

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL VALE DO SÃO FRANCISCO - FEVASF
ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE – ESMA
CURSO DE BIOMEDICINA
GLAYCON FELÍCIO DE OLIVEIRA SILVA

EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO E CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA
HANSENÍASE NO BRASIL

IGUATAMA/MG

2019

GLAYCON FELÍCIO DE OLIVEIRA SILVA

**EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO E CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA
HANSENÍASE NO BRASIL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Biomedicina da FEVASF, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.
Orientadora: Mariana Teixeira de Faria

IGUATAMA/MG

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central “Alto São Francisco”

S581e Silva, Glaycon Felício de Oliveira.
Evolução do tratamento e caracterização
epidemiológica da Hanseníase no Brasil / Glaycon Felício de
Oliveira Silva. Fundação Educacional Vale do São Francisco
– FEVASF-MG. Iguatama, 2019.
45f.
Orientador (a): Mariana Teixeira de Faria
Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) -
Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG,
Iguatama, 2019.
1. Hanseníase. 2. Poliquimioterapia. 3. Monoterapia. I.
Título.
CDU 616.982

Catalogação elaborada na Fonte pela Bibliotecária

Letícia Helena Melo – CRB6-2953

GLAYCON FELÍCIO DE OLIVEIRA SILVA

EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO E CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA
HANSENÍASE NO BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
cumprimento de requisito parcial para obtenção do
título em Bacharel em Biomedicina pela FEVASF.

Prof.(a). Msc. Mariana Teixeira de Faria – FEVASF (Orientadora)

Prof. Esp. João Arthur de Carvalho – FEVASF (Banca Examinadora)

Prof. Dr. Matheus Lopes Souza – FEVASF (Banca Examinadora)

Iguatama, 05 de julho de 2019.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Dalva (in memoriam), por ser a melhor, uma mulher magnífica, pelo imenso amor e carinho, por me ter proporcionado músicas e histórias, por sempre acreditar em mim e nos meus sonhos, que mesmo longe sei que olha por mim e é dela que tiro forças para seguir em frente.

Ao meu pai Glaicon, pelo amor, pelos diálogos, por sempre me incentivar a ler, a buscar conhecimento e por mostrar que posso superar qualquer obstáculo.

À minha avó Osmária, pois foi por causa dela que sempre tive o do bom e o do melhor.

Ao meu irmão Gustavo, por me fazer manter o foco e me mostrar o melhor caminho.

À minha namorada, Natássia, pelo companheirismo, ao apoio em minhas decisões e, principalmente pelo seu amor que me fortalece.

Aos meus amigos Amanda, Bruno Henrique, Bruno Heloisa, Bucky, Denis, Fúlvio, Leiliane, Lucas Mota (Black), Lucas Tadeu (Asprila), Samuel, Weber (Chiclete), pela amizade de anos e anos, por momentos que jamais esquecerei e por saber que sempre posso contar com vocês e que sempre estarão ao meu lado.

Às minhas amigas de faculdade Dayane, Maria Clara, Marianny e Sara por me proporcionarem ótimos anos de faculdade, por deixarem a sala de aula mais “leve” e pela amizade que com certeza não vai ficar apenas na faculdade.

Aos meus amigos de faculdade Fernando e Matheus por me darem uma moradia na época de estágio e pelas constantes risadas.

Aos meus professores João, Lívia, Matheus e minha professora/orientadora Mariana, pelas ótimas aulas, pelos ensinamentos e por mostrar como crescer como pessoa e profissional.

Assim, deixo aqui meus sinceros agradecimentos a todos que de alguma forma me ajudaram a trilhar esse caminho. Muito obrigado!

RESUMO

A Hanseníase é uma doença crônica e um dos fatores que a tornam conhecida se dá por ela ser conhecida como uma patologia antiga. O seu agente etiológico é a *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente e parasito intracelular obrigatório descoberto por Gehard Henrik Armauer Hansen. Através do tempo, foram utilizados vários meios para tratar a Hanseníase, variando de métodos religiosos, óleo de Chaulmoogra até chegar ao tratamento atual, a Poliquimioterapia (PQT). Tendo isso em vista, este estudo teve como objetivos descrever sobre a Hanseníase, mostrar o início, o desenvolvimento do tratamento dessa doença até chegar aos métodos utilizados atualmente e mostrar a característica epidemiológica do Brasil e de Minas Gerais. Foram utilizados como fontes site, artigos e livros. Para a coleta de informações para o desenvolvimento da revisão bibliográfica e para a coleta de dados para o desenvolvimento da epidemiologia serão utilizados os dados fornecidos pelo SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). A partir dos estudos feitos, observou-se que a utilização dos medicamentos como monoterápicos fez com que o bacilo desenvolvesse resistência ao tratamento e que a poliquimioterapia aplicada corretamente evita casos de recidivas. Salienta-se que o Brasil possui um dos maiores índices de hanseníase no mundo, possuindo taxas altas sobre casos novos e em taxas de prevalências. Já Minas Gerais, possui uma elevada taxa de casos novos e uma baixa taxa de prevalência. É importante destacar que a desigualdade socioeconômica afeta a taxa de Hanseníase no Brasil, no entanto, com a aplicação correta da poliquimioterapia, a tendência da taxa de prevalência da Hanseníase no Brasil é diminuir. A importância do tratamento bem efetuado é demonstrada nos bons resultados nas taxas de cura das *coortes*. Assim, constata-se que regiões mais carentes possuem maiores taxas de casos de Hanseníase e que Minas Gerais demonstra-se eficiente no tratamento da Hanseníase por ter uma das menores taxas de prevalência da doença.

Palavras chaves: Hanseníase, PQT, Poliquimioterapia, Monoterapia, Multidrogaterapia.

ABSTRACT

Leprosy is a chronic disease and one of the factors that make it known is because it is known as an old disease. Its etiological agent is *Mycobacterium leprae*, an alcohol-acid resistant bacillus and obligate intracellular parasite discovered by Gerhard Henrik Armauer Hansen. Over time, various means have been used to treat leprosy, ranging from religious methods, Chaulmoogra oil to the current treatment, Multidrug Therapy (MDT). With this in mind, this study aimed to describe about leprosy, to show the beginning, the development of the treatment of this disease until reaching the methods currently used and to show the epidemiological characteristics of Brazil and Minas Gerais. Were used as websites sources, articles and books. For the collection of information for the development of the literature review and for the collection of data for the development of epidemiology will be used the data provided by the SINAN (Notification Disease Information System). From the studies done, it was observed that the use of medicines as monotherapy led the bacillus to develop resistance to treatment and that correctly applied multidrug therapy prevents cases of relapse. It is noteworthy that Brazil has one of the highest leprosy rates in the world, with high rates of new cases and prevalence rates. Minas Gerais has a high rate of new cases and a low prevalence rate. It is important to highlight that socioeconomic inequality affects the leprosy rate in Brazil, however, with the correct application of multidrug therapy, the tendency of the leprosy prevalence rate in Brazil is to decrease. The importance of successful treatment is demonstrated in the good results in the cohort cure rates. Thus, it is found that poorer regions have higher rates of leprosy cases and that Minas Gerais is efficient in treating leprosy because it has one of the lowest prevalence rates of leprosy.

Keywords: Leprosy, PQT, Polychemotherapy, Monotherapy, Multidrug therapy.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Casos novos de Hanseníase segundo ano diagnóstico - 2008/2017 - Brasil.....	31
Gráfico 2 - Taxa de prevalência de Hanseníase - 2008/2017 - Brasil.....	32
Gráfico 3 - Porcentagem de cura de Hanseníase nas coortes - 2008/2017 - Brasil.....	33
Gráfico 4 - Casos novos de Hanseníase em menores de 15 anos - 2008/2017 – Brasil.....	34
Gráfico 5 - Casos novos de Hanseníase segundo Região Residente - 2008/2017 - Brasil.....	35
Gráfico 6 - Casos novos de Hanseníase segundo Unidade de Federação Residente - 2008/2017 - Brasil.....	36
Gráfico 7 - Taxa de Prevalência de Hanseníase segundo Unidade de Federação Residente - 2008/2017 - Brasil.....	37
Gráfico 8 - Porcentagem de casos novos de Hanseníase em menores de 15 anos segundo Unidade de Região Residente - 2008/2017 - Brasil.....	38

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Objetivo geral	10
1.2 Objetivos específicos.....	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1 Origem da doença.....	11
2.2 Característica do agente etiológico	11
2.3 Fisiopatologia.....	12
2.4 Transmissão	13
2.5 Classificação da patologia/aspectos clínicos.....	13
2.6 Estados reacionais ou reações hansênicas	14
2.7 Diagnóstico.....	15
2.7.1 Reação de Mitsuda.....	15
2.7.2 Baciloscopia.....	15
2.7.3 PCR.....	16
2.7.4 Histopatologia	16
2.8 Evolução do tratamento.....	16
2.8.1 Chaulmoogra	16
2.8.2 Monoterapia.....	17
2.8.2.1 Dapsona.....	17
2.8.2.2 Clofazimina	18
2.8.2.3 Rifampicina.....	18
2.8.3 Resistência Bacilar.....	19
2.8.4 Poliquimioterapia (PQT) ou Multidrogação (MDT)	19
2.8.4.1 Esquema terapêutico substitutivo.....	21
2.8.4.2 Esquema terapêutico alternativo ROM.....	23
2.8.5 Tratamento de reações hansênicas.....	23
2.8.6 Recidivas	24
2.8.7 Poliquimioterapia Acompanhada (PQT-A).....	24
2.8.8 Multidrogação Única (MDT-U).....	25
3 METODOLOGIA	27
3.1 Revisão bibliográfica.....	27

3.2 Pesquisa epidemiológica	28
3.2.1 Caracterização da Pesquisa.....	28
3.2.2 Tipo de Pesquisa.....	28
3.2.3 Técnicas e Coleta de Dados	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	29
4.1 Evolução do tratamento.....	29
4.2 Características epidemiológicas.....	30
4.2.1 Brasil.....	30
4.2.2 Minas Gerais.....	35
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho de conclusão de curso pretende discorrer sobre a evolução do tratamento da hanseníase. Nesse sentido, foi preciso considerar que tanto a doença quanto seu tratamento possuem certa historicidade. Aquilo que atualmente compreendemos por hanseníase foi estabelecido no final do século XIX, através dos estudos de Gerhard Armauer Hansen e foi melhor desenvolvido por diversos pesquisadores ao longo de todo século XX. Antes disso, a doença foi nomeada de diversas maneiras, sendo popularmente conhecida como lepra. A palavra lepra surge do hebraico e chega ao ocidente através da bíblia, muito embora já houvesse textos indianos que descreviam a doença em 600 A.C (MACIEL, 2007).

Por lepra se entendia diversas doenças de pele além da hanseníase, como, por exemplo, o pano branco, a psoríase, a sarna, o vitiligo etc. Por tais motivos, é preciso evidenciar que aquilo que compreendemos por hanseníase, isto é, uma doença infectocontagiosa causada por uma bactéria, é algo relativamente recente. A hanseníase é uma doença crônica. Seu agente etiológico é *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente e parasitário intracelular obrigatório. Ela possui alta infectividade e baixa patogenicidade. Ela afeta a pele, mucosa do trato respiratório superior, olhos e nervos periféricos. Ela possui como sintomas: manchas, falta de sensibilidade, dores musculares, encurtamento dos nervos, dos músculos e das articulações (CARNEIRO, SILVA, PINHERO, 2017).

Conforme essa atual concepção, a hanseníase pode ser classificada por três critérios distintos: I- a partir do critério clínico e baciloscópico (Madri); II- a partir do critério clínico, imunológico e histopatológico (Ridley & Jopling); III- a partir do critério referente aos números de lesões cutâneas (OMS) (FERREIRA, 2013).

Este trabalho pretende abordar os distintos tratamentos da doença. Teremos como foco os tratamentos que já compreendiam a doença conforme a atual designação, ou seja, conforme uma doença bacteriana. Nosso objetivo é observar a evolução desses tratamentos, quais mudanças ocorreram e qual a mudança que diferencia o tratamento que cura a doença dos outros.

1.1 Objetivo geral

Identificar, a partir da revisão bibliográfica, os avanços e as pesquisas relacionadas ao tratamento da Hanseníase, além disso, avaliar a incidência de casos de Hanseníase no Brasil e em Minas Gerais.

1.2 Objetivos específicos

Identificar as principais formas de tratamento da Hanseníase através do tempo, seus meios utilizados e o seu desenvolvimento.

Avaliar a eficácia destes distintos tratamentos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Origem da doença

A Hanseníase é uma patologia que está ligada à humanidade desde o início de sua história. Essa doença é evidenciada em textos antigos (como a Bíblia), sendo denominada como lepra, ou arqueologicamente (por meio da análise de restos mortais de um esqueleto encontrado na região da Índia datado de 2000 a.C). A partir dessas evidências, costuma-se dizer que a Hanseníase é a patologia descrita mais antiga.

Devido a diversos registros históricos, a Hanseníase pode ser conhecida tanto por Lepra quanto por Mal de Hansen, mas em ambos os casos ela é compreendida como uma doença que possui o homem como única fonte de infecção (PAVÃO, CASEIRO, GAGLIANI, 2018). Tal patologia faz parte desde o início da humanidade, porém, durante o século XIX, o médico norueguês, Gerhard Henrik Armauer Hansen, descobriu o bacilo *Mycobacterium leprae* (ao analisar lesões cutâneas causada pela doença) fazendo assim sua identidade etiológica ser remontada (FERREIRA, *et al.*, 2016).

Atualmente, a estatística global da patologia traz 206.107 (96%) novos casos notificados em 14 países, entre eles Índia, Brasil e Indonésia, que juntos correspondem a 80% dos casos já notificados. O Brasil é o segundo país do mundo em prevalência de casos de hanseníase, chegando a uma média de 47 mil casos novos por ano, sendo responsável por 90% do número de casos registrados no âmbito das Américas, atingindo o primeiro lugar entre os países em taxa de detecção (ARAÚJO, *et al.*, 2017).

Atualmente, a hanseníase é compreendida como uma doença crônica, infectocontagiosa cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*. Ela tem alta infectividade e baixa patogenicidade. A doença afeta a pele, mucosa do trato respiratório superior, olhos e nervos periféricos e seus sintomas são manchas, falta de sensibilidade, dores musculares, encurtamento de nervos, músculos e articulações, ocasionando, assim, incapacidades físicas (CARNEIRO, SILVA, PINHEIRO, 2017).

2.2 Característica do agente etiológico

A *M. leprae* é pertencente a ordem *Actinomycetales* e a família *Mycobacteriaceae*. Trata-se de um bacilo que possui como características morfológicas: sob a forma levemente encurvada ou reta, extremidades arredondadas, medidas variando entre 1 e 8 µm de

comprimento e possuindo 0.3 μm de diâmetro. Trata-se de um bacilo álcool-ácido resistente. Este microrganismo é um parasito intracelular obrigatório que não se reproduz em meios de culturas artificiais e celulares, assim, pesquisas relacionadas à multiplicação das bactérias são realizadas pela inoculação em ratos e tatus (LASTÓRIA, ABREU, 2012). No hospedeiro, a *M. leprae* infiltra-se em macrófagos, formando aglomerados em arranjos paralelos. Nestes arranjos, as bactérias permanecem imóveis, são microaerófilos, reproduzem por divisão binária, não produzem toxinas. Fora do organismo humano, o bacilo pode sobreviver por dez dias, sob a temperatura de 4°C. Em secreção nasal, pode sobreviver por até sete dias, sob temperatura em torno de 20°C (DIÓRIO, 2014).

2.3 Fisiopatologia

O desenvolvimento da infecção do indivíduo pela *M. leprae* será determinado pela sua resposta imunológica e pela quantidade de bacilos. A maioria das pessoas elimina o bacilo espontaneamente pela resposta imune bem efetiva. Em contraparte, nos indivíduos que não conseguiram êxito e que continuam expostos, a bactéria se estabilizará em macrófagos e nas células de Schwann (WILDER-SMITH, VAN BRAKEL, 2008).

A penetração dos bacilos nas células de Schwann é ocorre pela proteína glicolídeo fenólico-1 (PGL-1) (BHAT, PRAKASH 2012). A PGL-1 é uma estrutura lipídica que possui resistência à ação de macrófagos e à ação moduladora (MARGARIDO, RIVITTI, 2010). A proteína liga-se a laminina-2, que serve de receptor e que constitui a membrana basal da célula de Swann; destacando o motivo do bacilo pela preferência em nervos periféricos. A ação dessa ligação desencadeia lesão do nervo, desmielinização e condutância axonal (BHAT, PRAKASH, 2012).

Ao selecionar as células de Schwann como seu foco principal, a *M. Leprae* pode se instalar no sistema nervoso periférico (SNP) desencadeando lesões neurológicas, pois adquire vantagens, como (MARGARIDO, RIVITTI, 2010):

- Proteção contra mecanismos de defesa;
- a célula de Schwann é incapaz de destruir patógenos, condicionando o bacilo a se multiplicar livremente;
- a barreira sanguínea do nervo limita a ação de vários medicamentos na célula de Schwann.

2.4 Transmissão

A transmissão do bacilo *M. leprae* ocorre por meio de uma pessoa doente, que não está atuando em seu tratamento, e que pelas vias áreas superiores (mucosa nasal e orofaringe) elimina o bacilo para o meio exterior, a partir de gotículas de saliva (seja pela tosse, fala ou espirro), infectando, assim, pessoas suscetíveis à doença (NUNES, OLIVEIRA, VIEIRA, 2011). Quando tal infecção ocorre, o bacilo percorre o organismo e se instala preferencialmente em nervos periféricos e na pele, podendo se manifestar de maneira sistêmica, comprometendo articulações, testículos, gânglios e olhos (LOPES, RANGEL, 2014). O bacilo *M. leprae*, após sua entrada no organismo irá se localizar na célula de Schwann e na pele (ARAÚJO, 2003).

A manifestação da hanseníase se dá através de lesões de pele, as quais podem possuir diversas características e podem ser intituladas como: 01- manchas pigmentares ou discrômicas (ausência ou diminuição de melanina); 02- placa (lesão com formação de superfície, pode ser individual ou aglomerado); 03- tubérculo (nódulo que evolui deixando cicatriz); 04- infiltração (aumento de espessura e consistência da pele). Essas lesões podem ocorrer em qualquer região do corpo. A hanseníase manifesta-se por lesões nos nervos, que podem ser causadas pela ação do bacilo nesses locais, como também pela reação geral do organismo ao bacilo, manifestando-se por dor e espaçamento dos nervos, perda de sensibilidade e perda de força nos músculos inervados (BRASIL, 2002).

2.5 Classificação da patologia/aspectos clínicos

A classificação estabelecida à Hanseníase é formada em três critérios distintos: 01-classificação de Madri, 02-classificação de Ridley & Jopling e 03-classificação da Organização Mundial da Saúde. A classificação de Madri possui características clínicas e baciloscópicas, dividindo a hanseníase em formas: tuberculoide e virchowiana (polares), as quais são estáveis; forma indeterminada, inicial e transitória e forma dimorfa, instável (PAVÃO, CASEIRO, GAGLIANI 2018).

A classificação de Ridley & Jopling baseia-se em critérios clínicos, imunológicos e histopatológicos. Ela considera-se as formas polares, tuberculoide-tuberculoide e virchowiana-virchowiana e subdivide a dimorfa em dimorfa-tuberculoide, dimorfa-virchowiana e dimorfa-dimorfa (BARRETO, 2014).

No que diz respeito à classificação da Organização Mundial da Saúde, ela é determinada pelo número de lesões cutâneas. Em casos com até cinco lesões cutâneas e/ou um tronco

nervoso acometido, a hanseníase é considerada Paucibacilar (PB). Já em casos com mais de cinco lesões e/ou mais de um tronco nervoso acometido, ela é estabelecida como Multibacilar (MB) (LASTÓRIA, ABREU, 2012).

O paciente é considerado o portador da doença caso ele se enquadre em um dos dois sinais cardinais, designados pelos critérios da OMS. Esses critérios são: um esfregaço cutâneo positivo e a presença de lesões cutâneas anestésicas, com alterações motoras e sensoriais. Outro meio utilizado é a reação de Mitsuda (lepromina), com baixa sensibilidade e especificidade, com pouco valor diagnóstico e, portanto, a PCR em contraparte, tem alta especificidade e sensibilidade, mas um custo muito elevado (AFTAB, NIELSEN, BYGBJERG, 2016).

2.6 Estados reacionais ou reações hansênicas

Reações hansênicas ou estados reacionais dizem respeito a ação do sistema imunológico em processar efeitos inflamatórios agudos, as quais podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento. As reações hansênicas ocorrem frequentemente em hanseníase do tipo multibacilar (BOECHAT, PINHEIRO, 2012).

As reações são determinadas em: Reação tipo 1 ou reação reversa e Reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico. Na primeira, ocorre uma reação de hipersensibilidade tardia, ocasionando lesões nos nervos e pele, lesões destacadas, em que o paciente apresentará edemas e infiltrados. A segunda reação ocorre quando o paciente possui baixa proteção imunológica, ou possui a ausência dessa proteção, o que permite o surgimento de nódulos eritematosos sensíveis, o surgimento de sintomas como febre e mal-estar, além do surgimento de possível artrite e neurite; esses sintomas, é claro, variam em cada paciente, pois será determinado pelo sistema imunológico de cada um deles (SENA, 2014; POLYCARPOU, WALKER, LOCKWOOD, 2013).

Em suma, ter o conhecimento dessas reações, o que leva a sua formação e como elas agem no organismo resulta em um melhor desempenho ao se desenvolver prevenções e tratamentos desses processos inflamatórios, visto que elas causam deformidades e incapacidades nos pacientes, gerando um desconforto não só físico, mas também psicológico (MENDONÇA, *et al*, 2008).

2.7 Diagnóstico

O diagnóstico da doença foi estabelecido pela OMS, podendo ser determinado por um dos seguintes fatores: 01- acometimento de lesões cutâneas com modificação na sensibilidade, isto é, alterações sensoriais e motora (ocorrendo ou não espaçamento do nervo) e/ou 02- se o resultado da baciloscopia for positivo (PAVÃO, CASEIRO, GAGLIANI, 2018).

É de grande importância o diagnóstico laboratorial da hanseníase, já que é por esse meio que podemos distingui-la de outras doenças neurodermatológicas, que apontamos os casos de recidivas e que a classificamos para determinar seu tipo de tratamento (BRASIL, 2010).

2.7.1 Reação de Mitsuda

A intradermoreação de Mitsuda ou Reação de Mitsuda é um meio utilizado para diagnosticar e classificar a forma clínica da doença. Conforme este método, será injetado na derme o antígeno lepromina. Após quatro semanas, se houver aparecimento de pápulas de valor equivalente ou maior que 5 mm, o paciente é determinado como positivo. É preciso ressaltar que em pacientes tuberculóides a resposta é positiva, por eles possuírem uma boa resposta imunocelular, em contraparte, os pacientes virchowianos, por terem uma resposta ineficiente, mostram-se negativos, e os pacientes dimorfos destacam-se por apresentar variáveis de positividade (LASTÓRIA, ABREU, 2012).

2.7.2 Baciloscopia

A baciloscopia é um exame laboratorial utilizado frequentemente, devido sua fácil manipulação, já que ele é pouco invasivo e de baixo custo. Os critérios para a efetuação do exame são: 01- em casos suspeitos de recidiva, 02- em casos de diferenciação com outras doenças dermatológicas, 03- em caso de dúvida na classificação e 04- em casos já confirmados, no intuito de determinar o tipo de tratamento (BRASIL, 2010).

O exame trata-se de uma raspagem intradérmica, no qual se diferencia com a existência ou não de lesões cutâneas no paciente (SANTOS, 2015). Em pacientes com lesões cutâneas visíveis, a raspagem deverá ser feita no lóbulo auricular direito e esquerdo, cotovelo direito e esquerdo e, também, na lesão. Caso não tenha a visualização de lesões cutâneas, a raspagem deverá ser feita apenas no lóbulo auricular direito e esquerdo e no cotovelo direito e esquerdo. O material é colocado em uma lâmina de vidro contendo a indicação dos respectivos locais da

raspagem e tal lâmina será corada pelo método de Ziehl-Neelsen, seguindo para observação no microscópio no intuito de averiguar a existência do bacilo (BRASIL, 2010).

2.7.3 PCR

A PCR opera a partir do DNA que indicam a existência do *M.leprae*. Esta técnica detecta e determina a viabilidade do bacilo em locais específicos. A PCR possui vantagens ao ser comparada a outros exames, pois ela é altamente rápida, específica e sensível na identificação dos bacilos (GOULART, GOULART, 2008).

A PCR terá maior sensibilidade em pacientes Multibacilar, variando seu índice em 87% a 100%, possuindo índice bem menor em paucibacilares, cerca de 30% em sua sensibilidade (REIBEL, CAMBAU, AUBRY, 2015; GOULART, GOULART, 2008).

Pela sua infraestrutura específica e o alto custo, essa técnica fica inviável de se tornar um exame de uso cotidiano (EICHELMANN, *et al*, 2013).

2.7.4 Histopatologia

O exame histopatológico é feito com a utilização de corantes Hematoxilina e Faracofite, que têm a função de detectar os BAAR's e sua função é diferenciar as formas clínicas da hanseníase. As características clínicas distintas determinam a forma clínica da doença, por exemplo, a forma tuberculóide exhibe granulomas tuberculóides com raros ou sem a presença de bacilos, enquanto a forma virchowiana apresenta granulomas histiocitários e alta presença de bacilos (LASTÓRIA, ABREU, 2012).

2.8 Evolução do tratamento

2.8.1 Chaulmoogra

Os óleos chalmúrgicos eram utilizados para doenças dérmicas, especialmente para a hanseníase e têm origem da farmacopeia hindu e chinesa. Seu uso está representado alegoricamente em várias lendas e umas delas seria certa lenda indiana, de mais de 2000 anos, na qual se conta que o Príncipe Rama (de Bernades) e a princesa Piya, que possuíam a doença da hanseníase, foram curados pelos frutos de uma árvore que portava óleos chalmúrgicos em

suas sementes. O óleo é obtido de sementes de frutos das plantas da família *Flacourtiaceae* (ARAÚJO, 2005).

Inicialmente, o óleo de chaulmoogra era administrado via aplicação direta sobre as úlceras. Ao ser utilizado pela comunidade científica, foram elaborados diversos métodos de aprimoramento, desenvolvendo novas formas de utilização e aumentando a capacidade do efeito ativo. Na década de 1850, foi testado o uso interno do produto, em que pacientes tomaram as pílulas produzidas de sementes batidas com massa. Em comparação à aplicação externa, que era limitada no tratamento, na aplicação interna, embora mais efetiva, o medicamento era mal tolerado pelo organismo, causando problemas gástricos, vômitos e diarreia tornando-se difícil sua utilização. No final do século XIX, o óleo causava pânico entre os enfermos, pois começou a ser administrado por injeções, evitando as náuseas pelo uso oral, mas acometendo dores extremamente fortes como reações locais e febre intensa (SANTOS, SOUZA, SIANI, 2008).

2.8.2 Monoterapia

A monoterapia já foi utilizada em diferenciados tipos de tratamento, mas relatos publicados na década de 1940, sobre a experiência de tratamento com a sulfona-mãe (di-amino-difenil-sulfona) apresentam resultados positivos e de baixo valor financeiro. A sulfona ou dapsona (DDS) mostrou-se como um eficiente fármaco para o controle da doença em 1950 (GOULART, *et al*, 2002).

Após a Sulfonas, outros medicamentos mostraram ações anti-hansênicas, tanto antibióticos como quimioterápicos, mas os que se destacaram e são considerados como os primeiros a lidar contra a hanseníase foram a Dapsona, Rifampicina e Clofazimina (OPROMOLLA, 1997).

2.8.2.1 Dapsona

A Di-amino-difenil-sulfona (DDS) possui valor bacteriostático, agindo em competição com o ácido paraminobenzoico na formação do ácido fólico. Pode ser administrado em comprimidos de 100 mg por dia em via oral. É bem distribuído no organismo, tem vida de aproximadamente 28 horas e é excretado pelos rins (MARGARIDO, RIVITTI, 2010; ADERALDO, 2013).

A dapsona é bem tolerada, mas pode gerar efeitos colaterais como qualquer outro medicamento. Pode ocorrer problemas cutâneos, como: dermatite esfoliativa ou eritrodermia;

causar efeitos hemolíticos: febre, metahemoglobinemia, cianose, cefaleia; pode ocasionar também outros efeitos colaterais raros como síndrome da sulfona, insônia e neuropatia motora periférica (BRASIL, 2002).

2.8.2.2 Clofazimina

Sintetizada em 1956, a clofazimina é uma fenazina vermelha ou laranja que inicialmente foi proposta para o tratamento da tuberculose e que mais tarde demonstrou seu valor no tratamento da hanseníase (REIBEL, CAMBAU, AUBRY, 2015).

Por possuir um valor bacteriostático, a clofazimina atua contra a *M. leprae* ligando-se ao DNA da célula (ADERALDO, 2013).

Sua utilização é administrada em capsulas de 50 mg ou 100 mg por dia via oral. Seu tempo de vida é de 70 dias, sendo eliminada pelo suor das glândulas sebáceas e pelas fezes. Seus efeitos colaterais em áreas cutâneas podem causar ressecamento e pigmento anormal. Em pessoas claras, a pele pode ficar com a coloração avermelhada ou um tom acinzentado, já em pessoas de pele escura, pode ocasionar acentuação da cor (MARGARIDO, RIVITTI, 2010).

A clofazimina pode afetar a região gastrointestinal, causando dores abdominais, ocasionadas, por sua vez, pelo acúmulo de cristais de clofaziminas submucosas e linfonodo intestinal, acometendo inflamação da porção terminal do intestino delgado (BRASIL, 2002).

2.8.2.3 Rifampicina

Assim como outros medicamentos, a rifampicina foi utilizada para o tratamento da tuberculose e, apenas em 1970, estudos comprovaram o efeito do medicamento em cepas de *M. leprae*, como também em cepas resistentes à dapsona. Inicialmente, a rifampicina era administrada em 600 mg/dia e por recomendação da OMS passou a ser administrada mensalmente por dois fatores: 01- não houve comprovação que a dose diária era mais eficiente que a dose mensal e controle farmacológico; 02- por ter um custo maior que a dapsona e um efeito mais eficaz no tratamento da hanseníase (REIBEL, CAMBAU, AUBRY, 2015).

Derivado piperazínico da Rifamicina SV é extraída do *Streptomyces mediterranei*. Tem efeito bactericida, que atua inibindo a RNA da polimerase dependente do DNA. Administrada em capsulas de 600 mg por dia e rapidamente absorvida, possui uma vida média de aproximadamente de três horas. Salienta-se que é excretado na urina e maior parte pelo intestino grosso (MARGARIDO, RIVITTI, 2010).

Administrada de maneira intermitente, pode ocorrer síndrome gripal: febre, calafrios, cefaleias, dores ósseas e ocorre a partir da segunda ou quarta dose. Poderá ocorrer também trombocitopenia, hemorragias gengivais e uterinas. Problemas como náuseas, perda de apetite, dor abdominal e diarreias são comuns (BRASIL, 2002).

2.8.3 Resistência Bacilar

No final da década de 1940, com a realização de derivados sulfônicos (promim, diazona e DDS) em questões experimentais, começaram a surgir especulações sobre o bacilo ter obtido resistência medicamentosa a esses fármacos. Por meio da técnica de inoculação do bacilo em coxim plantar de camundongos padronizada por Shepard, demonstrada por meio experimental, a DDS foi o primeiro fármaco a ter essa comprovação de resistência. Em 1976, foram relatados os dois primeiros casos de resistência do bacilo a Rifampicina, que ao mesmo seguimento da DDS, foi utilizado a monoterapia por alguns anos. A clofazimina possui relatos de resistência, mas são raros e incertos (DIÓRIO, 2014).

Com a identificação da resistência primária (em que indivíduos contaminavam já com bacilos resistentes) e secundária (bacilos ganhavam resistência no indivíduo) sobre os principais medicamentos contra a hanseníase, e que eram utilizados em monoterapia, constatou-se um fato alarmante e, por isso, foi elaborado um esquema feito pela OMS em 1981, a Poliquimioterapia (PQT) (BOECHAT, PINHEIRO, 2012).

2.8.4 Poliquimioterapia (PQT) ou Multidrogaoterapia (MDT)

O tratamento atualmente da hanseníase é a poliquimioterapia, no qual utiliza-se um conjunto de medicamentos e que, foi padronizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (NUNES, OLIVEIRA, VIEIRA, 2008). Um grupo de estudo da OMS, em 1981, recomendou o uso da poliquimioterapia, a qual sua base era composta de dapsona, rifampicina e clofazimina. Assim, observou-se que a utilização dos fármacos eliminariam os bacilos e realizariam a cura para a doença. A distribuição da poliquimioterapia é fornecida gratuitamente desde 1995 para os doentes pela hanseníase (SOUCRE, *et al*, 2018).

A PQT (poliquimioterapia) possui o efeito que impede a ação do bacilo tornando-o inviável, ou seja, ele perde a capacidade de infectar outras pessoas e anula atividades incapacitadoras e que causam deformidade no doente. Ao ser diagnosticada e tratada no início, a doença é eliminada eficientemente, garantindo a cura e impedindo qualquer sequela. O

medicamento é administrado pelo esquema padrão forjado pela OMS de acordo com a classificação em que o doente foi estabelecido, Paucibacilar ou Multibacilar. Além disso, poderá ocorrer alteração no medicamento por causa da idade ou alguma intolerância apresentada (BRASIL, 2001).

O tratamento da hanseníase é padronizado e classificado em relação a classificação da OMS e tem ação ambulatorial envolvida:

Paucibacilar - Adultos: O tratamento padrão para essa classificação é feita com uso de Rifampicina (RFM) e Dapsona (DDS). Será feita a dose mensal de RFM de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) e 100 mg DDS com administração supervisionada, mais dose autoadministrada diariamente de 100 mg.

Crianças: O tratamento utiliza Dapsona e Rifampicina. Utilizar uma dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e outra de 300 mg) de RFM e 50 mg de DDS supervisionada mais dose diária de 50 mg autoadministrada.

A duração quanto ao critério de alta será concluída com seis cartelas em até nove meses. Devem ser feitos exames dermatológicos nos doentes quando submeterem a dose supervisionada. Para receberem alta, os doentes devem se submeter a testes neurológicos e definição de grau de incapacidade física

Multibacilar – Adultos: Dose mensal com administração supervisionada de 600 mg de RFM, 100 mg de DDS, 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) de Clofazimina (CFZ). Uma dose diária e autoadministrada de 100 mg de DDS e 50 mg de CFZ.

Crianças: Dose mensal com administração supervisionada de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e outra de 300 mg) de RFM, 50 mg DDS, 150 mg (3 cápsulas de 50 mg) de CFZ. Dozes diárias serão feitas com autoadministração 50 mg de DDS e uma dose de 50 mg CFZ em dias alternados.

Sua duração é de 12 cartelas em até 18 meses e na última dose supervisionada os doentes são submetidos a exames dermatológicos, avaliação neurológica simplificada e o grau de incapacidade física, critérios estes que determinarão a alta do doente por cura. Os doentes Multibacilares que não apresentarem melhoras, possuindo sintomas característicos da doença até o final do tratamento, devem ser encaminhados para uma avaliação rígida em centros de referência para um tratamento mais eficiente (BRASIL, 2016).

No tratamento infantil da hanseníase deve-se levar em maior consideração o peso corporal da criança. Em crianças acima de 50 kg deve ser utilizado o mesmo tratamento para adultos; em crianças com o peso entre 30 a 50 kg será utilizado o tratamento específico, ou seja,

as cartelas infantis e crianças com o peso menor que 30 kg será feita alterações na dose (BRASIL, 2016):

Rifampicina: Dose de 10-20 mg/kg/mês.

Dapsona: Dose de 1-2 mg/kg/mês e 1-2 mg/kg/dia.

Clofazimina: Dose de 5,0 mg/kg/mês e 1,0 mg/kg/dia.

2.8.4.1 Esquema terapêutico substitutivo

O desenvolvimento de novas substâncias e suas combinações devem ser elaborado como meio alternativo em casos de resistência a PQT, como redução do tempo de tratamento e diminuição de efeitos colaterais e recidivas (CRESPO, GONÇALVES, 2014).

A Ofloxacina é uma fluorquinolona que tem uma boa ação bactericida. Seu mecanismo de ação contra a *M. leprae* é definido pela inibição enzimática da DNA-girase que impede a replicação do DNA. Seus principais efeitos colaterais são de origens gastrointestinais e do sistema nervoso central, no qual são raros e ocorrem em pacientes que realizam tratamento descontínuo (LEMOS, 2013).

A Minociclina é pertencente ao grupo das tetraciclina. Tem ação bactericida e age através da inibição da síntese proteica por ligação com os ribossomos do bacilo (LEMOS, 2013). A Minociclina pode ocasionar alterações gastrointestinais, cutâneas, enzimas hepáticas e ureia (KUBOTA, 2012). Não é indicada a utilização desse fármaco em gestantes e crianças menores de oito anos por causar danos no esmalte dentário e anormalidades ósseas fetais (LEMOS, 2013).

Esse modo terapêutico deve ser utilizado quando o paciente demonstra intolerância grave ou contra indicação as drogas padrões da PQT.

Em casos de intolerância a Dapsona, o tratamento sofrerá a seguinte alteração (LYON, GROSSY, 2014):

Paucibacilares: Substituição da Dapsona pela clofazimina, dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada mais dose diária de 50 mg autoadministrada. Duração seis doses.

Multibacilares: Substituição da Dapsona pela Ofloxacina ou Minociclina. Dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada de Ofloxacina ou dose mensal de 100 mg supervisionada de Minociclina mais dose diária autoadministrada de 100 mg. Duração de 12 doses.

Tendo isso em vista, algumas alterações podem ser observadas devido a intolerância a Clofazimina. Assim formam-se as seguintes alterações no tratamento:

Paucibacilares: Não tem utilização de Clofazimina.

Multibacilares: Substituição da Clofazimina pela Ofloxacina ou Minociclina. Dose mensal de 400mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada de Ofloxacina ou dose mensal de 100 mg supervisionada de Minociclina mais dose diária autoadministrada de 100 mg. Duração de 12 doses.

Em casos de intolerância a Rifampicina:

Paucibacilar: Substituição da Rifampicina pela Ofloxacina ou Minociclina. Dose mensal de 400mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada de Ofloxacina ou dose mensal de 100 mg supervisionada de Minociclina mais dose diária autoadministrada de 100 mg. Duração de seis doses.

Multibacilar: Substituição da Rifampicina pela Ofloxacina ou Minociclina. Dose mensal de 400mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada de Ofloxacina ou dose mensal de 100 mg supervisionada de Minociclina mais dose diária autoadministrada de 100 mg. Duração de 24 doses em até 36 meses, realização de exame dermatoneurológico e baciloscópio na 12^o e 24^o dose.

Esquema utilizado em casos de intolerância a Rifampicina e a Dapsona:

Paucibacilares: Utilização de Clofazimina, dose mensal supervisionada de 300 mg e dose diária autoadministrada de 50 mg mais Ofloxacina com dose mensal supervisionada e dose diária autoadministrada de 400 mg ou dose mensal supervisionada e dose diária autoadministrada de 100 mg de Minociclina. Duração seis doses.

Multibacilares: Nos seis primeiros meses devem-se utilizar os três fármacos, ou seja, dose mensal supervisionada de 300 mg e dose diária autoadministrada de 50 mg de Clofazimina mais dose mensal supervisionada e dose diária autoadministrada de 400 mg de Ofloxacina mais dose mensal supervisionada e dose diária autoadministrada de 100 mg de Minociclina.

Nos 18 meses seguintes: dose mensal supervisionada de 300 mg e dose diária autoadministrada de 50 mg de Clofazimina mais Ofloxacina com dose mensal supervisionada e dose diária autoadministrada de 400 mg ou dose mensal supervisionada e dose diária autoadministrada de 100 mg de Minociclina. Duração de 24 doses até 36 meses, realização de exame dermatoneurológico e baciloscópio na 12^o e 24^o dose.

Outras modificações na terapia da hanseníase poderão ocorrer nas seguintes situações (LYON, GROSSY, 2014):

- Manter apenas Rifampicina e Clofazimina em crianças Multibacilares menores de oito anos caso precise remover a Dapsona da terapia.
- Em crianças Paucibacilares e Multibacilares menores de oito anos, em necessidade da remoção da Rifampicina na terapia, ela deve ser substituída pela Ofloxacina com dose de 10 mg/kg/dia, em contraparte, a Minociclina não deve ser incluída na substituição, pois pode acarretar riscos a criança.
- Em gestantes com intolerância a Dapsona, independente da classificação, deve-se usar a Rifampicina e Clofazimina, por causa que a Ofloxacina e Minociclina podem ocasionar riscos ao feto.

2.8.4.2 Esquema terapêutico alternativo ROM

No ano de 1997, foi relatado pela OMS pacientes hansenianos com lesão única, podendo, nesse caso curarem-se espontaneamente. Por esse e vários motivos, os pacientes não sustentavam o tratamento PQT Paucibacilar no tempo estabelecido. Assim, foi realizado um estudo no qual avaliou-se um esquema alternativo para essa caracterização de pacientes hansenianos, a multidroga ROM (Rifampicina, Ofloxacina e Minociclina) e foi comprovado uma eficácia discretamente inferior ao tratamento regular. O esquema ROM foi estabelecido a partir de 1997 e é prescrito para pacientes paucibacilares, com única lesão, sem nervo afetado e baciloscopias dérmico negativo. (DINIZ, CATABRIGA, FILHO, 2010).

A ROM é estabelecida em:

Adultos: 600 mg de Rifampicina, 400 mg de Ofloxacina e 100 mg de Minociclina.

Tempo de tratamento em dose única.

Crianças: 300 mg de Rifampicina, 200 mg de Ofloxacina e 50 mg de Minociclina.

Tempo de tratamento em dose única.

O tratamento não é recomendado em gestantes e crianças menores de cinco anos. Pacientes receberão alta ao final da dose. O tratamento é recomendado para uso em centros de referência.

2.8.5 Tratamento de reações hansênicas

O tratamento das reações hansênicas é ambulatorial e visionado por um médico. O tratamento da reação deve ser relacionado junto a PQT. Deve-se iniciar o tratamento da reação em companhia com a PQT quando for identificada juntamente com o diagnóstico da hanseníase.

Poderá manter a PQT e iniciar o tratamento da reação hansênica quando ela for identificada durante o tratamento da hanseníase. Não é necessário reiniciar o tratamento PQT quando a reação hansênica é identificado pós-alta (BRASIL, 2001).

Para a Reação do tipo 1 será prescrito um corticoide, no caso prednisona, na dose de 1 a 2 mg/kg/dia até a regressão clínica do quadro, a qual, em seguida terá a dose reduzida progressivamente. A prednisona pode ou não ser associada a outras drogas e possui efeitos colaterais como osteoporose, imunossupressão e diabetes. Já o fármaco utilizado para a Reação tipo 2 é a talidomida, que deve ser utilizada na dose de 100 a 400 mg/dia e que também será reduzida após a confirmação de melhoras. A talidomida causa efeitos como neuropatia periférica e está proibido o uso em mulheres em idade fértil por causa de seu efeito teratogênico (ARÁUJO, 2003).

A prednisona é indicada na Reação de tipo 2 quando possuir casos como: comprometimento neural, nefrite, mulheres em idade fértil, eritema nodoso necrotizante, vasculite (BRASIL, 2001).

2.8.6 Recidivas

A recidiva é o desenvolvimento de sinais e atividade da hanseníase após o paciente receber a alta por cura. Motivos que possibilitam a recidiva é um tratamento poliquimioterápico mal efetuado, persistência bacilar (possuir maior índice bacilar no início até a finalização do tratamento), resistência bacilar aos medicamentos, classificação errônea da doença (BONA, *et al*, 2015). No caso de recidiva, o paciente passará por uma nova avaliação e determinará qual classificação lhe foi estabelecida. O paciente vai reiniciar o tratamento PQT baseado na sua classificação Paucibacilar ou Multibacilar e ganhará alta após completar todas as doses estabelecidas de acordo com o que foi determinado (BRASIL, 2002).

2.8.7 Poliquimioterapia Acompanhada (PQT-A)

Apesar de todo diálogo feito para o paciente recém diagnosticado pela hanseníase, como mostrá-lo a importância do comparecimento ao serviço de saúde para efetuar o tratamento mensal ainda podem ocorrer fatores que fazem com que o paciente não compareça para receber o medicamento. Quando ocorrer a falta do paciente a consulta, deve-se descobrir o motivo do não-comparecimento e demonstrar novamente o valor de seguir o ciclo do tratamento. Determinado que o paciente não tem possibilidade de comparecer ao serviço de saúde, ele

receberá vários blisteres para diminuir as visitas na clínica e selecionará uma pessoa para supervisionar o tratamento (uma pessoa de confiança, membro familiar) bem como para incentivar a tomá-lo os medicamentos adequadamente (OMS, 2010).

As desvantagens da PQT-A são o alto índice de não adesão e falta de contato com o profissional da saúde, em contraparte, as vantagens proporcionam melhor acessibilidade ao medicamento e tanto o paciente como o acompanhante ficam informados sobre a doença e seu tratamento (CRESPO, GONCALVES, 2014).

A PQT-A foi determinado pela OMS para auxiliar o tratamento de populações que vivem longe e em locais de difícil acesso, tais como, favelas urbanas e conflitos civis (KAR, GUPTA, 2015). Outros motivos que possibilitam a falta do comparecimento do paciente é a dificuldade de se ausentar do trabalho, falta da compreensão sobre importância de seguir o ciclo do tratamento, relacionamento ruim com o agente da saúde e o estigma (OMS, 2010).

2.8.8 Multidrogaterapia Única (MDT-U)

A Multidrogaterapia Única (MDT-U) é a unificação do tratamento utilizando a Poliquimioterapia Multibacilar em apenas seis doses para o tratamento de pacientes afetados tanto pela hanseníase Paucibacilar quanto Multibacilar. O medicamento seria disponibilizado em Unidades Básicas de Saúde ou em serviços especializados, com cartelas contendo os três principais medicamentos, ou seja, Dapsona, Rifampicina e Clofazimina em doses mensais e supervisionadas mais Dapsona e Clofazimina para doses autoadministradas utilizadas por 28 dias. O tratamento terá a mesma dosagem estabelecida para pacientes adultos, crianças e crianças abaixo do peso de 30 kg (BRASIL, 2018).

Proposto pela assessoria técnica da OMS, a unificação da PQT, em 2002, teve como o intuito de simplificar e reduzir o tratamento da hanseníase e como evitar erros de classificação da doença (CRESPO, GONÇALVES, 2014). A técnica de unificação pode possibilitar um avanço, mas existem questionamentos sobre a MDT-U, como a eficiência em pacientes multibacilares e reações adversas dos pacientes paucibacilares a esses medicamentos. Em 2007, foi iniciado pelo U-MDT/CT-BR (Uniform Multidrug Therapy Clinical Trial Brazil) um estudo independente para verificar a eficácia do tratamento durante os seis meses (GONÇALVES, *et al*, 2012).

Em 2010, o Comitê Técnico da ILEP (International Federation of Anti-Leprosy Associations) determinou que seria necessário maior tempo de estudo envolvendo a MTD-U,

pois os fundamentos realizados não foram o bastante para determinar mudanças no tratamento regular da hanseníase (PONTES, 2015).

3 METODOLOGIA

3.1 Revisão bibliográfica

Este trabalho é caracterizado por uma revisão integrativa de literatura permitindo a análise de estudos experimentais e não experimentais para a compreensão completa do fenômeno analisado. Nesta pesquisa é empregada um estudo exploratório com coleta de dados realizada a partir de fontes acessórias de livros, artigos científicos e jornais eletrônicos, fornecendo a base teórica para as respostas propostas no objetivo.

Para o levantamento da literatura as buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Instituto de tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz), Instituto Oswaldo cruz (IOC), Google Acadêmico e World Health Organization (WHO). Também serão utilizados os dados disponíveis na plataforma DATASUS do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN).

Foram utilizados, para busca das literaturas, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: Hanseníase, Lepra, Leprosy, *Mycobacterium leprae* e Poliquimioterapia.

Os critérios de inclusão definidos para seleção dos artigos foram: literaturas publicadas em língua portuguesa e inglesa que retratassem a temática referente à Hanseníase, suas questões biológicas, impacto social e o desenvolvimento e evolução do tratamento. Foram selecionados artigos publicados entre toda a linha de desenvolvimento e evoluções do tratamento da Hanseníase. A coleta de dados seguiu a seguinte premissa: busca ou amostragem na literatura, leitura exploratória de todo o material selecionado, leitura seletiva e registro de informações extraídas das fontes em instrumento específico (autores, ano, período, método, resultados e conclusões).

A análise dos dados é apresentada textualmente, discriminando-se as informações técnicas relacionadas à doença no referencial teórico e as possibilidades preventivas nos resultados, sempre com conteúdo elaborado baseando-se em pesquisa bibliográfica.

3.2 Pesquisa epidemiológica

3.2.1 Caracterização da Pesquisa

O estudo tem como característica determinar os índices de casos novos e prevalência da hanseníase, mostrando como o Brasil e Minas Gerais têm lidado com a doença através dos anos.

3.2.2 Tipo de Pesquisa

Esta pesquisa trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo e quantitativo e que utilizará os dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). O estudo é quantitativo por buscar características quantitativas da população como um todo ou separadamente e em situações específicas. É considerado como retrospectivo por ter coleta de resultado de pesquisas de fatos e fenômenos que já ocorreram.

3.2.3 Técnicas e Coleta de Dados

Os dados serão coletados a partir do campo selecionado “Epidemiológicas e Morbidade” no TABNET (Sistema de Informações de Saúde) e, em seguida, no campo “Casos de Hanseníase (SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação)” no site do DATASUS (Departamento De Informática Do Sistema Único de Saúde).

Para a construção da pesquisa, foram selecionadas as seguintes variáveis: casos novos geral e por região no Brasil, casos novos em crianças menores de 15 anos e taxa de prevalência.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Evolução do tratamento

Em tempos antigos, a hanseníase era considerada uma patologia que não poderia ser manipulada, sendo apontada como totalmente incurável. Em relação ao tratamento antihansênico, várias tentativas foram realizadas em busca de um fármaco com um desempenho capaz de eliminar o bacilo (JUNQUEIRA, OLIVEIRA, 2002).

As primeiras evidências dessas tentativas foram encontradas na Índia e no Egito do século VII a.C, as quais descreviam a doença como uma punição divina pelos pecados praticados pelo doente. Assim, sendo a hanseníase uma doença de nível divino, o tratamento naquela época baseava-se em sacrifícios, queima de objetos pessoais e contato direto com algo que seria puro (CUNHA, 2002).

Ao passar das épocas, mais e mais meios para tratar a hanseníase foram elaborados, alguns ainda baseados na religiosidade. Na Idade Média, foram utilizados pomadas e banhos em sangue de cavalo (considerando-se tal sangue como fator de força e saúde). No século XVII, na Europa, com o aumento do interesse pela hanseníase, foram construídos os chamados leprosários, isto é, hospitais e casa para os hansenianos, que ficavam aos cuidados dos religiosos, os quais possuíam a missão religiosa de tratar esses doentes (CUNHA, 2002).

Para amenizar sinais e sintomas, eram utilizados unguentos, pomadas e cataplasmas nos nódulos e ulcerações, além de banhos com ervas medicinais. Na Espanha, foi registrado o uso de sangrias, banhos quentes e ingestão de carne de cobra. No Brasil, desde a colonização até o início do século XIX, as tentativas de cura eram a partir de plantas medicinais, medicina indígena, sangria, banhos em águas termais ou banhos em lamas, tratamento de choque (CUNHA, 2002).

Antigamente, a hanseníase era confundida com outras doenças, especialmente com as que possuíam como características a deformação da pele e, assim, na procura de um tratamento, utilizaram meios ineficazes ou até mesmo prejudiciais para o enfermo (CUNHA, 2002).

O tratamento da hanseníase por séculos era feito pela ingestão de Chaulmoogra, conhecido por óleo de Hydnocarpus, o qual acometia efeitos indesejados no paciente. Quando ingerido causava náuseas e quando injetado era muito doloroso. O químico alemão Gerhard Damack desenvolveu a Dapsona, em 1908, que apresentou um resultado insatisfatório por causa da sua toxicidade. Em 1940, Robert Cochrane descobriu que uma dose menor do medicamento era suficiente para o tratamento, mas não erradicava a doença. Em 1982, a OMS estabeleceu a

poliquimioterapia (PQT) como melhor forma de tratamento, a qual o Brasil adotou para sua utilização. O tratamento é atualmente baseado no diagnóstico da doença, como número de lesões, incapacidade físicas e pela classificação operacional (MOREIRA, 2010).

Com a utilização dos medicamentos monoterápicos no início do tratamento da Hanseníase, a *M. leprae* espalhava-se e desenvolvia mutações que conferia resistência a esses medicamentos, facilitando a propagação da doença além da dificuldade em combatê-la. Dessa forma, conclui-se que a poliquimioterapia deve ser seguida fielmente, pois o desinteresse do paciente com o tratamento pode ocasionar recidivas e resistência do bacilo ao fármaco.

A terapia substitutiva auxilia ao combate da doença, mas por causa da intolerância do paciente à Rifampicina, fármaco com ação bactericida, dobra-se praticamente o tempo do tratamento, dificultando a terapia e aumentando a possibilidade de indiferença do paciente. A multidrogaterapia unificada (MDT-U) diminui o tempo de tratamento da hanseníase em pacientes multibacilares e evita que o paciente tenha que ser medicado por maior tempo, diminuindo as chances de efeitos colaterais. Assim, é possível ter maior controle e comprometimento do paciente com tratamento, contudo, com a utilização de um fármaco a mais no tratamento em pacientes paucibacilares, podem ser acometidos efeitos colaterais e a possibilidade desse fármaco ser usado desnecessariamente.

4.2 Características epidemiológicas

4.2.1 Brasil

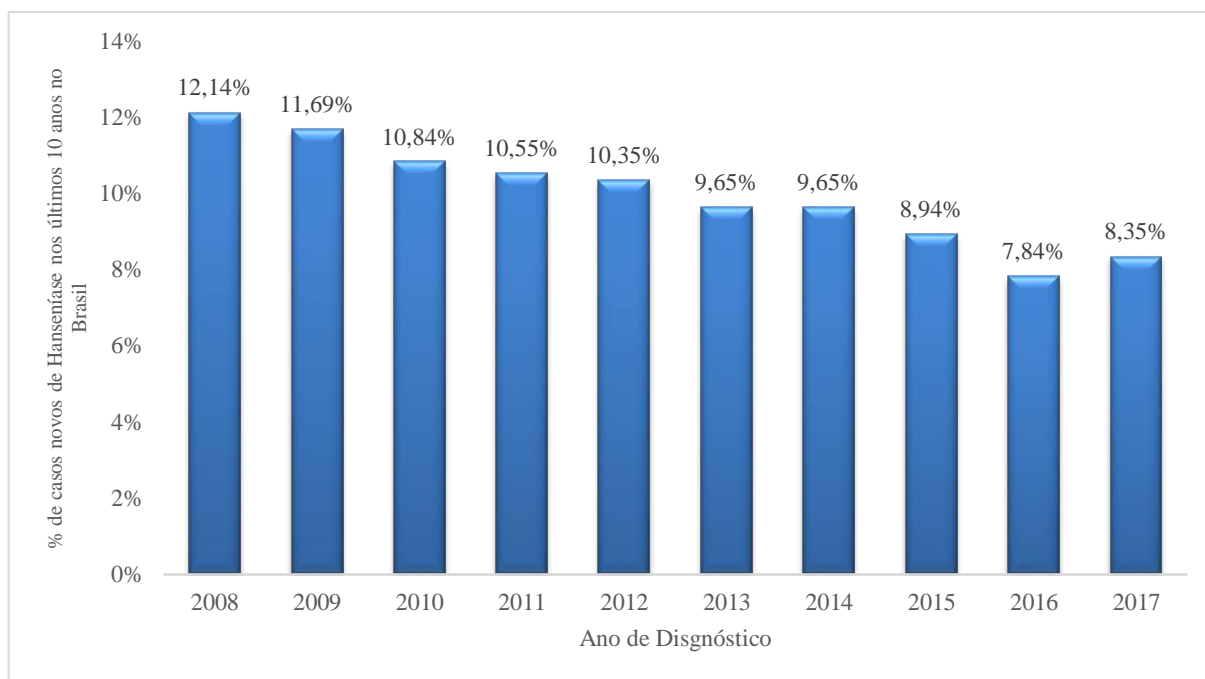
Ao analisar os dados referentes ao número de casos novos de hanseníase no Brasil (Datusus, 2019), foi possível observar que no período de 2008 a 2017 houve uma tendência de diminuição, mas foi observado que de 2013 a 2014 teve uma estabilização no número de casos novos e de 2016 a 2017 houve um aumento de 0,51% de casos novos (Gráfico 1).

Pode-se observar, ainda, que o ano de 2008 tem o maior índice de casos novos, obtendo 12,14% e que o ano de 2016 foi determinado como o menor índice de casos novos de hanseníase no Brasil, com 7,84% do valor total, em comparação a baixa de casos novos. Entre os anos 2011 a 2012 conseguiu-se observar menor índice, com apenas 0,2% (652 casos) e o maior índice de queda de casos novos foi entre os anos de 2015 a 2016 com 1,1% (3.543 casos) (Gráfico 1).

Em 2016, a OMS (2017) notificou 25.218 casos novos no Brasil, perfazendo uma taxa de detecção de 12,2/100 mil habitantes, fazendo o país ocupar um parâmetro que o classifica

como de alta carga para a doença, destacando-o como o segundo país com o maior número de casos novos registrado no mundo (BRASIL, 2018).

Gráfico 1 - Casos novos de Hanseníase segundo ano diagnóstico - 2008/2017 - Brasil

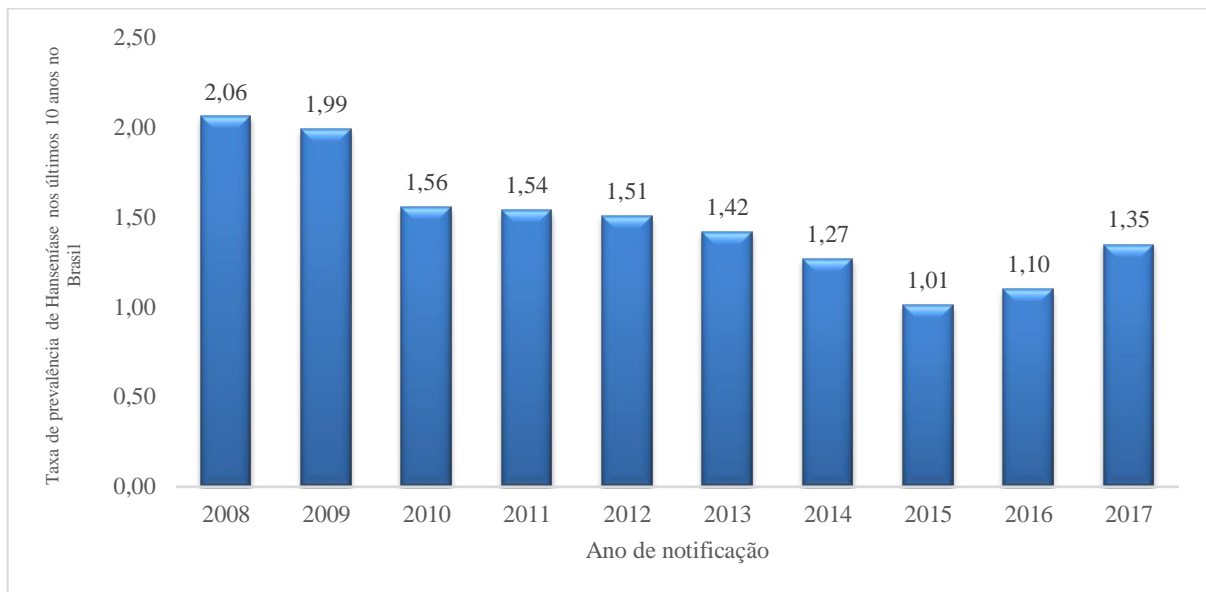


Fonte: DATASUS, 2019.

A taxa de prevalência define os casos existentes de hanseníase em cada ano e avalia o período de 2008 a 2017. O maior pico da taxa de prevalência foi em 2008, com 2,06. A partir desse ano até 2015 mantém-se a baixa da prevalência. Nota-se que os dois anos com maior queda da taxa de prevalência foram 2010 (1,56) em relação ao ano de 2009 (1,99) com a diferença de 0,43 e 2015 (1,01) com a diferença de 0,26 em relação ao ano de 2014 (1,27) (Gráfico 2).

Em comparação ao resto do mundo, o Brasil é o único país que não chegou à meta de prevalência em caso de hanseníase inferior a 1/10 mil habitantes em 2016, ocupando o primeiro lugar em prevalência (SOUZA, LUNA, MAGALHAES, 2019).

Gráfico 2 - Taxa de prevalência de Hanseníase - 2008/2017 - Brasil



Fonte: DATASUS, 2019.

Os dados de prevalência no Brasil, no ano 2017, indicaram o índice de 1,35 por 10.000 habitantes. Em comparação aos dados estabelecidos pela OMS, no qual se estabelece a manutenção de valor do índice igual ou menor a 1 para cada 10.000 habitantes, determinou-se que o Brasil está em uma situação de vulnerabilidade (RUELA, SIMÕES, 2018).

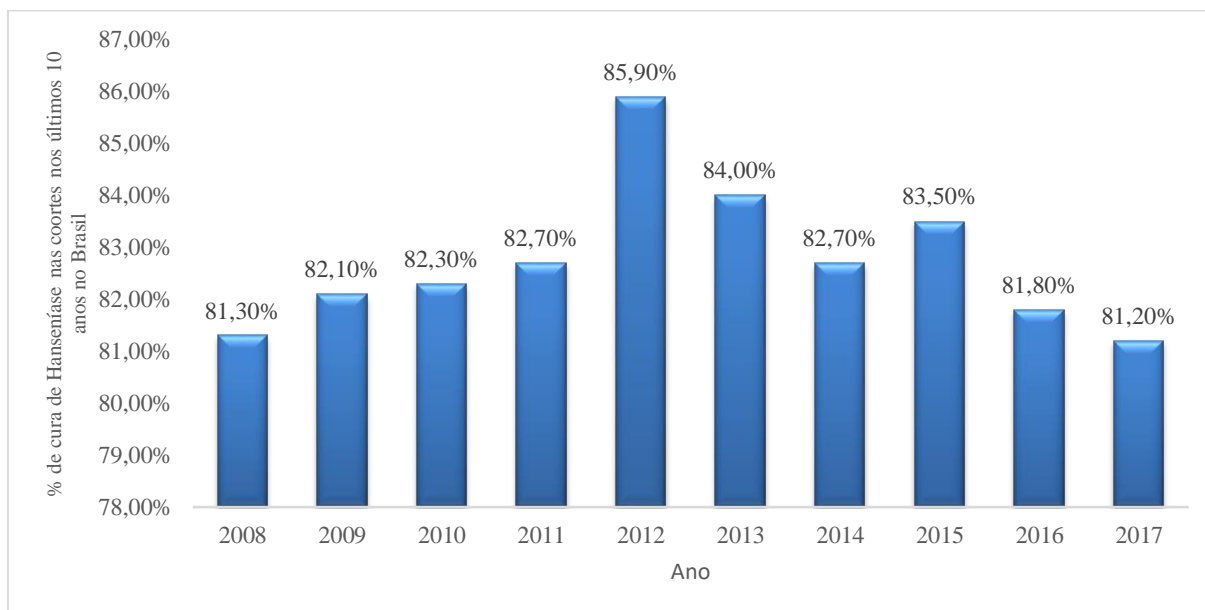
Comparando com os dados da OMS, nos anos no qual o estudo é feito, o Brasil nunca conseguiu atingir essa meta, mas ficou próximo de conseguir no ano de 2015, com uma taxa de 1,01.

O ano de 2015 teve a menor taxa em comparação aos outros anos da pesquisa com 1,01, mas, no ano de 2016 (1,10), essa taxa aumentou 0,09 e, em seguida, houve um aumento de 0,25 ao ano de 2017 (1,35), como demonstrado no Gráfico 2.

De acordo com o Gráfico 3, a porcentagem de cura nas coortes teve seu aumento no ano de 2008 até o ano 2012 e em seguida, decaiu por dois anos seguidos. Em 2015, a porcentagem de cura teve seu aumento, mas novamente decaiu nos dois últimos anos da pesquisa.

Foi determinado que o ano de 2017 apresentou o menor índice de cura entre os anos analisados e que o ano de 2012 possuiu o maior índice de porcentagem de cura nas coortes, com 85,9 %, seguido pelo ano de 2013, com 84 %. Em relação a esses dois anos, encontra-se maior baixa de cura com 1,9 %. Em comparação ao ano de 2011 a 2012, foi estabelecida a maior taxa de aumento de cura, com 3,2 % (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Porcentagem de cura de Hanseníase nas coortes - 2008/2017 - Brasil



Fonte: DATASUS, 2019.

Analisando os casos novos de hanseníase diagnosticados em crianças menores de 15 anos a quantidade de casos começa a diminuir a partir de 2008 (12,66% dos casos) e essa queda se mantém até o ano de 2012. Salienta-se que foi possível observar um aumento nessas notificações no ano seguinte (Gráfico 4).

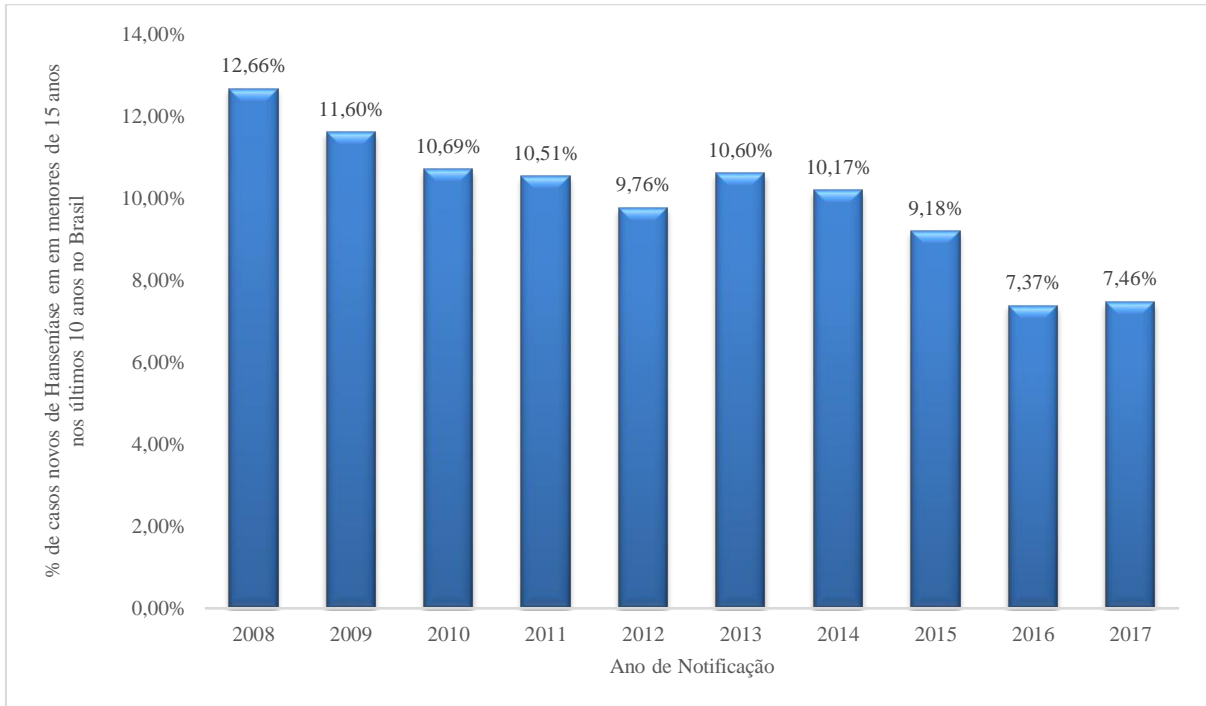
A realização de pesquisas de detecção de hanseníase em crianças menores de 15 anos é muito importante, pois é um dos padrões mais utilizados para avaliar o controle da doença. Por ser mais comum em adultos e ter um período de incubação longo, a exposição da hanseníase em crianças evidencia exposição ao bacilo precocemente e uma área de endemicidade alarmante (CAMPOS, BATISTA, GUERREIRO, 2018).

Comparado a 2012, o ano de 2013 (10,60% dos casos) teve um aumento de 0.84% de casos novos e, a partir desse ano, o número de casos abaixou até 2016, ano em que se teve o menor índice de casos novos detectados em menores de 15 anos, ou seja, apenas 7,37% dos casos. Posteriormente, foi perceptível o aumento desse número em 2017 para 7.46% (Gráfico 4).

Quanto menor for a idade da criança, maior as chances de transmissão para ela. Tendo isso em vista, um dos fatores que facilitam a transmissão em menores de 15 anos é a transmissão familiar. As chances de desenvolver a hanseníase são de 5 a 10 vezes maiores em pessoas que convivem ou conviveram com portadores da doença antes destas iniciarem o devido tratamento (TEIXEIRA, *et al*, 2017).

Correlacionando o Gráfico 4 com o Gráfico 1, em todos os anos nos quais foram feitos a pesquisa, os casos novos detectados em crianças menores de 15 anos possuem a proporção de 7,15 % nos casos novos geral no Brasil.

Gráfico 4 - Casos novos de Hanseníase em menores de 15 anos - 2008/2017 - Brasil

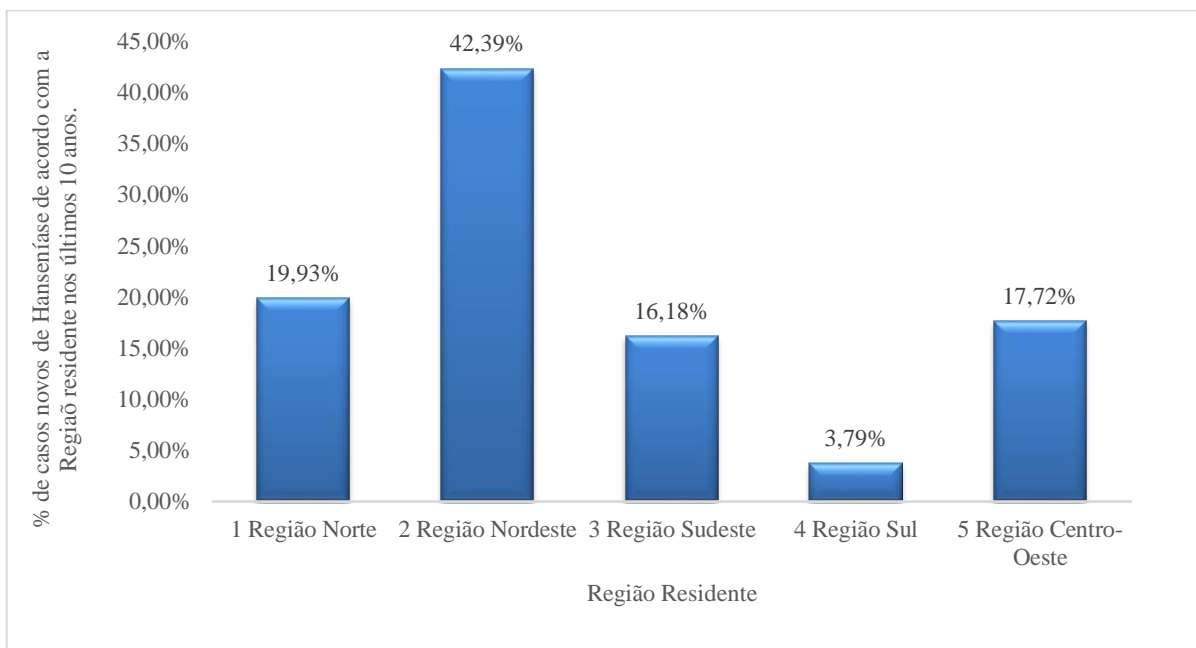


Fonte: DATASUS, 2019.

O Gráfico 5 mostra os casos novos de acordo com a Região Residente do paciente durante os anos de 2008 a 2017. Em todo esse tempo, a região nordeste obteve o maior índice, com 42,39% (136.299 casos), seguida pela região norte, com 19,93% (64.094 casos). A região que obteve o menor índice foi o Sul, com 3,79% (12.177) dos casos detectados.

A desigualdade socioeconômica entre as regiões do Brasil e também em grupos populacionais em uma mesma região (estado ou cidade) é um dos principais fatores de ocorrência da hanseníase, pois regiões mais pobres apresentam-se mais endêmicas. Essa desigualdade afeta esses grupos ou regiões com carência de alimentação, baixa renda, educação, saneamento reduzido e interferência aos serviços de saúde. As regiões Sudeste e Sul são as mais desenvolvidas entre as regiões, por isso suas taxas, quando comparadas as demais regiões, são menores (RIBEIRO, SILVA, OLIVEIRA, 2018).

Gráfico 5 - Casos novos de Hanseníase segundo Região Residente - 2008/2017 - Brasil



Fonte: DATASUS, 2019.

4.2.2 Minas Gerais

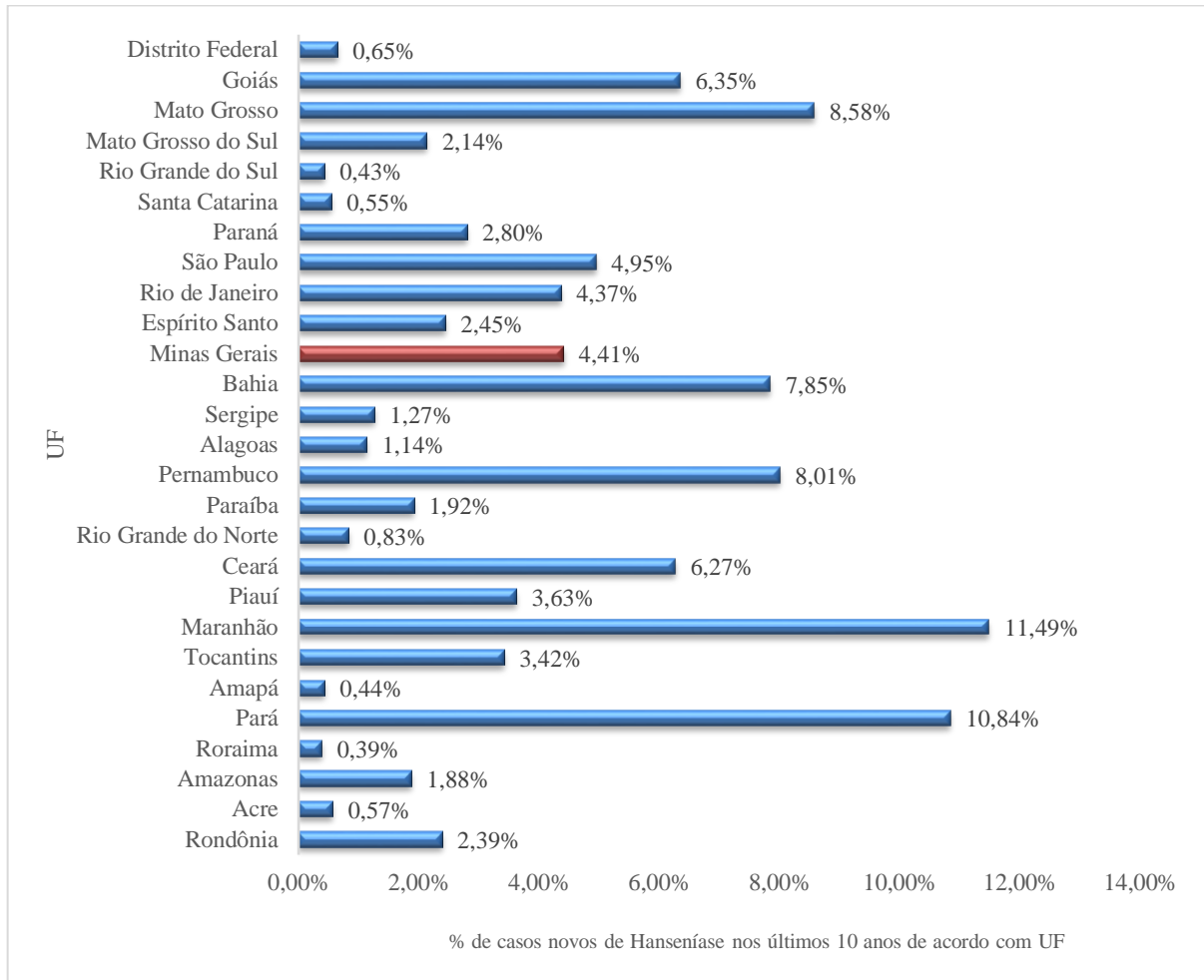
O estado de Minas Gerais já ocupou o primeiro lugar em número de casos entre os estados brasileiros no ano de 1991, com 34.944 doentes e coeficiente de prevalência de 22,2 casos/10 mil habitantes (FARIA, CALÁBRIA, 2017).

Atualmente, Minas Gerais obtém 4,41% dos casos novos detectados nos últimos 10 anos e foi colocado em nono lugar em comparação aos outros estados com 14.186 casos, ficando abaixo de estados como Maranhão (11,49%), Pará (10,84%) e Mato Grosso (8,58%) (Gráfico 6).

O Ministério da Saúde, no ano de 2011, determinou as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste com um alto coeficiente de detecção e um coeficiente de prevalência médio, enquanto que nas regiões Sul e Sudeste seus índices foram médios em coeficiente de detecção e baixos em coeficiente de prevalência (JÚNIOR, VIEIRA, CALDEIRA, 2012).

Deve-se destacar a importância do diagnóstico precoce e exato, uma vez que um diagnóstico tardio e errôneo pode possibilitar o aumento da cadeia de transmissão da hanseníase e os danos neurológicos que ela comete. Em uma possível área epidemiológica, é de grande valor a descentralização das ações de controle da hanseníase e a capacitação de profissionais em efetuar diagnósticos apropriados para reduzir esse cenário epidemiológico (SILVA, *et al*, 2017).

Gráfico 6 - Casos novos de Hanseníase segundo Unidade de Federação Residente - 2008/2017
- Brasil

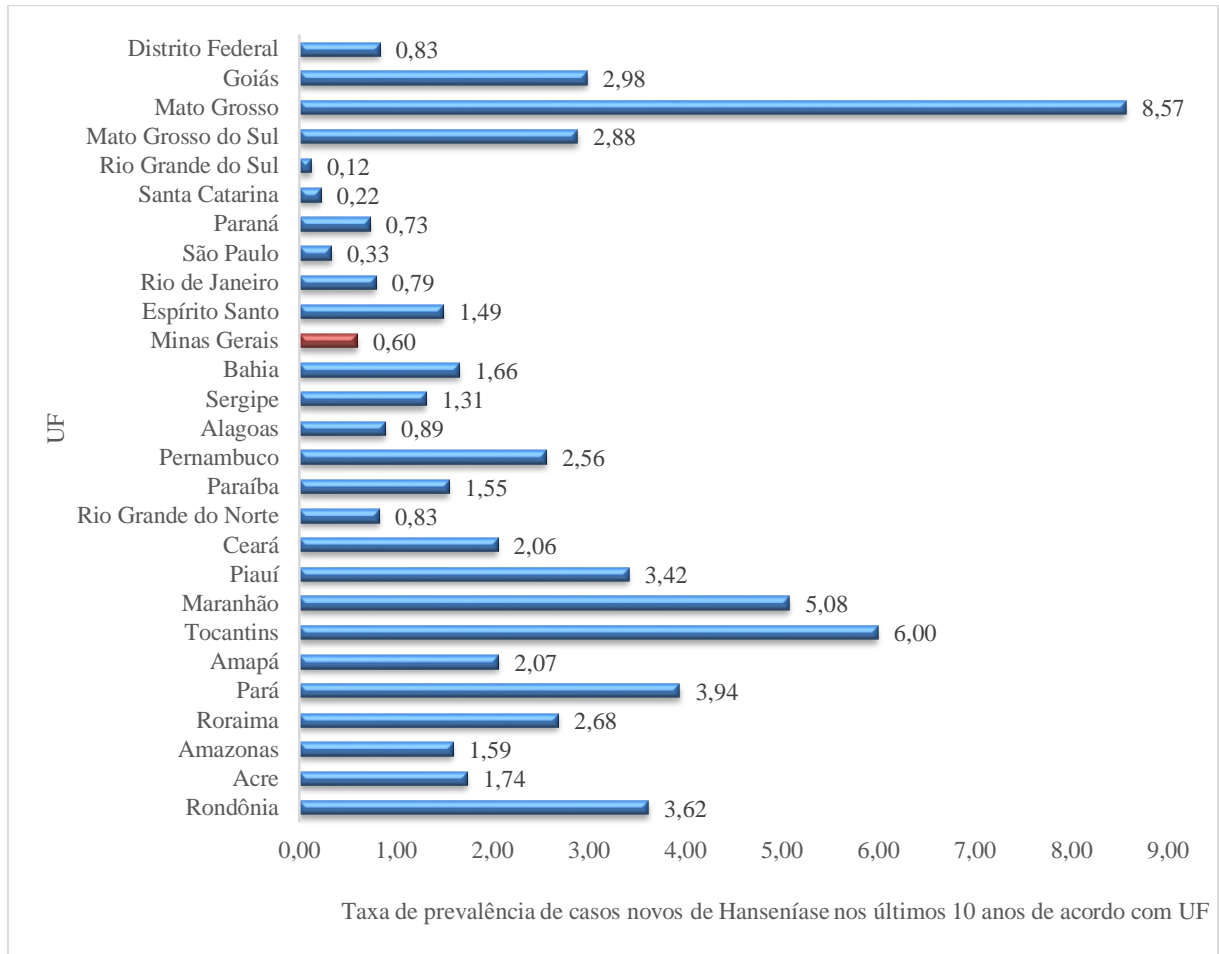


Fonte: DATASUS, 2019.

A partir dos dados analisados, a taxa de prevalência da hanseníase em Minas Gerais é uma das menores juntamente com o Rio Grande do Sul (0,12), Santa Catarina (0,22) e São Paulo (0,33), possuindo, apenas, 0,60 de taxa de prevalência. Em comparação de menores taxas, Minas Gerais fica em quarto lugar (Gráfico 7).

Relatos da literatura falam que uma área hiperendêmica onde há casos de jovens doentes e que não possuem serviço de saúde estruturado. Nesses locais, a prevalência pode chegar a ser maior que a incidência em uma magnitude de até 30 vezes a mais. Levando em consideração o período de incubação, manifestação clínica e cronicidade da hanseníase, a prevalência oculta pode se sobressair sobre a incidência (MONTEIRO, *et al*, 2018).

Gráfico 7 - Taxa de Prevalência de Hanseníase segundo Unidade de Federação Residente - 2008/2017 - Brasil

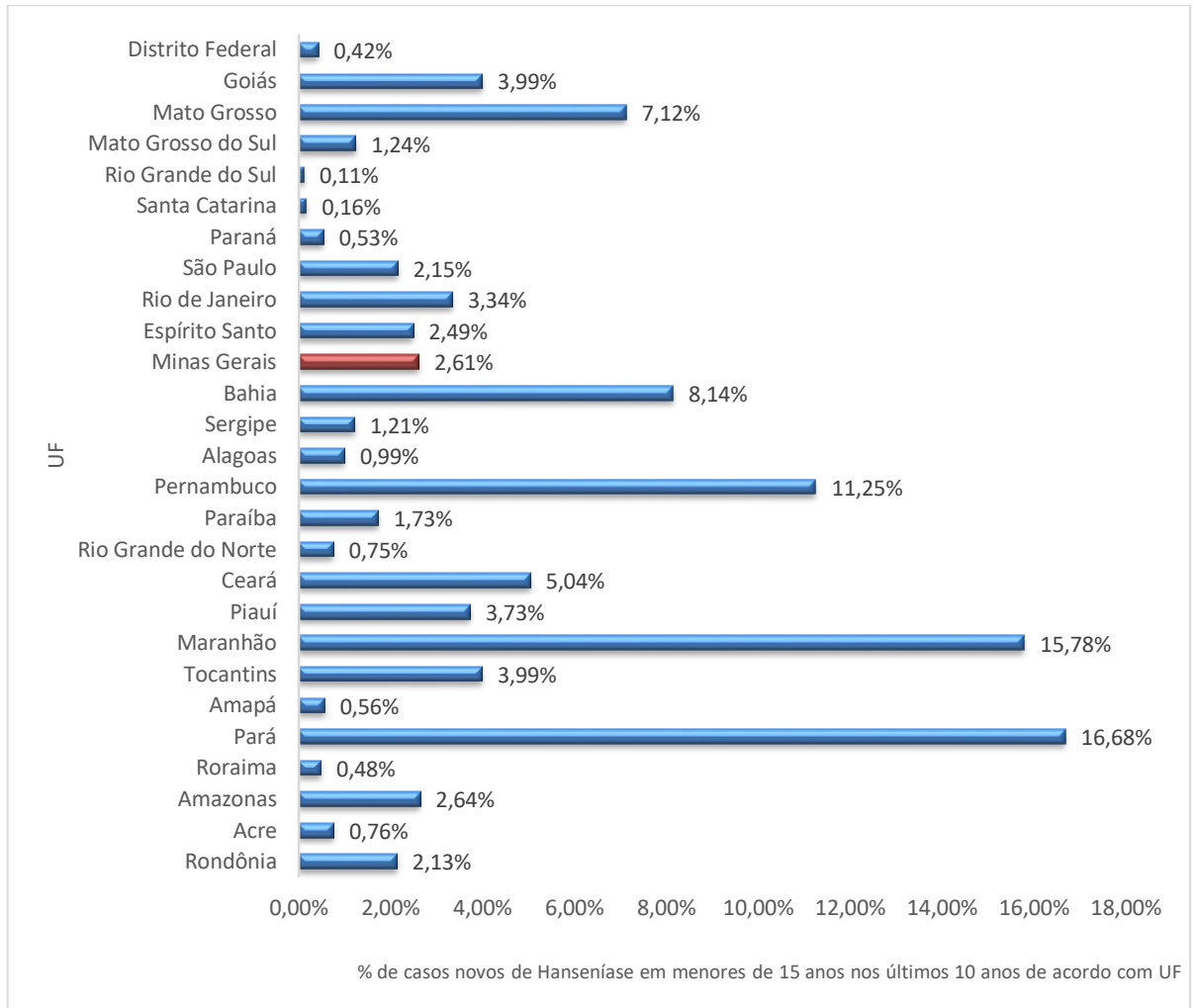


Fonte: DATASUS, 2019.

Como demonstrado no Gráfico 8, Minas Gerais possui 2,61% de casos novos em menores de 15 anos durante os anos de pesquisa. Minas Gerais está posicionado em décimo segundo lugar quando comparada a outros estados e possui uma taxa de 4,23% em comparação em casos gerais de hanseníase do estado.

Comparando Minas Gerais ao restante dos estados que compõem a região Sudeste, no ano de 2011, os coeficientes de prevalência foram de uma taxa de 0,55/10 mil habitantes, fazendo o estado de Minas Gerais ocupar a segunda posição em relação à meta de eliminação da hanseníase (JÚNIOR, VIEIRA, CALDEIRA, 2012).

Gráfico 8 - Porcentagem de casos novos de Hanseníase em menores de 15 anos segundo Unidade de Região Residente - 2008/2017 - Brasil



Fonte: DATASUS, 2019.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tendência dos casos de hanseníase quanto a taxa de prevalência no Brasil é diminuir, demonstrando, assim, a importância do diagnóstico e a eficácia da poliquimioterapia, que mesmo sendo um tratamento longo ainda possui métodos alternativos que ajudam a diminuir esses índices.

As taxas de cura das *coortes* demonstram bons resultados, ressaltando a importância do tratamento bem efetuado. A desigualdade socioeconômica possui sua importância da epidemiologia da hanseníase, pois constatou-se que regiões mais carentes têm maiores índice de casos de hanseníase.

O estado de Minas Gerais apesar de apresentar uma porcentagem elevada de casos novos de hanseníase, possui uma taxa de prevalência baixa, comprovando que o tratamento é fundamental no combate e cura dessa doença.

REFERÊNCIAS

- ADERALDO, L. C. Reações Em Pacientes Com Hanseníase Submetidos a Multidrogaterapia Uniforme (U-MDT) e Multidrogaterapia Regular (R-MDT) em Centros De Referência De Fortaleza e Manaus, 2007 a 2012. 2013. 83f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Do Ceará Faculdade de Medicina, Departamento de Saúde Comunitária Mestrado em Saúde Pública. 2013.
- AFTAB, H.; NIELSEN, S. D.; BYGBJERG, I. C. **Leprosy in Denmark 1980–2010: a review of 15 cases.** 2016. Disponível em: <<https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-015-1768-6>>. Acesso em: 12 mar. 2019.
- ARAÚJO R. M. S.; et al. Análise do perfil epidemiológico da hanseníase. **Revista de enfermagem UFPE online.** Recife, v.11, n.9, p. 3632-3641. Set, 2017. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/download/234513/27722>>. Acesso em: 7 mar. 2019.
- ARAÚJO, M. G. 1925 - 2005 Evolução e estado atual da quimioterapia da hanseníase. **An. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 80, n. 2, p. 199-202, Abr. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v80n2/a14v80n02.pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2019.
- ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v.36, n.3, p.373-382, mai-jun, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n3/16339.pdf>>. Acesso em: 9 mar. 2019.
- BARRETO, J. A. Diagnóstico laboratorial da Hanseníase: indicações e limitações. In: ALVES, E. D.; FERREIRA, I. N.; FERREIRA, T. L.; **Hanseníase: avanços e desafios.** Brasília. NESPROM; 2014. cap. 7, p. 131 - 140.
- BHAT, R. M; PRAKASH, C. “Leprosy: An Overview of Pathophysiology” **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases.** p 1-6, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2012/181089>>. Acesso em: 9 mar. 2019.
- BOECHAT, N.; PINHEIRO, L. C. S. A Hanseníase e a sua Quimioterapia. 2012. **Revista Virtual de Química,** v.4, n. 3, 247-256, Maio-Junho, 2012. Disponível em: <<http://rvq.sbq.org.br/imagebank/pdf/v4n3a05.pdf> >. Acesso em: 4 abr. 2019
- BONA, S. H.; et al. Recidivas de hanseníase em Centros de Referência de Teresina, Piauí, 2001-2008. **Epidemiol. Serv. Saúde.** Brasília. v.24, n.4, p. 731-738, dez. 2015. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/ress/v24n4/2237-9622-ress-24-04-00731.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2019.
- BRASIL. Ministério Da Saúde. Relatório Conitec nº 399: **Clofazimina para hanseníase Paucibacilar.** 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio_EsquemaMultidrogaterapiaUnicaparaHanseniasse.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2019.
- BRASIL. **Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde.** Brasília, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. 2002. Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_controle_hanseníase_cab10.pdf>. Acesso em: 9 mar. 2019.

BRASIL. **Controle da hanseníase na atenção básica:** guia prático para profissionais da equipe de saúde da família. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hanseníase_atencao.pdf>. Acesso em: 4 abr. 2019

BRASIL **Guia de procedimentos técnicos:** baciloscopia em hanseníase. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_procedimentos_tecnicos_corticosteroides_hanseníase.pdf>. Acesso em: 7 abr. 2019

BRASIL. Caracterização da situação epidemiológica da hanseníase e diferenças por sexo, Brasil, 2012-2016. **Boletim Epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. V. 49, n.4. 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseníase-publicacao.pdf>>. Acesso em: 08 mai. 2019.

BRASIL. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública:** manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/diretrizes_para_.eliminacao_hanseníase_-_manual_-_3fev16_isbn_nucom_final_2.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2019.

CAMPOS, M. R. M.; BATISTA, A. V. A.; GUERREIRO, J. V. Perfil Clínico-Epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase na Paraíba e no Brasil, 2008-2012. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v.22, n.1, p.79-86, 2018. Disponível em: <<http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881615/perfil-clinico-epidemiologico-dos-pacientes.pdf>>. Acesso em: 08 mai. 2019.

CARNEIRO, D. F.; et al. Itinerários terapêuticos em busca do diagnóstico e tratamento da hanseníase. **Revista Baiana de Enfermagem**. v.31, n.2, p.17541. 2017. Disponível em: <<https://portalseer.ufba.br/index.php/enfermagem/article/view/17541/14581>>. Acesso em: 7 mar. 2019.

CRESPO, M. J.; GONÇALVES, A. Avaliação das possibilidades de controle da hanseníase a partir da poliquimioterapia. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. v.32, n.1, p. 80–88. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0870-90252014000100011&lng=pt&nrm=i.p>. Acesso em: 11 abr. 2019.

CUNHA, A. Z. S. Hanseníase: aspectos da evolução do diagnóstico, tratamento e controle. **Ciênc. saúde coletiva**, São Paulo, v.7, n.2, p.235-242, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v7n2/10243.pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2019.

DINIZ, L. M. CATABRIGA, M. D. S.; FILHO, J. B. S.; Avaliação de hansenianos tratados com esquema alternativo dose única ROM (rifampicina, ofloxacina e minociclina), após sete a nove anos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 43, n. 6, p. 695-699, Dec. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v43n6/19.pdf>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

DIÓRIO, S. M. Aspectos microbiológicos e moleculares do *Mycobacterium leprae*. In: ALVES, E. D.; FERREIRA, I. N.; FERREIRA, T. L.; **Hanseníase: avanços e desafios**. Brasília: NESPROM; 2014. cap. 4, p. 67- 79.

EICHELMANN, K.; et al. Leprosy. An Update: Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis, and Treatment. **Actas Dermo-Sifiligráficas** (English Edition), v.104, n.7, 554–563. Set.2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1578219013001431>>. Acesso em: 9 abr. 2019

FARIA, L.; CALÁBRIA, L. K. Aspectos históricos e epidemiológicos da hanseníase em Minas Gerais. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v.6, n.3, p.406-424, 2017. Disponível em: < <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/8394>>. Acesso em: 15 mai. 2019.

FERREIRA, I. P. S. **Estudo do perfil e da satisfação com o tratamento dos pacientes do ensaio clínico “Estudo independente para determinar efetividade do esquema uniforme de multidrogaterapia de seis doses (U-MDT) em pacientes de hanseníase (U-MDT/CTBR)”**. 2013. 87f. Dissertação (mestrado) – Universidade de Brasília. Faculdade de Medicina. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2013.

FERREIRA, N. A.; et al. **Hanseníase: Adesão ao tratamento medicamentoso**. Centro Universitário Católica de Quixadá. 2016. Disponível em: <<http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/1240/1007>>. Acesso em: 7 mar. 2019.

GONÇALVES, H. S.; et al. Brazilian clinical trial of uniform multidrug therapy for leprosy patients: the correlation between clinical disease types and adverse effects. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.107, n.1, 74–78, dez 2012: Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000900013&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 24 abr. 2019.

GOULART, I. M. B.; et al. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.35, n.5, p. 453-460, set-out, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822002000500005&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 20 mar. 2019

GOULART, I. M. B.; GOULART, L. R. Leprosy: diagnostic and control challenges for a worldwide disease. **Archives of Dermatological Research**, v.300, n.6, p.269–290, jul 2008. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18461340>>. Acesso em: 8 abr. 2019

JÚNIOR, A. F. R.; VIEIRA, M. A.; CALDEIRA, A. P. Perfil epidemiológico da hanseníase em uma cidade endêmica no Norte de Minas Gerais. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**, v.10, n.4, jul.-ago, 2012. Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n4/a3046.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2019.

JUNQUEIRA, T. B.; OLIVEIRA H. P. Lepra/Hanseníase – Passado – Presente. 2002. **Cienc Cuid Saude** Maringá, v. 1, n. 2, p. 263-266, jul./dez 2002. Disponível em:

<<http://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/5585/3547>>.
Acesso em: 8 abr. 2019

KAR, H. K.; GUPTA, R. Treatment of leprosy. Department of Dermatology, STD and Leprosy PGIMER & Dr RML Hospital, New Delhi, India. **Clinics in Dermatology**. v.33, p.55-65. 2015. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X14001497>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

KUBOTA, R. M. M. **Efeitos adversos da poliquimioterapia para hanseníase**. 2012. 81f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FARMEP, São José do Rio Preto, 2012. Disponível em: <<http://bdtd.famerp.br/handle/tede/158>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagn Tratamento**, v.17, n.4, p.173-9, 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/137679>>. Acesso em: 9 mar. 2019.

LEMOS, R. F. **Avaliação dos pacientes com hanseníase multibacilar submetidos ao esquema terapêutico substitutivo**. 2013. 61f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14281>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

LOPES, V. A. S.; RANGEL, E. M. Hanseníase e vulnerabilidade social: uma análise do perfil socioeconômico de usuários em tratamento regular. **Saúde Debate**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 103, p. 817-829, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/sdeb/v38n103/0103-1104-sdeb-38-103-0817.pdf>> . Acesso em: 9 mar. 2019.

LYON, S.; GROSSI, M. A. F. Diagnóstico e tratamento da Hanseníase. In: ALVES, E. D.; FERREIRA, I. N.; FERREIRA, T. L.; **Hanseníase: avanços e desafios**. Brasília: NESPROM; 2014. cap. 8, p. 141- 169.

MACIEL, L. R. **“Em proveito dos sãos, perde o lázaro a liberdade”:** uma história das políticas públicas de combate à lepra no Brasil (1941-1962). 2007. 380f. Tese (Doutorado), Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2007. Disponível em:
<http://www.historia.uff.br/stricto/teses/Tese-2007_MACIEL_Laurinda_Rosa-S.pdf>. Acesso em: 11mar. 2019

MARGARIDO, L. C; RIVITTI, E. A. Hanseníase. In: FOCACCIA, R.; Veronessi. **Tratado de infectologia**. 4.ed. São Paulo: Atheneu. p. 1047 – 1082, 2010

MENDONÇA, V. A.; et al. Imunologia da hanseníase. **An Bras Dermatol**. v.83, n.4, p.343-50, 2008. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962008000400010&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 7 abr. 2019

MONTEIRO, L. D.; et al. Tendências da hanseníase após implementação de um projeto de intervenção em uma capital da Região Norte do Brasil, 2002-2016. **Cad. Saúde Pública**. v.34, n.11, 2018. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2018001105010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 20 mai. 2019.

MOREIRA, F. M. **Plano de ação para detecção precoce e adesão ao tratamento da Hanseníase no município de Nova Belém, Minas Gerais.** Universidade Federal de Minas Gerais, 2010. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/registro/Plano_de_acao_para_deteccao_precoce_e_adesao_ao_tratamento_da_Hansenise_no_municipio_de_Nova_Belem__Minas_Gerais_/458>. Acesso em: 12 mar. 2019.

NUNES, J. M.; OLIVEIRA, E. M.; VIEIRA, N. F. C. Ter hanseníase: percepções de pessoas em tratamento. **Rev. RENE**, Fortaleza, v.9, n.4, p 99-106, out.-dez 2008. Disponível em: <<http://www.periodicos.ufc.br/rene/article/view/5242>>. Acesso em: 4 abr. 2019

NUNES, J. M.; OLIVEIRA, E. N.; VIEIRA, N. F. C. Hanseníase: conhecimentos e mudanças na vida das pessoas acometidas. **Ciênc. saúde coletiva** Rio de Janeiro, v.16, p.1311-1318, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16s1/a65v16s1.pdf>> . Acesso em: 9 mar. 2019.

OPROMOLLA, D. V. A.; Terapêutica da Hanseníase. **Medicina**, Ribeirão Preto, 30 p.345-350, jul./set, 1997. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/1997/vol30n3/terapeutica_hansenise.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2019

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estratégia global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase: 2011-2015:** diretrizes operacionais. Organização Mundial da Saúde. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2010. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_global_aprimorada_reducao_hansenise.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2019.

PAVÃO, G. C.; CASEIRO, M. M. E.; GALGIANI, L. H. Hanseníase: Aspectos clínicos, epidemiológicos, tratamento e diagnóstico laboratorial no Brasil. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa. Santos.** v15, n.39, p41-51. abr-jun,2018. Disponível em: <<http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/1014/u2018v15n39e1014>>. Acesso em: 7 mar. 2019.

POLYCARPOU, A.; WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. New findings in the pathogenesis of leprosy and implications for the management of leprosy. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.26, n.5, p.413-419, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982232?dopt=Abstract>>. Acesso em: 7 abr. 2019

PONTES, M. A. A. **Estudo Clínico de Multidrogaterapia Uniforme para o Tratamento da Hanseníase no Brasil (U-Mdt/Ct-Br):** Estudo Comparativo Dos Efeitos Adversos. 2015. 106f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/13853>>. Acesso em: 24 abr. 2019.

REIBEL, F.; CAMBAU, E.; AUBRY, A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. **Médecine et Maladies Infectieuses.** v.45, n.9, p.383–393, 2015. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X1500181X?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 mar. 2019.

RIBEIRO, M. D. A.; SILVA, J. C. A.; OLIVEIRA, S. B. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação. **Revista Panamericana de Salud Pública**. v. 42. 2018. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/article/rpsp/2018.v42/e42/#>>. Acesso em: 15 mai. 2019.

RUELA, G. A.; SIMÕES, J. C. Perfil epidemiológico da hanseníase em um município do interior do estado de Minas Gerais, Brasil (2001-2015). **Ver. Bras. Pesq. Saúde**, Vitória, v.20, n.4, p. 93-103, out-dez, 2018. Disponível em: <<http://periodicos.ufes.br/RBPS/article/view/24603/16759>>. Acesso em: 08 mai. 2019.

SANTOS, F. G. **Hanseníase: Abordagem bibliográfica sobre a doença e seu tratamento; Faculdade de Educação e Meio Ambiente**. Faculdade de Educação e Meio Ambiente. Ariquemes, 2015. Disponível em: <<http://repositorio.faema.edu.br:8000/handle/123456789/397>>. Acesso em: 7 abr. 2019.

SANTOS, F. S. D.; SOUZA, L. P. A.; SIANI, A. C. O óleo de chaulmoogra como conhecimento científico: a construção de uma terapêutica antileprótica. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, 2008; v.15, n.1, p.29-47. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-59702008000100003&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 20 mar. 2019.

SENA, R. M. **Incidência, diagnóstico e tratamento da hanseníase: uma revisão geral**. 2014. 46 f. Monografia (Graduação em Ciências Farmacêutica) – Centro Universitário Luterano de Palmas, São Paulo, 2014.

SILVA, L. A.; et al. Aspectos epidemiológicos dos casos de hanseníase em um município no interior do Maranhão. **Revista Interdisciplinar**. v. 10, n. 4, p. 89-95, out. nov. dez. 2017. Disponível em: <<https://revistainterdisciplinar.uninovafapi.edu.br/index.php/revinter/article/view/1225>>. Acesso em: 15 mai. 2019.

SOUCRE, N.; et al. Reacciones adversas al tratamiento de la enfermedad de Hansen com poliquimioterapia. Estudio clínico y epidemiológico. Instituto de Biomedicina, Caracas. Periodo 2014-2015. **Dermatol Venez**, v.56, n. 1, 2018. Disponível em: <<http://revista.svderma.org/index.php/ojs/article/view/1414/1393>>. Acesso em: 4 abr. 2019.

SOUZA, C. D. F.; LUNA, C. F.; MAGALHAES, M. A. F. M. Transmissão da hanseníase na Bahia, 2001-2015: modelagem a partir de regressão por pontos de inflexão e estatística de varredura espacial. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 28, n.1, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2237-96222019000100313&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 08 mai. 2019.

TEIXEIRA, R. L.; et al. Perfil epidemiológico dos pacientes de 0 a 15 anos de idade com hanseníase em centro de referência de doenças tropicais (CRDT) de um estado da região amazônica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 6, p. 291-302, 2017. Disponível em: <<https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/8571>>. Acesso em: 15 mai. 2019.

WILDER-SMITH, E. P.; VAN BRAKEL, W. H. Nerve damage in leprosy and its management. **Nature Clinical Practice Neurology**. v.4, n.12, p.656–663. 2008. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/ncpneuro0941>>. Acesso em: 9 mar. 2019.