

Revisão Bibliográfica de protocolos de tratamento farmacológico de Hanseníase utilizando o medicamento dapsona

Isabela de Lima Francoⁱ

Julia Zaccareli Magalhãesⁱⁱ

Esther Lopes Ricciⁱⁱⁱ

Gabriel Ramos de Abreu^{iv}

Camila Munhoz^v

André Rinaldi Fukushima^{vi}

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol11ed2.343>

Resumo

A dapsona é um fármaco considerado de suma importância no combate à hanseníase, doença milenar embora muito presente em vários países, entre eles o Brasil. Há muito tempo tem sido aplicada na terapêutica, primeiramente em regime monoterápico e posteriormente em um esquema poliquimioterápico envolvendo outros dois fármacos, a rifampicina e a clofazimina. Contribui no controle da doença exercendo o bloqueio na síntese de folato no microrganismo *Mycobacterium leprae*, agente causador da enfermidade. Entretanto, é sabido através de estudos realizados nos últimos anos, que esse fármaco tem gerado preocupações em relação ao seu uso o que inclui seus efeitos adversos e a presença da resistência bacteriana, podendo impactar na eficácia terapêutica da poliquimioterapia e ameaçar o controle da doença.

Palavras-chave: Dapsona. Hanseníase. Terapêutica.

Bibliographical review of protocols of pharmacological treatment of Hanseniasis using the medicament Dapsone

Abstract

Dapsone is a drug considered of utmost importance in the fight against leprosy, although very ancient disease present in several countries, including Brazil. Has long been applied in therapy, primarily under monotherapy and subsequently in a multidrug regimen involving other two drugs, rifampicin and clofazimine. It helps in controlling the disease by exercising the block in the synthesis of folate within the micro *M. leprae*, the causative agent of disease. However, it is known from studies conducted in recent years, this drug has raised concerns in relation to your use which includes its adverse effects and the presence of bacterial resistance, which may impact the therapeutic efficacy of multidrug therapy and threaten the control of the disease.

Keywords: Dapsone. Leprosy. Theraphy of Leprosy.

Recebido em 04/09/2017 Aceito em 03/05/2018

INTRODUÇÃO

A 4,4'-diaminodifenilsulfona ou mais comumente denominada dapsona (DDS) é um medicamento utilizado para diversas finalidades, entre elas, o tratamento para hanseníase. ^{1,2,3}

Na hanseníase, é utilizada mundialmente como droga de primeira linha ou escolha para o tratamento. ⁴

É uma agente antimicobacteriano que exerce função bacteriostática sobre o bacilo *M. leprae* e por muitos anos fora aplicada em regime monoterápico para essa doença. ^{5,6} No entanto, devido a relatos de resistência a essa droga, a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1981 implantou o esquema politerapêutico que consiste na associação da dapsona a outros fármacos, a rifampicina e clofazimina. ^{6,7} Somados aos problemas de resistência bacteriana, a associação da dapsona a essas drogas trouxeram efeitos adversos ao portador da doença, ao qual são relatados continuamente em estudos realizados nos últimos anos. ^{2,8,9,10,11,12}

Uma parcela desses efeitos adversos está associada ao uso da dapsona em um grau de menor ou rara manifestação, como o caso da síndrome da dapsona, caracterizado como uma reação de hipersensibilidade ao medicamento, e outras que apresentam maior incidência, como os quadros de anemia hemolítica ou metehemoglobinemia. ^{1,11}

Os efeitos adversos e efeitos tóxicos causados pelo tratamento farmacológico inferem uma provável justificativa de abandono do tratamento pelo paciente e justificam as estatísticas impactantes quanto à resistência medicamentosa. ^{8,10}

O objetivo do presente estudo é revisar as informações disponíveis na literatura a respeito da utilização do fármaco dapsona na trajetória terapêutica da hanseníase, o que inclui aspectos tais como mecanismo de ação, farmacocinética, efeitos adversos e resistência bacteriana.

Referencial Teórico

Hanseníase

A hanseníase é uma doença que remonta a tempos milenares, classificada como infectocontagiosa que levam a incapacidade os indivíduos que a possuem^{13,14}. Foi considerada por muitos anos uma enfermidade sem solução.¹⁵

Sua evolução é lenta e acomete principalmente a população adulta. Quando em população mais jovem expressa manutenção endêmica além de revelar exposição precoce da população ao agente etiológico.¹⁶

Suspeita-se que a transmissão seja por via respiratória⁵ e seu agente causador é denominado *Mycobacterium leprae*.^{15, 17, 18, 19} bacilo em forma de bastonete, que se desenvolve no interior de células nervosas em especial as células de Schwann. O *Mycobacterium leprae* é classificado como bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e apresenta baixa patogenicidade e alta infectividade, ou seja, poucos indivíduos ficam doentes apesar do potencial do bacilo em infectar um grande número de indivíduos. Isso ocorre devido a fatores, que podem variar desde as características da espécie micobacteriana e sua relação com o portador até o meio em que se encontram, entre outros fatores²⁰. Possui multiplicação muito lenta com tempo de geração de 12,5 dias e incubação longa, podendo durar em média de 2 a 7 anos.^{5, 20} A hanseníase afeta, sobretudo nervos periféricos e em segundo plano, pele e mucosas.⁸

Pode apresentar-se clinicamente de diferentes formas dependendo da interação entre o bacilo e a resposta imune do indivíduo manifestando diferentes tipos de lesões cutâneas como manchas, pápulas, placas e nódulos até infiltração difusa, o que faz com estudiosos do assunto sejam levados muitas vezes a resultados errôneos^{21, 22}. Consequentemente faz-se necessário o estudo dos processos imunológicos para o entendimento dos mecanismos associados na apresentação e desenvolvimento da doença.²¹

A doença denominada lepra pode se manifestar de quatro formas clínicas, a saber: indeterminada, sendo caracterizada por sintomas considerados não graves e consistem de pouca pigmentação na área atingida com alguma perda sensorial e esta forma pode evoluir para lepra tuberculóide ou lepromatosa dependendo da resistência por parte do portador; tuberculóide, também conhecida como lepra neural ou macroanestésica, é mais amena e é identificada pelo surgimento de máculas, caracterizadas como manchas descoloridas na pele anestesiadas por conta da invasão de nervos; lepromatosa ou cutânea ou nodular, considerada mais grave e mais infectante, é caracterizada pelo desenvolvimento de pele espessa, lustrosa e enrugada ocasionada pela infiltração difusa do bacilo com evolução para atrofia da pele e músculos além absorção de ossos devido à invasão do bacilo nos troncos nervosos maiores e dimorfa, possui

algumas características tanto da forma tuberculóide como lepromatosa.²³ A transmissão ocorre, sobretudo em pacientes multibacilares (classificados operacionalmente com mais que 5 lesões de pele – lepromatosos ou virchowianos e dimorfos) em comparação aos pacientes paucibacilares (possuem menos que 5 lesões de pele – indeterminados e tuberculóides). A razão disso está na carga bacilar que os pacientes multibacilares possuem ao qual é maior, constituindo-os assim como o grupo contagiante em relação ao grupo paucibacilar, onde a carga é menor.²⁰

Para o diagnóstico da hanseníase são utilizados tanto sinais clínicos e epidemiológicos quanto exames complementares, nesse caso, o baciloscópico e histopatológico^{18,20}. Os tratamentos destinados aos portadores incluem-se além da poliquimioterapia, prevenção de incapacidades físicas, reabilitação física e psicossocial e supressão dos surtos reacionais (estas descritas como reações imunológicas caracterizadas pelo aumento de volume e edema em lesões cutâneas já existentes ou neuropatia periférica (neurites) acompanhadas ou não de dor, sensibilidade ou perda de função).^{5,18}

Atualmente a Lepra é considerada uma doença em desaparecimento, apesar de a encontrarmos essencialmente em países de zona tropical¹⁵. Além disso, no mundo existem cerca de 12 a 20 milhões de leproso no mundo, com incidência de 250.000 casos novos por ano.²³ Estudo recente revela que ela é endêmica na América do Sul que em termos quantitativos é responsável por 3% dos casos mundiais, sendo o Brasil detentor de 85% dos casos sul-americanos.²⁴

A cada ano, 47.000 novos casos são notificados no país, sendo que 8% são em menores de 15 anos.²⁰ Só em 2005, 30.000 novos casos foram diagnosticados no Brasil, conferindo-lhe o segundo maior número de casos de lepra no mundo.^{15,25}

Embora a implantação do sistema politerapêutico instalada em 1991 no Brasil tenha contribuído fortemente para a redução da taxa de prevalência e cura da hanseníase, essa enfermidade permanece como um grande problema de saúde pública no país.^{26,27}

Além das condições individuais, fatores endêmicos e socioeconômicos desfavoráveis contribuem para o seu surgimento.²⁸

Tratamento monoterápico x poliquimioterapia

O tratamento para hanseníase anterior à mudança instituída pela Organização Mundial da Saúde (OMS) utilizava a monoterapia sulfônica, no caso a dapsona ou derivados. Entretanto, relatos de resistência não somente à dapsona como também a outro fármaco, a rifampicina (este provavelmente de forma irregular em monoterapia), propiciou a implantação do esquema politerapêutico.⁶

Os fatores considerados relevantes para a resistência seriam reincidências em pacientes multibacilares tratados previamente ou em tratamento ou usuários que obtiveram resposta clínica insatisfatória. Tal resistência foi comprovada experimentalmente pela técnica de inoculação do bacilo em coxim plantar de camundongos ao qual dapsona tornou-se a primeira droga a ser testada pela técnica descrita e comprovada o indício de cepas resistentes à mesma.⁶

A poliquimioterapia desde então surgiu com o intuito de prevenir a seleção de cepas mutantes resistentes aos fármacos.⁶ Esse esquema possibilita o benefício da cura ao promover a morte do bacilo evitando seu desenvolvimento, transmissão e também incapacidades físicas além de prevenir a resistência. É em sua maior parte ambulatorial, disponibilizado na forma de esquemas terapêuticos já pré-estabelecidos e fornecidos através de serviços básicos de saúde e sua administração é estabelecida conforme a classificação diagnóstica do paciente em paulibacilar e multibacilar, sendo essa classificação, portanto, de extrema importância para a escolha do tratamento adequado.²⁰

Para todas as formas de lepra são utilizadas a dapsona e rifampicina em associação. Em casos de lepra do tipo multibacilar, a terapia constitui na utilização dos três medicamentos: dapsona, rifampicina e clofazimina.²⁹

Para crianças, a administração do esquema padrão é ajustada conforme a idade e o peso. Já para pessoas intolerantes a um dos medicamentos do esquema padrão, são aconselhados esquemas alternativos.²⁰

Dapsona

A dapsona faz parte do grupo de agentes denominados antimicobacterianos, ou seja, são drogas destinadas ao tratamento de enfermidades ocasionadas por microrganismos denominados micobactérias.⁵

Ela foi sintetizada pela primeira vez em 1908, entretanto, a descoberta de que possuía alguma atividade antimicrobacteriana, a princípio antituberculosa, ocorreu em 1939. A sua eficácia em experimentos contendo infecções estreptocócicas estimulou a realização de uma série de modificações moleculares em sua estrutura resultando em formas derivadas²³ ou mais especificamente na classe química das sulfonas.³⁰

A dapsona é o principal representante dessa classe²³ (Figura 1). O grupo é quimicamente relacionado às sulfonamidas e por esse motivo durante a década de 1940 também foram testadas em infecções experimentais originadas pelo bacilo da tuberculose e lepra do rato sendo posteriormente aplicadas com sucesso na hanseníase humana. Apesar da evolução da classe sulfônica, a dapsona permanece como o fármaco mais utilizado clinicamente.³⁰

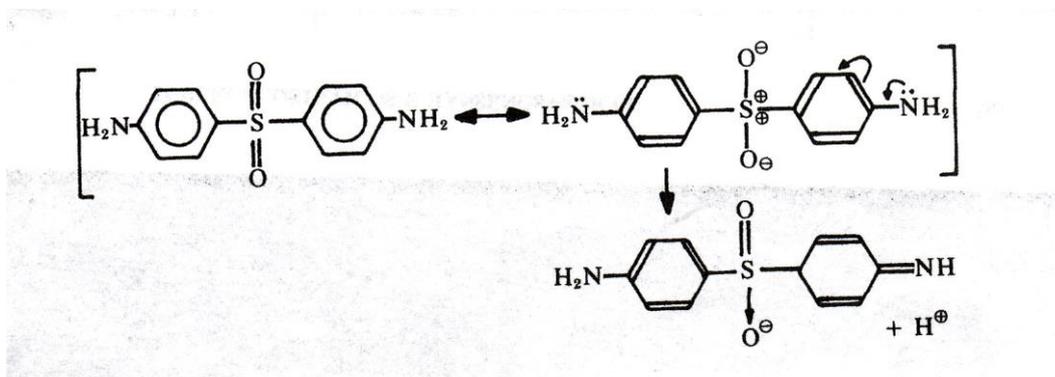
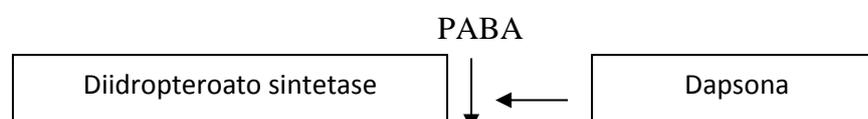


Figura 1. Formas estruturais da dapsona²³.

Mecanismo de ação

Como todas as sulfonas, a dapsona possui mecanismo de ação análoga à classe das sulfonamidas³⁰. Age por diminuição ou bloqueio na formação de ácido fólico bacteriano através da competição com o ácido para-aminobenzóico⁸ inibindo a ação da enzima diidropteroato sintase na utilização desse substrato.³⁰

A ação, portanto, resulta em um efeito bacteriostático⁵ (Figura 2). O folato é importante na formação dos precursores do DNA e RNA bacteriano, no entanto, o microorganismo precisa sintetizá-lo, ao contrário dos mamíferos que a obtém pela dieta.³¹



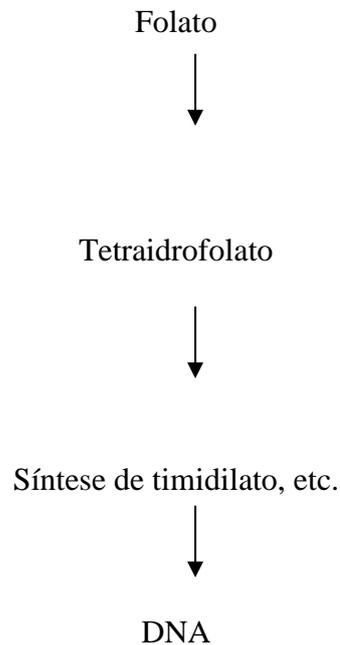


Figura 2. Mecanismo de ação da dapsona- esquema adaptado. ³¹

Farmacocinética

Quanto à farmacocinética, a dapsona possui rápida absorção pela via gastrointestinal, sendo distribuída por todo o organismo. É retida no músculo, rim e fígado ²⁹ além da pele, onde alcança concentrações terapêuticas. Aproximadamente 70% do fármaco associa-se a proteínas plasmáticas, sofrendo eliminação na bile e reabsorção através do ciclo êntero-hepático.⁵ Sua metabolização ocorre por acetilação pela n-acetiltransferase no fígado, mas também pode sofrer biotransformação por outra via também igualmente importante, a N-hidroxilação. ^{1,29}

Esse fármaco alcança concentração sérica máxima em torno de uma a três horas e meia-vida plasmática de 28 horas. Boa parte da excreção da dapsona se dá através da urina (de 70% a 85%) tanto na sua forma inalterada como também por produtos de sua metabolização (em especial glicuronato e sulfato) além da via biliar (quando presente o fármaco livre). A absorção intestinal pode estender o tempo de permanência desse fármaco por até várias semanas mesmo com a interrupção do tratamento. ²⁹ A doses administradas de dapsona sofrem variações conforme a classificação do paciente em paucibacilar e multibacilar (classificações operacionais da doença) e faixa etária. ²⁰

Reações adversas

Os efeitos adversos relacionados à dapsona estão descritos na tabela a seguir (tabela 1).

Tabela 1. Efeitos adversos relacionados à dapsona na terapêutica da hanseníase. ^{2, 8, 9, 10, 11, 12, 32}

	Protocolo de tratamento ou terapêutica	Efeitos adversos
1	Dapsona + clofazimina	Agranulocitose
2	Dapsona+rifampicina+clofazimina	Gastrite Anemia hemolítica Cefaléia Astenia Dermatite esfoliativa Metahemoglobinemia Mialgia Dermatite alérgica Hiporexia Insônia Dispneia Eritema/ Edema de face
3	Dapsona+ rifampicina+ clofazimina	Metahemoglobinemia
4	Dapsona+ rifampicina+ clofazimina	Agranulocitose
5	Dapsona+ rifampicina	Síndrome da Dapsona
6	Dapsona+ Rifampicina+ Clofazimina	Síndrome da Dapsona

7	Dapsona	Cianose Vômitos Confusão mental Taquicardia Dispneia
---	---------	--

Resistência micobacteriana

A evolução de fármacos destinados ao tratamento de infecções bacterianas transformou drasticamente o tratamento médico resultando em redução acentuada da morbidade e mortalidade das enfermidades microbianas, entretanto, essa evolução tem sido acompanhada do surgimento de microorganismos resistentes a esses fármacos, refletindo o conceito evolutivo de adaptação genética desses seres frente a mudanças no meio ambiente. Nesse contexto, a resistência é um termo que se aplica a perda da eficácia de um agente antibacteriano, englobando um fenômeno responsável por restringir consideravelmente as opções terapêuticas disponíveis a infecções bacterianas.³¹

Os relatos de resistência à dapsona e rifampicina favoreceram a recomendação da poliquimioterapia pela OMS com o intuito de evitar a seleção de cepas mutantes resistentes às drogas. A dapsona foi a primeira droga ter resistência comprovada experimentalmente através da técnica de inoculação de bacilos em coxim plantar de camundongos e acredita-se que os fatores envolvidos na suspeita de resistência seriam recidivas em pacientes multibacilares (forma infectante) já tratados ou em tratamento ou usuários que obtiveram resposta clínica insatisfatória.⁶

As recidivas se caracterizam como o retorno eventual de sinais e sintomas da doença após o término com êxito da poliquimioterapia. São considerados fenômenos raros em pacientes tratados regularmente aderidos a esse tipo de esquema e a causa deve-se em sua maioria ao tratamento poliquimioterápico incorreto ou inadequado.²⁰

As recidivas associadas à resistência medicamentosa na hanseníase têm sido descritas desde a década de 60 e estão principalmente relacionadas ao uso prolongado da dapsona.³³ Elas

podem ser observadas a partir de estudos realizados nos últimos anos, indicando a permanência de resistência à droga mesmo após a implantação da poliquimioterapia.

Entre dezembro de 1994 e maio de 2002, foi realizado um estudo para detecção de cepas resistentes entre 40 pacientes tratados com suspeita clínica de recidiva procedentes de cidades do estado de São Paulo e capital utilizando-se a técnica de inoculação de bacilos em coxim plantar de camundongos. Foram evidenciados bacilos resistentes à dapsona em 11 (11/40= 27, 5%) casos, sendo que 5 apresentaram resistência total, 1 intermediária e 5 parcial.⁶ Em outro estudo realizado entre janeiro de 2003 e março de 2005 foram analisados 28 indivíduos também com suspeita clínica de recidiva após terapêutica com monoterapia sulfônica ou poliquimioterapia utilizando-se a referida técnica. Dentre as amostras avaliadas, 3 apresentavam resistência à dapsona.²⁶

É sabido que as recidivas associadas à resistência medicamentosa podem ocorrer por influência de fatores como alterações ou mutações em genes associados à resistência, o que pode levar conseqüentemente ao surgimento de bacilos resistentes.³³ Através da detecção molecular de resistência em micobactérias, é possível a observação de mutações genéticas que codificam áreas ou regiões envolvidas no alvo de ação das drogas ou de sua ativação.²⁶

Nesse contexto, as mutações relacionadas à resistência à dapsona podem ser encontradas no gene *folP1* que codifica a enzima dihidropteroato sintase no codons 53 e 55 4 33 e são detectadas através da extração do DNA genômico da bactéria retirado a partir de suspensões de bacilos e amplificado conforme técnica molecular de *nested-PCR* (reação polimerase em cadeia) e seqüenciado por eletroforese capilar.³³

Além das possíveis origens da resistência, estudos revelam causas que poderiam impactar nessa resistência sugerindo não somente o uso prolongado da dapsona,³³ mas também os prejuízos originados pelos efeitos adversos da poliquimioterapia. Visto que a dapsona é fármaco integrante desse esquema, os prejuízos desses efeitos adversos assim como o não manejo dos mesmos, podem contribuir para o afastamento do paciente levando à adoção de esquemas monoterápicos pelas equipes de saúde e aumentando as chances de resistência medicamentosa.⁸

Para a reversão desse quadro preocupante em relação à resistência medicamentosa, recentemente (em 2009), a Organização Mundial da Saúde criou a rede sentinela de vigilância da resistência medicamentosa em hanseníase e para alcance da meta (monitoramento da

resistência especialmente em áreas mais susceptíveis e combate aos problemas em lugares emergentes), a rede usufrui do auxílio de programas nacionais de controle da hanseníase e participação dos mais importantes institutos de pesquisa em hanseníase no mundo. Já o Brasil implantou um projeto piloto em 2010 com propósito da inserção gradual deste no Programa Nacional de Controle da Hanseníase do Ministério da Saúde. Cada região do país será responsável pelo envio de suas amostras com suspeita de recidiva para um dos centros processadores, tendo como idéia da rede o monitoramento da resistência usando técnicas de biologia molecular instaladas nos centros processadores e validação dos resultados a partir de laboratórios de referência dos centros colaboradores.³³

A emergência e disseminação de cepas resistentes às drogas como a dapsona constituem-se em um relevante obstáculo ao tratamento e pode ameaçar os programas de controle da hanseníase.⁶ Dessa forma, o monitoramento da resistência medicamentosa se faz necessário usufruindo inclusive de exames laboratoriais complementares como a baciloscopia, histopatologia, inoculação experimental de camundongos além das técnicas moleculares³³ e a longo prazo, o desenvolvimento e validação de métodos rápidos para detecção de cepas resistentes de *M. leprae*²⁶. Além disso, vale ressaltar a confirmação experimental de casos com suspeita de resistência, que podem ser importantes na busca por tratamentos alternativos.⁶

CONCLUSÕES

O papel da dapsona como agente bacteriostático na terapêutica da hanseníase permanece relevante desde sua utilização na monoterapia até hoje como fármaco integrante no esquema poliquimioterapêutico recomendado pela OMS. Entretanto, sabe-se que fatores como os efeitos adversos somados à resistência bacteriana tem se tornados importantes obstáculos dificultando sua utilização e ameaçando o sucesso do tratamento da poliquimioterapia como um todo. Partindo-se do principal objetivo que se traduz como o controle ou talvez erradicação da doença no futuro, se faz necessário uma atenção maior por parte dos programas de controle da hanseníase na abordagem e acompanhamento prolongado do paciente, auxiliando-o no tratamento, identificando e buscando melhores soluções aos possíveis efeitos adversos que porventura venham a se manifestar nesse paciente utilizando-se esse fármaco concomitantemente aos outros fármacos do esquema.

Merece destaque também o monitoramento de resistência à dapsona, visto que a resistência permanece mesmo após a implantação da poliquimioterapia. Dessa forma, é de

grande valia a sua detecção em casos através de métodos laboratoriais complementares e se confirmados, podem auxiliar na melhor alternativa para o tratamento. Além disso, as recentes manobras por parte da OMS e colaboradores para o controle da resistência que se expressa pela criação da rede de vigilância de resistência, podem auxiliar enormemente na detecção de resistência medicamentosa, evitando maiores complicações ao controle da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moraes NV, Mello MH, Souza AM, Sampaio SV, Queiroz RHC. Potencialização do efeito metemoglobinizante da dapsona em ratos pela N-acetilcisteína. Rev Bras Cienc Farm [periódico na internet]. 2008 [acesso em 12 de agosto de 2011]; Vol.44(1): 97-104p. [aproximadamente 8p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n1/a11v44n1.pdf>
2. Carneiro JA, Poswar FO, Ramos MIA, Nassau DC, Veloso GDC. Agranulocitose induzida por dapsona em paciente com hanseníase: relato de caso. Rev Soc Bras Clin Med [periódico na internet]. 2011 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 9(3): 242-4p. [aproximadamente 3p.]. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n3/a1985.pdf>
3. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - parte II. An Bras Dermatol [periódico na internet]. 2004 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 79(5): 587-601p. [aproximadamente 15p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v79n5/v79n5a10.pdf>
4. Nakata N, kai M, Makino M. Mutation Analysis of the *Mycobacterium leprae folP1*: Gene and Dapsone Resistance. Antimicrob Agents Chemother [periódico na internet]. 2011 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 55(2): 762-6p. [aproximadamente 5p.]. Disponível em: <http://aac.asm.org/cgi/content/full/55/2/762>
5. Blumberg HM. Agentes antimicobacterianos. In: Minneman KP, Wecker L, Larner J, Brody T M, editores. Brody- Farmacologia Humana. Tradução da 4ª ed. (Elsevier). Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. 581- 592p.
6. Diório SM, Manini MIP, Trino LM, Sartori BGC, Opromolla DVA. Resistência a dapsona e rifampicina em *Mycobacterium leprae* isolado de pacientes portadores de hanseníase no Estado de São Paulo. Hansen Int [periódico na internet]. 2005 [acesso em 12 agosto de 2011];

30(1): 09-14p. [aproximadamente 6p.]. Disponível em:
<http://www.ils.br/revista/index.php/hi/article/viewFile/48/28>

7. Lombardi C, Martolli CMT, Silva SA, Suárez REG. La eliminación de la lepra de las Américas: situación actual y perspectivas. Rev Panam Salud Publica [periódico na internet]. 1998 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 4(3): 149-155p. [aproximadamente 7p.]. Disponível em: <http://www.scielo.org/pdf/rpsp/v4n3/4n3a1.pdf>
8. Goulart IMB, Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MS, 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 [periódico na internet]. 2002 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 35(5): 453-460p. [aproximadamente 8p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v35n5/13162.pdf>
9. Vieira JLF, Riveira JGB, Martins ANS, Silva JP, Salgado CG. Methemoglobinemia and dapsone levels in patients with leprosy. Braz J Infect Dis [periódico na internet]. 2010 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 14(3): 319-321p. [aproximadamente 3p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bjid/v14n3/v14n3a22.pdf>
10. Silva IMCB, Oliveira CAP, Guedes WRCA, Oliveira BB, Oliveira DAP, Guedes Filho G. Agranulocytosis induced by multidrug therapy in leprosy treatment: a case report. Braz J Infect Dis [periódico na internet]. 2009 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 13(1): 158-160p. [aproximadamente 3p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bjid/v13n2/v13n2a18.pdf>
11. Alves Rodrigues EN, Ribeiro LC, Silva MD, Takiuchi A, Fontes CJF. Dapsone syndrome with acute renal failure during leprosy treatment: case report. Braz J Infect Dis [periódico na internet]. 2005 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 9(1): 84-6p. [aproximadamente 3p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bjid/v9n1/24450.pdf>
12. Bucarechi F, Vicente DC, Pereira RM, Tresoldi AT. Dapsone hypersensitivity syndrome in an adolescent during treatment of leprosy. Rev Inst Med trop. S. Paulo [periódico na internet]. 2004 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 46(6): 331-4p. [aproximadamente 4p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v46n6/a06v46n6.pdf>
13. Moreno CMC, Enders BC, Simpson CA. Avaliação das capacitações de hanseníase: opinião de médicos e enfermeiros das equipes de saúde da família. Rev Bras Enferm [periódico na internet]. 2008 [acesso em 14 de julho de 2011]; 61(esp): 671-5p. [aproximadamente 5p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v61nspe/a03v61esp.pdf>

14. Ponte KMA, Neto FRGX. Hanseníase: a realidade do ser adolescente. Rev Bras Enferm [periódico na internet]. 2005 [acesso em 14 de julho de 2011]; 58(3): 296-301p. [aproximadamente 6p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v58n3/a08v58n3.pdf>
15. Barbosa-Filho JM, Nascimento Júnior FA, Tomaz ACA, Athayde-Filho PF, Silva MS, Cunha EVL *et al.* Natural products with antileprotic activity. Rev Bras Farmacogn [periódico na internet]. 2007 [acesso em 18 de julho de 2011]; 17(1): 141-8p. [aproximadamente 8p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v17n1/a22v17n1.pdf>
16. Lana FCF, Amaral EP, Lanza FM, Lima PL, Carvalho ACN, Diniz LG. Hanseníase em menores de 15 anos no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil. Rev Bras Enferm [periódico na internet]. 2007 [acesso em 14 de julho de 2011]; 60(6): 696-700p. [aproximadamente 5p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v60n6/13.pdf>
17. Martins ACC, Miranda A, Oliveira MLWR, Buhner-Sékula S, Martinez A. Nasal mucosa study of leprosy contacts with positive serology for the phenolic glycolipid 1 antigen. Braz J Otorhinolaryngol [periódico na internet]. 2010 [acesso em 18 de julho de 2011]; 76(5): 579-87p. [aproximadamente 9p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bjorl/v76n5/v76n5a08.pdf>
18. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop [periódico na internet]. 2003 [acesso em 14 de julho de 2011]; 36(3): 373-382p. [aproximadamente 10p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n3/16339.pdf>
19. R Concha R M, Cossio T ML, Salazar S I, Fich S F, Pérez C C, González B S. Enfermedad de Hansen: Revisión a propósito de un caso. Rev Chil Infect [periódico na internet]. 2008 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 25(1): 64-9p. [aproximadamente 6p.]. Disponível em: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v25n1/art13.pdf>
20. Portal da saúde – SUS [homepage]. Brasília, DF: Ministério da Saúde [acesso em 12 de agosto de 2011]. [1 tela]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31205
21. Mendonça VA, Costa RD, Melo GEBA, Antunes CM, Teixeira AL. Imunologia da hanseníase. An Bras Dermatol [periódico na internet]. 2008 [acesso em 18 de julho de 2011]; 83(4): 343-50p. [aproximadamente 8p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v83n4/a10v83n4.pdf>
22. Sousa ARD, Costa CO, Queiroz HMC, Gonçalves PES, Gonçalves HS. Hanseníase simulando erupção liquenóide: relato de caso e revisão de literatura. An Bras Dermatol [periódico na internet]; 2010 [acesso em 18 de julho de 2011]; 85(2): 224-6p. [aproximadamente 3p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n2/14.pdf>
23. Korolkovas A, Burckhalter JH. Química farmacêutica. 1ª ed. (Guanabara Koogan). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
24. Santos GG, Marcucci G, Guimarães Júnior J, Margarido LC, Lopes LHC. Pesquisa de *Mycobacterium leprae* em biópsias de mucosa oral por meio da reação em cadeia de polimerase. An Bras Dermatol [periódico na internet]. 2007 [acesso em 18 de julho de 2011];

82(3): 245-9p [aproximadamente 5p.]. Disponível em:
<http://www.scielo.br/pdf/abd/v82n3/v82n03a06.pdf>

25. Pereira SVM, Bachion MM, Souza AGC, Vieira SMS. Avaliação da hanseníase: relato de experiência de acadêmicos de enfermagem. Rev Bras Enferm [periódico na internet]. 2008 [acesso em 14 de julho de 2011]; 61(esp): 774-80p. [aproximadamente 7p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v61nspe/a20v61esp.pdf>

26. Diório SM; Rosa PS, Belone AFF, Sartori BGC, Trino LM, Baptista IMFD *et al.* Recidivas associadas à resistência a drogas na hanseníase. Hansen Int [periódico na internet]. 2009 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 34(1): 37-42p. [aproximadamente 6p.]. Disponível em: <http://www.ilsl.br/revista/index.php/hi/article/viewFile/1066/1099>

27. Amaral EP, Lana FCF. Análise espacial da Hanseníase na microrregião de Almenara, MG, Brasil. Rev Bras Enferm [periódico na internet]. 2008 [acesso em 14 de julho de 2011]; 61(esp): 701-7p. [aproximadamente 7p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v61nspe/a08v61esp.pdf>

28. Duarte MTC, Ayres JA, Simonetti JP. Socioeconomic and demographic profile of leprosy carriers attended in nursing consultations. Rev Latino-Am Enfermagem [periódico na internet]. 2007 [acesso em 14 de julho de 2011]; 15 (número especial): 774-9p. [aproximadamente 6p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15nspe/09.pdf>

29. Memento terapêutico- FURP (Fundação para o remédio popular) [PDF/Adobe Acrobat]. São Paulo, SP. [acesso em 31 de agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.alfob.org/MEMENTO%20FURP.pdf>

30. Petri Jr. WA. Quimioterapia da tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* e hanseníase. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. (AMGH). Porto Alegre: AMGH; 2010. 1083- 1102p.

31. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. 5ª ed.(Elsevier). Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.

32. Carrazza MZN, Carrazza FR, Oga S. Clinical and laboratory parameters in dapsone acute intoxication. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2000 [acesso em 12 de agosto de 2011]; 34(4): 396-401p. [aproximadamente 6p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v34n4/2538.pdf>

33. Recidiva e resistência em hanseníase. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2011; 45(3): 631-3p.

ⁱ Graduação em Farmácia pela UNG. Graduanda de Biomedicina pela UNG.

ⁱⁱ Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Presbiteriana Mackenzie e mestrado em Ciências pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP. Doutoranda no programa de Patologia Experimental e Comparada na USP.

iii Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Presbiteriana Mackenzie, com mestrado em Ciências pela USP e Doutorado em Ciências pela USP.

iv Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Presbiteriana Mackenzie. Mestre em Patologia Experimental e Comparada pela USP.

v

vi Graduação em Farmácia pela Universidade São Judas Tadeu; Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas pela USP; Doutorado em Toxicologia pela USP. E-mail de contato: fukushima@usp.br