

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

MARIA IRISMAR DA SILVA SILVEIRA

PERFIL LABORATORIAL BIOQUÍMICO E HEMATOLÓGICO DE UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM
HANSENÍASE: ANTES E DURANTE A POLIQUIMIOTERAPIA

FORTALEZA
2007

MARIA IRISMAR DA SILVA SILVEIRA

PERFIL LABORATORIAL BIOQUÍMICO E HEMATOLÓGICO DE UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM HANSENÍASE: ANTES E
DURANTE A POLIQUIMIOTERAPIA

Dissertação submetida à coordenação do
Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia, do Departamento de
Fisiologia e Farmacologia da Universidade
Federal do Ceará, como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre em
Farmacologia Clínica

Orientadora: Prof^ª. Dra. Nylane Maria
Nunes Alencar

FORTALEZA
2007

Ficha catalográfica

S589p Silveira, Maria irismar da Silva

Perfil laboratorial bioquímico e hematológico de uma população de pacientes diagnosticados com hanseníase: antes e durante a poliquimioterapia/ Maria Irismar da Silva Silveira. 2007.

86 f.

Orientadora: Profª. Dra. Nylane Maria Nunes Alencar
Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2007.

1. Hanseníase. 2. Quimioterapia Combinada. I.
Alencar, Nylane Maria Nunes (Orient.). II. Título.

CDD 616.998

MARIA IRISMAR DA SILVA SILVEIRA

PERFIL LABORATORIAL BIOQUÍMICO E HEMATOLÓGICO DE UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM HANSENÍASE: ANTES E
DURANTE A POLIQUIMIOTERAPIA

Dissertação submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia,
do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Clínica

Aprovada em 30 de agosto de 2007.

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Nylane Maria Nunes Alencar (orientadora)
Departamento de Fisiologia e Farmacologia-UFC

Prof^a. Dr^a. Sylvania Maria Mendes de Vasconcelos
Departamento de Fisiologia e Farmacologia-UFC

Prof^a. Dr^a. Geanne Matos de Andrade Cunha
Departamento de Fisiologia e Farmacologia-UFC

AGRADECIMENTOS

A Deus por todas as oportunidades a mim oferecidas.

A Professora Nylane Maria Nunes Alencar, minha orientadora, pelo incentivo e atenção dispensados durante o desenvolvimento deste estudo.

A todos os professores do mestrado profissional que se dedicaram na transmissão das informações necessárias para o curso.

A equipe da UNIFAC pela presteza ao atender nossas solicitações no decorrer do curso.

Aos funcionários do CRNDSDL que, direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, em especial a equipe do Laboratório de Análises Clínicas que muito colaborou na execução da análise e resultados de exames dos pacientes incluídos no estudo.

Ao Ivanclebio que colaborou na aplicação dos questionários feita aos pacientes e apanhado de dados em prontuários.

A todos os pacientes que participaram deste estudo, sem eles não teria sido possível a realização do trabalho.

A Dra. Araci Pontes que me estimulou a fazer a seleção para o mestrado e pela amizade dispensada sempre.

Ao Diretor Geral do CRNDSDL Dr. Heitor de Sá Gonçalves pelo apoio dado durante o desenvolvimento do projeto.

As minhas filhas Sâmia e Samara que nos momentos de dificuldades me incentivaram e estimularam para enfrentar os obstáculos encontrados e pela compreensão da falta de assistência nos momentos em que estive ausente.

Ao meu marido Odécio, que me incentivou e apoiou nos momentos difíceis.

Aos meus irmãos que na minha ausência prestaram assistência às minhas filhas.

Aos meus pais que com esforço e dedicação acreditaram em mim.

E em especial ao CRNDSDL/SESA e LRA pelo apoio Financeiro.

RESUMO

A Hanseníase é uma doença infecciosa, de evolução lenta, transmitida pelo *Mycobacterium leprae* que acomete nervos e pele. O tratamento específico das pessoas portadoras de hanseníase foi enfatizado no início dos anos 80 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) com o objetivo de curar o indivíduo da infecção pelo *Mycobacterium leprae* e evitar o desenvolvimento de incapacidades. A OMS implementou a poliquimioterapia (PQT) composta pelas drogas dapsona, clofazimina e rifampicina, cuja associação evita a resistência medicamentosa do bacilo. A PQT mata o bacilo, evita a evolução da doença, e sendo realizada de forma completa e correta, garante a cura da doença. O objetivo geral deste estudo foi avaliar parâmetros laboratoriais antes e durante a PQT, em uma população de 102 pacientes hanseníacos, com idade entre 5 e 78 anos, diagnosticados e assistidos no Centro de Dermatologia Dona Libânia (CDERM) no período de Janeiro de 2005 a Janeiro de 2006. Propomos um estudo para avaliação da função hepática (TGO, TGP, Bilirrubinas Totais e frações e Fosfatase Alcalina), renal (Uréia e Creatinina) e parâmetros hematológicos (Leucograma, Hematócrito e Hemoglobina). O estudo foi feito através da análise laboratorial no soro do paciente para avaliação da função hepática, renal e sangue total para parâmetros hematológicos. Destes, 50 (49%) pacientes foram classificados como paucibacilares (PB) e 52 (51%) multibacilares (MB). Teve como metodologia: ficha de investigação, revisão de prontuário e coleta de sangue antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento, com 6 e 12 meses. Dentre os 102 pacientes estudados 48(47%) eram do sexo feminino e 54(53%) do sexo masculino, 12(11,7%) tinham 1º grau incompleto ou eram analfabetos e 6(5,8%) eram de nível superior. Quanto à situação financeira, 40(39,2%) não possuíam renda e 34(33,3%) ganhavam até um salário mínimo. A média da idade populacional foi de 40,8 anos (DP=19,3), entretanto a incidência de pacientes com idade inferior a 10 anos foi maior no PB. Com relação à forma clínica, 2(1,9%) eram da forma Indeterminada, 32(31,3%) Tuberculóide, 31(30,3%) Dimorfa, 15(14,7%) Dimorfa/Tuberculóide, 3(2,9%) Dimorfa/Virchowiana e 8(7,8%) da forma Virchowiana. Com relação à análise hematológica, a anemia foi a alteração mais freqüente estando presente antes e durante o tratamento, tendo sido mais significativa no grupo MB no sexto mês de tratamento. No leucograma, linfocitose e eosinofilia foram as alterações mais freqüentes antes e durante a PQT nos dois grupos PB e MB. Em relação aos parâmetros bioquímicos, foram observadas alterações nos níveis de TGO 6(5,8%) e TGP 5(4,9%) sem significância estatística. Considerando a inexistência de um perfil laboratorial característico para a hanseníase, as alterações encontradas em alguns parâmetros durante a poliquimioterapia, não podem ser atribuídas somente aos efeitos adversos deste esquema, e sim também aos efeitos inerentes à hanseníase e/ou ao uso da PQT. Para a realização de um tratamento poliquimioterápico seguro é necessária a realização de exames laboratoriais antes e durante a poliquimioterapia.

Palavras-chave: Hanseníase. Quimioterapia Combinada.

ABSTRACT

Leprosy or Hansen's disease is an infectious disease with slow flow velocity, transmitted by *Mycobacterium leprae* that attacks nerves and skin. The specific treatment for people who suffer of leprosy was emphasized in the beginning of the 80's by the World Health Organization (WHO) in order to cure the infection with *Mycobacterium leprae* and prevent disability. The WHO has implemented a multidrug therapy (MDT) composed of dapsone, rifampicin and clofazimine, an association that prevents bacillus resistance. The MDT kills the bacillus, prevents the aggravation of the disease, and if followed precisely, guarantees the cure of the disease.

The objective of this study was to evaluate laboratory parameters, before and during the MDT, in a population of 102 hansenian patients, aged 5 to 78 years, diagnosed and assisted at the Center of Dermatology Dona Libânia (CDERM) between January 2005 and January 2006. Evaluation of liver function (GOT, GPT, total bilirubin and fractions and alkaline phosphatase), renal function (urea and creatinine) and haematological parameters (leukogram, hematocrit and hemoglobin) was done through blood serum analysis or patient's clinical history. A review of patient's medical records as well as blood tests was done before treatment, after 6 months and after one year. A total of 102 patients participated on the study. Fifty patients (49%) were classified as paucibacillary (PB) and 52 (51%) multibacillary (MB). Social-demographic characteristics showed that 48 (47%) were female and 54 (53%) were male; 12 (11.7%) were either illiterate or have not finished the first grade; 6 (5.8%) were graduating; 40 (39.2%) did not have income and 34 (33.3%) earned no more than the minimum wage. Mean age was 40,8 years (SD = 19,3) and the number of patients younger than 10 years was higher in PB. As to the clinical form, 32 patients (31.3%) presented the tuberculoid form, followed by dimorph (30.3%); dimorph / tuberculoid (14.7%); Virchowian (7.8%); dimorph / Virchowian (2.9%); and undetermined (1.9%). Hematological analysis showed that anemia was the most frequent alteration, being present before and during treatment, and was most significant in the group MB in the sixth month of treatment. The most frequent alterations showed in the leukogram before and during the MDT in both PB and MB groups were lymphocytosis and eosinophilia. Regarding to biochemical parameters, that changes in the levels of GOT (5.8%) and GPT (4.9%) without statistical significance. Considering the lack of a typical laboratory profile for leprosy, the changes found in some parameters during polychemotherapy can not be attributed only to adverse effects of this therapy but to other effects that are inherent to leprosy and the use of MDT. Therefore, a safe polychemotherapy requires the realization of laboratory tests before and during treatment.

Key-words: Leprosy. Drug Therapy, Combination.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição da população estudada em relação a classificação operacional para fins de tratamento, observando aspectos clínicos e laboratoriais: Paucibacilares (PB; 50 pacientes) e Multibacilares (MB; 52 pacientes).....	34
Figura 2	Distribuição dos pacientes classificados como PB e MB em relação ao sexo.....	35
Figura 3	Distribuição dos pacientes em relação a idade e ao sexo.....	36
Figura 4	Distribuição percentual dos pacientes em relação ao hematócrito antes e durante o tratamento.....	53
Figura 5	Distribuição percentual dos pacientes em relação a hemoglobina antes e durante o tratamento.....	55
Figura 6	Distribuição percentual dos pacientes em relação ao número de plaquetas antes e durante o tratamento.....	57
Figura 7	Distribuição percentual dos pacientes em relação ao número total dos leucócitos antes e durante o tratamento.....	59
Figura 8	Distribuição percentual dos pacientes em relação ao número de linfócitos antes e durante o tratamento.....	61
Figura 9	Distribuição percentual dos pacientes em relação ao número de neutrófilos antes e durante o tratamento.....	63
Figura 10	Distribuição percentual dos pacientes em relação ao número de eosinófilos antes e durante o tratamento.....	65
Fluxograma 1	Delineamento do estudo.....	32
Fluxograma 2	Procedimento operacional padrão do tratamento poliquimioterápico dos pacientes em estudo.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos pacientes quanto a idade no início do tratamento com PQT.....	36
Tabela 2	Distribuição dos pacientes quanto as diferentes classificações clínicas.....	37
Tabela 3	Distribuição dos pacientes em relação a escolaridade.....	38
Tabela 4	Distribuição dos pacientes quanto a renda familiar.....	39
Tabela 5	Distribuição dos pacientes em relação a ocupação.....	40
Tabela 6	Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros hematológicos antes do início da PQT.....	42
Tabela 7	Comparação dos parâmetros hematológicos entre as formas clínicas operacionais da hanseníase, antes do tratamento.....	42
Tabela 8	Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros hematológicos antes do início da PQT.....	43
Tabela 9	Comparação do percentual de pacientes com alterações hematológicas entre as formas clínicas operacionais da hanseníase, antes do tratamento.....	44
Tabela 10	Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros bioquímicos antes do início do tratamento.....	45
Tabela 11	Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros hematológicos durante a PQT.....	47
Tabela 12	Comparação do percentual de pacientes com alterações hematológicas entre as formas clínicas operacionais da hanseníase, durante o tratamento.....	48
Tabela 13	Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros hematológicos durante a PQT.....	49
Tabela 14	Comparação do percentual de pacientes com parâmetros hematológicos alterados entre as formas clínicas operacionais da hanseníase, durante o tratamento.....	50
Tabela 15	Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros bioquímicos durante a PQT.....	51

Tabela 16	Comparação do percentual de pacientes com hematócrito anormal nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento.....	54
Tabela 17	Comparação do percentual de pacientes com hemoglobina anormal nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento.....	56
Tabela 18	Comparação do percentual de pacientes com número de plaquetas anormal nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento.....	58
Tabela 19	Comparação do percentual de pacientes com anormalidades no número total de leucócitos nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento.....	60
Tabela 20	Comparação do percentual de pacientes com anormalidades no número de linfócitos nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento	62
Tabela 21	Comparação do percentual de pacientes com anormalidades no número de neutrófilos nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento.....	64
Tabela 22	Comparação do percentual de pacientes com anormalidades no número de eosinófilos nas formas clínicas operacionais da hanseníase antes e durante o tratamento.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES – Anti - Inflamatórios não Esteróides

APCs – Células Apresentadoras de Antígeno

BTF – Bilirrubina Total e Fração

CDERM – Centro de Dermatologia

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

CR – Creatinina

CRNDSDL – Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia

DP - Desvio Padrão

ENH – Eritema Nodoso Hansênico

EOS - Eosinófilo

FA – Fosfatase Alcalina

g% - grama por cento

g/dL – grama por decilitro

Hb – Hemoglobina

HLA – Antígeno de histocompatibilidade

Ht – Hematócrito

IL – Interleucina

LEUCO – Leucócito

LINFO – Linfócito

M. Leprae – *Mycobacterium leprae*

MB – Multibacilar

mg – miligrama

mg/dL – miligrama por decilitro

mm³ - milímetro cúbico

MS – Ministério da Saúde

ND – Não Descrita

NEUTRO – Neutrófilo

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PB – Paucibacilar

PGL – Glicolípide fenólico

PQT – Poliquimioterapia

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGO – Transaminase Glutâmica Oxalacética

TGP – Transaminase Glutâmica Pirúvica

U/L – Unidade por litro

UR – Uréia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Hanseníase	13
1.2	História da Hanseníase	14
1.3	Epidemiologia.....	15
1.4	Etiologia e Transmissão.....	17
1.5	Diagnóstico e Formas Clínicas.....	18
1.6	Aspectos Imunológicos da Hanseníase.....	20
1.7	Reação Hansênica	22
1.8	Tratamento	23
2	JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	28
3	MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1	Casuística.....	30
3.1.1	Pacientes.....	30
3.2	Metodologia	31
3.2.1	Coleta de Dados.....	31
3.2.2	Análise Estatística.....	31
4	RESULTADOS.....	34
4.1	Características da População Estudada.....	34
4.2	Perfil Hematológico e Bioquímico nos Grupos de Pacientes com Hanseníase antes do início da Poliquimioterapia (PQT)...	41
4.3	Perfil Hematológico e Bioquímico nos Grupos de Pacientes com Hanseníase durante a Poliquimioterapia (PQT).....	46
4.4	Comparação entre Parâmetros antes e durante a Poliquimioterapia.....	52
5	DISCUSSÃO	67
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO.....	74
	REFERÊNCIAS	76
	ANEXOS.....	81

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hanseníase

A Hanseníase é uma doença infecciosa crônica cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*, patógeno intracelular obrigatório, que infecta macrófagos e células de Schwann. O *M. leprae* é um bastonete que mede 0,3-0,4 micras de largura por 1,0 - 8,0 micras de comprimento, reto ou ligeiramente encurvado e de extremidades arredondadas. Multiplica-se muito lentamente, podendo levar de 12 a 14 dias, e prefere desenvolver-se nas extremidades do corpo humano, onde a temperatura é mais baixa (GOULART *et al.*, 2002).

A hanseníase inclui-se na categoria das inflamações crônicas granulomatosas, pois o padrão de reação é basicamente o agregado de macrófagos modificados, com quantidades de outras células inflamatórias, em especial linfócitos. Apesar de ser uma doença crônica de longa duração, em muitos pacientes pode apresentar intercorrências agudas ligadas a reações de natureza imunopatológica (ALCAIS *et al.*, 2005).

A doença de Hansen atinge principalmente a pele e os nervos periféricos e tem como principal porta de entrada as vias aéreas superiores. Clinicamente a doença pode apresentar um espectro de manifestações clínicas, histopatológicas e bacteriológicas relacionadas a graus diversos de resistência imunocelular. As principais manifestações clínicas são: lesões cutâneas hipocrômicas ou eritematosas, com possível envolvimento dos nervos periféricos, evidenciado por hipoestesia e freqüente diminuição da força dos músculos das mãos, pés ou face. O comprometimento dos nervos periféricos é uma característica importante da doença, podendo provocar incapacidades físicas que podem evoluir para deformidades, levando a diminuição da capacidade de trabalho, limitação da vida social e problemas psicológicos, responsáveis pelo estigma e preconceito contra a doença (ALCAIS *et al.*, 2005).

O diagnóstico precoce da hanseníase e o seu tratamento adequado evitam a evolução da doença, e conseqüentemente impedem a instalação das incapacidades físicas por ela provocadas. A hanseníase é diagnosticada principalmente pelo

exame clínico, sendo considerado um caso de hanseníase, qualquer pessoa que apresente uma ou mais das características básicas para o diagnóstico, quais sejam, lesão(ões) de pele com alteração de sensibilidade, acometimento de nervo (s) com espessamento neural e baciloscopia positiva (BRASIL, 2002). A baciloscopia é o exame laboratorial de maior importância para complementar o diagnóstico da hanseníase, este exame é de fácil execução e baixo custo. É prioritário que o diagnóstico seja feito o mais precocemente possível, antes da instalação das incapacidades físicas e da eliminação de bacilos, possibilitando a cura do paciente sem seqüelas físicas e a interrupção da cadeia epidemiológica da infecção (GALLO, 2006).

1.2 História da Hanseníase

A Hanseníase é uma doença secular, conhecida antigamente como “lepra” termo originado do latim “lepros”, que significa mancha, sujeira. Continua a representar um problema de saúde pública mundial, sendo endêmica em muitos países em desenvolvimento, principalmente em zonas tropicais e subtropicais (SASAKI *et al.*, 2001). Seu agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*, descoberto por G. Amauer Hansen, em 1873, sendo o primeiro microorganismo a ser associado pelo homem com uma doença infecciosa (ALCAIS *et al.*, 2005).

Na Idade Média (século XII) os pacientes portadores de hanseníase sofriam dolorosas discriminações devido ao fato da doença ser considerada incurável e das deformidades resultantes nas vítimas. A alta prevalência da hanseníase no Oriente Médio e na Europa, levou a igreja católica a criar os leprosários para o isolamento dos doentes e profilaxia da doença. Nas Idades Modernas (1453 – 1789) e Contemporâneas (a partir de 1789), a melhoria das condições sócio-econômicas colaborou com um declínio na endemia européia. Neste período surgiram focos endêmicos de hanseníase na África e na Ásia, e durante a colonização, na América Latina, passando a ser considerada uma nova área endêmica mundial (MEYERS; MARTY, 1991).

No Brasil, os primeiros casos de hanseníase foram notificados em torno de 1600 (BRASIL, 2002) e até o começo do século XX. Era endêmica das regiões brasileiras, porque se alastrava de forma progressiva e estava fora de controle. As condições de vida da população até essa época favoreceram esse quadro. Da mesma forma, o atraso da medicina colaborou para que a situação chegasse a um ponto crítico. Em 1904 entrou em vigor o regulamento Sanitário da União, determinando que a hanseníase, além de ser uma doença de notificação compulsória, colocava os doentes sob o domínio do poder público.

Não havia no Brasil, como se vê, uma normatização quanto ao tratamento e conduta em relação aos hansenianos. Apesar da existência de um grande número de médicos pesquisadores da doença, pouco se avançava em termos de profilaxia. Desde o final do século XVIII, todo o tratamento passou a ser executado nos “lazaretos” que proliferaram com o crescente número de casos existentes, e com a necessidade de recolher os doentes andarilhos (CUNHA, 2002).

O isolamento e a internação compulsória de pessoas com Hanseníase fazem parte do passado, mas o estigma ainda persiste e mostra-se mais resistente que a própria doença. No ano de 1991 o Brasil e mais 112 países se comprometeram com a OMS para reduzir até 2000 o número de casos de Hanseníase para menos de um em cada 10.000 habitantes. Proporção em que a chance de transmissão é muito menor e a doença deixa de ser um problema de saúde pública. Até o ano 2000, 89 nações já haviam honrado o compromisso, mas o Brasil não. No ano de 2003, 68.646 brasileiros ainda viviam com Hanseníase (3,8 em cada 10.000). Dois terços desses casos (42.241) surgiram em 2003, o que significa um novo Hanseniano a cada 12min. (PEREIRA, 2004).

1.3 Epidemiologia

Com a introdução da PQT, a partir de 1981, a prevalência da Hanseníase reduziu drasticamente, mudando a situação da doença como problema de saúde pública em todo o mundo. Dos 122 países endêmicos em 1985, apenas 12 continuavam apresentando coeficientes de prevalência acima de um caso por 10.000 habitantes. As Américas também estão inseridas nesse panorama. Em 1997 a estimativa no mundo era de 1,15 milhões de casos em contraste com os 10 a 12

milhões de casos estimados na década de 70. Cerca de 0,89 milhão dos casos estavam em tratamento no início de 1997, contra 5,4 milhões de casos em 1985, contudo cerca de 560.000 de casos novos ainda são detectados a cada ano no mundo, cerca de 2 bilhões de pessoas vivem em países onde a prevalência é maior que um doente para cada 10 mil habitantes e, aproximadamente 2 milhões de doentes tem incapacidades físicas devido a Hanseníase. Atualmente, a maior prevalência da Hanseníase se encontra no Sudeste Asiático, seguido de regiões da África e das Américas, estando concentrada em seis países: Brasil, Índia, Myanmar (antiga Birmânia), Indonésia, Madagascar e Nepal. Apesar de todos os esforços para sua eliminação, o Brasil continua sendo o segundo país em número de casos no mundo, após a Índia. De todos os países da América Latina anteriormente endêmicos, em 2003 somente o Brasil mantinha coeficiente de prevalência acima de um caso por 10.000 habitantes no nível nacional. (ARAÚJO, 2003; BRITTON; LOCKWOOD, 2004).

Apesar da melhoria no controle da hanseníase, epidemiologistas ainda consideram grande o número de novos casos que surgem por ano. Um aspecto importante e preocupante é a prevalência oculta de novos casos esperados, que não estão sendo diagnosticados ou o são tardiamente (LOCKWOOD; SUNEETHA, 2004).

A Hanseníase permanece como questão relevante, apesar dos avanços do Sistema Único de Saúde (SUS), a doença continua a produzir mais de 40 mil casos novos por ano no Brasil e mantém importante endemicidade. Em 2004, o Brasil representava uma taxa de prevalência de 1,71 casos por cada 10 mil habitantes, média composta por importantes variações inter e intra-regionais.

Em 2005, a taxa de prevalência diminuiu para 1,48 casos por 10 mil habitantes, o que equivale a 27.313 pessoas em tratamento com o esquema PQT/OMS, o coeficiente de detecção foi de 2,09 por 10 mil habitantes, o que equivale a 38.410 casos novos notificados pelos serviços de saúde com 1 caso por 10 mil habitantes, sendo 19.515 (50,8%) multibacilares, e 3.259 (8,4%) dos casos novos eram menores de 15 anos.

O Ceará registrou no final de 2005 um coeficiente de prevalência de 1,76 casos/10.000 habitantes e um coeficiente de detecção de novos casos de 3,4/10.000, onde 55% dos casos foram de forma multibacilar onde predominou a forma clínica Dimorfa com 34,8% dos casos detectados (CEARÁ, 2006).

A Hanseníase continua concentrada nas regiões Norte, Nordeste e Centro Oeste. Trata-se de uma doença negligenciada, na medida em que é baixo o interesse do capital no combate e eliminação da doença no Brasil que carrega consigo uma longa história de exclusão social (BRASIL, 2006).

1.4 Etiologia e Transmissão

O agente etiológico da hanseníase é o *Mycobacterium leprae*, que é um bacilo intracelular obrigatório com tropismo pelas células de Schwann e macrófagos. Considera-se o homem como o único reservatório natural do bacilo, apesar do relato de animais selvagens naturalmente infectados (tatus e macacos) (SASAKI *et al.*, 2001; ARAÚJO, 2003).

A transmissão da Hanseníase se dá através da respiração, provavelmente por aerossóis contendo o *M. leprae*, provindos da secreção nasal de vias aéreas superiores do doente. Através desta via o bacilo entra na mucosa nasal respiratória de um indivíduo saudável e disseminando a doença (BRITTON; LOCKWOOD, 2004). O *M. leprae* não penetra na pele intacta, entretanto, existe a possibilidade de sua eliminação através de lesões da pele e a penetração deste através de pele com solução de continuidade (BRASIL, 2001). Apesar de poderem eliminar bacilos, as secreções orgânicas como: esperma, suor e secreção vaginal, não são importantes na disseminação da doença (ARAÚJO, 2003).

O grau de resistência ao *M. leprae* divide os pacientes em dois tipos: Paucibacilares (PB) e Multibacilares (MB). Os PB por apresentarem maior resistência ao bacilo abrigam pequena carga deste no organismo. Apesar de relatos demonstrando o papel dos paucibacilares na transmissão da hanseníase, estes não

são considerados fontes potenciais de transmissão da doença. Entretanto, os pacientes MB apresentam resistência insuficiente ao bacilo, por conseguinte abrigam uma grande carga deste, podendo infectar outras pessoas, caso não estejam em tratamento, considerando que o tratamento com a poliquimioterapia já nas primeiras doses tornam os bacilos inviáveis. Através da técnica de reação em cadeia da polimerase na detecção do DNA do bacilo, foi possível demonstrar a existência de portadores sadios, entretanto, o risco deste pacientes manifestarem a doença bem como serem possíveis transmissores, ainda não está bem definido. Apesar do alto poder infectante do bacilo viável, este apresenta baixo poder patogênico considerando que apenas cerca de 5 a 10% das pessoas infectadas adoecem, mesmo em regiões de grande prevalência da doença (BRASIL, 2002; ARAÚJO, 2003).

1.5 Diagnóstico e Formas Clínicas

A Hanseníase apresenta uma variedade de manifestações clínicas, que estão relacionados com as condições imunológicas do paciente, a primeira manifestação da doença se constitui de manchas hipocrômicas ou eritemato-hipocromicas ou simplesmente áreas circunscritas de pele aparentemente normal que apresentam distúrbios de sensibilidade. O diagnóstico da hanseníase é realizado através do exame clínico, o qual é realizado através do exame físico onde é feita uma avaliação dermatoneurológica, buscando-se identificar sinais clínicos da doença. Antes do exame físico deverá ser feita a anamnese para colher informações sobre sua história clínica, presença de sinais e sintomas dermatoneurológicos, característicos da doença e sua história epidemiológica sobre a fonte de infecção.

O Ministério da Saúde define como caso confirmado de hanseníase a presença de um ou mais destes sintomas: Lesão (ões) de pele com alteração de sensibilidade; acometimento de nervo (s) com espessamento neural; Baciloscopia positiva da pele (BRASIL,2002; ARAÚJO, 2003).

O diagnóstico laboratorial é feito preferencialmente através da baciloscopia, que é uma análise do esfregaço de raspados intradérmicos das lesões hansénicas ou de outros locais de preferência do *M. leprae* (lóbulo auricular e/ou cotovelo), corados pela Fucsina e resistentes ao álcool-ácido (coloração de Ziehl-Neelsen), observada através da microscopia ótica onde é considerada uma estimativa do número de bacilos visualizados. Esta estimativa é dada por índice baciloscópico (IB) que segue uma referência sugerida por Ridley (1987). Os índices baciloscópicos variam de 0 a 6 dependendo da predominância do bacilo, a baciloscopia negativa ou seja, com IB igual a zero não afasta a possibilidade de um caso de hanseníase. O número de bacilos encontrados nos esfregaços varia consideravelmente com os diferentes tipos de hanseníase e a evolução da doença (LEIKER; McDOUGALL, 1987).

Em caso de dúvidas no diagnóstico ou na classificação da hanseníase poderá ser realizado um exame histopatológico da pele ou do nervo, utilizando-se a biópsia de pele ou nervo para diagnóstico diferencial com outras doenças dermatológicas e neuropáticas. Para auxiliar na classificação dos grupos Indeterminado e Dimorfo da doença e seu prognóstico é usada a reação de Mitsuda, reação padrão de imunidade mediada por células, consiste de um teste intradérmico e leitura tardia de 28 dias. A pesquisa do anticorpo contra um componente da parede do *M. leprae*, o glicolípido fenólico 1 (PGL-1), é útil para relacionar a sua presença com a forma clínica e evolução. Quantificações desse anticorpo podem ser usadas no monitoramento de pacientes e grupos de risco para hanseníase, e na definição de parâmetros para o monitoramento da PQT (SASAKI *et al.*, 2001).

Indivíduos susceptíveis à doença apresentam quantidade elevada de bacilos e ausência de resposta imune celular (Mitsuda negativo); enquanto os resistentes têm hipersensibilidade a reatividade imunológica celular (Mitsuda positivo) e ausência de bacilos na lesão (TALHARI; NEVES, 1997; FOSS, 1999).

No Brasil as classificações das formas clínicas da hanseníase mais usadas, são as de Madri (Congresso Internacional de 1953) e proposta por Ridley e Jopling (1966). A primeira considera dois pólos estáveis e opostos (virchowiano e tuberculóide) e dois grupos instáveis (indeterminado e dimorfo) que evoluem para um dos pólos durante a doença. A classificação proposta por Ridley e Jopling em

1966 é utilizada em pesquisas e subdivide a hanseníase em dois pólos distintos (virchowiano e tuberculóide) contrastando entre eles formas interpolares baseadas em um espectro de resistência do hospedeiro (FOSS, 1999).

O pólo Virchowiano (V) também denominado hanseníase lepromatosa é caracterizado por doença progressiva com profunda depressão celular e riquíssima em bacilo. É considerada a forma mais grave da doença, sendo altamente contagiosa. Existem alterações de sensibilidade das lesões, acometimento dos troncos nervosos, baciloscopia positiva e classificação para fins de tratamento como multibacilar (MB). O pólo Tuberculóide (T) produz uma infecção benigna com tendência a cura espontânea, é não contagiosa pela alta resistência do hospedeiro à infecção pelo *M. leprae*, a baciloscopia é negativa e para fins de tratamento é classificada como paucibacilar (PB). O grupo instável, Indeterminado geralmente é a forma inicial da doença, caracteriza-se por um longo período de incubação (2 a 5 anos), podendo se manifestar para o pólo T ou V de acordo com a imunidade do indivíduo, o mesmo poderá ocorrer com a forma Dimorfa que já é uma forma mais avançada da doença e com presença de bacilos, então se pode dizer que os grupos Indeterminados e Dimorfos são imunologicamente instáveis e a doença pode se mover em direção a qualquer um dos pólos T ou V (FOSS, 1999).

1.6 Aspectos Imunológicos da Hanseníase

O sistema imunológico é muito importante para a reação do hospedeiro contra o *M. leprae*, e poderá apresentar uma reação celular ou humoral. Entretanto, a defesa contra o *M. leprae* é constituída essencialmente pela resposta imune mediada por células, especialmente macrófagos e linfócitos T, que por meio de efetiva integração de suas atividades podem ou não destruir e eliminar os bacilos. A destruição ou a multiplicação do bacilo dentro do macrófago pode ser determinada por mecanismos imunológicos que envolvem a apresentação de antígeno pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), geneticamente determinado. Na forma tuberculóide predomina o fenótipo HLA-2 e HLA-3 (antígeno leucocitário

humano de classe 2 e 3), padrão de resistência à doença; na hanseníase virchowiana predomina HLA-1, relacionado à suscetibilidade (FOSS, 1999; ARAÚJO, 2003).

Os antígenos microbacterianos internalizados são processados pelas células apresentadoras de antígeno (APCs) que normalmente é o macrófago, um fagócito profissional. Entretanto as células de Langerhans da epiderme, células de Schwann, queratinócitos e células endoteliais. Os antígenos são então apresentados na superfície da célula fagocítica aos linfócitos T, associados às moléculas HLA de classe II do MHC (TALHARI; NEVES, 1997; BRITTON, 1993). Dependendo da subpopulação de célula T envolvida e da atividade macrofágica, haverá predominância de defesa ou de disseminação da doença, expressos clinicamente pelas formas tuberculóide e virchowiana, respectivamente (FOSS, 1999).

Nas lesões tuberculóides, há predomínio de células T auxiliares CD4+ e citocinas Th1, como IL-2 e IFN- γ , importantes para a proliferação de linfócitos reativos ao *M. leprae*. e ativação dos macrófagos, respectivamente. A exacerbação da imunidade celular e a produção das citocinas inflamatórias (IL-1 e TNF- α) impedem a proliferação bacilar, mas pode se tornar lesiva ao organismo, causando lesões cutâneas e neurais pela ausência de fatores regulatórios. Nas lesões virchowianas, ocorre predomínio de células T supressoras CD8+ e citocinas Th2 como IL-4, IL-5 e IL-10. A produção de antígenos pelo bacilo no interior do macrófago suprime a atividade macrofágica, favorece o escape do bacilo à oxidação e aumenta sua disseminação. Estas reações imunológicas mediadas por células, podem ser demonstradas por reações de hipersensibilidade do tipo retardado. As células T fazem a mediação de grande parte do dano tecidual que ocorre na hanseníase (ARAÚJO, 2003).

O antígeno de membrana PGL-1, específico do *M. leprae*, leva à formação de anticorpos de classe IgG e IgM, onde os títulos de IgM relacionam-se com a forma clínica e a atividade da doença. A ativação da resposta humoral, com níveis elevados de anticorpos tem sido descrita na forma virchowiana, e tende a decrescer com o tratamento específico, já na forma tuberculóide não se observa esta resposta. Apesar da produção de anticorpos específicos contra o *M. leprae* nas

forma multibacilares, esses são funcionalmente ineficientes na eliminação dos bacilos (FOSS, 1999; ARAÚJO, 2003).

1.7 Reação Hansênica

Os estados reacionais ou reações hansênicas são reações do sistema imunológico do doente ao *M. leprae*. Apresentam-se através de episódios inflamatórios agudos e subagudos, podem acometer tanto os casos PB como os MB (BRASIL,2002).

As reações hansênicas podem ocorrer antes, durante ou depois do tratamento, entretanto, ocorrem principalmente nos primeiros meses de tratamento com PQT. No caso dessas reações se manifestarem antes do tratamento poderá induzir ao diagnóstico da hanseníase e se ocorrer depois do paciente ter alta por cura, não será necessário retomar o tratamento com a PQT e sim adotar medidas para o tratamento da reação. Essas reações são definidas diferentemente de acordo com a classificação operacional do paciente (PB e/ou MB).

A reação tipo 1 ou reação reversa é caracterizada por novas lesões que surgem e reagudização das lesões antigas, podendo ocorrer outros sintomas como dor espontânea nos nervos periféricos, este tipo de reação é característico dos pacientes PB e ocorre devido uma hiper-atividade imunológica em resposta ao antígeno no caso o bacilo. A reação tipo 2 ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH) é caracterizado pelo aparecimento brusco de nódulos eritematosos que são dolorosos à palpação ou até mesmo com dor espontânea e as lesões pré-existentes geralmente permanecem inalteradas, este tipo de reação é característico dos pacientes MB, ocorrendo uma hiper-atividade no sistema imunológico devido ao reconhecimento do antígeno (bacilo) no organismo, podendo ocorrer durante ou após o tratamento específico de indivíduos de hanseníase virchowiana O tratamento dos estados reacionais é geralmente ambulatorial e deve ser prescrito e supervisionado por um médico.

A maior parte dos episódios reacionais desenvolve-se durante o tratamento específico. Assim, um indivíduo normalmente oligossintomático, e em processo de regressão das lesões específicas, em dias ou poucas semanas, apresenta recrudescimento das lesões pré-existentes e/ou aparecimento de novas lesões, por vezes acompanhadas de dores neuríticas e/ou perda de funções sensitivo-motoras das extremidades (FREITAS; BARRETO, 2005).

Os fatores potencialmente capazes de desencadear estados reacionais são: gravidez, stress físico e/ou psíquico, infecções (BRASIL, 2002).

1.8 Tratamento

A implementação da poliquimioterapia (PQT) pela Organização Mundial de Saúde possibilitou a cura da hanseníase, mas os efeitos adversos das drogas são presentes em alguns casos no decorrer do tratamento. O tratamento da Hanseníase compreende: quimioterapia específica, prevenção de incapacidades físicas, reabilitação física e psicossocial.

As sulfonas foram as primeiras drogas que mostraram efetividade no tratamento da hanseníase. Faget e cols. em 1943 (EUA) introduziram o Promin (glicosulfona sódio). Em seguida, a dapsona e seus derivados surgiram e tornaram-se amplamente usados como monoterapia para hanseníase, causando uma revolução no tratamento da hanseníase. Entretanto, a dapsona foi inicialmente usada em doses semelhantes às sulfanamidas existentes e mostrou-se tóxica, em especial pela sua ação hemolítica. Porém, no final da década de 40, verificou-se que doses não tóxicas tinham ação elevada no tratamento, o que a tornou a droga de escolha. Em 1973, após 100 anos da descoberta do *M.leprae* a rifampicina e clofazmina foram também introduzidas na terapia da hanseníase, aumentando a eficácia do tratamento. Apesar da disponibilidade destas drogas para o tratamento da hanseníase, era observada resistência do bacilo a estas, principalmente quando eram usados em sistema de monoterapia.

Desta forma, em 1982 um comitê de especialistas da OMS recomendou um novo tratamento quimioterápico para a hanseníase, constituído pela combinação de medicamentos, a poliquimioterapia (PQT). Basicamente este esquema visa evitar a proliferação de bacilos resistentes a qualquer uma das drogas presentes no esquema.

A PQT é constituída pelo conjunto das seguintes drogas: Rifampicina, Clofazimina e Dapsona, sendo recomendado pela OMS que este tratamento feito de acordo com a forma clínica de cada paciente. Para tanto, a OMS classificou para fins de tratamento os doentes em: Multibacilar (MB) caracterizados por terem mais de cinco lesões de pele, e por terem uma grande carga bacilar, sendo esta a forma contagiosa da Hanseníase, e Paucibacilar (PB) caracterizados por terem até cinco lesões de pele, e um número menor de bacilos, com carga bacilar insuficiente para o contágio.

A PQT mata o bacilo tornando-o inviável, evitando a evolução da doença e levando à cura. Logo no início do tratamento a PQT provoca a fragmentação dos bacilos, que se tornam incapazes de se multiplicar, impedindo a cadeia de transmissão, e sendo realizada de forma completa e correta, garante a cura da doença. A PQT é a grande solução para o doente de hanseníase, torna o paciente rapidamente não infectante, quando feita corretamente, previne incapacidades e deixa o paciente sem danos físico e psicológico.

Embora a cadeia de transmissão seja quebrada após a primeira dose supervisionada, garantindo assim a eficácia do esquema da PQT na eliminação dos bacilos, pode ocorrer a persistência de alguns bacilos latentes, não sensíveis, às drogas que possivelmente estão envolvidos na ocorrência de recidiva da hanseníase. Para os casos Paucibacilares a duração do tratamento com PQT deve obedecer aos prazos estabelecidos de 6 doses tomadas em até 9 meses, sendo tomada mensalmente doses supervisionadas de rifampicina (600mg) e dapsona (100mg), e uma dose diária não supervisionada de dapsona (100mg). Para os casos Multibacilares é indicado o seguinte tratamento: 12 doses mensais supervisionadas de rifampicina (600mg), clofazimina (300mg), dapsona (100mg), tomadas em até 18 meses, e uma dose diária não supervisionada de 50mg de clofazimina e 100mg de dapsona, (BRASIL, 2002).

A dapsona (DDS; 4,4 Diamino-Difenil-Sulfona) encontra-se no centro de toda a terapêutica da hanseníase. A ação da Dapsona é feita principalmente através da competição com o ácido-paraminobenzóico (PABA), inibindo a enzima diidropteroato sintetase, o que leva a diminuição ou bloqueio da síntese do ácido fólico bacteriano. A dapsona age somente sobre bacilos em multiplicação porque sua ação se dá através de inibição competitiva. Muitos efeitos colaterais têm sido descritos e atribuídos à dapsona, entre os quais estão os hepáticos: icterícias, náuseas e vômitos; cutâneos: síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa ou eritrodermia; hemolíticos: tremores, febre, náuseas, cefaléia, às vezes choque, podendo também ocorrer icterícia leve, metahemoglobinemia, cianose, dispnéia, taquicardia, cefaléia, fadiga desmaios, náuseas anorexia e vômitos; entre outros mais raros, tais como insônia e neuropatia motora periférica (JOPLING, 1983; 1985).

A clofazimina (Lampren, B663) é um corante fenozenico, tendo sido primeiramente usado para o tratamento da hanseníase na década de 1960, Seu poder bactericida é considerado fraco e seu mecanismo de ação ainda não foi esclarecido, havendo possibilidade de que esta droga interfira diretamente com o DNA micobacteriano. Os mais importantes efeitos colaterais desta droga estão relacionados à pele (hiperpigmentação) e ao sistema gastrointestinal (síndrome do intestino delgado).

Pode ser observado em pessoas em uso de clofazimina: ressecamento da pele, que pode evoluir para ictiose, alteração na coloração da pele e suor. Nas pessoas de pele escura a cor pode se acentuar, e em pessoas claras a pele pode ficar com uma coloração avermelhada ou adquirir um tom acinzentado, devido à impregnação e ao ressecamento.

Estes efeitos ocorrem mais acentuadamente nas lesões hansênicas e regridem muito lentamente, após a suspensão do medicamento. Entre os efeitos relacionados ao trato gastrointestinal estão a diminuição da peristalse e dor abdominal, devido ao depósito de cristais de clofazimina nas submucosas e linfonodos intestinal, resultando na inflamação da porção terminal do intestino delgado. Estes para-efeitos poderão ser encontrados com maior freqüência na

utilização de doses de 300mg/dia por períodos prolongados, superiores a 90 dias (JOPLING, 1983; 1985) .

A rifampicina (RFP;RMP; Rifaldim; Rifampim) é um antibiótico semi-sintético de amplo espectro, derivado da rifamicina B tem sido usado no tratamento da hanseníase desde a década de 1970.. A Rifampicina é bactericida, age inibindo a enzima RNA-polimerase dependente de DNA, interferindo assim com a síntese de RNA bacteriano, tem ação rápida, 99% dos *M. leprae* são mortos dentro de alguns dias com uma única dose. A resistência a Rifampicina pode surgir em uma mutação abrupta, por isso nunca deve ser usada como monoterapia, .Tem boa absorção no trato gastrintestinal, se reduzindo, no entanto, na presença de alimentos. Apresenta boa distribuição, atingindo inclusive o sistema nervoso. Atravessa a barreira placentária e leite materno. Sua metabolização se faz no fígado, com meia-vida de 3 horas de 600mg, diminuindo um pouco com doses repetidas o que é recompensado porque apresenta ação antibacteriana com níveis mínimos e concentração sanguínea dias (JOPLING, 1983; 1985).

Entre os principais efeitos colaterais da rifampicina estão incluídos: 1. Efeitos cutâneos: rubor de face e pescoço, prurido e “rash” cutâneo generalizado; 2. Gastrintestinais: diminuição do apetite e náuseas. Ocasionalmente, podem ocorrer vômitos, diarréias e dor abdominal leve; 3. Hepáticos: mal-estar, perda do apetite, náuseas, podendo ocorrer também icterícia. São descritos dois tipos de icterícias, a leve ou transitória e a grave, com danos hepáticos importantes. A medicação deve ser suspensa e o paciente encaminhado à unidade de referência se as transaminases e/ou as bilirrubinas aumentarem mais de duas vezes o valor normal; 4. Hematopoiéticos: trombocitopenia; púrpuras ou sangramentos anormais, como epistaxes. Poderão, também, ocorrer hemorragias gengivais e uterinas. Nestes casos, o paciente deve ser encaminhado ao hospital; Anemia hemolítica: tremores, febre náuseas, cefaléia e às vezes choque, podendo também, ocorrer icterícias leve. Ocorre raramente e a Síndrome pseudogripal: febre, calafrios, astenia, mialgias, cefaléia, dores ósseas. Pode também, apresentar eosinofilia, nefrite intersticial, necrose tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica e choque. A síndrome ocorre raramente, e quando ocorre se dá principalmente a partir da 2ª ou 4ª doses supervisionadas devido à hipersensibilidade por formação de anticorpos anti-

rifampicina, quando o medicamento é utilizado em dose intermitente. A coloração avermelhada da urina não deve ser confundida com hematúria, a secreção pulmonar avermelhada não deve ser confundida com escarros hemoptóicos, a pigmentação conjuntival não deve ser confundida com icterícia (SOUZA *et al.*, 1997).

É importante lembrar que a PQT é apenas um dos componentes do tratamento da hanseníase, outros aspectos importantes do tratamento são: o tratamento de complicações imunológicas e outras complicações, a prevenção e reabilitação de incapacidades físicas, a educação do paciente, a atenção à dieta e a saúde em geral, a consideração do bem estar social, a redução do estigma associado à hanseníase. O tratamento da hanseníase visa eliminar o *M. leprae* do indivíduo, isto é, curar a doença e assim evitar incapacidades, interromper a transmissão dos bacilos dentre membros de uma comunidade. Entretanto, qualquer que seja o esquema de tratamento à exemplo da tuberculose existe sempre a possibilidade de sobrevivência e viabilidade dos chamados bacilos persistentes, mesmo após a negatividade baciloscópica ou mesmo biópsias cutâneas (JI; GROSSLET, 1990).

2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Com o esquema de poliquimioterapia (PQT) padrão para o tratamento da hanseníase, concebido no início dos anos 80, a imagem social desta patologia melhorou, o estigma social e a rejeição aos doentes e seus familiares foram minimizados. Isso aumentou a busca espontânea por um tratamento, bem como sua regularidade.

A PQT além de poder propiciar a cura do doente, quando associada ao diagnóstico precoce dos casos, é a melhor forma de prevenir as incapacidades. A implementação deste esquema possibilita aos doentes uma vida mais digna, com a introdução destes na sociedade, direito de trabalho, educação e uma socialização respeitada. Por estas constatações a PQT pode ser considerada como uma grande conquista da Ciência para a humanidade.

Entretanto, os efeitos adversos das drogas utilizadas neste esquema padrão estão presentes em alguns casos no decorrer do tratamento, que muito raramente precisa ser interrompido. Os efeitos observados na grande maioria dos pacientes não obrigam a alteração de posologia da PQT, porém, precisam ser bem administrados. O diagnóstico dos efeitos adversos é fundamental, principalmente porque em algumas situações podem ser confundidos com alterações provenientes da própria hanseníase. Desta forma, é de fundamental importância a realização de estudos que possibilitem a caracterização de aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes portadores de hanseníase sob tratamento. Os achados deste estudo, somados aos já relacionados na literatura possibilitarão uma melhora no monitoramento das alterações observadas nestes pacientes.

Assim, considerando a necessidade de dados de estudos locais, este trabalho teve como objetivo geral avaliar parâmetros bioquímicos e hematológicos antes e durante o tratamento com poliquimioterapia (PQT), em uma população de pacientes com hanseníase, assistidos no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia, onde são atendidos pacientes referenciados de outros Municípios e de outras Unidades de Saúde, para diagnóstico e esclarecimento da referida patologia. Para tanto, foram delineados os seguintes objetivos específicos:

- Mediante a análise dos prontuários e/ou de questionários, caracterizar os pacientes quanto ao sexo, faixa etária, ocupação, escolaridade, classe social e forma clínica operacional da hanseníase;
- Através dos níveis séricos de parâmetros bioquímicos, avaliar a função hepática e renal dos pacientes antes e durante o tratamento com poliquimioterapia (PQT);
- Avaliar os parâmetros hematológicos do hemograma dos pacientes antes e durante a PQT;
- Através de análise estatística apropriada comparar os valores dos parâmetros laboratoriais observados antes do início da PQT com aqueles verificados durante a PQT. As comparações foram realizadas dentro dos grupos estudados (PB e MB), usando como variável o sexo dos pacientes

3 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará e Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Referência Dona Libânia (Anexo A e B); e envolveu 102 pacientes portadores de hanseníase, atendidos no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia (CRNDSDL) em Fortaleza-CE diagnosticados ou em tratamento no período entre janeiro de 2005 a janeiro de 2006. Todos os pacientes foram informados dos objetivos da pesquisa e preencheram um termo de consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO C).

3.1 Casuística

3.1.1 Pacientes

Foi realizado um estudo retrospectivo e prospectivo dos exames bioquímicos e hematológicos de 102 pacientes com hanseníase, antes e durante o tratamento com poliquimioterapia no CRNDSDL. Destes pacientes, 50 eram classificados operacionalmente, como Paucibacilares (PB) e 52 como Multibacilares (MB). Todos os pacientes incluídos no estudo foram diagnosticados ou estavam tratamento no período entre janeiro de 2005 e janeiro de 2006. Foram utilizados como critérios de exclusão: a presença de tratamento anterior para hanseníase, doença hepática ou renal, abandono ou não adesão ao tratamento, morte ou o não consentimento à participação na pesquisa.

3.2 METODOLOGIA

3.2.1 Coleta dos Dados

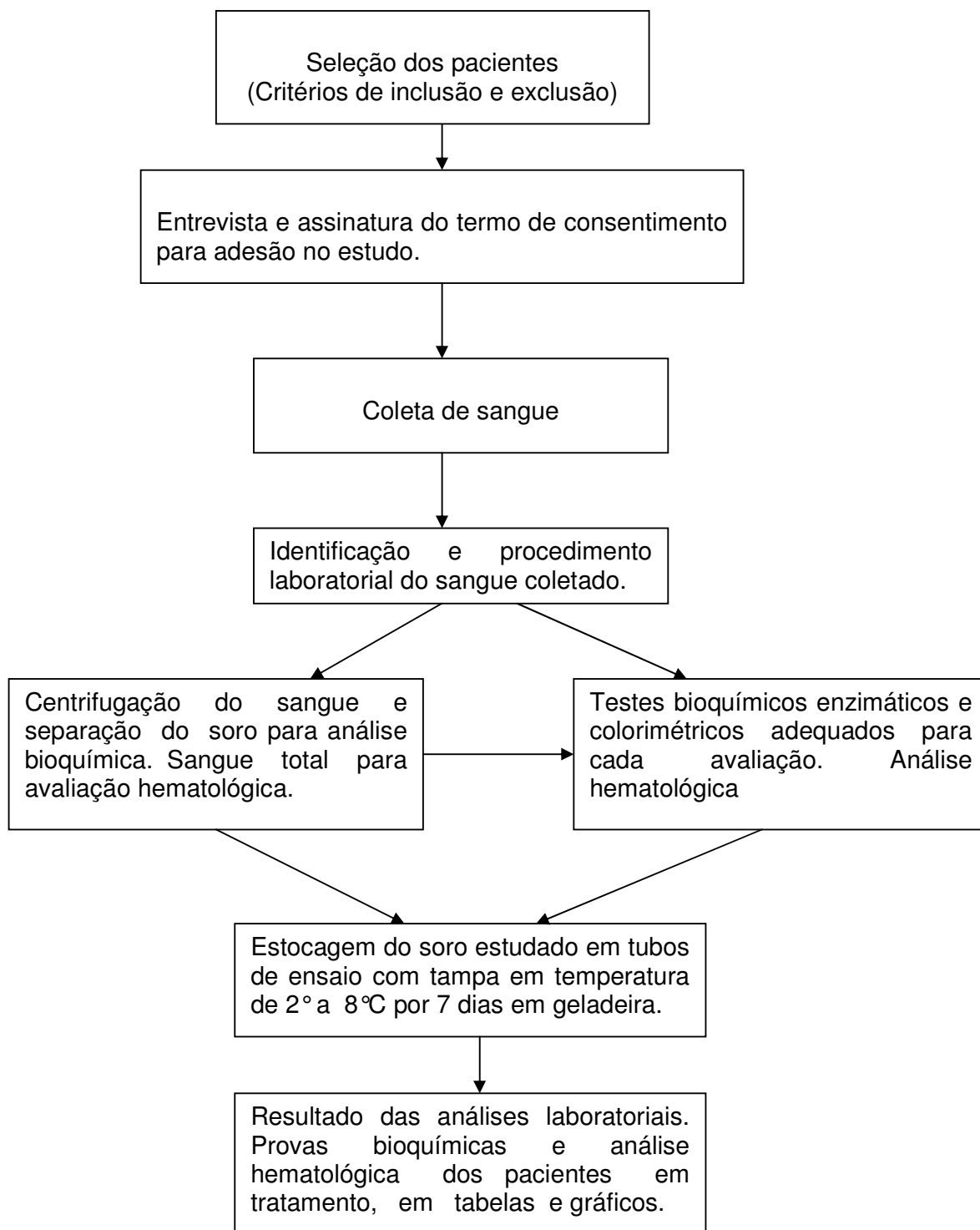
O estudo teve início com o preenchimento de uma ficha de Investigação sobre cada paciente (ANEXO D). Esta contemplava informações sobre as seguintes variáveis: idade, sexo, escolaridade, profissão, renda mensal, refeições diárias, uso de outros medicamentos além da PQT, uso de bebida alcoólica, presença de patologias como: diabetes, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e hepatopatias.

Os exames considerados para avaliação do perfil laboratorial dos pacientes foram os seguintes: dosagem no soro do paciente das Transaminases (TGO e TGP), Fosfatase Alcalina, Bilirrubinas Total, Direta e Indireta, Uréia e Creatinina e realização do Hemograma Completo. Todos os procedimentos foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do CRNDSDL e foram iniciados com a coleta de sangue dos pacientes. Todas as dosagens bioquímicas foram realizadas utilizando “kits” específicos do Laboratório LABTEST®, conforme metodologia descrita pelo fabricante. O Hemograma Completo foi realizado por automação (ADVIA 60) utilizando kit específico para testes hematológicos TIMEPAC.

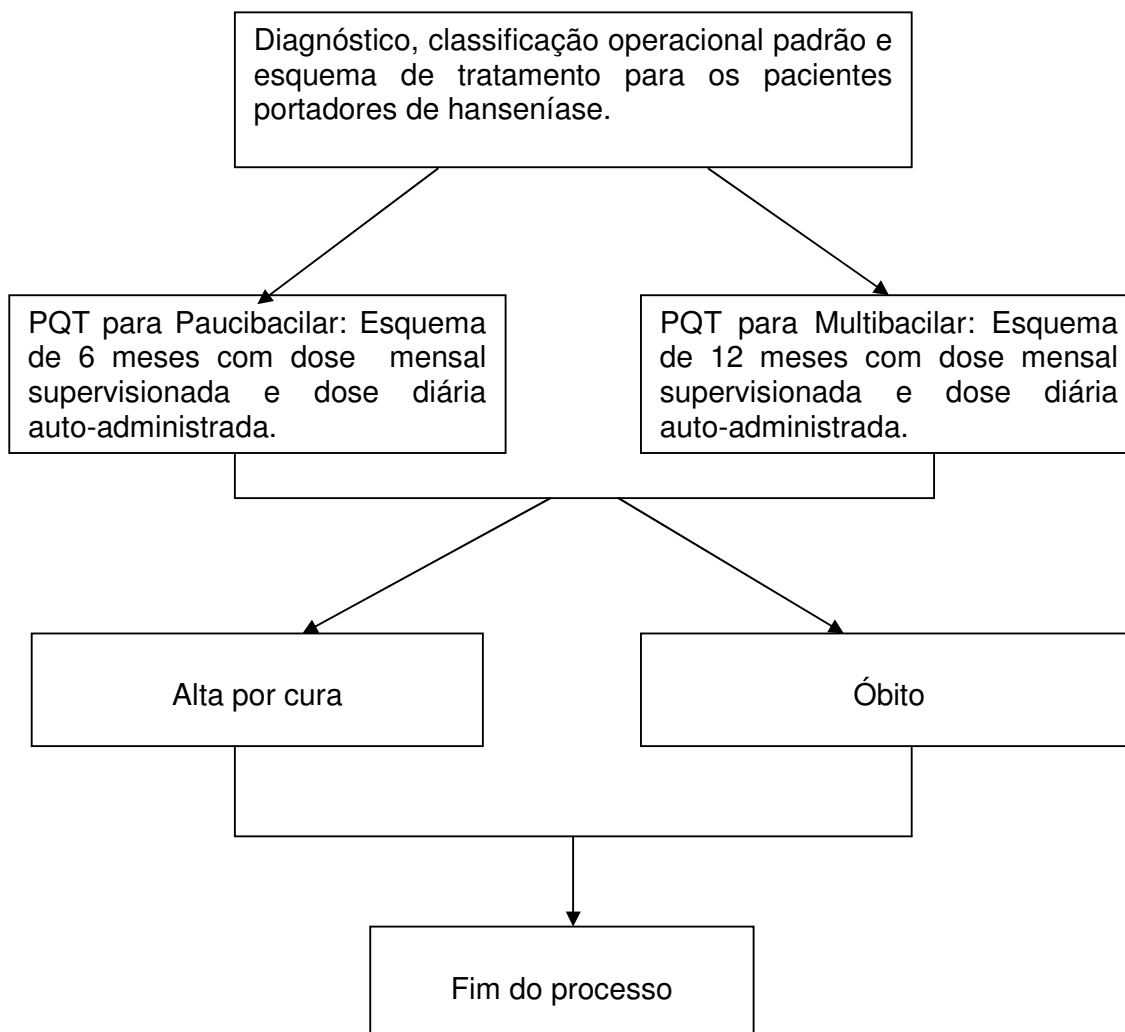
Os resultados dos parâmetros laboratoriais dos pacientes MB antes de iniciar o tratamento, foram obtidos de forma retrospectiva, através da análise de prontuários.

3.2.2 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico PRISMA versão 4. A diferença entre variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste de Bonferroni e as análises de variáveis não contínuas foram feitas pelo teste não paramétrico de Fisher ou do Qui-quadrado. Para todos os testes foi estimado intervalo de confiança de 95% e 5% ($p \leq 0,05$) de significância.



Fluxograma 1 - Delineamento do estudo



Fluxograma 2 - Procedimento operacional padrão do tratamento poliquimioterápico dos pacientes em estudo

4 RESULTADOS

Para a realização do estudo foram selecionados 102 pacientes infectados com o bacilo de Hansen e que estavam realizando tratamento com poliquimioterapia no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia em Fortaleza-Ce. A seleção foi baseada nos critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente. Destes pacientes 50 apresentavam classificação operacional Paucibacilar (PB) e 52 como Multibacilar (MB) (**Figura 1**).

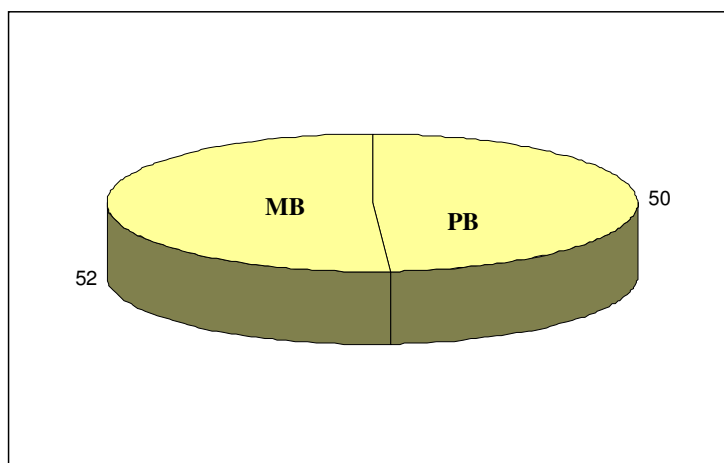


Figura 1. Distribuição da população estudada em relação a classificação operacional para fins de tratamento, observando aspectos clínicos e laboratoriais: **Paucibacilares (PB;** 50 pacientes) e **Multibacilares (MB ;** 52 pacientes).

4.1 Características da População Estudada

A figura 2 demonstra a distribuição dos 102 pacientes estudados em relação ao sexo. Destes 54 (53%) eram do sexo masculino e 48 (47%) do sexo feminino, uma proporção 1,1: 1.

Considerando as diferenças clínicas existentes nas formas de hanseníase Multibacilar (MB) e Paucibacilar (PB), além das diferentes condutas terapêuticas adotadas para os dois tipos clínicos operacional da doença, decidimos então realizar

o estudo separando a população em dois grupos (MB e PB) e analisar os parâmetros dentro de cada um grupo deles.

Assim, quando separamos os pacientes de acordo com a classificação operacional da hanseníase observou-se diferentes distribuições em relação ao sexo. Dos 52 pacientes MB 33 (63,5%) eram do sexo masculino e 19 (36,5%) do sexo feminino, por outro lado, naqueles com a forma PB o sexo feminino predominou correspondendo a 29 (58%) e 21 (42%) do sexo masculino.

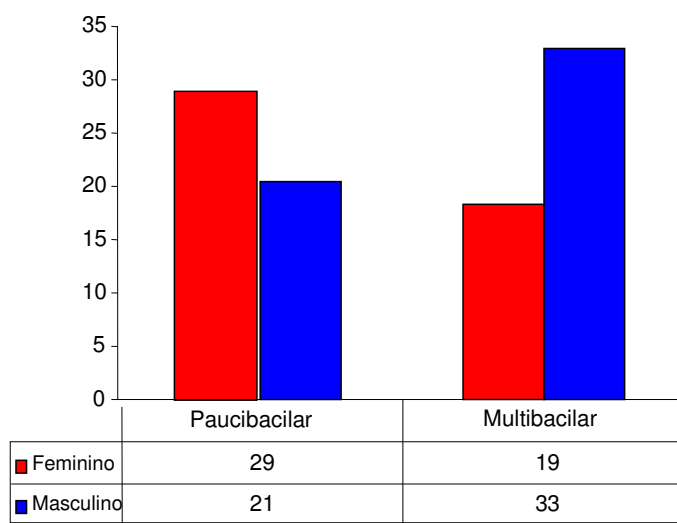


Figura 2 - Distribuição dos pacientes classificados como PB e MB em relação ao sexo

Em relação à idade, a população estudada apresentou uma média de 40,8 anos, porém com um elevado desvio padrão de 19,3 anos, considerando a ampla faixa de variação na idade dos pacientes (5 a 78 anos). Quando analisamos este parâmetro nos dois grupos, verificamos no grupo MB um maior percentual de pacientes nas faixas etárias mais elevadas. Entretanto, no grupo PB o percentual de pacientes com idade inferior a 10 anos foi maior de forma estatisticamente significativa do que no grupo MB (**Tabela 1**).

Quando relacionamos a idade com o sexo dos pacientes em cada grupo, observamos uma média mais elevada de forma estatisticamente significativa nos

homens PB ($45,5 \pm 18$ anos) do que nas mulheres ($27,2 \pm 20$ anos) deste grupo. De forma contrária, no grupo de pacientes MB não foram observadas variações significativas na média da idade entre os sexos, sendo $44,2 \pm 17,7$ anos para os homens e 44 ± 17 anos para as mulheres (**Figura 3**).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes quanto à idade no início do tratamento com PQT

Idade (anos)	Paucibacilar	Multibacilar	Valor de p^*
	f (%)	f (%)	
< 10	8 (16)	1 (1,9)	0,0149
10 - 19	3 (6)	2 (3,8)	0,6750
20 - 29	5 (10)	11 (21,3)	0,1737
30 - 39	12 (24)	5 (9,6)	0,0649
40 - 49	10 (20)	15 (28,8)	0,3604
50 - 59	4 (8)	9 (17,3)	0,2356
60 - 69	4 (8)	4 (7,7)	1,0000
≥ 70	4 (8)	5 (9,6)	1,0000
Total	50 (100)	52 (100)	

NOTA: (*) Teste não paramétrico de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística.

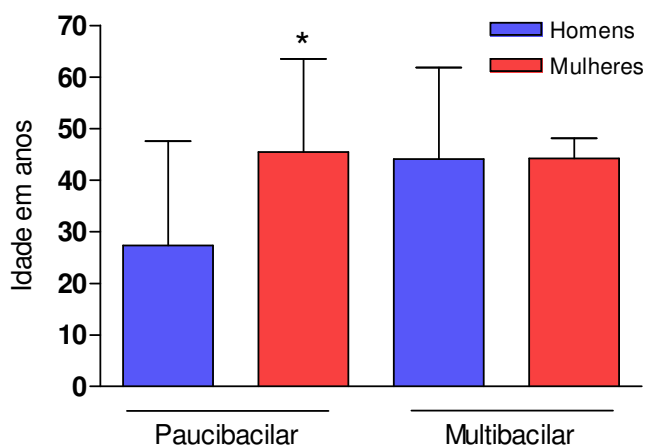


Figura 3 - Distribuição dos pacientes em relação a idade e ao sexo. As barras representam a média da idade \pm DP . * $P < 0,05$ é a significância estatística da diferença entre a média da idade dos homens e mulheres do mesmo grupo (Anova – Teste de Bonferroni)

Além da classificação operacional, a qual é baseada também na baciloscopia apresentada pelo paciente, Ridley (1987), estabeleceu outra classificação que estratifica a hanseníase em diferentes formas, levando em consideração a baciloscopia, os aspectos clínicos (como número de lesões apresentadas no paciente e número de troncos nervosos acometidos) histológicos, e imunológicos dos pacientes. Neste estudo, dos 50 pacientes com classificação operacional PB 32(64%) apresentavam a forma Tuberculóide, 11(22%) Dimorfa/Tuberculóide, 02 (4%) Indeterminada e 05(10%) não apresentavam estas formas descritas nos prontuários. Dos pacientes com classificação operacional MB, 08(15,4%) apresentava a forma Virchowiana, 31(59,6%) Dimorfa, 04(7,7%) Dimorfa/Tuberculóide, 03(5,8%) Dimorfa/Virchowiana, e 06(11,5%) sem classificação descrita nos prontuários. O maior percentual de pacientes do grupo PB foi observado como tendo a forma tuberculoide. No grupo MB os percentuais de pacientes com as formas Dimorfa e Virchowiana foram significativamente elevados. **(Tabela 2).**

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes quanto às diferentes classificações clínicas

Classificação da hanseníase quanto aos aspectos clínicos, histológicos, baciloscópicos e imunológicos (RIDLEY, 1987)	Classificação da hanseníase quanto à baciloscopia (RIDLEY, 1987)				
	Paucibacilar		Multibacilar		Valor de p *
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	
	f(%)	f(%)	f(%)	f(%)	
Indeterminada	01(3,4)	01 (4,8)	-	-	0,4567
Tuberculóide	18 (62,0)	14 (66,7)	-	-	0,0001
Dimorfa	-	-	11 (57,9)	20 (60,6)	0,0003
Dimorfa/Tuberculóide	06(20,6)	05(23,8)	03 (15,8)	01 (3,0)	0,1179
Dimorfa/ Virchowiana	-	-	01 (5,3)	02 (6,1)	0,1190
Virchowiana	-	-	04 (21)	04 (12,1)	0,0059
Total	25	20	19	27	
ND	04	01	-	06	

ND = Classificação não descrita no prontuário do paciente.

(*) Teste não paramétrico de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indica significância estatística.

Em relação às características sócio-econômicas observou-se que a maioria dos pacientes do estudo apresentava nível de escolaridade de primeiro grau, correspondendo a 29 (58%) e 30 (57,7%) pacientes dos grupos PB e MB, respectivamente. O nível de analfabetismo foi igual nos dois grupos com 06(12%) dos pacientes (**Tabela 3**).

No tocante à renda familiar observamos uma prevalência de pacientes com baixo poder aquisitivo nos dois grupos em estudo. 22(44%) e 21(40,4%) dos pacientes PB e MB, respectivamente não possuíam nenhuma renda mensal, e 13 (26 %) dos pacientes do grupo PB e 21 (40,4 %) do MB tinham como renda mensal apenas um salário mínimo (**Tabela 4**).

Em acréscimo, verificou-se também uma maior concentração de pacientes tanto na forma PB como MB com ocupação profissional doméstica, na área do comércio ou em atividades profissionais que geralmente não oferecem um bom poder aquisitivo (**Tabela 5**).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes em relação a escolaridade

ESCOLARIDADE	Paucibacilar	Multibacilar
	f (%)	f (%)
Primeiro Grau	29 (58)	30 (57,7)
Segundo Grau	12 (24)	13 (25)
Nível Superior	03 (6)	03 (5,8)
Outros (1º Grau Incompleto, Analfabeto)	6 (12)	06 (11,5)
TOTAL	50 (100)	52 (100)

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes quanto a renda familiar mensal

RENDAS MENSAL	Paucibacilar	Multibacilar
	f (%)	f (%)
Sem renda	22 (44)	18 (34,6)
Um salário mínimo	13 (26)	21 (40,4)
Dois salários mínimos	2 (4)	6 (11,5)
Mais de dois salários mínimos	13 (26)	7 (13,5)
Total	50 (100)	52 (100)

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes em relação a ocupação

OCUPAÇÃO	Paucibacilar	Multibacilar
	f(%)	f(%)
Doméstica	12 (24,0)	09 (17,3)
Estudante	09 (18,0)	05 (9,6)
Comercio	08 (16,0)	08 (15,3)
Agricultor	02 (4,0)	04 (7,7)
Aposentado	02 (4,0)	04 (7,7)
Serviços Gerais	-	02 (3,9)
Mecânico	-	02 (3,9)
Professor	01(2,0)	02 (3,9)
Construção civil (pedreiro, pintor, mestre de obras)	02 (4,0)	03 (5,7)
Motorista	01 (2,0)	01 (1,9)
Metalúrgico	01 (2,0)	-
Técnico em Laboratório	-	01 (1,9)
Autônomo	01 (2,0)	-
Secretária	01 (2,0)	-
Costureira	04 (8,0)	02 (3,9)
Pescador	-	01 (1,9)
Funcionário Público	-	02(3,9)
Não Trabalha	-	01 (1,9)
Não Informou	02 (4,0)	-
Outros (cozinheiro, garçom, gari, citografo, diarista, manicura)	04 (8,0)	05(9,6)
Total	50 (100,0)	52 (100,0)

4.2 Perfil Hematológico e Bioquímico nos Grupos de Pacientes com Hanseníase antes do Início da Poliquimioterapia (PQT)

Em relação aos parâmetros hematológicos avaliados antes dos pacientes iniciarem o tratamento com a PQT, as alterações mais marcantes foram observadas no eritrograma dos dois grupos em estudo. No grupo PB o percentual de pacientes com hematócrito baixo foi significativamente maior nos homens (57,1%) do que nas mulheres (13,7%). De forma contrária, apesar de não significativo estatisticamente, no grupo MB o percentual de mulheres com hematócrito baixo (42,2%) foi maior do que nos homens 18,2 %). Semelhante ao encontrado com os valores do hematócrito o percentual de homens PB com níveis de hemoglobina baixos (61,9%) foi significativamente maior que nas mulheres (13,7%). No grupo MB o percentual de hemoglobina baixa correspondeu a (60,6%) dos homens e (26,3%) das mulheres. Discreta plaquetopenia foi observada em um pequeno percentual de pacientes dos dois grupos, sendo (3,5%) e (4,8%) das mulheres e homens PB, respectivamente e em (15,3%) das mulheres MB (**Tabelas 6 e 7**).

No leucograma dos pacientes antes do início da PQT, foram observadas alterações, porém em um percentual reduzido de pacientes dos dois grupos em estudo, não sendo observadas diferenças estatisticamente significativas.

Leucopenia foi observada somente em (4,8%) dos homens PB e leucocitose em (10,4%) das mulheres deste mesmo grupo. Nos pacientes MB foi observada leucocitose em (10,5%) e (9,9%) das mulheres e homens, respectivamente. Neutropenia foi observada em (6,9%) e (5,3%) das mulheres PB e MB, respectivamente, sendo observada neutrofilia somente no grupo MB em 5,3% das mulheres e em 6,1% dos homens. No tocante ao leucograma, a linfocitose e a eosinofilia foram às alterações mais frequentes nos dois grupos antes do início do tratamento. No grupo PB 31% e 20,7% das mulheres e 38,1% e 28,6% dos homens apresentavam níveis elevados de linfócitos e eosinófilos, respectivamente. Neste mesmo grupo, 10,4% das mulheres e 9,5% dos homens apresentavam linfocitopenia. Nos pacientes MB 36,8% das mulheres e 24,2% dos homens tinham linfocitose e somente 5,3% e 9,1% das mulheres e homens, respectivamente apresentavam linfocitopenia antes do início da PQT. Neste período do estudo o

percentual de pacientes com eosinofilia também foi elevado no grupo MB, sendo encontrado em 21,1% das mulheres e 30,3 % dos homens. (**Tabelas 8 e 9**)

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros hematológicos (com variações encontradas consideradas baixas) antes do início da PQT

Parâmetro Hematológico	PB		MB	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)
Hematócrito (Ht)				
Normal	25 (86,3)	09 (42,9)	11 (57,8)	27 (81,8)
Baixo (23,6-35,8%)	04 (13,7)	12 (57,1)	08 (42,2)	06 (18,2)
Hemoglobina (Hb)				
Normal	25 (86,3)	08 (38,1)	14 (73,7)	20 (60,6)
Baixo (9,2-11,0g/dL)	04 (13,7)	13 (61,9)	05 (26,3)	13 (39,4)
Contagem de Plaquetas				
Baixa (110-144mm ³)	01 (3,5)	01 (4,8)	02 (15,3)	-
Normal	28 (96,5)	20 (95,2)	17 (89,5)	33 (100)
Elevada	-	-	-	-

Valores normais de referência: Ht = Homens 40 -52 % , mulheres 36 - 45 %; . Hb = homens 13,5 – 16,0 g/dL, mulheres 11,0 – 14,0 g/dL ; Plaquetas 150.000 – 450.000 /mm³.

Tabela 7 - Comparação dos parâmetros hematológicos entre as formas clínicas operacionais da hanseníase antes do tratamento

Grupo em Comparação	Ht	Hb	Plaquetas
	P*	P*	P*
Mulheres Paucibacilares x Homens Paucibacilares	0,0019	0,0070	1,000
Mulheres Multibacilares x Homens Multibacilares	0,1030	0,0228	0,1290

(*) Teste não paramétrico de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística;
Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina

Tabela 8 - Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros hematológicos (com variações encontradas consideradas baixas e elevadas) antes do início da PQT

Parâmetro Hematológico	PB		MB	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)
Contagem de Leucócitos				
Baixa	-	01 (4,8)	-	-
Normal	26 (89,6)	20 (95,2)	17 (89,5)	30 (90,1)
Elevada (10.100-55.900)	03(10,4)	-	02 (10,5)	03 (9,9)
Percentual de Linfócitos				
Baixo (15-21%)	03(10,4)	02 (9,5)	01 (5,3)	03 (9,1)
Normal	17 (58,6)	11 (52,4)	11 (57,8)	22 (66,7)
Elevado (38-61%)	09 (31)	06 (38,1)	07 (36,8)	08 (24,2)
Percentual de Neutrófilos				
Baixo (29-35%)	02 (6,9)	-	01 (5,3)	-
Normal	27 (93,1)	21 (100)	17 (89,5)	31 (93,9)
Elevado (80-85%)	-	-	01 (5,3)	02 (6,1)
Percentual de Eosinófilos				
Normal	23 (79,3)	15 (71,4)	15 (78,9)	23(69,7)
Elevado (6-21%)	06 (20,7)	06 (28,6)	04 (21,1)	10 (30,3)

Valores normais de referência Leucócitos = adultos: 4000 – 10.000; 4 a 7 anos: 6000 – 15.000; 8 a 12 anos: 4500 – 13000/mm³; Linfócitos: 23-35%; Neutrófilos: 40-75%; Eosinófilos: 2-4%

Tabela 9 - Comparação do percentual de pacientes com alterações hematológicas entre as formas clínicas operacionais da hanseníase antes do tratamento

Grupo em Comparação	Leuco	Linfo	Neutro	Eos
	<i>P</i> *	<i>P</i> *	<i>P</i> *	<i>P</i> *
Mulheres Paucibacilares x Homens Paucibacilares	0,1657	0,9988	0,2193	0,5195
Mulheres Multibacilares x Homens Multibacilares	0,0679	0,5949	0,4114	0,4690
Mulheres Paucibacilares x Mulheres Multibacilares	0,9839	0,7894	0,4512	0,9758
Homens Paucibacilares x Homens Multibacilares	0,1732	0,8134	0,2503	0,8919

(*) Teste não paramétrico do qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística; Leuco: leucócitos; Linfo: linfócitos; Neutro: neutrófilos e Eos: eosinófilos

Em relação aos parâmetros bioquímicos analisados no sangue antes de iniciar o tratamento alterações foram observadas nos pacientes em estudo, não sendo observada significância estatística em nenhum dos grupos. No grupo PB foi observado nos níveis de TGO e TGP uma alteração em 3,5% das mulheres, enquanto que nos homens apenas a TGO apresentou-se elevada em 4,7% destes. Ainda no grupo PB os níveis de FA apresentaram-se elevados em 6,9% das mulheres e 9,5% dos homens. No grupo MB 10,5% e 6,1% das mulheres e homens, respectivamente apresentaram níveis de TGO discretamente elevados, e TGP com elevações em 5,3% das mulheres e 9,1% dos homens. Somente no grupo MB foram observadas alterações nos valores séricos da Bilirrubina Total (BT), sendo estas devido a elevações nos valores da Bilirrubina Indireta (BI). Neste grupo a BT e BI estavam elevadas em 5,3% e 3,0% das mulheres e homens respectivamente. Apenas um homem do grupo MB apresentou elevação no nível de Uréia, e nenhum paciente da população estudada apresentou alterações nos valores séricos da creatinina (**Tabela 10**)

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros Bioquímicos (com variações encontradas consideradas elevadas) antes do início da PQT

Parâmetro Bioquímico	PB		MB	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)
TGO				
Normal	28 (96,5)	20 (96,3)	17 (89,5)	31 (93,9)
Elevada (38-72U/mL)	01 (3,5)	01 (4,7)	02 (10,5)	02 (6,1)
TGP				
Normal	28 (96,5)	21 (100)	18 (94,7)	30 (90,9)
Elevada (34-83U/mL)	01 (3,5)	-	01 (5,3)	03 (9,1)
FA				
Normal	27 (93,1)	19 (90,5)	19 (100)	33 (100)
Elevada (45-99U/L)	02 (6,9)	02 (9,5)	-	-
BT				
Normal	29 (100)	21(100)	18 (94,7)	32 (97)
Elevada (1,53-2,03mg)	-	-	01 (5,3)	01 (3,0)
BI				
Normal	29 (100)	21(100)	18 (94,7)	32 (97)
Elevada (0,85-1,09mg)	-	-	01(5,3)	01(3,0)
UR				
Normal	29 (100)	21(100)	19 (100)	32 (97)
Elevada (56-57mg/dL)	-	-	-	01
CR				
Normal	29 (100)	21(100)	19 (100)	33 (100)
Elevada (1,4-1,8mg/dL)	-	-	-	-

Valores Normais de Referência: Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO 4 - 36 U/ml) Transaminase Glutâmica Pirúvica (TGP 4 - 32 U//ml);, Fosfatase Alcalina (FA adultos 13 – 43 U/l e crianças 56 -156 U/l), Bilirrubina Total (BT até 1,2 mg) ; Bilirrubina Indireta (BI até 0,8 mg); Creatinina (CR 0,4 -1,3 mg/dl) e Uréia (UR 10 – 50 mg/dl)

4.3 Perfil Hematológico e Bioquímico nos Grupos de Pacientes com Hanseníase durante a Poliquimioterapia (PQT)

Em relação aos parâmetros hematológicos dos pacientes durante a PQT com seis e doze meses de tratamento, observamos que o eritrograma continuava a apresentar alterações importantes nos dois grupos (PB e MB). No sexto mês de tratamento 21% e 14% das mulheres e 57% e 47,6% dos homens do grupo PB apresentavam níveis baixos de hematócrito e hemoglobina, respectivamente, sendo que o percentual de homens com níveis baixos destes dois parâmetros foi estatisticamente maior do que o das mulheres deste grupo. Para os pacientes do grupo MB o sexto mês foi o período onde ocorreram maiores alterações no eritrograma, 68,1% e 68 % das mulheres e 72,7% e 85% dos homens apresentavam níveis baixos de hematócrito e hemoglobina, respectivamente. Entretanto, o percentual de homens e mulheres MB foi estatisticamente diferente somente em relação aos níveis baixos de hemoglobina. Quando comparamos entre os dois grupos os percentuais de pacientes com Ht e Hb anormal, observamos que nas mulheres MB estes resultados foram significativamente mais elevados do que nas mulheres do grupo PB. Após doze meses de tratamento, ocorreu uma redução no número de pacientes MB com Ht e Hb anormal, 42% e 11% das mulheres e 42,5% e 51,5% dos homens tinham níveis baixos de hematócrito e hemoglobina, respectivamente.

Em relação ao número de plaquetas dos pacientes em tratamento, a única alteração observada nos dois grupos foi plaquetopênia, sendo que o percentual mais elevado de pacientes com esta alteração foi observado entre o grupo MB no sexto mês de tratamento, sendo 26% das mulheres e 21,2% dos homens.

(Tabelas 11 e 12)

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros hematológicos (com variações encontradas consideradas baixas) durante a PQT

Parâmetro Hematológico	PB		MB			
	6 meses		6 meses		12 meses	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)
Hematócrito						
Normal	23 (79,0)	09 (42,8)	06 (31,9)	09 (27,3)	11 (57,9)	19 (57,5)
Baixo (23,6-35,8%)	06 (21,0)	12 (57,1)	13 (68,1)	24 (72,7)	08 (42,1)	14 (42,5)
Hemoglobina						
Normal	25 (86,0)	11 (52,4)	08 (42)	05 (15)	17 (89)	16 (48,5)
Baixo (9,2-11,0g%)	04 (14,0)	10 (47,6)	11 (68)	28 (85)	02 (11)	17 (51,5) *
Plaquetas						
Baixa (110-144mm ³)	01 (3,5)	02 (9,5)	05 (26)	07 (21,2)	02 (10,5)	02 (6,1)
Normal	28 (96,5)	19 (90,5)	14 (74)	26 (78,8)	17 (89,5)	31 (93,9)
Elevada	-	-	-	-	-	-

Valores normais de referência: Ht normal = Homens, 40 -52 % , mulheres 36 - 45 %; . Hb = homens 13,5 – 16,0 g% e mulheres 11,0 – 14,0 g%; Plaquetas 150.000 – 450.000 / mm³.

Tabela 12 - Comparação do percentual de pacientes com alterações hematológicas entre as formas clínicas operacionais da hanseníase durante o tratamento

Grupo em Comparação (parâmetros abaixo do normal)	Ht	Hb	Plaquetas
	<i>P</i> *	<i>P</i> *	<i>P</i> *
Mulheres Paucibacilares x Homens Paucibacilares (6 m)	0,0458	0,0012	0,5650
Mulheres Multibacilares x Homens Multibacilares (6 m)	0,7598	0,0466	0,7392
Mulheres Multibacilares x Homens Multibacilares (12 m)	1,000	0,0033	0,6171
Mulheres Paucibacilares x Mulheres Multibacilares (6 m)	0,0021	0,0034	0,7890
Homens Paucibacilares x Homens Multibacilares (6 m)	0,0067	1,000	0,8721

(*) Teste não paramétrico de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística;
Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina.

Na tabela 13 estão demonstrados os valores dos leucócitos dos pacientes com hanseníase PB e MB durante o tratamento com PQT. No grupo PB no sexto mês de tratamento com PQT foi observada uma leucopenia em 10,4% das mulheres e 14,3% dos homens, enquanto que no grupo MB houve leucocitose no 6º e no 12º mês de tratamento, com um maior percentual de pacientes do sexo masculino, 24,3% e 21,2% no 6º e no 12º mês, respectivamente. Durante o tratamento da hanseníase o número de linfócitos no sangue também variou, observando-se linfocitopenia e linfocitose nos dois grupos em estudo. Entretanto, nos pacientes PB a leucocitose predominou e esteve presente em 31% das mulheres e 42,9% dos homens. Os valores de neutrófilos se mantiveram normais em 92% dos pacientes PB, 88,4% dos pacientes MB no 6º mês tratamento e 94,2% no 12º mês também permaneceram com os valores de neutrófilos normais, um pequeno percentual destes apresentavam neutrofilia 1(2%) dos PB e 6(11,5%) dos MB no 6º mês e 3(5,7%) no 12º de tratamento ou neutropenia com 3(6%) dos PB. A alteração mais observada nos leucócitos circulantes durante a PQT foi a eosinofilia, que esteve presente nos dois grupos e nos dois períodos do tratamento, sendo observado percentuais mais elevados (33,3%) entre os homens PB no 6º mês de tratamento e homens do grupo MB no 6º mês de tratamento. No 12º mês de tratamento a eosinofilia foi encontrada em 31,6% e 27,3% nas mulheres e homens MB, respectivamente. Os percentuais de pacientes apresentando valores anormais na série leucocitária foram comparados entre os grupos PB e MB, através do teste não

paramétrico do qui-quadrado e nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada (**Tabela 14**).

Tabela 13 - Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros hematológicos (com variações encontradas consideradas baixas e elevadas) durante a PQT

Parâmetro Hematológico	PB		MB			
	6 meses		6 meses		12 meses	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)
Leucócitos						
Baixa (3.000-3.800)	03(10,4)	03 (14,3)	-	-	-	-
Normal	26 (89,6)	18 (85,7)	17 (89,5)	25 (75,7)	15 (78,9)	26 (78,8)
Elevada (10.000-55.900)	-	-	02 (10,5)	08 (24,3)	04 (21,1)	07 (21,2)
Linfócitos						
Baixo (15-21%)	03(10,4)	02 (9,5)	03 (15,8)	09 (27,3)	03 (15,8)	06 (18,2)
Normal	17 (58,6)	10 (47,6)	12 (63,1)	19 (57,6)	14 (73,7)	24 (72,7)
Elevado (38-61%)	09 (31)	09 (42,9)	04 (21,1)	05 (15,1)	02 (10,5)	03 (9,1)
Neutrófilos						
Baixo (29-35%)	01 (3,4)	02 (9,5)	-	-	-	-
Normal	27 (93,2)	19 (90,5)	17 (89,5)	29 (87,9)	19 (100)	30 (90,9)
Elevado (80-85%)	01 (3,4)	-	02 (10,5)	04 (12,1)	-	03 (9,1)
Eosinófilos						
Normal	24 (82,7)	14 (66,7)	14 (73,7)	22 (66,7)	13 (68,4)	24 (72,7)
Elevado (6-21%)	05(17,3)	07 (33,3)	05 (26,3)	11 (33,3)	06 (31,6)	09 (27,3)

Valores normais de referência: Leucócitos = adultos: 4000 – 10.000; 4 a 7 anos: 6000 – 15.000; 8 a 12 anos: 4500 – 13000 / mm³; Linfócitos: 23-35%; Neutrófilos: 40-75%; Eosinófilos: 2-4%

Tabela 14 - Comparação do percentual de pacientes com parâmetros hematológicos alterados entre as formas clínicas operacionais da hanseníase durante o tratamento

Grupo em Comparação	Leuco	Linfo	Neutro	Eos
	<i>P</i> *	<i>P</i> *	<i>P</i> *	<i>P</i> *
Mulheres Paucibacilares x Homens Paucibacilares	0,6721	0,6889	0,4765	0,1885
Mulheres Multibacilaresx Homens Multibacilares (6m)	0,2269	0,6089	0,8624	0,5975
Mulheres Multibacilares x Homens Multibacilares (12m)	0,9892	0,9669	0,1758	0,1890
Mulheres Paucibacilares x Mulheres Multibacilares (6m)	0,1740	0,8900	0,5679	0,8919
Homens Paucibacilares x Homens Multibacilares (6m)	0,1789	0,9116	0,8763	0,9456

(*) Teste não paramétrico do qui-quadrado. Nível de significância estatística com $p < 0,05$ indica significância estatística; Leuco: leucócitos; Linfo: linfócitos; Neutro: neutrófilos e Eos: eosinófilos

A tabela 15 demonstra os valores das dosagens bioquímicas séricas dos pacientes durante o tratamento da hanseníase. Em todos os parâmetros avaliados, com exceção das transaminases (TGO e TGP), as alterações além de discretas foram observadas em um pequeno percentual de pacientes. Atividades séricas elevadas de TGO e TGP, marcadores bioquímicos de função hepática, foram observadas nos dois grupos em estudos, entretanto foi no grupo MB e no 6º mês de tratamento que estas alterações foram mais freqüentes, sendo observada elevação da TGO em 26,3 % das mulheres e em 15,2% dos homens e da TGP em 21,1% das mulheres e em 9,1 % dos homens deste grupo. A Fosfatase alcalina, outro marcador hepático, apresentou-se normal em todos os pacientes PB. Por outro lado, no grupo MB no sexto mês de PQT 10,5 % das mulheres e 6,1% dos homens tinham elevações neste marcador. Somente um paciente MB, no 12º mês de tratamento, apresentou elevação na FA. Ainda em extensão à avaliação hepática, os valores séricos das bilirrubinas totais e indiretas mostraram-se normais em quase todos os pacientes. A avaliação da função renal foi realizada através dos níveis séricos da uréia e creatinina, os quais se apresentaram normais em quase toda a população estudada. Neste bloco de resultados observamos que 100% das mulheres do grupo MB no 12º mês de tratamento, apresentavam todos os parâmetros bioquímicos avaliados dentro da normalidade.

Tabela 15 - Distribuição dos pacientes em relação aos parâmetros Bioquímicos (com variações encontradas consideradas elevadas) durante a PQT

Parâmetro Bioquímico	PB		MB			
	6 meses		6 meses		12 meses	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)
TGO						
Normal	28 (95,5)	19 (90,5)	14 (73,7)	28 (84,8)	19 (100)	30 (90,9)
Elevada (38-72U/mL)	01 (4,5)	02 (9,5)	05 (26,3)	05 (15,2)	-	03 (9,1)
TGP						
Normal	29 (100)	19 (90,5)	15 (78,9)	30 (90,9)	19 (100)	30 (90,9)
Elevada (34--83U/mL)	-	02 (9,5)	04 (21,1)	03 (9,1)	-	03 (9,1)
FA						
Normal	29 (100)	21 (100)	17 (89,5)	31 (93,9)	19 (100)	32 (97)
Elevada (45-99U/L)	-	-	02 (10,5)	02 (6,1)	-	01 (3)
BT						
Normal	29 (100)	21 (100)	18 (94,7)	33 (100)	19 (100)	33 (100)
Elevada (1,53-2,03mg)	-	-	01 (5,3)	-	-	-
BI						
Normal	29 (100)	21 (100)	19 (100)	33 (100)	19 (100)	33 (100)
Elevada	-	-	-	-	-	-
UR						
Normal	29 (100)	21 (100)	19 (100)	32 (97)	19 (100)	33 (100)
Elevada (56-57mg/dL)	-	-	-	01 (3)	-	-
CR						
Normal	28 (96,5)	21 (100)	19 (100)	31 (93,9)	19 (100)	31 (93,9)
Elevada (1,4-1,8mg/dL)	01 (3,5)	-	-	02 (6,1)	-	02 (6,1)

Transaminase Glutâmica Pirúvica (TGP 4 - 32 U/ml); Fosfatase Alcalina (FA adultos 13 – 43 U/l e crianças 56 -156 U/l), Bilirrubina Total (BT até 1,2 mg) ; Bilirrubina Indireta (BI até 0,8 mg); Creatinina (CR 0,4 -1,3 mg/dl) e Uréia (UR 10 – 50 mg/dl). Valores Normais de Referência: Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO 4 -36 U/ml)

4.4 Comparação entre Parâmetros antes e durante a Poliquimioterapia

Considerando que os parâmetros hematológicos dos pacientes avaliados neste estudo mostraram marcantes diferenças e em algumas ocasiões estatisticamente significativas, não somente em relação a classificação operacional da hanseníase (PB e MB), mas também em relação ao sexo dos pacientes, decidiu-se então, realizar uma análise estatística do percentual de pacientes com estas alterações. Assim, foram estabelecidas as seguintes hipóteses: 1) O tratamento dos pacientes estaria interferindo nos parâmetros hematológicos analisados? Para tanto, a análise foi feita entre pacientes do mesmo sexo e com o mesmo tipo de classificação (PB ou MB), comparando-se o percentual de pacientes apresentando alterações laboratoriais antes com aquele encontrado durante o tratamento com PQT; 2) O sexo seria um fator a ser considerado em relação às diferenças no perfil laboratorial dos dois tipos de hanseníase? Para responder esta questão a análise foi realizada entre pacientes de diferentes sexos, do mesmo grupo de classificação e em um determinado período, antes ou durante a PQT.

Desta análise obtivemos os seguintes resultados: Quando realizamos o estudo comparativo entre o percentual de pacientes do mesmo sexo, antes e durante a PQT, no grupo PB não foram observadas diferenças significativas do percentual de pacientes com hematócrito baixo, ou seja, o percentual de homens com alteração antes do início da PQT, não foi significativamente diferente daquele encontrado seis meses após. Este mesmo resultado foi observado entre as mulheres deste grupo. Entretanto, ainda no grupo PB, quando o estudo foi feito comparando os sexos em um mesmo período (antes ou durante a PQT), observou-se que o percentual de homens com hematócrito baixo foi significativamente superior ao das mulheres antes e durante a PQT. No grupo MB o percentual de homens com hematócrito baixo foi significativamente maior no 6º e no 12º mês de PQT do que aquele verificado antes do tratamento. Nas mulheres deste grupo não foram encontradas diferenças no perfil do hematócrito nos períodos avaliados. Por outro lado, quando comparamos mulheres e homens deste grupo em um mesmo período encontramos que o percentual de mulheres MB que já iniciaram o tratamento com hematócrito baixo, foi significativamente maior do que nos homens. **(Figura 4 e Tabela 16)**

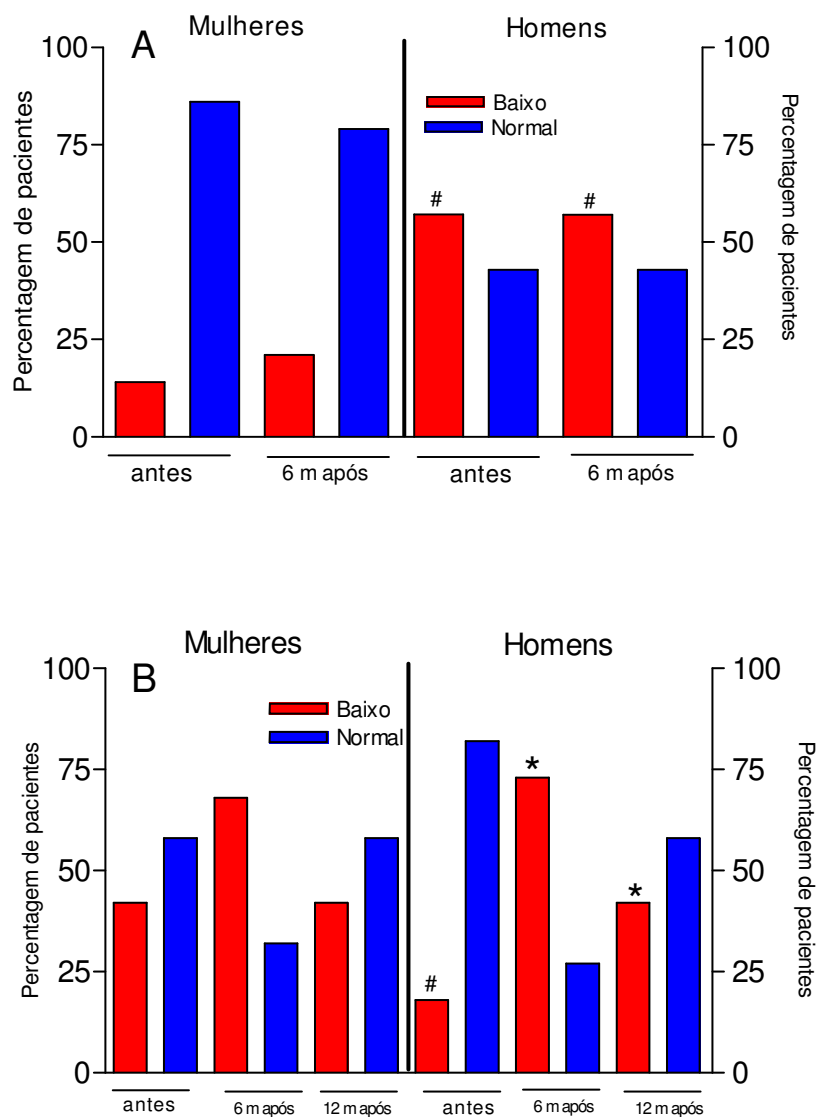


Figura 4 - Distribuição percentual dos pacientes em relação ao hematócrito antes e durante o tratamento. O painel **A** representa os pacientes com hanseníase paucibacilar antes e com 6 meses de tratamento e **B** aqueles com o tipo multibacilar antes e com 6 e 12 meses de tratamento. Valores normais de referência: homens 40 - 52 % e mulheres 36 - 45 %. * $p < 0,05$, representa as diferenças estatísticas significativas comparando o percentual de pacientes (mesmo sexo e grupo) com anormalidades antes e durante a PQT e # $p < 0,05$ representa a comparação entre sexos diferentes, mas do mesmo grupo e no mesmo período (antes ou durante a PQT). Teste não paramétrico de Fisher.

Tabela 16 - Comparação do percentual de pacientes com hematócrito anormal nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento

Grupo em Comparação	Ht
	<i>P</i> *
Mulheres Paucibacilares antes x Mulheres Paucibacilares (6m)	0,0658
Homens Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares (6m)	0,0899
Mulheres Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares antes	0,0410
Mulheres Paucibacilares (6m) x Homens Paucibacilares (6m)	0,0023
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (6m)	0,0790
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (12m)	0,4567
Homens Multibacilares antes x Homens Multibacilares (6m)	0,0001
Homens Multibacilares antes Homens Multibacilares (12m)	0,0321
Mulheres Multibacilares antes x Homens Multibacilares antes	0,0021
Mulheres Multibacilares (6m) x Homens Multibacilares (6m)	0,0785
Mulheres Multibacilares (12m) x Homens Multibacilares (12m)	0,0981

(*) Teste não paramétrico de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística;

Ht: hematócrito;

A figura 5 e a tabela 17 mostram a comparação do percentual de pacientes com hemoglobina baixa antes e durante a poliquimioterapia. Podemos observar na figura 5A que no grupo PB não houve variação estatisticamente significativa no percentual de pacientes com hemoglobina baixa quando comparamos os resultados antes de iniciar o tratamento e no 6º mês de tratamento em ambos os sexo, apesar de que no sexo masculino teve um aumento no número de pacientes com hemoglobina baixa antes de iniciar a PQT sem nenhuma significância estatística. Por outro lado, no grupo MB (Fig. 5B) o percentual de mulheres e homens com hemoglobina baixa foi significativamente maior após seis meses de tratamento do que antes do início deste. Entretanto, no 12º mês de PQT o percentual de mulheres e homens MB com hemoglobina baixa diminuiu em relação ao sexto mês, ficando estatisticamente igual àquele observado antes do início do tratamento. Quando a análise estatística foi realizada entre os percentuais encontrados em um determinado período da doença, mas comparando sexos diferentes observamos que mulheres e homens MB não apresentaram diferenças no percentual com hemoglobina anormal antes do início da PQT. Entretanto, decorridos seis e doze meses de tratamento o percentual de pacientes com níveis baixos de hemoglobina foi significativamente maior entre os homens do que nas mulheres deste grupo.

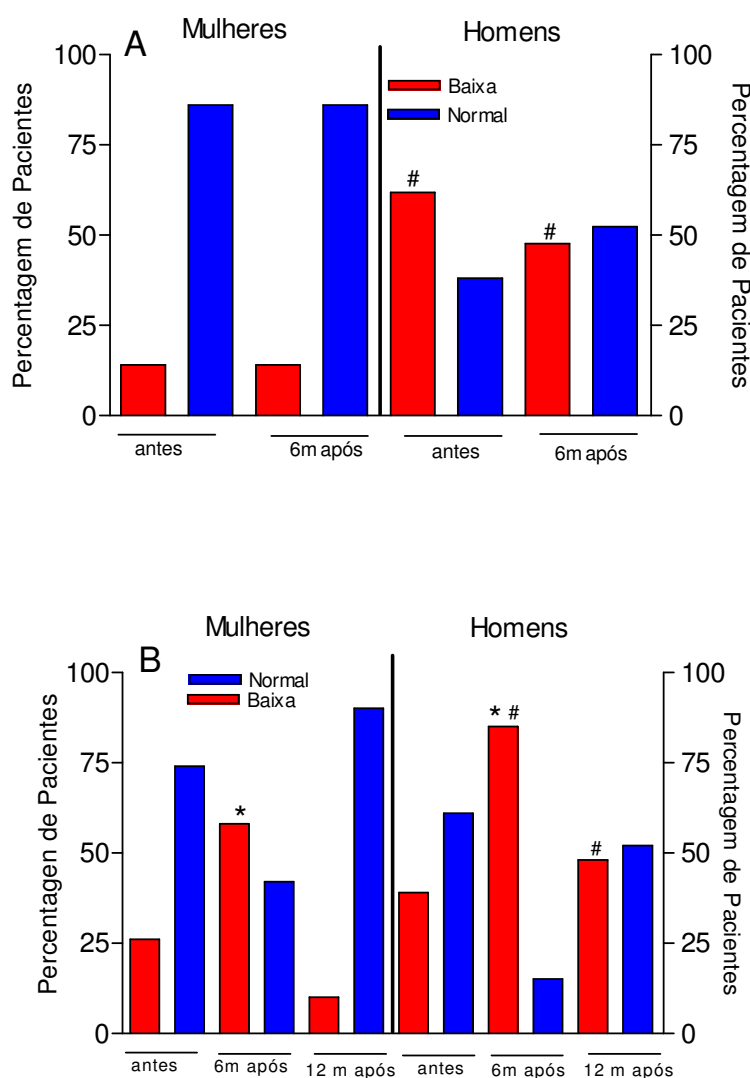


Figura 5 - Distribuição percentual dos pacientes em relação a hemoglobina antes e durante o tratamento. O painel **A** representa os pacientes com hanseníase paucibacilar antes e com 6 meses de tratamento e **B** aqueles com o tipo multibacilar antes e com 6 e 12 meses de tratamento. Valores normais de referência: homens 13,5 – 16,0 g% e mulheres 11,0 – 14,0 g%. * $p < 0,05$, representa as diferenças estatísticas significativas comparando o percentual de pacientes (mesmo sexo e grupo) com anormalidades antes e durante a PQT e # $p < 0,05$ representa a comparação entre sexos diferentes, mas do mesmo grupo e no mesmo período (antes ou durante a PQT). Teste não paramétrico de Fisher.

Tabela 17- Comparação do percentual de pacientes com hemoglobina anormal nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento

Grupo em Comparação	Hb
	P*
Mulheres Paucibacilares antes x Mulheres Paucibacilares (6m)	0,0458
Homens Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares (6m)	0,0899
Mulheres Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares antes	0,0045
Mulheres Paucibacilares(6m) x Homens Paucibacilares (6m)	0,0018
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (6m)	0,0490
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (12m)	0,0646
Homens Multibacilares antes x Homens Multibacilares (6m)	0,0001
Homens Multibacilares antes x Homens Multibacilares (12m)	0,0621
Mulheres Multibacilares antes x Homens Multibacilares antes	0,0789
Mulheres Multibacilares (6m) x Homens Multibacilares (6m)	0,0334
Mulheres Multibacilares (12m) x Homens Multibacilares (12m)	0,0297

(*) Teste não paramétrico de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indica significância estatística; Hb: hemoglobina.

Em relação aos valores de plaquetas a única anormalidade observada foi plaquetopenia, tanto antes como no decorrer do tratamento dos dois tipos de hanseníase (Figura 6). A comparação dos percentuais de pacientes apresentando esta alteração hematológica antes e durante a PQT (Tabela 18) mostra que no grupo PB o número de pacientes com plaquetas baixas foi discreto em ambos os sexos, não sendo observadas diferenças estatísticas nestes valores antes e durante o tratamento. Em relação ao grupo MB, observamos que todos os homens deste grupo iniciaram o tratamento poliquimioterápico com os níveis de plaquetas normais, entretanto, após seis meses de tratamento o percentual de anormalidade foi significativamente diferente do início, considerando que 21% dos homens deste grupo apresentavam plaquetopenia . Este valor percentual foi reduzido para 6,1% após dozes meses de PQT. Em relação às mulheres deste grupo, o percentual com plaquetopenia após seis meses de tratamento foi igual aquele encontrado nos homens (21%) neste mesmo período, entretanto 10,2% das mulheres MB já iniciaram a PQT apresentando esta anormalidade.

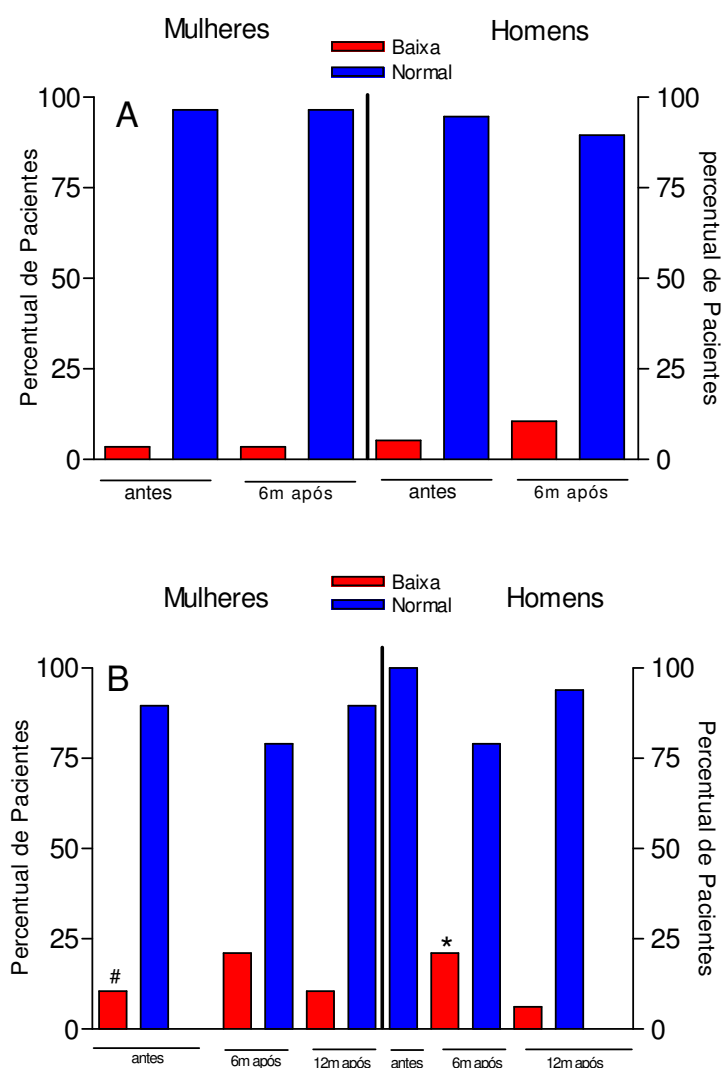


Figura 6 - Distribuição percentual dos pacientes em relação ao número de plaquetas antes e durante o tratamento. O painel **A** representa os pacientes com hanseníase paucibacilar antes e com 6 meses de tratamento e **B** aqueles com o tipo multibacilar antes e com 6 e 12 meses de tratamento. Valores normais de referência: 150.000 – 450.000/mm³. * $p < 0,05$, representa as diferenças estatísticas significativas comparando o percentual de pacientes (mesmo sexo e grupo) com anormalidades antes e durante a PQT e # $p < 0,05$ representa a comparação entre sexos diferentes, mas do mesmo grupo e no mesmo período (antes ou durante a PQT). Teste não paramétrico de Fisher.

Tabela 18 - Comparação do percentual de pacientes com numero de plaquetas anormal nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento

Grupo em Comparação	Pla
	<i>P*</i>
Mulheres Paucibacilares antes x Mulheres Paucibacilares(6m)	1,0000
Homens Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares (6m)	1,0000
Mulheres Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares antes	1,0000
Mulheres Paucibacilares(6m) x Homens Paucibacilares (6m)	1,0000
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (6m)	0,4045
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (12m)	1,0000
Homens Multibacilares antes x Homens Multibacilares (6m)	0,0100
Homens Multibacilares antes Homens Multibacilares (12m)	0,4923
Mulheres Multibacilares antes x Homens Multibacilares antes	0,0034
Mulheres Multibacilares (6m) x Homens Multibacilares (6m)	0,7892
Mulheres Multibacilares (12m) x Homens Multibacilares (12m)	0,8967

(*) Teste não paramétrico de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indica significância estatística;

Pla: plaquetas

A análise comparativa do percentual de pacientes com anormalidade no número de leucócitos mostrou que nos pacientes PB do sexo feminino um pequeno percentual (10,4%) apresentou leucocitose antes de iniciar o tratamento, sendo que após seis meses de terapia com PQT este perfil mudou de forma significativa para uma leucopenia no mesmo número de pacientes. Entretanto, nos homens deste mesmo grupo a anormalidade encontrada foi a leucopenia em 4,8% e 14,3% antes e no 6º mês de PQT respectivamente. Entre os pacientes MB, não foi observado nenhum caso de leucopenia, porem leucocitose esteve presente em todos os períodos da análise em ambos os sexos. Nas mulheres deste grupo o percentual com leucocitose aumentou de forma significativa de 10,5% antes de iniciar o tratamento e no 6º mês de tratamento para 21% no 12º mês de PQT. Nos homens observou-se uma diferença significativa entre o percentual de pacientes com leucocitose antes da PQT (9,9%) e seis meses após esta (24,3%) (**Figura 7 A e B, Tabela 19**)

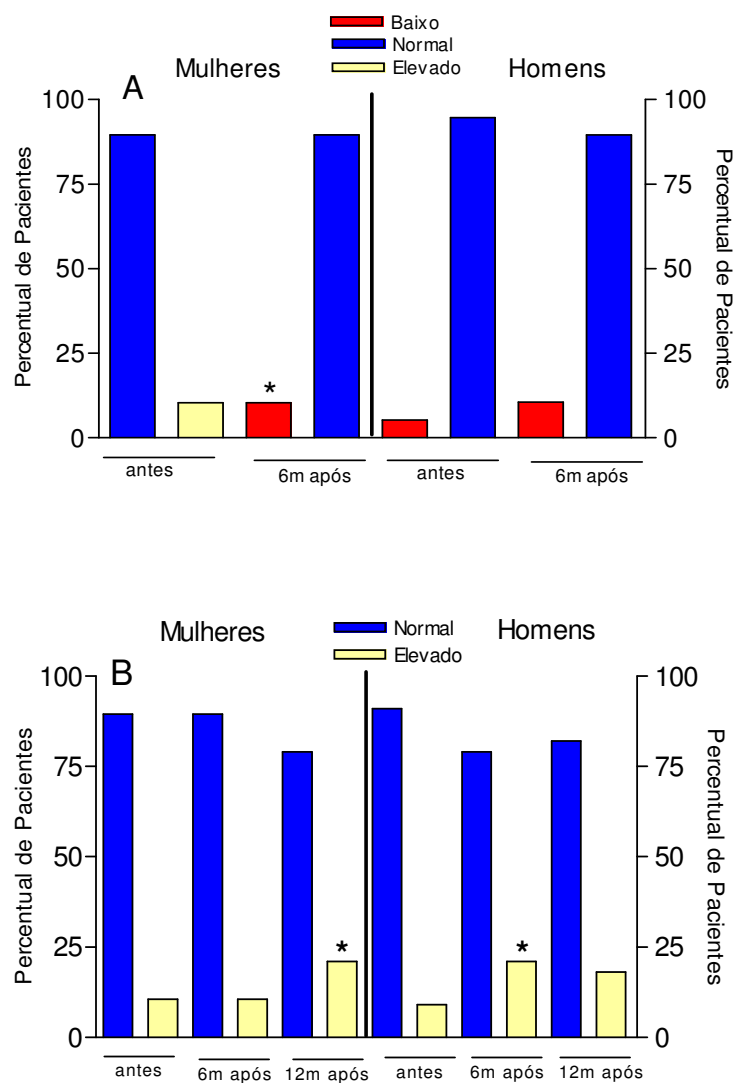


Figura 7 - Distribuição percentual dos pacientes em relação ao número total dos leucócitos antes e durante o tratamento. O painel **A** representa os pacientes com hanseníase paucibacilar antes e com 6 meses de tratamento e **B** aqueles com o tipo multibacilar antes e com 6 e 12 meses de tratamento. Valores normais de referência: adultos: 4000 – 10000; 4 a 7 anos: 6000 – 15000; 8 a 12 anos: 4500 -13000/mm³. * p<0,05, representa as diferenças estatísticas significativas comparando o percentual de pacientes (mesmo sexo e grupo) com anormalidades antes e durante a PQT. Teste não paramétrico do qui-quadrado

Tabela 19 - Comparação do percentual de pacientes com anormalidades no número total de leucócitos nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento

Grupo em Comparação	Leuc
	P*
Mulheres Paucibacilares antes x Mulheres Paucibacilares (6m)	0,0456
Homens Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares (6m)	1,0000
Mulheres Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares antes	1,0000
Mulheres Paucibacilares(6m) x Homens Paucibacilares (6m)	1,0000
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (6m)	0,8934
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (12m)	0,0412
Homens Multibacilares antes x Homens Multibacilares (6m)	0,0356
Homens Multibacilares antes x Homens Multibacilares (12m)	0,4923
Mulheres Multibacilares antes x Homens Multibacilares antes	1,0000
Mulheres Multibacilares (6m) x Homens Multibacilares (6m)	0,0178
Mulheres Multibacilares (12m) x Homens Multibacilares (12m)	0,8967

(*) Teste não paramétrico do qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ indica significância estatística;
Leuc: leucócitos

Na figura 8 e na tabela 20 estão demonstradas as comparações entre o percentual de pacientes com alterações nos valores dos linfócitos antes e durante o tratamento da hanseníase. No grupo PB ocorreu uma prevalência, apesar de não significativa, de linfocitose em relação a linfocitopenia, em ambos os sexos e nas duas etapas do acompanhamento. Antes de iniciar o tratamento, 31% e 10,4% das mulheres e 38,1 % e 9,5% dos homens deste grupo apresentaram linfocitose e linfocitopenia, respectivamente. Semelhante ao encontrado no grupo PB, os pacientes MB de ambos os sexos e antes de iniciar a PQT, apresentarem também um predomínio de linfocitose à linfocitopenia, sendo estas duas alterações encontradas em 36,8% e 5,3% nas mulheres e 24,2% e 9,1% nos homens respectivamente. Entretanto, neste grupo este perfil foi modificado de forma significativa no 6º mês de tratamento, passando a um predomínio de linfocitopenia entre os homens (27,3%) e um aumento para 15,8% nas mulheres. No 12º mês de tratamento o percentual de pacientes com linfocitopenia continuou significativamente maior do que o observado no início da PQT, apesar de significativo somente entre os homens. O percentual de pacientes MB, homens e mulheres, com linfocitose foi significativamente maior em relação ao observado antes do tratamento.

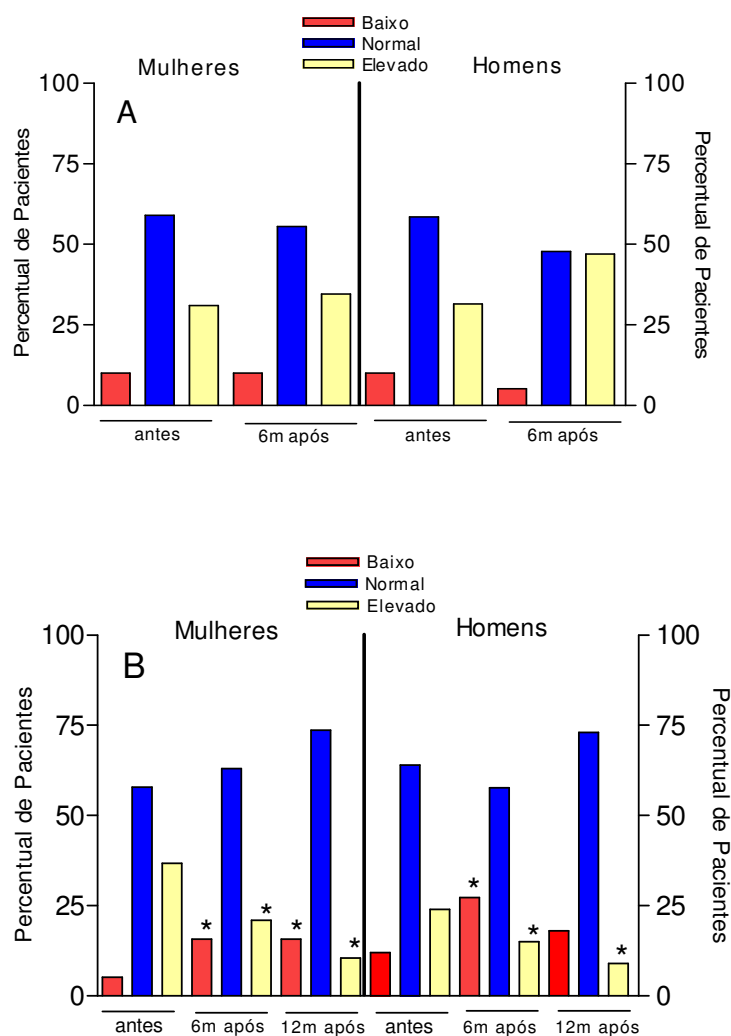


Figura 8 - Distribuição percentual dos pacientes em relação ao número de linfócitos antes e durante o tratamento. O painel **A** representa os pacientes com hanseníase paucibacilar antes e com 6 meses de tratamento e **B** aqueles com o tipo multibacilar antes e com 6 e 12 meses de tratamento. Valores normais de referência: 1150 - 3500/mm³. * p<0,05, representa as diferenças estatísticas significativas comparando o percentual de pacientes (mesmo sexo e grupo) com anormalidades antes e durante a PQT. Teste não paramétrico do qui-quadrado

Tabela 20 - Comparação do percentual de pacientes com anormalidades no número de linfócitos nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento

Grupo em Comparação	Linf
	<i>P</i> *
Mulheres Paucibacilares antes x Mulheres Paucibacilares (6m)	1,0000
Homens Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares (6m)	0,7600
Mulheres Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares antes	1,0000
Mulheres Paucibacilares 6m x Homens Paucibacilares 6m	0,9345
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (6m)	0,0289
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (12m)	0,0345
Homens Multibacilares antes x Homens Multibacilares (6m)	0,0298
Homens Multibacilares antes x Homens Multibacilares (12m)	0,0178
Mulheres Multibacilares antes x homens Multibacilares antes	0,6789
Mulheres Multibacilares 6m x homens Multibacilares 6m	0,4567
Mulheres Multibacilares 12m x homens Multibacilares 12m	0,6754

(*) Teste não paramétrico do qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ indica significância estatística;
Linf: linfócitos

Comparando os valores dos neutrófilos nos pacientes PB do sexo feminino antes de iniciar o tratamento, observamos um número pequeno de pacientes com neutropenia, e no sexto mês observamos um número equivalente de pacientes com neutropenia e neutrofilia, nos pacientes PB do sexo masculino não foi evidenciada alterações no número de neutrófilos antes de iniciar o tratamento, tendo uma tendência num pequeno grupo de pacientes para neutropenia no sexto mês de tratamento. Ao contrário dos pacientes MB do sexo feminino, que teve tendência para neutrofilia antes e no sexto mês de tratamento, os pacientes MB do sexo masculino apresentaram neutrofilia num pequeno grupo antes de iniciar o tratamento, aumentando o número de pacientes no sexto e no décimo segundo mês com neutrofilia tendo maior concentração no sexto mês de tratamento. Não houve significância estatística nas variações de neutrófilos antes e durante o tratamento. (Figura 9 A e B, Tabela 21)

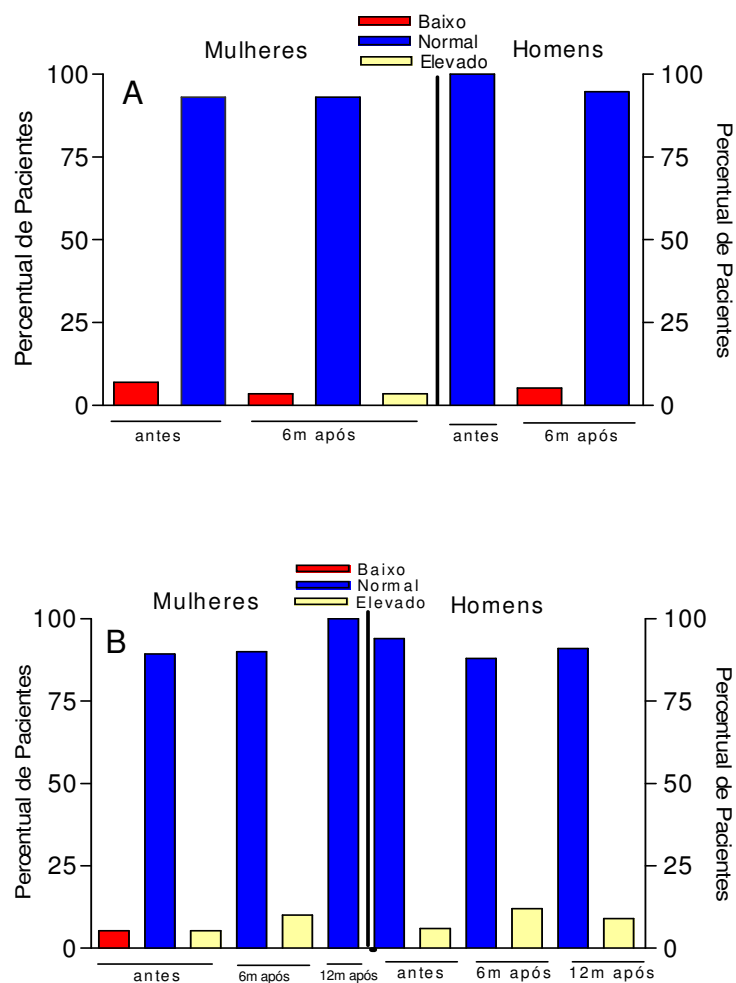


Figura 9 - Distribuição percentual dos pacientes em relação ao número de neutrófilos antes e durante o tratamento. O painel **A** representa os pacientes com hanseníase paucibacilar antes e com 6 meses de tratamento e **B** aqueles com o tipo multibacilar antes e com 6 e 12 meses de tratamento. Valores normais de referência: 2500 – 7500 /mm³.

Tabela 21 - Comparação do percentual de pacientes com anormalidades no número de neutrófilos nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento

Grupo em Comparação	Neut
	<i>P</i> *
Mulheres Paucibacilares antes x Mulheres Paucibacilares (6m)	1,0000
Homens Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares (6m)	0,7600
Mulheres Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares antes	0,9876
Mulheres Paucibacilares (6m) x Homens Paucibacilares (6m)	1,0000
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (6m)	1,0000
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (12m)	0,3736
Homens Multibacilares antes x Homens Multibacilares (6m)	0,0987
Homens Multibacilares antes Homens Multibacilares (12m)	0,1697
Mulheres Multibacilares antes x Homens Multibacilares antes	0,9645
Mulheres Multibacilares (6m) x Homens Multibacilares (6m)	0,8756
Mulheres Multibacilares (12m) x Homens Multibacilares (12m)	1,0000

(*) Teste não paramétrico do qui-quadrado. Nível de significância estatística com $p < 0,05$;

Neut: Neutrófilos

Em relação ao número de eosinófilos, observou-se elevação destas células nos dois grupos estudados, em ambos os sexos e em todos os períodos da avaliação. Apesar de não ter sido observada significância estatística entre os percentuais de pacientes com eosinofilia, em nenhum dos grupos, nos pacientes PB esta alteração foi mais prevalente entre os homens. Nos pacientes MB o número de eosinófilos esteve também elevado antes do início do tratamento e manteve-se durante este, porém, em homens e mulheres, observou-se uma tendência no aumento de pacientes com esta anormalidade no sexto mês de tratamento. (**Figura 10 A e B, Tabela 22**)

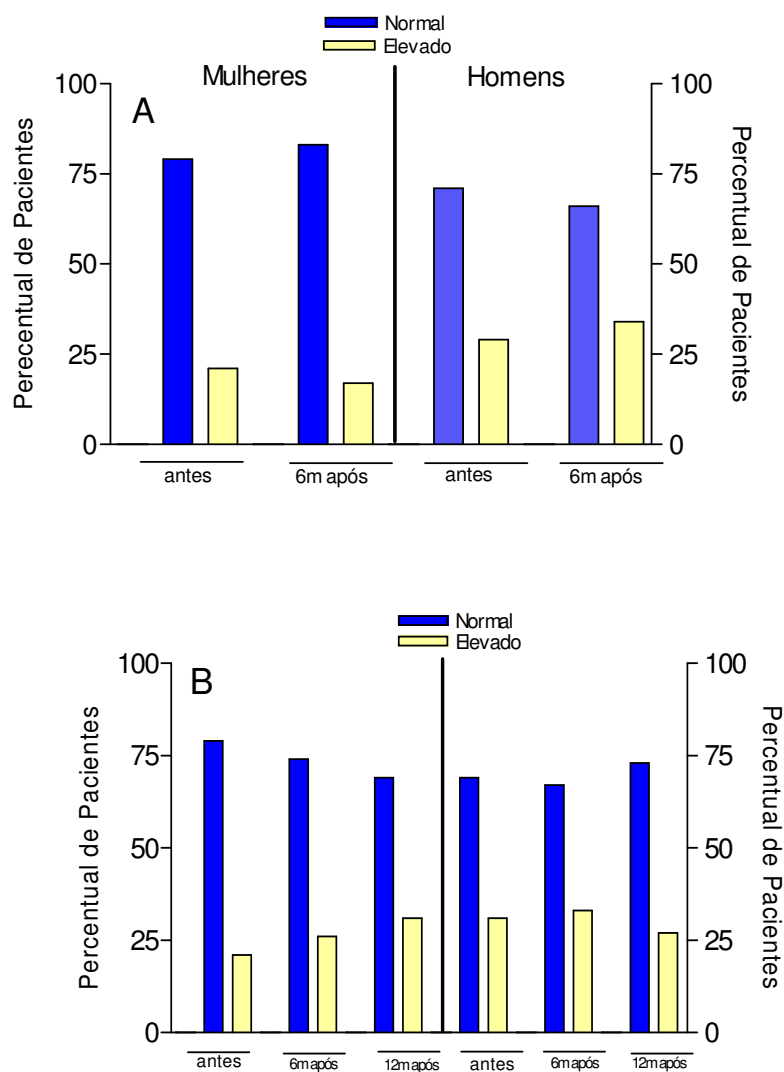


Figura 10 - Distribuição percentual dos pacientes em relação ao número de eosinófilos antes e durante o tratamento. O painel **A** representa os pacientes com hanseníase paucibacilar antes e com 6 meses de tratamento e **B** aqueles com o tipo multibacilar antes e com 6 e 12 meses de tratamento. Valores normais de referência: 100 - 400 mm³.

Tabela 22 - Comparação do percentual de pacientes com anormalidades no número de eosinófilos nas formas clínicas operacionais da hanseníase, antes e durante o tratamento

Grupo em Comparação	Eosi
	<i>P</i> *
Mulheres Paucibacilares antes x Mulheres Paucibacilares (6m)	1,0000
Homens Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares (6m)	0,8956
Mulheres Paucibacilares antes x Homens Paucibacilares antes	0,9567
Mulheres Paucibacilares (6m) x Homens Paucibacilares (6m)	0,8453
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (6m)	1,0000
Mulheres Multibacilares antes x Mulheres Multibacilares (12m)	0,8954
Homens Multibacilares antes x Homens Multibacilares (6m)	1,0000
Homens Multibacilares antes Homens Multibacilares (12m)	0,7845
Mulheres Multibacilares antes x Homens Multibacilares antes	1,0000
Mulheres Multibacilares (6m) x Homens Multibacilares (6m)	0,9456
Mulheres Multibacilares (12m) x Homens Multibacilares (12m)	0,6748

(*) Teste não paramétrico de Fisher. Significância estatística com $p < 0,05$; Eosi: Eosinófilos

5 DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *mycobacterium leprae*. A predileção do bacilo pela pele e nervos periféricos confere características peculiares a esta doença, tornando seu diagnóstico simples. Apesar de todos os esforços para a prevenção e combate à lepra o Brasil continua sendo o segundo país em número de casos no mundo após a Índia. Apesar da melhoria no controle da hanseníase, epidemiologistas ainda consideram grande o número de novos casos que surgem por ano. Um aspecto importante e preocupante é a prevalência oculta de novos casos esperados, que não estão sendo diagnosticados ou o são tardiamente (LOCKWOOD; SUNEETHA, 2004).

O tratamento da hanseníase compreende quimioterapia específica, supressão dos surtos reacionais, prevenção de incapacidades físicas, reabilitação física e psicossocial. Este conjunto de medidas deve ser desenvolvido em serviços de saúde da rede pública ou particular, mediante notificação de casos à autoridade sanitária competente. As ações de controle são realizadas em níveis progressivos de complexidade, dispondo-se de centros de referência locais. O Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia recebe pacientes referenciados de outros Municípios e de outras Unidades de Saúde para esclarecimento de diagnóstico e tratamento.

Na indicação do esquema terapêutico deve-se levar em conta toda a história clínica do paciente, com especial atenção para alergias a medicamentos, interação de drogas e doenças associadas. A definição do esquema a ser seguido, depende da classificação final do caso. No Brasil adota-se a classificação de Madri e o Ministério da Saúde sugere classificação operacional de Paucibacilar (PB), casos com até cinco lesões de pele e ou apenas um tronco nervoso comprometido e multibacilar (MB), casos com mais de cinco lesões de pele e ou mais de um tronco nervoso acometido. A baciloscopia positiva classifica o caso como multibacilar, independentemente do número de lesões (FOSS, 1999).

As sulfonas foram as primeiras drogas usadas com efetividade no tratamento da hanseníase, seguidas da dapsona e posteriormente da rifampicina e

clofazimina que aumentaram a eficiência do tratamento. Entretanto, apesar da disponibilidade destas drogas, era observada resistência do *M. leprae*, principalmente quando usadas em sistemas de monoterapia (BRASIL, 2002).

Com o objetivo de evitar a proliferação de bacilos resistentes a estas drogas, a OMS criou e padronizou em 1981 um esquema de tratamento quimioterápico para hanseníase, que tem como princípio a associação das drogas: rifampicina (única bactericida dos esquemas padrões), clofazimina e dapsona, sendo recomendada diferente posologia de acordo com a classificação operacional MB ou PB. Entretanto, estudos têm demonstram que os prejuízos causados pelos efeitos adversos às drogas, assim como o monitoramento destes, não foram levados em consideração, e podem contribuir para o afastamento do pacientes e, ainda levar a adoção de esquemas monoterápicos pelas equipes de saúde, podendo aumentar a probabilidade de resistência medicamentosa (GOULART *et al.*, 2002).

No presente estudo foram avaliados os parâmetros bioquímicos e hematológicos de 102 pacientes atendidos no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia no setor de Dermatologia com diagnóstico confirmado para hanseníase. Destes, 50 foram classificados operacionalmente como paucibacilares (PB) e 52 multibacilares (MB). Todos os pacientes avaliados no estudo foram diagnosticados ou estavam em tratamento no período entre janeiro de 2005 a janeiro de 2006.

No que diz respeito ao sexo da população estudada observou-se um equilíbrio na distribuição entre homens e mulheres. Este dado corrobora com outros que demonstram a incidência da hanseníase em pessoas de ambos os sexos (GOULART *et al.*, 2001).

Entretanto, quando separamos os pacientes de acordo com a classificação operacional da hanseníase observou-se um predomínio de homens 33(63,5%) no grupo MB e de mulheres 29(58%) no grupo PB.

No que diz respeito a forma clínica da doença sobre o predomínio do sexo feminino 78,3% eram da forma Tuberculóide, e com predomínio do sexo masculino 67,8% eram da forma Dimorfa, Goulart *et al.* (2001), num trabalho feito com

levantamento de cinco anos (1995 a 2000) em Uberlândia, relatou a predominância do sexo masculino e a forma clínica Dimorfa que comparando com o presente estudo assemelham-se aos dados encontrados. Isso reflete ao maior intercâmbio entre a população para um possível contágio.

Em relação à faixa etária dos pacientes em estudo observou-se que no momento da realização havia uma maior concentração destes na faixa de idade entre 30-49 anos nos dois grupos PB e MB. Este dado pode ser justificado pelos longos períodos de incubação do *M.leprae*, com período médio de 8,4 anos e máximo de 30 anos. Certamente a lenta proliferação, a baixa patogenicidade e a limitação metabólica do bacilo são fatores determinantes para os longos períodos de latência da doença (BECHELLI, 1936; NOORDEEN, 1977). Porém, não podemos deixar de considerar a hipótese da demora na procura dos serviços de saúde e consequentemente um diagnóstico tardio, considerado um aspecto preocupante em relação ao controle epidemiológico. O fato de que 8(16%) dos pacientes PB corresponda a crianças com idade inferior a 10 anos, chama a atenção para a possibilidade de contágio nos primeiros anos de vida, nos últimos sete anos no Ceará, 154 crianças em média foram diagnosticadas com hanseníase. Em 2006 foram diagnosticadas no Ceará 159 casos em crianças sendo, 73 do sexo masculino e 86 do sexo feminino, algumas dessas crianças já apresentavam forma clínica bem avançada (CEARÁ, 2007).

Embora a hanseníase hoje se mantenha nos países mais pobres e nestes nos estados de população menos favorecidos, não se sabe ao certo o peso de variáveis como moradia, estado nutricional, infecções prévias por outras micobactérias. O papel de fatores genéticos tem sido avaliado há muito tempo, a distribuição da doença em famílias ou comunidades com antecedentes genéticos comuns sugere esta possibilidade (VIISCHEDIJK *et al.*, 2000). Entretanto, na população avaliada neste trabalho observou-se uma prevalência de pacientes com baixo nível de escolaridade e baixo poder aquisitivo o que geralmente, contribui para a diminuição da qualidade de moradia, alimentação e higiene, fatores que podem influenciar no aumento da incidência da hanseníase.

Dentre os muitos efeitos colaterais relatados para a dapsona, um dos mais freqüentes é a anemia hemolítica, que, na maior parte das vezes não é muito grave, a não ser quando o indivíduo tem uma deficiência da Glicose-6-fosfato desidrogenase. Também pode provocar metahemoglobinemia, ficando o paciente com as extremidades, como lábios e a polpa dos dedos, cianóticos. A rifampicina, quando administrada intermitentemente, pode também causar anemia hemolítica (OPROMOLLA, 2007). Neste estudo, os resultados do eritrograma dos pacientes revelaram a presença de anemia em todas as etapas avaliadas: antes da PQT, com seis e doze meses de tratamento. O percentual de pacientes com anemia variou entre os grupos PB e MB. Demonstramos que 34% e 48% dos pacientes PB e MB, respectivamente já iniciavam o tratamento com uma moderada anemia, com diminuição nos níveis do hematócrito e da hemoglobina. Entretanto, mesmo com a introdução da PQT no grupo PB, seis meses após observou-se uma redução de 34% para 28% de pacientes anêmicos. Por outro lado, no grupo MB no sexto mês de PQT foi observado um aumento no percentual de pacientes com anemia 75%, porém no 12º mês de PQT os valores do hematócrito e hemoglobina voltaram a normalidade em boa parte dos pacientes e o percentual destes com anemia foi de 36,5%, ou seja, inferior aquele observado antes do início da PQT. Estes achados nos levaram a especular que a anemia verificada nesta população não ocorre somente pelo uso da poliquimioterapia. Desta forma, sugerimos a associação de fatores relacionados com a hanseníase *per si*.

Sendo a hanseníase doença infecto-contagiosa, que se caracteriza por apresentar formas clínicas, patológicas e imunológicas, contrastantes, o seu estudo imunopatológico torna-se fundamental para o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos, envolvidos no desenvolvimento da doença. (FOSS, 1999).

A reação do sistema imunológico do hospedeiro contra o *M. leprae* é o ponto de partida para sua eliminação, podendo ser do tipo humoral ou celular. Esta última é a defesa mais comum contra o *M. leprae*, sendo caracterizada pela participação efetiva de células, especialmente macrófagos e linfócitos que com a participação do MHC promovem respostas imunológicas diferentes e dependentes do tipo da hanseníase, as quais podem levar a destruição ou a multiplicação do bacilo. Na forma tuberculóide predomina o fenótipo antigênico que desencadeia um

padrão de resistência à doença; na hanseníase virchowiana o padrão está relacionado à suscetibilidade (FOSS, 1999; ARAÚJO, 2003).

A resposta imunológica nos processos inflamatórios é dependente do tipo de célula T ativada, podendo haver ativação ou supressão. Nas lesões tuberculóides ocorre predomínio de células T auxiliares CD4⁺ e citocinas Th1, como IL-2 e IFN- γ , importantes para a proliferação de linfócitos reativos ao *M. leprae*. e ativação dos macrófagos, respectivamente, além da produção de citocinas inflamatórias (IL-1 e TNF). Diferentemente, nas lesões virchowianas, ocorre predomínio de células T supressoras CD8⁺ e citocinas Th2 como IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 IL-10, as quais produzem um padrão de resposta supressora da atividade macrofágica (ARAÚJO, 2003). Entretanto, foi observado que no estado reacional, especialmente do tipo eritema nodoso, comum em virchowianos, há aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) (ALMEIDA, 1996).

Esta descrito na literatura que pacientes portadores de infecções ou inflamações crônicas, desenvolvem uma anemia denominada de anemia da inflamação (GANZ, 2006). O mecanismo que desencadeia esta alteração ainda não está totalmente elucidado, entretanto existem estudos consistentes que demonstram o envolvimento de citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6. Raja *et al.* (2005) demonstraram que a IL-6 induz o aumento na produção de hepcidin, hormônio regulador do metabolismo do ferro, através do bloqueio da sua liberação pelos hepatócitos e eritrócitos, causando hipoferremia. Estes mesmos autores demonstraram que a IL-6 atua também diminuindo a absorção intestinal do ferro. Deicher e Hori (2006), demonstraram que além da IL-6, a IL-1 também é importante na produção de hepcidin. Estes autores mostraram que estas duas citocinas estão envolvidas na expressão do gen que codifica a produção de hepcidin.

O apanhado de achados científicos descritos nos levou a sinalizar para a hipótese de que a anemia verificada nos pacientes antes do início da PQT possa ser devido ao aumento da liberação de citocinas inflamatórias (IL-6 e IL-1). Acreditamos que este seja o resultado mais importante deste estudo, considerando que a anemia inflamatória está bem estabelecida e descrita na literatura científica.

A confirmação da anemia verificada entre os pacientes ser provocada por hemólise, necessitaria de um estudo mais dirigido, no presente estudo não temos como afirmar se é ou não anemia hemolítica, faltam dados que poderiam ser analisados através de parâmetros laboratoriais para uma maior consistência na avaliação de uma possível anemia hemolítica, essa possibilidade poderia ser afastada desse grupo de pacientes considerando que, não houve elevações significativas nos níveis de Bilirubina Total e Indireta, marcadores importantes desta anormalidade (CARVALHO, 1983).

Em relação à fórmula leucocitária de doentes com hanseníase, os resultados obtidos de muitos estudos fornecem cifras sobre a percentagem dos diversos tipos leucocitários que variam muito; não somente em relação à idade dos indivíduos, mas também, em indivíduos da mesma idade e em idênticas condições fisiológicas, isto leva ao questionamento do seu valor semiológico.

Na população de hansenícos estudada neste trabalho, observou-se plaquetopenia em um pequeno percentual de pacientes nos dois grupos com 4% e 18,6% antes e durante o tratamento, respectivamente. Em relação a contagem total de leucócitos observamos um percentual elevado, leucocitose, principalmente no grupo MB com maior prevalência durante o tratamento com PQT. A linfocitose esteve presente nos dois grupos, sendo que no PB o percentual de pacientes apresentando esta alteração antes do início da PQT, foi semelhante aquele demonstrado durante o tratamento. De forma contrária, no grupo MB o número de pacientes com linfocitose diminuiu com a introdução da PQT. A linfocitose persistente no grupo PB pode ser fundamentada pela resistência destes pacientes frente ao bacilo. A alteração mais marcante na série branca foi a eosinofilia, sendo observada nos dois grupos e em todas as etapas do estudo. As lesões cutâneas parecem condicionar a eosinofilia (ARAÚJO, 2003). Apesar das diferenças observadas nos valores do leucograma em diferentes estudos, existe um consenso geral de que não se pode fazer o diagnóstico geral ou diferencial das formas clínicas da hanseníase através de seus parâmetros laboratoriais. Na realidade a sua realização é importante para o monitoramento do paciente em relação ao tratamento.

Em relação ao perfil Bioquímico observou-se um pequeno percentual desses pacientes com uma discreta elevação nos níveis das transaminases oxalacética (TGO) e pirúvica (TGP) e também nos níveis de fosfatase alcalina (FA) antes de iniciar o tratamento nos dois grupos PB e MB. Observou-se que durante o tratamento 15,6% desses pacientes sofreram uma discreta elevação nos níveis de TGO, TGP e FA no sexto mês de tratamento nas formas PB e MB incluindo homens e mulheres. Não foram observadas variações nos níveis de Bilirrubinas nem antes e nem durante a PQT nos dois grupos de pacientes PB e MB. Em relação à avaliação renal tivemos discretas elevações nos níveis de creatinina em 3,5% dos pacientes PB no sexto mês de tratamento e 6,1% dos pacientes MB no 6º e no 12º mês de tratamento. É conhecido que os medicamentos utilizados na PQT assim como os medicamentos em geral podem provocar efeitos colaterais (BRASIL, 2002), mas, não tendo necessidade de interromper o tratamento na maioria dos casos. Acredita-se com base no estudo feito por Malfará *et al.* 2005, que a rifampicina seja responsável por estas alterações renais.

Estudos feitos em animais (ratos Wistar) tratados com esquema alternativo (ROM) que é usado para tratamento de pacientes paucibacilares com lesão única foi observado alterações hepáticas, houve aumento nos níveis séricos de BD e BT, TGO e TGP nos animais que receberam a rifampicina isoladamente (MALFARÁ *et al.*, 2005).

Os resultados dos parâmetros bioquímicos e hematológicos demonstrados neste estudo corroboram com outros realizados em diferentes centros, os quais asseguram a relativa segurança terapêutica da poliquimioterapia padrão utilizada no tratamento da hanseníase. Entretanto, as individualidades de cada paciente devem ser consideradas e podem acarretar possíveis eventualidades, para tanto, as equipes de saúde devem estar bem preparadas para o diagnóstico de efeitos adversos às drogas da PQT, assim como para seus acompanhamentos. A realização da PQT precedida de exames laboratoriais padrão, que deverão ser repetidos periodicamente, proporciona mais segurança ao paciente e a equipe, bem como um controle adequado do tratamento.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes da população estudada eram analfabetos ou tinham 1º grau incompleto. Dos 102 pacientes, 40(39,2%) não possuíam nenhum tipo de renda no momento da entrevista.

- Nesta população a variação da faixa etária foi ampla (5 a 78 anos de idade) nos dois grupos estudados (PB e MB). Entretanto, a incidência de pacientes com idade inferior a 10 anos foi significativamente maior no grupo PB;
- Quanto a forma clínica da hanseníase, as mais prevalentes foram a tuberculóide e a dimorfa, sendo que a forma tuberculóide teve maior prevalência entre as mulheres, enquanto que a dimorfa teve uma maior prevalência entre os homens MB;
- A anemia foi a alteração hematológica mais freqüente, estando presente antes e durante a PQT entre os pacientes PB e MB. Entretanto, no grupo PB o percentual de homens com esta alteração, antes e durante a PQT, foi significativamente maior do que o de mulheres deste mesmo grupo;
- No grupo PB após seis meses de PQT não foram encontradas alterações significativas no percentual de pacientes, homens e mulheres com anemia. Por outro lado, no grupo MB após seis meses de PQT, ocorreu um aumento do percentual de pacientes homens e mulheres com anemia, apesar de estatisticamente significativo entre os homens;
- Plaquetopenia esteve presente em um pequeno percentual 2(4%) e 3(6%) dos pacientes PB, com 2(3,8%) e 16(30,7%) MB antes e durante a PQT respectivamente entre homens e mulheres. A maior alteração plaquetária foi manifestada nos pacientes MB no 6º mês de tratamento com 12(23%) dos pacientes entre homens e mulheres com plaquetopenia;
- No tocante ao leucograma dos pacientes PB e MB, linfocitose e eosinofilia foram as alterações mais frequentes antes e durante PQT, sendo que 30(29,4%) dos pacientes entre PB e MB iniciaram o tratamento com linfocitose e 26(25,5%) com eosinofilia.
- No grupo PB após seis meses de PQT nenhuma alteração significativa no perfil leucocitário foi observada. Por outro lado, no grupo MB, antes e durante a PQT observou-se um aumento do percentual de pacientes homens e

mulheres com linfocitose e linfocitopenia, sendo significativamente maior no sexto mês de tratamento;

- Durante e após a PQT, nenhuma alteração estatisticamente significativa foi encontrada nos parâmetros bioquímicos analisados;
- Desta forma, baseando-se no conjunto de resultados obtidos e analisados neste trabalho elaboramos a seguinte conclusão: Considerando a inexistência de um perfil hematológico e bioquímico característico para a hanseníase, as alterações encontradas em alguns parâmetros analisados antes e durante a PQT, não podem ser atribuídas somente aos efeitos adversos da dapsona, rifampicina e clofazimina, e sim devem ser interpretadas em um contexto que envolva possíveis efeitos inerentes a hanseníase e/ou ao uso da PQT. Para tanto, para que se possa realizar um tratamento quimioterápico seguro é imprescindível a realização de exames laboratoriais antes e durante o tratamento para que se possa avaliar deficiências hematológicas, renais e hepáticas que possa interferir ou até mesmo interromper o tratamento do paciente. Assim, com os resultados laboratoriais emitidos haverá uma maior tranquilidade para o paciente e o profissional que o acompanha no percurso do tratamento.

REFERÊNCIAS

- ALCAIS, A.; MIRA, M.; CASANOVA, J. L.; SCHURR, E.; ABEL, L. Genetic dissection of immunity in leprosy. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 17, p. 44 -48, 2005.
- ALMEIDA, A.M. **Concentração sérica de citocinas no espectro das formas clínicas da hanseníase**. 1996. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1996.
- AQUINO D.M.C.; CALDAS A. J. M.; SILVA, A. A.M.; COSTA, J.M. L. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 1, p. 57-64, jan./fev. 2003.
- AQUINO, D. M. C.; SANTOS, J. S.; COSTA, J. M. L. Avaliação do programa de controle da hanseníase em um município hiperendêmico do Estado do Maranhão, Brasil, 1991 – 1995. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.19, n. 1, p. 119-125, jan/fev. 2003
- ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 3, p. 373–382, 2003.
- ARBISER, J. L.; MOSCHELLA, S. L. Clofazimine: A review of its medical uses and mechanisms of action. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.32 (2 pt 1) p. 241-247, 1995.
- BAKIRTZIEF, Z., Identificando barreiras para aderência ao tratamento de hanseníase. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p. 497-505, out./dez. 1996.
- BECHELLI, L. M. O tempo de incubação da lepra. **Rev. Bras. Leprol.**, v. 4, p. 355 - 360, 1936.
- BOURRET- Sur la valeur sémeiologique de la formule leucocitaire dans la lépre. **Bull. Soc. Pat. Exot.**, v. 2, n. 1, p.382-387, 1909.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais da Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. **Normas técnicas e procedimentos para o exame baciloscópico em hanseníase**. Brasília, 1989.
- BRASIL.Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de controle da hanseníase**. Brasília, 2002.
- BRITO, M. de F.; GALLO, M. E. N. O retratamento por recidiva em hanseníase. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 3, p. 255-260, maio/jun. 2005.
- BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy. **Lancet**, v. 363, p. 1209 -1219, 2004.

BUcareTCHI, F. ; VICENTE, D. C. ; PEREIRA, R. M. ; TRESOLDI, A. T. Dapsone hypersensitivity syndrome in na adolescent during treatment during of leprosy. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo, v.46, n. 6, p.331-334 nov./dez. 2004.

CEARÁ. Secretária da Saúde. Núcleo de Epidemiologia. Situação epidemiológica de hanseníase no Ceará. **Informe Epidemiológico**, jun. 2006.

CEARÁ. Secretaria da Saúde. Núcleo de Vigilância Epidemiológica. Hanseníase. **Informe Epidemiológico**, jun. 2006.

CEARÁ. Secretaria da Saúde. Núcleo de Vigilância Epidemiológica. Hanseníase. **Informe Epidemiológico**, Maio 2007.

CLARO, L. B. L., Hanseníase: representações sobre a doença. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 4, p. 631-638, out./dez. 1995.

CLARO, L. B. L.; MONNERAT, G. L.; PESSOA, V. L. R. Redução dos Índices de Abandono no Programa de Controle da Hanseníase. A Experiência de um Serviço de Saúde no Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 4, p. 504-507, out./dez. 1993.

CUNHA, A. Z. S. Hanseníase: aspectos da evolução do diagnóstico, tratamento e controle. **Ciênc. Saúde Col.**, v.7, n. 2, p. 235 -242, 2002.

DEICHER, R.; HORI, W. H. New insight into the regulation of iron homeostasis. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 36, p. 301-309, 2006.

FAGET, G. H.; POGGE, R. C.; JOHANSEN, F. A. The promim treatment of leprosy: a progress report. **Pub. Health Rep.**, v. 58, p. 1729 -1741, 1943.

FOSS, N.T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **An. Bras. Dermatol**, v. 74, n. 2, p.113-119, 1999.

FREITAS, I.C.; BARRETO, J. A. Reação tipo2 (eritema polimorfo hansênico) como primeira manifestação clínica de hanseníase na faixa virchowiana. **Hanseníase Intern.**, v.30, n. 1, p. 25 -27, 2005.

GALLO, M. E. N. **Aspectos epidemiológicos**: Fiocruz, glossário de doenças. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/hanseníase1p.htm>>. Acesso em: 22 nov. 2006.

GALLO, M.E.N.; OLIVEIRA, M.L.W. Recidivas e reinfecção em hanseníase. **Medicina** , Ribeirão Preto, v. 30, p. 351–357, 1997.

GANZ, T. Molecular pathogenesis of anemia of chronic disease. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 46, p. 554 -557, 2006.

GOULART, I. M. B.; ARBEX, G. L.; CARNEIRO, M. H.; RODRIGUES, M. S.; GADIA, R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 5, p. 453–460, 2002.

GOULART, I.M.B.; ARBEX, G. L.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 4, p. 365–375, 2002.

JI, B.; GROSSET, J. H. Recent advances in the chemotherapy of leprosy. **Leprosy Rev.**, v. 61, p. 313 -329, 1990.

JOPLING, W. H. References to side-effects of antileprosy drugs in common use. **Leprosy Rev.**, v. 56, p. 61-70, 1985.

JOPLING, W. H. References to side-effects of antileprosy drugs in common use. **Leprosy Rev.**, v. 54, p. 261-270, 1983.

KALUARACHCHI S. I.; FERNANDOPULLE, B. M.; GUNAWARDANE, B. P., Hepatic and hematological adverse reactions associated with the use of multidrug therapy in leprosy-a five year retrospective study. **Indian J. Lepr.**, v. 73, n. 2, p. 121-129, Apr./Jun. 2001.

KERR-PONTES, L. R. S.; MONTENEGRO, A. C. D.; BARRETO, M. L.; WERNEC, G. L.; FELDMEIER, H. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. **Int. J. Epidemiol.**, v. 33, p. 262-269, 2004.

LAFEPE. **Informações sobre o medicamento.** Disponível em:<<http://www.lafepe.pe.gov.br>>. Acesso em: 11 set. 2006.

LEIKER, D. L.; McDOUGALL, A. C. **Guia técnico:** baciloscopia da hanseníase. 2. ed. Wurzburg: Deutsches Aussätzigen-Hilfswerk, 1987.

LOCKWOOD, D. N. J.; SUNEETHA, S. Leprosy too complex a disease for a simple elimination paradigm. **Bull. World Health Org.**, v. 83, n. 3, p. 230–235, 2004

MALFARÁ, W. R.; UYEMURA, S. A.; QUEIROZ, R. H. C. Correlação entre dose/concentração plasmática e avaliação de alterações hepáticas e renais em ratos Wistar tratados com o esquema ROM. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 38, n. 2, mar./abr. 2005.

MEYRES, W.M.; MARTY, A. M. Current concepts in the pathogenesis of leprosy clinical. , pathological, immunological and chemotherapeutic aspects. **Drugs**, v. 41, n. 6, p. 832 -856, 1991.

NISHINO, L. Hanseníase: alterações Imunológicas. **Saúde total.** Disponível em: <<http://www.saudetotal.com.br/artigos/diversos/hanseniaze.asp>>. Acesso em: 24 jan. 2007.

NOORDEEN, S. K. Long term effects of chemoprophylaxis among contacts of lepromatous cases results of a 8 years follow up. **Lepr, Índia**, v. 49, p. 504 -508, 1977.

OPROMOLLA, D. V. A. Terapêutica da hanseníase. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 30, p. 345-350, jul./set. 2007.

OPROMOLLA, D. V. A. Ação terapêutica das drogas antihansênicas e evidências de persistência microbiana nos casos paucibacilares. **Hansenologia Internationalis**, Bauru, v. 29, n.1, p. 1-2, jan / jun. 2004.

OPROMOLLA, D. V. A. Terapêutica da hanseníase. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 30, p. 345-350, jul. /set. 1997.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Eliminação da Hanseníase das Américas. **Hanseníase Hoje**, n. 11, dez. 2003.

PEREIRA, A. Hanseníase. **Saúde Paulista**, ano 4, n. 12, jan./mar. 2004. Disponível em: <<http://www.unifesp.br>>. Acesso em: 23 dez. 2006.

QUEIROZ, R. H. C.; SOUZA, A. M.; SAMPAIO, S. V.; MELCHIOR JR., E. Biochemical and hematological side effects of clofazimine in leprosy patients. **Pharmacol. Res.**, v. 46, n. 2, p. 191-194, 2002.

RAJA, K. B.; LATUNDE-DAA, G. O.; PETERS, T. J.; MCKIE, A. T.; SIMPSON, R. J. Role of interleukin-6 in hypoxic regulation of intestinal iron absorption. **Br. J. Haematol.**, v. 131, p. 256 -662, 2005.

RAMOS e SILVA, M.; REBELLO, P. F. Leprosy, recognition and treatment. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v. 2, n. 4, p. 203-211, 2001.

RAMOS, S. M.; REBELLO, P. F. Leprosy. recognition and treatment. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v. 2, n. 4, p. 203-211, 2001.

RELATÓRIO do Fórum Técnico da ILA: Resumo. **Int. J. Leprosy**, v. 70, n. 1, supl., 2002.

RIDLEY, D.S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity: A five group system. **Int. J. Leprosy**, v. 34, p. 255-273, 1966.

SASAKI, S.; TAKESHITA, F.; OKUDA, K.; ISHII, N. Mycobacterium leprae and leprosy: A compendium. **Microbiol. Immunol.**, v. 45, n. 11, p. 729-736, 2001.

SENER, O.; DOGANCI, L.; SAFALI, M.; BESIRBELLIOGLU, B.; BULUCU, F.; PAHSA, A. Severe Dapsone Hypersensitivity Syndrome. **J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.**, v.16, n. 4, p. 268-270, 2006.

SOARES, L. S.; MOREIRA, R. O.; VILELA, V. V.; ALVES, M. J. M.; PIMENTEL, A. F.M.; FERREIRA, A. P.; TEIXEIRA, H. C. The Impact of multidrug therapy on the epidemiological pattern of leprosy in Juiz de Fora, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 343-350, Apr./June 2000.

SOUZA, C. S.; ALBERTO, F. L.; FOSS, N. T. Disseminated intravascular coagulopathy as an adverse reaction to intermittent rifampin schedule. in the treatment of leprosy. **Int. J. Leprosy**, v. 65, p. 366–371, 1997.

TALHARI, S.; NEVES, R. G. **Hanseníase**. Manaus: Gráfica Tropical, 1997.

VISSCHEDIJK, J.; VAN DE BROEK, J.; EGGENS, H.; LEVER, P. ; VAN BEERS, S.; KLASTAR, P. Mycobacterium leprae – millennium resistanti leprosy control on the threshold of a new era. **Trop. Med. Int. Health**, v. 5, p. 388-399, 2000.

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em pesquisa do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 339/05

Fortaleza, 10 de abril de 2005

Protocolo COMEPE n° 145/05

Pesquisador responsável: Maria Irismar da Silva Silveira

Deptº./Serviço: Centro de Referência em dermatologia Sanitária Dona Libânia/
CDERM

Título do Projeto: “Perfil laboratorial de pacientes sob poliquimioterapia no Centro de Referência Dona Libânia no período de janeiro 2005 a janeiro de 2006”

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 09 de abril de 2005.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório parcial e final do referido projeto.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fernando A. Frota Bezerra
Coordenador Adjunto do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/HUWC/UFC

ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética em pesquisa do Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
CENTRO DE REFERÊNCIA NACIONAL EM DERMATOLOGIA SANITÁRIA DONA LIBÂNIA - CDERM

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto CEP/CDERM – 010/05

Título: Perfil Laboratorial de pacientes sob PQT no Centro de Referência Dona Libânia

Pesquisador responsável: Maria Irismar da Silva Silveira

Data de entrada no CEP: 11/05/05

Proposição do(a) relator(a):

(x) aprovação

() aprovação com pendências

() não aprovação

Data da primeira análise pelo CEP/CDERM – 19/05/2005

Data do parecer final do projeto pelo CEP/CDERM : 19/05/2005

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS nº 196/96, que regulamenta a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia CDERM, em sua reunião realizada em 19/05/2005, decidiu APROVAR, de acordo com o parecer do(a) Relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

Observações:

1. O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatório final da pesquisa ao CEP/CDERM.

Fortaleza, 25 de maio de 2005


Dra. Maria Araci de Andrade Pontes
Coordenadora do CEP/CDERM

ANEXO C – Aspectos Éticos

ASPECTOS ÉTICOS:

O projeto de pesquisa juntamente com o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (CLE), serão submetidos a aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa do CDERM e do Comitê de Ética da UFC.

A pesquisa será iniciada logo após a aprovação do comitê e será conduzida em duas etapas, sendo uma etapa retrospectiva com a avaliação em prontuários de pacientes multibacilares, e uma segunda etapa com estudo prospectivo.

Os pacientes recrutados serão orientados e receberão informações necessárias sobre os objetivos do estudo, entendendo que são livres para retirar-se a qualquer momento do mesmo, sem que esta decisão acarrete qualquer prejuízo no seu atendimento junto ao CDERM. Havendo concordância para participar do estudo, serão convidados a assinarem um termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O conteúdo deste TCLE deve ser explicado aos pacientes - em linguagem oral - de modo que eles possam entender, dentro de suas possibilidades o que irá acontecer.

Prezado (a) senhor (a),

O pesquisador está desenvolvendo um estudo relacionado aos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados no tratamento da hanseníase, gostaríamos de contar com a sua participação para o desenvolvimento do estudo, respondendo algumas perguntas.

O Sr (a). gostaria de participar?

O Sr (a). tem toda liberdade em não querer responder qualquer uma das perguntas e de interromper a sua participação a qualquer momento. Suas respostas serão mantidas em segredo. A assinatura deste termo não implica na perda de seus direitos legais ou de sua autonomia.

Qualquer dúvida o Sr (a) poderá entrar em contato com a Dra. Irismar Silveira que se encontra diariamente no Laboratório de Análises Clínicas do CDERM, ou através do telefone 3101-5453, ou com o CEP através do telefone 40098338.

1- O Sr (a) declara estar ciente das informações apresentadas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e concorda em participar da Pesquisa?

Sim () Não ()

Local _____/_____/_____/2005

pesquisador

usuário



Polegar direito

ANEXO D – Questionário

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**

TÍTULO

**PERFIL LABORATORIAL BIOQUÍMICO E HEMATOLÓGICO DE UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM HANSENÍASE: ANTES
E DURANTE A POLIQUIMIOTERAPIA**

Nº do questionário

Entrevistado: _____
Data do diagnóstico: ____/____/____ **Prontuário:** _____
Forma clínica _____ **IB (Inicial):** _____
Data da entrevista: ____/____/____

1. Características Sócias – econômicas – demográficas:

101	Qual sua idade?	_____anos		IDAD_____
102	Sexo?	Masculino Feminino	1 2	SEX_____
103	Qual sua escolaridade?	1º grau 2º grau Superior Outros_____	1 2 3 4	ESCOL_____
104	Qual sua profissão?	_____		PROF_____
105	Qual sua faixa de renda?	Um salário mínimo Dois salários mínimos Sem renda Outros_____	1 2 3 4	QFAXREN_____
106	Faz as refeições normais todos os dias?	Sim Não	1 2	FREFNTD_____

2. Características do Paciente:

201	Toma PQT ?	Sim Não	1 2	TOPQT_____
202	Toma outro medicamento?	Sim Não		TOUTMED_____
203	Se sim, qual?	_____		QUAL_____
204	Toma bebida alcoólica?	Sim Não	1 2	TOBEAL_____
205	Se sim, de que maneira?	1 copo / dia 2 a 5 copos / dia Mais de 5 copos / dia Outros_____	1 2 3 4	QMAN_____
206	Toma remédio para diabetes?	Sim Não	1 2	TOREDIBAB_____

207	Se sim, qual?	_____		QUAL_____
208	Toma remédio para pressão?	Sim Não	1 2	TOREPRE_____
209	Se sim, qual?	_____		QUAL_____
210	Início do tratamento? (1ª dose).	____/____/____		INTRAT_____
211	Já teve hepatite?	Sim Não	1 2	JTVHEP_____
212	Se sim, quando	_____		QUAD_____
213	Sofre de deficiência renal?	Sim Não	1 2	SODEFRE_____
214	Se sim , que sintomas?	_____		QESINT_____