. A Lepra lepromatosa apresenta-se com lesões cutâneas difusas, repletas de bacilos. A Lepra *borderline* é um tipo intermédio no espectro da Doença de Hansen,

no que respeita à clínica e achados histopatológicos¹. Pode ser *borderline-tuberculóide*, *borderline-borderline* ou *borderline-lepromatosa*.

Outra classificação possível é aquela utilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), segundo a qual as pacientes podem ser categorizadas como tendo Doença de Hansen paucibacilar ou multibacilar. A primeira é uma forma moderada e caracteriza-se por cinco ou menos máculas hipopigmentadas e esfregaço da pele negativo. A forma multibacilar associa-se a seis ou mais lesões simétricas, nódulos, placas e espessamento da derme, bem como envolvimento da mucosa nasal com congestão nasal e epistaxis. A forma multibacilar tem esfregaço da pele positivo².

EPIDEMIOLOGIA

Em 2009, foram detectados 244.796 casos no mundo inteiro e no início de 2010 foi registada uma prevalência de 211.903 casos. A OMS apontou Brasil, Madagáscar, Tanzânia e Nepal como tendo 90% de todos os casos a nível mundial^{2,3}.

Longe da erradicação, a Lepra mantém-se endémica em muitas regiões do globo (Fig. 1)⁴.

Numa série de 102 casos registados no Serviço de Dermatologia do HCC, com diagnóstico estabelecido entre 1934 e 2003, 47.1% eram do sexo feminino com uma média de idades aquando do diagnóstico de 30.5 anos. Da população estudada, 66(65.3%) eram portugueses e 36 estrangeiros, o que significa que 34.7% dos casos foram importados: 11 do Brasil, 11 de Angola, 8 de Cabo Verde, 4 de Timor-leste, 1 da Índia e 1 da Guiné-Bissau⁵.

HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO

A forma de transmissão mantém-se incerta, a maioria dos investigadores acredita que ocorre por via respiratória, pessoa a pessoa, após inalação de gotículas contaminadas².

Leprosy prevalence rates, data reported to WHO as of beginning January 2009

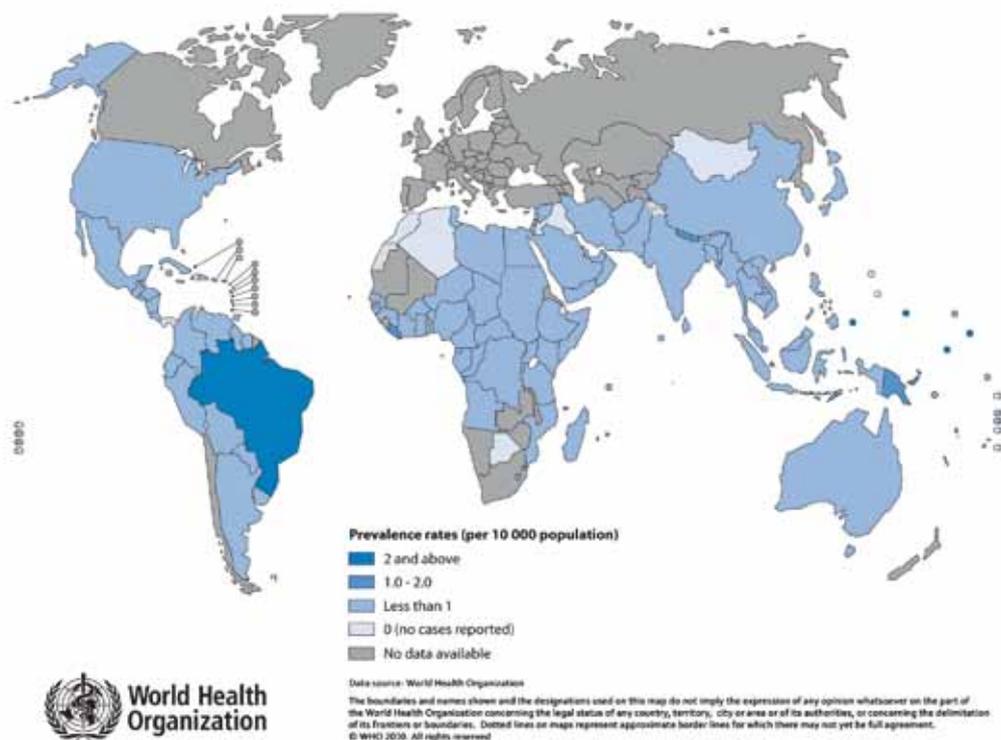


Fig. 1 - Prevalência da Lepra, início de 2009⁴.

O microrganismo pode manter-se viável fora do hospedeiro humano por um período de vários meses³.

O período de incubação pode ir de 3 a 5 anos¹. Alguns estudos de revisão apontam para um período mais longo, justificando este facto, com o tempo de replicação lento do microrganismo.

Neste momento e em todo o mundo, 1 a 2 milhões de pessoas têm sequelas da Doença de Hansen. Porém, os doentes que recebem o tratamento antibiótico ou que já o completaram são considerados livres de infecção activa. De referir que pode ocorrer recorrência da doença após terapêutica multifarmacológica de curta duração². As taxas de recorrência variam entre 1 e 20%⁵.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito com base no exame objectivo associado a esfregaços cutâneos e do muco nasal e/ou biópsias cutâneas.

TERAPÊUTICA

Após a publicação das recomendações de tratamento por parte da OMS em 1982, foi instituída terapêutica multifarmacológica. As formas multibacilares são habitualmente tratadas com rifampicina, dapsona e clofazimina e as formas paucibacilares são tratadas com rifampicina e dapsona. A maioria destes doentes são tratados com antibacilares por um período de 2 anos ou até o esfregaço cutâneo se revelar negativo. A OMS encurtou o período de tratamento, na doença multibacilar, para 1 ano, alteração esta que se mantém controversa³ (Tabela 1).

A ofloxacina e levofloxacina, minociclina e claritromicina também podem ser utilizados em casos seleccionados. A introdução dos fármacos rapidamente limita a infecciosidade destes doentes.

Actualmente, na consulta de Doença de Hansen do HCC a terapêutica multifarmacológica *standard* consiste em rifampicina 600mg com clofazimina 300mg 1 vez por mês e clofazimina 50mg/dia associada

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Recomendação da OMS - Tratamento multifarmacológico da Doença de Hansen

Tipo de Lepra	Tratamento		Duração do tratamento (meses)
	Mensal (supervisionado)	Diário (auto administrado)	
Paucibacilar	Rifampicina 600mg	Dapsona 100mg	6
Multibacilar	Rifampicina 600mg + Clofazimina 300mg	Clofazimina 50mg + Dapsona 100mg	12

a dapsona 100mg/dia, durante 1 ano. Porém, em casos seleccionados a terapêutica pode ser necessária durante 2 anos⁵.

IMPLICAÇÕES NA GRAVIDEZ

As mulheres grávidas estão mais predispostas a apresentar sintomas da doença. Alguns estudos apontam para que o decréscimo da imunidade celular associada à gravidez possa predispor a mulher grávida a esta doença, bem como à sua recorrência⁶.

Mulheres com Lepra que engravidam têm um risco aumentado de agravamento da doença, nomeadamente com reacções imunológicas como a reacção reversa ou tipo 1, que consiste em eritema e edema em lesões cutâneas pré-existentes, frequentemente acompanhada por nevrite e ocasionalmente ulceração, ou a reacção tipo 2, também designado Eritema Nodoso Leprótico (ENL). Estas duas reacções são mais comuns durante o decurso do tratamento. As reacções tipo 1 são mais frequentes no puerpério e as tipo 2 durante a gravidez, principalmente no 3º trimestre de gestação, sendo que nos casos de Eritema Nodoso na grávida, a lesão nervosa ocorre mais precocemente do que na não grávida⁷.

Habitualmente a gestação decorre sem complicações em mulheres com Lepra, tendo sido reportada uma baixa incidência de malformações congénitas. Na série de casos estudados por Maurus, essa taxa de malformações congénitas é de 3.4% (2/59: um caso de fenda do palato e um caso de luxação congénita da anca)¹. Foram ainda reportadas como complicações do período pré-natal pré-eclâmpsia, anemia e infecção urinária, complicações estas que ocorreram todas em mulheres com Lepra lepromatosa. Outros autores associam este grupo de grávidas a maior risco de recém-nascidos com baixo peso à nascença, particularmente na Lepra lepromatosa, quando comparados a recém-nascidos de mães sem Lepra ou mesmo com Lepra tuberculóide ou *borderline*⁹⁻¹¹.

A decisão da via de parto deve ser discutida com o dermatologista. Numa mulher devidamente tratada e acompanhada, não existem contra-indicações para parto via vaginal.

A transmissão transplacentar para o feto é considerada uma ocorrência rara, mas possível¹⁰. Não se defende, portanto, o exame histopatológico da placenta, por rotina¹.

Os recém-nascidos têm um risco acrescido de contrair Lepra através do contacto materno, particularmente se esta não tiver sido tratada e/ou se é dos tipos lepromatosa ou *borderline*. Todavia, desde que a puérpera esteja devidamente medicada, o recém-nascido não deve ser afastado da mãe, mesmo em casos de doença activa. O aleitamento é desaconselhado. Aconselha-se a vigilância da criança, nos primeiros anos de vida¹⁰.

CONTRACEPÇÃO

A doença de Hansen não parece afectar a fertilidade da mulher¹. A contracepção deve ter em conta a medicação, nomeadamente a toma de rifampicina. Existem interacções medicamentosas entre a rifampicina e outros fármacos também metabolizadas pelo citocromo 3A4 do fígado, afectando Contraceptivos Orais Combinados (COC), corticosteróides e inibidores de protease para tratamento do HIV⁸. Deste modo, os COC devem ser preteridos, em doentes sob terapêutica com rifampicina, em favor do Dispositivo ou Sistema Intrauterino (DIU de cobre ou com levonorgestrel). Também o implante de etonorgestrel, a toma de progestativo oral e mesmo as opções *patch* transdérmico e anel vaginal de estro-progestativos podem ser aconselhadas, uma vez que as duas últimas opções não têm efeito de primeira passagem hepática, quando comparadas com os COC.

EDUCAÇÃO

É de suma importância explicar a natureza desta doença ao doente e frisar que se trata de uma doença curável. A terapêutica multifarmacológica, tal como é preconizada pela OMS, torna os doentes seguros para o contacto interpessoal 72h após a instituição da terapêutica, e uma vida social normal deve ser encorajada. A transmissão não é sexual⁷.

CASOS CLÍNICOS

Descrevem-se três casos clínicos que pretendem ilustrar a vigilância da gravidez e salientar a necessidade de colaboração estreita com a Dermatologia. O primeiro caso reporta-se a 2005 e o último a 2010. Em comum têm o facto das três grávidas serem de nacionalidade brasileira.

Caso clínico 1

DAF, 19 anos, raça negra, nulípara. Portadora de Doença de Hansen, forma Borderline lepromatosa, diagnosticada em Janeiro de 2001, em Portugal. Não fez tratamento com diaminodifenilsulfona ou dapsona (DDS), conforme preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para as infecções multibacilares, devido a deficiência em Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD). Desde o momento do diagnóstico teve quadros reaccionais tratados com prednisolona, em doses variáveis. Abandonou a consulta de Dermatologia do HCC entre Abril de 2001 e Dezembro de 2004, período em que residiu na Holanda. Em Dezembro de 2004, por apresentar lesões cutâneas hipopigmentadas no tronco e coxa, bem como livedo nos membros inferiores e nádegas, realizaram-se baciloscopias ao muco nasal e pele que se revelariam positivas. A biópsia das lesões confirmaria a actividade da doença. Nesta altura encontrava-se grávida, no 1º trimestre. Foi medicada com rifampicina 600mg por dia associada a clofazimina 300mg (tratamento de reforço) e clofazimina 100 mg três vezes por semana. A gestação foi vigiada na MAC, sem intercorrências. Durante a gravidez fez o suplemento habitual com ácido fólico e a partir do 2º trimestre com sulfato ferroso. Por Idade Gestacional (IG) prolongada foi internada no Serviço de Medicina Materno-Fetal da MAC para Indução do Trabalho de Parto, uma vez que não existia qualquer contra-indicação, por parte da dermatologia, para parto vaginal. Por Suspeita de Sofrimento Fetal acabaria por ser realizada uma Cesariana segmentar transversal. O recém-nascido, do sexo feminino, nasceu com 3990g e Índice de Apgar (IA) de 9-10. A puérpera foi aconselhada a não amamentar, inibindo-se a produção de leite com bromocriptina.

Caso clínico 2

RMSF, 29 anos, raça branca, nulípara. Foi-lhe diagnosticada, em 2001 no Brasil, Doença de Hansen (forma lepromatosa). Imigrou para Portugal em 2002, onde reside, actualmente. Manteve vigilância da doença no HCC. Fez terapêutica inicial com rifampicina e clofazimina. Por reacção adversa a dapsona (aplasia medular), esta não foi incluída na terapêutica inicial. Durante algum tempo fez contracepção com

acetato de medroxiprogesterona injectável (Depoprovera®) enquanto teve que ser medicada com talidomida por eritema nodoso leprótico. Quando engravidou, em 2008, encontrava-se apenas medicada com rifampicina e clofazimina. A gestação foi acompanhada na MAC, sem qualquer intercorrência. O parto ocorreu às 41 semanas e 1 dia, também por Cesariana em Trabalho de Parto por Suspeita de Sofrimento Fetal após Indução de Trabalho de Parto de acordo com o protocolo em vigor. Resultou um recém-nascido do sexo masculino, com 2965 g e Índice de Apgar 9-10. Também neste caso o aleitamento foi inibido com bromocriptina.

Caso clínico 3

FSPR, 26 anos de idade, raça negra. Residente em Portugal desde 2004. Nulípara, com antecedentes de 2 gestações prévias: uma gravidez anembrionica em 2005 e um aborto provocado em 2007, tendo sido submetida a curetagem uterina. No que se refere a outros antecedentes deve sublinhar-se Trombose venosa cerebral em Maio de 2006 com internamento no Hospital de São José. Na altura estava a fazer anticoncepcionais orais. Àquela data foram excluídas Trombofilias hereditárias, Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF), bem como Doenças Auto-imunes, nomeadamente Lúpus Eritematoso Sistémico (LES). Fez varfarina até 2008 e posteriormente aspirina 150mg por dia, terapêutica esta que manteve durante a gravidez até às 35 semanas de gestação.

Em 2008 foi-lhe diagnosticada Doença de Hansen, forma tuberculóide, e desde então tem sido seguida em consulta de Dermatologia no HCC. Inicialmente foi medicada durante 6 meses, até Maio de 2009. Em Abril de 2010 iniciou seguimento na Consulta de Alto Risco da MAC. Na altura encontrava-se grávida de 8 semanas, e foi enviada a esta consulta pelo médico assistente dado os antecedentes cerebro-vasculares. Foi de imediato avaliada também pela Dermatologia e às 10 semanas de gravidez reiniciou terapêutica com rifampicina e clofazimina, por reactivação da Lepra. Durante a gestação não teve qualquer intercorrência. A gravidez resultou em parto eutócico às 39 semanas e 2 dias com um recém-nascido do sexo masculino, 2855g de peso e Índice de Apgar 9-10. Foi inibido o aleitamento materno.

DISCUSSÃO

Numa série de 62 gestações, publicada em 1978, os fármacos de 1ª linha sulfonas. Apenas uma doente fez ainda rifampicina e nenhuma foi medicada com clofazimina¹. Nessa mesma publicação o tempo decorrido entre o diagnóstico da Doença de Hansen e a gravidez

Artigo de Revisão

variou entre “recentemente diagnosticado” e 22 anos antes da gravidez, sendo que em 2 casos, o diagnóstico se estabeleceu aquando da gestação. Nos 3 casos reportados, vigiados na MAC, o diagnóstico já havia sido estabelecido antes de engravidarem, com um intervalo de tempo que varia entre 2 e 8 anos. Todas as grávidas estiveram medicadas com rifampicina e clofazimina durante o decurso da gravidez. Estes fármacos, ambos classificados como Categoria C (Classificação *Food and Drug Administration* - FDA), o que significa que o risco não pode ser excluído, são comumente aceites no tratamento da Doença de Hansen na gravidez. Embora existam poucos estudos consistentes em humanos, não são apontados como responsáveis por defeitos congénitos. Ambos são excretados no leite materno. A talidomida, fármaco utilizado no tratamento do ENL, é um teratogéneo bem conhecido e como tal, desaconselhado na gravidez. A prednisolona é o fármaco de eleição para as reacções tipo 1, podendo também ser utilizadas nas reacções tipo 2.

Nos três casos descritos a decisão da via de parto baseou-se em indicações puramente obstétricas. Servem estes casos para lembrar aos profissionais de saúde que o risco de infecciosidade, para os recém-nascidos e profissionais que fazem o parto a grávidas com Doença de Hansen, quando devidamente acompanhadas e medicadas, é inexistente. O benefício do parto vaginal corresponde ao da população em geral.

De ressaltar que todas as gestações descritas foram vigiadas em Consulta de Gravidez de Alto Risco em colaboração com a Dermatologia do HCC. A vigilância ecográfica foi realizada pelo Centro de Diagnóstico Pré-Natal da MAC.

Os pesos dos RN foram de 2855 a 3990g, todos com um bom IA à nascença. Em todos os casos a amamentação foi inibida.

CONCLUSÃO

Apesar da declaração da OMS de que a Doença de Hansen seria eliminada enquanto problema de saúde pública no ano de 2000, novos casos continuam a ser diagnosticados mesmo fora das áreas endémicas e a doença está longe de ter sido erradicada⁵.

É importante reconhecer esta entidade nosológica no período pré-concepcional, de forma a tratar adequadamente os doentes e especialmente as mulheres em idade fértil. As doentes com doença activa devem ter um plano terapêutico bem estabelecido antes da gravidez ser ponderada. A gravidez predispõe à ocorrência desta patologia pelo que se deve manter um elevado índice de suspeição em grávidas de regiões endémicas. A baixa da

imunidade celular predispõe ainda a um maior número de estados reaccionais, mais frequentemente no final da gravidez e puerpério. Estas reacções podem ser causadoras de lesão nervosa permanente e por isso obrigam a uma intervenção farmacológica atempada.

A Lepra lepromatosa parece associar-se a maior risco de complicações durante a gestação, porém as séries de pacientes são diminutas para se tirarem ilações. Com estes três casos, os autores pretendem contribuir para a clarificação do seguimento da grávida com o diagnóstico de Doença de Hansen, uma vez que com o fenómeno da imigração, nomeadamente de mulheres em idade fértil providas de zonas onde esta doença é endémica, vamos, muito provavelmente, assistir a um crescente número de casos na nossa prática obstétrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Maurus J. Hansen's Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1978;52(1):22-5.
2. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Hansen's Disease (Leprosy). Atlanta: CDC; 2008 [actualizado em 2009; consultado em 2011 Maio 22]. Disponível em: http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/hansens_disease/technical.html#agent.
3. Worobec S. Treatment of Leprosy/Hansen's disease in the early 21st century, *Dermatol Ther.* 2009;22:518-37.
4. World Health Organization. Geneve: WHO; 2009 [consultado em 2011 Jun. 21]. Disponível em: <http://www.who.int/lep/situation/LEPPRATEJAN2009.pdf>.
5. Medeiros S, Catorze MG, Vieira MR. Hansen's disease in Portugal: multibacillary patients treated between 1988 and 2003. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:29-35.
6. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging Infections and Pregnancy; *Emerging Infect Dis.* 2006; 12(11):1638-43.
7. Walker S, Lockwood D. Leprosy. *Clin Dermatol.* 2007; 25:165-72.
8. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-leprosy?source=search_result&selectedTitle=1%7E58#H28. [consultado em 2011 Maio 25].
9. Duncan ME. Babies of mothers with leprosy have small placentae, low birth weights and grow slowly. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87(6):471-9.
10. Lyde C. Pregnancy in patients with Hansen disease. *Arch Dermatol.* 1997; 133:623-7.
11. Duncan M. An historical and clinical review of the interaction of leprosy and pregnancy: a cycle to be broken. *Soc Sci Med.* 1993;37(4):457-72.