

PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL
Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo
Coordenadoria de Recursos Humanos

AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES HANSENICAS EM PACIENTE COM HANSENÍASE

Aluna: Tatiana Aparecida da Silva Segecic Pereira

Orientadora: Fabiana Aparecida Corrêa Cinto

Ribeirão Preto – SP

2019

PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL
Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo
Coordenadoria de Recursos Humanos

AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES HANSÊNICAS EM PACIENTE COM HANSENÍASE

Projeto de Conclusão de Curso do
Programa de Aprimoramento em
Farmácia Hospitalar.

Aluna: Tatiana Aparecida da Silva Segecic Pereira

Orientadora: Fabiana Aparecida Corrêa Cinto

Supervisor(a) Titular: Laura Martins Valdevite Pereira

Ribeirão Preto – SP

2019

Sumario

1. Introdução.....	4
1.1. Epidemiologia.....	8
1.2. Diagnóstico.....	9
1.3. Manifestação.....	9
1.4. Tratamento das Reações Hansênicas.....	10
2. Justificativa.....	12
3. Objetivo.....	12
3.1. Objetivo Específico.....	12
4. Casuística e Métodos.....	13
4.1. Tipo de Estudo.....	13
4.2. Local de Estudo.....	13
4.3. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	13
4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	14
5. Aspectos Ético.....	14
6. Orçamento Detalhado.....	14
7. Cronograma.....	15
8. Referências.....	15

1. Introdução

A hanseníase é uma doença crônica granulomatosa causada pelo *Mycobacterium leprae* infecto contagiosa, sendo sua transmissão por meio de pessoas portadoras do bacilo sem tratamento pelas vias respiratórias, de pessoa a pessoa (contato direto), através do convívio de portadores bacilíferos sem acompanhamento médico/medicamentoso com pessoas susceptíveis à doença. Possui uma evolução lenta, acomete a pele e apresenta tropismo aos nervos periféricos sendo sua manifestação através de sinais e sintomas dermatoneurológicos como lesões na pele e nos nervos periféricos, principalmente nos olhos, mãos e pés.

O agente etiológico *Mycobacterium leprae* é um parasita intracelular obrigatório. É um bacilo álcool-ácido resistente atóxico com o formato bastonete e gram positivo. Segundo o Guia de Controle de Hanseníase do Ministério de Saúde o único reservatório é o ser humano, porém existem estudos apontando infecção em alguns animais.

O bacilo é transmitido a uma grande maioria da população, mas somente em uma pequena parte desta população a doença irá manifestar-se, ou seja, é um bacilo com alta infectividade e baixa patogenicidade. A hanseníase possui influência de vários fatores como a taxa de exposição ao bacilo, o estado nutricional, a vacinação com BCG, aos fatores genéticos do homem e aos fatores ambientais. Quando o tratamento quimioterápico é iniciado a transmissão é encerrada.

A hanseníase é doença sistêmica sendo uma das suas manifestações a especificidade às células de Schwann com o poder imunogênico. Assim quando gera danos nos nervos periféricos pode causar incapacidade física, com ou sem apresentação de deformidades. Criando então um problema social com a diminuição da capacidade de trabalho e psicológico. Este é um dos motivos do preconceito, da estigmatização, mesmo sabendo que tem cura pelo diagnóstico precoce/ tratamento.

Em 1961, a Organização Mundial de Saúde (OMS) padronizou a avaliação das incapacidades proposto por Bechelli & Domingues, sendo a incapacidade somente por lesões em mãos, pés e olhos por serem mais severas para ações cotidianas, classificando assim a incapacidade dessas regiões anatômicas, graduando conforme sua gravidade em leve, moderada ou grave. Gonçalves em 1973 definiu a incapacidade como sendo toda alteração anatômica ou fisiológica no paciente ocasionando dificuldade ou até impedimento com característica total ou

parcial de forma permanente ou temporário em suas atividades. O grau de incapacidade tem relação com tempo de doença. Atualmente em 2002 o Ministério da Saúde (MS) implantou a classificação dos graus de incapacidades que varia de zero (0) a dois (II), conforme descrito na tabela 1.

Quadro 1.Classificação de hanseníase em grau.

Classificação do Grau	Sinais e sintomas
0	Sem comprometimento em nenhuma parte do corpo
I	Diminuição ou perda de sensibilidade
II	Com comprometimento gerando incapacidade e deformidades em alguma parte do corpo.

Fonte: Ministério da Saúde

Para estudos/pesquisas imunológicos sobre hanseníase é aconselhável utilização da classificação de Ridley e Jopling com formas clínicas fundamentadas em critérios clínicos, histopatológicos, imunológicos e baciloscópicos: *borderline-tuberculóide* e *lepromatosa/virchowiano*, classificando assim com base na identificação dos bacilos e no número de lesões. Está subdividida com cinco possibilidades: *tuberculóide* (TT), *borderline tuberculóide* (BT), *borderline borderline* (BB), *borderline virchowiano* (BV) e *virchowiano* (VV).

No Brasil utiliza-se a classificação de Madri (1953), proposto no Congresso Internacional de Hansenologia por Rabelo baseado em forma clínicas: hanseníase indeterminada/ paucibacilar (PB), *tuberculóide* (PB), *dimorfa* (MB) e *virchowiana/multibacilar* (MB) pelo o grau de resposta imunológica, que estão descritos na tabela 2.

Para fins terapêuticos OMS recomenda a classificação dos casos baseados em números de lesões:

- Paucibacilares (PB): apresentam de uma a cinco lesões e baciloscopia negativa com o índice baciloscópico menor que duas cruzes;
- Multibacilares (MB): apresentam mais de cinco lesões, com ou sem baciloscopia positiva e apresentando o índice baciloscópico maior ou igual a duas cruzes.

O diagnóstico e tratamento são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O diagnóstico na atenção básica de saúde é clínico com anamnese e por meio do exame dermatoneurológico e encaminhado para o sistema de maior complexidade com suspeita de comprometimento neural sem lesão cutânea e com alterações sensibilidade. O fornecimento do tratamento é feito pela unidade de atenção primária independente da classificação da patologia, visto que a hanseníase tem um programa nacional desde 2000.

Quadro 2. Classificação de Madri (1953) / OMS (1998).

Classificação	Baciloscopia	Descrição
Hanseníase indeterminado/ paucibacilar	Negativa	Lesões únicas mais claras do que a pele com pintas/máculas, com bordas mal delimitadas e secas, hipoestesia, hipocromiante, algia, anestesia, com ou sem diminuição da sudorese e rarefação de pelos.
Hanseníase tuberculoide/ paucibacilar	Negativa	Lesões são poucas ou únicas e bem definidas com bordas externas elevadas e centro normal. Limitada pela boa resposta imunocelular do hospedeiro. São placas eritemato-hipocrômicas. Alteração importante da sensibilidade e com ou sem espessamento neural
Hanseníase virchowiana/ multibacilar	Positiva	Lesões placas infiltrados e nódulos eritema com bordas mal definidas. Ausência de resposta imune. Apresenta muitas multiplicações e por isto disseminação. Sem anestesia. É comum edema dos membros inferiores. Madarose varia parte do corpo e viscerais. O suor está diminuído ou ausente de forma generalizada, porém é mais intenso nas áreas ainda poupadas pela doença, como o couro cabeludo e as axilas. Queixas de câimbras e formigamento.
Hanseníase dimorfo / multibacilar	Positiva ou Negativa	Lesões eritema, planas com o centro claro. Manchas avermelhada ou esbranquiçadas,

		mal delimitadas com bordas elevadas. Alterações na sensibilidade. Manifestações diversas, pelas diferentes respostas imunocelulares do hospedeiro. Não há espessamento neural, exceto na evolução da forma dimorfa.
Hanseníase dimorfo-tuberculoide / multibacilar	Positiva ou Negativa	Lesões são mais numerosas e menor que tuberculóides; o espessamento dos nervos tende a ser irregular, não tão intenso, contudo mais numeroso. Há perda parcial a total da sensibilidade, com diminuição de funções autonômicas.
Hanseníase dimorfo-dimorfo	Positiva ou Negativa	Característica entre as formas tuberculoide e virchowiana, sendo pouco simétricas, e o acometimento nervoso é moderado; são sugestivas placas eritematosas, com bordas externa e interna bem definidas com centro oval hipopigmentado.
Hanseníase dimorfo-virchowianos	Positiva ou Negativa	Lembra as dos virchowianos, tendendo a ser numerosas, não tão simétricas e com áreas anestésicas.

Fonte: OMS

A hanseníase está inserida na lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, através da Portaria nº 204 de 17 de fevereiro de 2016. Após o caso ser notificado, segue para ações de vigilância. O MS criou o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) baseado em registros de notificações compulsórias (de investigação obrigatória), padronizando as informações sociodemográficas e clínicas fornecidas pelos profissionais de saúde.

Em 2016, o MS através da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e o Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis (DEVIT) criou um manual técnico operacional que informam sobre o tratamento com poliquimioterapia (PQT) após manifestação de alguns sinais e sintomas da doença. Tais sinais como lesões cutâneas seguidas ou não de perda de sensibilidade, perda de atividade motoras e algia. Referente à parte do diagnóstico, o tratamento com a PQT começa com a confirmação do bacilo por esfregaço intradérmico ou na biópsia.

Quando a hanseníase apresenta alterações do sistema imunológico denominamos de reações hansênicas ou estado reacionais, que são classificados em tipo1 e tipo2, porém ambas apresentam inflamações agudas e subagudas. A do tipo1 manifesta com infiltrados, novas lesões dermatológicas (manchas ou placas), alterações de coloração e edemas nas lesões já existentes, com ou sem espessamento e algias de nervos periféricos (neurite). Já a do tipo 2 é eritema nodoso hansênico (ENH) que são nódulos subcutâneos dolorosos, acompanhado ou não de manifestações sistêmicas como dor articular, febre, mal-estar, orquite, iridoclite, com ou sem espessamento e algia neurite.

O tratamento dos estados reacionais tem diferença e é necessário ocorrer uma avaliação na extensão do comprometimento de nervos periféricos, órgãos e outros sistemas. É imprescindível investigar e controlar fatores que desencadeiam os estados reacionais, conhecer as contraindicações, interações e efeitos adversos dos medicamentos.

Há recomendação do uso de prednisona na dose de 1 a 2 mg/Kg/dia aos pacientes com reações hansênicas até a melhora do estado clínico do paciente que, após ocorrer a redução da dose de forma gradual e lentamente, porém é necessária a manutenção do medicamento por 2 meses. No tipo 2 (eritema nodoso) a OMS recomenda a utilização de talidomida, associada ou não com prednisona ou a utilização de pentoxifilina 400mg.

1.1. Epidemiologia

Na década de 1980 a Organização Mundial de Saúde (OMS) orienta para o fornecimento gratuito nos diagnósticos e as terapias multidrogas. Em 2016, a OMS registrou 214.783 novos casos no Brasil. Em 2015 a taxa global de detecção da hanseníase 3,2 casos por 1000.000 habitantes com 16 países, representando 92% de todos os casos da doença, Índia, Brasil e Indonésia relataram mais de 10.000 casos compreendendo 81% dos novos casos da doença durante o período.

O Brasil é o país com o segundo maior número de casos, superando Índia, com uma taxa de detecção de 14,06 casos por 100.000 habitantes. O Brasil ainda é o único país do mundo que não atingiu a meta do OMS de menos 1 novo caso por 10.000 habitantes e atualmente está em torno de 1,2/ 10.000 habitante, de acordo com o Sistema Nacional de informações de Doença Noticiáveis do Brasil (SINAN).

Porém existe uma grande desigualdade do perfil da hanseníase no Brasil por vários fatores como a distribuição geográfica, níveis de pobreza e desnutrição, baixa escolaridade, desigualdade social, condições precárias de vida e movimento migratório, gerando assim uma taxa de detecção variáveis em relação à regionalidade brasileira como 0,2/ 10.000 na região sul no estado do Rio Grande do Sul e hiperendemia nas regiões centrais como Mato Grosso, Rondônia; região norte como Pará e Tocantins; e nordeste como Maranhão.

A hanseníase ainda continua sendo um problema de saúde pública, sendo assim, a OMS lançou a Estratégia Global para Maior Redução da Carga da Hanseníase e a Sustentação das Atividades de Controle da Hanseníase de 2016 - 2020, com a finalidade de acelerar rumo a um mundo livre de hanseníase, reduzir a prevalência da hanseníase e melhorar a capacidade dos serviços de saúde, diagnóstico e tratamento o paciente.

1.2. Diagnóstico

O diagnóstico clínico da hanseníase é baseado na presença de lesões de pele, perda de sensibilidade e espessamento neural. Por apresentar diferentes níveis de respostas imunológicas encontram-se várias manifestações clínicas. Os exames laboratoriais complementam a confirmação do diagnóstico.

1.3. Manifestações

A hanseníase apresenta um tempo de incubação de 2 a 5 anos, podendo após este período apresentar algumas manifestações clínicas quando o paciente está com o bacilo reagindo com o sistema imune.

Sobre a semiologia não depende da capacidade de multiplicação bacilar, mas sim está alinhada com as habilidades dos hospedeiros para montar respostas imunes efetivas ao *Mycobacterium leprae*; dependentes da interação de ambas as respostas mediadas e humorais. Então sua manifestação é exacerbada como inflamações acompanhadas por liberação aumentada das citocinas.

Existe uma resistência genética global para o desenvolvimento da hanseníase, com mais de 90% das pessoas com imunidade natural. Para aqueles indivíduos que evoluem com a doença podem apresentar interações no espectro

imunológico e clinicamente no quadro da hanseníase, definida pela classificação de Ridley – Jopling.

As reações hansênicas são manifestações agudas ocasionadas pelo sistema imunológico, inflamatórias, agudas e subagudas. As reações são divididas em dois tipos: reações tipo 1 ou reversa (RR) e reações tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH).

Reações de reversão ou tipo 1 (RP) ocorrem pelo aumento na resposta mediada por células ao *Mycobacterium leprae* caracterizada pela atividade de linfócitos. As lesões apresentam infiltrados ficando mais avermelhada, edema em membros inferiores e nas lesões antigas; podem surgir novas manchas ou placas; comprometimento de neurite.

O eritema nodoso hansênico (ENL) ou tipo 2 tem a característica por infiltração com neutrófilos podendo haver expressão aumentada de algumas interleucinas (IL) com produção sustentada de citocinas. Desenvolve nódulos subcutâneos dolorosos, que geralmente acomete múltiplos órgãos, causando uveíte, neurite, artrite, dactilite, linfadenite e orquite. A inflamação dos olhos e testículos podem levar a cegueira e esterilidade. ENL é a combinação de atividade celular e resposta imunológica humoral, caracterizada pela deposição de complexos imunes extravasculares levando à infiltração de neutrófilos e ativação do complemento em muitos órgãos. Está associada a altos níveis de fator de necrose tumoral circulante alfa (TNF α), IL, causando toxicidade sistêmica. Os complexos imunes circulantes são formados e depositados em todo o corpo. Esse mecanismo pode ser explicar a erupção de nódulos na pele em locais aparentemente não afetados e para a ocorrência de nefrite, artralgia e neurite. A imunossupressão é necessária para controlar os sintomas e sinais do ENL.

1.4. Tratamento das Reações Hansênicas

Antes de 1982, o tratamento para hanseníase era a monoterapia. Após surgirem resistência ao medicamento a OMS recomendou o uso de poliquimioterápicos. Segundo a Portaria nº 1073/GM de 26 de setembro de 2000 é indicado o uso de quimioterápicos por lesões, acometimentos por nervos e baciloscopia positiva.

O tratamento dos estados reacionais também é oferecido através do Sistema Único de Saúde (SUS). O tratamento é ambulatorial e quando ocorre um agravo da moléstia, o paciente deve ser encaminhado para outros níveis de atendimento de saúde de maior complexidade, como secundários ou terciários nas primeiras vinte e quatro horas.

Na reação do tipo1 as primeiras expressões da doença geralmente são na forma de tuberculóide e dimorfo-tuberculóide. Podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento.

Utiliza-se a prednisona na dose a 1 a 2 mg/Kg peso/dia conforme avaliação clínica realizada e acompanhada pelo médico. Pacientes hipertensos ou cardiopatas não devem utilizar a prednisona, devendo ser substituída por dexametasona 0,15 mg/kg/dia. Deve-se reduzir a dose do corticoide conforme a resposta terapêutica, programar e realizar ações de prevenção de incapacidade.

É necessária a realização de alguns cuidados quando ocorre a utilização de corticoides:

- Registro do peso, da pressão arterial e da taxa de glicose;
- Profilaxia para estrogiloidíase com tiabendazol 50 mg/kg/dia em 3 tomada por 2 dias ou 1,5g/dose única, ou albendazol na dose de 400mg/dia, durante 3 dias consecutivos;
- Se necessário a profilaxia da osteoporose com cálcio 100mg/dia associada vitamina D 400-800 UI/dia ou bifosfanatos.

Na reação tipo2 ENH a manifestação geralmente ocorre após o início do tratamento, mas em alguns casos pode ocorrer antes do tratamento. As formas mais comuns são virchovianos polares, virchovianos sub-polares e dimorfo- vircho-vianos

O medicamento de escolha é a talidomida de 100 a 400 mg/dia, conforme gravidade do quadro da doença. Quando na impossibilidade do uso de talidomida, pode-se utilizar a pentoxifilina na dose 1200mg/dia, dividida em doses de 400mg de 8/8 horas, associada ou não ao corticoide.

Deve-se associar o uso do corticoide quando houver comprometimento dos nervos periféricos outros órgãos que não seja a pele ou quando houver ulcerações extensas. No caso de associação de talidomida com corticoide é necessário a prescrição de ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/dia como profilaxia para

tromboembolismo. Realiza a redução da dose da talidomida e/ou do corticoide quando apresentar resposta terapêutica.

O Ministério da Saúde padronizou o uso do esteroide prednisona dentro do componente estratégico, sendo utilizado de acordo com a sintomatologia e da gravidade do quadro, sugerindo o seu uso até regressão dos sinais e sintomas por desmame. Para o tratamento MB são utilizados de cinco a seis meses de prednisona; para o tratamento PB são utilizados até três meses. Sobre o tempo da dose de ataque não tem um consenso dentro guia do MS, Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.

Durante o tratamento o Ministério da Saúde determina no mínimo uma vez ao ano o grau de incapacidade e no momento de alta.

2. Justificativa

O trabalho se justifica pela necessidade de mensurar as reações hansênicas dos pacientes portadores de *Mycobacterium leprae* no ambulatório, em uso da prednisona e talidomida como adjuvante terapêutico.

3. Objetivo

Avaliar o uso dos medicamentos prednisona e talidomida utilizados para reações hansênicas em pacientes atendidos no ambulatório de hanseníase da Unidade Especial de Terapia de Doenças Infecciosas.

3.1. Objetivo Específico

- Mensurar a quantidade de pacientes que utilizaram a prednisona e talidomida;
- Mensurar os tipos de reações hansênicas;
- Analisar os possíveis eventos adversos apresentados.

4. Casuística e Métodos

4.1. Tipo de Estudo

Neste trabalho, definiu-se por um estudo observacional, descritivo retrospectivo do que avaliara as reações hansênicas em pacientes em uso de prednisona e/ou talidomida. Classificar os tipos de reações hansênicas durante o tratamento e propor medidas de acompanhamento farmacoterapêutico aos pacientes de hanseníase através do formulário de acompanhamento farmacoterapêutico.

4.2. Local de Estudo

O estudo será desenvolvido no ambulatório de hanseníase do Hospital Das Clinicas Da Faculdade De Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP/USP). O HCRP é um hospital escola do interior paulista, de atenção terciária. A Farmácia da Unidade de Tratamento de Doenças Infecciosas (UETDI) disponibiliza medicamentos para o Programa do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (HIV, Tuberculose e Hanseníase). Em média são atendidos na farmácia 70 pacientes com hanseníase ao mês.

4.3. Coleta dos Dados

Serão selecionados pacientes com diagnóstico de hanseníase que utilizaram prednisona e/ou talidomida por um período pré-determinado através do relatório fornecido pelo sistema informatizado desta instituição, o Sistema de Gestão de Materiais. A partir desse relatório será realizado um levantamento sobre os pacientes que fizeram acompanhamento médico no ambulatório de hanseníase do HCRP através dos prontuários eletrônicos numa análise retrospectiva.

Serão coletadas informações sobre as reações hansênicas apresentadas durante o uso da prednisona e/ou talidomida seguindo como critério as base citadas em estudos. Os dados coletados serão digitados e tabulados em planilha utilizando o programa Microsoft Excel, demonstrando quantos pacientes apresentaram as reações hansênicas tipo 1 e tipo 2. As informações coletadas terão a garantia do sigilo que

assegura a privacidade e o anonimato dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Também serão realizados levantando de informações por estudos com análise do conteúdo de textos e documentos de dados com informações obtidas por revisão bibliográfica, pesquisa em diretrizes, guias, cartilhas, protocolos e portarias do Ministério da Saúde. Utilizaremos como fonte de dados por meio de consulta eletrônica com a base de dados PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO), BIREME, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

4.4. Critérios de Inclusão e Exclusão

Serão selecionados somente pacientes portadores de hanseníase, de ambos os sexos, adultos ou pediátricos, que fazem tratamento com prednisona e/ou talidomida, que fazem acompanhamento médico em regime ambulatorial nesta instituição dentro do período previamente estabelecido.

O estudo de seleção do paciente será com base em registro/prontuários eletrônicos e registros de dispensações dos medicamentos no sistema informatizado desta instituição.

Serão excluídos pacientes que fizeram uso de prednisona e talidomina para outros fins.

5. Aspectos Éticos

A colheita de dados será realizada logo após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de ética em Pesquisa, CEP-HCFMRP-USP e UPC.

6. Orçamento Detalhado

Os gastos serão pagos com recursos próprios, sendo esses:

- 1 Cartucho de toner para impressora brother TN 580. Valor unitário: R\$ 167,90
- 500 folhas de papeis de sulfite A4 office 210mx 297m² no valor de R\$23,90
- 1 caderno da Tilibra com 80 folhas no valor unitária R\$5,60
- 2 canetas esferográfica azul no valor unitária R\$ 2,50

Valor total do orçamento: R\$ 202,4

7. Cronograma

Atividades desenvolvidas	Meses
Submissão do projeto ao CEP	Fevereiro – Março/2019
Coletas de dados	Abril – Maio/2019
Análise e interpretação dos dados	Maio – Agosto/2019
Confecção e redação do trabalho	Setembro – Novembro/2019
Formatação do trabalho final	Novembro – Dezembro/2019
Previsão de entrega do trabalho	Dezembro/2019
Submissão da publicação em revista científica	Dezembro/2019

8. Referências

AARÃO, T. L. S.; DE SOUSA, J.R.; FALCÃO, A.S.C. et al. Nerve growth factor and pathogenesis of leprosy: review and update. **Front Immunol**, v. 9, Maio 2018.

ALVES, J. M.; BARRETO, J.A.; FOGAGNOLO, L.et. al. Avaliação do grau de incapacidade dos pacientes com diagnóstico de hanseníase em serviço de dermatologia do estado de São Paulo. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43 n. 4, 2010.

ARAÚJO, M.G. Hanseníase no Brasil. **Revista da sociedade brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 373-382, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria N° 354 de 15 de agosto de 1997. **Diário Oficial da União**, 18 de agosto, 1997. Seção 1, p.17844-1787. Disponível em: https://www.jusbrasil.com.br/diarios/1389970/pg-4-secao-1-diario-oficial-da-uniao-dou-de-18-08-1997?ref=next_button

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria N° 1073/GM de 26 de setembro de 2000. **Diário Oficial da União**, 28 de setembro 2000. Seção 1, p. 288. Disponível em: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/U_PRC-MS-GM-4_280917.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria conjunta nº 125, de 26 de março de 2009. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2009/poc0125_26_03_2009.html

CARUSO, R. L.; FERNANDES, R.M.; SERRA, M.S. et al. Reação reversa atípica em paciente com hanseníase dimorfo-infectado pelo HIV. **An Bras Dermatol**, v. 82, n. 6, p.553-7, 2007.

CRESPO, M.J.; GONÇALVES A. Avaliação das possibilidades de controle da hanseníase a partir da poliquimioterapia. **Science Direct**. v. 32, p. 80-88, 2014.

FAÇANHA, M. C.; PINHEIRO, A.C.; LIMA, J.R.C. et al. Hanseníase: subnotificação de casos em Fortaleza- Ceará, Brasil. **An Bras Dermatol**, v. 81, n. 4, p.329-33, 2006.

GONÇALVES, A. Realidades do controle da hanseníase: atualizado cenários. **Rev Bras Epidemiol**, v. 16, p. 611-21, 2013.

GOULART, I.M.B.; ARBEX, G.; CARNEIRO, M.H. et al. Evento adversos da poliquimioterapia em paciente com hanseníase: um levantamento de cinco anos em centro de saúde da universidade federal de Uberlândia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, p. 453-460, Set/Out 2002.

HENRY, M.; GALAN, N.; TEASDALE, K. et al. Factors contributing to the delay in diagnosis and continued transmission of leprosy in Brazil- An Explorative, quantitative, questionnaire based study. **Plos neglected tropical diseases**, v. 10, n. 3, 2015.

INSTITUTO LAURO DE SOUZA LIMA; COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Recidiva e resistência em hanseníase. **Rev Saúde Pública**, v. 45, n. 3, p.631-3, 2011.

JOEL, C. L.; DE ABREU, M.A.M.M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagn Tratamento**, v. 17, n. 4, p. 173-9, 2012.

LAMBERT, S. M.; NIGUSSE, S.D.; ALEMBO, D.T. et al. Leprosium: Two randomised, double blind, controlled pilot studies in Ethiopia. **Plos Negl Trop**, v. 10, n. 2, Feb 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em saúde. **Boletim epidemiológico Hanseníase**. ISS online 2358-9450. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hansenise-publicacao.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública**. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/DiretrizesdoManualTcnicoOperacionaldeHansenase.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia prático sobre a Hanseníase**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hansenise-WEB.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. Volume 1. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/guia_vig_epi_vol_1.pdf

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Caderno de atenção Básica da Vigilância em saúde.** Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_vigilancia_sau de.pdf

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Cadernos de atenção básica- Vigilância em saúde.** n. 21. 2007. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_vigilancia_sau de.pdf

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica.** v. 1. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/guia_vig_epi_vol_1.pdf

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de vigilância epidemiológica. **Orientações para uso corticosteroides em hanseníase.** 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_para_corticosteroides_hanseniase.pdf

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública,** 2016. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Manual_de_Diretrizes_Eliminacao_Hanseniase.pdf

NOBRE, M. L.; ILLARRAMENDI, X.; DUPNIK, K.M. et. al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. **Plos Negl tropdis,** v. 12, n. 2, Feb 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Estratégia Global para Hanseníase 2011-2015 e 2016-2020.** Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208824/9789290225201-pt.pdf;jsessionid=B5B2CBC2D5C5A97AB098AB2345F592D0?sequence=17>

PESSOLANI, M.C.V.; MARQUES, M.A.M.; REDDY, V.M. et al. Systemic dissemination in tuberculosis and leprosy: do mycobacterial adhesins play a role? **Microbes and infection,** v. 5, n. 7, p. 677-684, Jun2003.

ROOK, A.W.G.; BAKER, R. Cortisol metabolismo, cortisol sensitivity and the pathogenesis of leprosy reactions. **Tropical medicine and internation health,** v. 4, n. 7, p.493-498, Jul 1999.

SANTOS, D.A.S.; SPESSATTO, L.B.; MELO, L.S. et al. Prevalência de casos de hanseníase. **Rev enferm UFPE online,** v. 11, p. 4045-55, Out 2017.

SILVA, C. L.M.; FONSECA, S.C.; KAWA, H.; PALMER, D.O.Q. Spatial distribution of leprosy in Brazil: a literature review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicinal Tropical,** v. 50, n. 4, Jul/Aug2017.

TORRES, R.C.; INSUELA, D.B.R.; CARVALHO, V.F. Mecanismo celulares e moleculares da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides. **Corpus et scientia**, v. 8, n. 2, p. 36-35, Out 2012.

URA, S. Tratamento e controle das reações hansênicas. **Hanse Int**, v. 32, n. 1, p. 67-70, 2007.

VISSCHEDIJK, J.; VAN DE BROEK, J.; EGGENS, H. et al. Mycobacterium leprae-millennium resistant. Leprosy control on the threshold of a new era. **Tropical Medicine and International Health**, v. 5, n. 6, p. 388-399, Jun 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record (WER)**. ed. 3, v.78 p.9-16, 2003. Disponível em: <http://www.who.int/wer>