

# **ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA PELO USO DE DAPSONA NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE**

Thaís Fernanda Amado Conte

## **RESUMO**

A hanseníase é uma patologia de caráter infeccioso, de evolução crônica e de grande relevância para a saúde pública. A relação desses fatores é responsável pelo alto poder de incapacidade que essa enfermidade pode proporcionar, e sem dúvida, este é um dos principais motivos para que ela seja de notificação compulsória e investigação obrigatória. Portanto, é essencial que seja identificado e diagnosticado o quanto antes para que se inicie o tratamento e se evite maiores danos. Desse modo, atualmente o método terapêutico utilizado para hanseníase é realizado por meio da associação de medicamentos, denominado de Poliquimioterapia – PQT, conhecidos como Dapsona, Rifampicina e Clofazimina, os quais são responsáveis por causar diversos efeitos colaterais, alguns em maior e outros em menor proporção. Em vista disso, o objetivo deste trabalho é apresentar a correlação existente da anemia hemolítica induzida pelo uso da dapsona no tratamento de hanseníase. Portanto, optou-se por revisão de literatura, de abordagem descritiva, de caráter qualitativo, no período de 2008 e 2018. Contudo, conclui-se que a dapsona é um fármaco cujo seus metabolitos tornam-se tóxicos no organismo, o que por sua vez, desencadeiam efeitos nocivos as hemácias, o que consequentemente resulta na anemia hemolítica.

**Palavras-chave:** Hanseníase. Dapsona. Anemia Hemolítica.

## **ABSTRACT**

Leprosy is a pathology of infectious character, of chronic evolution and of great relevance for public health. The relationship of these factors is responsible for the high incapacity that this disease can provide, and undoubtedly this is one of the main reasons for it to be compulsory notification and mandatory investigation. Therefore, it is essential that it is identified and diagnosed as soon as possible to start treatment and to avoid further damage. Thus, currently the therapeutic method used for leprosy is carried out through the combination of drugs called Poliquimotherapy - PQT, known as Dapsone, Rifampicin and Clofazimine, which are responsible for causing several side effects, some in larger and others in minor proportion. In view of this, the objective of this work is to present the existing correlation of hemolytic anemia induced by the use of dapsone in the treatment of leprosy. Therefore, a review of the literature, with a descriptive approach, of a qualitative nature, was carried out in the period 2008 and 2018. However, it is concluded that dapsone is a drug whose metabolites become toxic in the body. red blood cells, which in turn leads to haemolytic anemia.

**Keywords:** Leprosy. Dapsone. Hemolytic Anemia.

## 1. INTRODUÇÃO

Por representar uma enfermidade de alto poder incapacitante, a hanseníase é considerada um problema de saúde pública de grande magnitude para a sociedade. Diante desse cenário, em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS), relatou que 143 países reportaram 241.783 novos casos de hanseníase, o que retrata um índice de detecção de 2,9 casos por 100 mil habitantes. No entanto, no Brasil, no mesmo ano, foram identificados e notificados 25.218 novos casos, o que representa uma taxa de 12,2/100 mil habitantes (BRASIL, 2018).

Diante desse cenário, Mondin (2017, p. 13), afirma que “o Estado de Mato Grosso é o de maior prevalência da hanseníase no país”, seguido dos estados de Tocantins, Rondônia, Maranhão e Pará. Em 2014, a taxa de incidência da hanseníase em Mato Grosso foi de cerca de 10 casos/10 mil habitantes, ou seja, referencial que supera a taxa nacional, de 1,27 casos/10 mil habitantes.

Desse modo, o mesmo autor afirma que esses parâmetros classificam o país como de alta carga para a patologia, o que por sua vez, o coloca como o segundo país com maior taxa de casos novos notificados.

As manifestações clínicas dessa patologia se apresentam de formas bem variáveis e comumente estão associadas com a imunogenicidade do bacilo e com o sistema imunológico do hospedeiro. A relação desses fatores é responsável pelo alto poder de incapacidade que essa enfermidade pode proporcionar e sem dúvida, este é um dos principais motivos para que ela seja de notificação compulsória e investigação obrigatória (LIMA; AGUILAR, 2015).

Caso não seja realizado tratamento na forma inicial da doença, a mesma pode facilmente progredir, tornar-se transmissível e pode acometer indivíduos de qualquer idade ou sexo, inclusive crianças e idosos. Essa evolução ocorre, de forma lenta e progressiva, podendo causar incapacidades físicas (BRASIL, 2017).

O mesmo autor ainda ressalta que indivíduos diagnosticados com hanseníase têm direito e acesso ao tratamento de forma gratuita com a poliquimioterapia (PQT), disponível em qualquer unidade básica de saúde. Contudo, o tratamento proporciona a interrupção da cadeia epidemiológica em poucos dias e se realizado de forma correta resulta na cura da doença.

Diante disso, a PQT é composta pela combinação de três medicamentos: rifampicina, clofazimina e dapsona. Entretanto, as dosagens e o tempo de tratamento é determinado através da classificação após o diagnóstico (FRANCO, 2014).

Partindo desse pressuposto, Boechat e Pinheiro (2012), afirmam que esses medicamentos apesar de proporcionarem a cura, também acarretam efeitos adversos, o que por

sua vez, colabora para o abandono do tratamento, a formação de cepas resistentes e, por consequência, o crescimento de epidemias.

No entanto, um dos medicamentos que acarretam mais efeitos adversos é a dapsona, pois o mesmo é responsável por desencadear no indivíduo durante o tratamento problemas gástricos, cefaleia, metahemoglobinemia e principalmente o ocorre com maior frequência, anemia hemolítica (ANVISA, 2015; FRANCO, 2014).

Diante disso, o presente estudo se justifica pela necessidade de enfatizar a correlação existente da ocorrência de anemia hemolítica induzida pelo uso da dapsona no tratamento de hanseníase, buscando compreender o processo patológico em decorrência do medicamento e o que isso acarreta para o paciente. Portanto, entende-se que as informações poderão corroborar com os profissionais de saúde, gestores e equipe técnicas frente ao planejamento das ações estratégicas de controle desta enfermidade.

Em vista disso, o objetivo deste trabalho é apresentar a correlação existente da anemia hemolítica induzida pelo uso da dapsona no tratamento de hanseníase.

### **3. METODOLOGIA**

Para o desenvolvimento do presente estudo foi desenvolvida uma revisão de literatura, descritiva, de caráter qualitativo, por meio de pesquisa em livros da literatura corrente, artigos e dissertações indexados nas bases de dados SCIELO, Google acadêmico e PubMed, adotando como descritores: anemia hemolítica; hanseníase; dapsona; efeitos adversos. Foi utilizado como critério de inclusão literaturas que tivessem originalidade e que avaliassem a relação entre anemia hemolítica causada pelo uso de dapsona no tratamento da hanseníase entre o período de 2008 e 2018.

### **4. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A HANSENÍASE**

A hanseníase é uma patologia de caráter infeccioso, de evolução crônica e de grande relevância para a saúde pública, cujo agente etiológico é um microrganismo denominado *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), o qual é responsável por acometer principalmente a pele e nervos periféricos (OPAS, 2017; SOUSA; SILVA; XAVIER, 2017; BRASIL, 2017).

Esse microrganismo é conhecido por apresentar baixa patogenicidade e alto teor de infectividade, por este que motivo que poucos indivíduos adquirem a doença apesar do

potencial do bacilo em infectar um grande número de pessoas. Tal fato ocorre devido a circunstâncias “que podem variar desde as características da espécie microbiana e sua relação com o portador até o meio em que se encontram, entre outros fatores” (FRANCO et al., 2018, p. 59).

A transmissão acontece através do contato direto com indivíduos contaminados. O bacilo é transmitido através das vias respiratórias por gotículas, e não por objetos utilizados pelo indivíduo. Outra possibilidade, no entanto, menos frequente é o contato direto com a pele por meio de feridas no indivíduo doente (BRASIL, 2017; OPAS, 2017).

No entanto, quanto a classificação temos a classificação de Madri a qual fundamenta-se nas características clínicas e baciloscópicas, distinguindo a hanseníase através de dois grupos instáveis, indeterminado e dimorfo, e dois tipos estáveis, tuberculoide e virchowiano polares (MONDIN, 2017).

No entanto, a classificação de Ridley & Jopling, adotada em pesquisas, baseia-se no conceito espectral, onde, por sua vez, fundamenta-se em critérios clínicos, baciloscópicos, imunológicos e histopatológicos. Considera as formas polares “tuberculoide-tuberculoide e virchowiana-virchowiana e subdivide a em dimorfa-tuberculoide, dimorfa-virchowiana e dimorfa-dimorfa” (CBMS, 2018, p. 9).

As manifestações clínicas se dão a partir da resposta imunocelular do hospedeiro em relação ao agente patogênico, sendo que o grupo indeterminado é determinado por apresentações clínicas por máculas hipocrômicas apresentando redução da sensibilidade, porém sem espessamento neural (LIMA, 2014).

Na forma tuberculóide as manifestações clínicas se apresentam através de lesões cutâneas de forma isoladas e assimétricas, resultando em alterações consideráveis da sensibilidade. Na forma virchowiana as lesões são múltiplas e simétricas, podendo ocorrer progressão para nódulos, comprometimento das mucosas, faces leoninas, comprometimento de olhos, ossos e testículos, assim como também a perda dos dentes incisivos centrais superiores e perfuração do septo nasal (MONDIN, 2017).

O mesmo autor ainda ressalta que o grupo dimorfo apresenta inúmeras manifestações em decorrência à diferentes respostas imunocelulares do agente patogênico. As lesões cutâneas apresentam características semelhantes com as manifestações das formas tuberculóides e virchowiana, porém se diferenciam por se apresentarem em maiores quantidades e também em tamanho.

No entanto, para fins operacionais e de aplicação do tratamento a hanseníase também pode ter uma classificação clínica simplificada fundamentada apenas no número de lesões de

pele. Essa classificação divide os pacientes em duas categorias: paucibacilar e multibacilar. A primeira o indivíduo pode apresentar até cinco lesões cutâneas e/ou somente um tronco nervoso acometido; na segunda, os indivíduos comumente apresentam mais de cinco lesões na pele e/ou mais do que um tronco nervoso e a baciloscopia resulta em positivo (ROCHA, 2016).

O diagnóstico pode ser clínico e laboratorial e é realizado quando o paciente apresenta pelo menos um dos seguintes sinais cardinais considerados específicos pela OMS: máculas hipopigmentadas ou discretamente eritematosas com significativa perda sensorial, nervos periféricos espessados e baciloscopia positiva ou bacilos observados em biópsia (ROCHA, 2016).

A avaliação clínica dermatológica objetiva identificar lesões aparentes na pele com alterações da sensibilidade térmica, tátil e/ou dolorosa, sinais típicos da hanseníase. Já a avaliação neurológica consiste na inspeção criteriosa dos olhos, nariz, mãos e pés, palpação na região dos troncos nervosos periféricos, teste para verificar a força muscular e avaliação de sensibilidade nos olhos, membros superiores e inferiores (EICHELMANN et al., 2013).

Para confirmação do diagnóstico a partir dos achados clínicos é essencial que seja realizado exame histopatológico. Espera-se que diante desse método obtenha-se um diagnóstico definitivo, contudo, tal exame apresenta algumas particularidades limitantes, uma vez que as amostras nem sempre indicarão a presença do bacilo em indivíduos com sintomatologia característica, levando a controvérsias em relação a eficácia da microscopia na identificação do bacilo em esfregaços em biópsias (TEIXEIRA et al., 2008).

Entretanto, o primeiro passo para o avanço no tratamento da hanseníase teve início na década de 40, com o desenvolvimento da dapsona, o único medicamento até então conhecido, que deteve a patologia. A dapsona por sua vez é um fármaco antibacteriano que age por meio da competição com o ácido paraaminobenzóico (PABA), minimizando ou bloqueando a síntese do ácido fólico. Entre os diversos efeitos adversos atribuídos a ela evidencia-se anemia hemolítica, problemas digestivos, metahemoglobinemia, neuropatia motora periférica, hepatites, fotodermatite e cefaleia (BOECHAT; PINHEIRO, 2012).

Os mesmos autores ainda discorrem que devido à limitação da monoterapia empregada através da dapsona, fármacos relacionados com a atividade antituberculose foram selecionados para o tratamento da hanseníase.

Atualmente o método terapêutico utilizado para hanseníase é realizado por meio da associação de medicamentos, denominado de Poliquimioterapia – PQT, conhecidos como Dapsona, Rifampicina e Clofazimina, o qual foi instituído no ano de 1991, com o objetivo de evitar o surgimento de resistência bacilar (BRASIL, 2017; KUBOTA et al., 2014).

No entanto, a PQT inviabiliza a ação do bacilo, de forma que o incapacita de infectar outros indivíduos; dessa forma, consequentemente interrompe a cadeia epidemiológica da doença (RIBEIRO et al., 2017).

Pacientes identificados e diagnosticados com hanseníase paucibacilar deverá receber uma dose mensal supervisionada na unidade de saúde de 600 mg de rifampicina, e 100 mg de dapsona diariamente em casa. O tempo estimado de tratamento é de seis meses. No entanto, caso haja a necessidade de suspender a dapsona, a mesma deverá ser substituída pela clofazimina 50 mg por dia, e o indivíduo ainda irá ingerir 300 mg uma vez ao mês durante a dose supervisionada (BRASIL, 2017).

Este mesmo esquema é adotado em casos de hanseníase multibacilar, agregado a clofazimina, também administrados em doses mensais e diárias. No entanto, na sexta dose do tratamento para paucibacilar, os pacientes deverão realizar um novo exame dermatológico, fazer avaliação neurológica simplificada e outra em relação ao grau de incapacidade física, podendo receber alta por cura (JANNUZZI, 2015).

O tratamento para multibacilar consiste em 12 doses supervisionadas e concluído no período de 18 meses. Entretanto, aqueles pacientes multibacilares que não apresentarem melhora clínica deverão ser encaminhados para avaliação em unidade de saúde de maior complexidade, a fim de verificar a necessidade de se repetir o ciclo de tratamento (BRASIL, 2010).

Apesar da efetividade da PQT, as metas de eliminação da patologia ainda não foram alcançadas em virtude da resistência medicamentosa, comumente ocasionada pelo abandono do tratamento e, falhas nas informações dispensadas aos pacientes (JANNUZZI, 2015).

#### **4.1 ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA PELO USO DE DAPSONA NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE**

A dapsona é o fármaco do esquema que requer maior cuidado e atenção dos profissionais de saúde. Devido as reações alérgicas que pode causar como, vermelhidão na pele, descamação e coceira, em especial na face e antebraços. Portanto, nesses casos, o ideal é que esse medicamento seja suspenso com a orientação de um profissional de saúde, para que diante de tal circunstância seja adotado uma nova medida para prosseguir o tratamento (BRASIL, 2017).

A dapsona também pode levar o paciente a desenvolver problemas digestivos, como gastrite, síndrome nefrótica, cefaleia e anemia hemolítica, que é a mais frequente e na maioria

dos casos a mais grave quando o indivíduo tem uma deficiência da Glicose-6-fosfato desidrogenase (KUBOTA et al., 2014).

O mesmo autor ainda ressalta que esse fármaco pode ocasionar metahemoglobinemia, reações cutâneas por fotossensibilidade, hepatites tóxicas, psicoses, e a “Síndrome de Sulfona” que, apesar de ser pouco comum, é caracterizada por mau estar, febre, mialgias linfadenomegalia generalizada, alterações das funções hepáticas e consequentemente elevação das bilirrubinas, entre outros.

A dapsona está relacionada diretamente aos efeitos adversos farmacológicos e idiossincráticos. Desse medo, o desenvolvimento da anemia hemolítica e metahemoglobinemia há muito tempo tem sido identificado como um evento adverso associado à dose, relacionado à dapsona, e ocorre, em algum grau, em todos os indivíduos que fazem uso desse fármaco (FRANCO, 2014).

Diante disso, Oliveira et al., (2014), afirma que há uma variabilidade significativa da extensão da toxicidade e da significância clínica que representa as mudanças hematológicas. Isto posto, essa hematotoxicidade acontece em decorrência à dose do fármaco e pode ocorrer em indivíduos que recebem uma dose única de 100 mg de dapsona.

Diante dessa vertente, a principal hematotoxicidade da dapsona associa-se aos metabolitos *N*-hidroxi dapsona hidroxilamina e *N*-hidroximonoacetil dapsona hidroxilamina da dapsona. Portanto, os metabolitos *N*-hidroxi da dapsona são conhecidos como oxidantes potentes e dispõem de persistência oxidativa ao estresse das hemácias (WOLVERTON, 2015).

Esses metabolitos podem atuar diretamente nas hemácias, carreando a mesma à depleção de glutathione reduzida, a alterações estruturais nas hemácias, à formação de corpos de Heinz, à formação de proteínas (alterando a membrana das hemácias) glutathione dissulfeto e ao sequestro esplênico das hemácias (GOMES, 2016; WOLVERTON, 2015).

Em suma, após a exposição aos seus metabolitos tóxicos, como a hidroxilamina, os eritrócitos são identificados como células envelhecidas e consequentemente são removidos da circulação pelo baço (FRANCO, 2014).

Diante desse cenário, a habilidade das hemácias de resistir ao estresse oxidativo é associado à presença da glutathione reduzida nas hemácias, à glicólise e ao uso da vida da hexose monofosfato, para preservar os efeitos antioxidantes adequados (HERMANN, 2011).

Já que as hemácias não abarcam o poder de sintetizar novas proteínas, sua habilidade de resistirem ao estresse oxidativo acabam por ser reduzida com a idade, fazendo com que as células mais velhas se tornem mais suscetíveis a danos e à remoção da circulação (PRICE; SCHRIER, 2008).

Contudo, isso pode ocasionar em pacientes uma redução inicial da hemoglobina (Hb), seguida de uma correção parcial, em decorrência do aumento na produção de novas hemácias pela medula óssea. Ademais, a dapsona é responsável por reduzir a vida média da hemácia (WOLVERTON, 2015).

Entretanto, uma hemólise induzida por fármacos pode ser confirmada através de uma contagem de reticulócitos, que deve apresentar uma eritropoiese elevada. No entanto, convém ressaltar que a dapsona é secretada também no leite materno o que pode ocasionar consequentemente anemia hemolítica em bebês que estejam sendo amamentados (BOLOGNA; JORIZZO; SCHAFFER, 2015).

Todavia, em quadros de anemia severa persistente, é necessário que seja realizado a busca por causas adjacentes que possam estar corroborando para este quadro, como deficiência de vitamina B, ferro ou ácido fólico ou esferocitose hereditária. Conquanto haja diversos efeitos adversos relacionados ao uso da dapsona, a droga é bem tolerada por anos em mais de 90% dos pacientes.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Através de uma análise teórico científica das informações levantadas nesta revisão ficou evidente que reações adversas ao tratamento da hanseníase por meio da PQT, são bastante comuns, principalmente em relação ao uso da dapsona. Diante disso, foi possível identificar que os principais efeitos colaterais são: problemas gástricos, cefaleia, neuropatia periférica e principalmente anemia hemolítica.

Toda via, a anemia hemolítica é um dos efeitos mais recorrentes em virtude de a medicação atuar diretamente nas hemácias. Diante desse processo, foi possível compreender que não é a medicação em si a causadora dessa enfermidade.

O elemento desencadeador da anemia hemolítica são os metabólitos tóxicos que a Dapsona produz em decorrência do metabolismo da molécula do fármaco, em especial a hidroxilamina. Com isso, esses metabólitos geram um estresse oxidativo na membrana da hemácia, o que resulta em alterações estruturais e no rompimento dessa membrana, ou seja, o processo de hemólise.

Contudo, após a exposição aos seus metabólitos tóxicos, como a hidroxilamina, as hemácias são reconhecidas como células envelhecidas e consequentemente são removidas da circulação pelo baço, o que acarreta o desenvolvimento da anemia hemolítica.



Desse modo, grande parte dos materiais encontrados referiram apenas tal enfermidade como um efeito adverso do uso da medicação. Portanto, vale ressaltar que, durante a pesquisa houve certa dificuldade em encontrar literaturas que discorressem sobre a relação existente entre a anemia hemolítica induzida pelo uso da dapsona no tratamento da hanseníase.

Visto isso, propõe-se que tal problemática seja mais evidenciada em estudos, de modo a descrever o processo fisiopatológico e as demais consequências do uso da dapsona em relação a anemia hemolítica.

Com isso, conclui-se que a análise dos dados obtidos com o presente levantamento bibliográfico permite estabelecer uma evidente correlação entre anemia hemolítica e o uso da dapsona no tratamento da hanseníase na população brasileira no decorrer da última década.

## REFERÊNCIAS

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **FURP – Dapsona**. São Paulo, 2015. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10545582015&pIdAnexo=2979433](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10545582015&pIdAnexo=2979433)>. Acesso em: 04/10/2018.
- BOECHAT, N.; PINHEIRO, L. C. S. **A hanseníase e a sua quimioterapia**. Revista Virtual de Química, v. 4, n. 3, 2012. Disponível em: <<http://rvq.sbq.org.br/imagebank/pdf/v4n3a05.pdf>>. Acesso em: 01/10/2018.
- BOLOGNA, J. L.; JORIZZO, J. L.; SCHAFFER, J. V. **Dermatologia**. 3ª edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia prático sobre a hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- BRASIL. Secretária de Vigilância em Saúde. **Hanseníase**. Boletim Epidemiológico, v. 49, n. 4, 2018. Disponível: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseníase-publicacao.pdf>>. Acesso em: 24/09/2018.
- CBMS – Colégio Brasileiro de Medicina e Saúde. **Classificação da hanseníase**. 2018. Disponível em: <<https://issuu.com/cbmsnews/docs/cbms-paper-03>>. Acesso em: 28/09/2018.
- EICHELMANN, K., S. E. **Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment**. Actas Dermo-Sifiliográfica, v.104, 554-563, 2013.
- FRANCO, I. L. et al. **Revisão bibliográfica de protocolos de tratamento farmacológico de hanseníase utilizando o medicamento dapsona**. Revinter, v. 11, n. 02, p. 57-72, 2018.

FRANCO, L. A. **Reações adversas à poliquimioterapia em hanseníase**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju. Disponível em: <[https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/3923/1/LENISE\\_ALBUQUERQUE\\_FRANCO.pdf](https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/3923/1/LENISE_ALBUQUERQUE_FRANCO.pdf)>. Acesso em: 01/10/2018.

GOMES, A. R. Q. **Efeito protetor de antioxidantes na metemoglobina e no dano em DNA induzidos pela dapsona-hidroxilamina *in vitro***. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Pará, Belém do Pará. Disponível em: <<http://www.ppgcf.propesp.ufpa.br/ARQUIVOS/dissertacoes/antoniorafael.pdf>>. Acesso em: 02/10/2018.

HERMANN, P. B. **Ação de desferoxamina e deferasirox em eritrócitos de portadores de anemias dependentes de transfusão, com sobrecarga oxidativa, *in vitro***. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Curitiba. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/26877/Dissertacao%20Priscila%20Hermann%20-%20versao%20corrigida.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 02/10/2018.

JANNUZZI, A. H. L. **Sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis* na indústria farmacêutica: um mecanismo de incentivo à inovação para doenças negligenciadas no Brasil?**. 2015. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <[http://www.ie.ufrj.br/images/pos-graduacao/pped/dissertacoes\\_e\\_teses/Anna\\_Hayde\\_.pdf](http://www.ie.ufrj.br/images/pos-graduacao/pped/dissertacoes_e_teses/Anna_Hayde_.pdf)>. Acesso em: 01/10/2018.

KUBOTA, R. M. M. **Efeitos adversos da poliquimioterapia para hanseníase: utilização de doses alternativas e avaliação pós alta**. Hansen Int. p. 8-21, 2014.

LIMA, M. M.; AGUILAR, A. M. M. **Perfil epidemiológico da hanseníase em um município de Minas Gerais: uma análise retrospectiva**. Rev. Pre. Infec. e Saúde, p. 1-9, 2015.

LIMA, T. D. V. **Hanseníase na população escolar de um município hiperendêmico do Maranhão**. 2014. Dissertação (Especialização em Saúde do Adulto e da Criança) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís. Disponível em: <[https://tedebc.ufma.br/jspui/bitstream/tede/1022/1/DISSERTACAO\\_THEMYS%20DANYE LLE%20VAL%20LIMA.pdf](https://tedebc.ufma.br/jspui/bitstream/tede/1022/1/DISSERTACAO_THEMYS%20DANYE LLE%20VAL%20LIMA.pdf)>. Acesso em: 28/09/2018.

MONDIN, C. M. N. L. **Efeito do tratamento da hanseníase no perfil microbiológico e periodontal**. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas Integradas) – Universidade de Cuiabá, Cuiabá. Disponível em: <<https://s3.amazonaws.com/pgsskroton-dissertacoes/c4012a5898f20a93b63a6385b6190a0b.pdf>>. Acesso em: 28/09/2018.

OLIVEIRA, F. R. et al. **Clinical applications and methemoglobinemia induced by dapsone**. J. Braz. Chem. Soc., v. 25, n. 10, p. 1770-1779, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbchs/v25n10/03.pdf>>. Acesso em: 02/10/2018.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Hanseníase**. 2017. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com\\_content&view=article&id=419:hansenia se&Itemid=463](https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com_content&view=article&id=419:hansenia se&Itemid=463)>. Acesso em: 10/09/2018.

PRICE, E. A.; SCHRIER, S. L. **Hemoglobinopatias e anemias hemolíticas**. ACP Medicine, p. 1-34, 2008. Disponível em: < [https://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/acp-medicine/5175/hemoglobinopatias\\_e\\_anemias\\_hemoliticas\\_%E2%80%93\\_elizabeth\\_a\\_price\\_stanley\\_1\\_schrier.htm](https://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/acp-medicine/5175/hemoglobinopatias_e_anemias_hemoliticas_%E2%80%93_elizabeth_a_price_stanley_1_schrier.htm)>. Acesso em: 02/10/2018.

RIBEIRO, M. D. A. R. **A visão do profissional enfermeiro sobre o tratamento da hanseníase na atenção básica**. Rev. Bras. Promoção Saúde, Fortaleza, p. 221-228, 2017. Disponível em: <<http://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/6349/pdf#>>. Acesso em: 01/10/2018.

ROCHA, C. A. **Caracterização dos comunicantes em um ambulatório de referência para hanseníase na cidade de Salvador-Bahia**. Salvador, 2016. Disponível em: <[https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/21722/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o\\_Med\\_%20Cristianne%20Andrade%20da%20Rocha.pdf](https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/21722/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o_Med_%20Cristianne%20Andrade%20da%20Rocha.pdf)>. Acesso em: 10/09/2018.

SOUSA, G. S. S.; SILVA, R. L. F. S.; XAVIER, M. B. **Hanseníase e atenção primária à saúde: uma avaliação de estrutura do programa**. Saúde Debate, Rio de Janeiro, v. 41, n. 112, p. 230-242, 2017.

TEIXEIRA, A. C. **Avaliação da concordância entre exames clínicos e laboratoriais no diagnóstico da hanseníase**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, p. 48-55, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41s2/v41s2a11>>. Acesso em: 01/10/2018.

WOLVERTON, S. E. **Terapêutica dermatológica**. 3ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. Disponível em: <[https://books.google.com.br/books?id=oPckCwAAQBAJ&pg=PA234&lpg=PA234&dq=Anemia+hemo+C3%ADtica+por+dapsona&source=bl&ots=5NZAtxCdxP&sig=WKd2AMQ\\_18IqYCaueOxqFj77k64&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwi\\_2tXE8uXdAhUDjpAKHe0LBJI4FBD0ATADegQIBhAB#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?id=oPckCwAAQBAJ&pg=PA234&lpg=PA234&dq=Anemia+hemo+C3%ADtica+por+dapsona&source=bl&ots=5NZAtxCdxP&sig=WKd2AMQ_18IqYCaueOxqFj77k64&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwi_2tXE8uXdAhUDjpAKHe0LBJI4FBD0ATADegQIBhAB#v=onepage&q&f=false)>. Acesso em: 01/10/2018.