



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Violeta Duarte Tortelly Costa

**Avaliação dos efeitos adversos e comorbidades dos pacientes tratados com poliquimioterapia para Hanseníase em 13 anos no Hospital Universitário**

**Pedro Ernesto**

Rio de Janeiro

2018

Violeta Duarte Tortelly Costa

**Avaliação dos efeitos adversos e comorbidades dos pacientes tratados com poliquimioterapia para Hanseníase em 13 anos no Hospital Universitário Pedro Ernesto**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Sueli Coelho da Silva Carneiro

Coorientador: Prof. Dr. Arles Martins Brotas

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

C837 Costa, Violeta Duarte Tortelly.  
Avaliação dos efeitos adversos e comorbidades dos pacientes tratados com poliquimioterapia para Hanseníase em 13 anos no Hospital Universitário Pedro Ernesto / Violeta Duarte Tortelly Costa – 2018.  
85 f.

Orientadora: Sueli Coelho da Silva Carneiro.  
Coorientador: Arles Martins Brotas.  
Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Hanseníase - Epidemiologia - Teses. 2. Hanseníase – Quimioterapia – Teses. 3. Quimioterapia combinada – Efeitos colaterais – Teses. 4. Comorbidade – Teses. 5. Hospital Universitário Pedro Ernesto – Teses. I. Carneiro, Sueli Coelho da Silva. II. Brotas, Arles Martins. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616-002.73-036.22

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Violeta Duarte Tortelly Costa

**Avaliação dos efeitos adversos e comorbidades dos pacientes tratados com poliquimioterapia para Hanseníase em 13 anos no Hospital Universitário Pedro Ernesto**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 09 de julho de 2018.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Sueli Coelho da Silva Carneiro  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Arles Martins Brotas  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. João Carlos Macedo Fonseca  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Sandra Maria Barbosa Durães  
Universidade Federal Fluminense - UFF

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria de Fátima Guimarães Scotelaro Alves  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Rio de Janeiro

2018

## **DEDICATÓRIA**

Dedico essa tese ao Danilo, meu parceiro, meu melhor amigo e amor! Por causa das nossas diferenças nos completamos e compartilhar os mesmos objetivos de vida é o que nos une!

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora Sueli pela dedicação à ciência, por me responder sempre com rapidez a qualquer hora do dia, pela paciência quando eu estava estressada (e a falta de paciência na hora certa). Ao meu orientador Arles pela atenção aos mínimos detalhes e pelos horários de almoço que perdeu para me ajudar. A minha banca que prontamente aceitou meu convite, a professora Luna Azulay e Maria Katia que me ajudaram muito na reta final. Aos meus professores da UERJ que me fizeram amar a minha especialidade. Agradeço o professor Alexandre Gripp, minha grande inspiração na dermatologia, a quem devo grande parte do que sei e a raciocinar dermatologicamente mesmo quando não sei. Ao Egon que foi o primeiro a acreditar em mim como preceptora e me ensinar tudo de hanseníase. Ao Roberto que também acreditou em mim e me dá a chance de aprender ainda mais com ele. Ao Daniel, amigo, companheiro, chefe, que não só acreditou em mim como me colocou embaixo do braço e me faz acreditar que ainda podemos, e devemos, fazer ciência!

Agradeço a minha família que me apoia tanto: a melhor mãe do mundo e o irmão mais prestativo que eu podia ter! E a minha nova família que eu considero uma inspiração de união: meus sogros queridos e cunhadas! Aos meus avós Dahyl, Sylvio, Carlos e Leda que seriam os mais orgulhosos dessa conquista, e que me fazem falta todos os dias. E meu pai, que mesmo com seu eterno bom humor e alegria, certamente já estaria chorando de emoção três dias antes da defesa.

Aos meus amigos da faculdade e residência, que me perderam por um tempo, mas nem por isso deixaram de me incentivar. Principalmente os que participaram diretamente nesta conquista: Rachel, Laura, Luciana, Mariana, Paula e Perrone.

E, finalmente, aos meus pacientes que me motivam para persistir com o que eu mais amo na vida: aprender!

Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado com certeza vai mais longe

*Clarissee Lispector*

## RESUMO

COSTA, Violeta Duarte Tortelly. **Avaliação dos efeitos adversos e comorbidades dos pacientes tratados com poliquimioterapia para Hanseníase em 13 anos no Hospital Universitário Pedro Ernesto**. 2018. 85 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

A Hanseníase ainda é um problema de saúde pública no Brasil, está entre as doenças negligenciadas, e leva a incapacidades físicas de pacientes em idade produtiva. Desde 1994, o Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde preconizam a Poliquimioterapia (PQT) para o tratamento da Hanseníase, com objetivo inicial de diminuir a prevalência da doença, assim como a resistência medicamentosa. O esquema poliquimioterápico utilizado é baseado na classificação do paciente em Paucibacilar ou Multibacilar. A forma paucibacilar compreende a Hanseníase indeterminada, a tuberculóide e a maioria das dimorfotuberculóides, e a forma multibacilar, inclui os dimorfos e os Virchowianos. O paciente que é classificado clínica e laboratorialmente como Paucibacilar recebe um tratamento com duas drogas: rifampicina e dapsona. O paciente multibacilar é tratado com mesmo esquema, acrescido da clofazimina. O tempo de tratamento é prolongado, no mínimo seis meses até 12 ou 24 meses. As principais causas da manutenção da transmissão da hanseníase são o diagnóstico tardio e o abandono de tratamento. A falta de reconhecimento leva muitas vezes à suspensão terapêutica desnecessária. Foi realizado um estudo observacional, analítico, coorte retrospectivo baseado na análise de prontuários de 371 pacientes diagnosticados com Hanseníase no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2014. Foram analisados os dados epidemiológicos e demográficos do total e dos 196 que foram acompanhados no serviço. Grande parte dos pacientes tinha entre 15 e 45 anos (43,88%), homens e mulheres são afetados pela doença em proporções semelhantes, mas as mulheres têm as formas mais brandas da doença, enquanto os homens as mais avançadas. O mais baixo grau de escolaridade se relacionou com as formas mais graves e com os maiores graus de incapacidade da doença. As comorbidades mais frequentes foram a hipertensão arterial sistêmica e a diabetes melitos com prevalências semelhantes às da população geral, outras 31 comorbidades foram relatadas. Em relação aos efeitos adversos (EA) com a PQT, 30,27%(56), dos pacientes acompanhados apresentou alguma alteração, e, em 16,21%(30) dos casos a droga implicada foi substituída. A idade avançada é fator de risco para EA, a cada ano de idade aumenta o risco em 2%. Os EA mais frequentes foram anemia hemolítica aguda e crônica (30,35% e 42,85%), seguidos das alteração gastrointestinal (19,64%). A síndrome sulfônica foi descrito em três prontuários. A dapsona foi a droga mais responsável pelos EA. Em relação aos EA hematológicos, foi observado que as mulheres foram duas vezes mais acometidas. Não houve nenhum caso letal. A partir desses achados e contribuindo para estratégia de descentralização do tratamento também foram construídos algoritmos de identificação e conduta terapêutica para os EA mais frequentes e mais graves para que a experiência de um hospital quaternário auxilie a atenção primária na condução dos pacientes em tratamento para Hanseníase.

Palavras-chave: Hanseníase. Comorbidades. Tratamento. Efeitos adversos.

## ABSTRACT

COSTA, Violeta Duarte Tortelly. **Evaluation of adverse effects and comorbidities of patients treated with multidrugtherapy for leprosy in 13 years at Hospital Universitário Pedro Ernesto.** 2018. 85 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Leprosy is still a public health problem in Brazil, it is a neglected disease and can lead to physical disabilities in patients in productive age. Since 1994, the Ministry of Health and the World Health Organization have advocated the Multidrug therapy (MDT) for the treatment of leprosy, aiming to reduce the prevalence of the disease, as well as drug resistance. The polychemotherapeutic scheme used is based on the patient's classification in Paucibacillary or Multibacillary. The paucibacillary form comprises indeterminate leprosy, tuberculoid and most of the borderline-tuberculoid, and the multibacillary form includes the borderlines and Virchowians. Patients classified clinically and laboratorially as Paucibacillary are treated with two drugs: rifampicin and dapson. Multibacillary patients are treated with the same regimen plus clofazimine and the treatment time is prolonged for at least six months, to 12 or 24 months. The main causes of maintenance of leprosy transmission are the late diagnosis and the abandonment of treatment. An observational, analytical, retrospective cohort study was carried out based on the analysis of medical records of 371 patients diagnosed with leprosy at the Pedro Ernesto University Hospital (HUPE) from January 2002 to December 2014. We assessed epidemiological and demographic data from the total and from the 196 followed-up in our service. Most of the patients were between 15 and 45 years old (43.88%), men and women are affected by the disease in similar proportions, but women have milder forms of the disease while men have more severe presentation. The lowest level of education was related to the most severe forms and the highest degrees of disability of the disease. The most common comorbidities were systemic arterial hypertension and diabetes mellitus with prevalences similar to those of the general population, 31 other comorbidities were reported. Regarding the adverse effects (AE) with MDT, 30.27%(56) of the patients follow-up showed some alteration, and in 16.21%(30) of the cases, the implied drug was replaced. Older age is a risk factor for AE, each year of age increases risk by 2%. The most frequent AEs were acute and chronic hemolytic anemia (30.35% and 42.85%), followed by gastrointestinal alterations (19.64%). The sulphonic syndrome was described in three medical records. Of the AE, dapson was the main drug involved. With regard to hematological AEs, it was observed that women were twice as affected. There was no lethal case. Based on this findings, in order to contribute to the strategy of decentralization of leprosy treatment, algorithms were also developed to enhance identification and therapeutic management of the most likely or severe AE, so that experience of a quaternary hospital could help primary care to manage patients undergoing leprosy treatment.

Keywords: Leprosy. Comorbidities. Treatment. Adverse effects.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Classificação das formas clínicas da Hanseníase.....	19
Quadro 2 –	Esquemas de Tratamento.....	21
Figura 1 –	Algoritmo 1: População do estudo.....	33
Gráfico 1 –	Distribuição da forma clínicas por ano dos 196 pacientes acompanhados .....	40
Gráfico 2 –	Idade por grau de incapacidade inicial.....	41
Gráfico 3 –	Classificação operacional por grau de incapacidade inicial.....	41
Gráfico 4 –	Classificação clínica por grau de incapacidade na avaliação inicial.....	41
Gráfico 5 –	Distribuição do grau de incapacidade inicial e forma clínica.....	45
Gráfico 6 –	Análise de correspondência para encontrar perfis de semelhança.....	46
Gráfico 7 –	Dispersão da idade por gênero dos efeitos adversos.....	47
Gráfico 8 –	Dispersão da idade por gênero de quem teve anemia.....	47
Quadro 3–	Efeitos adversos e respectivas drogas causadoras.....	49
Figura 2 –	Algoritmo 2: Alterações gastrointestinais.....	51
Figura 3 –	Algoritmo 3: Icterícia.....	52
Figura 4 –	Algoritmo 4: Agranulocitose.....	53
Figura 5 –	Algoritmo 5: Anemia hemolítica.....	54
Figura 6 –	Algoritmo 6: Síndrome sulfônica ou síndrome de hipersensibilidade a dapsona.....	55
Figura 7 –	Algoritmo 7: Metahemoglobinemia.....	56
Figura 8 –	Algoritmo 8: Síndrome pseudogripal.....	57
Figura 9 –	Algoritmo 9: Fotodermatite por sulfa.....	58

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Associação por regressão (odd ratio) classificação clínica com sexo e idade.....	42
Tabela 2 –	Teste de associação de Qui-quadrado do grau de incapacidade antes e depois do tratamento.....	43
Tabela 3 –	Associação por regressão (odd ratio) do grau de incapacidade 1 e 2 com gênero, idade, classificação clínica e operacional.....	44
Tabela 4 –	Tabela de associação (teste qui-quadrado) o grau de incapacidade antes do tratamento com a forma clínica.....	44
Tabela 5 –	Comorbidades encontradas nos pacientes acompanhados .....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
a.C.	Antes de Cristo
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CIM	Concentração inibitória mínima
EA	Efeitos Adversos
EV	Endovenoso
HI	Hanseníase indeterminada
HD	Hanseníase dimorfa
HLA	Antígenos de leucócitos humanos
HT	Hanseníase tuberculoide
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
HV	Hanseníase Virchowiana
IBGE	Instituto brasileiro de geografia e estatística
LDH	Lactato desidrogenase
MB	Multibacilar
MS	Ministério da saúde
NET	Necrólise epidérmica tóxica
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
OMS	Organização mundial da saúde
PABA	Ácido paraminobenzoico
PB	Paucibacilar
PQT	Poliqumioterapia
RNA	Ácido ribonucleico
SSJ	Síndrome de Stevens-Johnson
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VGM	Volume globular médio

## LISTA DE SÍMBOLOS

μm	Micrometro
°C	Graus Celsius
%	Porcentagem
mg	Miligramas

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1	<b>HANSENÍASE: REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	16
1.1	<b>Histórico</b> .....	16
1.2	<b>O bacilo de Hansen</b> .....	16
1.3	<b>Diagnóstico e classificação operacional</b> .....	18
1.4	<b>Tratamento poliquimioterápico</b> .....	20
1.5	<b>Principais drogas usadas na poliquimioterapia</b> .....	22
1.5.1	<u>Rifampicina</u> .....	22
1.5.1.1	Efeitos adversos da rifampicina.....	22
1.5.2	<u>Clofazimina</u> .....	23
1.5.2.1	Efeitos adversos da clofazimina.....	23
1.5.3	<u>Dapsona</u> .....	24
1.5.3.1	Efeitos adversos da dapsona.....	24
1.6	<b>Diagnóstico dos principais efeitos adversos e respectivas condutas</b> .....	25
1.6.1	<u>Xerose e hiperpigmentação cutânea</u> .....	25
1.6.2	<u>Náuseas e vômitos</u> .....	25
1.6.3	<u>Icterícia</u> .....	26
1.6.4	<u>Agranulocitose</u> .....	26
1.6.5	<u>Anemia hemolítica</u> .....	27
1.6.6	<u>Síndrome sulfônica ou síndrome de hipersensibilidade à dapsona</u> .....	27
1.6.7	<u>Metahemoglobinemia</u> .....	28
1.6.8	<u>Síndrome pseudogripal</u> .....	28
1.6.9	<u>Fotodermatite por sulfa</u> .....	29
1.6.10	<u>Síndrome de Stevens-Johnson</u> .....	29
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	31
2.1	<b>Objetivo geral</b> .....	31
2.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	31
3	<b>MÉTODOS</b> .....	32
3.1	<b>Tipo de estudo</b> .....	32
3.2	<b>Local de estudo</b> .....	32

3.3	<b>População de estudo</b> .....	32
3.3.1	<u>Pacientes</u> .....	32
3.4	<b>Coleta de dados</b> .....	33
3.5	<b>Critério de inclusão e exclusão</b> .....	34
3.5.1	<u>Critério de inclusão</u> .....	34
3.5.2	<u>Critérios de exclusão</u> .....	34
3.6	<b>Análises dos dados e estatística</b> .....	34
4	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	36
5	<b>FONTES DE FINANCIAMENTO E ORÇAMENTO</b> .....	37
6	<b>RESULTADO</b> .....	38
6.1	<b>Perfil epidemiológico e demográfico dos 371 pacientes</b> .....	38
6.2	<b>Perfil epidemiológico e demográfico dos 196 acompanhados</b> .....	39
6.3	<b>Perfil epidemiológico e demográfico dos 56 pacientes com efeitos adversos</b> ..	46
6.4	<b>Algoritmos dos principais efeitos adversos</b> .....	49
6.4.1	<u>Estratégia de descentralização</u> .....	50
6.5	<b>Algoritmos dos diagnósticos e condutas dos principais efeitos adversos</b> .....	51
6.5.1	<u>Alterações gastrointestinais</u> .....	51
6.5.2	<u>Icterícia</u> .....	52
6.5.3	<u>Agranulocitose</u> .....	53
6.5.4	<u>Anemia hemolítica</u> .....	54
6.5.5	<u>Síndrome sulfônica ou síndrome de hipersensibilidade à dapsona</u> .....	55
6.5.6	<u>Metahemoglobinemia</u> .....	56
6.5.7	<u>Síndrome pseudogripal</u> .....	57
6.5.8	<u>Fotodermatite por sulfã</u> .....	58
6.6	<b>Comorbidades</b> .....	58
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	60
7.1	<b>Perfil epidemiológico e demográfico dos pacientes</b> .....	60
7.1.1	<u>Perfil epidemiológico e demográfico pelo grau incapacidade</u> .....	61
7.1.2	<u>Perfil epidemiológico e demográfico dos 56 com efeitos adversos</u> .....	62
7.2	<b>Comorbidades</b> .....	63
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	65
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	66
	<b>APÊNDICE A – Ficha de avaliação clínico-epidemiológica</b> .....	71

<b>APÊNDICE B</b> – Perfil epidemiológico e demográfico dos 371 pacientes por gênero.....	74
<b>APÊNDICE C</b> – Perfil epidemiológico e demográfico dos 371 pacientes por grau de incapacidade.....	75
<b>APÊNDICE D</b> – Perfil epidemiológico e demográfico dos 196 pacientes acompanhados no hospital.....	76
<b>APÊNDICE E</b> – Perfil epidemiológico e demográfico dos 196 pacientes pela classificação clínica.....	77
<b>APÊNDICE F</b> – Perfil epidemiológico e demográfico dos 196 pacientes pelo grau de incapacidade ao diagnóstico.....	79
<b>APÊNDICE G</b> – Perfil epidemiológico e demográfico dos 56 pacientes que apresentaram efeitos adversos.....	80
<b>ANEXO A</b> – SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação.....	82
<b>ANEXO B</b> – Parecer da Comissão de Ética e Pesquisa.....	83

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2016, 143 países reportaram 214.783 casos novos de Hanseníase, o que representa uma taxa de detecção de 2,9 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2018). No Brasil, no mesmo ano, foram notificados 25.218 casos novos, perfazendo uma taxa de detecção de 12,2/100 mil hab (BRASIL, 2018). Esses parâmetros classificam o país como de alta carga para a doença, sendo o segundo com o maior número de casos novos registrados no mundo (BRASIL, 2018). A Hanseníase está entre as doenças negligenciadas, tais como dengue, doença de Chagas, leishmaniose, malária, esquistossomose e tuberculose. Estima-se que mais de um bilhão de pessoas estejam infectadas por uma ou mais dessas doenças, representando um sexto da população mundial. Em 2009 cerca de um milhão de pessoas morreram por uma das doenças do grupo (BRASIL, 2010, 2017; FERREIRA, 2014). Essas enfermidades prevalecem em populações que apresentam condições de pobreza e contribuem para a desigualdade no país (BRASIL, 2018). As deformidades físicas representam um grande problema da Hanseníase. No mundo, estima-se que mais de três milhões de pessoas apresentem algum grau de incapacidade e, uma característica que intensifica ainda mais esse problema é que a faixa etária economicamente ativa é a mais afetada pela doença (NORIEGA et al., 2016). A velocidade lenta de multiplicação do bacilo também dificulta a ação dos medicamentos atualmente disponíveis, pois praticamente todos atuam na divisão celular, o que leva a tratamentos por longos períodos diminuindo assim a adesão ao mesmo. Esta não adesão, além de levar às temidas incapacidades e aumentar o contágio, aumenta o risco da resistência medicamentosa. As principais causas de abandono são o tratamento prolongado, as reações hansênicas e os efeitos adversos às drogas (KUMAR et al., 2015; GOULART et al., 2002). Isto pode ser minimizado com melhor relacionamento da equipe multidisciplinar com o doente, o maior conhecimento das medicações, sua importância e implicações. Quanto mais o profissional de saúde puder prever e informar os sintomas mais prevalentes, mesmo os leves, assim como os raros e graves, evitaremos o abandono ao tratamento e possíveis desfechos graves e evitáveis por reações adversas.

# 1 HANSENÍASE: REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1 Histórico

A Hanseníase é uma doença que se tem notícia desde a antiguidade, há cerca de três a quatro mil anos na Índia, China e Japão já era conhecida (EIDT et al., 2004). No Egito foram encontrados relatos sobre ela em um papiro há 4300 anos a.C. (EIDT et al., 2004). Provavelmente chegou as Américas pelos europeus e norte-africanos e no início do século XVI, no Rio de Janeiro, foram descritos os primeiros casos. Mas só em 1873 foi identificada a bactéria pelo médico dermatologista e bacteriologista norueguês Gerhard Henrick Armauer Hansen, como sendo o agente causador da Hanseníase, batizado então como bacilo de Hansen (OPROMOLLA et al., 2000). O patógeno foi a primeira bactéria a ser identificada e correlacionada a uma doença infectocontagiosa. No final do século XVII praticamente toda a Europa já não tinha casos de Hanseníase, principalmente pelas dificuldades técnicas no cultivo do bacilo, e também pouco investimento da indústria farmacêutica pelo fato da hanseníase atingir prioritariamente as camadas mais pobres da população, o que é decorrente da forma aglomerada de ocupação dos espaços de moradia (ALVES et al., 2014). Este pouco investimento restringe os avanços na pesquisa e possíveis respostas no que diz respeito às vias de transmissão, a implantação de novas drogas nos esquemas terapêuticos, a superação do estigma secular e a redução no tempo de tratamento (ALVES et al., 2014). As dúvidas começam desde a transmissão do bacilo: é sabido que a via aérea é a principal, mas inoculações diretas são aceitas também. A doença ainda é muito estigmatizante, e a mudança de denominação de lepra para Hanseníase em 1976 foi uma das maneiras de tentar diminuir esse estigma.

## 1.2 O bacilo de Hansen

Do ponto de vista taxonômico, o *M. leprae* pertence à ordem *Actinomycetales* e à família *Mycobacteriaceae*. Apresenta-se sob a forma de bacilo reto ou levemente encurvado, com extremidades arredondadas, medindo aproximadamente 1 a 8 µm de comprimento e 0,3

um de diâmetro (ALVES et al., 2014). É um parasita intracelular obrigatório, predominante em macrófagos em que pode ser observado formando aglomerados ou globias. É imóvel, microaerófilo, reproduz-se pelo processo de divisão binária, não forma esporos, não produz toxinas e não possui plasmídeos (ALVES et al., 2014).

Em 1960, Charles Shepard demonstrou pela primeira vez a multiplicação do *M. leprae* em coxim plantar de camundongos imunocompetentes inoculados com suspensão de bacilos obtida de paciente não tratado. Na ausência do meio de cultura in vitro, a multiplicação do bacilo tem se limitado a inoculações em modelos animais como tatu e camundongos imunocompetentes ou imunodeficientes. A multiplicação é lenta, em torno de 11-13 dias (LASTÓRIA et al., 2014).

O bacilo tem preferência por temperaturas menores, abaixo de 37°C, atingindo preferencialmente a pele, mucosa nasal e nervos periféricos. Esta capacidade de infectar células de Schwann leva a neuropatias graves, que configuram o pior aspecto da doença que são as incapacidades e deformidades físicas (SCOLLARD et al., 2006). Fora do organismo humano, em fragmentos de biópsias ou suspensão, o bacilo pode manter-se viável por até dez dias a 4°C, porém, morre quando submetido a processos de esterilização como autoclavação e pasteurização. Em secreção nasal, o bacilo pode sobreviver por até sete dias à temperatura em torno de 20°C (ALVES et al., 2014).

A imunidade inata ou natural que atua imediatamente após o contato com o patógeno, fazendo com que 90% da população tenha resistência natural ao desenvolvimento da doença. Entretanto, a interação inicial do *M. leprae* com o hospedeiro não é totalmente compreendida, mas, sabe-se que mesmo os indivíduos geneticamente resistentes podem experimentar uma forma mais branda da doença se expostos à ambientes com alta carga bacilar. Estes adoecem da forma PB, sendo inclusive um importante indicador de área de risco epidemiológico: quanto maior o número de casos novos PB implica que mesmo quem tem resistência está adoecendo, assim como ocorre nos menores de 15 anos (RAMOS-E-SILVA et al., 2010).

Diferentes estudos ao longo dos anos têm tentado demonstrar que a agregação familiar da Hanseníase está ligada à herança que pode ser multifatorial, a genes de susceptibilidade incluindo o HLA (*human leukocyte antigen*), o KIR (*Killer cell immunoglobulin-like receptors*) e o MICA (*class I chain-related family A*) ou a polimorfismo de algumas citocinas (JARDULI et al., 2013; ALVARADO-ARNEZ et al., 2015).

### 1.3 Diagnóstico e classificação operacional

O diagnóstico é essencialmente clínico, poucas doenças exemplificam tão bem o valor superior de uma boa anamnese associado a um exame físico detalhado, com foco no exame dermatoneurológico, história pessoal e familiar e as condições de vida do paciente como a Hanseníase. Em aproximadamente 95% das vezes, há alterações de pele que podem ser detectadas por um profissional treinado (ALVES et al., 2014). As lesões são polimórficas e espectrais, variam desde uma área de pele xerótica com perda de sensibilidade térmica e/ou dolorosa, sem alterações de cor ou infiltração em até placas infiltradas em uma pele aparentemente normal. O quadro reacional algumas vezes costuma levar o doente ao atendimento médico, por chamar mais atenção, com nódulos dolorosos do tipo eritema nodoso com ou sem sintomas sistêmicos, ou placas infiltradas eritematosas em locais previamente assintomáticos. No exame neurológico pode ser identificada neurite com dor espontânea ou a palpação, mas, às vezes, só o espessamento neural é encontrado. Em casos de diagnóstico tardio alterações motoras já podem estar instaladas, com perda de força e sensibilidade como a “mão em garra” ou “pé caído”, ou até úlceras e mutilações de membros (BRASIL, 2002a, 2002b).

Desde 1994 o Ministério da Saúde/OMS implantou a classificação operacional da Hanseníase em Paucibacilares (PB) que compreendem as formas clínicas indeterminada e tuberculoide, e Multibacilares (MB), que são as formas dimorfa ou borderline e Virchowiana (BRASIL, 2002a) - (Quadro 1). A classificação visa o tratamento com poliquimioterapia baseada no número de lesões cutâneas de acordo com os seguintes critérios:

- a) Paucibacilar (PB) – casos com até cinco lesões de pele ou baciloscopia negativa;
- b) Multibacilar (MB) – casos com mais de cinco lesões de pele ou baciloscopia positiva.

Quadro 1- Classificação das formas clínicas da Hanseníase

<b>Características</b>			
Aspecto Clínico	Baciloscopia	Formas clínicas (Classificação de Madri)	Classificação operacional (OMS/MS)
Áreas de hipo ou anestesia, parestesias, manchas hipocrômicas e/ou eritemohipocrômicas, com ou sem diminuição da sudorese e rarefação de pelos	Negativa	Indeterminada (HI)	Paucibacilar (PB) (até 5 lesões)
Placas eritematosas, eritemato-hipocrômicas, até 5 lesões de pele bem delimitadas, hipo ou anestésicas, com comprometimento de nervos	Negativa	Tuberculoide (HT)	
Lesões pré-foveolares (eritematosas planas com o centro claro). Lesões foveolares (eritematopigmentares de tonalidade ferruginosa ou pardacenta), apresentando alterações de sensibilidade	Positiva (bacilos e globias ou com raros bacilos) ou negativa	Dimorfa (HD)	Multibacilar (MB) (mais de 5 lesões)
Eritema e infiltração difusos, placas eritematosas de pele infiltradas e de bordas mal definidas, tubérculos e nódulos, madarose, lesões das mucosas, com alteração de sensibilidade	Positiva (muitos bacilos e globias)	Virchowiana (HV)	

Fonte: BRASIL, 2002a.

Os casos com suspeita de comprometimento neural puro, sem lesão cutânea, e aqueles que apresentam áreas com alteração nervosa sensitiva e/ou autonômica duvidosa sem lesão cutânea evidente, deverão ser submetidos à coleta de material como baciloscopia de raspados intradérmicos e/ou biópsia cutânea ou do nervo periférico sensitivo. Podem ser necessários exames eletrofisiológicos e/ou de imagem para identificar comprometimento cutâneo ou neural discreto, fazendo diagnóstico diferencial com outras neuropatias periféricas. Uma abordagem multidisciplinar deve ser realizada, já que é uma doença curável, mas ainda estigmatizante e de longo tratamento. O acompanhamento ainda mais regular com a equipe de saúde pode ser necessário ao diagnóstico ou a qualquer momento do tratamento para auxiliar na adesão do paciente.

Os casos não classificados quanto à forma clínica serão considerados, para fins de tratamento, como multibacilares.

#### **1.4 Tratamento poliquimioterápico**

O tratamento da Hanseníase é eminentemente ambulatorial, independente da forma clínica, e deve ser realizado, preferencialmente, na Atenção Primária, e encaminhada para serviços de referência em casos especiais. Administra-se uma associação de medicamentos, a poliquimioterapia (PQT), preconizada pela OMS que começou a ser implementada no Brasil em 1986 e, em 1991, foi adotada oficialmente pelo Ministério da Saúde (MS), sendo o tratamento poliquimioterápico recomendado para todos os casos de Hanseníase. Todavia, a sua administração chegou a ser questionada pelos centros de saúde pelo país, em função de um temor excessivo com relação a toxicidade dos medicamentos (GALLO et al., 1995). A repercussão da adoção dos regimes de curta duração, a reorientação na prática assistencial dos pacientes, o aumento da cobertura de serviços de PQT e a reorganização do sistema de informação no país modificaram completamente o padrão assistencial (ANDRADE, 2006). Nos últimos 20 anos, mais de 16 milhões de pacientes foram tratados com PQT, diminuindo em 96% a prevalência da doença, o que comprova a sua eficácia (SMITH et al., 2017). A PQT destrói o bacilo logo no início do tratamento, interrompendo a transmissão e evolução da doença, prevenindo as incapacidades e deformidades por ela causadas, levando à cura. A associação evita a resistência medicamentosa do bacilo que ocorria quando se utilizava apenas

um medicamento, na época da monoterapia sulfônica. A classificação do doente é fundamental para selecionar o esquema de tratamento adequado caso a caso.

O tratamento é distribuído gratuitamente nos serviços públicos pelo Ministério da Saúde em cartelas individuais. O paciente que é classificado clínica e laboratorialmente como PB recebe um tratamento com duas drogas por seis meses com as seguintes medicações: rifampicina e dapsona. Já o paciente MB é tratado com mesmo esquema, acrescido da clofazimina e prolongado por doze meses (Quadro 2). A cada 28 dias é marcada uma consulta, e nela é realizada a dose supervisionada e entrega-se o restante da cartela para o uso diário domiciliar auto administrado. O paciente é sempre reiterado sobre os efeitos adversos das drogas e orientado a procurar o atendimento, mesmo antes da consulta. Caso tenha algum sinal ou sintoma, pela gravidade de alguns quando é necessário suspensão imediata da medicação e internação e/ou mudança de esquema terapêutico. No retorno agendado para nova dose, os pacientes são submetidos a revisão sistemática com monitoramento clínico e terapêutico. Essa medida visa identificar reações hansênicas, efeitos adversos aos medicamentos e dano neural. Em caso de reações ou outras intercorrências, os pacientes devem ser examinados em intervalos menores. A alta por cura é dada após a administração do número de doses preconizadas: os PB receberão alta por cura os que completarem seis doses PQT supervisionada em até nove meses. E os pacientes MB estarão curados aqueles que completarem 12 doses de PQT em até 18 meses (Quadro 2).

#### Quadro 2 – Esquemas de tratamento

##### **PAUCIBACILAR**

Dose supervisionada: Rifampicina 600mg + Dapsona 100mg

Dose diária domiciliar: Dapsona 100 mg

Duração: Seis doses em até nove meses

##### **MULTIBACILAR**

Dose supervisionada: Rifampicina 600mg + Dapsona 100mg +

Clofazimina 300mg

Dose diária domiciliar: Dapsona 100 mg + Clofazimina 50mg

Duração: 12 doses em até 18 meses

Fonte: A autora, 2018.

## 1.5 Principais drogas usadas na poliquimioterapia

As drogas de primeira escolha para tratamento da Hanseníase são as quem vem na cartela da PQT: rifampicina, clofazimina e dapsona (GOULART et al., 2002). Outras medicações alternativas como ofloxacina e minociclina são usadas quando há contra-indicação às primeiras e nas reações hansênicas utiliza-se talidomida, pentoxifilina e corticosteroides. Abordaremos as drogas do esquema de primeira escolha da PQT.

### 1.5.1 Rifampicina

A rifampicina é a principal droga do esquema por ser a única com alto poder bactericida contra o *M. leprae*. Ela age inibindo a RNA polimerase durante a multiplicação bacteriana. Com isso, eliminando a transmissão nos primeiros dias depois de ingerida. É apresentada em cápsulas de 150 e 300mg, rapidamente absorvida, principalmente, quando utilizada em jejum, eliminada pelo intestino, em sua maior parte, e pela urina. Possui meia vida de três horas e uma única dose de 600mg é capaz de tornar inviáveis 99,9% dos bacilos (ELLARD et al., 1984). Esta dose atinge níveis séricos de 7 microgramas/ml após 2-4 horas, e após 16 horas de 1 micrograma/ml. Sendo que a CIM é de 0,3 microgramas/ml (TSANKOV et al., 2003).

#### 1.5.1.1 Efeitos adversos da rifampicina:

- a) cutâneos: rubor de face e pescoço, prurido e exantema generalizado e erupção acneiforme;
- b) gastrointestinais: diminuição do apetite e náuseas. Ocasionalmente, podem ocorrer vômitos, diarreias e dor abdominal leve;
- c) hepáticos: mal-estar, perda do apetite, náuseas, podendo ocorrer também icterícia. São descritos dois tipos de icterícias: a leve ou transitória e a grave, com repercussão hepática importante;

- d) hematológicos: eosinofilia, leucopenia, hemólise, anemia, trombocitopenia, púrpura ou sangramentos anormais, como epistaxes. Podem também ocorrer hemorragias gengivais e uterinas e até coagulação intravascular disseminada;
- e) Síndrome Pseudogripal.

### 1.5.2 Clofazimina

A clofazimina é um corante rimino-fenazínico, bacteriostática para o *M. leprae* e com boa ação anti-inflamatória, na cartela do MS tem cápsulas de 50 e 100mg. O mecanismo de ação é desconhecido, parece ser devido a interferência na produção de DNA pelo bacilo. Pesquisadores descobriram que a clofazimina estabiliza as membranas lisossomais em macrófago (ARBISER et al., 1995).

Após ingerida, 70% da droga é absorvida e excreção é feita pelo suor, glândulas sebáceas e fezes, a eliminação urinária é muito pequena. Ela tem meia vida de 70 dias no tecido e de 10 dias no soro, e pode ser utilizada como tratamento da reação tipo 2. Tem eficácia similar à da dapsona e, em cerca de cinco meses, elimina 99,9% dos bacilos. É lipossolúvel e altas concentrações são depositadas em mucosa intestinal, linfonodos mesentéricos e tecido gorduroso (HOLDINESS et al., 1989; TALHARI et al., 2015).

#### 1.5.2.1 Efeitos adversos da clofazimina:

- a) cutâneos: xerodermia ictiosiforme e hiperpigmentação da pele, mucosa e suor;
- b) gastrointestinais: diminuição da peristalse e dor abdominal.

### 1.5.3 Dapsona

A dapsona é uma sulfona, pertence ao grupo das sulfas sem o grupamento arilamina. É bacteriostática para o *M. leprae*, estima-se que, após 3-4 meses de uso, 99,9% dos bacilos tornam-se inviáveis (ALVES et al., 2014). O mecanismo de ação é pela competição do ácido paraminobenzoico (PABA) com a enzima dihidropteroato sintetase impedindo a formação de ácido fólico pela bactéria.

A apresentação na cartela da PQT é em comprimidos 50 e 100mg. Ela é rapidamente absorvida pelo tubo gastrointestinal, tem meia vida de 28 horas, e quase completamente excretada por via urinária, mas também eliminada pelo suor, leite, fezes e saliva (TALHARI et al., 2015; WOZEL et al., 2014). A concentração inibitória mínima (CIM) da dapsona, em camundongos infectados com *M. leprae*, é de 0,003 microgramas/ml. Uma dose de 100mg no homem produz níveis sanguíneos de 1,5 microgramas/ml, e permanecem acima da CIM por 10 dias (WOZEL et al., 2014).

#### 1.5.3.1 Efeitos adversos da dapsona:

- a) cutâneos: fotodermatite do tipo fotoalergia ou fototoxicidade, urticária, eritema pigmentar fixo, eritema polimorfo, síndrome de hipersensibilidade à sulfona ou síndrome sulfônica, síndrome de stevens-johnson, eritrodermia;
- b) gastrointestinais: anorexia, náuseas, vômitos, gastrite;
- c) hepáticos: icterícia e hepatite;
- d) hematológicos: anemia hemolítica aguda e crônica, metahemoglobinemia, agranulocitose;
- e) neurológicos: insônia, neuropatia motora periférica, cefaleia e psicose. Raro em dose de 100mg/dia.

## 1.6 Diagnóstico dos principais efeitos adversos e respectivas condutas

### 1.6.1 Xerose e hiperpigmentação

A xerodermia ictiosiforme ocorrer pelo efeito anticolinérgico da clofazimina. A pigmentação é dose dependente, inicia-se 1-4 semanas após início de tratamento, piora em área fotoexpostas. Nas pessoas de pele escura, a cor pode se acentuar e nas pessoas claras, a pele pode ficar com uma coloração avermelhada ou adquirir um tom acinzentado, devido à impregnação e ao ressecamento. Esses efeitos ocorrem mais nas lesões específicas e regridem lentamente, após a suspensão do medicamento. A cor normaliza após seis meses a um ano do fim do tratamento, podendo durar mais tempo. Como a xerose ocorre em quase todos os casos tratados com clofazimina isso deve ser sempre avisado desde a primeira consulta e prescrito emolientes e umectantes para diminuir o desconforto da pele seca. Deve-se orientar sempre que a pigmentação é temporária, e evitar a exposição solar, a fim de minimizar esses efeitos.

### 1.6.2 Náuseas e vômitos

São sintomas relativamente comuns causados principalmente pela dapsona ou rifampicina. Primeiramente, deve-se tentar correlacionar se estes efeitos ocorrem após a ingestão da dose supervisionada de rifampicina, ou após as doses auto-administradas de dapsona, para tentar identificar a droga causadora. Quando identificada, paciente é orientado a ingerí-la junto com a maior refeição do dia. Se for a rifampicina, que é supervisionada, se alimentar antes de ir para a consulta. Caso continue como os sintomas, o médico prescreve procinéticos como bromoprida, inibidores de bomba de prótons e/ou ranitidina. E em casos específicos, graves ou refratários, suspender a medicação e solicitar exames complementares para diagnóstico diferencial com outras causas.

### 1.6.3 Icterícia

Investigar se a ocorrência deste efeito está relacionada com a dose supervisionada de rifampicina ou com as doses auto administradas de dapsona, já que ambas drogas são hepatotóxicas. Descartar se a icterícia faz parte de alguma síndrome como a síndrome de hipersensibilidade a dapsona.

Antes de iniciar a PQT, história de alcoolismo deve ser cuidadosamente questionada. Solicitar exames complementares necessários para realizar diagnóstico diferencial. Incluir as doenças virais, como hepatites A, B e C, de modo que qualquer anormalidade hepática não deva ser erroneamente atribuída à PQT. Suspender o tratamento se houver alteração das provas de função hepática, com valores superiores a duas vezes o valor de referência.

### 1.6.4 Agranulocitose

A agranulocitose é uma reação idiossincrática rara e grave causada por drogas, entre elas a dapsona. Na literatura o risco varia de 0,8-7,2 por milhão, e a mortalidade de 20% (COLEMAN, 2001; MISHRA et al., 2006). Na maioria dos casos, a ocorrência de agranulocitose é devida à sensibilização a droga que deprime a formação de granulócitos na medula óssea aumentando a chance ou a vulnerabilidade infecciosa. A suspeita faz-se quando o paciente apresenta febre e evidência de infecção em um a três meses após início da terapia. Pacientes mais velhos e com alguma doença inflamatória pré-existente parecem ser mais suscetíveis. O diagnóstico é confirmado quando a contagem de neutrófilos está abaixo de 500, levando o paciente a um grande risco de infecções e sepse. Principalmente nos primeiros meses de tratamento, o aparecimento de febre, faringite ulcerativa e palidez deve implicar na procura de agranulocitose. Uma vez confirmada, inicia a antibioticoterapia de largo espectro e avalia a necessidade de fator estimulador de colônias. Após a suspensão a droga, a medula se recupera em alguns dias (COLEMAN, 2001; MISHRA et al., 2006).

### 1.6.5 Anemia hemolítica

A droga que mais causa anemia na PQT é a dapsona, e indivíduos com deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) têm risco de anemia grave. Não é só a hemólise a única responsável pela anemia, após o contato com hidroxilamina, o eritrócito passa a ser reconhecido como “célula velha “ e é sequestrado pelo baço. A anemia pode ser aguda ou crônica, sendo a aguda geralmente nas primeiras semanas até três meses, e sintomas como dispneia, palidez, sonolência e mal estar (DEPS et al., 2012). Primeiramente, verificar se o paciente não tem outras causas para anemia. Se a suspeita for de anemia hemolítica aguda, suspender imediatamente a dapsona, solicitar exames laboratoriais e tratar o paciente com reposição de ferro. Raramente há necessidade de transfusão sanguínea. Posteriormente, substituir a dapsona por outra droga, podendo ser a clofazimina, ofloxacina ou minociclina. Se a anemia for crônica com sintomas leves, não há necessidade de suspensão imediata da dapsona. É então prescrito sulfato ferroso e ácido fólico, e acompanhamento com exames laboratoriais a cada dois ou três meses. Caso os sintomas persistam ou ocorra queda progressiva da hemoglobina, a dapsona é trocada por droga alternativa.

### 1.6.6 Síndrome sulfônica ou síndrome de hipersensibilidade à dapsona

A síndrome sulfônica é uma reação de hipersensibilidade a sulfa, com sintomas sistêmicos e potencialmente fatal, com 15% de mortalidade (LETA et al., 2003). Inicia com 4-6 semanas de início da droga, e, embora várias manifestações cutâneas possam ocorrer, o exantema eritemato-descamativo é o mais comum. Geralmente inicia na face, tórax e extremidades superiores, então avança para as extremidades inferiores, com edema duro e infiltrativo. Essa erupção pode evoluir para eritrodermia esfoliativa. Os achados extracutâneos são febre, icterícia, linfadenopatia, dor abdominal, hepatoesplenomegalia, edema periférico e edema de membros inferiores. Achados laboratoriais incluem anemia com leucocitose, podendo ter até desvio para esquerda, confundindo comumente com sepse. Também costuma ter linfocitose atípica, eosinofilia, hipoalbuminemia, elevação das enzimas hepáticas, bilirrubinas e piora da função renal (LETA et al., 2003; HUSAIN et al., 2013).

A orientação é de suspensão imediata da droga, internação hospitalar e o corticoide intravenoso. O acompanhamento é clínico-laboratorial e o desmame lento do corticoide. Após estabilização do quadro, retornar a PQT com droga alternativa à dapsona.

#### 1.6.7 Metahemoglobinemia

A metahemoglobinemia foi definida como aumento do nível de metahemoglobina no sangue superior a 1%. A droga causadora na PQT é a dapsona. Os sintomas principais são a cianose central e periférica, mas quando a metahemoglobina ultrapassa 45% há falta de ar, dor de cabeça, fadiga, tonturas, alterações do estado mental podendo levar a perda de consciência, convulsões e coma. Os sintomas correlacionam-se com a nível de metahemoglobina no sangue (LUIZ et al., 2010). A análise da saturação de gás arterial (gasometria) emparelhada com análise de saturação de oxigênio por oximetria de pulso é considerada como uma medida definitiva para fazer o diagnóstico correto da metahemoglobinemia. As análises de gases no sangue em pacientes com metahemoglobinemia revelam níveis normais a elevados de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO<sub>2</sub>) com baixa saturação de oxihemoglobina (ASHURST et al., 2010). Nos quadros leves, orienta-se fazer oxigenoterapia e observação, porque os sintomas geralmente desaparecem gradualmente após suspensão do medicamento. Na metahemoglobinemia grave, o paciente é encaminhado para internação hospitalar e faz tratamento com oxigênio, azul de metileno intravenoso 1-2mg/kg em 5 minutos e cimetidina. Pode ser necessária a oxigenoterapia hiperbárica e até exsanguíneo transfusão.

#### 1.6.8 Síndrome pseudogripal

Esta síndrome se manifesta a partir da 2ª ou 4ª dose supervisionada, devido à hipersensibilidade por formação de anticorpos antirrifampicina, quando o medicamento é utilizado em dose intermitente. Os sintomas iniciam uma a três horas depois de administrada a droga semelhantes aos da gripe: febre, calafrios, astenia, mialgias, cefaleia e dores ósseas. Esse quadro pode evoluir com eosinofilia, nefrite intersticial, necrose tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica e choque (DHAR et al., 1995). É incomum, mas mais

frequente com doses elevadas do que com doses mais baixas de rifampicina. Estudo mostra que doses uma vez por semana leva a mais chance da síndrome do que durante regimes duas vezes por semana (GIRLING et al., 1979). Quando suspeita-se da síndrome a rifampicina deve ser suspensa imediatamente e encaminhar o paciente para avaliar a gravidade do quadro e internação hospitalar. Nos quadros leves, a orientação do MS é administrar anti-histamínico, antitérmico e deixar o paciente sob observação por, pelo menos, seis horas. Nos casos moderados e graves, internação é necessária e é administrado corticosteroide venoso.

#### 1.6.9 Fotodermatite por sulfã

A reação de fotossensibilidade pode ser fototóxica ou fotoalérgica. A reação fototóxica ocorre por mecanismo não imunológico, enquanto reação fotoalérgica por mecanismo imunológico. A reação clinicamente fototóxica é uma queimadura exagerada, ou seja, eritema, edema e bolhas podem aparecer, enquanto reação fotoalérgica é caracterizada por pápulas eritematosas, vesículas e descamação (GLATZ et al., 2012).

A fotodermatite por sulfã resulta em um quadro de dermatite esfoliativa após exposição solar. Manifesta-se com quadro de eritema e descamação somente em áreas fotoexpostas, com prurido, mas sem sintomas sistêmicos importante, diferenciando-a da síndrome de hipersensibilidade a dapsona (DOGRA et al., 2007). É necessário suspender a droga, e em casos leve e/ou pequenas áreas é prescrito corticoide tópico. Em casos extensos há necessidade de corticoterapia oral por curto período.

#### 1.6.10 Síndrome de Stevens-Johnson

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são conhecidas manifestações de reação cutânea aos fármacos com muitos protocolos de tratamento, incluindo o SCORTEN que é um escore para estratificação da gravidade da doença, ajudando na orientação terapêutica e prognóstico (SCHWARTZ et al., 2013). As manifestações de SSJ / NET consiste em sintomas de mal-estar, febre, anorexia, na fase prodômica, seguido de acometimento da pele, com descolamento epidérmico, e das mucosa

ocular, oral e genital. Os sintomas geralmente começam quatro a 28 dias após o início da drogas. A patogênese é multifatorial, resulta principalmente de um efeito cumulativo de riscos relacionados à estrutura de um fármaco e à predisposição genética do paciente- alelos de antígenos de leucócitos humanos [HLA] e características de metabolismo da droga. O grupo das sulfonamidas são uma das drogas mais implicadas, e relacionadas aos HLA\*29, B\*12, DR\*7. A conduta nos casos suspeitos é de interrupção imediata da droga e internação do paciente em unidade de terapia intensiva. O tratamento de primeira escolha é imunoglobulina venosa, mas também pode-se utilizar a ciclosporina e corticoides sistêmicos (DODIUK-GAD et al., 2015).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Caracterizar o perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes com Hanseníase tratados no HUPE no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2014, descrevendo as comorbidades e os efeitos adversos decorrentes dos medicamentos utilizados para tratar a doença através dos registros nos prontuários de saúde.

### **2.2 Objetivos específicos:**

- a) caracterizar o perfil sócio epidemiológico e demográfico e grau de incapacidade dos pacientes;
- b) quantificar e descrever os efeitos adversos dos medicamentos para tratamento da Hanseníase;
- c) descrever as comorbidades presentes ao diagnóstico de Hanseníase;
- d) sugerir algoritmos facilitadores na identificação dos efeitos adversos mais frequentes e mais graves.

### **3 MÉTODOS**

#### **3.1 Tipo de estudo**

Observacional, analítico, coorte retrospectivo baseado em dados primários de prontuários dos pacientes diagnosticados no período de janeiro 2002 a dezembro 2014.

#### **3.2 Local de estudo**

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), hospital quaternário referência no tratamento de Hanseníase no Rio de Janeiro para atenção primária, principalmente para casos de difícil controle e/ou com efeitos adversos. O ambulatório de dermatologia sanitária recebia pacientes por livre demanda ou referenciados. No hospital há disponibilidade de leitos na dermatologia para internações, se necessário, e equipe multidisciplinar.

#### **3.3 População de estudo**

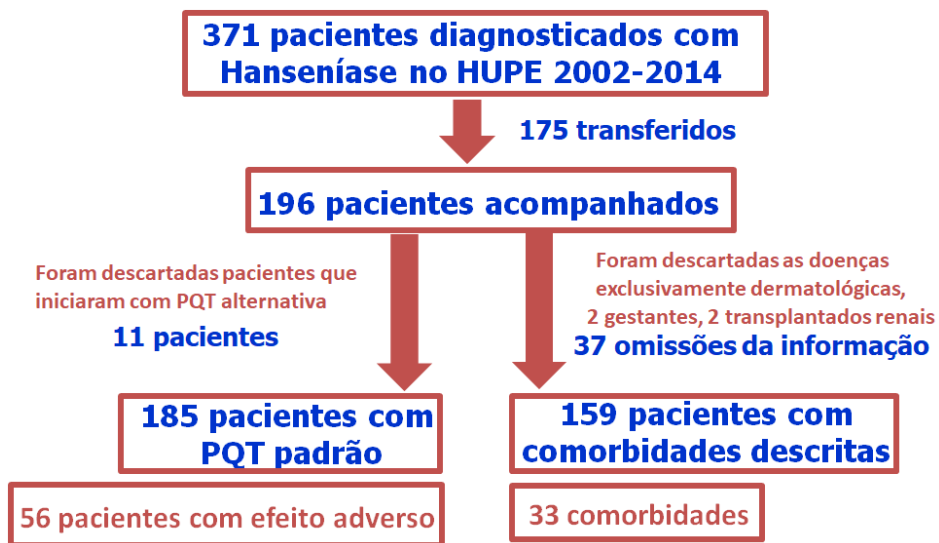
Os pacientes que foram notificados com Hanseníase pelo Hospital Universitário Pedro Ernesto no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN (ANEXO A).

##### **3.3.1 Pacientes**

Foram incluídos os pacientes diagnosticados com Hanseníase (Figura 1)), no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2014 notificados no Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Os prontuários destes mesmos pacientes, arquivados no Hospital Universitário Pedro Ernesto, foram revisados e analisados para a coleta de dados: história clínica, exames físicos e complementares, comorbidades relatadas nas consultas da dermatologia ou de outra especialidade que tenha acompanhamento conjunto. Todos os dados epidemiológicos (ficha de notificação) e clínicos (prontuário médico) foram inseridos nas fichas dos pacientes. (APÊNDICE A)

Figura 1- Algoritmo 1: População do estudo



Fonte: A autora, 2018.

### 3.4 Coleta dos dados

A coleta foi realizada pela própria autora e pelo professor do ambulatório de dermatologia sanitária do HUPE, Egon Luiz Daxbacher, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016. Realizou-se a coleta de dados obtidos na ficha do SINAN e da revisão dos prontuários da dermatologia e de outras especialidades.

### **3.5 Critério de inclusão e exclusão**

#### **3.5.1 Critério de inclusão**

Pacientes com Hanseníases diagnosticados, notificados e tratados no Hospital Universitário Pedro Ernesto no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2014.

Para fins de efeito adversos foram incluídos os pacientes que fizeram o acompanhamento no HUPE até a nona dose das doze previstas no tratamento da Hanseníase MB. E àqueles que fizeram até a quarta dose das seis previstas, nos casos dos classificados como PB.

#### **3.5.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos para fins de efeitos adversos os pacientes que já começaram com o esquemas alternativos por alguma contra-indicação inicial ao tratamento padrão. Os efeitos adversos da clofazimina xerose e hiperpigmentação, por serem presentes em praticamente todos pacientes, também não foram considerados.

### **3.6 Análises dos dados e estatística**

Os dados foram organizados inicialmente utilizando o programa Microsoft Excel® 365 para Windows 10. A análise estatística foi realizada com o software R Project for Statistical Computing versão 3.4.1.

Para as variáveis quantitativas foram feitos: o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e para a comparação de médias foi utilizado o teste T para amostras independentes e o teste de Mann-Whitney para comparar as medianas entre os grupos.

Para as variáveis qualitativas (efeito adverso) foi utilizado o teste exato de Fisher quando o valor esperado de cada proporção fosse abaixo de 5 e o teste Qui-Quadrado (incapacidade).

Para dimensionar o efeito das possíveis associações foram feitas regressões logísticas simples e múltiplas. Foram testadas todas as variáveis de maneira isolada e depois foram sendo inseridas no modelo múltiplo de maneira *forward*. Foram testadas as interações entre os fatores. A escolha do modelo mais parcimonioso foi feita pela menor *deviance* residual. Todos os testes foram testados com 5% de significância.

#### **4 ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo foi aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, em atendimento à Resolução CNS/MS 466/12 e suas complementares, sob o nº CAAE 1.320.039.

## **5 FONTES DE FINANCIAMENTO E ORÇAMENTO**

Não existe fonte de financiamento e os custos oriundos dos papéis e formulários foram de responsabilidade dos pesquisadores.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Perfil epidemiológico dos 371 pacientes diagnosticados

Foram diagnosticados 371 pacientes no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2014, a maioria foi encaminhada para acompanhamento conjunto na unidade de saúde mais próxima da residência. O hospital recebia encaminhamentos de diversos bairros do Rio de Janeiro e de outras cidades do estado.

Nos achados epidemiológicos, a proporção entre os gêneros foi semelhante, sendo 52,6% masculinos. Em relação a idade, 43% tinham entre 15 e 45 anos, e 5,6% eram menores de 15 anos. Considerando pretos e pardos como negros de acordo com as especificações do Estatuto da Igualdade Racial (Lei no 12.288/2010), que define a população negra como “o conjunto de pessoas que se autodeclararam pretas e pardas, conforme o quesito cor ou raça usado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)”, equivaliu a 55,52% dos casos. Em relação a classificação operacional, as mulheres eram 67,6% PB e homens eram na maioria MB com 65,1%. A baciloscopia foi positiva nos homens em 70,8% e 40% nas mulheres. Dos 371, 180 pacientes não tinham o ensino fundamental completo (48,5%), por outro lado, apenas 5,4% concluíram o ensino superior (APÊNDICE B).

Na avaliação de incapacidades inicial, 50,8 % eram grau 0, 37,8% eram grau 1 e 9,8% com grau 2, o restante não foi avaliado. Observou-se que nos pacientes com grau 2, 94,4% foram classificados como MB, porém das baciloscopias realizadas nesses pacientes apenas 51,85% foram positivas. Nos homens, 15,8% já eram grau 2 no diagnóstico, enquanto as mulheres eram 2,9%. Verificou-se também uma relação com a escolaridade, quanto mais baixa, mais provável já ter ao diagnóstico algum grau de deformidade. Nos pacientes com grau 2, 63,89% não tinha o ensino fundamental completo. Nos analfabetos, 54,5% já eram grau 1, e 13,6% grau 2. Em contrapartida, nos pacientes com ensino superior a maioria era grau 0 (APÊNDICE C).

## 6.2 Perfil epidemiológico dos 196 acompanhados no HUPE

Foram acompanhados e tratados 196 pacientes no HUPE dos quais 49% eram homens e 51% mulheres. Quanto à forma clínica, 41,32% foram classificados como PB e tratados com PQT-PB e 58,67% como MB, dos quais 104 iniciaram tratamento com PQT-MB. Onze pacientes fizeram esquema terapêutico alternativo, por contraindicação a uma ou algumas das drogas convencionais (APÊNDICE D).

Em relação a idade, 43,87% estava entre 15 e 45 anos de idade. Considerando negros como pardos e pretos, isso equivale a 54,08% do total. As formas clínicas estavam equitativamente distribuídas. A baciloscopia foi realizada em quase todos os pacientes (88,8%) e foi negativa em metade deles (APÊNDICE D).

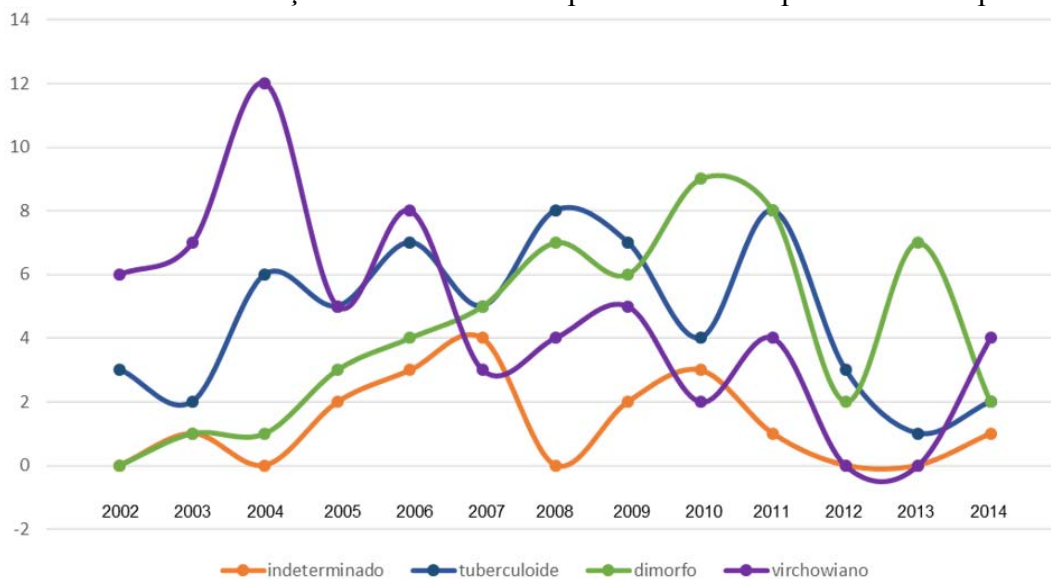
A escolaridade predominante entre os acometidos foi o ensino fundamental incompleto, que representou quase metade dos pacientes (46,4%), e menos de 5% tinham o superior completo. Nos pacientes com grau 2 no diagnóstico 7 de 11 também não tinham o fundamental completo.

A forma clínica indeterminada predominou em mulheres, três vezes mais frequente que no sexo masculino, por outro lado nos Virchowianos 70% eram homens. Em relação a escolaridade, mais da metade dos analfabetos eram Virchowianos (APÊNDICE E).

Todos os pacientes que finalizaram o tratamento com grau 2 de incapacidade eram ou dimorfos ou Virchowianos. Em relação as baciloscopias, mais de 90% dos pacientes realizaram o exame, em todas os Virchowianos foram encontrados bacilos (APÊNDICES E e F).

Houve grandes oscilações entre as formas clínicas durante os anos. Em 2004 teve maior pico da forma Virchowiano, com queda gradual ao longo dos dez anos seguinte. Os Dimorfo tiveram aumento gradual lento, até um pico em 2010, e oscilação nos quatro anos posteriores. Os indeterminados e tuberculoides foram crescente até 2007 e 2008, respectivamente. As formas clínicas tuberculoide e Virchowiano são as que mais oscilam entre os anos (Gráfico 1).

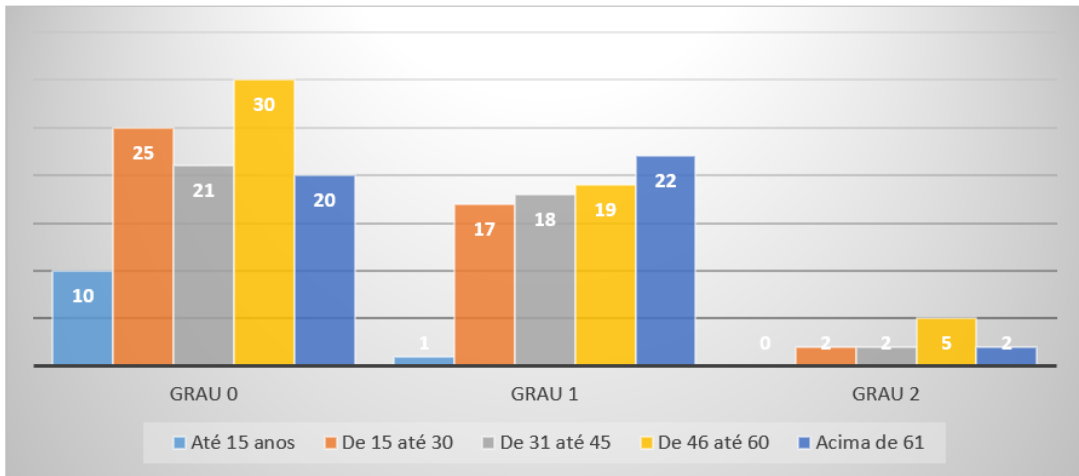
Gráfico 1 - Distribuição da forma clínicas por ano dos 196 pacientes acompanhados



Fonte: A autora, 2018.

Em um contexto geral, a idade e a incapacidade física não guardam uma relação direta de associação. Abaixo dos 15 anos o grau é mais baixo, já que não são observados pacientes nessa idade com grau 1 ou 2 (Gráfico 2). Observou-se uma associação entre a classe operacional e o grau de incapacidade física. Os pacientes multibacilares apresentavam doença mais incapacitante que os PB: 68% dos MB tinham alguma deformidade enquanto nos PB 13% (Gráfico 3) e a maioria eram Virchowianos (Gráfico 4). No grupo acompanhado observou-se uma chance de 64% dos pacientes MB serem do sexo masculino, a probabilidade de se apresentar com a forma MB foi duas vezes mais frequente nos homens.

Gráfico 2 - Idade por grau de incapacidade inicial



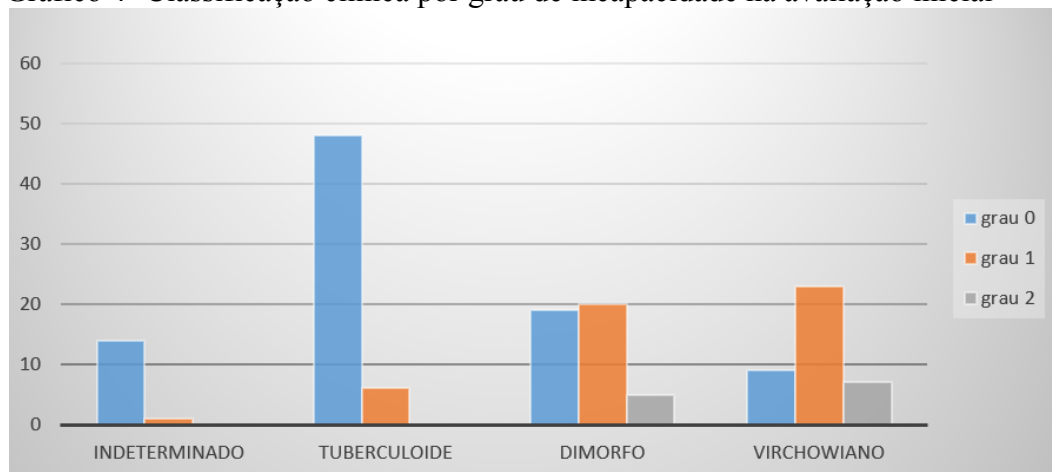
Fonte: A autora, 2018.

Gráfico 3- Classificação operacional por grau de incapacidade inicial



Fonte: A autora, 2018.

Gráfico 4- Classificação clínica por grau de incapacidade na avaliação inicial



Fonte: A autora, 2018.

Não existiu alteração nas associações entre baciloscopia e a forma clínica com o grau de incapacidade ao final do tratamento, mantendo as mesmas associações. O que pode ser observado é que o tratamento influenciou o grau de incapacidade por causa da idade do paciente.

No teste de associação da classificação clínica com gênero foi verificado que os pacientes da forma clínica virchowiano tem sete vezes mais chances de serem homens. A chance de ser da faixa etária entre 15 a 30 anos para os pacientes tuberculoide é 90% menor do que ter mais que 60 anos. Os intervalos das razões de chance foram calculados com 95% de confiança (IC95%) (Tabela 1).

Tabela 1- Associação por regressão (odd ratio) classificação clínica com sexo e idade

	tuberculoide			dimorfo			virchowiano		
	OR	Limite inferior	Limite superior	OR	Limite inferior	Limite superior	OR	Limite inferior	Limite superior
<b>Sexo</b>									
Masculino	1,967	,572	6,760	3,370	,976	11,636	7,583	2,174	26,450
Feminino		Categoria referência							
<b>Idade</b>									
Até 15 anos	,353	,019	6,569	,235	,012	4,624			
De 15 até 30	,094	,009	,944	,165	,017	1,579	,425	,042	4,263
De 31 até 45	,118	,011	1,230	,132	,013	1,368	,594	,057	6,175
De 46 até 60	,216	,024	1,965	,108	,011	1,022	,333	,034	3,261
Acima de 61		Categoria referência							

Fonte: A autora, 2018.

Em relação ao grau de incapacidade antes e depois, 77 pacientes que eram grau 0 permaneceram grau 0, nove tornaram-se grau 1 e dois grau 2. Já dos com grau 1, 14 regrediram para 0, 37 se mantiveram grau 1 e 3 pioraram o grau. Os grau 2, um foi para grau 0 e 3 para grau 1. (Tabela 2) De acordo com o teste qui-quadrado, existe diferença estatisticamente significativas entre os graus antes e depois. Após o tratamento, 78% mantiveram o mesmo grau de incapacidade, 9% aumentaram o grau e 11% regrediram.

Tabela 2- Teste de associação de Qui-quadrado do grau de incapacidade antes e depois do tratamento

	Antes						P-Valor
	grau 0		grau 1		grau 2		
Depois	N	%	N	%	N	%	
<b>grau 0</b>	77	83,7	14	15,2	1	1,1	<0,001
<b>grau 1</b>	9	18,4	37	75,5	3	6,1	
<b>grau 2</b>	2	16,7	3	25,0	7	58,3	
<b>Sem informação</b>	0	0,0	1	100,0	0	0,0	
<b>Total</b>	88	57,1	55	35,7	11	7,1	

Fonte: A autora, 2018.

Foi menos frequente a redução da capacidade física em pacientes mais jovens. A chance dos que tiveram o grau 1 ter menos de 15 anos é 91% menor do que a dos pacientes acima de 60 anos. Em menores de 15 anos o grau 0 é mais prevalente e nenhum paciente abaixo de 15 anos apresentava grau 2. Os pacientes com o grau 1 têm a chance duas vezes maior de ser do sexo masculino.

O paciente classificado como PB teve 92% menos de chance de ser grau 1, e 95% menos chance de ser grau 2 que o MB. Em relação à forma clínica, os pacientes com grau 1 tem 97% menos de chance de ser da forma clínica indeterminada do que Virchowiano. Já a forma tuberculoide teve 93,8% menos chance de ser grau 1 e 93,6% a menos de chance de ter grau 2 que os Virchowianos. A forma clínica dimorfo não tem associação com o grau da lesão (Tabela 3).

Tabela 3- Associação por regressão (odd ratio) do grau de incapacidade 1 e 2 com gênero, idade, classificação clínica e operacional

	Grau 1			Grau 2		
	OR	Limite inferior	Limite superior	OR	Limite inferior	Limite superior
<b>Sexo</b>						
Masculino	1,953	1,077	3,542	3,907	,981	15,567
Feminino		Categoria	de	referência		
<b>Idade</b>						
Até 15 anos	,091	,011	,775			
De 15 até 30	,618	,261	1,467	,800	,103	6,191
De 31 até 45	,779	,325	1,866	,952	,122	7,423
De 46 até 60	,576	,250	1,327	1,667	,294	9,445
Acima de 61		Categoria	de	referência		
<b>Tipo da doença</b>						
Indeterminado	,030	,004	,241			
tuberculoide	,062	,023	,166	,064	,007	,588
dimorfo	,840	,371	1,899	,944	,232	3,852
virchowiano		Categoria	de	referência		
<b>Classificação Operacional</b>						
Paucibacilar(PB)	,077	,035	,167	,051	,006	,418
Multibacilar (MB)		Categoria	de	referência		

Fonte: A autora, 2018.

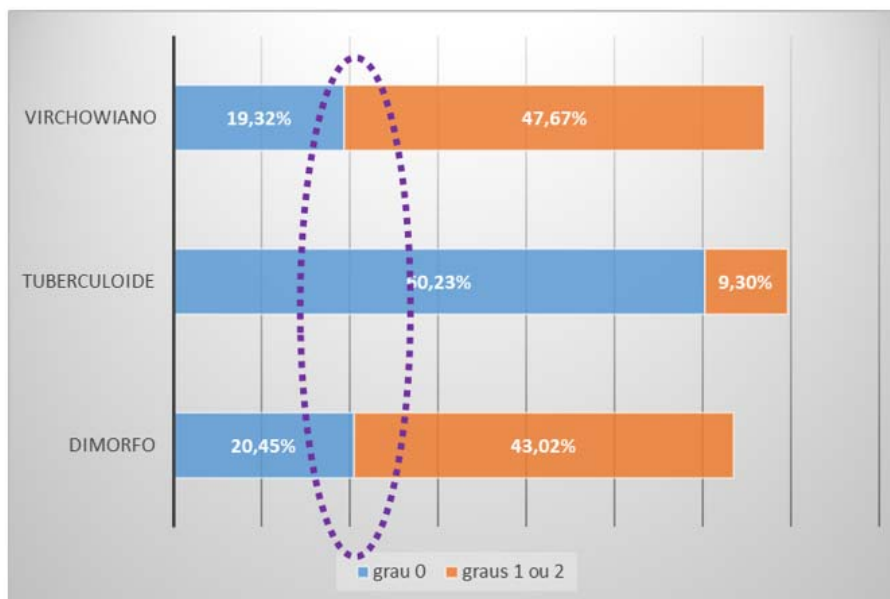
O teste qui-quadrado exibe a diferença proporcional entre a forma clínica e o grau de incapacidade e, estatisticamente, existe associação entre o tipo de forma clínica e o grau de lesão. Os Virchowianos têm 49,18% de incapacidade já ao diagnóstico, os dimorfos 40,98% enquanto os tuberculoide 9,84% (Tabela 4 e Gráfico 5).

Tabela 4- Tabela de associação (teste qui-quadrado) o grau de incapacidade antes do tratamento com a forma clínica

Forma Clínica	Grau 0	Graus 1 ou 2	Total Geral	p-valor
Dimorfo	19 (25,00)	25 (40,98)	44 (32,12)	<0,001
Tuberculoide	48 (63,16)	6 (9,84)	54 (39,42)	
Virchowiano	9 (11,84)	30 (49,18)	39 (28,47)	
<b>Total geral</b>	<b>76 ( 100,00)</b>	<b>61 (100,00)</b>	<b>137 (100,00)</b>	

Fonte: A autora, 2018.

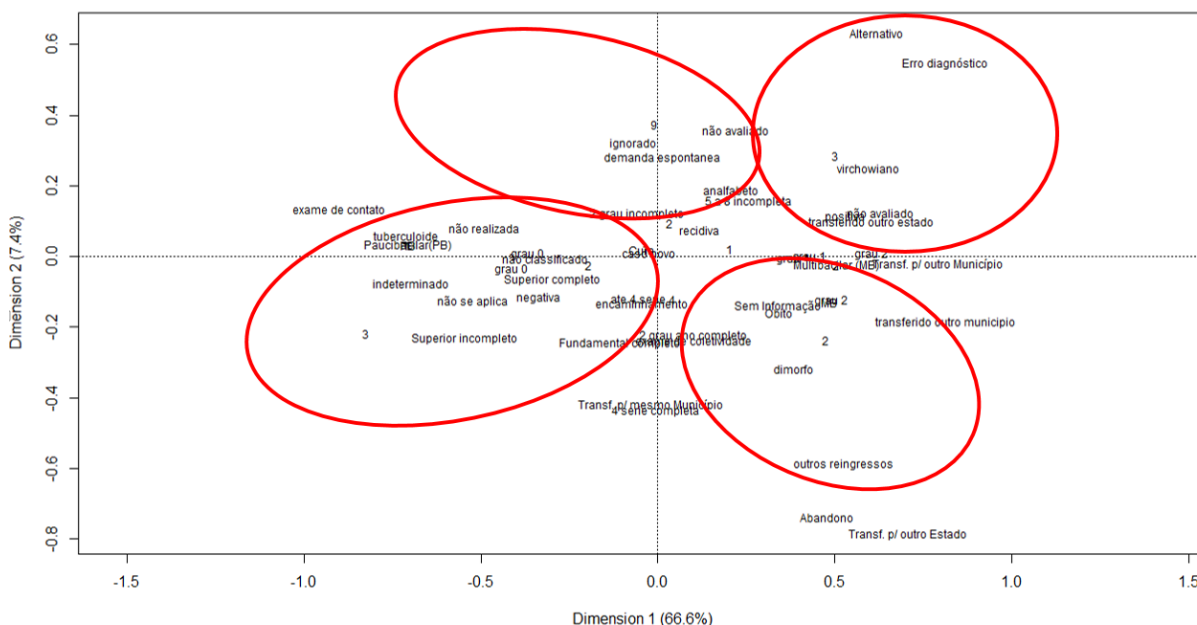
Gráfico 5- Distribuição do grau de incapacidade inicial e forma clínica



Fonte: A autora, 2018.

No Gráfico 6 foi feito uma análise de correspondência para encontrar perfis de semelhança entre os pacientes devido algumas características pessoais e da doença a partir de apenas duas dimensões. Homens analfabetos, com graus de incapacidade 1 e 2 e classificação MB estão agrupadas de maneira próximas sugerindo um possível perfil de quem possui os maiores graus de incapacidade. Já as mulheres estão em um grupo com menor grau de incapacidade, com a forma clínica tuberculoide e classificação PB sugerindo um perfil de menor gravidade. As dimensões de distribuição explicam mais de 50% das variações existentes entre esses fatores.

Gráfico 6- Análise de correspondência para encontrar perfis de semelhança



Fonte: A autora, 2018.

### 6.3 Perfil epidemiológico e demográfico dos 56 pacientes com efeitos adversos

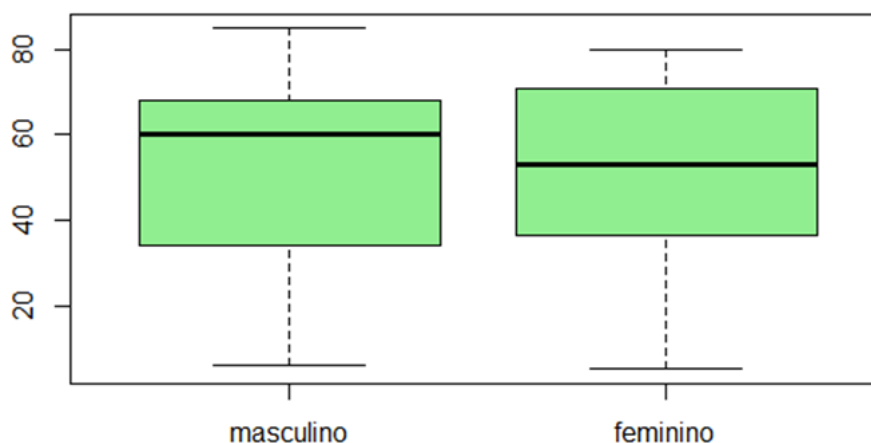
Foram relatados 61 efeitos adversos (EA) em 56 pacientes (30,7%), dos quais 64,28% eram mulheres (47,22% com a forma PB e 52,77%, MB) e 35,71% homens (20% PB e 80% MB). O teste exato de Fisher mostrou uma diferença significativa entre o esquema terapêutico para cada gênero, isto é, uma pessoa do sexo masculino tem 64% de chance de ser MB (OR: 0,36; IC95%(0.20-0.65)). Em relação a idade, três pacientes (5,35%) eram menores de 15 anos e 55,35% maiores de 45 anos, sendo 21,42% maiores de 70 anos (APÊNDICE G).

Os EA mais frequentes foram anemia hemolítica aguda e crônica com 30,35% e 42,85% dos casos, respectivamente. As alterações gastrointestinais como anorexia, náusea, vômito, diarreia ou epigastralgia, foram responsáveis por 19,64% dos EA, sendo a maioria (72,2%) pela DDS. A síndrome por hipersensibilidade a DDS ou Síndrome sulfônica ocorreu em três pacientes, suspeita de metahemoglobinemia em um caso e fotossensibilidade em dois. Nos seis casos a droga implicada foi substituída.

Das mulheres, 83,3% desenvolveram efeitos adversos hematológicos, como anemia hemolítica aguda ou crônica, metahemoglobinemia e síndrome de hipersensibilidade a dapsona. Ficou demonstrado que a chance de um paciente com anemia ser do sexo feminino

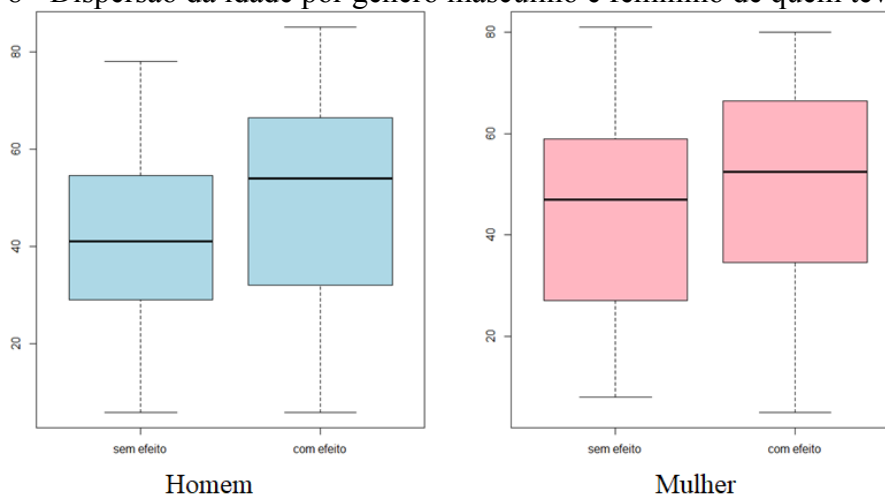
era 2,14 vezes maior (OR: 2,14; IC95%(1,14-4,12)). Esses efeitos foram mais comuns em mulheres com idade mais avançada (63,3% com 45 anos ou mais). Nos homens a variação da idade de quem teve anemia antes dos 60 foi maior do que depois dos 60 (Gráficos 7 e 8).

Gráfico 7 - Dispersão da idade por gênero dos efeitos adversos



Fonte: A autora, 2018.

Gráfico 8 - Dispersão da idade por gênero masculino e feminino de quem teve anemia



Fonte: A autora, 2018.

A chance de um indivíduo ter EA para ambos os sexos aumenta a cada ano de idade (OR: 1.02; IC95%(1.00-1,04)). No modelo logístico múltiplo para a anemia, o sexo controlado pela idade confirmou o risco 2,09 vezes maior nas mulheres (IC95%:1,10 – 4,06). A idade e o tipo de efeito adverso não foram significativamente associados [OR (IC95%):

0,99 (0,98-1,01), 1,28 (0,68-2,45), 1,32(0,68-2,61)]. A maior parte dos EA ocorreram nas primeiras doses, 33,92% no primeiro mês, 66,07% até o terceiro mês e 76,78% até o quarto mês de tratamento (Tabela 5).

A DDS foi a droga mais implicada com 96,7% dos casos de EA, tanto de forma isolada (90,16%) como associada a RFP ou CFZ (6,55 %), sendo que em apenas dois pacientes ela não foi a droga causadora. Em 49,15% dos casos, ela teve que ser substituída. A RFP, isoladamente, foi a causa de 3,27% dos EA e foi suspensa em apenas um paciente que teve cefaleia refratária aos tratamentos convencionais. Plaquetopenia leve foi observada em três pacientes em uso de RFP associada a DDS que não necessitou de suspensão dos medicamentos. Um paciente teve reação a mais de uma droga (RFP e DDS). Outro paciente teve dois sintomas com a mesma droga e um queixou-se de náuseas quando tomava clofazimina e dapsona ao mesmo tempo (Quadro 3).

Apesar de mais de um quarto dos pacientes apresentarem algum EA à medicação, a droga implicada foi substituída em 30 dos 185 casos (16,21%) que iniciaram o esquema padrão. Não houve nenhum caso de morte e nem de abandono de tratamento por EA.

Quadro 3- Efeitos adversos e respectivas drogas causadoras

<b>Efeito adverso por dapsona</b>	<b>N</b>	<b>Suspensão da dapsona</b>
Anemia Hemolítica crônica	24	11
Anemia Hemolítica aguda	17	12
Fotossensibilidade/fotodermatite	2	2
Metahemoglobinemia	1	1
Manifestação gastrointestinal	8	0
Síndrome hipersensibilidade a dapsona	3	3
<b>Efeito adverso por rifampicina</b>	<b>N</b>	<b>Suspensão da rifampicina</b>
Manifestação gastrointestinal	1	0
Cefaleia	1	1
<b>Efeito adverso por clofazimina e dapsona</b>	<b>N</b>	<b>Suspensão da dapsona ou clofazimina</b>
Manifestação gastrointestinal	1	0
<b>Efeito adverso por rifampicina e dapsona</b>	<b>N</b>	<b>Suspensão da dapsona ou rifampicina</b>
Plaquetopenia	3	0
<b>Total Efeitos Adversos</b>	<b>61</b>	<b>30</b>

Fonte: A autora, 2018.

#### 6.4 Algoritmos nos principais efeitos adversos

A partir da experiência de um hospital quaternário, referência na condução dos pacientes com Hanseníase, foram construídos algoritmos para auxiliar no diagnóstico e facilitar a conduta dos efeitos adversos mais graves e/ou mais frequentes da PQT, evitando a suspensão e troca desnecessária de medicamentos em uso.

#### 6.4.1 Estratégia de descentralização

Ainda é observada concentração da condução da pessoa com Hanseníase nos serviços de referência. Todavia, ainda são necessários esforços para que os serviços de referência passem a atender prioritariamente casos de difícil diagnóstico, as complicações e todas as situações que requerem cuidados além da competência e recursos da atenção primária (ALVES et al., 2014). A coordenadora de Dermatologia Sanitária e Gerência de Vigilância em Saúde, Maria Aparecida de Faria Grossi, em 2008, cita em artigo que um dos entraves a descentralização seria “a dificuldade do serviço de referência de entender e incorporar o seu novo papel de repassar experiência e apoiar a atenção primária, e não mais assumir integralmente o tratamento.” (GROSSI et al., 2008).

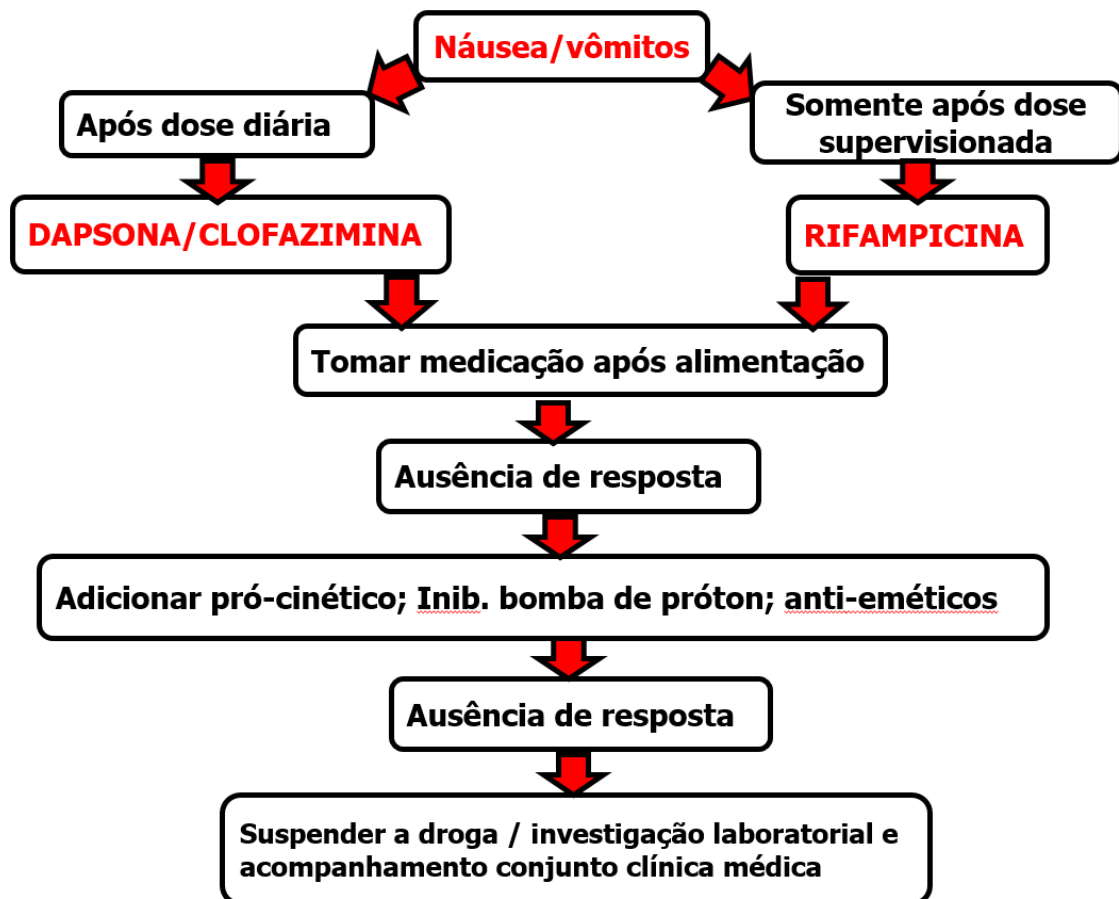
O sentido da criação dos algoritmos é o de oferecer para a atenção básica uma contribuição para o aprimoramento da Estratégia do Programa de Saúde da Família no atendimento dos pacientes com Hanseníase em PQT.

## 6.5 Algoritmos dos diagnósticos e condutas dos principais efeitos adversos

### 6.5.1 - Alterações gastrointestinais

Na Figura 2 temos o algoritmo formado quando o paciente apresenta como sintoma a PQT inicialmente náuseas e/ou vômitos.

Figura 2- Algoritmo 2: Alterações gastrointestinais

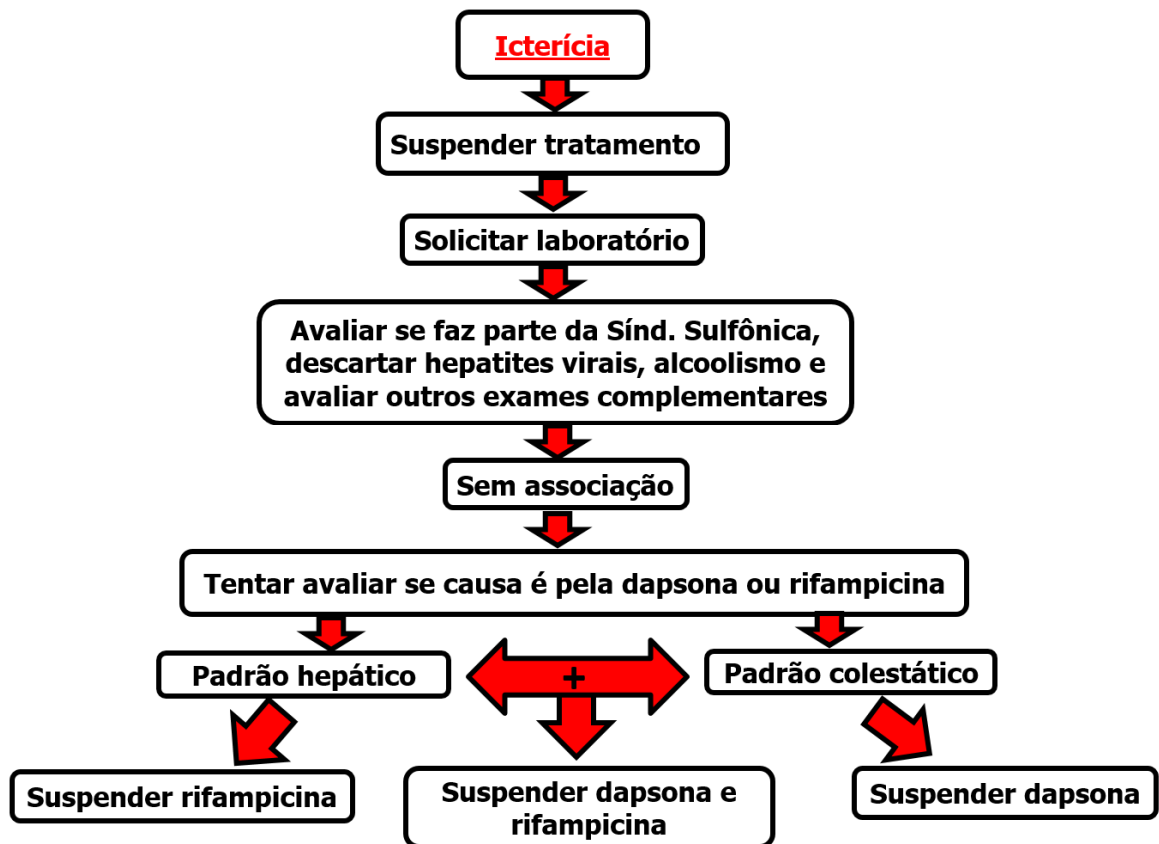


Fonte: A autora, 2018.

### 6.5.2 - Icterícia

Na Figura 3 temos o algoritmo formado quando o paciente apresenta como efeito adverso à PQT icterícia.

Figura 3 - Algoritmo 3: Icterícia

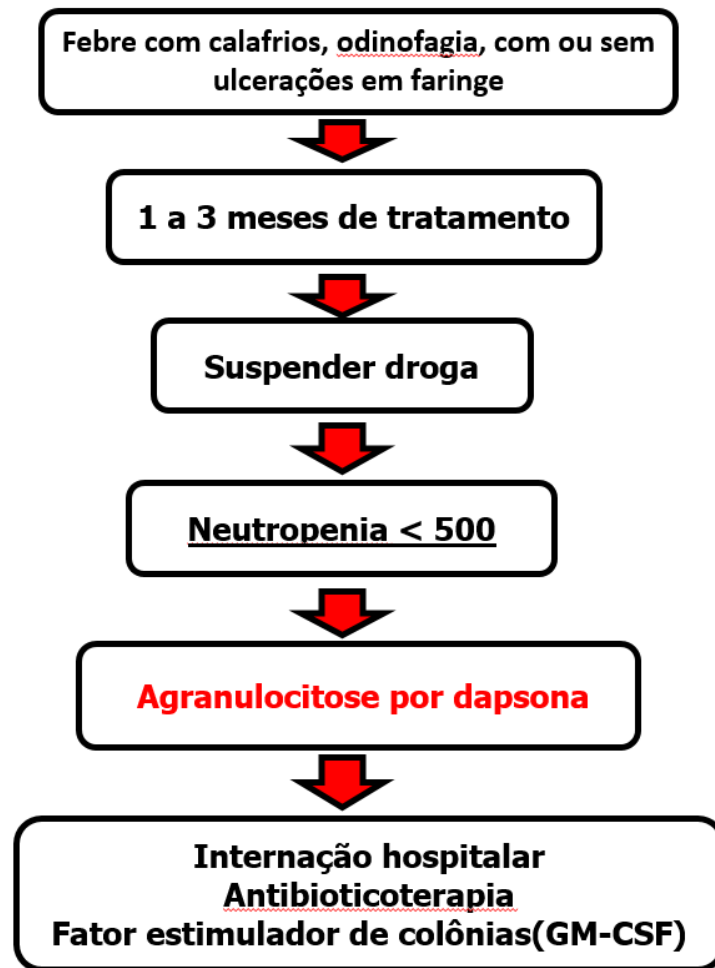


Fonte: A autora, 2018.

### 6.5.3 – Agranulocitose

Na Figura 4 temos o algoritmo formado quando o paciente apresenta febre com ou sem calafrio, queixa de odinofagia com ou sem ulcerações na faringe após início da PQT.

Figura 4 - Algoritmo 4: Agranulocitose

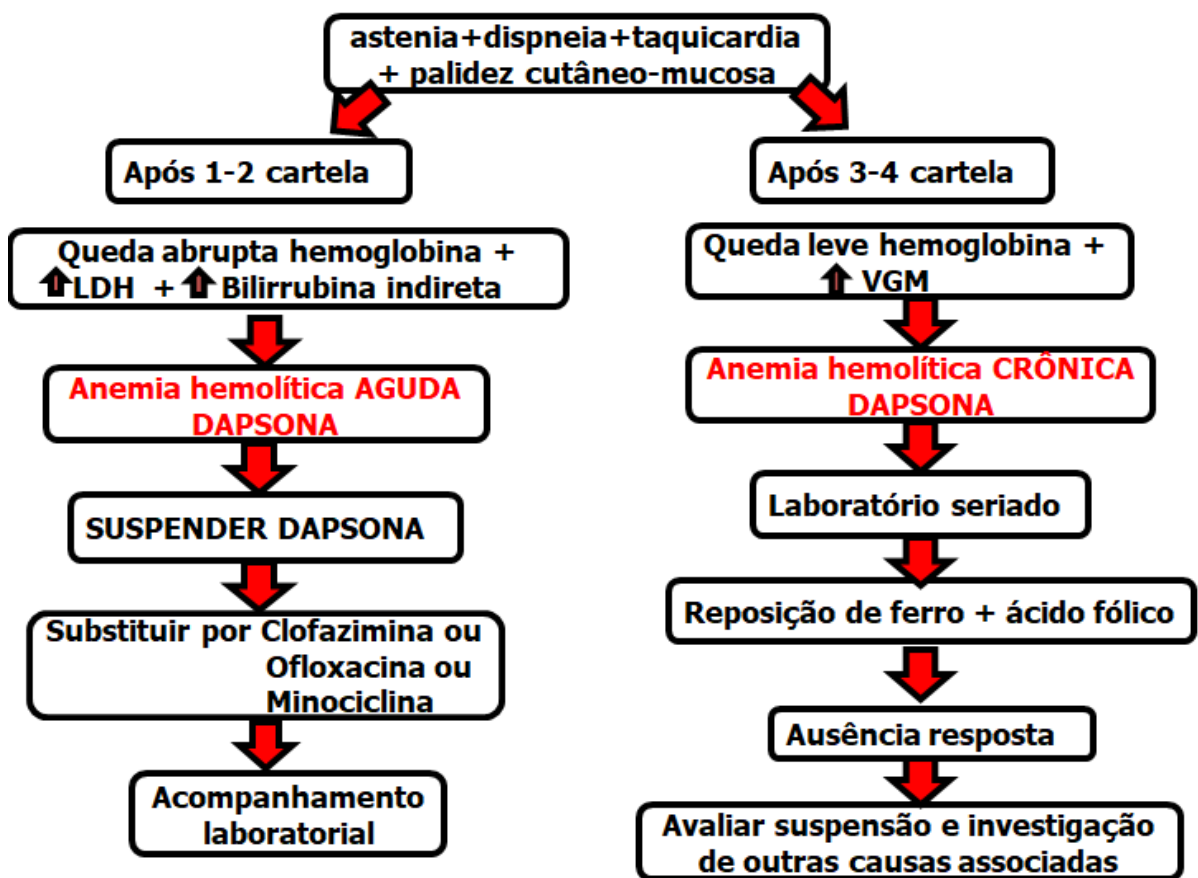


Fonte: A autora, 2018.

#### 6.5.4 - Anemia Hemolítica

Na Figura 5 temos o algoritmo formado quando o paciente apresenta sintomas compatíveis com anemia como astenia, dispneia, taquicardia ou palidez após início da PQT.

Figura 5 - Algoritmo 5: Anemia Hemolítica

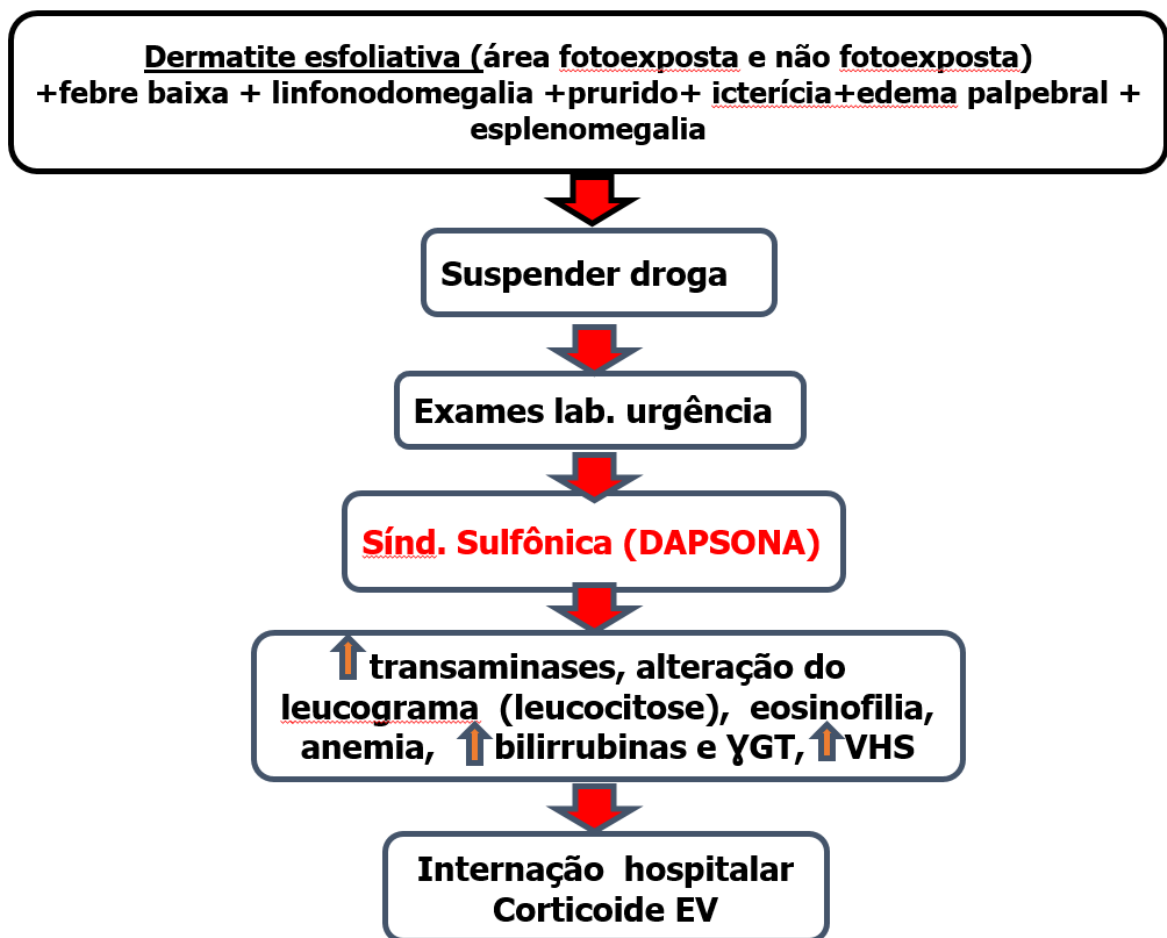


Fonte: A autora, 2018.

### 6.5.5 - Síndrome sulfônica ou síndrome de hipersensibilidade a dapsona

Na Figura 6 temos o algoritmo formado quando o paciente apresenta um exantema generalizado ou dermatite esfoliativa com linfonodomegalia, prurido e edema de face após início da PQT.

Figura 6 - Algoritmo 6: Síndrome sulfônica ou síndrome de hipersensibilidade a dapsona

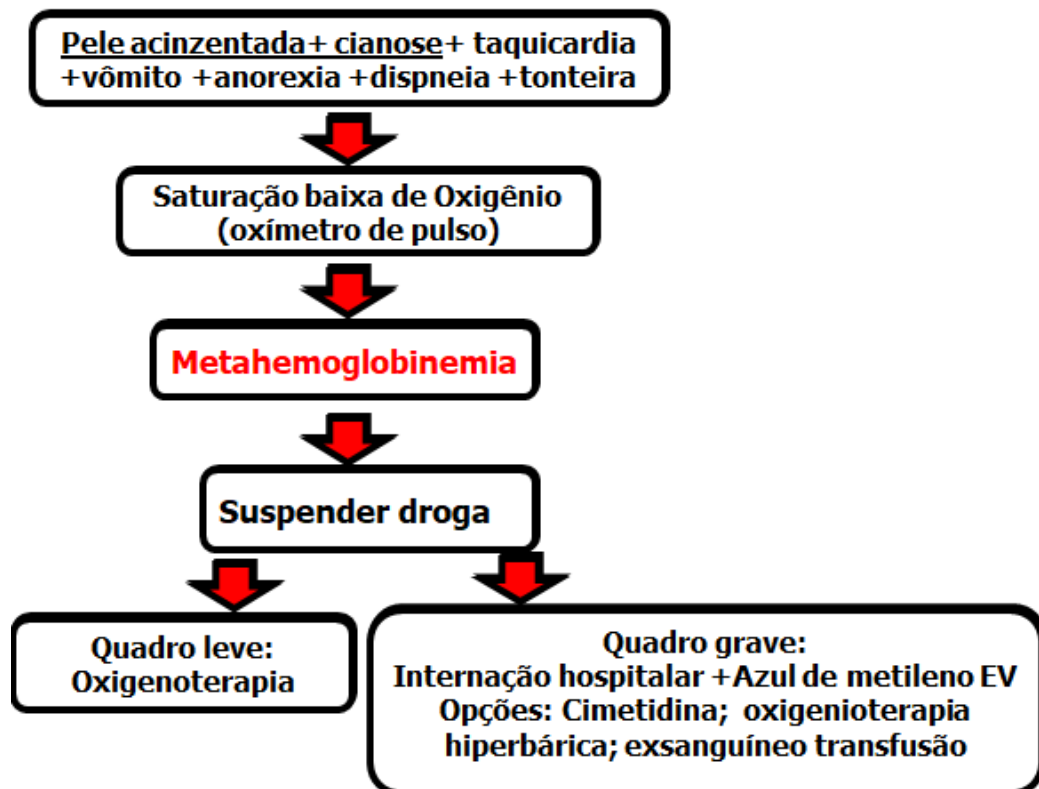


Fonte: A autora, 2018.

### 6.5.6 – Metahemoglobinemia

Na Figura 7 temos o algoritmo formado quando o paciente apresenta cianose, taquicardia, com ou sem vômitos, dispneia após início da PQT.

Figura 7 - Algoritmo 7: Metahemoglobinemia

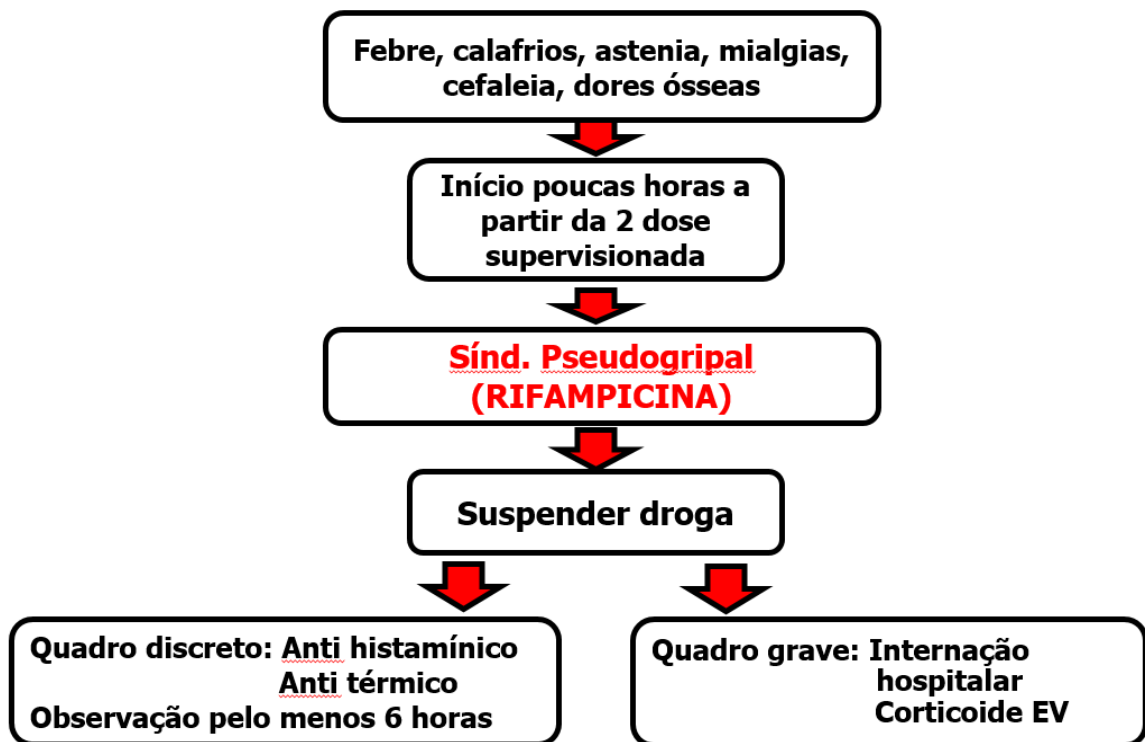


Fonte: A autora, 2018.

### 6.5.7 - Síndrome Pseudogripal

Na Figura 8 temos o algoritmo formado quando o paciente apresenta sintomas semelhantes a gripe algumas horas após a dose supervisionada com febre com ou sem calafrio, mialgia, cefaleia.

Figura 8 - Algoritmo 8: Síndrome Pseudogripal

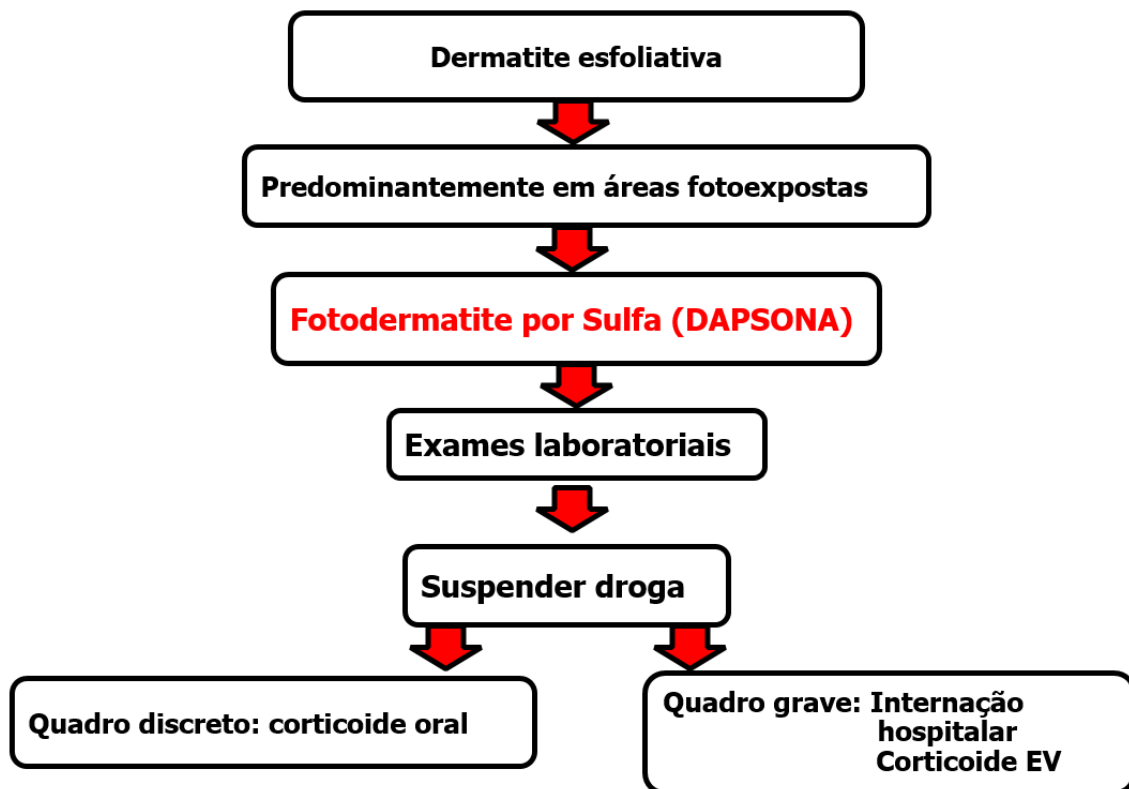


Fonte: A autora, 2018.

### 6.5.8 - Fotodermatite por sulfa

Na Figura 9 temos o algoritmo formado quando o paciente apresenta dermatite esfoliativa predominantemente nas áreas fotoexpostas sem sintomas sistêmicos importantes após início da PQT.

Figura 9 - Algoritmo 9: Fotodermatite por sulfa



Fonte: A autora, 2018.

### 6.6 Comorbidades

As comorbidades foram coletadas nos prontuários dos 196 pacientes. Estruturou-se o banco de dados, utilizando o softwares Microsoft Excel® e eram adicionadas quando descritas, quando negadas também eram anotadas. Nos casos que não havia descrição, e nem

era negado, descartamos tais pacientes nessa análise pela impossibilidade de diferenciar a ausência da comorbidade da omissão de informação.

As informações constavam em 159 dos 196 prontuários, destes 78 tinham uma ou mais comorbidades e encontramos 33 comorbidades descritas. Foram descartadas as doenças exclusivamente dermatológicas associadas, dois pacientes com transplante renal e duas gestantes. A maior parte encontrada foi de Hipertensão arterial sistêmica (HAS) com 24,53% e Diabetes Melitus (DM) com 8,8 %. A porcentagem de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no nosso estudo foi de 3,77%. As outras mais relatadas foram anemia, hipotireoidismo, glaucoma, dislipidemia, insuficiência renal e cardíaca (Tabela 5).

Tabela 5 - Comorbidades encontradas nos pacientes acompanhados

COMORBIDADE	N	%	COMORBIDADE	N	%
HAS	39	24,53%	Fibromialgia	2	1,26%
DM	14	8,80%	Asma	2	1,26%
LES	6	3,77%	Sd túnel do carpo	2	1,26%
Anemia	5	3,14%	Osteoporose	2	1,26%
Hipotireoidismo	4	2,51%	DPOC	1	0,63%
Dislipidemia	4	2,51%	Arritmia	1	0,63%
Glaucoma	4	2,51%	Hepatite C	1	0,63%
Insuf. renal crônica	4	2,51%	Cirrose	1	0,63%
Insuficiência Cardíaca	4	2,51%	Labirintite	1	0,63%
Bronquite	3	1,89%	Sd SAPHO	1	0,63%
Febre reumática	3	1,89%	Gastrite	1	0,63%
Artrite reumatoide	3	1,89%	Prolapso mitral	1	0,63%
IVP	3	1,89%	Úlcera péptica	1	0,63%
SIDA	3	1,89%	Sd mielodisplásica	1	0,63%
SAF	2	1,26%	Gota	1	0,63%
Doença psiquiátrica	2	1,26%	Prolapso mitral	1	0,63%
			Nefrolítiase	1	0,63%

Legenda: Sd: Síndrome; Insuf: insuficiência; SAF: Síndrome Anticorpo Antifosfolípideo  
DPOC: Doença pulmonar Obstrutiva crônica; DM: Diabete Melitos; LES: Lupus eritematoso sistêmico; IVP: insuficiência venosa periférica; SAPHO: sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte.RT

Fonte: A autora, 2018.

## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 Perfil epidemiológico e demográfico dos pacientes

As características epidemiológicas da Hanseníase têm sido objeto de numerosos estudos nas últimas três décadas, visando à compreensão dos fatores que contribuem para a manutenção da endemia e o estabelecimento de novas estratégias no controle da doença como problema de saúde pública (KWENANG et al., 2006). Em relação aos gêneros, a proporção de casos novos entre homens e mulheres foi semelhante, porém foram encontrados homens com as formas mais avançadas da doença corroborando com a literatura (NOBRE et al., 2017). De acordo com o último boletim epidemiológico do MS divulgado neste ano de 2018, a taxa média de detecção de casos novos no estado do RJ entre 2012 e 2016 foi 7,18 por 100.000 hab, e a relação homem/mulher de 1,2. A maioria dos estudos atribui ao sexo masculino menor cuidado com a saúde gerando diagnósticos mais tardios, porém Nobre et al. (2017) sugerem que além dessa possibilidade, também existiriam diferenças fisiológicas relacionadas a níveis de estrogênio e testosterona na resposta à infecção. O fato do diagnóstico da forma indeterminada ter sido muito mais frequente em mulheres, provavelmente deve-se à identificação de lesões mais discretas nesse gênero pela maior valorização estética e cuidado com a pele e, conseqüente procura do serviço de saúde mais precocemente. Vale ressaltar a importância dessa informação para o planejamento das atividades, principalmente nos aspectos relacionados à educação em saúde, sobretudo na abordagem de autocuidado no público masculino (BRASIL, 2018).

Os resultados obtidos sobre as faixas etárias mais atingidas confirmam dados da literatura, que constata que a Hanseníase é considerada uma doença de adultos, por causa do longo período de incubação (CRUZ SILVA et al., 2015). Em média, metade dos pacientes estava entre 20 e 45 anos de idade, faixa etária laborativa com grande prejuízo socioeconômico gerando um imenso custo social pela cronicidade, deformidades e incapacidades físicas. A taxa de detecção em menores de 15 anos é utilizada para avaliar a endemia, porque reflete uma exposição precoce e intensa, com alta carga bacilar. Taxas elevadas estão geralmente associadas a baixos níveis de desenvolvimento e a insatisfatórias condições assistenciais. Foi identificado que 5,6% dos pacientes tinham menos de 15 anos. Esse dado é abaixo do que foi encontrado em locais como Norte e Nordeste, revelando que a endemia é menor que nestas regiões (MOREIRA et al., 2014) (CARNEIRO et al., 2012).

Avaliando a cor da pele/raça, o predomínio de negros, considerando pardos e pretos pelo IBGE, reflete o histórico da população negra no Brasil, pois este segmento, além de representar a maior parte da população do país, é o que mais padece com as desigualdades em diversos aspectos da vida social, inclusive na saúde (BRASIL, 2018).

O baixo grau de escolaridade se confirmou como um grande preditor de gravidade da doença. Em média, metade dos pacientes não tem o ensino fundamental completo e as formas mais graves e os maiores graus de incapacidade proporcionalmente são ainda mais frequentes nos pacientes analfabetos e/ou com ensino fundamental incompleto. Portanto, o grau de conhecimento, o acesso aos serviços de saúde e a compreensão das orientações quanto ao tratamento e às medidas de prevenção estão vinculados à capacidade de autocuidado e ao número de anos estudados (CRUZ SILVA et al., 2015).

#### 7.1.1 Perfil epidemiológico e demográfico pelo grau incapacidade

As incapacidades físicas na Hanseníase são importantes sinalizadores do diagnóstico tardio e manifestam-se por perda de sensibilidade protetora, diminuição da força muscular e/ou surgimento de deformidades visíveis. Classifica-se como incapacidade grau 0, quando a força muscular e a sensibilidade mãos e/ou pés e/ou nos olhos estão preservadas; grau 1, quando há diminuição da força muscular e/ou diminuição de sensibilidade protetora; e grau 2, quando há deformidade visível (BRASIL, 2002a). No APÊNDICE C, com 371 pacientes, 9,7% possuíam grau 2 ao diagnóstico, desses 94,4% foram classificados como MB e, dos que realizaram baciloscopia, 48,15% foram negativas. Índices maiores eram esperados de baciloscopia positiva. Por outro lado, o esfregaço obtido dos pacientes MB acompanhados no HUPE (n:196),apresentou positividade em 90% dos casos, o que sugere problemas na coleta do material ou na avaliação laboratorial. Quanto maior o grau de incapacidade, maior a chance de ser MB e ter a baciloscopia positiva (APÊNDICE F).

### 7.1.2 Perfil epidemiológico e demográfico dos 56 com efeitos adversos

Dados recentes da literatura mostram que as porcentagens de EA na PQT variam de 37,9 a 45% (DEPS et al., 2007; SMITH et al., 2017; SINGH et al., 2011; BRASIL et al., 1996; GURAGAIN et al., 2017; GOULART et al., 2002; SAPKOTA et al., 2008; SUKUMARAN, 2018). Entre os pacientes estudados observou-se uma frequência de 30,27%, o que poderia ser explicado pela não inclusão da xerose e da hiperpigmentação causadas pela CFZ uma vez que tais achados ocorrem em quase todos os casos (DEPS et al., 2007; GOULART et al., 2002; SINGH et al., 2011). Outra explicação se deve ao acompanhamento ser baseado em história e exame físico e não acompanhamento laboratorial como ocorre em alguns estudos.

Mais de dois terços dos EA ocorreram nos primeiros quatro meses de tratamento e a dapsona foi a principal droga implicada, semelhante aos dados da literatura (SUKUMARAN et al., 2018). Vale lembrar que a sulfona é uma droga de uso diário, indicada inicialmente em todos os pacientes, independente da forma clínica (SINGH et al., 2011). Os achados hematológicos estão relacionados com a capacidade individual de acetilação e hidroxilação da sulfã. Os indivíduos que possuem anormalidades congênitas do tipo hemoglobinopatias, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, quando recebem medicamentos oxidantes podem apresentar uma anemia hemolítica mais grave. De forma agravante, ocorre aceleração do processo de envelhecimento dos eritrócitos (MAYER et al., 1970). Foram identificados dois casos de fotoalergia causados pela dapsona que levaram à suspensão da droga (GLATZ et al., 2012).

A impregnação pela clofazimina é cumulativa, portanto a xerose e hiperpigmentação ficam mais evidentes no final do tratamento. Pela elevada frequência e ausência de gravidade, não foi considerada para fins do estudo. Franzblau et al. (1989) testaram vários análogos de clofazimina e reportaram que a pigmentação estava associada à lipofilicidade da droga e a sua atividade contra o *M. leprae* (FRANZBLAU et al., 1989).

Observou-se duas vezes mais chance de ocorrer EA no sexo feminino no tratamento de Hanseníase, corroborando os achados de Dupnik de que o sexo feminino está associado a um maior risco de intolerância à medicação (DUPNIK et al., 2013). Aliás, as reações adversas às drogas de maneira geral, são mais comuns em mulheres. Em relação faixa etária, notou-se que em mulheres acima de 45 anos os efeitos adversos foram mais frequentes, principalmente hematológicos. Goulart também encontrou um risco maior de efeitos

hematológicos nos pacientes com idade mais avançada, com 80% dos casos acima de 35 anos (GOULART et al., 2002). Esses achados divergem de Dupnik que encontrou maior risco em pacientes com idade inferior a 42 anos (DUPNIK et al., 2013). Uma das possíveis explicações é porque há 160 variação genética da glicose-6 de fosfato desidrogenase (G6PD), ligado ao sexo. Os genes da G6PD são transportados no cromossomo X, então heterozigotos femininos para deficiência de G6PD são difíceis de diagnosticar pelo mosaicismo do cromossomo X. Logo, as mulheres podem ter deficiência parcial, mas exibir sinais e sintomas de deficiência de G6PD (THARPE, 2011).

Independentemente do sexo, a cada ano de idade, a chance do indivíduo ter EA aumentou em 2%. Os efeitos adversos tendem a ser mais comuns em pessoas mais velhas, possivelmente pela interação com os diversos medicamentos usados para diferentes comorbidades, metabolização e eliminação lentificadas das drogas (OOMMEN, et al., 2000). A síndrome por hipersensibilidade a DDS, apesar de grave, é infrequente, e ocorreu em 1,53% (n:3) dos casos, como encontrada na literatura, até 3% (PANDEY et al., 2007; SINGH et al., 2011; RAO et al., 2001). Nos três pacientes acometidos os sintomas iniciaram ainda no primeiro mês da PQT. Nos dois casos de plaquetopenia leve, pela DDS e RFP, os pacientes foram acompanhados laboratorialmente e não houve necessidade de substituição das drogas. Comprova-se que o esquema é seguro, não necessitando de rotina laboratorial. A queda leve da hemoglobina que a DDS costuma causar não justifica a suspensão da medicação (GONÇALVES et al., 2012).

A dapsona também foi responsável 72,2% dos casos de queixas gastrointestinais. Em todos eles houve melhora dos sintomas com a orientação de ingerí-la junto as refeições e utilização de antieméticos, não necessitando suspensão ou troca de medicação.

## 7.2 Comorbidades

A maior parte de doenças encontrada nos pacientes foi de hipertensão arterial sistêmica (HAS) com 24,53% e Diabetes Melitus (DM) com 8,8 %, semelhante com a frequência dessas doenças na população geral, 24,3% e 6,3% respectivamente, sendo que a DM foi um pouco maior (BRASIL, 2013). Alguns autores sugerem que como a Hanseníase tem caráter sistêmico, alterações endocrinológicas seriam também mais frequentes, como a DM. Nos 14 pacientes identificados com DM, a idade variou entre 48 a 74 anos, grupo

constituído na maior parte por paucibacilares (64,3% ) e mulheres (57,14%). Nigam et al. (1979) verificaram maior incidência de diabetes em pacientes com Hanseníase, especialmente Virchowianos comparados com controle saudável, excluindo os pacientes em uso de corticoide oral (NIGAM et al., 1979). Estes autores também relataram que após o tratamento não somente houve melhora clínica da Hanseníase, como diminuição dos níveis glicêmicos e desaparecimento do DM. A natureza exata da associação entre diabetes e Hanseníase ainda não foi elucidada. Saraya et al. (2012) sugerem que a gravidade e intensidade da infecção e do estresse são importantes no desenvolvimento de tolerância diminuída à glicose (SARAYA et al., 2012). Outra causa para a maior resistência insulínica na Hanseníase pode ser devido a uma família de proteínas transportadoras de ácidos graxos na micobactéria que podem causar desregulação da homeostase energética. Esses autores encontram níveis aumentados da citocina pró-inflamatória TNF  $\alpha$  nos pacientes com Hanseníase, comparado com controle, sendo que esta citocina também teria um papel no desenvolvimento de DM tipo 2 (SARAYA et al., 2012).

A porcentagem de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no nosso estudo foi de 3,77%. A Sociedade Brasileira de Reumatologia acredita que tenham em média 0,06% de casos na cidade do Rio de Janeiro (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2018). Há o viés do HUPE ser um centro de referência em lúpus no Estado, contribuindo como o principal fator de aumento do número dos casos encontrados. Pelo caráter sistêmico das duas doenças, e por ambas apresentarem uma variedade de manifestações dermatológicas, neurológicas e reumatológicas, elas mimetizam uma a outra não somente nas apresentações clínicas, mas também podem compartilhar manifestações imunológicas e laboratoriais, incluindo alguns critérios diagnósticos para LES, como FAN e anticorpo anti-cardiolipina, que podem ser falso-positivos no paciente com Hanseníase (EL-GENDY et al., 2016).

## CONCLUSÃO

Foi analisado o perfil demográfico e epidemiológico de pacientes com hanseníase acompanhados por treze anos em centro universitário de referência. A proporção de casos novos entre homens e mulheres foi semelhante, porém foram encontrados homens com as formas mais avançadas da doença. A forma indeterminada foi muito mais frequente nas mulheres e a Virchowiana nos homens. Grande parte dos pacientes estava entre 15 e 45 anos de idade (43,87%) com predominância de negros. O mais baixo grau de escolaridade se relacionou com as formas mais graves e com os maiores graus de incapacidade da doença.

Os pacientes responderam satisfatoriamente à poliquimioterapia nos esquemas estabelecidos; apenas 30,27% deles apresentou algum efeito adverso, e, em 16,21% dos casos a droga implicada foi substituída. A dapsona foi a droga responsável pela maioria dos EA (96,7%), seguida pela rifampicina. Os efeitos adversos mais frequentes foram anemia hemolítica e alteração gastrointestinal. Foram construídos algoritmos de identificação e conduta terapêutica para os mais frequentes e mais graves efeitos adversos.

As comorbidades mais frequentes foram a HAS e a DM com prevalências semelhantes às da população geral.

Este estudo, do perfil demográfico e epidemiológico, dos graus de incapacidades, das comorbidades, assim como dos efeitos adversos da PQT, aumenta a conscientização sobre a doença e auxilia na condução dos possíveis eventos adversos que ocorram durante o tratamento.

## REFERÊNCIAS

- ALVARADO-ARNEZ, L.E. et al. Association of IL10 Polymorphisms and Leprosy : A Meta-Analysis. **PLoS One**. v. 10, p. 1–13, 2015.
- ALVES, E. D., et al. (Org.). **Hanseníase avanços e desafios**. Brasília: Coronário Gráfica e Ed. Ltda, 2014, p. 492.
- ANDRADE, V. Implementação da PQT/OMS no Brasil. **Hansenologia internationalis**, v. 31, n. 1, p. 23–31, 2006.
- ARBISER, J.L., et al. Clofazimine: A review of its medical uses and mechanisms of action. **J Am Acad Dermatol.**, v. 32, n. 2, Part 1, p. 241–247, 1995.
- ASHURST, J.V.; WASSON, M.N.; HAUGER, W. F.W. Pathophysiologic mechanisms, diagnosis, and management of dapsone-induced methemoglobinemia. **J Am Osteopat Assoc.**, v. 110, n. 1, p. 16–20, 2010.
- BRASIL, M.T. et al. Results of a Surveillance System for Adverse Effects in Leprosy's WHO/MDT. **Int J Lepr**. v. 64, n. 2, p. 97–104, 1996.
- BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Neglected diseases: the strategies of the Brazilian Ministry of Health. **Rev Saúde Pública**, v. 44, n. 1, p. 200–202, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Caracterização da situação epidemiológica da hanseníase e diferenças por sexo, Brasil, 2012-2016. **Bol epidemiológico**, v. 49, n. 4, p. 0–11, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia prático sobre a hanseníase**. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseníase-WEB.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 3 ed., 2002a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Dermatologia na Atenção Básica. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2002b.
- BRASIL. **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL)**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: [http://www.brasil.gov.br/saude/2013/11/hipertensao-atinge-24-3-da-populacao-adulta/@nitf\\_galleria](http://www.brasil.gov.br/saude/2013/11/hipertensao-atinge-24-3-da-populacao-adulta/@nitf_galleria). Acesso em 9 jun. 2018.
- CARNEIRO, L.R. et al. Perfil epidemiológico da hanseníase no estado do Piauí. **An Bras Dermatol.**, v. 87, n. 3, p. 401–407, 2012.
- COLEMAN, M.D. Dapsone-mediated agranulocytosis: Risks, possible mechanisms and prevention. **Toxicology**. v. 162, p. 53–60, 2001.

- CRUZ SILVA, M.E.G. et al. Aspectos epidemiológicos da hanseníase no município de Juazeiro (BA), no período de 2002 a 2012. **An Bras Dermatol.**, v. 1, n. 6, p. 799–805, 2015.
- DEPS, P.D. et al. Hemolytic anemia in patients receiving daily dapsone for the treatment of leprosy. **Lepr Rev.**, v. 83, n. 3, p. 305–307, 2012.
- DEPS, P.D. et al. Adverse effects from Multi-drug therapy in leprosy : a Brazilian study. **Lepr Rev.**, v. 78, p. 216–222, 2007.
- DHAR, S. et al. “Flu” syndrome due to rifampin; experience with four cases. **Int J Lepr.**, v. 63, n. 1, p. 92–94, 1995.
- DIPANKAR, D.E. et al. Dapsone induced acute photosensitivity dermatitis; a case report and review of literature. **Lepr Rev.** v. 78, n. 4, p. 401–404, 2007.
- DODIUK-GAD, R.P. et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. **Am J Clin Dermatol.**, v. 16, n. 6, p. 1–34, 2015.
- DUPNIK, K.M. et al. Intolerance to Leprosy Multi-Drug Therapy : More Common in Women ? **Lepr Rev.**, v. 84, p. 209–218, 2013.
- EIDT, L.M. 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 e Soc.**, v. 13, n. 2, p. 76–88, 2004.
- EL-GENDY, H. et al. Leprosy Masquerading as Systemic Rheumatic Diseases. **J Clin Rheumatol.**, v. 22, n. 5, p. 264–271, 2016.
- ELLARD, G. Rationale of the multidrug regimens recommended by a world health organization study group of leprosy for control programs. **Int J Lepr.**, v. 52, n. 3, p. 395–401, 1984.
- FERREIRA, I.N. A Hanseníase no contexto das doenças negligenciadas. In: **Hanseníase - Avanços E Desafios**. Brasília. Coronário Gráfica e Ed. Ltda, 2014, p.41-44
- FRANZBLAU, S.G. et al. Structure-Activity Relationships of Tetramethylpiperidine-Substituted Phenazines against *Mycobacterium leprae* In Vitro. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 33, n. 11, p. 2004–2005, 1989.
- GALLO, M.E.N. et al. Intercorrências pelas drogas utilizadas nos esquemas poliquimioterápicos em hanseníase. **Hansen Int.** v. 20, n. 2, p. 46–50, 1995.
- GIRLING, D.J. et al. Adverse reactions to rifampicin. **Bull World Health Organ.**, v. 57, n. 1, p. 45–49, 1979.
- GLATZ, M. et al. Phototoxic and Photoallergic Cutaneous Drug Reactions. **Chem Immunol Allergy**, v. 97, p. 167–179, 2012.

- GONÇALVES, H.S. et al. Brazilian clinical trial of uniform multidrug therapy for leprosy patients - The correlation between clinical disease types and adverse effects. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 107, n. Suppl.1, p. 74–78, 2012.
- GOULART, M.I. et al. Adverse effects of multidrug therapy in leprosy patients : a five-year survey at a Health Center of the Federal University of Uberlândia. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 35, n. 5, p. 453–460, 2002.
- GROSSI, M. Vigilância da Hanseníase no Estado de Minas Gerais. **Rev Bras Enferm.** v. 61, n. esp., p. 781, 2008.
- GURAGAIN, S. et al. Adverse reactions in leprosy patients who underwent dapsona multidrug therapy: A retrospective study. **Clin Pharmacol Adv Appl.**, v. 9, p. 73–78, 2017.
- HOLDINESS, M.R. et al. Clinical Pharmacokinetics of Clofazimine. A Review. **Clin Pharmacokinet.**, v. 16, n. 2, p. 74–85, 1989.
- HUSAIN, Z. et al. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. **J Am Acad Dermatol.**, v. 68, n. 5, p. 693.e1-693.e14, 2013.
- JARDULI, L.R. et al. Role of HLA, KIR, MICA, and cytokines genes in leprosy. **Biomed Res Int.**, v. 2013, p. 1–17, 2013.
- KUMAR, A. et al. WHO multidrug therapy for leprosy: Epidemiology of default in treatment in Agra District, Uttar Pradesh, India. **Biomed Res Int.**, v. 2015, p.1-6, 2015.
- KWENANG, A. et al. Risk factors for developing leprosy: a population-based cohort study in Indonesia. **Lepr Rev.** v. 77, p. 48–61, 2006.
- LASTÓRIA, J.C. et al. Leprosy: Review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. **An Bras Dermatol.**, v. 89, n. 2, p. 205–218, 2014.
- LETA, G.C. et al. Dapsone hypersensitivity syndrome: a systematic review of diagnostic criteria. **Hansen Int.**, v. 28, n. 1, p. 74–89, 2003.
- LIM, J.T. et al. Efficacy and safety of multidrug therapy in paucibacillary leprosy in Singapore . **Lepr Rev.**, v. 64, n. 0305-7518, p. 136–142, 1993.
- LUIZ, J. et al. Methemoglobinemia and dapsona levels in patients with leprosy. **Brazilian J Infect Dis.** v. 14, n. 3, p. 319–321, 2010.
- MAYER, K.L.A. Hemolysis of red cells due to sulfone. **Ann Intern Med.**, v. May;72, n. 5, p. 711–4, 1970.
- MISHRA, M. et al. Dapsone-induced agranulocytosis in a patient of leprosy. **Indian J Dermatol Venereol Lepr.**, v. 72, n. 6, p. 456–457, 2006.
- MOREIRA, S.C. et al. Índice de detecção de hanseníase em Salvador no período. **An Bras Dermatol.**, v. 89, n. 1, p. 108–119, 2014.

- NIGAM, P. et al. Diabetic status in leprosy. **Hansenol Int.**, v. 4, n. 1, p. 7–14, 1979.
- NOBRE, M.L. et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 11, n. 2, p. 1–14, 2017.
- NORIEGA, L.F. et al. Hanseníase: doença milenar que permanece como problema de saúde pública nos dias atuais. **An Bras Dermatol.**, v. 91, n. 4, p. 547–548, 2016.
- OOMMEN, T. Multidrug therapy in geriatric patients. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.**, v. 68, n. 0148–916X, p. 178–179, 2000.
- OPROMOLLA, D.V.A. As Manifestações Clínicas e Reações. In: \_\_\_\_\_. **Noções de Hansenologia**. 2. ed. Bauru. Instituto Lauro de Souza Lima, 2000. p.51-58.
- PANDEY, B. et al. Mortality due to dapsone hypersensitivity syndrome complicating multi-drug therapy for leprosy in Nepal. **Trop Doct.** v. 37, n. 3, p. 162–163, 2007.
- RAMOS-E-SILVA, M. et al. **Fundamentos de dermatologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Ed, Atheneu, 2010.
- RAO, P.N. et al. Increase in the incidence of dapsone hypersensitivity syndrome: an appraisal. **Lepr Rev.**, v. 72, p. 57–62, 2001.
- SAPKOTA, B.R. et al. A retrospective study of the effect of modified multi-drug therapy in Nepali leprosy patients following the development of adverse effects due to dapsone. **Lepr Rev.**, v. 79, p. 425–428, 2008.
- SARAYA, M.A. et al. Diabetic status of patients with leprosy in Kuwait. **J Infect Public Health.**, v. 5, n. 5, p. 360–365, 2012.
- SCHWARTZ, R.A. et al. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. **J Am Acad Dermatol.**, v. 69, n. 2, p. 187.e1-187.e16, 2013.
- SCOLLARD, D.M. et al. The Continuing Challenges of Leprosy The Continuing Challenges of Leprosy. **Clin Microbiol Rev.**, v. 19, n. 2, p. 338–381, 2006.
- SINGH, H. et al. Adverse effects of multi-drug therapy in leprosy, a two years' experience (2006-2008) in tertiary health care centre in the tribal region of Chhattisgarh State (Bastar, Jagdalpur). **Lepr Rev.**, v. 82, n. 1, p. 17–24, 2011.
- SMITH, C.S. et al. Review Multidrug therapy for leprosy : a game changer on the path to elimination. **Lancet Infect Dis.**, v. 3099, n. 17, p. 1–5, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Apresenta orientações sobre as doenças reumatologica e dados epidemiológicos**. São Paulo, 2017. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas/principais-doencas/lupus-eritematoso-sistemicos/>. Acesso em 9 jun 2018.

SUKUMARAN, P.N. A 19-Year Retrospective Study of Adverse Drug Reactions to Multidrug Therapy in Leprosy Requiring a Change in Regime. **Indian Dermatol Online J.** v. 9, n. 1, p. 33–36, 2018.

TALHARI, S. et al. **Hanseníase**: Dermatologia Tropical. 5. ed. Manaus: Livros E Di, 2015.

THARP, N. Adverse drug reactions in women's health care. **J Midwifery Womens Health.** v. 56, n. 3, p.205-213, abr. 2011.

TSANKOV, N. et al. Rifampin in Dermatology. **Clin Dermatol.**, v. 21, p. 50–55, 2004.

WOZEL, G. et al. Dapsone in dermatology and beyond. **Arch Dermatol Res.**, v. 306, n. 2, p. 103–124, 2014.

**APÊNDICE A – Ficha de avaliação clínico-epidemiológica**

**Ficha de avaliação clínico-epidemiológica:**

Prontuário: \_\_\_\_\_

Data de preenchimento: \_\_/\_\_/\_\_

**Dados do Paciente:**

Paciente: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Sexo: ( ) M-masculino F-feminino I-ignorado

Raça: ( ) 1-Branca  
2-Negra  
3-Amarela  
4-Parda  
5-Indígena  
9-Ignorado

Profissão: \_\_\_\_\_

Escolaridade: ( ) 0-Analfabeto  
1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau)  
2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau)  
3-5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau)  
4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau)  
5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau )  
6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau )  
7-Educação superior incompleta  
8-Educação superior completa  
9-Ignorado  
10- Não se aplica

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Município de Residência: \_\_\_\_\_

UF de residência: \_\_\_\_\_ (DDD)Telefone: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico:**

Forma Clínica: ( ) 1- Indeterminada  
2- Tuberculóide  
3- Dimorfa  
4- Virchowiana  
5- Não classificado

Modo de entrada: ( ) 1- Caso novo  
2- Transferência do mesmo município (outra unidade)  
3- Transferência de Outro Município (mesma UF)  
4- Transferência de Outro Estado  
5- Transferência de Outro País  
6- Recidiva  
7- Outros Reingressos  
9- Ignorado

Modo de detecção: ( ) 1- Encaminhamento  
 2- Demanda Espontânea  
 3- Exame de Coletividade  
 4- Exame de Contatos  
 5- Outros Modos  
 9- Ignorado

Classificação operacional: ( ) 1 - PB 2 – MB

Avaliação da incapacidade: ( ) 0 - Grau Zero 1 - Grau 1 2 - Grau 2  
 3-Não Avaliado

Baciloscopia inicial: ( ) positiva ( ) negativa ( ) não realizada  
 Baciloscopia pós alta: ( ) 1. Positiva  
 2. Negativa  
 3. Não realizada  
 9. Ignorado

Esquema terapêutico inicial: ( ) 1 - PQT/PB/ 6 doses  
 2 - PQT/MB/ 12 doses  
 3 - Outros Esquemas Substitutos  
 Contatos registrados: \_\_\_\_\_

### **Acompanhamento e Tratamento:**

Avaliação atual: \_\_\_\_\_  
 Classificação atual: \_\_\_\_\_  
 Esquema atual: ( ) 1- PQT/PB/06 doses  
 2- PQT/MB/12 doses  
 3- Outros Esquemas Substitutivos  
 Dose recebida: \_\_\_\_\_  
 Tipo da alta: ( ) 1- Cura  
 2- Transf. p/ mesmo Município  
 3- Transf. p/ outro Município  
 4- Transf. p/ outro Estado  
 5- Transf. p/ outro país  
 6- Óbito  
 7- Abandono  
 8- Erro diagnóstico  
 9- Transf. não especificada

Data da alta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Contatos examinados: \_\_\_\_\_

### **Efeitos Adversos:**

Data do início do efeito adverso: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Droga do efeito adverso: \_\_\_\_\_

Houve suspensão da droga: ( ) SIM ( ) NÃO  
Anemia: ( ) SIM ( ) NÃO Sinais e sintomas: ( ) SIM ( ) NÃO  
Descrição dos sinais e sintomas: \_\_\_\_\_  
Hemoglobina: \_\_\_\_\_ Volume Globular Médio (VGM): \_\_\_\_\_  
LDH: \_\_\_\_\_ G6PD: \_\_\_\_\_  
Bilirrubina Total: \_\_\_\_\_ Bilirrubina direta: \_\_\_\_\_ Bilirrubina indireta \_\_\_\_\_  
Apresentou síndrome sulfônica e/ou metahemoglobinemia?  
( ) SS ( ) metahemoglobinemia

**Tratamento do efeito adverso:**

- ( ) Manutenção das drogas e uso de medicações sintomáticas
- ( ) Manutenção e exames seriados
- ( ) Suspensão e troca de esquema terapêutico
- ( ) Suspensão e internação hospitalar, posterior troca de esquema terapêutico

Observação: \_\_\_\_\_  
Comorbidades: ( ) SIM ( ) NÃO  
Quais? \_\_\_\_\_  
Outras drogas em uso para o tratamento das comorbidades: \_\_\_\_\_

Fonte: A autora, 2018.

**APÊNDICE B** – Perfil epidemiológico e demográfico dos 371 pacientes por gênero

	Masculino		Feminino		P-Valor
	N	%	N	%	
<b>Idade</b>					
Até 15 anos	9	42,9	12	57,1	,884
De 15 até 30	34	49,3	35,0	51	
De 31 até 45	37	43	49,0	57	
De 46 até 60	47	47	53,0	53	
Acima de 61	46	50	46,0	50	
Total	173	47	195,0	53	
<b>Cor/Raça</b>					
Branca	72	53,7	62	46,3	,025
Preta	36	48,0	39	52,0	
Amarela	1	20,0	4	80,0	
Parda	49	37,4	82	62,6	
Indígena	12	70,6	5	29,4	
Sem informação	5	55,6	4	44,4	
Total	175	47,2	196	52,8	
<b>Escolaridade</b>					
Analfabeto	8	36,4	14	63,6	,223
Ens. Fundamental Incompleto	73	46,2	85	53,8	
Ens. Fundamental completo	6	33,3	12	66,7	
Ens. Médio incompleto	25	56,8	19	43,2	
Ens. Médio completo	24	51,1	23	48,9	
Superior incompleto	3	33,3	6	66,7	
Superior completo	6	30,0	14	70,0	
Ignorado	24	53,3	21	46,7	
Não se aplica	6	75,0	2	25,0	
Total	175	47,2	196	52,8	
<b>Classificação Operacional</b>					
Paucibacilar(PB)	94	67,6	45	32,4	<0,001
Multibacilar (MB)	81	34,9	151	65,1	
Total	175	47,2	196	52,8	
<b>Baciloscopia</b>					
Ignorada	2	50,0	2	50,0	<0,001
Nada consta	27	56,3	21	43,8	
Não realizada	24	57,1	18	42,9	
Negativa	82	58,6	58	41,4	
Positiva	40	29,2	97	70,8	
Total	175	47,2	196	52,8	

APÊNDICE C – Perfil epidemiológico e demográfico dos 371 pacientes por grau de incapacidade

	grau 0		grau 1		grau 2		não avaliado		P- Valor	
	N	%	N	%	N	%	N	%		
<b>Idade</b>										
Até 15 anos	20	95,2	1	4,8	0	0,0	0	0,0	,006	
De 15 até 30	38	55,1	25	36,2	5	7,2	1	1,4		
De 31 até 45	49	57,0	27	31,4	9	10,5	1	1,2		
De 46 até 60	45	45,0	40	40,0	13	13,0	2	2,0		
Acima de 61	35	38,0	46	50,0	9	9,8	2	2,2		
Total	187	50,8	139	37,8	36	9,8	6	1,6		
<b>Cor/Raça</b>										
Branca	65	48,5	55	41,0	10	7,5	4	3,0	,002	
Preta	42	56,0	25	33,3	8	10,7	0	0,0		
Amarela	3	60,0	2	40,0	0	0,0	0	0,0		
Parda	62	47,3	52	39,7	17	13,0	0	0,0		
Indígena	11	64,7	3	17,6	0	0,0	3	17,6		
Sem informação	5	55,6	3	33,3	1	11,1	0	0,0		
Total	188	50,7	140	37,7	36	9,7	7	1,9		
<b>Escolaridade</b>										
Analfabeto	5	22,7	12	54,5	3	13,6	2	9,1	,019	
EFI	73	46,2	64	40,5	21	13,3	0	0,0		
EFC	8	44,4	9	50,0	1	5,6	0	0,0		
EMI	29	65,9	11	25,0	3	6,8	1	2,3		
EMC	20	42,6	21	44,7	5	10,6	1	2,1		
ESI	7	77,8	2	22,2	0	0,0	0	0,0		
ESC	14	70,0	5	25,0	1	5,0	0	0,0		
Ignorado	26	57,8	14	31,1	2	4,4	3	6,7		
Não se aplica	6	75,0	2	25,0	0	0,0	0	0,0		
Total	188	50,7	140	37,7	36	9,7	7	1,9		
<b>Sexo</b>										
Feminino	108	61,7	59	33,7	5	2,9	3	1,7		<0,001
Masculino	80	40,8	81	41,3	31	15,8	4	2,0		
Total	188	50,7	140	37,7	36	9,7	7	1,9		
<b>Classificação Operacional</b>										
Paucibacilar	115	82,7	20	14,4	2	1,4	2	1,4	<0,001	
Multibacilar	73	31,5	120	51,7	34	14,7	5	2,2		
Total	188	50,7	140	37,7	36	9,7	7	1,9		
<b>Baciloscopia</b>										
Ignorada	0	0,0	3	75,0	1	25,0	0	0,0	<0,001	
Nada consta	23	47,9	13	27,1	7	14,6	5	10,4		
Não realizada	29	69,0	11	26,2	1	2,4	1	2,4		
Negativa	89	63,6	38	27,1	13	9,3	0	0,0		
Positiva	47	34,3	75	54,7	14	10,2	1	,7		
Total	188	50,7	140	37,7	36	9,7	7	1,9		

**APÊNDICE D** – Perfil epidemiológico e demográfico dos 196 pacientes acompanhados no hospital

	Masculino		Feminino		P-Valor	
	N	%	N	%		
<b>Idade</b>						
Até 15 anos	7	63,6	4	36,4	,582	
De 15 até 30	20	45,5	24	54,5		
De 31 até 45	24	57,1	18	42,9		
De 46 até 60	27	49,1	28	50,9		
Acima de 61	19	43,2	25	56,8		
Total	97	49,5	99	50,5		
<b>Cor/raça</b>						
Branca	35	41,7	49	58,3	,218	
Preta	21	50,0	21	50,0		
Amarela	1	100,0	0	0,0		
Parda	38	59,4	26	40,6		
Indígena	0	0	0	0		
Sem informação	2	40,0	3	60,0		
Total	97	49,5	99	50,5		
<b>Escolaridade</b>						
Analfabeto	4	44,4	5	55,6	0,910	
Ensino Fundamental incompleto	41	50,0	41	50,0		
Ensino Fundamental completo	4	50,0	4	50,0		
Ensino Médio incompleto	12	40,0	18	60,0		
Ensino Médio completo	15	53,6	13	46,4		
Superior incompleto	2	40,0	3	60,0		
Superior completo	8	66,7	4	33,3		
Ignorado	9	47,4	10	52,6		
Não se aplica	2	66,7	1	33,3		
Total	97	49,5	99	50,5		
<b>Classificação operacional</b>						
Paucibacilar	28	34,6	53	65,4		<0,001
Multibacilar	69	60,0	46	40,0		
Total	97	49,5	99	50,5		
<b>Baciloscopia</b>						
Nada consta	1	33,3	2	66,7	0,002	
Não realizada	7	36,8	12	63,2		
Negativa	36	38,3	58	61,7		
Positiva	53	66,3	27	33,8		
Total	97	49,5	99	50,5		

APÊNDICE E – Perfil epidemiológico e demográfico dos 196 pacientes pela classificação clínica

	Indeterminado		Tuberculoide		Dimorfo		Virchowiano		P-Valor
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Grau da doença após o tratamento</b>									
Grau 0	14	15,6	48	53,3	19	21,1	9	10,0	<0,001
Grau 1	1	2,0	6	12,0	20	40,0	23	46,0	
Grau 2	0	0,0	0	0,0	5	41,7	7	58,3	
Sem informação	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	
Total	15	9,8	54	35,3	44	28,8	40	26,1	
<b>Grau da doença antes do tratamento</b>									
Grau 0	16	15,4	53	51,0	18	17,3	17	16,3	<0,001
Grau 1	1	1,3	7	9,2	32	42,1	36	47,4	
Grau 2	0	0,0	1	9,1	5	45,5	5	45,5	
Total	17	8,9	61	31,9	55	28,8	58	30,4	
<b>Idade</b>									
Até 15 anos	1	9,1	6	54,5	4	36,4	0	0,0	,015
De 15 até 30	5	11,4	8	18,2	14	31,8	17	38,6	
De 31 até 45	4	10,0	8	20,0	9	22,5	19	47,5	
De 46 até 60	6	10,9	22	40,0	11	20,0	16	29,1	
Acima de 61	1	2,3	17	39,5	17	39,5	8	18,6	
Total	17	8,8	61	31,6	55	28,5	60	31,1	
<b>Cor/Raça</b>									
Branca	6	7,3	28	34,1	22	26,8	26	31,7	,085
Preta	3	7,1	13	31,0	8	19,0	18	42,9	
Amarela	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Parda	7	11,1	18	28,6	24	38,1	14	22,2	
Sem informação	0	0,0	2	40,0	1	20,0	2	40,0	
Total	17	8,8	61	31,6	55	28,5	60	31,1	
<b>Escolaridade</b>									
analfabeto	0	0,0	3	33,3	1	11,1	5	55,6	0,019
EFI	4	4,9	24	29,6	22	27,2	31	38,3	
EFC	2	25,0	2	25,0	4	50,0	0	0,0	
EMI	3	10,3	10	34,5	6	20,7	10	34,5	
EMC	4	14,8	4	14,8	14	51,9	5	18,5	
ESI	2	40,0	2	40,0	1	20,0	0	0,0	
ESC	1	8,3	6	50,0	4	33,3	1	8,3	
Ignorado	1	5,3	8	42,1	2	10,5	8	42,1	
Não se aplica	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	
Total	17	8,8	61	31,6	55	28,5	60	31,1	

<b>Sexo</b>									
Masculino	4	4,1	23	23,7	28	28,9	42	43,3	<0,001
Feminino	13	13,5	38	39,6	27	28,1	18	18,8	
Total	17	8,8	61	31,6	55	28,5	60	31,1	
<b>Classificação Operacional</b>									
Paucibacilar(PB)	16	20,3	61	77,2	2	2,5	0	0,0	<0,001
Multibacilar (MB)	1	,9	0	0,0	53	46,5	60	52,6	
Total	17	8,8	61	31,6	55	28,5	60	31,1	
<b>Baciloscopia</b>									
Positiva	0	0,0	3	3,8	20	25,3	56	70,9	
Negativa	15	16,3	44	47,8	33	35,9	0	0,0	
Não realizada	2	10,5	12	63,2	2	10,5	3	15,8	
Total	17	8,8	61	31,6	55	28,5	60	31,1	

**APÊNDICE F** – Perfil epidemiológico e demográfico dos 196 pacientes pelo grau de incapacidade ao diagnóstico

	grau 0		grau 1		grau 2		P-Valor	
	N	%	N	%	N	%		
<b>Idade</b>								
Até 15 anos	10	90,9	1	9,1	0	0,0	,279	
De 15 até 30	25	56,8	17	38,6	2	4,5		
De 31 até 45	21	51,2	18	43,9	2	4,9		
De 46 até 60	30	55,6	19	35,2	5	9,3		
Acima de 61	20	45,5	22	50,0	2	4,5		
Total	106	54,6	77	39,7	11	5,7		
<b>Escolaridade</b>								
Analfabeto	2	25,0	6	75,0	0	0,0	192	
EFI	41	50,0	34	41,5	7	8,5		
EFC	3	37,5	5	62,5	0	0,0		
EMI	21	70,0	9	30,0	0	0,0		
EMC	11	40,7	14	51,9	2	7,4		
ESI	4	80,0	1	20,0	0	0,0		
ESC	9	75,0	2	16,7	1	8,3		
Ignorado	12	63,2	6	31,6	1	5,3		
Não se aplica	3	100,0	0	0,0	0	0,0		
Total	106	54,6	77	39,7	11	5,7		
<b>Sexo</b>								
Masculino	43	45,3	44	46,3	8	8,4		,023
Feminino	63	63,6	33	33,3	3	3,0		
Total	106	54,6	77	39,7	11	5,7		
<b>Classificação Operacional</b>								
Paucibacilar(PB)	70	86,4	10	12,3	1	1,2	,000	
Multibacilar (MB)	36	31,9	67	59,3	10	8,8		
Total	106	54,6	77	39,7	11	5,7		
<b>Baciloscopia</b>								
Nada consta	1	33,3	2	66,7	0	0,0	,000	
Não realizada	16	88,9	2	11,1	0	0,0		
Negativa	63	67,0	26	27,7	5	5,3		
Positiva	26	32,9	47	59,5	6	7,6		
Total	106	54,6	77	39,7	11	5,7		

Legenda: Ensino Fundamental Incompleto (EFI); Ensino Fundamental Completo (EFC); Ensino Médio Incompleto (EMI); Ensino Médio Completo (EMC); Ensino Superior Incompleto (ESI); Ensino Superior Completo (ESC).

Fonte: A autora, 2018.

**APÊNDICE G** – Perfil epidemiológico e demográfico dos 56 pacientes que apresentaram efeitos adversos

<b>Características</b>	<b>Número</b>	<b>(%)</b>
<b>Gênero</b>		
Masculino	20	35,71
Feminino	36	64,29
<b>Raça</b>		
Branco	27	48,21
Negro	8	14,29
Amarelo	1	1,79
Pardo	18	32,14
Indígena	0	0
Ignorado	2	3,57
<b>Idade</b>		
00 – 15	3	5,36
16 – 45	22	39,28
46 – 69	19	33,93
≥ 70	12	21,43
<b>Forma clínica</b>		
Indeterminado	6	10,71
Tuberculoide	15	26,79
Borderline	21	37,50
Virchowiano	13	23,21
Não classificado	1	1,79
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeto	1	1,79
Até 4 série	12	21,43
4 série completa	3	5,36
5 a 8 incompleta	5	8,93
8 completa (1 grau)	1	1,79
1 a 3 ano incompleto	10	17,85
1 a 3 ano completo (2 grau)	10	17,85
Ensino superior incompleto	1	1,79
Ensino superior completo	6	10,71
Ignorado	5	8,93
Não se aplica	2	3,57
<b>Baciloscopia</b>		
Positiva	20	35,71
Negativa	30	53,58
Não realizada	6	10,71

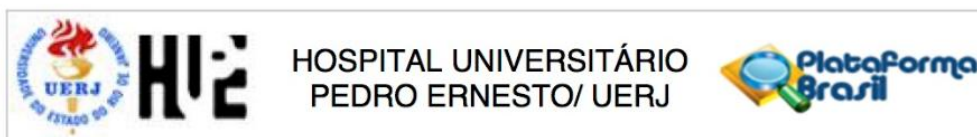
<b>Dose do efeito adverso</b>		
Primeira	19	33,93
Segunda	9	16,07
Terceira	9	16,07
Quarta	6	10,71
Quinta ou mais	13	23,21
<b>TOTAL</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Fonte: A autora, 2018.

## ANEXO A – SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO HANSENIASE				
<b>Caso confirmado de Hanseníase:</b> pessoa que apresenta uma ou mais das seguintes características e que requer poliquimioterapia: - lesão (ões) de pele com alteração de sensibilidade; acometimento de nervo (s) com espessamento neural; baciloscopia positiva.				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual		
	2 Agravado/doença	Código (CID10)	3 Data da Notificação	
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data do Diagnóstico	
	8 Nome do Paciente	9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante	13 Raça/Cor
Dados de Residência	14 Escolaridade	15 Número do Cartão SUS		
	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código
Dados Complementares do Caso	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)	24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2	26 Ponto de Referência		27 CEP
	28 (DDD) Telefone	29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)	
Dados Clínicos	31 Nº do Prontuário	32 Ocupação		
	33 Nº de Lesões Cutâneas	34 Forma Clínica	35 Classificação Operacional	36 Nº de Nervos afetados
	37 Avaliação do Grau de Incapacidade Física no Diagnóstico			
Atendimento	38 Modo de Entrada			
	39 Modo de Detecção do Caso Novo			
Dados Lab.	40 Baciloscopia			
Tratamento	41 Data do Início do Tratamento		42 Esquema Terapêutico Inicial	
	43 Número de Contatos Registrados			
Observações adicionais:				
Investigador	Município/Unidade de Saúde		Código da Unid. de Saúde	
	Nome	Função	Assinatura	
	Hanseníase	Sinan NET	SVS 30/10/2007	

## ANEXO B – Parecer da Comissão de Ética e Pesquisa



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Perfil clínico demográfico e epidemiológicas dos pacientes notificados com hanseníase de 2002 a 2014, no Hospital Universitário Pedro Ernesto

**Pesquisador:** violeta duarte tortelly costa

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 50721815.3.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.584.440

**Apresentação do Projeto:**

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-HUPE de número 1.320.039, datado de 12 de Novembro de 2015.

**Objetivo da Pesquisa:**

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-HUPE de número 1.320.039, datado de 12 de Novembro de 2015.

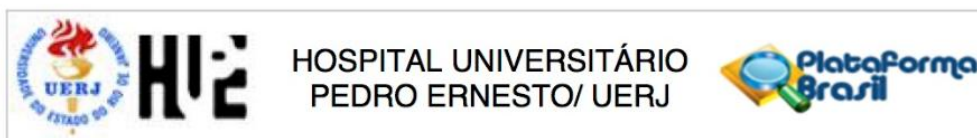
**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-HUPE de número 1.320.039, datado de 12 de Novembro de 2015.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-HUPE de número 1.320.039, datado de 12 de

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.584.440

Novembro de 2015.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-HUPE de número 1.320.039, datado de 12 de Novembro de 2015.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

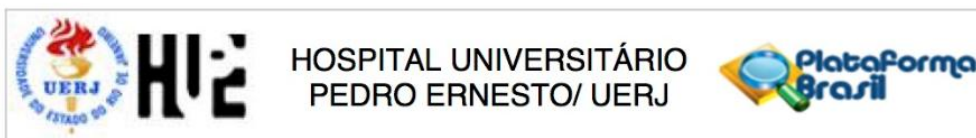
Trata-se da análise das respostas às considerações apontadas no Parecer Consubstanciado do CEP-HUPE de número 1.320.039, datado de 12 de Novembro de 2015.

As pendências foram atendidas. O projeto pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA ", clicar na opção da ramificação (pequeno triangulo no entrocamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>a</sup>., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.584.440

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_575901.pdf	04/05/2016 13:32:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_hanseniose_HUPE_versao4.docx	04/05/2016 13:32:29	violeta duarte tortelly costa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_hanseniose_HUPE_versao3.docx	25/04/2016 19:15:49	violeta duarte tortelly costa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	vinculo_egon.pdf	13/10/2015 13:34:05	violeta duarte tortelly costa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	vinculo_violeta.pdf	13/10/2015 13:33:25	violeta duarte tortelly costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativa_ausencia_TCLE.pdf	13/10/2015 13:30:19	violeta duarte tortelly costa	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	13/10/2015 13:25:21	violeta duarte tortelly costa	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 10 de Junho de 2016

---

**Assinado por:**  
**WILLE OIGMAN**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br