

Rosina Maria Martins Kubota¹
 Viviane Cristina L Brancini²
 Aline S Gouveia³
 Susilene Maria Tonelli Nardi⁴
 Vania Del'Arco Paschoal⁵
 Silvia Helena Figueiredo Vendramini⁶

EFEITOS ADVERSOS DA POLIQUIMIOTERAPIA PARA HANSENÍASE: UTILIZAÇÃO DE DOSES ALTERNATIVAS E AVALIAÇÃO PÓS ALTA

*Adverse Effects of Multidrug Therapy For Leprosy: Use of
 Alternative Doses and Post Discharge Evaluation*

RESUMO

O tratamento da hanseníase pode causar efeitos adversos relacionados à Rifampicina (RMP) ou Dapsona (DDS) levando à mudança no esquema terapêutico. Objetivou-se determinar as causas da mudança do tratamento e avaliar as condições clínicas dermatológicas dos pacientes que fizeram uso da terapêutica alternativa. De 182 pacientes tratados entre 1997-2008, 34 (18,7%) fizeram doses alternativas e 21 foram entrevistados. O perfil foi constituído por casados, de 40 à 59 anos, baixa condição socioeconômica e escolaridade. Os pacientes paucibacilares (PB) e multi-bacilares (MB) sem o uso de DDS e de RMP tiveram as últimas baciloscopias (BAAR) negativas (>50%), e os resultados positivos dos outros mostrou involução lenta. A forma clínica mais incidente foi a virchowiana nos intolerantes à DDS, e a dimorfa nos sem a RMP. Os efeitos adversos acometeram mais os MB. Nos intolerantes à DDS, a mudança do esquema terapêutico foi relacionada às causas hematológicas (48,5%) e os à RMP, as hepáticas (50%). Na avaliação as placas e nódulos desapareceram. As manchas, dor geral ou localizada em membros, diminuição da sensibilidade e da força muscular com aparecimento de garra móvel foram significativas. A evolução das incapacidades

Kubota RMM, Brancini VCL, Gouveia AS, Nardi SMT, Paschoal VDA, Vendramini SHF. Efeitos adversos da poliquimioterapia para hanseníase: utilização de doses alternativas e avaliação pós alta. *Hansen Int.* 2014; 39 (1): p. 8-21.

revelou a necessidade de monitorar atentamente a função neural nos casos de alta.

Palavras-chave: Hanseníase; Medicamentos Complementares; Toxicidade de Drogas; Pessoas com Deficiência

ABSTRACT

Leprosy treatment can cause adverse effects related to rifampin (RMP) or dapsone (DDS) leading to changes of the therapeutic regimen. The objective was to determine the causes of changes in the treatment and to

Artigo recebido em 22/8/2014

Artigo aprovado em 30/03/2015

- 1 Professora Auxiliar de Ensino da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP - FAMERP.
- 2 Enfermeira.
- 3 Enfermeira.
- 4 Pesquisadora Científica do Instituto Adolfo Lutz de São José do Rio Preto-SP.
- 5 Professora Adjunto de Ensino da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP - FAMERP
- 6 Professora Adjunto de Ensino da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP - FAMERP.

evaluate the clinical dermatological conditions of patients who underwent alternative therapy. Out of 182 patients treated between 1997- 2008, 34 (18.7%) underwent alternative doses, and 21 were interviewed. The profile of the patients was: married, 40 to 59 years, low socioeconomic and educational status. The latest bacilloscopic index (BI) of paucibacillary (PB) and multibacillary (MB) patients that did not use DDS and RMP was negative (> 50%), and the positive results observed in the other patients evidenced slow recovery. The most frequent clinical form was lepromatous in patients intolerant to DDS and borderline leprosy in those without RMP. Adverse effects were most common in MB patients. Intolerance to DDS was related to hematological causes (48.5%), and intolerance to RMP was due to hepatic conditions (50%). Upon evaluation nodules and plaques disappeared. Plaques, general or localized pain in limbs, reduced sensitivity and muscular strength with the appearance of claw were significant findings. The development of disabilities revealed the need of careful monitoring of the neural function in cases discharged from treatment.

Keywords: Leprosy; Drug Combinations; Drug Toxicity; Disabled People

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* e que acomete essencialmente a pele, mucosas e os nervos periféricos^{1,2}. Em decorrência deste acometimento surgem distúrbios de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil, atrofias e paresias que, se não diagnosticadas e tratadas, evoluem para incapacidades físicas³.

A hanseníase apresenta várias formas clínicas as quais são determinadas pelos diferentes níveis das respostas imunes ao *M.leprae*⁴. Existe uma correlação entre imunidade do hospedeiro e as formas clínicas da doença. Naqueles em que o sistema imunológico é mais competente, a pessoa não adoece, entretanto, se essas defesas forem parcialmente deficientes, há a evolução da doença⁵.

A fase inicial da doença, Hanseníase Indeterminada (MHI) caracteriza-se por manchas hipocrômicas ou ligeiramente eritematosas, com bordas mal definidas ou apenas áreas com distúrbios de sensibilidade. Quando as bordas externas se tornam bem delimitadas e com presença de elementos papulóides, significa que houve a evolução para a forma de Hanseníase Tuberculóide (MHT); o espriamento e infiltração difusa das bordas da lesão caracterizam a forma vir-

chowiana (MHV), e quando é possível observar que a borda interna é bem circunscrita e a externa se difunde e infiltra, significa provável evolução para o grupo dimorfo (MHD)^{6,7}.

Pelo aspecto das manifestações clínicas, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) preconiza a classificação operacional da hanseníase em Paucibacilares (PB) com baciloscopia negativa e até 5 lesões na pele e Multibacilares (MB) com baciloscopia positiva e mais de 5 lesões na pele⁶⁻⁹.

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico epidemiológico. As lesões de pele e de nervos periféricos a caracterizam. Os testes disponíveis relacionados à hanseníase não confirmam diagnósticos, mas auxiliam a definição do tipo de tratamento, como a baciloscopia da linfa (BAAR), o teste de Mitsuda e o histopatológico^{6,7,9,10}.

O manejo da hanseníase envolveu diferentes tipos de tratamento ao longo da história; passou por rituais de sacrifícios, purificações que incluíam desde a queima de objetos pessoais até o contato direto do doente com objeto puro, pássaro, água, madeira de cedro,¹¹ passando por banhos de sangue de crianças, chás, óleos, rezas, até a moderna quimioterapia, quando, em 1940, foi introduzida a sulfona. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou o uso da associação de três medicamentos: a poliquimioterapia (PQT), composta por Dapsona (DDS), Rifampicina (RMP) e Clofazimina (CFZ), com a finalidade de evitar o surgimento de resistência bacilar,^{1,12,13} no entanto a administração das drogas preconizadas pode provocar intolerância medicamentosa causando contraindicação do fármaco.

A Clofazimina (CFZ) pode causar hiperpigmentação da pele, que se acentua com o sol, deixando-a mais seca e mais sujeita a eczematizações^{1,14}. As alterações digestivas são mais frequentes e mais graves, quando as doses do medicamento são mais elevadas, entre 200 ou 300 mg/dia, com a finalidade de tratar o Eritema Nodoso Hansenico, devido ao depósito de cristais da droga na parede intestinal¹⁴.

A Dapsona (4,4'- Diamino-Difenil-Sulfona) pode levar a problemas digestivos, como gastrite, cefaléia, síndrome nefrótica e anemia hemolítica, que é a mais frequente e na maioria das vezes é grave quando o indivíduo tem uma deficiência da Glicose-6-fosfato desidrogenase. A Dapsona pode ainda provocar metahemoglobinemia, hepatites tóxicas, reações cutâneas por fotossensibilidade, psicoses, e a "Síndrome da Sulfona" que, apesar de menos comum, é caracterizada por febre, mal estar, mialgias linfadenomegalia generalizada, hepatomegalia "rash" cutâneo, ou tipo máculo-papular ou eridérmicoexfoliativo leucocitose,

alterações das funções hepáticas e elevação das bilirrubinas, que se manifestam logo após o início do tratamento com a sulfona, entre a 2ª e a 5ª semanas^{1,14,15}.

A Rifampicina (RMP) produz sérios efeitos colaterais, podendo apresentar distúrbios digestivos, hepatite tóxica e trombocitopenia, síndrome pseudogripal, dispneia, anemia hemolítica, choque, e insuficiência renal por nefrite intersticial ou necrose tubular aguda^{1,13-16}.

Para os casos de intolerância ou contraindicação a um destes ou mais fármacos do esquema padrão PQT/OMS, o Ministério da Saúde disponibiliza e recomenda o tratamento alternativo apenas nas unidades de referência municipais, regionais, estaduais ou nacionais⁷.

Para os casos de intolerância à DDS, os indivíduos classificados como PB fazem uso de RMP de 600mg, CFZ 300mg doses mensais supervisionada e CFZ 50mg dose diária autoadministrada com 6 doses em até 9 meses. Os casos MB usam RMP 600mg, CFZ 300mg e Ofloxacino (OFX) 400mg dose mensal supervisionada com doses diárias autoadministradas de 400mg de OFX, CFZ 50mg ou Minociclina (MNC) 100mg dose mensal supervisionada e doses diárias autoadministradas também de 100mg, com tratamento de 12 doses e duração de até 18 meses⁷.

Para os efeitos adversos à RMP os pacientes PB fazem uso de DDS 100mg com OFX 400mg dose supervisionada e dose diária autoadministrada de OFX 400mg e DDS 100mg, ou MNC de 100mg dose mensal supervisionada e diária de 100mg autoadministrada, somando 6 doses em até 9 meses de tratamento. Os casos MB o tratamento é de DDS 100mg, CFZ 300mg mais OFX de 400mg dose mensal supervisionada com dose autoadministrada diária de DDS 100mg, CFZ 50mg, e OFX 400mg ou MNC 100mg dose mensal supervisionada e diária autoadministrada. A somatória de 12 doses em até 24 meses ou até 36 meses⁷.

Na intolerância à Rifampicina (RFM) e à Dapsona (DDS) os pacientes paucibacilares devem fazer uso da CFZ (300mg na dose mensal supervisionada e 50mg na diária), mais OFX de 400 mg na dose mensal e 400mg na diária, podendo também ser substituída pela Minociclina (MNC) (100 mg na dose mensal e a mesma medida auto administrável diariamente). A duração preconizada é de 6 doses.

Nos pacientes multibacilares o tratamento também sobre mudanças sendo que nos seis primeiros meses o uso de CFZ (dose mensal de 300 mg supervisionada e dose diária de 50mg), mais o OFX (dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400mg) e associada à MNC (dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100mg). Após os pri-

meiros seis meses até os 18 meses subsequentes: pode-se retirar a MNC ou o OFX, permanecendo sempre duas drogas. A duração do tratamento neste caso é de 24 doses em até 36 meses⁷.

OBJETIVOS

Identificar o número de indivíduos com hanseníase e que fizeram uso de tratamento alternativo, especialmente quando se retirou a Rifampicina ou a Dapsona.

Determinar as causas da mudança do tratamento padronizado para o alternativo, ambos recomendados pelo Ministério da Saúde/OMS.

Avaliar as condições clínicas dermatológicas dos indivíduos que utilizaram as doses alternativas.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Utilizou-se protocolo próprio dividido em pré e após o tratamento alternativo/OMS contendo: histórico do prontuário; perfil demográfico do doente; dados sobre a hanseníase como exame físico, dermatológico, laboratorial e dados de deficiência física.

A coleta dos dados foi realizada em um Centro de Referência (ADHB), localizado em São José do Rio Preto, SP, município de grande porte, que referencia uma região de 102 municípios para intercorrências, tratamento e reabilitação da hanseníase.

Foram coletados dados das fichas e prontuários dos pacientes e pela entrevista que foi realizada pela convocação dos pacientes por meio de até três tentativas de contato telefônico, em dias e horários diferentes; para os que não compareceram ou não foram encontrados, até três correspondências foram enviadas. A visita domiciliar foi realizada e no caso do paciente não ser encontrado ou moradores vizinhos desconhecerem o morador identificado, uma carta era deixada com o número do telefone das pesquisadoras para contato posterior. Somente após esta última tentativa de contato, considerava-se o paciente excluído da pesquisa.

A avaliação da evolução da doença no pós-alta baseou-se no exame dermatológico e neural de membros superiores e inferiores, direito e esquerdo, por meio de instrumento contendo dados como presença de novas manchas, placas, nódulos, sensibilidade, dor, diminuição de força, garra, espessamento neural, ulcerações, mal perfurante plantar, caracterizando-os de normal, diminuído, ausente, presente e espessado, realizado no ano de 2010. Os critérios de inclusão abrangeram

todos os pacientes que fizeram tratamento alternativo com a retirada da Rifampicina ou Dapsona, de 1997 a 2008, tratados no Centro de Referência (ADHB). Para o ano de entrada considerou-se o ano do início do tratamento. Dessa forma, o estudo abrangeu um intervalo de 12 anos. Os critérios de exclusão para entrevista foram os pacientes que não foram encontrados pela convocação por telefone, carta ou por visita domiciliar.

O estudo obedeceu aos preceitos éticos da pesquisa em seres humanos, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética, protocolo nº 3066. Foi colhida a assinatura dos entrevistados por meio do Termo de Consentimento livre e esclarecido, nas entrevistas propostas.

Na análise de dados foram utilizados cálculos de frequência relativa e o teste Qui-quadrado para manifestações dermatológicas no início do tratamento e

após alta na entrevista. O nível de significância adotado foi valor-p < 0,05. Todas as análises foram efetuadas por meio do programa EPI INFO 7.

RESULTADOS

Caracterização da população que fez uso de terapia alternativa para hanseníase:

No período de 1997-2008, foram tratados 182 pacientes com PQT/OMS, no ADHB. Destes 34 (18,7%) fizeram doses alternativas preconizado pela OMS, ou seja, sem DDS ou RMP e 21 (61,8%) foram entrevistados e os motivos da exclusão foram: 05 (14,7%) óbitos e 08 (23,5%) mudança ou endereço desconhecido.

O perfil sócio-demográfico está apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 Distribuição do perfil demográfico dos pacientes com hanseníase, tratados com PQT/OMS alternativa.

		INTOLERANCIA À					
		DAPSONA (n=25)		RIFAMPICINA (n=9)		TOTAL (n=34)	
		n	%	n	%	n	%
GÊNERO	Masculino	12	48	9	100	21	61,8
	Feminino	13	52	-	-	13	38,2
IDADE (anos)	30 a39	2	8	-	-	2	5,9
	40 a49	9	36	3	3,3	12	35,3
	50 a59	6	24	4	44,5	10	29,4
	60 ou mais	8	32	2	22,2	10	29,4
ESTADO CIVIL	Sem companheiro	4	16	1	11,1	5	14,7
	Com companheiro	14	56	6	66,6	20	58,8
	Não Consta	7	28	2	22,2	9	26,5
GRAU DE INSTRUÇÃO	Analfabeto	-	-	1	11,1	1	2,9
	Ensino Fundamental Incompleto	10	40	5	55,6	15	44,1
	Ensino Fundamental Completo	2	8	1	11,1	3	8,8
	Ensino Médio Completo	1	4	1	11,1	2	5,9
	Grau Superior	2	8	-	-	2	5,9
	Não Consta	10	40	1	11,1	11	32,4
RENDA FAMILIAR (salários mínimos)	Até um	2	8	-	-	2	5,9
	de 1 a 2	3	12	4	44,5	7	20,6
	de 3 a 4	6	24	1	11,1	7	20,6
	de 5 ou mais	3	12	2	22,2	5	14,7
	Não consta	11	44	2	22,2	13	38,2

Caracterização da hanseníase

A forma clínica predominante nos pacientes que fizeram tratamento sem DDS foi a MHV, com 12 (48%) pacientes e, nos casos de tratamento sem a RMP, foram encontrados 05 (55,6%) pessoas na forma MHD. De acordo com a classificação operacional, os pacientes que fizeram tratamento sem DDS, 16 (64%) eram MB. Os que fizeram tratamento sem a RMP, 08 (88,9%) eram MB.

Na análise histopatológica também há predominância da forma MHV em 06 (24%) pacientes, e sem

classificação histopatológica 06 (24%), nos casos de tratamento sem a DDS, assim como a forma MHV predomina no tratamento sem a RMP em 05 (55,6%) usuários. O teste de Mitsuda foi aplicado em torno de 55% dos pacientes estudados, destes, positivos os intolerantes à dapsona (32%) e negativos (33,3%) os sem o uso da rifampicina. (Tabela 2)

Tabela 2 Distribuição dos pacientes segundo a forma clínica, histopatologia, teste de Mitsuda. (n= 34)

		INTOLERANCIA À			
		DAPSONA (n=25)		RIFAMPICINA (n=9)	
		n	%	n	%
FORMA CLÍNICA	MHI	4	16	1	11,1
	MHT	5	20	-	-
	MHD	4	16	5	55,6
	MHV	12	48	3	33,3
	Total	25	100	9	100
HISTOPATOLOGIA	MHI	3	12	1	11,1
	MHT	5	20	1	11,1
	MHD	5	20	2	22,2
	MHV	6	24	5	55,6
	Não realizado	6	24	-	-
Total	25	100	9	100	
MITSUDA	Positivo	8	32	2	22,2
	Negativo	5	20	3	33,3
	Não realizado	12	48	4	44,5
	Total	25	100	9	100

A Figura 1 apresenta os resultados do primeiro e do último exame baciloscópico (BAAR) nos pacientes paucibacilares e multibacilares tratados sem Dapsona e a Figura 2 sem Rifampicina.

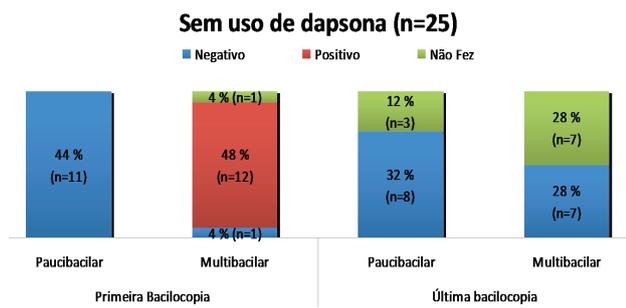


Figura 1 Resultado do primeiro e último exame baciloscópico dos pacientes paucibacilares (n=11) e multibacilares (n=14) que não faziam uso de Dapsona por intolerância.

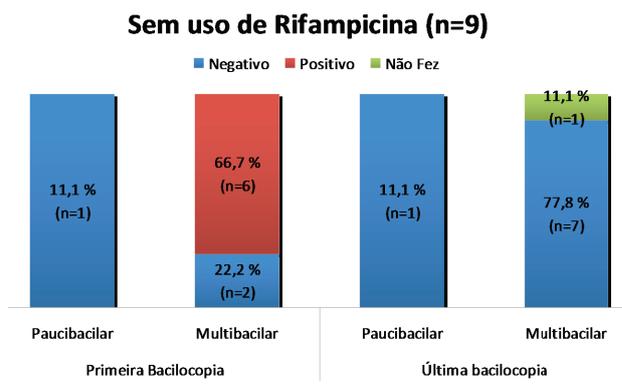


Figura 2 Resultado do primeiro e último exame baciloscópico dos pacientes paucibacilares (n=1) e multibacilares (n=8) que não faziam uso de Rifampicina por intolerância.

Motivos que levaram à mudança do esquema PQT/OMS para o esquema PQT/OMS alternativo

Tabela 3 Razões e sinais e sintomas que levaram à mudança do esquema terapêutico de PQT/OMS para as doses alternativas.

RAZÕES QUE LEVARAM ÀS DOSES ALTERNATIVAS	INTOLERÂNCIA À			
	DAPSONA (n=25)		RIFAMPICINA (n=9)	
	n	%	n	%
Alteração hepática	2	8,0	2	22,2
Anemia megaloblástica	1	4,0	-	-
Anemia	9	36,0	2	22,2
Anemia crônica	1	4,0	-	-
Anemia hemolítica	3	12,0	-	-
Cirrose hepática por álcool	-	-	1	11,1
Esplenomegalia	1	4,0	-	-
Hepatite medicamentosa	-	-	3	33,3
Hepatite C	-	-	1	11,1
Insuficiência renal aguda	-	-	2	22,2
Metahemaglobinemia	1	4,0	-	-
Necrose tubular	-	-	1	-
Nefrectomia	1	4,0	-	-
Pancitopenia	1	4,0	-	-
Síndrome Pseudogripal	-	-	1	11,0
Sulfaemoglobinemia	1	4,0	-	-
Transplante renal	-	-	2	22,2

SINAIS E SINTOMAS QUE LEVARAM ÀS DOSES ALTERNATIVAS	INTOLERÂNCIA À			
	DAPSONA (n=25)		RIFAMPICINA (n=9)	
	n	%	n	%
Anorexia	1	4,0	-	-
Boca amarga	1	4,0	-	-
Cefaleia	2	8,0	-	-
Convulsão	1	4,0	-	-
Desmaio	1	4,0	-	-
Dispneia	4	16,0	-	-
Diarreia	1	4,0	-	-
Dor de estômago	-	-	1	11,11
Emagrecimento	1	4,0	-	-
Febre	1	4,0	-	-
Fraqueza/pernas	1	4,0	-	-
Mal estar geral	4	16,0	-	-
Dores nas pernas	1	4,0	-	-
Hipotensão	1	4,0	-	-
Icterícia ocular	1	4,0	-	-
Náuseas	2	8,0	-	-
Taquicardia	2	8,0	-	-
Tonturas	2	8,0	-	-
Urina escura	4	16,0	-	-
Vômito	4	16,0	-	-

No que se refere às razões da mudança do esquema PQT/OMS para as doses alternativas em relação aos pacientes que foram intolerantes à dapsona, a anemia foi mais frequente (36,0%), e a hepatite medicamentosa (33,3%) aos intolerantes à rifampicina. Entre os sinais e sintomas apresentados isolados os que mais prevaleceram foram dispneia, o mal estar geral e a presença de vômitos (16,0% cada) ao uso da dapsona e da rifampicina relato de dores de estomago (11,1%). A maioria dos sintomas apresentou-se associada atingindo até o numero de três por pessoa. (Tabela 3)

Doses utilizadas da PQT/OMS

A quantidade média da PQT/OMS antes da retirada da DDS em pacientes PB foi de 1,1 dose e de 2,8 doses nos MB; assim como a média das doses PQT/OMS utilizadas pelos pacientes PB antes da retirada da RMP foi de 2 doses e de 2,8 doses para os indivíduos MB.

Manifestações Dermatoneurológicas após o Tratamento Medicamentoso

A avaliação física feita no início do tratamento comparada com a avaliação da entrevista mostrou que o número de manchas aumentou. Observou-se que 5 pacientes tinham manchas no início do tratamento e, no final, 10 pessoas apresentavam manchas (valor de $p < 0,05$), estimando-se aumento.

As placas observadas em 04 pessoas no tratamento não foram encontradas na entrevista. Os nódulos observados em 07 pessoas durante a terapia foram encontrados em 1 pessoa, que, no momento da entrevista, apresentava-se com eritema nodoso hansênico (ENH), mostrando que houve redução estatística significativa (valor- $p < 0,05$). Acredita-se que o aspecto de placas tenha permanecido em formato de manchas, pois pela observação, as manchas eram residuais.

A dor, a insensibilidade e a alteração da força muscular aumentaram (valor- $p < 0,05$), indicando evolução para pior nesses aspectos.

A mão em garra foi encontrada em 03 pessoas na entrevista, as quais não apresentavam essa característica durante o tratamento (valor- $p < 0,05$).

O espessamento neural foi observado em 04 pessoas e em 05 pessoas na entrevista, sendo esse resultado não significativo (valor-p >0,05).

As ulcerações foram encontradas em somente 01 paciente no tratamento e em 01 na entrevista, indicando resultado não significativo (valor -p>0,05).

A comparação dos sintomas gerais apresentados pelos indivíduos no início do tratamento com os sintomas apresentados na entrevista permitiu perceber inalteração dos sintomas em 15 (71,4%) indivíduos, em 01 (4,8%) houve melhora e em 05 (23,8%) houve piora. (Tabela 4)

Tabela 4 Distribuição dos sinais/sintomas observados na entrevista, comparados com os do início do tratamento de indivíduos com hanseníase, com o uso de doses alternativas PQT/OMS.

SINAIS/SINTOMAS RELACIONADOS	TRATAMENTO	ENTREVISTA	Valor de p*
Manchas	5	10	p<0,05 (aumento)
Placas	4	0	p<0,05 (redução)
Nódulos	7	1	p<0,05 (redução)
Dor	3	12	p<0,05 (aumento)
Garra	0	3	p<0,05 (aumento)
Diminuição da sensibilidade	5	12	p<0,05 (aumento)
Diminuição da força muscular	2	5	p<0,05 (aumento)
Espessamento Neural	4	5	p>0,05
Ulcerações	1	1	p>0,05

* Teste Qui-quadrado

Os casos reacionais representados pelas neurites em 07 indivíduos (33%), eritema nodoso hansênico (ENH) 06 (29%) e reação reversa (RR) em 06 (29%) acometeram quase a totalidade dos casos entrevistados.

DISCUSSÃO

A PQT/OMS contribuiu efetivamente para o controle da hanseníase tida inicialmente apenas como doença infecciosa e posteriormente como doença ca-

paz de produzir deficiências¹⁷. Porém, transfere desafios aos serviços de saúde em acompanhar esses indivíduos, mesmo após alta por cura medicamentosa¹⁸.

Em relação ao tratamento medicamentoso, quando não é possível, pelas reações adversas ao uso das drogas preconizadas, faz-se a opção por alternativas.

No presente estudo foram encontrados 18,7% dos pacientes tratados com reações a duas drogas da PQT/OMS, a DDS e a RMP.

Drogas alternativas para o tratamento da hanseníase são padronizadas e preconizadas pela OMS, desde 1993, pela Portaria do MS de 1994, e atualizada pela Portaria nº3125, do Ministério da Saúde⁷.

Atualmente, em substituição à RMP, pela OFX, como não se encontraram parâmetros de quantidade aceitáveis de dosagens para ministrar nas doses alternativas, sugere-se que sejam no mínimo de 04 doses, de acordo com estudos que avaliaram ser a OFX eficaz com porcentagem de morte bacilar maior de 98,7%, com dosagem de 400mg/dia em 56 dias e com 150 mg/kg/dia, durante quatro meses, na inoculação em ratos^{19,20}.

Caracterização da População que fez uso de Terapia Alternativa para Hanseníase

De acordo com esse estudo, não houve predomínio de gênero nos pacientes que apresentaram intolerância ao uso de Dapsona; a distribuição da hanseníase parece ter igual frequência entre as pessoas de ambos os sexos segundo observado por outros pesquisadores^{1,21}.

Já os clientes que apresentaram intolerância à Rifampicina eram 100% do sexo masculino coincidindo com o mesmo trabalho que também mostrou mais casos em homens do que em mulheres¹.

Em relação à faixa etária, mostrou elevado o número das pessoas acometidas pela hanseníase na faixa etária dos 40 aos 59 anos indicando que a doença acomete principalmente a população economicamente ativa e revela possível período de incubação mais prolongado e demora no diagnóstico¹. Além disso, os casos MB são a principal fonte de transmissão da hanseníase, pois apresentam elevada carga bacilar e se tornam de grande importância epidemiológica quando diagnosticados tardiamente^{1,22}. A maioria dos estudos de distribuição de hanseníase por idade é baseada em dados da prevalência. A ocorrência da doença é frequentemente relacionada à idade na detecção mais do que à idade no início da doença. Por tratar-se de uma doença crônica, este importante fator não reflete totalmente os riscos de adoecer específicos por idade²³.

Quanto aos outros aspectos do perfil sociodemográfico observou-se característica de baixa renda e escolaridade. Para alguns autores, a melhoria das

condições sanitárias e de vida da população favorece o declínio das taxas de prevalência da hanseníase e também o risco de recidivas e de reações hansênicas²⁴⁻²⁶. Enquanto outro, de diferente opinião acredita que a hanseníase se mantém nos países mais pobres e, nestes, nas camadas menos favorecidas da população, porém não se sabe ao certo se somente a influência das variáveis como moradia, estado nutricional, infecções concomitantes e por outras micobactérias implicam o risco de se adquirir a doença⁶.

O longo tempo de incubação do *M.leprae*, a influência da condição socioeconômica e cultural retardam seu diagnóstico e tratamento impactando na qualidade de vida do doente. Talvez, por ser culturalmente mais enaltecida a cura de doença do que a sua prevenção, sejam negligenciados a avaliação e o seguimento da doença, mesmo no pós-alta²⁷. Todos esses fatores mostram que a hanseníase possui várias facetas predisponentes e preponderantes que influenciam no desdobramento da doença, na transmissão, nas recidivas e nas incapacidades, assim como no acesso, no tratamento, nos âmbitos sociais e espirituais, entre outras.

Compreender quais são os diversos efeitos que a infecção provoca, uma vez que as pessoas mantêm diversas crenças e atitudes preconceituosas acerca da doença, facilitará as relações do processo saúde doença.

A promoção da saúde, partindo de uma concepção ampla do processo saúde-doença e de seus determinantes, propõe a articulação de conhecimentos técnicos e populares e a mobilização de recursos institucionais e comunitários, públicos e privados, para seu enfrentamento e resolução. A prevenção primária consta de medidas destinadas a desenvolver uma saúde geral melhor, sendo a educação um elemento importante, que inclui desde um bom padrão nutricional até uma moradia adequada; recreação e condições favoráveis de vida²⁵.

Caracterização da hanseníase

À avaliação dos testes de apoio ao diagnóstico da hanseníase, BAAR, os resultados deste estudo apontaram que a maioria dos pacientes PB e MB sem o uso de DDS e de RMP, teve os últimos testes negativos. Os resultados positivos do BAAR dos restantes, mostraram uma involução lenta com manifestação menos agressiva do bacilo, como era esperado, e que se suspeita que responderam bem ao tratamento a que foram submetidos^{10,28}.

Não se considera apenas o teste de BAAR para aferir a involução da doença, mas a avaliação clínica dermatológica,²⁹ pois a não realização do teste para alguns pacientes, seja na avaliação inicial ou final do

tratamento, evidencia a soberania da avaliação dermatoneurológica e o histórico epidemiológico familiar do paciente³⁰.

A maioria dos casos de hanseníase pode ter diagnóstico e receber tratamento sem exame laboratorial, porém deve ser ressaltado que isso se aplica principalmente aos casos paucibacilares²⁸.

Diagnósticos definidos sem a realização de exames baciloscópicos ou resultados negativos especialmente dos casos bacilíferos podem resultar em erros de diagnósticos ou reativação da doença²⁴.

A não realização da baciloscopia após a alta quimioterápica e a queda lenta e gradual do Índice Baciloscópio (IB) pode ser decorrente da eliminação vagarosa dos bacilos pelo sistema imunológico e também pelos problemas técnicos operacionais que os serviços possam apresentar. Isso contribui para que a baciloscopia não seja realizada como forma de controle de cura da hanseníase³¹.

Motivos que levaram à mudança do Esquema PQT/OMS para o Esquema PQT/OMS alternativo

Os esquemas poliquimioterápicos têm como princípio a associação de drogas. Conhecer a história clínica do paciente, com especial atenção para alergias, efeitos adversos a medicamentos, interação de drogas, e doenças associadas torna o tratamento da hanseníase mais seguro e eficaz⁶.

Os efeitos adversos à DDS e à RMP que acometeram mais os pacientes MB, ocorreram nos primeiros meses de tratamento com a média de 1 a 2 meses. Na Portaria de 2010 do Ministério da Saúde⁷ encontraram-se os mesmos valores, chegando até 5 meses em outro autor³².

Os pacientes que tinham intolerância à DDS, o motivo da mudança do esquema terapêutico mais evidente foram os sintomas relacionados às causas anêmicas e na intolerância à RMP, a causa mais comum foram os problemas hepatológico, o que é compatível com a literatura¹.

Sabe-se que a RMP causa efeitos colaterais mais sérios quando é administrada de maneira intermitente, em doses mensais ou semanais¹⁴, porém, deduz-se que os pacientes que superam as doses iniciais do tratamento têm maior chance de concluí-lo sem maiores ocorrências.

Em especial os efeitos sobre as causas renais, mostram que, a julgar pelo número de casos publicados, o risco de reações adversas que foram evidenciadas com esses esquemas terapêuticos é pequeno, e esses fatos não devem contraindicar a PQT proposta pela OMS ante os grandes benefícios trazidos para o tratamento da hanseníase³³. Sugere-se então, para os Programas de

Controle da Hanseníase, a realização de exames hematólogicos e hepáticos no início e após os primeiros meses de tratamento com PQT/OMS para monitoração destes.

Manifestações clínicas pós tratamento

Verificou-se que, das manifestações clínicas observadas na entrevista comparadas com as do início do tratamento da hanseníase, as mais expressivas foram a presença de mancha, dor, a alteração da sensibilidade e da força com evolução para mão em garra, traduzindo aumentos importantes e estatisticamente significantes.

A hanseníase possui largo espectro de apresentações clínicas, cujo diagnóstico baseia-se principalmente na presença de lesões de pele, alterações de sensibilidade e espessamento neural^{34,35}. Essas características estão relacionadas com a resposta imunológica que é fundamental para a defesa contra a maioria dos agentes infecciosos, embora em muitas doenças infecciosas os principais aspectos patológicos não estejam relacionados com uma ação direta do agente agressor, mas sim com uma resposta imune anormal. Em muitas dessas situações existe uma resposta imune exagerada e não regulada que tem como consequência dano tecidual³⁶.

Observou-se que as placas e nódulos desapareceram, enquanto as manchas aumentaram de número. Acredita-se que as lesões placares e nodulares no processo de cura, assim como marcas das reações hansênicas (ENH e RR) deixaram sequelas.

Neste caso, vale uma investigação criteriosa, pois estudos sobre reinfecção/recidiva da doença após a alta por cura são baseadas em lesões novas e/ou exacerbação de lesões anteriores, novas lesões neurológicas com resposta insatisfatória após tratamento com corticosteróide e/ou talidomida e resultados de exames baciloscópicos e/ou histopatológicos compatíveis com formas ativas. As condições de vida, uso abusivo do álcool, não adesão ao tratamento, aglomerado de pessoas no mesmo ambiente, reinfecção exógena além da resposta imunológica poderiam favorecer a reincidência da doença²⁴, além dos efeitos medicamentosos das doses da PQT.

Devido à incidência de recidivas com o uso de esquema ROM (Rifampicina, Ofloxacina e Minociclina), considerado alternativo, observados na prática clínica e em pequena porcentagem³⁷, sugerem-se novos estudos de coorte para avaliar a eficácia das doses alternativas. A maioria dos pacientes entrevistados não estava em acompanhamento clínico, o que mostra a necessidade de tal ação.

Ocorreu um acentuado desenvolvimento das lesões neurais, como dor generalizada ou localizada em

membros inferiores ou superiores. O aparecimento imprevisível de garra móvel, diminuição de sensibilidade e ou da força muscular mostra que há ainda presença de alterações neurais graves, revelando que a doença possui uma elevada incidência de perdas funcionais, entre os pacientes tratados, constatando a associação de lesão neural com a piora da sensibilidade e força.

A avaliação do grau de incapacidade varia em diferentes estudos, mas na maioria deles a metodologia utilizada é baseada no Grau de incapacidade, recomendada pela OMS.

Estudos semelhantes mostraram que a maioria dos pacientes avaliados tinha algum tipo de incapacidade no início do tratamento e melhoraram ou se mantiveram inalterados no final do tratamento^{27,38} ou demonstraram piora¹⁸. Outros encontraram um número relevante de sequelas em membros superiores e inferiores^{38,39} e que podem ocasionar em alguns casos, sequelas motoras residuais e permanentes, mesmo após o tratamento medicamentoso e a cura microbiológica da infecção⁴⁰, o que foi observado na presente investigação.

O diagnóstico precoce das neuropatias e a prevenção das incapacidades físicas associadas à PQT e outras intervenções medicamentosas evitam ou diminuem os efeitos das deficiências durante o tratamento e no pós-alta, considerando que estas são passíveis de acometer pessoas com qualquer forma da hanseníase^{38,41}.

Os resultados obtidos também reforçam a estatística do Ministério da Saúde, segundo a qual pelo menos 23% dos pacientes apresentam algum tipo de incapacidades após tratamento de 6 doses a 12 doses, quando são considerados em alta por cura³⁹.

A proporção de pessoas que desenvolvem novas incapacidades ao longo do tratamento mede a eficácia da prevenção de incapacidades, assegurando o desempenho do programa durante a poliquimioterapia (PQT). Estudo desenvolvido por Croft et al, demonstrou que os casos que iniciam o tratamento com função alterada no nervo, têm risco de aparecimento de novos danos de até 65% para os casos multibacilares e 16% para os paucibacilares⁴². Entretanto, é de se esperar que menos de 5% das pessoas apresentem novas incapacidades durante o tratamento PQT. Contudo, em alguns milhares de pessoas, as neuropatias periféricas tornam-se incuráveis⁴⁰, e o gerenciamento clínico dessas complicações é dificultado pela não compreensão dos mecanismos envolvidos na patogênese da doença^{43,44}.

Este estudo verificou que apenas 2% dos pacientes tratados não apresentaram estado reacional (neu-

rite, RR ou ENH) durante o tratamento, o que justifica o aumento dos sintomas que causam as deficiências.

No curso do tratamento para hanseníase, os surtos reacionais são comuns e contribuem significativamente para o estigma associado à doença. Os tipos de reação mais importantes são a reação reversa (RR) e o eritema nodoso hansênico (ENH); quadros reacionais que, às vezes, antecedem o diagnóstico da hanseníase, surgem durante o tratamento ou após a alta. A RR tende a surgir mais precocemente no tratamento, entre o 2º e o 6º meses, característica da hanseníase dimorfa. No ENH das formas virchowianas e dimorfas, surgem em geral, após seis meses de tratamento, caracterizando-se por lesões eritematosas, dolorosas, de tamanhos variados incluindo pápulas e nódulos localizados em qualquer região da pele. Em alguns casos, o quadro reacional evolui com neurite, podendo ser silenciosas, de modo que o dano funcional do nervo se instala sem quadro clínico de dor e espessamento do nervo^{45,46}.

O dano neural, talvez a consequência mais importante da hanseníase pela magnitude das deficiências e incapacidades que provoca, é geralmente considerado como sendo parte e, em consequência, resultado de reações hansênicas. Achados clínicos referentes às reações e à presença de lesões em nervos periféricos têm sido descritos detalhadamente. Entretanto, esclarecimentos relacionados à patologia e à patogênese dos mecanismos de lesão, ainda são escassos na literatura. Similarmente, a epidemiologia do dano nervoso, em particular, sua incidência, história natural e fatores de risco associados, são pouco descritos⁴⁰.

O ENH produz toxidade sistêmica, enquanto a RR possivelmente é desencadeada por reação dos antígenos bacilares fragmentados. Em geral observada em dimorfos (DT, DD, DV)⁴⁷ e ambas encontradas antes durante e depois da terapêutica preconizada.

A compreensão desses inúmeros mecanismos que regem a indução e a manutenção dos episódios reacionais é também importante para facilitar o desenvolvimento de novas estratégias para prevenir ou tratar complicações desses processos inflamatórios, que são universalmente reconhecidos como causadores de deficiências⁴⁷.

Portanto, constatou-se que existe a necessidade de monitorar atentamente a função neural desses pacientes depois da finalização do tratamento no pós-alta da PQT/OMS.

O fato de os pacientes receberem orientações durante as consultas, mesmo que por equipe multidisciplinar, visto que o tratamento alternativo é realizado em centro de referência, parece não ser suficiente para evitar a evolução das incapacidades^{17,39}.

A necessidade de treinamento de pessoal da saúde nas UBS parece ter grande importância para a integração dos serviços e para atingir a meta de eliminação, assim como novas abordagens em relação à prevenção de incapacidades para que os pacientes aceitem e entendam a importância deste ato¹⁷. A capacitação dos profissionais da equipe de saúde, assim como do enfermeiro e da equipe de enfermagem, também colabora para este fim.

A sistematização da assistência de enfermagem auxilia na educação em saúde para com o doente, família e comunidade, fortalecimentos dos vínculos do paciente com o serviço à medida que este é incentivado e encorajado a aceitar a doença e os tratamentos específicos na presença de efeitos adversos dos medicamentos⁴⁸ ou outras intercorrências.

Ainda a busca de novos medicamentos que tenham efeito comparável a RMP¹⁴, submetidos a experiências de campo antes de sua recomendação³⁵, já que o seu efeito bactericida é essencial no combate ao *M.leprae*¹², assim como a descoberta de novas estratégias no combate de lesões neurais.

Dada a quantidade de indivíduos com deficiências, deduz-se que o diagnóstico da doença ainda é tardio e reforça a hipótese de que existe prevalência oculta estimada alta que, além da questão das deformidades e estigmatização que causa aos pacientes, influi na manutenção da cadeia de transmissão e pode proporcionar um maior risco de piora no pós-alta^{2,39}.

Algumas dificuldades que foram encontradas na realização desta pesquisa, como a impossibilidade de avaliar os pacientes excluídos da pesquisa, podem ser consideradas uma limitação e, principalmente, o não acompanhamento destes no pós-alta pela equipe de saúde inviabilizou uma melhor avaliação da evolução das condições clínicas desses clientes, dada a inexistência destas anotações nos prontuários no pós-alta. No entanto, acredita-se que o tratamento metodológico⁴⁹ adotado para início e pós-alta minimizou esse efeito e sugere-se que trabalhos diferentes nesta área devam ser realizados.

CONCLUSÃO

Na população avaliada, 18,7% dos casos fizeram tratamento alternativo preconizado pela OMS, por intolerância a dapsona ou rifampicina.

Dentre os pacientes com intolerância à dapsona, a anemia é a principal razão da mudança do esquema PQT/OMS para as doses alternativas, e os que apresentam intolerância a rifampicina a principal razão é a hepatite medicamentosa.

Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes que fizeram doses alternativas, os mais freqüentes são a dispneia, mal estar geral, presença de vômitos e dores no estomago. Os pacientes referem em média três sintomas associados.

A maioria dos indivíduos que tiveram hanseníase e fizeram tratamento com doses alternativas tem companheiro, encontram-se na faixa etária entre 40 e 59 anos de idade, com baixa condição socioeconômica e escolaridade.

As formas clínicas virchoviana e dimorfa são as mais freqüentes para os que tem intolerância à dapsona e a rifampicina respectivamente.

Manchas, dores, diminuição sensitiva e motora são manifestações clínicas freqüentes e que pioram significativamente considerando o período entre o tratamento e a entrevista que, nesse estudo, ocorreu em média 6 anos após a alta medicamentosa.

Encontrou-se maior frequência de baciloscopias negativas após a alta medicamentosa, em especial nos casos multibacilares, indicando uma menor agressividade e uma boa resposta ao tratamento alternativo.

REFERÊNCIAS

- 1 Goulart IMB, Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MS, Gadia R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. *Rev Soc Bras Med Trop.*2002;35(5):453-60.
- 2 Alves CJM, Barreto JA, Fogagnolo L, Contin LA, Nassif PW. Avaliação do grau de incapacidades dos pacientes com diagnóstico de hanseníase em serviço de dermatologia do estado de São Paulo. *RevSocBrasMed Trop.*2010;43(4):460-1.
- 3 Eidt LM. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. *Saúde Soc.* 2004;13(2):76-88.
- 4 Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966;34(3):255-73.
- 5 Avelleira JC, Azulay-Abulafia L, Azulay DR, Azulay RD. Micobacterioses. In: Azulay RD, Azulay DR; Azulay-Abulafia L. *Dermatologia*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 322-48.
- 6 AraujoMG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.*2003;36(3):373-82.
- 7 BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3125, de 7 de outubro de 2010. Aprova as Diretrizes para vigilância, atenção e controle da Hanseníase. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília DF, 7 out. 2010, p. 73-78.
- 8 Neves RG. Hanseníase. In: Cucé LC, Festa C Neto. *Manual de dermatologia*. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p.132-58.
- 9 Baptista IMFD, Sartori BCS, Trino LM. Guia de conduta para a realização do exame baciloscópico. *Hansen Int.* 2006;31(2):39-41.
- 10 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010 [citado em 2011 Jan 10]. Guia de procedimentos técnicos baciloscopia em hanseníase; [aproximadamente 54 telas]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_hanseníase_10_0039_m_final.pdf
- 11 Cunha AZS. Hanseníase: aspectos da evolução do diagnóstico, tratamento e controle. *CiêncSaúde Colet.* 2002;7(2):235-42.
- 12 Virmond MCL. Ações de controle na hanseníase. In: Opromolla DVA, BaccarelliR, organizadores. *Prevenção de incapacidades e reabilitação em hanseníase*. Bauru: ILSL; 2003. p. 5-7.
- 13 Araujo MG. Evolução e estado atual da quimioterapia da hanseníase. *AnBrasDermatol.* 2005;80(2):199-202.
- 14 Opromolla DVA. Terapêutica da hanseníase. *Medicina (Ribeirão Preto)*.1997 Jul – Set;(30):345-50.
- 15 Opromolla DVA, Fleury RN. Síndrome da sulfona e reação reversa. *Hansen Int.* 1994;19(2):70-6.
- 16 Mane I, Cartel JL, Grosset JH. Field trial on efficacy of supervised monthly dose of 600 mg rifampicin 400 mg ofloxacin and 100 mg minocycline for the treatment of leprosy; first results. *Int J LeprOtherMycobactDis.*1997;65(2):224-9.
- 17 Virmond MCL. Papel das instituições de pesquisa e ensino em hanseníase no controle e prevenção de incapacidades e reabilitação. *Hansen Int.* 1999;24(1):32-7
- 18 Nardi SMT, Cruz LP, Marciano LHSC, Pedro HSP, Paschoal VDA. Avaliação das deficiências físicas em indivíduos com hanseníase com base no grau de incapacidade física da OMS e Eyes-Hand-Feet. *Hans Int.*2011;36(Supl1):224.
- 19 Grosset JH, Guelpa-Lauras CC, Perani EG, Beoletto C. Activity of ofloxacin against *Mycobacterium leprae* in the mouse. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1988;56(2):259-64.
- 20 Saito H, Tomioka H, Nagashima K. In vitro and in vivo activities of floxacin against *Mycobacterium leprae* in the mouse. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1986;54(4):560-2.
- 21 Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Klatser PR, Oskam L. Epidemiology of leprosy on five isolated islands in the Flores Sea, Indonesia. *TropMedInt Health.*2002;7(9):780-7.

- 22 Lima HMN, Suaia N, Lima VRL, Coelho GT Neto, Figueiredo MS. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase atendidos em Centro de Saúde em São Luís, MA. *Rev Bras Clin Med.* 2010;8(4):323-7.
- 23 Noorden SK. The epidemiology of leprosy. In: Hastings RC. *Leprosy.* New York: Churchill Livingstone; 1985. p. 15-30.
- 24 Ferreira SMB, Ignotti E, Gamba MA. Fatores associados à recidiva em hanseníase em Mato Grosso. *Rev Saúde Pública.* 2011;45(4):756-64.
- 25 Lana FCF, Davi RFL, Lanza FM, Amaral EP. Detecção da hanseníase e índice de desenvolvimento humano dos municípios de Minas Gerais, Brasil. *Rev Eletr Enf.* 2009;11(3):539-44.
- 26 Barreto JA, Belone AFF, Rosa PS, Nogueira MES, Baptista IMFD, Diório SM, et al. Más condições econômico-sociais e alta taxa de ataque da hanseníase em familiares de virchowianos, mesmo em área de pós-eliminação. *Hansen Int.* 2011;36(Supl1):151.
- 27 Nardi SMT, Paschoal VDA, Zanetta DMT. Frequência de avaliações e seu impacto na prevenção das incapacidades físicas durante o tratamento dos pacientes com hanseníase. *Hansen Int.* 2005;30(2):157-66.
- 28 Oliveira MLW, Cavalière FAM, Maceira JMP, Bühner-Sékula S. O uso da sorologia como ferramenta adicional no apoio ao diagnóstico de casos difíceis de hanseníase multibacilar: lições de uma unidade de referência. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(Supl 2):27-33
- 29 Antunes SLG, Albuquerque EA, Vital RT, Gomes ACF, Nery JAC, Hacker MA, et al. **Neuropatia pós tratamento poliquimioterápico da hanseníase: correlação entre índice baciloscópio e presença de bacilo no nervo como instrumento de diferenciação entre recidiva e neurite reacional.** *Hansen Int.* 2011;36(Supl1):ii.
- 30 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o controle da Hanseníase. *Cadernos da Atenção Básica nº 10.* Brasília (DF); 2002.
- 31 Lastória JC, Putinatti MSMA, Diório SM, Trino LM, Padovani CR. Índices baciloscópicos e morfológico na hanseníase após doze doses do esquema poliquimioterápico (PQT/OMS). *Hansen Int.* 2006;31(1):15-21.
- 32 Gallo MEN, Nery JAC, Garcia CC. Intercorrências pelas drogas utilizadas nos esquemas poliquimioterápicos em hanseníase. *Hansen Int.* 1995;20(2):46-50.
- 33 Opromolla DVA. As reações adversas à rifampicina com especial referência à insuficiência renal aguda. *Hansen Int.* 1992;17(1/2):1-4.
- 34 Gomes CCD, Pontes MAA, Gonçalves HS, Penna GO. Perfil clínico epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em um centro de referência na região nordeste do Brasil. *An Bras Dermatol.* 2005;80(3):5283-8.
- 35 Martelli CMT, Stefani MMA, Penna GO, Andrade ALSS. Endemias e epidemias brasileiras, desafios e perspectivas de investigação científica: hanseníase. *Rev Bras Epidemiol.* 2002;5(3):273-85.
- 36 Santos APT, Almeida GG, Martinez CJ, Rezende C. Imunopatologia da hanseníase: aspectos clínicos e laboratoriais. *News Lab.* 2005;73:142-56.
- 37 Diniz LM, Catabriga MDS, Souza JB Filho. Avaliação de hansenianos tratados com esquema alternativo dose única ROM (rifampicina, ofloxacina e minociclina), após sete a nove anos. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(6):695-9.
- 38 Silva RA Sobrinho, Mathias TAF, Gomes EA, Lincoln PB. Avaliação do grau de incapacidades na hanseníase: uma estratégia para a sensibilização e capacitação da equipe de enfermagem. *Rev Latino Am Enferm.* 2007;15(6):1125-30.
- 39 Ramos JMH, Souto FJD. Incapacidade pós tratamento em pacientes hansenianos em Várzea Grande, estado de Mato Grosso. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(3):293-7.
- 40 Orsini M, Freitas MRG, Antonioli RS, Mello MP, Reis JPB, Reis CHM, et al. Estudos clínicos, imunopatológicos e eletrofisiológicos dos nervos periféricos na hanseníase. *Rev Neurocienc.* 2008;16(3):220-30.
- 41 Gonçalves SD, Sampaio RF, Antunes CMF. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase. *Rev Saúde Pública.* 2009;43(2):267-74.
- 42 Croft RP, Nicholls PG, Steyerberg EW, Richardus JH, Cairns Smith S. A clinical prediction rule for nerve function impairment in leprosy patients. *Lancet* 2000;355(9215):1603-6.
- 43 Foss NT, Souza CS, Goulart IMB, Gonçalves HS, Virmond MCL. **Projeto Diretrizes. Hanseníase: episódios reacionais.** São Paulo: Associação Médico Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2003.
- 44 Griffin JW, George EB, Chaudhry V. Wallerian degeneration in peripheral nerve disease. *Baillieres Clin Neurol.* 1996;5(1):63-75.
- 45 Nery JA, Vieira LMM, Matos HJ, Gallo MEN, Sarno EN. Reactional states in multibacillary. Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1998;40(6):363-70.
- 46 Ministério da Saúde (BR). Área Técnica de Dermatologia Sanitária, Secretaria de Vigilância em Saúde. Prevalência e detecção da hanseníase, segundo Unidade Federada - Brasil, 2003. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2004.
- 47 Mendonça VA, Costa RD, Melo GEBA, Antunes CM, Tei-

- xeira AL. Imunologia da hanseníase. *AnBrasDermatol.*2008;83(4):343-50.
- 48 Duarte MTC, Ayres JA, Simonetti JP. Consulta de enfermagem: estratégia de cuidado ao portador de hanseníase em atenção primária. *Texto&ContextoEnferm.* 2009;18(1):100-7.
- 49 Schlesselman JJ. *Case: control studies: design, conduct and analysis.* Oxford: Oxford University Press; 1982.