



## 8. Diagnóstico e tratamento da Hanseníase

Sandra Lyon  
Maria Aparecida de Faria Grossi

### Introdução

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa de evolução lenta, que se manifesta principalmente por sinais e sintomas dermatoneurológicos: lesões de pele e nos nervos periféricos, podendo levar a incapacidades<sup>1,2</sup>.

O diagnóstico de caso de hanseníase é essencialmente clínico e epidemiológico, e é realizado por meio da análise da história e das condições de vida do paciente, do exame dermatoneurológico para identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos, sensitivo, motor e/ou autonômico<sup>4,5</sup>. A escassez de sintomas no início da doença pode contribuir para a demora e erros no diagnóstico ou para subdiagnóstico<sup>3</sup>.

O diagnóstico clínico baseia-se na presença de um ou mais dos três sinais cardinais da doença: lesão(ões) de pele com alteração de sensibilidade, acometimento de nervo(s) periférico(s), com ou sem espessamento, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; e baciloscopia positiva de esfregaço intradérmico. Esta definição não inclui os casos curados com sequelas. A baciloscopia negativa não afasta o diagnóstico de hanseníase<sup>4,6</sup>.

A sensibilidade do diagnóstico de hanseníase quando os três sinais cardinais estão presentes vai até 97%. Quando se utiliza a quantificação das lesões anestésicas hipopigmentadas em pacientes multibacilares, cerca de 30% dos casos podem ser subdiagnosticados, em comparação com os paucibacilares, nos quais até 90% dos casos estas lesões são observadas<sup>7</sup>.

Em crianças, o diagnóstico da hanseníase exige exame criterioso, diante da dificuldade de aplicação e interpretação dos testes de sensibilidade. Recomenda-se aplicar o Protocolo Complementar de Investigação Diagnóstica de Casos de Hanseníase em Menores de 15 anos - PCID < 15, conforme Portaria Ministerial n. 3.125/2010 e Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde<sup>4,8</sup>.

Não existe padrão-ouro de diagnóstico em hanseníase, pois seu agente etiológico não pode ser cultivado em meios sintéticos ou em culturas de células, e nem sempre é

encontrado em exames bacterioscópicos, como a baciloscopia de raspado dérmico e a histopatologia<sup>9</sup>. Assim, a hanseníase é considerada uma doença de diagnóstico eminentemente clínico<sup>10</sup>.

Os critérios convencionais para confirmação laboratorial do diagnóstico são constituídos pelos exames baciloscópicos e histopatológicos, que, além das restrições de aspecto operacional, só revelam a doença já polarizada e, em geral, já identificável por suas características clínicas<sup>5,11</sup>.

O exame anátomo-patológico, os testes sorológicos e a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) não são usados na rotina dos serviços de atenção primária, e sim, nos serviços de referência e em pesquisas<sup>3,5</sup>.

A Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) é altamente específica e sensível, porém, o custo e a infraestrutura necessária impedem seu uso rotineiro nos serviços de saúde<sup>3,5</sup>.

Trata-se de uma reação enzimática que resulta em múltiplas cópias de um segmento específico de ácido desoxirribonucleico (DNA), mediante a amplificação dessa região por ciclos repetitivos de síntese da sequência-alvo selecionada. A vantagem dessa técnica consiste na amplificação em milhares de vezes de uma região específica de interesse contida no DNA, a partir de pouco material biológico, permitindo grande sensibilidade na detecção. Assim, a reação em cadeia de polimerase possibilita obter, a partir de uma quantidade mínima de DNA do *M. leprae*, a amplificação das sequências específicas dos ácidos nucleicos. Pode-se detectar o *M. leprae* em casos de infecção subclínica ou nas diversas manifestações da hanseníase<sup>12</sup>.

A hanseníase manifesta-se por meio de áreas ou lesões de pele com diminuição ou ausência de sensibilidade, em decorrência do acometimento dos ramos periféricos cutâneos. As principais manifestações clínicas da doença são aquelas relacionadas ao comprometimento neurológico periférico, o qual resulta em grande potencial para provocar incapacidades físicas que podem evoluir para deformidades<sup>13</sup>.

O diagnóstico clínico da hanseníase baseia-se em sintomas e sinais clínicos característicos, geralmente na pele e/ou resultantes do comprometimento dos nervos periféricos ou do estado geral, nos episódios reacionais. Constituem os principais sinais da hanseníase: manchas hipocrômicas ou eritematosas, lesões infiltradas e avermelhadas em todo tegumento; diminuição ou perda de sensibilidade ao calor, ao frio, à dor e ao tato em lesões ou áreas cutâneas, sobretudo em mãos e pés; espessamento e dor em nervos dos membros superiores e inferiores; nódulos e infiltração principalmente na face e pavilhões auriculares, madarose supraciliar e ciliar, edema e dormência nos membros inferiores, obstrução nasal crônica<sup>14</sup>.

As formas avançadas da hanseníase podem levar a comprometimento sistêmico, tais como mucosas, trato respiratório alto, olhos, linfonodos, medula óssea, vísceras abdominais e testículos<sup>15</sup>.

As lesões neurais na hanseníase são precoces e as manifestações clínicas resultantes geralmente antecedem os sinais cutâneos. Essas lesões são secundárias à invasão bacilar<sup>16</sup>.

O dano neural ocorre exclusivamente no sistema nervoso periférico, estando presente em todas as formas clínicas. Na hanseníase indeterminada, é evidenciado pela presença de hipoestesia ou anestesia em determinada área do tegumento ou lesão cutânea<sup>17</sup>.

Pacientes com suspeita de hanseníase neural primária, isto é, presença de comprometimento neural, sem lesão cutânea e aqueles que apresentam área com alteração sensitiva e/ou autonômica duvidosa e sem lesão cutânea evidente deverão ser encaminhados aos serviços de referência para confirmação diagnóstica. Recomenda-se que nessas unidades os casos sejam novamente submetidos ao exame dermatoneurológico, à avaliação neurológica, à coleta de material (baciloscopia ou histopatologia cutânea ou de nervo periférico sensitivo) e, sempre que possível, a exames eletrofisiológicos e/ou outros mais complexos para identificar comprometimento cutâneo ou neural discreto, avaliação pelo ortopedista, neurologista e outros especialistas para diagnóstico diferencial com outras neuropatias periféricas. Para a biopsia de nervos, são utilizados, principalmente, o cutâneo dorsal do ulnar, no dorso da mão, o sural ou ramos do fibular superficial, no dorso do pé<sup>4</sup>.

O diagnóstico de hanseníase deve ser informado ao paciente de modo semelhante aos diagnósticos de outras doenças curáveis e se causar impacto psicológico, tanto a quem adoeceu quanto aos familiares ou pessoas de sua rede social, os profissionais de saúde devem abordar de modo apropriado a situação, para favorecer a aceitação do problema, a superação das dificuldades e a adesão ao tratamento. Esta abordagem deve ser oferecida no momento do diagnóstico, no decorrer do tratamento e se necessário após a alta por cura<sup>4</sup>.

A hanseníase é uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional. Ao diagnosticar um caso de hanseníase, o profissional deverá preencher a Ficha de Notificação, importante para estudos e análises epidemiológicas, por parte do próprio serviço local, distrito, município, região, estado, país e da Organização Mundial da Saúde, para propiciar o planejamento e avaliação das ações de controle<sup>4</sup>.

## Diagnóstico clínico e laboratorial

A anamnese deve ser conduzida considerando a história epidemiológica, familiar e a procedência. O exame clínico dermatoneurológico deve ser realizado em local com boa iluminação, se possível, natural e atingir toda a superfície corpórea. Além da inspeção da pele, testa-se a sensibilidade térmica, dolorosa e tátil das lesões suspeitas, verificando-se, ainda, a presença de alopecia e anidrose<sup>1,5</sup>.

Devem ser examinados os nervos mais frequentemente acometidos pelo *M. leprae*: trigêmio, facial, auricular, radial, ulnar, mediano, fibular comum e tibial, verificando-se por meio da palpação a existência de dor, espessamento, forma, simetria, bem como alterações sensitivas, motoras e autonômicas na área inervada, por meio do mapeamento

da sensibilidade da córnea, mãos e pés, testes de força muscular, para monitoramento das lesões neurológicas<sup>1,5</sup>.

O exame dermatoneurológico é complementado por outros procedimentos que visam verificar a integridade das terminações nervosas na pele: testes de sensibilidade, provas da histamina ou pilocarpina<sup>3</sup>.

### Testes de sensibilidade cutânea

O teste de sensibilidade é de execução simples podendo ser utilizado em todo ambulatório e consultório médico. Vários instrumentos podem ser usados para a pesquisa da sensibilidade cutânea em suas três modalidades: térmica, dolorosa e tátil. A ordem das alterações detectadas depende da sensibilidade e da especificidade do instrumento utilizado<sup>5,6</sup>.

O paciente, com os olhos abertos, deve ser orientado sobre o procedimento, testando-se, aleatoriamente, a lesão ou área suspeita e áreas não afetadas. Em seguida, com os olhos fechados, o paciente é solicitado a responder sobre a sensibilidade térmica, dolorosa e tátil<sup>5</sup>.

Existem vários testes de sensibilidade, serão aqui descritos os mais frequentemente utilizados.

A sensibilidade térmica pode ser testada tocando-se a pele com tubos de ensaio contendo água fria (temperatura em torno de 25°C) e quente (temperatura entre 37 a 45°C). O paciente deve identificar as temperaturas se quente ou fria. Se houver hipoestesia térmica, o paciente será incapaz de diferenciar os dois tubos. Na impossibilidade de se fazer o teste com água quente e fria, pode ser usado um procedimento alternativo, com algodão embebido em éter que corresponderá à sensação de frio e outro seco<sup>5,6,18</sup>.

A sensibilidade dolorosa pode ser pesquisada com alfinete ou agulha de injeção descartáveis e esterilizados, devendo o paciente identificar se é a ponta ou o fundo da agulha ou alfinete que está tocando a sua pele. Testa-se a percepção da ponta que causa dor, e da cabeça que provoca o estímulo proprioceptivo<sup>5,6</sup>.

A sensibilidade tátil pode ser avaliada tocando-se as lesões levemente com uma fina mecha de algodão seco, solicitando ao paciente que aponte a área tocada<sup>5,6,18</sup>.

Embora 70% das lesões de pele dos pacientes de hanseníase tenham diminuição da sensibilidade, as lesões cutâneas não anestésicas, cerca de 30%, ocorrem em pacientes MB que são infectantes e têm maior risco de disseminar a hanseníase para a comunidade, de desenvolver incapacidades e recidivas do que os PB<sup>19</sup>.

A estesiometria de lesões cutâneas sugestivas de hanseníase e de áreas da pele para detecção de lesão neural, com os monofilamentos de Semmes-Weinstein, tem sido utilizada no campo, em serviços de atenção primária e centros de referência. É um método

quantitativo, de fácil aplicação, seguro, de baixo custo, com grande sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade, quando comparado a outros métodos eletrofisiológicos<sup>5,18,20,21,22</sup>.

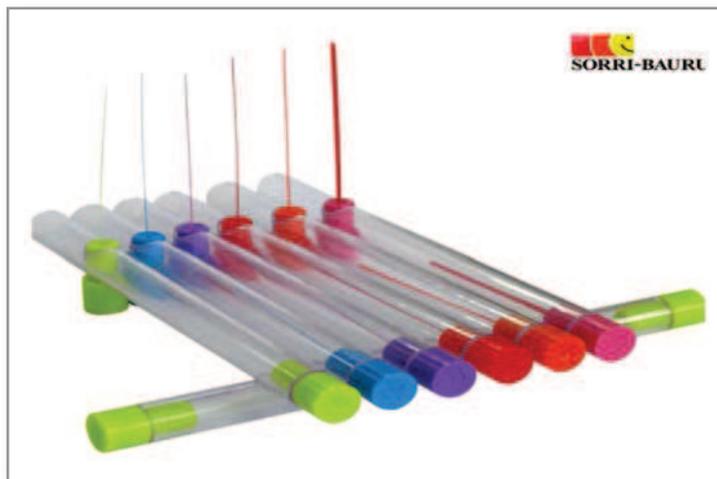
O estesiômetro disponível no Brasil é composto por seis monofilamentos, que exercem sobre a pele pesos equivalentes a 0,05 gramas (verde); 0,2 gramas (azul); 2 gramas (violeta); 4 gramas (vermelho escuro); 10 gramas (laranja) e 300 gramas (vermelho magenta), conforme figura 1.

O filamento verde de 0,05 gramas corresponde à sensibilidade tátil normal em qualquer área do corpo, exceto região plantar, onde o filamento azul de 0,2 gramas é considerado como padrão de normalidade<sup>18,20</sup>.

O teste de sensibilidade tátil de lesões cutâneas utilizando-se do estesiômetro deve ser iniciado com o monofilamento mais fino, de cor verde (0,05 gramas), caso o paciente não seja capaz de senti-lo, passa-se sucessivamente aos monofilamentos de maior calibre. O teste é concluído quando o paciente sentir um dos monofilamentos ou até que se chegue ao mais calibroso, sem o sentir<sup>18,20</sup>.

É necessário que o paciente seja orientado e compreenda bem a metodologia e a simplicidade do exame. Após as instruções, o campo de visão do paciente deve ser ocluído, aplicando-se os filamentos de 0,05 gramas (verde) e de 0,2 gramas (azul) com três toques seguidos sobre a pele a ser testada e, com os demais monofilamentos teste, somente com um toque. A pressão na pele deve ser feita até obter a curvatura do filamento sem permitir que ele deslize sobre a pele. Repita em caso de dúvidas. O paciente será orientado a responder “sim” sempre que sentir o toque do filamento<sup>18,20</sup>.

**Figura 1: Estesiômetro: conjunto de monofilamentos de Semmes-Weintein.**



Fonte: Sorri-Bauru.

## Prova da histamina

A prova da histamina baseia-se na integridade dos ramúsculos nervosos da pele, verificando se a tríplice reação de Lewis está completa em uma determinada área. Coloca-se uma gota de solução milesimal de cloridrato de histamina (1:1000) na pele normal e na área suspeita e perfura-se com uma agulha, sem sangrar, através da gota. Após 20 segundos, aparece um pequeno eritema pela ação direta da histamina sobre os pequenos vasos da pele. A seguir, surge halo eritematoso maior, denominado eritema reflexo secundário. Após 1 a 3 minutos, no local da punctura, surge pápula urticada devido à transudação do líquido do interior dos vasos<sup>3,5,6</sup>.

Na hanseníase, a tríplice reação de Lewis é incompleta, não existindo o eritema reflexo secundário por haver o comprometimento das terminações nervosas<sup>3,5,6</sup>.

Em pacientes melanodérmicos, a prova da histamina não contribui para o diagnóstico, pois a observação do eritema secundário fica prejudicada. Nesses casos, utiliza-se a prova da pilocarpina<sup>3,5</sup>.

## Prova da Pilocarpina

Na prova de pilocarpina, a pele a ser testada é pincelada com tintura de iodo; em seguida, injeta-se 0,1 a 0,2 ml de solução de pilocarpina a 0,5 ou 1% por via intradérmica e polvilha-se com amido. Onde houver integridade das fibras nervosas autonômicas, ocorrerá estímulo das glândulas sudoríparas e aparecimento do suor, que produzirá cor azulada resultante da reação do iodo com o amido misturados ao suor, o que não será evidenciado em caso de hanseníase<sup>3,5</sup>.

## Baciloscopia

A baciloscopia é o exame complementar mais útil no diagnóstico da hanseníase, de execução simples e de relativo baixo custo, porém, necessita de laboratório e de profissionais treinados, nem sempre existentes nos serviços de atenção básica. A baciloscopia, quando positiva, demonstra diretamente a presença do *M. leprae*, e indica o grupo de pacientes mais infectantes, com especificidade de 100%, entretanto, sua sensibilidade é baixa, pois, raramente, ocorre em mais de 50% dos casos novos diagnosticados e, algumas vezes, chega a 10%<sup>5</sup>.

O raspado dérmico é coletado nas lesões suspeitas, nos lóbulos e nos cotovelos, sendo padronizado pelo Ministério da Saúde o exame direto dos esfregaços dérmicos em 4 sítios: de lesão cutânea, de cotovelo contralateral a essa lesão e dos lóbulos auriculares. A coloração da lâmina contendo os esfregaços é feita pelo método de Ziehl-Neelsen<sup>9,23</sup>.

O índice baciloscópio (IB), proposto por Ridley em 1962, representa a escala logarítmica de cada esfregaço examinado, constituindo a média dos índices dos esfregaços e é o método de avaliação quantitativo mais correto e utilizado na leitura da baciloscopia em hanseníase<sup>24</sup>. Os bacilos observados em cada campo microscópico são contados, e o

número de campos examinados é anotado. O resultado é expresso conforme a escala logarítmica de Ridley, variando de 0 a 6+, conforme descrito a seguir<sup>24</sup>:

- IB= (0): não há bacilos em nenhum dos 100 campos examinados
- IB=(+1): um a 10 bacilos, em 100 campos examinados
- IB=(+2): um a 10 bacilos, em 10 campos examinados
- IB=(+3): um a 10 bacilos, em média, em cada campo examinado
- IB=(+4): 10 a 100 bacilos, em média, em cada campo examinado
- IB=(+5): 100 a 1000 bacilos, em média, em cada campo examinado
- IB=(+6): mais de 1000 bacilos, em média, em cada campo examinado

A média do número de bacilos será o IB do esfregaço. O IB do paciente será a média dos índices dos esfregaços<sup>9,23,24</sup>.

A baciloscopia tem importância no diagnóstico e na classificação das diversas formas de hanseníase, mostra-se negativa nos pacientes PB, indeterminados e tuberculoídes, fortemente positiva na forma virchowiana e de resultados variáveis nos dimorfos<sup>9,23</sup>.

O Guia de Procedimentos Técnicos de Baciloscopia em Hanseníase do Ministério da Saúde<sup>23</sup> pode ser encontrado no seguinte endereço eletrônico: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia\\_hanseniaze\\_10\\_0039\\_m\\_final.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_hanseniaze_10_0039_m_final.pdf)>.

## Histopatologia

Na rotina dos serviços básicos de saúde, o diagnóstico da hanseníase é clínico, baseado nos sinais cardinais da doença<sup>10</sup>. O exame histopatológico das lesões cutâneas ou de nervos, embora não seja essencial para o diagnóstico, é frequentemente realizado para confirmação de casos com dificuldade diagnóstica, na classificação espectral de Ridley-Joppling, na avaliação dos episódios reacionais e no acompanhamento dos pacientes<sup>25</sup>.

Na forma indeterminada, encontra-se infiltrado inflamatório de linfócitos e mononucleares ao redor dos vasos, anexos e filetes nervosos. O laudo histopatológico é apenas de compatibilidade com a clínica. Ocasionalmente, podem ser vistos raros bacilos<sup>10,25</sup>.

Na forma tuberculoíde, são encontrados granulomas ricos em células epitelioides, com células gigantes e halo linfocitário. O infiltrado inflamatório pode agredir a epiderme, os anexos e os filetes nervosos<sup>10,25</sup>.

Na forma virchowiana, a epiderme encontra-se atrófica separada da derme por uma faixa livre de infiltrado inflamatório denominado faixa de Unna ou zona de Grenz. A derme e o tecido celular subcutâneo são tomados por histiócitos, muitos deles repletos de bacilos e em processo de degeneração lipóidica. Os histiócitos são denominados células de Virchow. É possível visualizar macrófagos com citoplasma eosinofílico abundante, contendo numerosos bacilos na sua maioria íntegros<sup>10,25</sup>.

Na forma dimorfa, existem granulomas frouxos difusamente distribuídos e com células epitelióides de citoplasma claro. Os linfócitos são escassos, os filetes nervosos estão mais preservados. Há grande número de bacilos, tanto nas terminações quanto nas células epitelióides<sup>10,25</sup>.

## Testes sorológicos

Vários testes sorológicos para detecção de anticorpos anti-*M. leprae* foram desenvolvidos. A parede celular do *M. leprae* contém importantes componentes antigênicos da resposta imune do hospedeiro, incluindo o glicolípido fenólico I (PGL-I), que estimula potente resposta de anticorpos IgM relacionada à carga bacilar dos pacientes<sup>26,27</sup>.

A sorologia não pode ser usada como teste diagnóstico para hanseníase, pois a grande maioria dos pacientes PB é soronegativa. Há evidências de que o ML Flow pode ser útil como instrumento adicional para a correta classificação de casos novos de hanseníase em PB e MB e na identificação do contato com risco de desenvolver hanseníase no futuro, por detectar anticorpos IgM contra o *M. leprae*. É de fácil execução, podendo ser utilizado diretamente pelos profissionais de saúde, não necessitando de laboratório<sup>27,28,29,30</sup>.

## Reação de Mitsuda

O teste Mitsuda é uma reação que avalia a integridade da imunidade celular específica de um indivíduo ao *M. leprae*. O teste não é diagnóstico, tem valor prognóstico e pode auxiliar na classificação da doença. O teste positivo representa o amadurecimento do sistema imunológico celular após o estímulo pelo próprio *M. leprae* ou por outras micobactérias, bem como a capacidade de defesa do hospedeiro<sup>5,31,32,33</sup>.

As pessoas, ao nascimento, não têm resistência ao *M. leprae* e o teste Mitsuda é negativo; à medida que são expostas ao *M. leprae*, a maioria desenvolve resistência, e o teste torna-se positivo. Apenas uma parcela da população permanecerá negativa, o que indica tendência para formas multibacilares<sup>32,33</sup>.

A técnica de aplicação consiste em injetar 0,1ml do antígeno integral de Mitsuda-Hayashi por via intradérmica, com uma seringa de insulina, na pele sã da face anterior do antebraço direito, a 3 cm abaixo da dobra antecubital. Formar-se-á uma pápula de mais ou menos 1 cm no momento da inoculação, no local da picada<sup>32,33</sup>.

A injeção intradérmica do antígeno de Mitsuda origina respostas independentes, conhecidas como reação precoce e reação tardia.

A *reação precoce*, ou reação de Fernandez, é caracterizada por eritema e induração local 48 a 72 horas após a introdução do antígeno. São consideradas positivas indurações com diâmetros maiores que 10 mm. Se o diâmetro da induração for inferior, considera-se como resposta aos antígenos comuns do *M. leprae* e outras micobactérias. A reação de Fernandez é considerada uma reação precoce, tipo tuberculínica, manifestando-se em organismos previamente sensibilizados<sup>32,33</sup>.

A *reação tardia*, ou de Mitsuda, processa-se gradualmente e atinge a sua intensidade máxima por volta de 28 dias<sup>32,33</sup>.

O critério adotado para leitura da reação de Mitsuda foi formulado no Congresso Internacional em Tóquio, em 1948, como descrito: *a)* Negativo: ausência de resposta. *b)* Duvidoso: infiltração com diâmetro menor que 5mm. *c)* Positivo: infiltração com diâmetro maior ou igual a 5 mm<sup>3,31</sup>.

Em 1953, no VI Congresso Internacional de Madri, a reação de Mitsuda foi definitivamente incorporada aos critérios de classificação da hanseníase. Assim, considera-se o resultado do teste Mitsuda *negativo* quando se observa ausência de qualquer sinal no ponto de inoculação ou a presença de uma pápula ou nódulo com menos de 5 mm de diâmetro. A reação de Mitsuda é considerada *positiva* quando ocorre pápula ou nódulo maior ou igual a 5 mm de diâmetro<sup>3,31</sup>.

## Eletroneuromiografia

A eletroneuromiografia permite o estudo da função de nervos periféricos e músculos. É utilizada no território de cada nervo suspeito, permitindo a análise das medidas de velocidade de condução motora e sensitiva. É indicada nos casos com manifestação neurológica pura, quando a confirmação de alterações eletrofisiológicas orienta a biópsia de nervos e no diagnóstico diferencial com outras formas de neuropatias periféricas<sup>3</sup>.

## Ultrassonografia

A ultrassonografia foi introduzida na medicina em 1950, sendo aplicada na dermatologia desde 1979, contribuindo para caracterizar a localização, a extensão e a profundidade de lesões cutâneas. A ultrassonografia pode identificar as estruturas espessadas e as alterações que se processam na epiderme e derme na hanseníase, bem como indicar espessamento de nervos ou a regressão deste pela resposta terapêutica. As lesões nodulares sólidas são identificadas pelas áreas hipocogênicas homogêneas circunscritas na derme e no tecido celular subcutâneo<sup>3</sup>.

## Diagnóstico diferencial dermatológico

As seguintes dermatoses podem se assemelhar a algumas das formas clínicas da hanseníase ou aos episódios reacionais dela e, portanto exigem segura diferenciação: eczemátides, nevo acromico, pitiríase versicolor, vitiligo, pitiríase rósea de Gilbert, eritema solar, eritrodermias e eritemas difusos, psoríase, eritema polimorfo, eritema nodoso, eritema anular, granuloma anular, lúpus eritematoso, farmacodermias, fotodermatites polimorfas, pelagra, sífilis, alopecia areata (pelada), sarcoidose, tuberculose, xantomas, hemoblastoses, esclerodermias, neurofibromatose de Von Recklinghausen<sup>5,16,34</sup>.

## Diagnóstico diferencial Neurológico

As principais neuropatias que fazem diagnóstico diferencial com hanseníase são: polineuropatias, com alterações sensitivas e motoras como no *diabetes mellitus*, alcoolismo, síndrome do túnel do carpo, traumas em nervos e intoxicações<sup>16,34</sup>.

Doenças hereditárias como a camptodactilia, caracterizada por flexão congênita do dedo mínimo, sem alteração da sensibilidade e da força muscular, acropatia úlcero-mutilante de Thevenard, ausência congênita da dor, devem ser lembradas no diagnóstico diferencial<sup>16,34</sup>.

Doenças inflamatórias como a artrite reumatoide, psoríase artropática, esclerodermia e Doença de Dupuytren podem levar a deformidades em mãos e pés, semelhantes às da hanseníase<sup>16,34</sup>.

Síndrome de Bernhardt-Roth ou meralgia parestésica é descrita como uma disestesia ou anestesia na distribuição do nervo cutâneo femoral lateral. Trata-se de uma mono-neuropatia compressiva deste nervo, mais comum nos homens e se caracteriza frequentemente por dor em queimação ou sensação de desconforto na face ântero-lateral da coxa, mas não se observam alterações motoras e/ou de força muscular<sup>16,34</sup>.

Além da hanseníase, o espessamento de nervos periféricos é encontrado em neuropatias, muito pouco frequentes, como a de Charcot-Marie-Tooth, a doença de Déjérine-Sottas e a doença de Refsum, que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial<sup>16,34</sup>.

## Tratamento

O tratamento da uma pessoa com hanseníase deverá ser feito em regime ambulatorial, independente da forma clínica, sempre que possível, nos serviços de atenção primária à Saúde e, em caso de intercorrências clínicas e ou cirúrgicas, decorrentes ou não da hanseníase, o paciente deverá ser atendido em serviço especializado ambulatorial ou hospitalar dentro de uma rede de atenção integral<sup>1,4,5</sup>.

A poliquimioterapia, recomendada pela OMS, padronizada e distribuída pelo Ministério da Saúde prevê a alta por cura após 6 doses mensais supervisionadas de rifampicina e doses diárias autoadministradas de dapsona, em até 9 meses, para os pacientes PB, e 12 doses mensais supervisionadas de rifampicina, clofazimina e dapsona e doses diárias autoadministradas de clofazimina e dapsona em até 18 meses, para os MB<sup>4</sup>.

Os medicamentos são fornecidos em cartelas individuais, que contêm a dose mensal supervisionada e as doses diárias autoadministradas, existindo as cartelas para PB e MB, adulto e infantil<sup>4</sup>.

A rifampicina é medicação com potente ação bactericida para o *M. leprae*, enquanto a dapsona e a clofazimina têm ação bacteriostática. Esta associação torna o esquema terapêutico eficaz com baixas taxas de recidiva<sup>4,35</sup>. São medicamentos, em geral, bem tolerados pelos pacientes e os efeitos adversos mais frequentes não impedem a continuidade do tratamento<sup>36</sup>.

Os pacientes deverão ser bem orientados quanto à possibilidade da ocorrência dos efeitos adversos dos medicamentos específicos e antirreacionais e a procurar o serviço de saúde por ocasião de seu aparecimento<sup>4,36</sup>.

Em caso de intolerância ou impossibilidade absoluta do uso do esquema padrão da poliquimioterapia, os pacientes deverão ser encaminhados para os Serviços de Referência, para serem avaliados e introduzidos os esquemas substitutivos, que utilizam medicamentos de segunda linha, como a ofloxacina e a minociclina<sup>4,35,36</sup>.

Na indicação do esquema terapêutico, deve-se levar em conta toda a história clínica do paciente, com especial atenção para alergias a medicamentos, interação de drogas e doenças associadas<sup>35,36</sup>.

Serão abordadas a seguir as principais características dos três fármacos componentes da poliquimioterapia: dapsona, rifampicina e cofazimina, bem como ofloxacina e minociclina, utilizados nos esquemas substitutivos<sup>36,37,38</sup>.

## Dapsona

A Dapsona é bacteriostática para o *M. leprae*, estima-se que, após 3-4 meses de uso, 99,9% dos bacilos tornam-se inviáveis, por métodos habituais de pesquisa.

A di-amino-difenil-sulfona, cuja apresentação é em comprimidos 50 e 100mg, é rapidamente absorvida pelo tubo gastrointestinal e quase completamente excretada por via urinária; tem vida média de cerca 28 horas. Seu mecanismo de ação compete com o ácido paraminobenzoico por uma enzima a di-hidropteroato sintetase, impedindo a formação de ácido fólico pela bactéria. Em geral, é bem tolerada, podendo ocorrer efeitos adversos, principalmente com doses acima de 100mg/dia. O efeito adverso mais comum é anemia hemolítica, em geral discreta e precoce, e, por isso, é aconselhável repetir o hemograma sempre que a clínica indicar. A metahemoglobinemia é relativamente comum e se caracteriza por cianose dos lábios e leito ungueal. Os indivíduos com deficiência de Glicose-6-Fostato Desidrogenase - G6PD fazem graves crises de metahemoglobinemia com as doses habituais ou menores, pois o organismo não consegue metabolizar a droga. A Síndrome da sulfona é um quadro raro, grave, cuja evolução pode ser fatal, que ocorre nas primeiras 4 a 6 semanas de iniciada a medicação e caracteriza-se por exantema papuloso ou esfoliativo acompanhado de febre, alteração do estado geral e sintomas como: hepatomegalia, dores abdominais, icterícia e adenomegalias<sup>5,36,37,38</sup>.

## Principais efeitos adversos à Dapsona<sup>36,37</sup>

**Cutâneos:** fotodermatite, urticária, eritema pigmentar fixo, eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, eritrodermia, dermatite esfoliativa, síndrome de hipersensibilidade à sulfona – não são frequentes.

**Gastrointestinais:** anorexia, náuseas, vômitos, gastrite.

**Hepáticos:** icterícia e hepatite.

**Hemolíticos:** tremores, febre, náuseas, cefaleia, às vezes, choque, acrocianose, metahemoglobinemia, anemia hemolítica, agranulocitose, dispneia, taquicardia, fadiga, desmaios. Agranulocitose é rara, e seu diagnóstico é um grande desafio para o médico que acompanha o paciente. Sua ocorrência deve ser sempre uma hipótese em pacientes apresentando desequilíbrios hematológicos<sup>39</sup>.

Outros efeitos colaterais raros podem ocorrer, tais como, insônia e neuropatia motora periférica.

## Rifampicina

A Rifampicina é bactericida para o *M. leprae* e, em poucos dias, não são encontrados bacilos viáveis nos exames de lesões cutâneas ou muco nasal.

É apresentada em cápsulas de 150 e 300mg, rapidamente absorvida, principalmente, quando ingerida em jejum, eliminada pelo intestino, em sua maior parte e pela urina, possuindo vida média de 3 horas. Interfere com a síntese do RNA bacteriano. É uma droga bem tolerada e os seus efeitos mais graves ocorrem quando administrada de maneira intermitente.

No tratamento da hanseníase, a rifampicina é administrada mensalmente, podendo ocorrer eventualmente a síndrome pseudogripal e insuficiência renal. Interfere com o efeito de outras medicações quando administrada concomitantemente, diminuindo os níveis plasmáticos do corticoide, quinidina, cetoconazol, propanolol, digitoxina, sulfonilureia, anticoagulantes cumarínicos e estrógeno, com redução da atividade de contraceptivos orais<sup>5,36,37,38</sup>.

## Principais efeitos adversos à Rifampicina<sup>36,37</sup>

**Cutâneos:** rubor de face e pescoço, prurido e *rash* cutâneo generalizado e erupção acneiforme.

**Gastrointestinais:** diminuição do apetite e náuseas. Ocasionalmente, podem ocorrer vômitos, diarreias e dor abdominal leve.

**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. A medicação deve ser suspensa e o paciente encaminhado à unidade de referência se as transaminases e/ou bilirrubinas aumentarem mais de duas vezes o valor normal.

**Hematológicos:** eosinofilia, leucopenia, hemólise, anemia, trombocitopenia, púrpuras ou sangramentos anormais, como epistaxes. Podem também ocorrer hemorragias gengivais e uterinas. Nesses casos, o paciente deve ser encaminhado ao hospital.

**Síndrome Pseudogripal:** Inicia-se com sintomas semelhantes aos da gripe: febre, calafrios, astenia, mialgias, cefaleia, dores ósseas. Esse quadro pode evoluir com eosinofilia, nefrite intersticial, necrose tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica e choque. Esta síndrome, muito rara, 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.

A coloração avermelhada da urina não deve ser confundida com hematúria. A secreção pulmonar avermelhada não deve ser confundida com escarros hemoptóicos. A pigmentação conjuntival não deve ser confundida com icterícia.

## Clofazimina

É um corante rimino-fenazínico, apresentado em cápsulas de 50 e 100mg. 70% são absorvidos e sua excreção é feita pelo suor, glândulas sebáceas e fezes, sendo a eliminação pela urina muito pequena. Tem meia vida de 70 dias. Seu mecanismo de ação é desconhecido.

É bacteriostática para o *M. leprae* e tem ação anti-inflamatória, podendo ser utilizada na reação tipo 2. Tem eficácia similar a da dapsona e, em cerca de 5 meses, elimina 99,9% dos bacilos. É lipossolúvel e altas concentrações são depositadas em mucosa intestinal, linfonodos mesentéricos e tecido gorduroso. É bem tolerada e deve ser administrada junto à refeição.

É contraindicada na doença de Crohn, síndrome do intestino irritável e adenite mesentérica, tendo em vista exacerbar estes quadros por se depositar no epitélio intestinal<sup>5,36,37,38</sup>.

## Principais efeitos adversos à Clofazimina<sup>36,37</sup>

**Cutâneos:** xerodermia ictiosiforme, hiperpigmentação da pele, mucosa e suor. Nas pessoas de pele escura, a cor pode se acentuar; 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 acentuadamente nas lesões específicas e regredem lentamente, após a suspensão do medicamento.

**Gastrointestinais:** diminuição da peristalse e dor abdominal, devido ao depósito de cristais de clofazimina nas submucosas e linfonodos intestinais, resultando na inflamação da porção terminal do intestino delgado. Esses efeitos poderão ser encontrados, com maior frequência, na utilização de doses de 300mg/dia por períodos prolongados, superiores há 90 dias.

## Ofloxacina

A ofloxacina, potente fluoroquinolona de terceira geração, apresentada em comprimidos de 400 mg, tem ampla atividade bactericida contra a maioria dos micro-organismos gram-positivos e gram-negativos mais comuns, inclusive para o *M. leprae*, constituindo-se uma alternativa terapêutica na impossibilidade da utilização do esquema-padrão.

Atua na inibição das enzimas sintetizadoras de DNA, observando-se lise bacteriana quando se usam as concentrações inibitórias mínimas. A atividade bacteriana das quinolonas tem sido atribuída à inibição da subunidade “A” da enzima DNA-girase, que controla o superenovelamento do DNA bacteriano. A ofloxacina pode ter também outro mecanismo de ação envolvendo a inibição da subunidade “B” desta enzima.

Este fármaco não deve ser utilizado em indivíduos em fase de crescimento, pelo risco de lesão da cartilagem articular com retardo na ossificação. É ainda contraindicada em mulheres grávidas e em fase de amamentação. Deve ser administrada com cautela a paciente epiléptico ou com história de convulsão e em caso de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Em pacientes idosos, acima de 65 anos de idade, pode levar à diminuição da filtração glomerular e da depuração renal.

Os antiácidos diminuem a absorção de todas as quinolonas. Assim como os fármacos com radicais metálicos como o sulfato, sais de ferro ou zinco também podem reduzir a absorção<sup>36,37,38</sup>.

## Principais efeitos adversos à Ofloxacina<sup>36,37</sup>

Dentre os efeitos adversos das quinolonas, os sintomas gastrointestinais são os mais comuns, seguidos de alteração do sistema nervoso e reação de fotossensibilidade, hipersensibilidade e dermatoses.

**Gastrointestinais:** náuseas, vômitos, desconforto ou dor epigástrica e abdominal, anorexia e, mais raramente, pirose, dispepsia e estomatite.

**Sistema nervoso central:** cefaleia, tontura, distúrbios do sono e agitação, distúrbios visuais com diplopia e escotomas visuais, distúrbios gustativos e olfatórios.

**Cutâneos:** vasculite, prurido, dermatoses, fotossensibilidade, sinais e sintomas sugestivos de anafilaxia.

**Hepáticos:** elevação transitória das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas.

**Renais:** elevação da ureia e creatinina séricas.

**Hematológicos:** redução transitória da contagem de leucócitos, eritrócitos e plaquetas, redução da hemoglobina e eosinofilia.

## Minociclina

O cloridrato de minociclina é um derivado semissintético da tetraciclina, apresentado em comprimidos de 100 mg, com atividade antibacteriana para micro-organismos gram-positivos e gram-negativos, incluindo o *M. leprae*.

As tetraciclinas são principalmente bacteriostáticas, e acredita-se que exerçam sua ação inibindo a síntese de proteínas. A vida média sérica varia de 11 a 17 horas.

A absorção é reduzida e retardada quando a minociclina é administrada com uma refeição que contém leite. A eliminação se dá pelas vias urinárias e pelas fezes.

A minociclina é a única tetraciclina com ação bactericida para o *M. leprae*, superior à da claritromicina, porém, menor que a da rifampicina<sup>36,37,38</sup>.

## Principais efeitos adversos à Minociclina<sup>36,37</sup>

**Gastrointestinais:** anorexia, náusea, vômitos, diarreia, glossite, disfagia, enterocolite e lesões inflamatórias da região anogenital, provavelmente pelo favorecimento de candidose. Antiácidos que contenham alumínio, cálcio ou magnésio e preparações que contenham ferro prejudicam a absorção e não devem ser administrados a pacientes em uso de minociclina. Assim como há redução da eficácia e aumento da incidência de sangramento intermenstrual com uso concomitante desse fármaco e contraceptivos orais.

**Cutâneos:** eritema multiforme, erupções maculosas, azuladas ou acinzentadas no tegumento e mucosa e, ainda, nos dentes.

**Sistema nervoso central:** visão turva, cefaleia, tonturas e vertigens.

**Dentários e ósseos:** pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas, provocando manchas permanentes nos dentes (amarelo-cinza-castanho) e hipoplasia do esmalte dentário. Age também sobre o tecido ósseo em formação, levando à diminuição do crescimento da fíbula em prematuros.

**Hematopoiéticos:** pode deprimir a atividade da protrombina plasmática. Assim, os pacientes sob terapia anticoagulante podem requerer redução posológica da mesma.

A poliquimioterapia vem sendo utilizada há mais de 30 anos, e milhões de pacientes já se beneficiaram dela sem relatos quantitativamente expressivos que inviabilizassem sua utilização em saúde pública. Sabe-se, porém, que nenhum medicamento é inócuo, e por isto, os pacientes deverão ser cuidadosamente orientados sobre a possibilidade da eventual ocorrência dos efeitos adversos dos medicamentos específicos e antirreacionais e a procurar o serviço de saúde por ocasião de seu aparecimento<sup>4,36,37,38</sup>.

Os profissionais de saúde devem estar sempre atentos para a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos e realizar imediatamente a conduta adequada para cada caso, como sugerida a seguir<sup>6</sup>.

### Conduta no caso de náuseas e vômitos incontroláveis:

Suspender o tratamento; encaminhar o paciente para a unidade de referência; solicitar exames complementares, para realizar diagnóstico diferencial com outras causas e investigar e informar à unidade de referência se os efeitos ocorrem após a ingestão da dose supervisionada de rifampicina, ou após as doses autoadministradas de dapsona.

### Conduta no caso de icterícia:

Suspender o tratamento se houver alteração das provas de função hepática, com valores superiores a duas vezes os normais; encaminhar o paciente à unidade de referência; fazer a avaliação da história pregressa: alcoolismo, hepatite e outras doenças hepáticas; solicitar exames complementares necessários para realizar diagnóstico diferencial e investigar se a ocorrência deste efeito está relacionada com a dose supervisionada de rifampicina ou com as doses autoadministradas de dapsona.

### Conduta no caso de anemia hemolítica:

Suspender o tratamento; encaminhar o paciente à unidade de referência ou ao hematologista para avaliação e conduta e investigar se a ocorrência desse efeito está relacionada com a dose supervisionada de rifampicina ou com as doses autoadministradas de dapsona.

### Conduta no caso de metaemoglobinemia:

**Leve:** suspender o medicamento e encaminhar o paciente para unidade de referência; observar, pois geralmente ela desaparece, gradualmente, com a suspensão do medicamento.

**Grave:** encaminhar para internação hospitalar.

### Conduta no caso de síndrome pseudogripal:

Suspender a rifampicina imediatamente, encaminhar o paciente para unidade de referência e avaliar a gravidade do quadro.

Nos quadros leves, administrar anti-histamínico, antitérmico e deixar o paciente sob observação por, pelo menos, 6 horas.

Nos casos moderados e graves, encaminhar o paciente à unidade de referência para administrar corticosteroides (hidrocortisona, 500mg/250ml de soro fisiológico – 30 gotas/minuto, via intravenosa) e, em seguida, prednisona via oral, com redução progressiva da dose até a retirada completa.

### **Conduta no caso de efeitos cutâneos secundários à clofazimina:**

Prescrever a aplicação diária de óleo mineral ou creme de ureia, após o banho, e orientar para evitar a exposição solar, a fim de minimizar esses efeitos.

### **Conduta no caso de farmacodermia, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa ou eritrodermia secundários ao uso da dapsona:**

Interromper definitivamente o tratamento com a dapsona e encaminhar o paciente à unidade de referência ou para internação hospitalar.

### **Esquemas terapêuticos**

Os esquemas terapêuticos são padronizados de acordo com a classificação operacional<sup>4,35</sup>.

A gravidez e o aleitamento não contraindicam o tratamento PQT padrão. Em mulheres em idade reprodutiva, deve-se atentar ao fato de que a rifampicina pode interagir com anticoncepcionais orais, diminuindo a sua ação<sup>4,35</sup>.

Quando disponíveis, os exames laboratoriais complementares como hemograma, TGO, TGP e creatinina poderão ser solicitados no início do tratamento para acompanhamento dos pacientes. A análise dos resultados desses exames não deverá retardar o início da PQT, exceto nos casos em que a avaliação clínica sugerir doenças que contraindiquem o início do tratamento<sup>4,35</sup>.

O critério de alta por cura não depende da negatificação da baciloscopia do raspado intradérmico. O paciente deve ser orientado a não tomar a dose autoadministrada no dia da dose supervisionada<sup>4,35</sup>.

Nos casos de hanseníase neural primária, faz-se o tratamento com PQT de acordo com a classificação (PB ou MB) definida pelo serviço de referência e o tratamento adequado do dano neural. Os pacientes deverão ser orientados para retorno imediato à unidade de saúde, em caso de aparecimento de lesões de pele e/ou de dores nos trajetos dos nervos periféricos e/ou piora da função sensitiva e/ou motora, mesmo após a alta por cura<sup>4,35</sup>.

## **1. Esquema terapêutico padrão<sup>4</sup>**

No esquema terapêutico padrão, os medicamentos são fornecidos em cartelas individuais, que contêm a dose mensal supervisionada e as doses diárias autoadministradas, existindo cartelas para PB e MB, adulto e infantil, com as seguintes apresentações:

Faixa	Cartela PB	Cartela MB
Adulto	Rifampicina (RFM): 2 cápsulas de 300 mg	Rifampicina (RFM): 2 cápsulas de 300 mg
	Dapsona (DDS): 28 comprimidos de 100 mg	Dapsona (DDS): 28 comprimidos de 100 mg
	-	Clofazimina (CFZ): 3 cápsulas de 100 mg e 27 cápsulas de 50 mg
Criança	Rifampicina (RFM): 1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg	Rifampicina (RFM): 1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg
	Dapsona (DDS): 28 comprimidos de 50 mg	Dapsona (DDS): 28 comprimidos de 50 mg
	-	Clofazimina (CFZ): 16 cápsulas de 50 mg

### Esquema terapêutico padrão para casos PAUCIBACILARES: 6 cartelas

Adulto	Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada.
Criança	Rifampicina (RFM): dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 50 mg supervisionada e dose diária de 50 mg autoadministrada.

**Duração:** 6 doses.

Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada.

Critério de alta: o tratamento estará concluído com seis (6) doses supervisionadas em até 9 meses. Na 6ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, às avaliações neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.

**Esquema terapêutico padrão para casos MULTIBACILARES: 12 cartelas**

<b>Adulto</b>	Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e uma dose diária de 100 mg autoadministrada.
	Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100mg) com administração supervisionada e uma dose diária de 50 mg autoadministrada.
<b>Criança</b>	Rifampicina (RFM): dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 50 mg supervisionada e uma dose diária de 50 mg autoadministrada.
	Clofazimina (CFZ): dose mensal de 150 mg (3 cápsulas de 50 mg) com administração supervisionada e uma dose de 50 mg autoadministrada em dias alternados.

**Duração:** 12 doses.

Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada.

Critério de alta: o tratamento estará concluído com doze (12) doses supervisionadas em até 18 meses. Na 12ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, às avaliações neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.

Os pacientes MB que excepcionalmente não apresentarem melhora clínica, com presença de lesões ativas da doença, no final do tratamento preconizado, de 12 doses (cartelas), deverão ser encaminhados para avaliação em serviço de referência (municipal, regional, estadual ou nacional) para verificar a conduta mais adequada para o caso.

Em crianças ou adulto com peso inferior a 30 kg, deve ser ajustada a dose de acordo com o peso conforme o quadro a seguir:

<b>Dose mensal</b>	<b>Dose diária</b>
Rifampicina (RFM) - 10 a 20 mg/kg	-
Dapsona (DDS) - 1,5 mg/kg	Dapsona (DDS) - 1,5 mg/kg
Clofazimina (CFZ) - 5 mg/kg	Clofazimina (CFZ) - 1 mg/kg

**2. Esquema terapêutico substitutivo<sup>4</sup>**

Os esquemas substitutivos deverão ser utilizados nos casos de intolerância grave ou contraindicação a uma ou mais drogas do esquema-padrão PQT/OMS e serão disponibilizados apenas nos serviços de referência.

As seguintes observações deverão ser seguidas na utilização dos esquemas substitutivos:

- a) Em crianças MB menores de 8 anos de idade: quando houver necessidade de retirada da Dapsona, mantém-se o esquema terapêutico apenas com Rifampicina e Clofazimina.
- b) Em crianças menores de 8 anos de idade, tanto MB quanto PB, quando houver necessidade de retirada da Rifampicina, este medicamento deverá ser substituído pelo Ofloxacina na dose de 10 mg/kg/dia, e não pela Minociclina que implica riscos para esta faixa etária.
- c) Em gestantes, MB ou PB, com intolerância à Dapsona, o esquema terapêutico recomendado é a associação da Rifampicina com a Clofazimina, pelo risco para o feto do uso da Ofloxacina e da Minociclina.

### Esquema terapêutico substitutivo em casos de intolerância à Dapsona

PAUCIBACILARES	MULTIBACILARES
<p>Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada</p> <p>+ Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada</p> <p>+ Clofazimina (CFZ): dose diária de 50 mg autoadministrada.</p>	<p>Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada</p> <p>+Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada</p> <p>+Ofloxacina (OFX): dose mensal de 400mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada +Clofazimina (CFZ): dose diária de 50 mg, autoadministrada</p> <p>OU</p> <p>Minociclina (MNC) dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada.</p>
<p><b>Duração:</b> 6 doses.</p> <p>Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada.</p> <p><b>Critério de alta:</b> o tratamento estará concluído com 6 (seis) doses supervisionadas em até 9 (nove) meses. Na 6ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, às avaliações neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>	<p><b>Duração:</b> 12 doses.</p> <p>Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada.</p> <p><b>Critério de alta:</b> o tratamento estará concluído com doze (12) doses supervisionadas (12 cartelas MB sem dapsona) + ofloxacina (ou minociclina) em até 18 meses. Na 12ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, às avaliações neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p> <p>Os pacientes MB que excepcionalmente não apresentarem melhora clínica e com presença de lesões ativas da doença, no final do tratamento preconizado de 12 doses (cartelas), deverão ser encaminhados para avaliação em serviço de referência (municipal, regional, estadual ou nacional) para verificar a conduta mais adequada para o caso.</p>

## Esquema terapêutico substitutivo em casos de intolerância à Clofazimina

Os efeitos adversos da clofazimina, geralmente, são toleráveis e deve-se evitar a suspensão da droga por queixa de pigmentação cutânea.

PAUCIBACILARES	MULTIBACILARES
Não previsto.	<p>Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada.            +Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada (28 dias).            + Ofloxacina (OFX): dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada            OU            Minociclina (MNC) dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada.</p> <p><b>Duração:</b> 12 meses            Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada.            Critério de Alta: O tratamento estará concluído com 12 doses supervisionadas (12 cartelas MB sem clofazimina) + ofloxacina (ou minociclina) em até 18 meses.            Na 12ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, às avaliações neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>
<p>Os pacientes MB que excepcionalmente não apresentarem melhora clínica e com presença de lesões ativas da doença, no final do tratamento preconizado de 12 doses (cartelas), deverão ser encaminhados para avaliação aos serviços de referência (municipal, regional, estadual ou nacional) para verificar a conduta mais adequada para o caso.</p>	

## Esquema terapêutico substitutivo em casos de intolerância à Rifampicina

PAUCIBACILARES	MULTIBACILARES
<p>Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada                      + Ofloxacina (OFX): dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada                      OU                      Minociclina (MNC) dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada.</p>	<p>Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada                      + Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada                      + Clofazimina (CFZ): dose diária de 50 mg, autoadministrada                      + Ofloxacina (OFX): dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400mg autoadministrada                      OU                      Minociclina (MNC) dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100mg autoadministrada.</p>
<p><b>Duração:</b> 6 doses.                      Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada e exame dermatoneurológico.                      Critério de alta: o tratamento estará concluído com 06 doses supervisionadas (6 cartelas PB sem rifampicina) + ofloxacina (ou minociclina) em até 9 meses. Na 6ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, às avaliações neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>	<p><b>Duração:</b> 24 doses.                      Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada e realização de exame dermatoneurológico e baciloscópico na 12ª e 24ª doses.                      Critério de alta: o tratamento estará concluído com 24 doses supervisionadas de clofazimina e dapsona (24 cartelas MB sem rifampicina) + ofloxacina (ou minociclina) em até 36 meses. Na 24ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico e baciloscópico, às avaliações neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>

## Esquema terapêutico substitutivo em casos de intolerância à Rifampicina e à Dapsona

PAUCIBACILARES	MULTIBACILARES
<p>Clofazimina (CFZ): dose mensal supervisionada 300mg, e dose diária de 50mg autoadministrada. + Ofloxacina (OFX): dose mensal de 400mg supervisionada e dose diária de 400mg autoadministrada OU</p> <p>Minociclina (MNC) dose mensal de 100mg supervisionada e dose diária de 100mg autoadministrada.</p> <p><b>Duração:</b> 06 doses.</p> <p>Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada e exame dermatoneurológico.</p> <p>Critério de alta: o tratamento estará concluído com seis (6) doses supervisionadas em até nove (9) meses. Na 6ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, às avaliações neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>	<p>Nos 06 primeiros meses:</p> <p>Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg supervisionada e dose diária de 50mg, autoadministrada. + Ofloxacina (OFX): dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400mg, autoadministrada. + Minociclina (MNC): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100mg autoadministrada.</p> <p>Nos 18 meses subsequentes:</p> <p>Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg supervisionada e dose diária de 50mg autoadministrada. + Ofloxacina (OFX): dose mensal de 400mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada OU</p> <p>Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg supervisionada e dose diária de 50 mg autoadministrada +Minociclina (MNC): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada.</p> <p><b>Duração:</b> 24 doses em até 36 meses.</p> <p>Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada e realização de exame dermatoneurológico e baciloscópico na 12ª e na 24ª dose.</p> <p>Critério de alta: o tratamento estará concluído com 6 (seis) doses supervisionadas e autoadministradas de clofazimina + minociclina + ofloxacino e 18 (dezoito) doses supervisionadas e autoadministradas de clofazimina + ofloxacino ou clofazimina + minociclina. Na 24ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico e baciloscópico, às avaliações neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>

## Esquema terapêutico substitutivo em casos especiais: Situações Extremas

Em situações extremas: transtornos mentais, uso abusivo de álcool e de outras drogas, entre outras situações; principalmente de casos multibacilares, que não se enquadram nos esquemas acima, recomenda-se a administração mensal supervisionada do esquema ROM, conforme quadro a seguir:

FAIXA	CASOS PAUCIBACILARES	CASOS MULTIBACILARES
Adulto	Rifampicina (RFM): cápsula de 300 mg (2)	Rifampicina (RFM): cápsula de 300 mg (2)
	Ofloxacina (OFX): comprimido de 400 mg (1)	Ofloxacina (OFX): comprimido de 400 mg (1)
	Minociclina (MNC): comprimido de 100 mg (01)	Minociclina (MNC): comprimido de 100 mg (01)
	<b>Duração:</b> 06 doses. Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada e exame dermatoneurológico.	<b>Duração:</b> 24 doses. Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada e exame dermatoneurológico.
	Critério de alta: o tratamento estará concluído com 6 (seis) doses supervisionadas em até 9 (nove) meses. Na 6ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, às avaliações neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.	Critério de alta: o tratamento estará concluído com 24 (vinte e quatro) doses supervisionadas em até 36 (trinta e seis) meses. Na 24ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico e baciloscópico, às avaliações neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.

## Perspectivas Terapêuticas

Poucas medicações têm sido estudadas para o tratamento futuro da hanseníase, e o mesmo é verdade para muitas doenças causadas por outras mycobacterias<sup>38,40,41</sup>.

Dentre as novas drogas estudadas com ação sobre o *M. leprae*, destacam-se a spar-floxacina sem, no entanto, evidenciar vantagem sobre a ofloxacina<sup>37</sup>, a perfloxacina, a moxifloxacina e a rifapentina<sup>38,40,41</sup>.

A diarylquinolona, com atividade bactericida comparável à da moxifloxacina e rifapentine, pode ser uma interessante opção para o futuro<sup>38,40,41</sup>.

## Considerações Finais

As autoras vivenciaram as diferentes políticas de controle de hanseníase propostas pela Organização Mundial da Saúde e pelo Ministério da Saúde do Brasil, ao longo das últimas três décadas, e podem testemunhar o avanço na abordagem da doença nos aspectos biopsicossocial e terapêutico, ao lado do pequeno progresso prático com relação ao diagnóstico, que persiste essencialmente clínico e epidemiológico.

A integração das ações de controle de hanseníase na atenção primária tem ocorrido de modo gradual e progressivo, embora lento, desde os anos 70 do século passado. A descentralização da assistência às pessoas com hanseníase e/ou suas sequelas passou da responsabilidade do nível federal, para a competência estadual e, a partir dos anos 90, para o nível municipal<sup>42</sup>.

A descentralização das ações de controle de hanseníase para a atenção primária tem ocorrido de modo mais consistente nas últimas duas décadas com o desenvolvimento do Sistema Único de Saúde, especialmente, com a implantação e aprimoramento da Estratégia do Programa de Saúde da Família, no entanto, ainda é observada concentração da atenção à pessoa com hanseníase e/ou suas sequelas, nos serviços de referência<sup>42,43</sup>.

Nos últimos anos, a descentralização das ações de controle de hanseníase avançou no país. Em 2010, cerca de 90% dos serviços com pacientes em tratamento de hanseníase estavam na atenção primária, sendo esta responsável por aproximadamente 74% dos casos em tratamento de hanseníase. No mesmo ano, a atenção especializada ambulatorial contava com 4% dos serviços e 14% dos pacientes em tratamento e a atenção especializada hospitalar, com 6% dos serviços e 12% dos casos em tratamento, indicando ainda, concentração da atenção nos serviços de referência secundária e terciária<sup>44</sup>. 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<sup>42,44</sup>.

O principal aspecto que tem facilitado a integração das ações de controle de hanseníase na atenção primária, sem dúvida, é a ampliação da cobertura da Estratégia do Programa de Saúde da Família, que aproximou a pessoa com hanseníase da assistência necessária<sup>42,43</sup>.

Outros fatores a serem considerados como facilitadores desta integração foram as inúmeras capacitações de profissionais de saúde realizadas por iniciativas dos diversos níveis de gestão; a garantia da distribuição gratuita dos medicamentos e os avanços científicos, que permitiram a diminuição do tempo de tratamento, a perspectiva da cura e a desmistificação da doença com consequente redução do estigma<sup>42</sup>.

A poliquimioterapia trouxe na prática a perspectiva da cura da doença, tão desejada e temida no passado e a diminuição do tempo de tratamento, facilitando a adesão ao tratamento.

Por outro lado, os fatores que têm dificultado esta integração são, dentre outros, o despreparo e a desinformação dos gestores municipais quanto à situação epidemiológica da hanseníase, ainda grave no Brasil; a visão antiga de que o controle dessa doença é de responsabilidade de centros especializados e não da atenção primária; 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; a formação dos profissionais de saúde voltada para a especialização e ainda, a falta de informação atualizada sobre hanseníase mantendo, entre os profissionais de saúde, o preconceito contra o doente<sup>42</sup>.

Necessária se faz a efetivação da rede de assistência, com a porta de entrada do sistema na atenção primária, priorizando e valorizando o papel da equipe de saúde da família, a existência de referências municipais, microrregionais, regionais, estaduais e nacionais, com competências bem definidas e conhecidas, sistema de monitoramento e avaliação bem estabelecido e supervisão sistemática e periódica das ações de controle da hanseníase em todos os níveis, assegurando a atenção integral à pessoa com hanseníase e/ou suas sequelas<sup>42</sup>.

Os avanços científicos na área de sorologia, biologia molecular e genética, ainda não repercutiram na prática para facilitar o diagnóstico precoce das formas paucibacilares.

A hanseníase é uma condição crônica, e como tal, exige ações de cuidado contínuo e gerenciamento de problemas por longo prazo; reorganização das redes de atenção e inclusão de pontos de atenção externos ao sistema de saúde; melhoria da comunicação entre todos os pontos de atenção à saúde; implementação de linhas de cuidado integral que garantam atenção primária e especializada, ambulatorial e hospitalar, sob coordenação da atenção primária à saúde<sup>44</sup>.

A atenção integral à pessoa com hanseníase vai além das ações de saúde e requer a articulação e integração de todas as políticas sociais, sendo atribuição de todas as esferas gestoras do Sistema Único de Saúde buscar a articulação e integração das políticas de saúde com as políticas de assistência social, previdência, trabalho e direitos humanos. Nesse processo, é fundamental a participação de usuários e movimentos sociais no processo de decisão, planejamento e implementação das políticas<sup>44</sup>.

## Referências

- 1- Grossi MAF. Noções de Hansenologia. Informe Técnico de Hanseníase, FHEMIG; 1987.
- 2 - Lyon S, Lyon LFP. A doença hanseníase. In: Lyon S, Grossi MAF. Hanseníase, Rio de Janeiro: Medbook; 2013.
- 3 - Lyon S, Lyon-Moreira H. Marcadores Biológicos na Hanseníase. In: Lyon S, Grossi MAF. Hanseníase, Rio de Janeiro: Medbook; 2013.
- 4 - Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 3.125, de 7 de outubro de 2010.
- 5 - Rodrigues MM, Galindo JCS, Silva PG; Grossi MAF, Penna GO. Hanseníase in Dermatologia: do Nascer ao Envelhecer. Rodrigues MM. 1ª ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2012.
- 6 - Brasil. Ministério da Saúde. Guia para o controle da hanseníase. Brasília, 2002. (Cadernos de Atenção Básica, nº10)
- 7 - Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. J Am Acad Dermatol. 2004; 51:417-26.
- 8 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª ed. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 816 p.
- 9 - Sarubi JC, Marcello-Júnior HB. Baciloscopia. In: Lyon S, Grossi MAF. Hanseníase. Rio de Janeiro: Medbook; 2013.
- 10 - Lyon-Moura A.C.; Pedrosa, M.S. Histopatologia da Hanseníase. In: Lyon S; Grossi MAF. Hanseníase. Rio de Janeiro: Medbook; 2013.
- 11 - Barros RPL, Oliveira MLWR. Detecção de anticorpos específicos para o antígeno glicolípide fenólico-1 do *M. leprae* (anti PGL-1 IgM): aplicações e limitações. Anais brasileiros de Dermatologia. 2000 nov./dez.; 75(6): 745-53. Rio de Janeiro; 2000.
- 12 - Santos AR, Miranda AB, Sarno EN, Suffys PN, Degraive WM. Use of PCR-mediated amplification of *Mycobacterium leprae* DNA in different types of clinical samples for the diagnosis of leprosy. J Med Microbiol. 1993; 39:298-304.
- 13 - Lyon S. Manifestações cutâneas da hanseníase. In: Lyon S, Grossi MAF. Hanseníase. Rio de Janeiro: Medbook; 2013.
- 14 - Oliveira MLW. Infecção por micobactérias. In: Ramos-e-Silva M, Castro MCR. Fundamentos de Dermatologia. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010.
- 15 - Klioze AM, Ramos-Caro, Francisco, A. Visceral leprosy. International Journal of Dermatology. 2000; 39(9); 641-58.

- 16 - Sarubi JC, Shibuya MD. Neuropatia na hanseníase. In: Lyon S, Grossi MAF. Hanseníase. Rio de Janeiro: Medbook; 2013.
- 17 - Duerksen F. Comprometimento neural em hanseníase. In: Duerksen F, Virmond M. Cirurgia Reparadora e Reabilitação em Hanseníase. 1<sup>nd</sup> ed. Greenville (SE): ALM International; 1997.
- 18 - Rodrigues Júnior IA, Gresta LT. Testes de sensibilidade cutânea. In: Lyon S, Grossi MAF. Hanseníase. Rio de Janeiro: Medbook; 2013.
- 19 - Britton, WJ, Lockwood DNJ. Seminar leprosy. The Lancet. 2004 Apr. 10; 363:1209-19.
- 20 - Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Prevenção de Incapacidades. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 3<sup>a</sup> ed. Brasília (DF), MS; 2008.
- 21 - Villarroel MF, Orsini MB, Grossi MAF, Antunes CM. Impaired warm and cold perception thresholds in leprosy skin lesions. Leprosy Review. 2007; 78: 110-121.
- 22 - Villarroel MF, Orsini MBP, Lima RC, Antunes CMF. Comparative study of the cutaneous sensation of leprosy-suspected lesions using Semmes –Weinstein monofilaments and quantitative thermal testing. Leprosy Review. 2007; 78: 102-109.
- 23 - Brasil. Ministério da Saúde. Guia de procedimentos técnicos: Baciloscopia em hanseníase. Série A: Normas e manuais técnicos. Brasília; 2010.
- 24 - Ridley, DS; Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int. J. Lepr. 1966; 34:255-73.
- 25 - Bogliolo L. Patologia. 5<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan; 1994. p. 788-9,1057-60.
- 26 - Breman PJ; Barrow WW. Evidence for species lipid antigens in *Mycobacterium leprae*. Paris, France, Int. J. Lepr. Other micobact Dis 1980; 48: 382-7.
- 27 - Bühner-Sékula S, Visschedijk J, Grossi MAF, Dhakal KP, Namadi AU. Flow test as a point of care test for leprosy control programmes: potential effects on classification of leprosy patients. Leprosy Review. 2007; 78:70-9.
- 28 - Castorina-Silva, R. Sorologia na Hanseníase. In: Lyon S, Grossi MAF. Hanseníase. Rio de Janeiro: Medbook; 2013.
- 29 - Grossi MAF, Leboeuf MAA, Andrade ARC, Lyon S, Antunes CMF, Bühner-Sékula S. The influence of ML Flow test in leprosy classification. Rev Soc Bras Med Trop. 2008; 41;34-8.
- 30 - Lyon S, Castorina-Silva R, Lyon-Moura AC, Grossi MAF, Lyon SH, Azevedo ML, Bühner-Sékula S, Rocha MOC, et al. Association of the ML Flow serological test with slit skin smear. Rev Soc Bras Med Trop 2008; 41: 23-6.
- 31 - Eichelmann K, et al. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. Actas Dermosifiliogr; 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.003>.

- 32 - Mitsuda K. On the value of a skin reaction to a suspension of leprosy nodules. JAP, J. Dermatol Urol. 1919; 19: 698-708 (Republicado em Inst Lepr 1953; 21: 347-58).
- 33 - E Hayashi Y. On a pure culture of leprosy bacilli skin reaction by means of the pure culture suspensions. J Bacteriol. 1918; 272:51-3 (Republicado em Int. J. Leprosy 1933; 1:31-8).
- 34 - Oliveira SG, Talhari S, Neves RG, Talhari AC. Manifestações Neurológicas e Diagnóstico Diferencial. In: Talhari S, Neves RG, Penna GO, Oliveira MLW. Hanseníase. Dermatologia Tropical. 4ª ed. Manaus; 2006.
- 35 - Castorina-Silva R. Tratamento da hanseníase. In: Lyon S, Grossi MAF. Hanseníase. Rio de Janeiro: Medbook; 2013.
- 36 - Castorina-Silva R. Efeitos adversos dos medicamentos utilizados no tratamento da hanseníase. In: Lyon S, Grossi MAF. Hanseníase. Rio de Janeiro: Medbook; 2013.
- 37 - Gonçalves HS, Penna GO, Oliveira MLW, Neves RG, Talhari S. Tratamento. In: Talhari S, Neves RG, Penna GO, Oliveira MLW. Hanseníase. Dermatologia Tropical. 4ª ed. Manaus; 2006.
- 38 - Davey P, Legendre, Pharm D, Christina A, Muzny MD, Edwin Swiatlo MD. Reviews of Therapeutics. Hansen's Disease (Leprosy): Current and Future Pharmacotherapy and Treatment of Disease-Related Immunologic Reactions. Pharmacotherapy. 2012; 32(1):27-37.
- 39 - Silva IMCB, Oliveira CAP, Guedes WRCA, Oliveira BB, Oliveira DAP, Guedes Filho G. Agranulocytosis Induced by Multidrug Therapy in Leprosy Treatment: A Case Report. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2009; 13(1):158-160.
- 40 - Ji B, Chauffour A, Andries K, Jarlier V. Bacterial activities of R207910 and other newer antimicrobial agents against *Mycobacterium leprae* in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50:1558-60.
- 41 - Andries K, Verhasselt P, Guillemont J. A diarylquinoline drug active on ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. Science 2005; 307-7.
- 42 - Grossi MAF. Vigilância da hanseníase no estado de Minas Gerais. Brasília Rev Bras Enferm 2008; 61(Esp):781.
- 43 - Penna MLE, Oliveira MLW, Carmo EH, Penna GO, Temporão JG. Influência do aumento do acesso à atenção básica no comportamento da taxa de detecção de hanseníase de 1980 a 2006. Rev Soc Bras Med Trop Uberaba. 2008; 41(Supl. 2):6-10.
- 44 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Relatório de gestão da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Hanseníase – CGPNCH: janeiro de 2009 a dezembro de 2010 /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

