

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

ELAINE FARIA MORELO

**INFLUÊNCIA DO USO DE MEDICAÇÕES MICOBACTERICIDAS E DO
TRATAMENTO DE INFECÇÕES PRÉVIAS NO DESENVOLVIMENTO DA
HANSENÍASE NEURAL PURA: REVISÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS E
ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

Brasília

2021

ELAINE FARIA MORELO

**INFLUÊNCIA DO USO DE MEDICAÇÕES MICOBACTERICIDAS E DO
TRATAMENTO DE INFECÇÕES PRÉVIAS NO DESENVOLVIMENTO DA
HANSENÍASE NEURAL PURA: REVISÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS E
ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas, na área de concentração: Ciências Aplicadas em Saúde.

Orientador: Prof. MD. PhD. **Ciro Martins Gomes.**

Brasília

2021

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M842i Morelo, Elaine Faria
Influência do uso de medicações micobactericidas e do
tratamento de infecções prévias no desenvolvimento da
hanseníase neural pura: revisão de dados secundários e
estudo de caso-controle / Elaine Faria Morelo; orientador
Ciro Martins Nogueira. -- Brasília, 2021.
54 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2021.

1. Hanseníase. 2. Fator de Risco. 3. Estudo caso
controle. 4. Tratamento. I. Nogueira, Ciro Martins, orient.
II. Título.

**INFLUÊNCIA DO USO DE MEDICAÇÕES MICOBACTERICIDAS E DO
TRATAMENTO DE INFECÇÕES PRÉVIAS NO DESENVOLVIMENTO DA
HANSENÍASE NEURAL PURA: REVISÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS E
ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

BANCA EXAMINADORA

Presidente

Professor Dr. Ciro Martins Gomes
Universidade de Brasília – UnB

Membros

Professor Dr. Eduardo Hage Carmo
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

Professora Dra. Ada Amália Ayala Urdapilleta
Secretaria de Saúde do Distrito Federal / SES-DF

Suplente

Professor Dr. Sebastian Andres Vernal Carranza
Hospital São Luiz Jabaquara, Rede D'or

DEDICATÓRIA

À minha família

AGRADECIMENTOS

Há tanto a agradecer, mas primeiramente agradeço a Deus, pois, me sinto uma pessoa extremamente abençoada por ter chegado até aqui, e sei que devo tudo a Ele.

Agradeço a meu marido, Estevão, e aos meus filhos, Camila e Arthur, que sempre embarcam comigo nos meus sonhos e fazem ele acontecer da forma mais doce e feliz.

Aos meus pais, Anita e Argentino (in memoriam). Minha mãe sempre foi exemplo de superação, e mesmo sem estudos nos ajudava nos deveres de casa, reforçando sempre que conhecimento não ocupa espaço, e que o saber é a única herança que ninguém nunca iria tirar de nós.

A todos os meus familiares em especial às minhas irmãs, Ana, Marli, Neusa e Ednalva.

Aos meus sogros, João e Leni (in memoriam), que sempre apostaram na minha capacidade, incentivando a sempre seguir em frente.

Agradeço especialmente ao meu orientador, Prof. Dr. Ciro Martins Gomes, que com sua sensibilidade reconhece o potencial de cada aluno e nós encoraja a seguir em frente, e é sem dúvida um dos melhores exemplos de profissional que atua na saúde pública desse país.

A minha querida amiga Marli, que me ajudou a não desistir nos momentos de incertezas.

As queridas Selma, Rosângela, Laís e Naira, pela paciência e troca de conhecimentos.

Aos pacientes sempre tão dispostos a colaborar com as pesquisas desse país.

A Universidade de Brasília, que mesmo com tantas dificuldades e entraves acreditam nas pesquisas.

Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre

Paulo Freire

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de casos notificados no Sinan segundo classificação paucibacilar, forma clínica não classificada, sem lesões e com nervos afetados, por estado notificante, no período de diagnóstico, 2015 a 2019 - Brasil.	40
Tabela 2 - Características demográficas dos grupos analisados.	44
Tabela 3 - Análise univariada dos fatores de risco.	45
Tabela 4 - Análise multivariada dos fatores de risco.	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-Figura 1 - Total de Entradas de casos de hanseníase no período de 2015 a 2019 - Brasil.	18
Figura 2 - Total de casos de hanseníase segundo modo de entrada e ano de diagnóstico no período de 2015 a 2019 - Brasil.	18
Figura 3 - Proporção de casos novos de hanseníase segundo sexo e faixa etária,..	19
Figura 5 - Representação da variação da resposta imunológica ao longo do espectro da classificação de Ridley & Jopling; a imunidade celular (IC) é inversamente proporcional ao índice baciloscópico (IB) VV – forma clínica virchowiana; BV, BB, BT – formas clínicas.	24
Figura 6 - Mácula hipocrômica em face posterior de braço (nessas lesões pode ocorrer hipo e ou hiperestesia).	25
Figura 7- Lesão eritematosa única em placa, bordas papulosas. Em geral, essas lesões apresentam dormência e caracterizam a forma Paucibacilar.	26
Figura 8 - Placas eritematosas e infiltradas em face anterior de antebraço e braço (nessas lesões pode ocorrer hipo e ou hiperestesia) Hanseníase multibacilar.	27
Figura 9 - Infiltração difusa com lesões pápulo-nodulares e em placas. Hanseníase Virchowiana multibacilar.	28
Figura 10 - Cartela com especificação das drogas para esquema multibacilar adotado como esquema Único no Brasil.	35
Figura 4 - Casos notificados no Sinan segundo classificação clínica-no período de 2015 a 2019 - Brasil.	39
Figura 11 - Desenho principal com fator de risco principal e desfecho primário.	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características clínicas, baciloscópicas, e formas clínicas, segundo classificação operacional, 2017.....	31
Quadro 2 - Especificação farmacológica, tratamento terapêutico segundo doses administradas, de acordo com a Poliquimioterapia paucibacilar e multibacilar.	34

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

antes de Cristo (a.C.)

Clofazimina (CFZ)

Competição com o ácido paraaminobenzóico (PABA)

Coordenação Geral de Doenças em Eliminação (CGDE)

Dapsona (DDS)

Departamento de Emergência das Doenças Transmissíveis (DEVIT)

Doença Tropical Negligenciada (DTN)

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM-UnB)

Grau de Incapacidade Física (GIF)

Hanseníase neural primária ou neural pura (HNP)

Hospital Universitário de Brasília (HUB)

infecção das vias aéreas superiores (IVAS)

Infecção prévia do trato urinário (ITU)

Intervalo de confiança (IC)

Intervalo interquartil (IIQ)

Ministério da Saúde (MS)

Multibacilar (MB)

Neural Pura (NP)

Número de pacientes (n)

Odds ratio (OR)

Open-source software for Epidemiologic statistics (OPenEpi)

Organização Mundial de Saúde (OMS)

Paucibacilar (PB)

Poliqimioterapia (PQT)

Razão de prevalências (RP)

Rifampicina (RFM)

Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

United States of América (USA)

Vacina Bacilo Calmette-Guérin (BCG)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Histórico da Hanseníase.....	16
1.2 Epidemiologia da Hanseníase	17
1.3 Microbiologia	20
1.4 Imunologia	20
2 DEFINIÇÃO DE CASO	22
3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA	23
3.1 Formas Clínicas da Hanseníase, segundo Classificação de Madrid.....	24
4 DIAGNÓSTICO	30
5 TRATAMENTO	32
6 JUSTIFICATIVA.....	36
7.1 Geral.....	37
7.2 Específicos	37
8 MATERIAL E MÉTODOS	38
8.1 Tratamento dos dados disponibilizados pelo MS.....	38
8.2 Delineamento da pesquisa	40
8.3 Instrumento para coleta de dados	41
8.4 População estudada	41
8.4 Critérios de exclusão	41
8.5 Fatores de risco secundários.....	42
8.6 Desfechos adicionais.....	42
8.7 Análise estatística.....	42
8.8 Aspectos éticos	43
8.9 Tamanho amostral.....	43
9 RESULTADOS.....	44
9.1 Características do tratamento e dos estados reacionais.....	46
10 DISCUSSÃO	47
11 CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*. Recentemente alguns especialistas vêm observando um aumento importante das formas neurais de hanseníase em detrimento ao antigo conceito de que a hanseníase é uma doença principalmente dermatológica. Vários motivos podem justificar essa suspeita, incluindo um maior reconhecimento atual dos espectros da doença. No entanto, acreditamos que a maior exposição da população a drogas micobactericidas possa ser um fator importante. É notório a preocupação de que as medicações micobactericidas têm uma penetração menor nos tecidos neurológicos. Logo, tratamentos insuficientes podem resultar em resquícios de bacilos vivos, resultando no comprometimento neural tardio, sem lesões de pele. **Objetivos:** O principal objetivo do presente estudo consiste em observar a influência de diversos fatores de risco no desenvolvimento da hanseníase neural pura e tentar identificar fatores que identifiquem a maior incidência dessa manifestação apontada pela comunidade científica no Hospital Universitário de Brasília. **Métodos:** Trata-se de um estudo caso controle (longitudinal retrospectivo) em que o fator de risco principal será a exposição prévia ou não a drogas com efeito micobactericida como os da classe dos macrolídeos, quinolonas, tetraciclinas e o desfecho primário será a ocorrência ou não de hanseníase neural pura. Foram recrutados pacientes com diagnóstico de hanseníase atendidos no Hospital Universitário de Brasília a partir do ano de 2014. A estimativa dos riscos foi avaliada com o uso do *odds ratio*. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 105 pacientes sendo 14 (13.3%) com a forma neural pura e 91 com manifestações cutâneas da hanseníase. As condições demográficas incluindo sexo ($p=1,000$) e idade ($p=0,512$) foram semelhantes entre os grupos. A mediana de doses de BCG prévia foi de 0 em ambos os grupos ($p=0,828$). A história de hanseníase prévia também foi semelhante entre os grupos ($p=0,612$). Nenhuma das variáveis analisadas apresentou-se associada com a ocorrência da hanseníase neural pura. **Conclusão:** Nenhum dos fatores estudados esteve associado ao risco de hanseníase neural pura. Estudos longitudinais prospectivos, em larga escala e com amplo tempo de acompanhamento podem elucidar os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da hanseníase neural pura.

Palavras-chave: Hanseníase; Fator de Risco; Estudo caso-controle; Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. Recently, some specialists have observed an important increase in the neural forms of leprosy, in detriment of the old concept that leprosy is a mainly dermatological disease. Several reasons may justify this suspicion, including greater current recognition of the disease spectra. However, we believe that the greater exposure of the population to mycobactericidal drugs may be an important factor. There is a notorious concern that mycobactericidal medications have less penetration into neurological tissues. Therefore, insufficient treatments can result in remnants of live bacilli, resulting in late neural impairment, without skin lesions. **Objectives:** The main objective of this study is to observe the influence of different risk factors on the development of pure neural leprosy and to try to identify factors that justify the highest incidence of this manifestation identified by the scientific community at the University Hospital of Brasília. **Methods:** We performed a case-control study (longitudinal retrospective study) in which the main risk factor will be previous exposure to drugs with mycobactericidal effects such as macrolides, quinolones, tetracyclines and in which the primary outcome was the occurrence of pure neural leprosy. Patients diagnosed with leprosy treated at the University Hospital of Brasília from 2014 were recruited. The estimation of risk association was measured using odds ratios. **Results:** One-hundred-and-five patients were included in the study, 14 (13.3%) with the pure neural form and 91 with cutaneous manifestations of leprosy. Demographic conditions including sex ($p=1,000$) and age ($p=0.512$) were similar between groups. The median of previous BCG doses was 0 in both groups ($p=0.828$). The history of previous leprosy was also similar between groups ($p=0.612$). None of the associated risk factors showed a relationship with the occurrence of pure neural leprosy. **Conclusion:** None of the studied factors were associated with the risk of pure neural leprosy. Large-scale, prospective longitudinal studies with a long follow-up period can elucidate possible risk factors for the development of pure neural leprosy.

Keywords: Leprosy; Risk factor; Case-control study; Treatment.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico da Hanseníase

De acordo com a Portaria Nº 264, de 17 de fevereiro de 2020, a hanseníase é um agravo de notificação/investigação compulsória obrigatória em todo território nacional. Trata-se de uma doença infecciosa crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae* ou pelo *Mycobacterium lepromatosis*. Esse microorganismo multiplica-se muito lentamente e o período de incubação é superior a 2 anos. Os sinais da doença incluem lesões na pele, nervos periféricos, membros e olhos, que podem causar incapacidade grave. A principal via de eliminação dos bacilos dos pacientes multibacilares (virchowianos e dimorfos) é a aérea superior, sendo, também, o trato respiratório a mais provável via de entrada do *M. leprae* no corpo¹. Contatos próximos de pacientes apresentam maior risco de infecção.²

A infecção causada pelo *M. leprae*, tem como característica alta infectividade e baixa patogenicidade, porém temida pelo alto potencial incapacitante.³ Esse alto potencial incapacitante está diretamente relacionado ao poder imunogênico do *M. leprae*. Entretanto, estima-se que 95% dos indivíduos expostos ao *M. leprae* são naturalmente resistentes à infecção. Nos 5% susceptíveis, a doença pode se manifestar de diferentes formas, a depender de fatores relacionados ao indivíduo, tais como sexo, idade e susceptibilidade genética, ou às coletividades – por exemplo, condições socioeconômicas e geográficas.⁴ Esse poder incapacitante é o principal responsável pelo estigma e discriminação às pessoas acometidas pela doença.

A apresentação clínica varia em um amplo espectro, desde a forma inicial reconhecida como indeterminada, até as formas polares tuberculóide e virchowiana, bem como, a forma dimorfa, considerada intermediária entre os dois polos T e V. Além das lesões de pele com redução da sensibilidade, a condição é caracterizada por danos aos nervos periféricos, levando as incapacidades.⁵ Estas incapacidades e deformidades podem acarretar alguns problemas, tais como diminuição da capacidade de trabalho, limitação da vida social e problemas psicológicos. São responsáveis, também, pelo estigma e preconceito contra a doença⁶.

Entretanto, a neuropatia hansênica também pode se apresentar sem lesões cutâneas, caracterizando a forma neural pura da hanseníase. Os pacientes com esta forma da doença apresentam apenas sinais e sintomas de comprometimento sensorial, parestesia, espessamento e dor neurogênica, fraqueza muscular, sem

alterações dermatológicas. Isso traz algumas dificuldades para o diagnóstico da hanseníase, principalmente nos serviços onde exames e procedimentos de diagnóstico, como baciloscopia, eletroneuromiografia e biópsia de nervo não estão disponíveis.⁷

A hanseníase é doença de cuja existência se tem notícia desde a mais remota antiguidade, pois era conhecida há cerca de 3 a 4 mil anos na Índia, na China e no Japão. No Egito, foram encontrados relatos sobre ela em um papiro da época do faraó Ramsés II, desde 4300 anos a.C. Em estudos mais contemporâneos a este respeito, já é consenso que sua origem parece ter vindo da África Oriental e do Oriente Médio e se espalhou com as sucessivas migrações humanas, alcançando outros territórios. Quanto à sua chegada nas Américas, acredita-se que foi introduzida pelos europeus ou pelos norte-africanos. Contudo, a exatidão destas informações é controversa, pois sabe-se também que, desde a Antiguidade, as formas de nomeá-la podem ter sofrido influência a partir da maneira como a doença foi referida em escritos mais primitivos.⁸

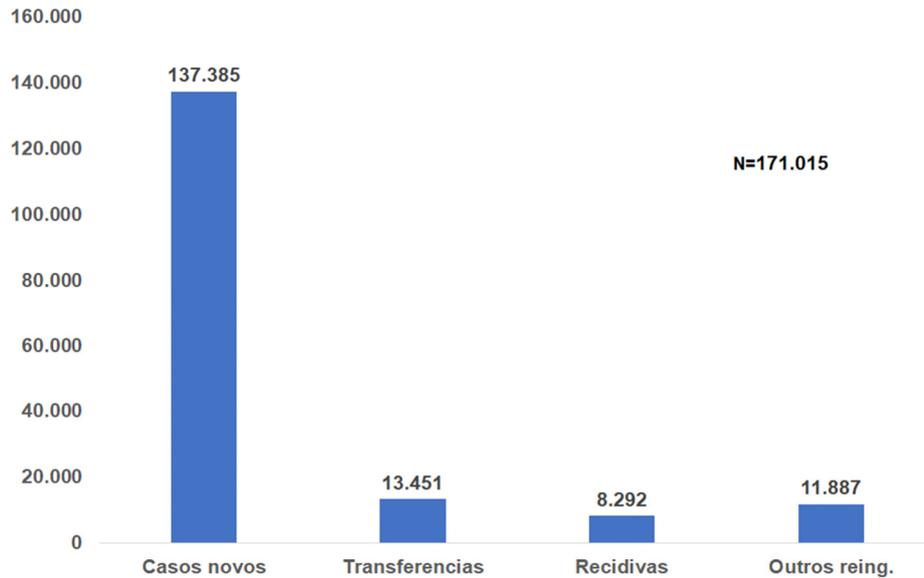
Considerando que o Controle da hanseníase está baseado no diagnóstico precoce e tratamento dos pacientes bacilíferos, conseqüentemente quebrando a cadeia de transmissão e evitando as incapacidades físicas, é fundamental que os serviços de saúde estejam preparados para identificar todos os casos de hanseníase na sua fase inicial.

1.2 Epidemiologia da Hanseníase

A hanseníase foi introduzida no Brasil na época da colonização pelos europeus e africanos trazidos como escravos após 1.500. A colonização europeia começou na costa atlântica e depois se expandiu para o oeste, propagando a doença na mesma direção.⁹ Em 2019 foram reportados à Organização Mundial de Saúde – OMS 202.185 casos novos da doença no mundo. Desses, 29.936 ocorreram nas Américas e 27.864 foram notificados no Brasil.¹⁰ Os dados dos anos de 2020 e 2021 sofreram abrupta queda relacionada aos efeitos limitantes da pandemia da COVID-19. O Brasil ocupa a segunda posição do mundo, entre os países que registram casos novos, atrás apenas da Índia.

De acordo com o Boletim epidemiológico 2020, no período de 2015 a 2019, o Brasil atingiu um total de 171.015 registros no SINAN, destes, 137.385 (80,3%) foram casos novos (Figura 1). No período de 2010 a 2019, os casos novos de hanseníase

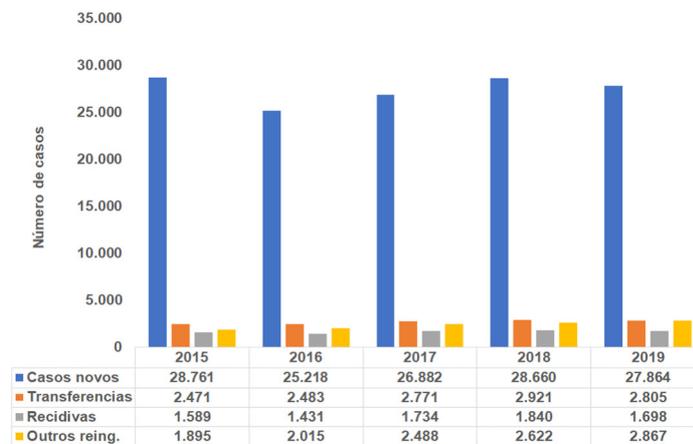
reduziram significativamente, com taxa de detecção de 18,22 por 100 mil habitantes para 13,23, com redução (-37,75%), ainda assim, o Brasil permanece com uma taxa considerada alta de acordo com os parâmetros da OMS, taxa 13 vezes acima do recomendado para eliminação que é $< 1,0$ por 100 mil habitantes (MS, 2020).



Fonte: Sinan/SVS/MS

Figura 1-Figura 1 - Total de Entradas de casos de hanseníase no período de 2015 a 2019 - Brasil.

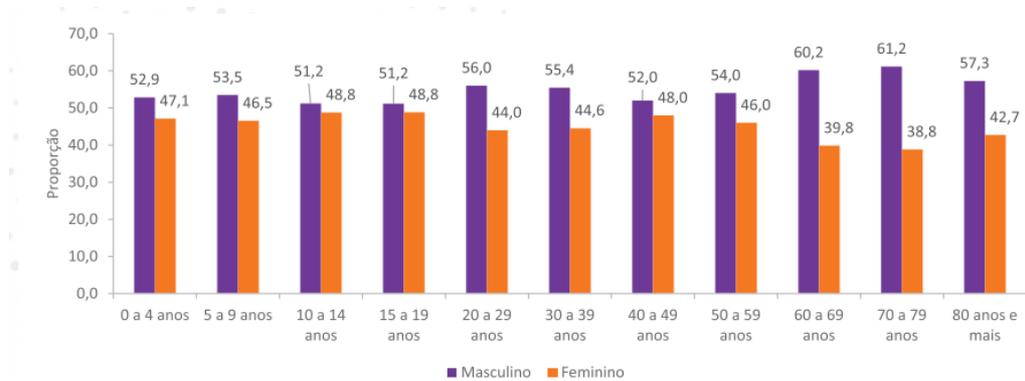
Quanto à distribuição por modo de entrada e ano de diagnóstico no período de 2015 e 2019, os casos novos de hanseníase representaram uma média de 27.744 casos novos, transferências 2.690, recidivas 1.658 e outros reingressos 2.377 registros, com destaque em 2015, quando o número de casos novos atingiu 28.761 registros (Figura 2)



Fonte: Sinan/SVS/MS

Figura 2 - Total de casos de hanseníase segundo modo de entrada e ano de diagnóstico no período de 2015 a 2019 - Brasil.

Dentre os 137.385 casos novos de hanseníase no período de 2015 a 2019 a distribuição por sexo resultou em 75.987 no sexo masculino, o que corresponde a 55,3% do total (MS,2019).



Fonte: Sinan/SVS/MS

Figura 3 - Proporção de casos novos de hanseníase segundo sexo e faixa etária, 2015 a 2019 - Brasil.

Do total de casos novos diagnosticados no país, 1.545 (5,5%) ocorreram em menores de 15 anos. No período de 2010 a 2019 houve uma redução, em 2010 foram diagnosticados 2.461 casos, com taxa de 5,34 em por 100 mil habitantes, e uma taxa de detecção 3,44 por 100 mil habitantes em 2019, redução de (-55,2%) na população em menores de 15 anos no período observado. Ainda assim, a taxa é considerada alta pelos parâmetros da OMS, demonstrando uma transmissão ativa da doença (MS,2020).

Quanto ao grau de incapacidade física (GIF), entre os 23.843 (85,6%) avaliados no diagnóstico, 2.351 (9,9%) apresentaram deformidades visíveis (GIF 2).¹⁰

Esse indicador do Grau de incapacidade física – GIF, é uma medida que indica a existência de perda da sensibilidade protetora e/ou deformidade visível em consequência de lesão neural e/ou cegueira. É um indicador epidemiológico que pode ser utilizado na avaliação do programa de vigilância de hanseníase, determinando a precocidade do diagnóstico e o sucesso das atividades que visam a interrupção da cadeia de transmissão. Portanto, a avaliação do GIF constitui uma importante ferramenta na identificação de pacientes com maior risco de desenvolver reações e novas incapacidades, durante o tratamento, no término da poliquimioterapia e após a alta.¹¹ Diante desse cenário, o Brasil é classificado como um país de alta carga para

a doença, ocupando o primeiro lugar nas Américas com 94,2% do total de casos e segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo, atrás apenas da Índia.¹⁰

1.3 Microbiologia

O *M. leprae*, também chamado de Bacilo de Hansen, pertence ao gênero *Mycobacterium*, família Mycobacteriaceae, e tem crescimento lento. Após a entrada no organismo, localiza-se principalmente na pele e na célula de Schwann (células do sistema nervoso periférico). Reproduz-se por fissão binária e é encontrado nos tecidos humanos como bastonetes retos ou ligeiramente encurvados. É um parasita intracelular obrigatório, predominante em macrófagos, aerófilos, Gram-positivo e álcool-ácido resistente, quando corado pelo método de Ziehl Neelsen. Pode manter-se viável por até 10 dias, sob temperatura de 4°C, fora do organismo humano, em fragmentos de biópsia ou suspensão. Nas secreções nasais, o bacilo pode sobreviver por até sete dias à temperatura de 21°C. A localização das lesões hansênicas no corpo dos portadores sugere que o bacilo tem preferência por temperaturas menores que 37°C. Induz necrose caseosa nas células de Schwann, sendo esta a principal causa das deformidades que caracterizam a doença.¹²

1.4 Imunologia

A hanseníase é uma infecção granulomatosa crônica, que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, sendo transmitida pelas vias aéreas superiores de pessoa a pessoa através do convívio de susceptíveis com doentes bacilíferos sem tratamento. A afecção pode ser mais bem entendida se for considerada associação de duas doenças. A primeira é uma infecção crônica causada pelo *M. leprae*, organismo intracelular obrigatório que induz extraordinária resposta imune nos indivíduos acometidos. A segunda é neuropatia periférica iniciada pela infecção e acompanhada por eventos imunológicos, cuja evolução com sequelas frequentemente se estendem por muitos anos após a cura da infecção, podendo levar a grave debilidade física, social e consequências psicológicas.¹³

A hanseníase é influenciada por fatores genéticos do hospedeiro, fatores ambientais, como o estado nutricional, vacinação com BCG e taxa de exposição ao *M. leprae* ou outras micobactérias. A resposta imune é de fundamental importância para a defesa do organismo frente à exposição ao bacilo. A hanseníase caracteriza-se por apresentar alta infectividade e baixa patogenicidade, sendo a maioria da população, mais de 95% dos indivíduos, naturalmente imune. Na hanseníase, a alteração da resposta imune está associada com o desenvolvimento de formas clínicas distintas, em que o predomínio da resposta celular está relacionado à forma clínica mais branda da doença (tuberculóide) e ausência, e com a forma clínica mais grave (virchowiana).¹³

2 DEFINIÇÃO DE CASO

De acordo com os manuais do Ministério da Saúde considera-se caso de hanseníase a pessoa que apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais, a qual necessita de tratamento com poliquimioterapia (PQT):

a) lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração da sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; ou

b) espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; ou

c) presença de bacilos *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biopsia de pele.

3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA

As manifestações clínicas da hanseníase são muitas variáveis e estão relacionadas com o grau de imunidade do paciente frente ao *M. leprae*. Alguns autores admitem, como primeiros sinais clínicos da moléstia, queixas de anestesia de partes da mão e do pé, fraqueza muscular, obstrução nasal e epistaxis, e mesmo reação tipo eritema nodoso.¹⁴

As classificações clínicas mais usadas no Brasil são as de Madri (Congresso Internacional, 1953) e de Ridley e Jopling. Na de Madri, consideram-se dois pólos estáveis e opostos (virchowiano e tuberculóide) e dois grupos instáveis (indeterminado e dimorfo), que caminhariam para um dos polos, na evolução natural da doença.¹⁵

A classificação de Ridley & Jopling é a mais recomendada nos estudos imunológicos; baseia-se no critério histopatológico e sugere a possibilidade de as formas oscilarem no espectro da doença, ora para o pólo de resistência (tuberculóide), ora para o pólo de susceptibilidade (virchowiano, como denominado no Brasil, em substituição ao termo “lepromatoso” da classificação original). Os subtipos são TT (tuberculóide), BT (borderline tuberculóide), BB (borderline), BV (borderline virchowiano) e VV (virchowiano).¹³ (Figura 5).

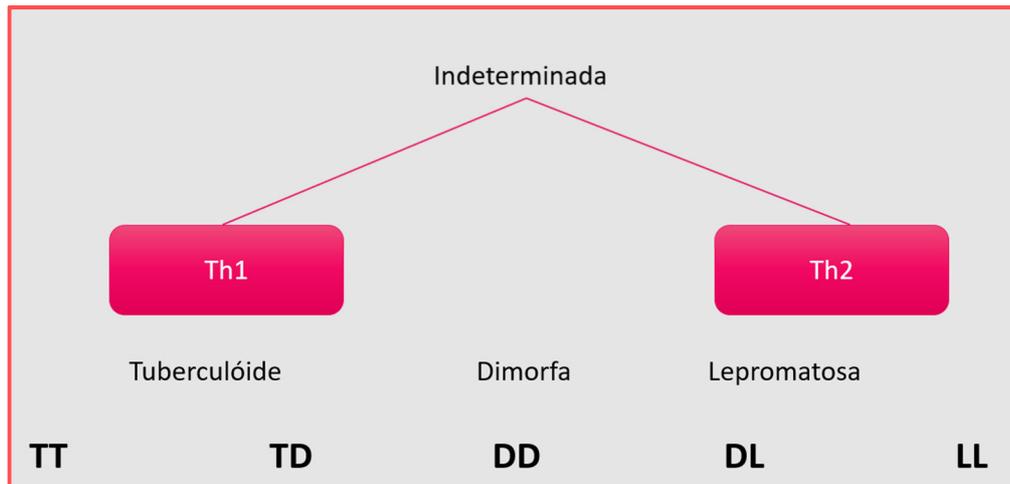


Figura 4 - Representação da variação da resposta imunológica ao longo do espectro da classificação de Ridley & Jopling; a imunidade celular (IC) é inversamente proporcional ao índice baciloscópico (IB) VV – forma clínica virchowiana; BV, BB, BT – formas clínicas.

Com o objetivo de expandir a campanha de eliminação da hanseníase, a Organização Mundial de Saúde – OMS, propôs uma classificação operacional baseada na contagem do número de lesões de pele. Os pacientes são classificados em paucibacilares (PB) ou multibacilares (MB) se apresentam de uma a cinco lesões ou mais de cinco lesões, respectivamente.¹⁶ Essa classificação é preconizada pelo Ministério da Saúde e define o esquema terapêutico.

3.1 Formas Clínicas da Hanseníase, segundo Classificação de Madrid.

a) **Hanseníase indeterminada (paucibacilar)**

Segundo Jopling & Mc Dougall, 1991, essa forma é um estágio inicial e transitório da hanseníase, que pode ser encontrado em indivíduos de resposta imune não definida diante do bacilo, usualmente, crianças.

A hanseníase indeterminada pode evoluir com cura espontânea, desenvolver-se lentamente, ou, ainda, involuir, ressurgindo, tardiamente, com características clínicas definidas, dentro do espectro da doença, de acordo com sua capacidade de resposta imune ao *M. leprae*.

A lesão de pele geralmente é única, mais clara do que a pele ao redor (mancha), não é elevada (sem alteração de relevo), apresenta bordas mal delimitadas, e é seca. Há perda da sensibilidade (hipoestesia ou anestesia) térmica e/ou dolorosa, mas a tátil (habilidade de sentir o toque) geralmente é preservada.¹⁷ (Figura 5)



Fonte: Caderno 21 Atenção Básica/MS, 2008

Figura 5 - Mácula hipocrômica em face posterior de braço (nessas lesões pode ocorrer hipo e ou hiperestesia).

b) Hanseníase tuberculóide (paucibacilar)

No pólo de resistência, a hanseníase tuberculóide caracteriza a forma clínica de contenção da multiplicação bacilar, dentro do espectro da doença.¹⁵ As lesões cutâneas, com bordas pronunciadas, são únicas ou em pequeno número, e assimetricamente distribuídas pelo tegumento. Apresenta-se, quando mácula, como lesão hipocrômica ou eritematosa, delimitada por micropápulas, e quando placa, como lesão eritematosa ou acobreada, difusamente infiltrada, ou com tendência central ao aplainamento, e limites externos sempre nítidos e bem definidos.¹⁵

É a forma da doença em que o sistema imune da pessoa consegue destruir os bacilos espontaneamente. Assim como na hanseníase indeterminada, a doença também pode acometer crianças (o que não descarta a possibilidade de se encontrar adultos doentes), tem um tempo de incubação de cerca de cinco anos, e pode se manifestar até em crianças de colo, onde a lesão de pele é um nódulo totalmente anestésico na face ou tronco (hanseníase nodular da infância).¹⁷ (Figura 6).



Fonte: Acervo pessoal

Figura 6- Lesão eritematosa única em placa, bordas papulosas. Em geral, essas lesões apresentam dormência e caracterizam a forma Paucibacilar.

c) Hanseníase dimorfa (multibacilar)

Dentro do espectro da doença, esta forma está caracterizada por instabilidade imunológica, e caminha entre os pólos tuberculóide e virchoviano¹⁵. Caracteriza-se, geralmente, por mostrar várias manchas de pele avermelhadas ou esbranquiçadas, com bordas elevadas, mal delimitadas na periferia, ou por múltiplas lesões bem delimitadas semelhantes à lesão tuberculóide, porém a borda externa é esmaecida (pouco definida). Há perda parcial a total da sensibilidade, com diminuição de funções autonômicas (sudorese e vasorreflexia à histamina). É comum haver

comprometimento assimétrico de nervos periféricos, as vezes visíveis ao exame clínico. É a forma mais comum de apresentação da doença (mais de 70% dos casos). Ocorre, normalmente, após um longo período de incubação (cerca de 10 anos ou mais), devido à lenta multiplicação do bacilo (que ocorre a cada 14 dias, em média).¹⁷ (Figura 7).



Fonte: Acervo pessoal

Figura 7 - Placas eritematosas e infiltradas em face anterior de antebraço e braço (nessas lesões pode ocorrer hipo e ou hiperestesia) Hanseníase multibacilar.

d) Hanseníase virchowiana (multibacilar):

No pólo de anergia, a hanseníase virchowiana expressa a forma clínica de susceptibilidade ao bacilo, resultando em multiplicação e disseminação da doença. De início insidioso e progressão lenta, esta forma clínica avança através dos anos.¹⁵

É a forma mais contagiosa da doença. O paciente com a forma virchowiano não apresenta manchas visíveis; a pele apresenta-se avermelhada, seca, infiltrada, cujos poros apresentam-se dilatados (aspecto de “casca de laranja”), poupando geralmente couro cabeludo, axilas e o meio da coluna lombar (áreas quentes). Na evolução da doença, é comum aparecerem caroços (pápulas e nódulos) escuros, endurecidos e assintomáticos (hansenomas). Quando a doença encontra-se em estágio mais

avançado, pode haver perda parcial a total das sobrancelhas (madarose) e também dos cílios, além de outros pelos, exceto os do couro cabeludo.¹⁷



Fonte: Acervo pessoal

Figura 8 - Infiltração difusa com lesões pápulo-nodulares e em placas. Hanseníase Virchowiana multibacilar.

e) Hanseníase neural primária ou neural pura (HNP):

Os casos suspeitos de HNP são aqueles pacientes que apresentam o comprometimento nervoso periférico como primeira manifestação do tipo mononeuropatia, mononeuropatia múltipla ou polineuropatia – mononeuropatia confluentes –, sem outra etiologia suspeita na anamnese médica e sem lesão de pele identificável clínica e laboratorialmente.

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico e epidemiológico, realizado por meio da análise da história e condições de vida do paciente, além do exame dermatoneurológico para identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos, com alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas.¹⁷ Como diagnóstico auxiliar, também faz-se a coleta por meio de raspado dérmico em áreas infiltradas com objetivo de realizar a baciloscopia, principalmente nas formas dimorfa e virchowiana; a quantidades bacilos íntegros de sítios encontrados por campos vai definir o número de cruces.

O Índice Baciloscópico (IB), proposto por Ridley em 1962, baseia-se em uma escala logarítmica com variação entre 0 a 6. É o método de avaliação quantitativo mais correto e utilizado na leitura da baciloscopia em hanseníase¹⁸.

Escala Logarítmica de Ridley

- (0) – Ausência de bacilos em 100 campos examinados.
- (1+) – Presença de 1 a 10 bacilos, em 100 campos examinados.
- (2+) – Presença de 1 a 10 bacilos, em cada 10 campos examinados.
- (3+) – Presença de 1 a 10 bacilos, em média, em cada campo examinado.
- (4+) – Presença de 10 a 100 bacilos, em média, em cada campo examinado.
- (5+) – Presença de 100 a 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado.
- (6+) – Presença de mais de 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado

Há também os casos com suspeita de comprometimento neural. Os casos suspeitos de HNP são aqueles pacientes que apresentam o comprometimento nervoso periférico como primeira manifestação do tipo mononeuropatia, mononeuropatia múltipla ou polineuropatia – mononeuropatia confluentes –, sem outra etiologia suspeita na anamnese médica e sem lesão de pele identificável clínica e laboratorialmente.¹⁹

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, para os casos diagnosticados, deve-se utilizar a classificação operacional de caso de hanseníase, visando definir o

esquema de tratamento com poliquimioterapia, que se baseia no número de lesões cutâneas de acordo com os seguintes critérios:

- a) Paucibacilar (PB) – casos com até cinco lesões de pele.
- b) Multibacilar (MB) – casos com mais de cinco lesões de pele.

A classificação operacional deve ser feita pelos critérios clínicos (história clínica e epidemiológica e exame dermatoneurológico). Quando disponível a baciloscopia, o seu resultado positivo classifica o caso como MB, porém o resultado negativo não exclui o diagnóstico clínico da hanseníase (Quadro 1).

Quadro 1 - Características clínicas, baciloscópicas, e formas clínicas, segundo classificação operacional, 2017.

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

Fonte: Guia de Vigilância em Saúde, MS 2017.

5 TRATAMENTO

O primeiro avanço no tratamento da hanseníase ocorreu na década de 40, com o desenvolvimento da dapsona, o único fármaco até então conhecido, que deteve a doença. A dapsona é um antibacteriano que age através da competição com o ácido paraaminobenzóico (PABA), diminuindo ou bloqueando a síntese do ácido fólico. Entre os vários efeitos colaterais atribuídos a ela destacam-se os problemas digestivos, anemia hemolítica, metemoglobinemia, hepatites, neuropatia motora periférica, fotodermatite e cefaleia.¹²

Em 1981, um novo esquema terapêutico com a poliquimioterapia foi proposto pela Organização Mundial de Saúde - OMS após a constatação de uma alta prevalência de cepas de *M. leprae* sulfono-resistentes nos países africanos que, em sua maioria, utilizavam exclusivamente a monoterapia. A OMS redefiniu o esquema terapêutico para a hanseníase, incluindo agora a rifampicina, e o denominou de poliquimioterapia (PQT), pois a resistência à dapsona e a persistência bacteriana vinham causando sérios problemas operacionais. A rifampicina foi incluída para ambos os tipos de hanseníase por se tratar de uma droga mais eficaz. O esquema PQT-OMS para pacientes multibacilares (MB) usaria a combinação de rifampicina, clofazimina e dapsona por um período de dois anos. Para pacientes paucibacilares (PB), a dapsona seria associada à rifampicina por seis meses.⁸ O Brasil, por meio do Ministério da Saúde – MS, somente adotou a PQT em 1994.

Para fins operacionais de tratamento, os doentes são classificados em paucibacilares (PB – presença de até cinco lesões de pele com baciloscopia de raspado intradérmico negativo, quando disponível) ou multibacilares (MB – presença de seis ou mais lesões de pele OU baciloscopia de raspado intradérmico positiva). O Brasil também utiliza essa classificação. Entretanto, alguns pacientes não apresentam lesões facilmente visíveis na pele, e podem ter lesões apenas nos nervos (hanseníase neural pura), ou as lesões podem se tornar visíveis somente após iniciado o tratamento.¹¹

A poliquimioterapia vem sendo utilizada há mais de 25 anos sem que existam evidências de impacto na transmissão.²⁰ A taxa de detecção de casos novos permanece alta em muitas partes do mundo, inclusive no Brasil, embora a prevalência de casos conhecidos no mundo tenha sido reduzida.²⁰

Atualmente o tratamento da hanseníase no Brasil, preconizado pelas Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase como Problema de Saúde Pública, baseia-se em esquemas de poliquimioterapia composto por três medicamentos, rifampicina + dapsona + clofazimina, pelo período de doze meses para as formas clínicas da classificação operacional multibacilar e poliquimioterapia composto por dois medicamentos, rifampicina + dapsona, pelo período de seis meses para as formas clínicas da classificação Paucibacilar.¹⁷

Em 2018, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, por meio do Relatório de Recomendação N.399/2018, recomendou ao Ministério da Saúde a ampliação do uso do medicamento clofazimina para tratamento da hanseníase paucibacilar no âmbito do SUS, o que significa dizer que os pacientes acometidos pela forma clínica paucibacilar também deverão ser tratados com poliquimioterapia composta por três medicamentos (rifampicina + dapsona + clofazimina). A análise da Comissão ateve-se apenas à composição da associação medicamentosa, permanecendo, portanto, inalterado o tempo de tratamento, sendo de seis meses²¹.

Por meio da Portaria SCTIE N. 71, de 11 de dezembro de 2018, publicada no Diário Oficial da União, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde tornou pública a decisão de ampliar o uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Embora a publicação da Portaria recomendando o uso da clofazimina para os pacientes classificados como paucibacilar tenha sido pública em 2018, o novo protocolo não foi imediatamente implementado, pois, houve necessidade de capacitar os estados e organizar os estoques de medicamentos poliquimioterapico.

Dessa forma, de acordo com a Nota Técnica nº 16/2021-CGDE/DCCI/SVS/MS, ficou determinado que:

- a) Todos os pacientes diagnosticados com hanseníase paucibacilar que iniciem tratamento farmacológico a partir de 01 de julho de 2021, passem a ser tratados com Poliquimioterapia Única – PQT-U (associação rifampicina + dapsona + clofazimina), por seis meses.
- b) Que todos os pacientes diagnosticados com hanseníase paucibacilar que iniciaram tratamento farmacológico até a data de 30 de junho de 2021,

sejam mantidos em tratamento farmacológico com o blister PB (associação rifampicina + dapsona), por seis meses;

- c) Que os pacientes diagnosticados com hanseníase multibacilar, a partir de 01 de julho de 2021, mantenham o tratamento farmacológico com Poliquimioterapia Única – PQT-U (rifampicina + dapsona + clofazimina), por doze meses.

Os esquemas terapêuticos realizados por poliquimioterapia única deverão ser utilizados de acordo com a classificação operacional:

I – PAUCIBACILAR (PB): 6 cartelas

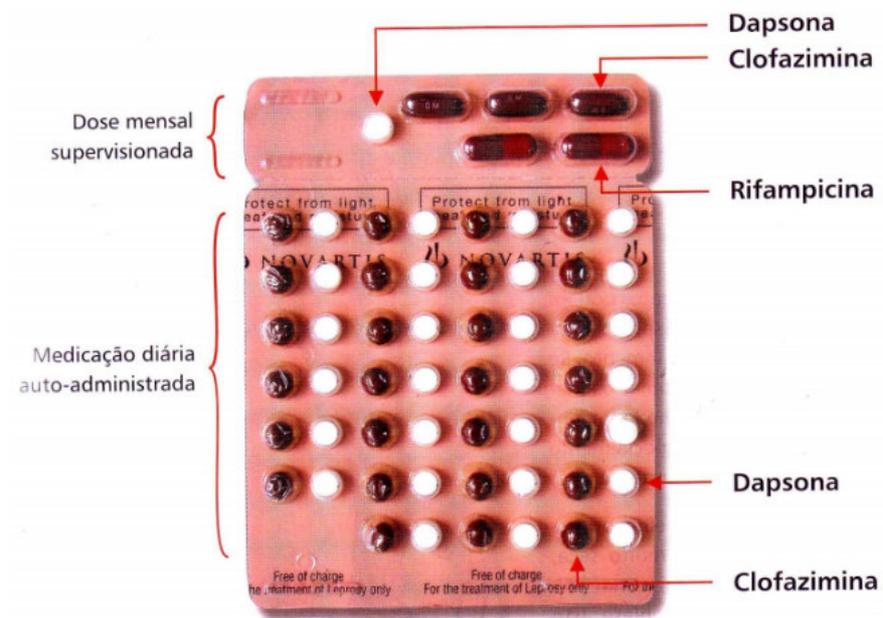
II – MULTIBACILAR (MB): 12 cartelas

Quadro 2 - Especificação farmacológica, tratamento terapêutico segundo doses administradas, de acordo com a Poliquimioterapia paucibacilar e multibacilar.

ADULTO	Rifampicina (RFM): dose mensal de 600mg (2 cápsulas de 300mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 100mg supervisionada e uma dose diária de 100mg autoadministrada.
	Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300mg (3 cápsulas de 100mg) com administração supervisionada e uma dose diária de 50mg autoadministrada.
CRIANÇA	Rifampicina (RFM): dose mensal de 450mg (1 cápsula de 150mg e 1 cápsula de 300 mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 50mg supervisionada e uma dose diária de 50mg autoadministrada.
	Clofazimina (CFZ): dose mensal de 150mg (3 cápsulas de 50mg) com administração supervisionada e uma dose de 50mg autoadministrada em dias alternados.
Duração: 6 doses para paucibacilar e 12 doses para o multibacilar. Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada. Critério de alta: o tratamento estará concluído com seis (6) doses supervisionadas em até 9 meses para paucibacilares ou doze (12) doses supervisionadas em até 18 meses para multibacilares.	

Fonte: Ministério da Saúde

POLIQUIMIOTERAPIA ÚNICA ADOTADA NO BRASIL



Fonte: Ministério da Saúde

Figura 9 - Cartela com especificação das drogas para esquema multibacilar adotado como esquema Único no Brasil.

6 JUSTIFICATIVA

A hanseníase é uma doença tropical negligenciada (DTN) que ainda ocorre em mais de 120 países, com mais de 200.000 novos casos registrados a cada ano. Os programas nacionais têm usado estratégias validadas ao longo do tempo, ou seja, detecção precoce e tratamento imediato com poliquimioterapia (PQT).²²

Uma das características da doença é o tropismo do *M. leprae* por nervos periféricos, resultando em maior comprometimento dos nervos dos olhos, mãos e pés. Durante a evolução clínica, o dano neural pode ocorrer de forma lenta e silenciosa, com diminuição da sensibilidade térmica, progressiva perda da sensibilidade dolorosa, seguida da tátil.²³ O atraso no diagnóstico é um fator de risco reconhecido para o comprometimento da função nervosa.²⁴

A detecção precoce dos pacientes com hanseníase e o tratamento com PQT continua sendo a melhor maneira de prevenir incapacidades. Infelizmente, muitos pacientes ainda são diagnosticados tardiamente e, portanto, com maior risco de desenvolver reações e neurites. Se estes pacientes forem tratados efetivamente, danos neurais recentes podem ser curados e a incapacidade pode ser prevenida.²⁵ Como a hanseníase resulta em uma grande variedade de sintomas, que podem ser confundidos com outros agravos, e principalmente com a atenção dos serviços de saúde para o diagnóstico baseando no número de lesões, a apresentação da hanseníase sem lesão de pele inicial pode acarretar em um diagnóstico tardio e numa subnotificação dessa forma clínica.

7 OBJETIVOS

7.1 Geral

Identificar possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento da hanseníase neural pura.

7.2 Específicos

- Avaliar o uso de drogas micobactericidas como fator de risco para o desenvolvimento da hanseníase neural pura.
- Avaliar a ocorrência de outras infecções prévias no desenvolvimento da hanseníase neural pura.
- Avaliar a diferença entre características demográficas e clínicas na comparação da HNP e pacientes com lesões cutâneas.

8 MATERIAL E MÉTODOS

8.1 Tratamento dos dados disponibilizados pelo MS

Face ao objetivo desse estudo/pesquisa para os casos diagnosticados de hanseníase com classificação clínica Neural Pura (NP), foi solicitado por meio da Lei de Acesso à Informação-LAI à CGHDE/DEVIT/SVS-MS, banco de dados não nominal, para avaliar especificamente o grupo de pacientes com os seguintes critérios;

- Intervalo de 2015 a 2019
- Número de casos novos;
- Classificação operacional = Paucibalar;
- Forma clínica Não Classificada;
- Nervos acometidos 1(um) e (+);
- Número de Lesões de pele = 0 (zero)
- Baciloscopia (-) negativa.

As descrições a seguir objetivam descrever o número de casos novos notificados e diagnosticados como possíveis pacientes com a forma neural pura no Sinan. Salienta-se que as notificações bem como o tratamento da hanseníase no Brasil têm a Atenção Básica como porta de entrada primordial, destarte, o MS adota a classificação Clínica de Madrid, o que facilita as classificações operacionais para Paucibacilares e Multibacilares, determinando assim como será a condução do tratamento de Poliquimioterapia.

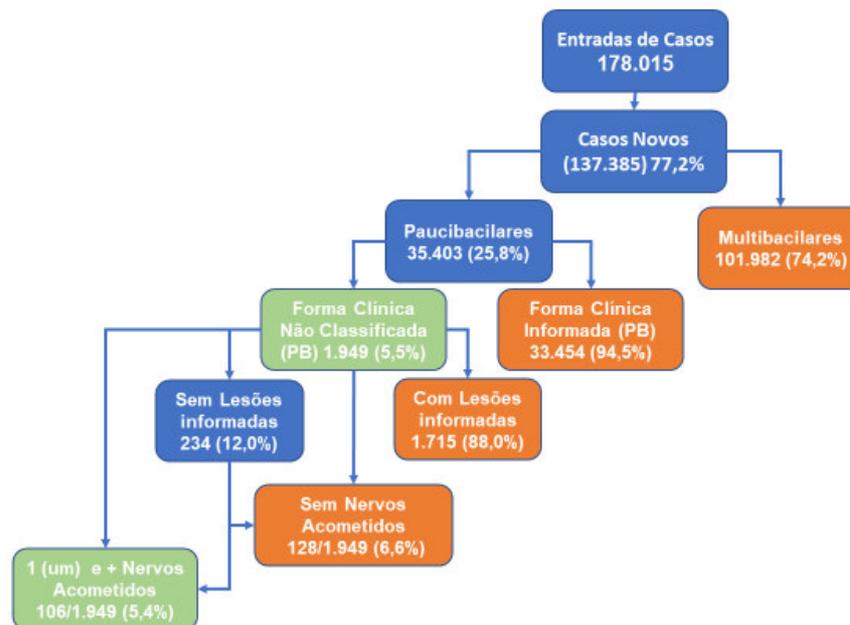
A literatura traz a complexidade, bem como a raridade dos casos de hanseníase classificados como neural pura.

Alguns estudos sugerem que a sua incidência varia entre 1 a 16% dos pacientes dentro de populações de áreas endêmicas²⁸. No Brasil, a prevalência é baixa, mas pode ser subestimada devido à dificuldade no diagnóstico. Em estudo no Instituto Lauro de Souza Lima, no estado de São Paulo, entre 1985-2005, indicou a prevalência de menos de dois casos por ano²⁹.

Em Editorial do International Journal of Leprosy, em 1952, publicou os resultados do Simpósio Internacional sobre Classificação da Hanseníase e os especialistas reconheceram a forma polineurítica da hanseníase. Alguns acreditavam

que fosse uma forma distinta das demais, outros consideravam parte do espectro da doença, mas sem lesões de pele, e outros afirmavam ser um assunto incerto¹⁹.

No período de 2015 a 2019, segundo as informações constantes na base de dados do Sinan, o Brasil registrou 178.015 casos de hanseníase, deste total, 137.385 (77,2%) foram notificados como casos novos de hanseníase. Os casos Paucibacilares foram 35.403 (25,8%), destes 1.949 (5,5%) casos com Forma Clínica Não Classificada (PB) e 234 (12,5%) sem lesões informadas. Observa-se ainda 106 dentre os casos com Forma clínica não classificada (5,4%) com 01 (um) ou mais nervos afetados, sendo possíveis casos de Neural Pura¹ (Figura 4).



Fonte: Sinan/CGDE/MS (elaborado pela própria autora)

Figura 10 - Casos notificados no Sinan segundo classificação clínica, no período de 2015 a 2019 - Brasil.

Do total de casos notificados pelo SINAN com Forma clínica não classificada e com 01 (um) ou mais nervos afetados (106) em todo o período, o que corresponde a uma média de 21 casos no período de 2015 a 2019, 20 estados no Brasil registraram casos. Os estados que figuram nas notificações de possíveis casos de Neural Pura, são: Bahia com 13 casos, Mato Grosso com 13 casos, Pernambuco com 9 casos, os demais estados aparecem com 8 casos ou menos (Tabela 1).

¹ As notificações de hanseníase no Sinan não disponibilizam em sua ficha a Forma Clínica Neural Pura, para validação desses dados seria fundamental realizar investigação nesse grupo, dessa forma, nesse estudo é tratado como possíveis casos de paciente com Neural Pura.

Tabela 1 - Distribuição de casos notificados no Sinan segundo classificação paucibacilar, forma clínica não classificada, sem lesões e com nervos afetados, por estado notificante, no período de diagnóstico, 2015 a 2019 - Brasil.

Ordem	Estados Notificantes	Período de Diagnóstico					Total	%
		2015	2016	2017	2018	2019		
1	Bahia	2	2	5	3	1	13	12,3
2	Mato Grosso	2	1	2	5	3	13	12,3
3	Pernambuco	1	3	3	-	2	9	8,5
4	Amazonas	2	-	4	1	1	8	7,5
5	Maranhão	1	-	3	1	2	7	6,6
6	São Paulo	3	2	-	-	2	7	6,6
7	Para	-	2	2	-	2	6	5,7
8	Tocantins	2	-	3	-	1	6	5,7
9	Minas Gerais	2	1	1	1	1	6	5,7
10	Paraíba	-	2	-	1	2	5	4,7
11	Mato Grosso do Sul	1	2	-	-	2	5	4,7
12	Rio de Janeiro	-	-	1	1	2	4	3,8
13	Ceara	1	2	-	-	-	3	2,8
14	Alagoas	-	1	2	-	-	3	2,8
15	Sergipe	1	-	1	1	-	3	2,8
16	Rondônia	-	-	-	-	2	2	1,9
17	Piauí	1	1	-	-	-	2	1,9
18	Goiás	-	1	-	1	-	2	1,9
19	Espirito Santo	-	-	-	-	1	1	0,9
20	Distrito Federal	-	1	-	-	-	1	0,9
Total		19	21	27	15	24	106	100,0

Fonte: Sinan/CGDE/MS (elaborado pela própria autora)

8.2 Delineamento da pesquisa

Trata-se de um estudo caso controle (longitudinal retrospectivo) em que o fator de risco principal a ser analisado será a exposição prévia ou não a drogas com efeito micobactericida como os da classe dos macrolídeos (azitromicina, claritromicina e eritromicina), as quinolonas (ciprofloxacino, enoxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino e ofloxacino), tetraciclina (doxicilina, tetraciclina e minociclina) e o desfecho primário será a ocorrência ou não de hanseníase neural pura (Figura 10).



Figura 11 - Desenho principal com fator de risco principal e desfecho primário.

Obs: A seta está no sentido da verificação clínica.

8.3 Instrumento para coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por consulta clínica, revisão de prontuário médico, ficha clínica desenvolvida pelos pesquisadores e consulta da enfermagem (Apêndice 1).

8.4 População estudada

Foram recrutados, de forma consecutiva, pacientes com diagnóstico de hanseníase atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB) a partir do ano de 2014 até o mês de dezembro de 2020. Após identificação dos pacientes, todos foram incluídos por meio do termo de consentimento livre e esclarecido. O paciente foi avaliado por meio de consulta clínica e revisão de prontuário médico, foram considerados fatores como a exposição prévia a drogas micobactericidas, história pregressa de hanseníase, uso de álcool e drogas (outras como infecções prévias).

Nesse estudo a definição de caso foi o paciente com hanseníase neural pura, e os controles foram os pacientes com hanseníase que receberam outra classificação que não neural pura de acordo com os critérios de diagnóstico do MS.

Considerando que o HUB é um Hospital de Referência para hanseníase, os pacientes atendidos nesse serviço, são residentes no DF e nos estados vizinhos, como Minas Gerais e Goiás.

A seleção dos casos e controles desse estudo foi aleatória.

8.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, pertencentes a comunidades indígenas ou que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

8.5 Fatores de risco secundários

Fatores de risco adicionais para o desenvolvimento da hanseníase neural pura estão abordados na ficha de avaliação formada exclusivamente para esta pesquisa. Esta avaliação incluiu a avaliação de fatores demográficos como o sexo, idade, forma de hanseníase, tratamento imunossupressor, tipo de medicação bactericida usada, frequência das medicações e frequência de infecções bacterianas respiratórias ou pulmonares.

8.6 Desfechos adicionais

Desfechos adicionais como a forma de hanseníase desenvolvidas e o número de nervos acometidos foram aferidos.

8.7 Análise estatística

Na análise univariada foi utilizado o teste t-studente, para as variáveis expressas em média \pm desvio padrão, para aquelas variáveis que apresentarem distribuição normal (gaussiana) em ambos os grupos e nos casos em que não for observado a normalidade nos dois grupos empregamos o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis expressas em frequência, a comparação entre as formas foi realizada pelo uso do teste de qui-quadrado, ou pela sua versão exata quando mais de 20% das caselas apresentarem frequência esperada inferior a 5.

Análise multivariada por regressão logística foi utilizada para corrigir possíveis confundidores em relação aos desfechos medidos. As variáveis incluídas no modelo final foram selecionadas dentre as que apresentavam relevância clínica definida pelos autores. As medidas de razão de chances ou *odds ratio* (OR) foram utilizadas para evidenciar a direção e magnitude das comparações. Para definir significância estatística um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e um p-valor $<0,05$ foram considerados. Dados faltantes foram ignorados no momento dos testes estatísticos, mas nenhum paciente foi excluído do estudo. Foi utilizado o programa Rstudio (RStudio Team 2016. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA).

8.8 Aspectos éticos

Os pacientes foram incluídos após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido após recrutamento ativo. A pesquisa obedece às regras estabelecidas pela Declaração de Helsinque, bem como por sua revisão em 2013. O presente estudo foi aprovado no comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – FM-UnB (CAAAE: 71029717.1.0000.5558).

8.9 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral para estudo de caso-controle não pareado foi considerado conforme dados prévios assistenciais do HUB e considerou uma proporção de casos expostos à medicação micobactericida de 60% e uma proporção de controles expostos de 30%. Considerou-se ainda um nível de confiança bilateral ($1 - \alpha$) de 95%, um poder de 80%. O tamanho mínimo da amostra para avaliar com confiabilidade esta medição será de 98 pacientes, 49 em cada grupo. O cálculo amostral foi realizado utilizando-se a ferramenta OpenEpi versão 3.01 (Emory University, Rollins School of Public Health, Atlanta, Georgia, USA). (Figura 13).

9 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 105 pacientes sendo 14 (13.3%) com a forma neural pura e 91 com manifestações cutâneas da hanseníase. As condições demográficas incluindo sexo ($p=1,000$) e idade ($p=0,512$) foram semelhantes quando comparados os grupos de neural pura com o grupo que apresentou manifestações cutâneas.

Fatores associados à ocorrência de recidiva da hanseníase e sua profilaxia com BCG também foram avaliados. A mediana de doses de BCG prévia foi de 0 em ambos os grupos ($p=0,828$). A história de hanseníase prévia também foi semelhante entre os grupos ($p=0,612$).

Tabela 2 - Características demográficas dos grupos analisados.

	Neural (n=14)	Neurocutânea (n=91)	P- valor	OR (IC95%)
Sexo			1,000	0,9 (0,3-3,0)
Feminino	7(50,0%)	46(50,5%)		
Masculino	7(50,0%)	45(49,5%)		
Idade mediana (IIQ)	44(17.5)	50(20.5)	0,512	-
Doses BCG mediana (IIQ)	0(0)	0(0)	0,828	-
Hanseníase prévia	6(42,9%)	29(31,9%)	0,612	1,6 (0,5-5,1)

n = número de pacientes; IIQ = intervalo interquartil, BCG = Vacina Bacilo Calmette-Guérin; OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança. (elaborada pela própria autora)

Foram analisados também alguns fatores que poderiam resultar no uso de drogas bactericidas contra o *M. leprae*, como infecção do trato urinário, infecção das vias áreas superiores, pneumonia, tuberculose e internações prévias. Nenhum destes fatores esteve associado ao risco de hanseníase neural pura, seja analisando separadamente, seja quando foi analisada a ocorrência de ao menos um dos fatores acima($p=0,181$), (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise univariada dos fatores de risco.

	Neural (n=14)	Neurocutânea (n=91)	P-valor	OR (IC95%)
ITU	4 (28,6%)	45 (49,5%)	0,164	0,4 (0,1-1,4)
IVAS	1 (7,1%)	21 (23,1%)	0,291	0,3 (0,0, 2,1)
Pneumonia	2 (14,3%)	13 (14,1%)	1	1,0 (0,2-4,9)
Tuberculose	1 (7,1%)	0	0,133	--
Internação Prévia	7 (50,0%)	54 (59,3%)	0,713	0,7 (0,2-2,1)
Qualquer fator de risco	13 (92,9%)	68 (74,7%)	0,181	4,4 (0,54-35,5)

n = número de pacientes; ITU = infecção prévia do trato urinário; IVAS = infecção das vias aéreas superiores ; OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança. (elaborada pela própria autora)

A análise multivariada realizada para variáveis selecionadas não identificou nenhum fator de risco associado à hanseníase primariamente neural conforme demonstrado na (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise multivariada dos fatores de risco

Fator de risco	OR (IC95%)	P-valor
Sexo Masculino	1,7 (0,4-7,0)	0,441
Idade (>59 anos)	2,5 (0,2-31,5)	0,472
ITU	2,5 (0,2-31,5)	0,136
Tuberculose	1,7 (0,4-7,0)	0,990

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança. (elaborada pela própria autora)

9.1 Características do tratamento e dos estados reacionais

Na maioria dos casos as características relacionadas ao tratamento foram similares. No entanto, a prevalência de efeitos adversos foi maior nos casos de HNP (OR = 4,72, IC95%=1,7-12,9; p=0,003), provavelmente por uma maior prevalência de anemia hemolítica. Por fim, o grupo de hanseníase neural pura teve maior prevalência do uso de esquemas alternativos de tratamento para hanseníase preconizados pelo MS (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise univariada das características do tratamento e dos estados reacionais

	Neural (n=14)	Neurocutânea (n=91)	P-valor	RP (IC95%)
Tratamento alternativo	9 (64,3%)	20 (21,9%)	0,003	4,7 (1,7-12,9)
Minociclina	3 (21,4%)	8 (8,8%)	0,163	2,3 (0,8-7,8)
Ofloxacino	6 (42,8%)	20 (21,9%)	0,176	2,3 (0,9-5,9)
Moxifloxacino	2 (14,3%)	7 (7,7%)	0,343	1,78 (0,5-6,7)
Eventos adversos	5 (35,7%)	10 (10,9%)	0,040	3,3 (1,3-8,6)
Anemia hemolítica	4 (28,6%)	5 (5,5%)	0,017	4,3 (1,7-10,9)
Eventos do TGI	1 (7,1%)	5 (5,5%)	0,586	1,3 (0,2-8,2)
Estados Reacionais				
Tipo I	7 (50,0%)	27 (29,7%)	0,228	2,1 (0,8-5,5)
Tipo II	2 (14,3%)	8 (8,8%)	0,871	1,6 (0,4-6,1)
Ambos	1 (7,1%)	8 (8,8%)	1	0,8 (0,1-5,6)

n = número de pacientes; RP = razão de prevalências; IC = intervalo de confiança.
(elaborada pela própria autora)

Infelizmente, apesar do amplo período de recrutamento, o tamanho amostral estimado referente ao grupo de pacientes com HNP não foi alcançado e mostrou-se inviável com a inclusão apenas deste centro.

10 DISCUSSÃO

Considerando que o diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico-epidemiológico e fortemente baseado na avaliação de lesões cutâneas²⁶, a inexistência inicial de lesões de pele torna difícil o reconhecimento desta forma clínica de hanseníase e demanda a presença de especialistas. Frequentemente são necessários testes especializados comumente realizados em centros de referência para confirmar o diagnóstico.

A HNP caracteriza-se pelo comprometimento neurológico, sem acometimento cutâneo. O baixo percentual de casos diagnosticados com a forma neural pura da hanseníase aponta a necessidade de intensificação das ações de vigilância epidemiológica direcionada. Tendo em vista que todo o foco do diagnóstico se baseia na presença de lesões de pele, a real prevalência da forma neural pura é desconhecida no país²⁷.

Outro fator limitador é a inexistência de um campo no Sinan para notificar os casos de HNP, portanto, muitos casos são notificados como dimorfa. Essa fragilidade nos dados, pode ser facilmente confirmada quando comparamos o número de casos prováveis de HNP encontradas no sistema de notificação, 1 caso, comparada com os dados encontrados nesse estudo no HUB, que foi de 14 pacientes com HNP para o mesmo período. A inclusão de um campo no Sinan para HNP poderia ajudar a conhecer a real incidência dessa forma clínica no país.

Os pacientes com essa forma da doença apresentam apenas sinais e sintomas de comprometimento sensorial, parestesia, aumento dos nervos, dores neurogênicas e fraqueza muscular, sem alterações dermatológicas. Isso traz algumas dificuldades para o diagnóstico da hanseníase, principalmente nos serviços onde não há meios diagnósticos como baciloscopia, eletroneuromiografia e biópsia de nervo.⁷ Os principais diagnósticos diferenciais consistem nas neuropatias tóxicas ou metabólicas (alcoólica, pelo diabetes mellitus), resultantes de doenças autoimunes ou congênitas. A maioria das doenças que cursa com neuropatia periférica tende a acometer troncos nervosos mais longos e de forma simétrica. O acometimento desproporcional dos membros inferiores, da face, de forma assimétrica deve aventar a possibilidade da hanseníase.

Os médicos neurologistas e dermatologistas enfrentam um desafio para o diagnóstico precoce da neuropatia hansênica, visando prevenir a incapacidade físicas, dessa forma, precisam estar familiarizados com as manifestações neurológicas peculiares dessa neuropatia periférica específica⁷. De fato, as lesões de pele são de mais fácil identificação. As lesões dos nervos periféricos na hanseníase são verdadeiros desafios diagnósticos, principalmente nos casos precoces, mas também pela existência de diversos diagnósticos diferenciais. A HNP é considerada uma forma rara da hanseníase e sua própria origem é controversa. Alguns artigos chamam a HNP de hanseníase neural primária. Este nome pode dar a falsa impressão de que a hanseníase se iniciou de lesões puramente neurológicas, o que não é sabido.

Neste trabalho optamos por chamar a doença de neural pura, uma vez que uma das hipóteses é que a hanseníase neural pura viria de bacilos persistentes no tecido perineural periférico. Considerando as dificuldades já apontadas referente ao diagnóstico dessa forma clínica, acrescido do fato que não há no Sinan um campo específico para notificar a HNP, a prevalência no Brasil ainda é desconhecida.

No Hospital Universitário de Brasília – HUB, o corpo médico do serviço de dermatologia, tem observado um aumento na incidência da hanseníase neural pura, uma hipótese aventada seria a maior exposição da população a drogas micobactericidas ao longo da vida (dados assistenciais internos). É sabido que as medicações micobactericidas têm uma penetração menor no endotélio vascular do *vasa-nervorum* e tratamentos insuficientes da hanseníase podem resultar em resquícios de bacilos vivos apenas em vasos perineurais, resultando no comprometimento neural, sem lesões de pele.

Na ficha clínica desenvolvida pelos pesquisadores (Apêndice 1) e aplicada nesse estudo, pesquisamos o uso de medicações micobactericidas pelos pacientes, entretanto, são tantas disponíveis que os pacientes na maioria das vezes não se recordam, lembram apenas dos eventos mais marcante, como por exemplo, internações e tuberculose, não recordando do uso das medicações no tratamento das infecções das vias áreas superiores ou uso de anti-helmínticos.

Os medicamentos que têm ação comprovada contra as micobactérias como azitromicina, claritromicina, ciprofloxacino, norfloxacino, tetraciclina, também são de uso corrente para outras infecções como as das vias aéreas superiores, do trato

urinário e intestinais. Acreditamos que a alta incidência e o tempo prolongado de acompanhamento necessários fazem da pesquisa do uso prévio dessas medicações uma variável com pouca confiabilidade. Provavelmente, é muito difícil para o público de pacientes se lembrar com detalhes das medicações usadas para infecções prévias e por quanto tempo.

Por isso, as únicas variáveis que foram possíveis de serem analisadas e que, provavelmente, são mais lembradas pelos pacientes são as infecções que, naturalmente, levam ao uso destes antibióticos. Possivelmente a associação de risco dessas variáveis não pode ser medida, se existente, pelas limitações apontadas acima. No presente trabalho, quase todas as comparações feitas entre os grupos foram semelhantes entre pacientes com e sem HNP. Isso pode mostrar que o mesmo tratamento é adequado para ambas as formas. No entanto, muito ainda necessita ser desvendado sobre a HNP e a ausência de modelos laboratoriais torna esta tarefa extremamente difícil.

Cabe destacar que o HUB é referência em hanseníase, portanto, os casos de difícil diagnóstico são encaminhados para esse serviço para avaliação, mesmo assim, do total de 105 pacientes incluídos no estudo, apenas 14 (13.3%) pacientes apresentavam a forma neural pura e 91 com manifestações cutâneas da hanseníase, ou seja, é uma forma rara da doença, e que para uma melhor compreensão seria necessário um estudo multicêntrico.

Outra limitação do estudo consiste no pequeno número amostral alcançado.

Cabe lembrar ainda que a condução de estudos prospectivos, apesar de onerosos pode ser mais confiável.

11 CONCLUSÃO

Apesar do declínio dos casos de hanseníase no decorrer dos anos, ainda milhares de pessoas infectadas pelo *M. leprae* são acometidas por essa doença que, se não tratada, pode causar danos progressivos à pele e aos nervos, além da atrofia muscular e da incapacidade permanente. Mesmo assim, o Brasil ocupa o 2º lugar no ranking dos países com altos índices de casos desta doença.¹²

As incapacidades físicas nos olhos, nas mãos e nos pés podem ser evitadas ou reduzidas, se os portadores de hanseníase forem identificados e diagnosticados o mais rápido possível, tratados com técnicas simplificadas e acompanhados nos serviços de saúde.⁶

A pesquisa procurou identificar possíveis influências de diversos fatores de risco no desenvolvimento da hanseníase neural pura.

De acordo com os resultados obtidos e com as considerações realizadas, necessitamos de maior quantidade de dados e estudos mais aprofundados para o desenvolvimento da pesquisa, pois, existem vários fatores que são necessárias para comprovação dessa suspeita, uma vez que os casos de HNP são raros, ou não são diagnosticados pelos serviços de saúde. No entanto, o estudo não encontrou diferenças significativas entre a HNP e a forma clássica da doença.

Devemos considerar ainda que a inexistência de um campo específico no Sinan para o registro da HNP é mais um limitador para conhecermos a real prevalência desses casos, e que a inclusão desse campo poderia ajudar os pesquisadores a entender melhor a distribuição dessa forma clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. (SVS), Guia de Vigilância Epidemiológica. 7. ed. Brasília: Editora MS, 2009. 816 p. (A - Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf. Acesso em: 14/08/2021.
2. Smith, C. S. et al. A strategy to halt leprosy transmission. *Lancet. Infect. Dis.* **14**, 96–8 (2014).
3. Viana, L. D. S., Aguiar, M. I. F. de & Aquino, D. M. C. de. Perfil socioepidemiológico e clínico de idosos afetados por hanseníase: contribuições para a enfermagem Social-epidemiologic and clinical profile of elderly people affected by leprosy: contributions to nursing. *Rev. Pesqui. Cuid. é Fundam. Online* **8**, 4435 (2016).
4. BRASIL. Ministério da Saude (SVS), Boletim Epidemiológico-Hanseníase, Brasília, número especial, jan. 2020. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/31/Boletim-hanseniaese-2020-web.pdf>. Acesso: 25/08/2021.
5. Smith, W. C. et al. The Missing Millions: A Threat to the Elimination of Leprosy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **9**, e0003658 (2015).
6. BRASIL. Ministério da Saúde. (SVS), Guia para o controle da hanseníase. Série A. Normas e Manuais Técnicos. (2002).
7. Skacel, M. et al. The diagnosis of leprosy among patients with symptoms of peripheral neuropathy without cutaneous lesions: A follow-up study. *Arq. Neuropsiquiatr.* **58**, 800–807 (2000).
8. Alves, E. D., Ferreira, T. L. & Ferreira, I. N. Hanseníase: Avanços E Desafios. (2014).
9. Penna, M. L. F., Grossi, M. A. F. & Penna, G. O. Country Profile: Leprosy in Brazil. *Lepr. Rev.* **84**, 308–315 (2013).
10. BRASIL, Ministério da Saúde. (SVS), Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis - DCCI Leprosy Epidemiological Record 2021. vol.[s.d0. Número esp. 56 (2021).
11. BRASIL. Ministério da Saúde. (SVS), Guia Prático Sobre a Hanseníase. (2017).
12. Boechat, N. & Pinheiro, L. C. S. Leprosy and its chemotherapy. *Rev. Virtual Quim.* **4**, 247–256 (2012).
13. Mendonça, V. A., Costa, R. D., De Melo, G. E. B. A., Antunes, C. M. & Teixeira, A. L. Imunologia da hanseníase. *An. Bras. Dermatol.* **83**, 343–350 (2008).
14. Opromolla, D. V. A. Manifestações clínicas e reações. *Noções Hansen.* 51–58 (2000).
15. Souza, C. S. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. *Med. (Ribeirao Preto. Online)* p. **30**, 325 (1997).

16. WHO ILEP, Guide to Eliminating Leprosy as Public Health Problem, first edition 1995 disponível em:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/59680/WHO_LEP_95.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y, Acesso em 13/04/2021.
17. BRASIL. Ministério da Saúde (SVS), Guia prático sobre a hanseníase. (2017).
18. BRASIL. Ministério da Saúde (SVS), Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase. Brasília: Editora Ms, 2010. 54 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_procedimentos_tecnicos_corticosteroides_hanseniose.pdf. Acesso em: 18 abr. 2021
9. AMB-CFM, Projeto Diretrizes J.A. Garbino et al. Hanseníase Neural Primária, 2011. Disponível em:
https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/hanseniose_neural_primaria.pdf. Acesso em 13/01/2021
20. Penna, M L F; Grossi, M. A. F. & Rocha, M C N; Penna, G. O. Comportamento epidemiológico da hanseníase no Brasil. in Saúde Brasil 2009: uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde (ed. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Brasília : Ministério da Saúde, 2010.) 295–318 (Ministério da Saúde, 2009).
21. BRASIL. Ministério da Saúde (SVS), Nota Técnica N° 16/2021-CGDE/DCCI/SVS/MS. (2021).
22. WHO, W. H. O. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **95**, 417–440 (2020).
23. Santos, A. R. & Ignotti, E. Prevention of physical disabilities due to leprosy in Brazil: A historic analysis. *Cienc. e Saude Coletiva* **25**, 3731–3744 (2020).
24. Nicholls, P. G. et al. Factors contributing to delay in diagnosis and start of treatment of leprosy: analysis of help-seeking narratives in northern Bangladesh and in West Bengal, India. *Lepr. Rev.* **76**, 35–47 (2005).
25. ILEP. Como reconhecer e tratar reações hansênicas. 52 (2002).
26. BRASIL. Ministério da Saúde (SVS), Portaria N°. 125/SVS-SAS. (2009).
27. Ricardo Serejo Castro, F. DE, Funcionalidade, I. DE & Saúde, I. E. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz pós-graduação em Medicina Tropical alterações neurológicas na forma neural pura de hanseníase: aplicação do grau de incapacidade física e da classificação. (2012).
28. Funda, D. E. & Parasit, B. A Biópsia cutânea como ferramenta para o diagnóstico da hanseníase forma neural pura Simone Neves de Campos. (2016).
29. Diretrizes, P. Projeto Diretrizes Hanseníase Neural Primária Projeto Diretrizes. 1–26 (2011).

APÊNDICE 1

FICHA DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Nome: _____ DN: ____/____/____

Prontuário: _____

Idade: _____ Sexo: () Masculino () Feminino

Naturalidade: _____ Profissão: _____ Cor da Pele: _____

Classificação da Hanseníase:

Operacional: () Multibacilar () Paubacilar

Classificação de Ridley e Jopling: () I () TT () BT () BB () BV () VV

Baciloscopias

Índice Baciloscópico	Data

Lesão de pele: () Sim () Não

Presença de Nódulos Hansênicos: () Sim () Não

Espessamento de Nervos: () Sim () Não

Tipo de Reação: _____

Investigação de Infecções

- Infecção Urinária: () Sim () Não. Quantas? _____. Há quanto tempo? _____
- Infecção dentária: () Sim () Não. Quantas? _____. Há quanto tempo? _____
- Infecção de VAS: () Sim () Não. Qual tipo: _____
- Pneumonias: () Sim () Não. Quantas? _____. Há quanto tempo? _____. Já tratou? _____
- Tratou para TB? () Sim () Não. Quando? _____. Já tratou? _____
- Tratamento para acne com antibiótico? () Sim () Não. Quando? _____. Tipo de tratamento? _____
- Internação Hospitalar prévia? () Sim () Não. Quando? _____. Motivo: _____

Comorbidades existentes

	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não
Doença Pulmonar Crônica			Neoplasia			Uso de Drogas		
Asma			Imunossupressão			Obesidade		
Cardiopatía Crônica			Demência			Anemia Falciforme		
Hipertensão			AVC			Gestação		
Doença Renal Crônica			Tabagismo			Nenhuma		
Diabetes			Etilismo			Outros*		

*Descreva: _____

História pregressa de Hanseníase: () Sim () Não.

Qual tipo? _____ Quando? _____

Tratamento para Hanseníase: () Padrão () Substitutivo

() Poliquimioterapia () Paubacilar () Multibacilar

Início do Tratamento: ____/____/____

Cura após Tratamento: () Sim () Não () Em tratamento

Recidiva após Tratamento: () Sim () Não

Tempo até surgimento de recidiva: _____

Contactante social de hanseníase? () Sim () Não Quantos? _____

Vacinado com BCG? () Sim () Não () Não sabe Uma dose () Duas doses ()

Realizou cirurgia de descompressão neural: () Sim () Não

Drogas Utilizadas pelo paciente durante o tratamento da Hanseníase, dose, data de início, e fim da referida droga.

Droga	Sim	Não	Dose	Início do uso	Término do uso	Houve suspensão	Houve reintrodução
Azitromicina							
Bactrim							
Claritromicina							
Ciprofloxacina							
Clofazimina							
Doxicilina							
Dapsona							
Eritromicina							
Etambutol							
Enoxacina							
Isoniazida							
Levofloxacina							
Moxifloxacina							
Minociclina							
Norfloxacina							
Ofloxacina							
Pirazinamida							
Rifampicina							
Tetraciclina							
Annita/Nitazoxaniada							

Observações: _____

Eventos Adversos (Excluir quadros reacionais)

Evento Adversos	Data	Provável Agente causal	Necessitou substituição	Medicamento Substituto
Anemia				
Elevação de Transaminases				
Piora da função Renal				
Epigastralgia				
Náuseas e Vômitos				

*Outros: