



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

ANA PAULA CHERQUE OLIVEIRA

**USO DE TALIDOMIDA POR PACIENTES
PORTADORES DE REAÇÃO HANSÊNICA TIPO II**

Ana Paula Cherque Oliveira

**USO DE TALIDOMIDA POR PACIENTES
PORTADORES DE REAÇÃO HANSÊNICA TIPO II**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em: Farmácia.

Prof^a Orientadora: Esp. Vera Lúcia Matias
Gomes Geron

Ana Paula Cherque Oliveira

**USO DE TALIDOMIDA POR PACIENTES
PORTADORES DE REAÇÃO HANSÊNICA TIPO II**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial á obtenção do grau de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Orientadora Esp. Vera Lúcia Matias Gomes Geron
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof^o. Esp. Jonas Canuto da Silva
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof^a. Esp. Viviane Guimarães Silva
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 25 de junho de 2012

Aos meus pais Miguel e Giovana, que, ao me darem a vida, deu-me a oportunidade de procurar ser, a cada dia, uma pessoa melhor. Que eu não os decepcione.

Aos meus irmãos Mariana e Miguel Hugo, que por todos esses anos, deram-me a oportunidade de convivência e alegria.

Ao meu marido Clenei, sempre ao meu lado, me apoiando e incentivando. Que eu possa contar sempre com a companhia dele.

E, em especial, a *DEUS*, senhor da minha essência e sabedoria, que colocou estas e tantas outras pessoas em minha vida. Que eu saiba amá-las como elas merecem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me concedido essa oportunidade e assim poder concretizar esse sonho.

À minha família que sempre teve paciência nos momentos difíceis durante essa caminhada.

Aos mestres do curso de farmácia, em especial a minha orientadora Vera Lucia Matias Gomes Geron, que são nossos guias no caminho do conhecimento.

Aos meus companheiros de sala, que foram à família necessária nas horas de dificuldades dessa graduação.

"Dificuldades e obstáculos são fontes valiosas
de saúde e força para qualquer sociedade."
(Albert Einstein)

RESUMO

A presente pesquisa visa fazer uma abordagem sobre os efeitos do uso da talidomida em portadores de reação hansênica tipo II. Deste modo, necessário se fez elucidar os conceitos da hanseníase que consiste numa doença infecto-contagiosa crônica, granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae* e encontrada apenas no ser humano, cujo contato é interpessoal e prolongado. Classificá-la também foi um dos aspectos indispensáveis para que possamos entender como se dá o seu diagnóstico e o seu tratamento, bem como, compreender o aspecto mais importante que se refere a um dos objetos desta pesquisa: a reação hansênica. Os portadores de hanseníase, mesmo após a cura, podem apresentar estados reacionais que consistem em reações do sistema imunológico do doente ao bacilo *Mycobacterium leprae*, e a esse processo chamamos de reação hansênica. Trata-se de episódios inflamatórios que podem causar ao doente: dores, mal estar, fadiga e até mesmo uma piora do quadro de incapacidade, levando-o, na maioria das vezes, ao retratamento da hanseníase. É importante ressaltar que a reação hansênica pode ocorrer no hospedeiro no início, e muitas vezes por isso é detectada a doença, durante o desenvolvimento da hanseníase e mesmo após a sua cura. Foram explicitados os tipos de reação hansênica, tipo I e tipo II a fim de podermos explorar esta última, também intitulada de Eritema Nodoso Hansênico que será relacionada com o fármaco em questão: a talidomida. A talidomida é uma substância usualmente utilizada como medicamento sedativo, anti-inflamatório e hipnótico, bem como, também bastante utilizada nos casos de reação hansênica tipo II. Retratar seus efeitos, seus benefícios e malefícios em portadores de reação hansênica tipo II é o que constitui o objetivo desta pesquisa.

Palavras-chave: Hanseníase, Reação Hansênica, Talidomida.

ABSTRACT

This research aims to make an approach on the effects of thalidomide in patients with type II leprosy reaction. Thus became necessary to elucidate the concepts of leprosy is a chronic infectious disease, granulomatous disease caused by *Mycobacterium leprae* and found only in humans, where interpersonal contact is prolonged. Rate it was also one of the aspects necessary for us to understand how is the diagnosis and treatment, as well as understand the most important aspect that refers to an object of this research: the leprosy reaction. The leprosy patients, even after healing, may have reactional states consisting of immune system reactions of the patient to *Mycobacterium leprae*, and this process we call leprosy reaction. It's inflammatory episodes that can cause the patient: pain, malaise, fatigue, and even a worsening of disability, leading him, for the most part, the retreatment of leprosy. Importantly, the leprosy reaction may occur in the host at first, and so often the disease is detected during the development of leprosy and even after his cure. Thus, we clarified the types of leprosy reaction, type I and type II so that we can explore the latter, also called erythema nodosum of Hansen, who is related to the drug in question: thalidomide. Thalidomide is a substance commonly used as a medicine sedative, hypnotic and anti-inflammatory and also widely used in cases of type II leprosy reaction. Portraying its effects, its benefits and harms in patients with type II leprosy reaction is what is the purpose of this research.

Keywords: Leprosy, leprosy reaction, Thalidomide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Hansêniase Indeterminada.....	14
Figura 2	–	Hansêniase Tuberculoide.....	15
Figura 3	–	Hansêniase Dimorfa.....	15
Figura 4	–	Hansêniase Virchowiana.....	16
Figura 5	–	Reação Hansênica Tipo II.....	19
Figura 6	–	Embalagem da Talidomida (verso).....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
OMS	Organização Mundial da Saúde
PQT	Poliquimioterapia
TT	Tuberculoid
BL	Borderline-Lepromatous
LL	Lepromatous
MS	Ministério da Saúde
CEBRIM	Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos
CFF	Conselho Federal de Farmácia
Rename	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome

INTRODUÇÃO

A talidomida chegou ao mercado pela primeira vez na Alemanha em 1957. Foi comercializada como um sedativo e hipnótico com poucos efeitos colaterais. A indústria farmacêutica acreditou que o medicamento era tão seguro que era propício para prescrever à mulheres grávidas, a fim de combater enjoos matinais. (CORDEIRO et al, 2011).

Esse medicamento foi prescrito à milhares de mulheres e espalhado para todas as partes do mundo, mas sem circular no mercado norte-americano. A partir de 1959, começaram a surgir pelos relatos médicos sobre o aumento da incidência de focomelia, anomalia congênita que impede a formação normal de braços e pernas em crianças expostas gestacionalmente ao medicamento. (BARROS; MOREIRA; MOREIRA, 2010).

No ano de 1965 foi retirada do mercado brasileiro, onde a mesma começou a ser prescrita para tratamento de portadores de reações hansênica. (MEIRA et al, 2011).

Ainda em 1965, mesmo retirada do mercado internacional, o médico israelita Jacob Sheskin usou a talidomida, com sucesso, como sedativo em pacientes do sexo masculino com eritema nodoso leproso, que é uma complicação inflamatória da doença de Hansen, também conhecida como hanseníase ou lepra. Com o uso da talidomida, os sinais e os sintomas da hanseníase eram atenuados num prazo de 48 horas. (BARROS; MOREIRA; MOREIRA, 2010). Apenas em 1998, a FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos aprovou o uso da talidomida para tratamento do eritema nodoso da hanseníase. (MASSABNI, 2011).

A talidomida não é o único medicamento utilizado no tratamento da hanseníase, mas no caso da reação hansênica tipo II (exacerbação da imunidade humoral), ocorre manifestação aguda e geralmente grave. Albuminúria pode estar presente e alterações bioquímicas podem ser encontradas. Além do esclarecimento quanto os efeitos deste medicamento (sonolência, tontura, cefaléia e boca seca), é necessário enfatizar junto aos pacientes a importância de se desenvolver qualquer excedente do fármaco, pois entre elas mulheres que não possuem esclarecimento quanto à sua teratogenicidade. (BORGES; GUERRA; AARESTRUP, 2007). Portanto, o presente projeto busca conhecimento sobre o porquê da importância deste medicamento nos portadores de hanseníase tipo II, procurando abordar o histórico e riscos associados à talidomida.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os benefícios e efeitos adversos da talidomida para pacientes portadores de reação hansênica tipo II

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os tratamentos disponíveis para a reação hansênica tipo II.
- Discorrer sobre o uso da talidomida.
- Verificar os aspectos legais do uso da Talidomida no Brasil.
- Descrever os benefícios e efeitos adversos da talidomida.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado mediante pesquisas bibliográficas, sendo feitas leituras, resumos e análises dos principais pontos pertinentes à temática tratada, buscando elucidar as questões escritas e de abordagem participativa direta da pesquisadora. Num primeiro momento, foram evidenciados os conceitos da Hanseníase e suas formas clínicas, da Reação Hansênica Tipo II e, posteriormente do medicamento Talidomida.

Como etapa seguinte, foi feita uma análise aplicando os conceitos científicos pesquisados que abordam o uso da Talidomida no combate à Reação Hansênica Tipo II, procurando evidenciar suas indicações e contra-indicações.

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados da literatura nacional e internacional como scielo, medline, pubmed, Lilacs, selecionando obras que abordem o assunto, artigos científicos e sites, abordando o parecer de especialistas na área do tratamento da Hanseníase, veiculadas nas principais revistas, jornais e sites do país. O período de abrangência será dos últimos dez anos.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 HANSENÍASE

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa crônica, granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae* e encontrada apenas no ser humano, cujo contato é interpessoal e prolongado. Caracteriza-se por sinais e sintomas clínicos, dermatológicos, reumatológicos e neurológicos. Tais manifestações, relacionadas à resistência imunológica do indivíduo ao bacilo, variam entre as diferentes formas clínicas. A hanseníase indeterminada caracteriza-se clinicamente por manchas esbranquiçadas na pele (manchas hipocrônicas), únicas ou múltiplas, de limites imprecisos e com alteração de sensibilidade como mostra a figura 1. (CARNEIRO, 2006).



Figura 1 – Hanseníase Indeterminada
Fonte: Petri (2007)

As reações hansênicas dividem-se em dois tipos: tipo I e tipo II. Aquelas que dependem da imunidade celular são chamadas do tipo I e aquelas que ocorrem na forma virchowiana e dependem da imunidade humoral são reações do tipo II. Sobre

as reações hansênicas do tipo I, seu quadro clínico caracteriza-se por uma quantidade muito grande de lesões pré-existentes e lesões novas, podendo o paciente apresentar ou não febre e queixa de dor nos nervos periféricos. (SOUZA, 2010).

A tipo II decorre da presença de imunocomplexos antígeno-anticorpo nos tecidos, que podem ter sido formados *in loco* ou depositados após circularem. Seu quadro clínico se caracteriza por nódulos subcutâneos eritematosos, que provocam dor quando apalpados. Outros sintomas para o tipo II são: mialgia, hiporexia, mal-estar, neuropatia, febre alta, artralgias, edema de mãos, entre outros. A reação tipo II pode apresentar também, laboratorialmente, um quadro de anemia, deficiência de ferro, velocidade de sedimentação das hemácias aumentada e hiperfibrinogenemia. Outro aspecto importante da reação tipo II consiste no fato de que ela ocorre apenas em pacientes multibacilares. (CÓTICA, 2010).

O *Mycobacterium leprae* tem grande capacidade de provocar resposta imunológica, pois trata-se de um organismo de alta infecciosidade, porém, baixa patogenicidade. Por esse motivo, o número de pessoas que desenvolvem a doença é relativamente baixo, o que aponta a justificativa para não acontecer uma epidemia da doença, apesar do Brasil estar entre os três primeiros países mais endêmicos do mundo. (ANDRADE; BOMFIM, 2008).

Este bacilo álcool-ácido resistente, com tropismo para as células de *Schwann*, células produtoras de mielina que envolve os axônios dos neurônios e para o sistema retículo-endotelial ataca principalmente a pele e o tecido nervoso periférico. (JUNIOR; SILVA; MAGALHÃES, 2011).

Seu diagnóstico se dá de maneira bem simples. Por ser uma doença infecciosa, a Hanseníase precisa ser detectada, mais rápido possível, uma vez que apenas os pacientes que não recebem o tratamento a transmitem, pois estes eliminam os bacilos através do aparelho respiratório superior, tais como: secreções nasais, tosse, espirro, etc. Desse modo, o paciente que esteja em tratamento não transmite hanseníase. (LONGO, 2006).

As formas clínicas da hanseníase são: indeterminada, tuberculóide, dimorfa ou virchowiana. O doente pode ainda apresentar um quadro inflamatório agudo que se define como reações ou estados reacionais. (RIBEIRO, et al, 2007).

É importante ressaltar que as formas clínicas indeterminada e tuberculóide apresentam-se como paucibacilares (baciloscopia negativa) e as formas clínicas dimorfa e virchowiana são multibacilares (baciloscopia positiva). (JUNIOR; SILVA; MAGALHÃES, 2011).



Figura 2 - Hanseníase virchowiana
Fonte: Zanca (2009)

Os sintomas da hanseníase são: caroços ou placas em qualquer lugar do corpo. Diminuição da força muscular, que podem ser evidenciados em ações simples como segurar objetos, sensação de formigamento, fígadas ou dormências nas extremidades, manchas brancas ou avermelhadas com perda de sensibilidade ao calor, frio, dor e tato, áreas da pele aparentemente normais que tem alterações de sensibilidade e da secreção de suor. (ZANATTA, 2006).

A Organização Mundial de Saúde – OMS possui uma listagem de critérios dos quais se o paciente tiver apenas três deles é considerada um paciente de hanseníase. Os critérios mais importantes são os seguintes: lesões de pele com alteração de sensibilidade; espessamento de nervos periféricos, acompanhamento de alteração de sensibilidade: baciloscopia positiva para bacilo de hansen. (SOUZA; SILVA; HENRIQUES, 2005).

Quando a doença é detectada em seu estágio inicial, o tratamento da hanseníase se dá de forma rápida, por isso, é de suma importância que o paciente que vivenciar alguns dos sintomas da doença, corra até ao Posto de Saúde mais

próximo e faça o exame. A baciloscopia é o exame mais eficaz para diagnosticar a doença. (DUARTE; AYRES; SIMONETTI, 2009).

A poliquimioterapia é a combinação de dois ou três fármacos que consiste em parte do tratamento da hanseníase. Desta maneira, é necessário para tratar o paciente de reação hansênica, quimioterapia específica, supressão dos surtos reacionais, prevenção das incapacidades físicas e a reabilitação física e psicossocial. (MENDONÇA et al, 2008).

Em virtude das reações hansênicas, uma grande parte dos pacientes portadores de hanseníase apresentam, mesmo após a cura, incapacidade e precisam ser re-submetidos ao tratamento de poliquimioterapia. Deste modo, a caracterização clínico-epidemiológica dos padrões reacionais é de suma importância para o tratamento dos pacientes com mal de hansen. (TEIXEIRA; SILVEIRA; FRANÇA, 2010).

4.2 FORMAS CLÍNICAS E CLASSIFICAÇÃO DA HANSENÍASE

Como já mencionado no tópico anterior, a hanseníase, de acordo com o sistema de classificação seguido no Brasil, divide-se em quatro: virchowiano, tuberculóide, indeterminado e dimorfo. É importante ressaltar que dentro dessa divisão existe outra subdivisão que aborda a virchowiano e a tuberculóide como tipos e o indeterminado e dimorfo são apresentados como grupos. Interessante se faz esclarecer que a hanseníase é subdividida em tipos quando indicam formas estáveis e é subdividida em grupos quando apresentam formas instáveis, ou seja, podem se modificar quanto ao padrão. A doença pode se manifestar em dois pólos estáveis e opostos (virchowiano e tuberculóide) e ainda, dois grupos instáveis (indeterminado e dimorfo). (PETRI et al, 2007).

De acordo com (GOMES; FRADE; FOSS, 2007), a classificação da hanseníase se dá em formas clínicas espectrais de acordo com a resposta imunológica do hospedeiro: “tuberculoid” (TT), “borderline-tuberculóide” (BL) e “lepromatous” (LL), também denominadas como: tuberculóide, dimorfa-tuberculóide, dimorfa-dimorfa, dimorfa-virchowiana e virchowiana respectivamente.

Atualmente, foram instituídas no Brasil pela Organização Mundial de Saúde – OMS e o Ministério da Saúde - MS, a classificação operacional que funciona da seguinte maneira: paucibacilar aqueles com até cinco lesões e/ou apenas um tronco nervoso e multibacilar aqueles com mais de cinco lesões e ou mais de um tronco nervoso. (BARBIERI; MARQUES, 2009).

Acerca da resposta celular imune esta tem sua medida apontada pelo método Mitsuda, que foi um pesquisador que, em 1919, com o preparo de uma suspensão de bacilos mortos pelo calor, e separando o material cutâneo de pacientes hansenianos da forma virshowiana, injetou na derme dos pacientes e notou uma reação celular importante nos doentes de maior resistência. Essa reação apontou a formação de granuloma, a expressão microscópica da resposta imune celular e induração. Posteriormente esse método foi aprimorado por Hayashi e é utilizada universalmente. (GARBINO, 2006).

4.3 REAÇÃO HANSÊNICA

As reações hansênicas compreendem as manifestações do sistema imunológico do portador do mal de hansen, tentando combater o bacilo *Mycobacterium leprae*. Esse processo pode provocar novas lesões na pele do doente, pois trata-se de um processo inflamatório sistêmico que podem estar ligados ou não ao quadro de neuropatia. (GONÇALVES; SAMPAIO; ANTUNES, 2009).

Para diagnosticar a reação reversa que será desencadeada por reação aos antígenos bacilares fragmentados e súbito aumento da imunidade mediada por células são usados critérios clínicos e laboratoriais, onde são observadas manifestações cutâneas e neuropatias. Entende-se por manifestações cutâneas o processo inflamatório que atinge a pele e os nervos periféricos. Já a neuropatia pode ocasionar a perda de função sensitivo-motora que constitui o aspecto mais grave da reação tipo I. (ANDRADE; BOMFIM, 2008).

De acordo com Teixeira, Silveira e França (2010), a reação tipo I é bem caracterizada pela neurite pura ou isolada. Em outras palavras, quando o doente apresenta um quadro de espessamento dos nervos, logo associa-se à reação

hansênica tipo I. Ela também possui a característica de ser ascendente ou descendente conforme o aumento ou queda de imunidade do portador da hanseníase. Isso posto, se há aumento de imunidade a reação tipo I é ascendente, mas se há queda de imunidade a reação tipo I é descendente.

4.4 REAÇÃO HANSÊNICA TIPO II

A reação hansênica tipo II ou Eritema Nodoso Hansênico, ocorre, na maioria dos casos, em portadores do mal de hansen nas formas lepromatosa (LL), e borderline lepromatosa (BL). Geralmente, esse tipo de episódio reacional está associado com a exacerbação da imunidade humoral. (BRITO et al, 2008).

O surgimento repentino de nódulos em pequena ou grande quantidade, de coloração rósea, são características que apontam as manifestações da reação tipo II do portador de hanseníase, conforme se apresenta na figura 3.



Figura 3 – Reação hansênica tipo II
Fonte: Zanca (2009)

Na reação hansênica tipo II as lesões se localizam na face e nos membros, podem ser necrotizantes e graves, e por isso, aumentam o risco de seqüelas neuromusculares, possibilitando assim, as chances desse paciente desenvolver algum tipo de incapacidade. (RIBEIRO et al, 2007).

Para diagnosticar o eritema nodoso hansênico, assim como na reação reversa, é necessário adotar critérios clínicos e laboratoriais. A observação das manifestações cutâneas compreendem aos critérios clínicos. Diferentemente da reação reversa, as manifestações cutâneas na reação tipo II, ocorrem de forma repentina em forma de nódulos, pápulas e placas dolorosas. Elas podem se tornar, inclusive hemorrágicas e vesicobolhosas, pustulares e ulcerativas. (ANDRADE; BOMFIM, 2008).

Normalmente, o eritema nodoso hansênico apresenta-se como nódulos inflamatórios dérmicos ou sobcutâneos, com calor local e que são móveis a palpação, entretanto, nem sempre vão surgir com os mesmos aspectos, ou seja, nem sempre será caracterizada com nódulos típicos. Pode ocorrer de apresentar-se com lesões endurecidas à palpação e localizadas nas regiões posteriores dos membros superiores e inferiores. (NERY et al, 2006).

Garbino (2006) nos aponta o cortejo sintomático que acompanham os nódulos eritematosos no tegumento, característico da reação tipo II, são eles: febre, comprometimento das mucosas de vias respiratórias altas, artralguas, artrites e sinovites, aumento doloroso de linfonodos, hepato e esplenomegalias, neurites, irites e iridociclites reacionais e orquiepididimites, o comprometimento das suprarenais e medula óssea.

O eritema nodoso hansênico possui outra forma de manifestação: eritema multiforme ou fenômeno de Lúcio. Está relacionada com o processo imunológico, onde uma de suas características é a formação de imunocomplexos extravasculares, produção de anafilatoxinas no local de liberação de antígenos microbacterianos que resulta numa resposta do tipo TH2 ou TH1. (JUNQUEIRA; CAIXETA, 2008).

A reação tipo II possui um número bem maior de ocorrências que a reação tipo I, entretanto, tem menor duração. Os surtos ocorrem em intervalos e tempos que variam e tem duração cerca de 15 dias. Tendo em vista o aspecto comportamental, nos casos de reação tipo II é possível estabelecer dois tipos de

pacientes. Desta forma, existem pacientes acometidos de eritema nodoso hansênico que apresentam reações espaçadas com uma intensidade moderada que reagem bem à Talidomida, ou pacientes que apresentam reações mais intensas e freqüentes, não controladas pela Talidomida, sendo necessário o uso de corticosteróides. (URA, 2007).

É interessante ressaltar que os portadores do mal de hansen podem manifestar ao mesmo tempo, reação hansênica tipo I e tipo II, o que se apresenta um quadro muito mais complexo para tratamento, pois o paciente precisará fazer uso de dois fármacos com fortes reações adversas, a Talidomida e Corticosteróides. (SILVA; GRIEP, 2007).

4.5 O TRATAMENTO DA HANSENÍASE

O método atualmente adotado no Brasil para o tratamento da hanseníase é a poliquimioterapia que foi instituído pela Organização Mundial de Saúde – OMS em 1981. A poliquimioterapia consiste numa combinação medicamentosa que segue o esquema multibacilar, onde inicialmente era utilizado por 24 meses e atualmente apenas 12 meses. Já o esquema paucibacilar é concluído em seis meses. É importante ressaltar que trata-se de um método em que os índices de falha terapêutica são considerados baixos. (FLORIANO et al, 2010).

O programa de poliquimioterapia (PQT) instituído pela Organização Mundial de Saúde – OMS no Brasil trouxe novas perspectivas para a cura do mal de hansen. Essa possibilidade de cura também despertou para os aspectos preventivos o que diminui as complicações clínicas pertinentes aos processos inflamatórios em portadores da doença. O desenvolvimento de critérios para desenvolver ações clínicas preventivas nos casos de hanseníase são indispensáveis para obter um bom resultado na baixa de índices da doença. Desta forma, necessário se faz o conhecimento das formas clínicas da doença, bem como, obter um diagnóstico preciso dos tipos de reações hansênicas e suas evoluções. Tudo isso faz parte do processo de poliquimioterapia. (SOUZA, 2010).

Sabe-se que para a doença de hansen não existe vacina para a prevenção primária da doença, portanto, conta-se apenas com o programa de poliquimioterapia. Este programa consiste em curar os doentes, influir na cadeia de transmissão e prevenir as incapacidades e deformidades causadas pelas reações hansênicas. Outro objetivo do programa é difundir as informações necessárias sobre a doença para a população a fim de evitar estigmas e preconceitos. (ANDRADE, MOREIRA, SOARES, 2009).

Os materiais educativos sobre hanseníase produzidos entre 1995 a 2003, com a finalidade de promover um maior conhecimento sobre a doença e fomentar a detecção de casos, foram muito importantes para que portadores de hanseníase reconhecessem os sintomas e procurassem o mais rápido possível um centro de atendimento à saúde para fazer o diagnóstico. Isto posto, a doença era diagnosticada mais rapidamente, o que reduziu o número de casos de deformidades e incapacidades provocados pelas reações hansênicas. (SANTOS; MONTEIRO; ROZEMBERG, 2009).

5 A TALIDOMIDA

A talidomida representa o único desativo sintético derivada de um aminoácido natural, o ácido glutâmico, é instável em solução e a 37°C hidroliza-se espontaneamente, revelando doze metabólitos, entre os quais o ácido ftálico e o ácido glutâmico. Quando o paciente ingere a talidomida, após 4 horas, são atingidos os níveis séricos máximos e a distribuição se faz de forma homogênea em todos os tecidos. Ela é absorvida no trato intestinal na ordem de 40% e o restante é eliminado “in natura” pelas fezes. A parte que foi absorvida é eliminada posteriormente mediante as vias urinárias em forma de metabólitos. É importante ressaltar que tanto o próprio fármaco quanto os seus metabólitos atravessam a barreira placentária e formam concentrações sanguíneas equivalentes na mãe e no feto. (SANTOS; LOMBARDI; BELDA, 2006).

De acordo Mendonça et al (2008) a talidomida age como antiinflamatório no eritema nodoso na hanseníase e atividade moduladora da resposta imunológica, relacionada com a prevenção e o controle de doenças crônico-degenerativas.

Quando o paciente ingere o medicamento e existe a presença de alimentos gordurosos no estômago, este pode aumentar em seis horas o tempo necessário para o seu melhor efeito. (FUNEB, 2009).

No início de 2010, cientistas japoneses descobriram como a talidomida interfere no desenvolvimento dos fetos através de testes em animais, ou seja, desvendaram sua capacidade teratogênica. De acordo com estes, o medicamento age mediante uma ligação com uma enzima denominada cereblon, tornando-a inativa. Essa enzima é responsável para a formação e o desenvolvimento dos membros nos primeiros meses de gestação. Diante disso, o farmacêutico Rogério Hoefler pesquisador do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim), Departamento do Conselho Federal de Farmácia (CFF), acredita que essa descoberta é de suma importância para tornar o fármaco seguro. (BRANDÃO; MATOS, 2010).

A talidomida em 1961 foi retirada do mercado, entretanto, em seus três anos de comercialização como sedativo, foi responsável por 8.000 crianças com malformação congênita em 46 países, inclusive no Brasil. É interessante abordar que, nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration - FDA nunca liberou o

uso da talidomida, pois achou que deveria aprofundar as pesquisas devido a ocorrências de neurite periféricas e alterações tireoidianas. (FERREIRA et al, 2009)

O Ministério da Saúde recomenda que o uso diário da talidomida deve variar entre 100mg a 400mg conforme gravidade do caso. A partir dessa dosagem são observadas alguns efeitos, tais como: sonolência, tontura, cefaléia, boca seca e constipação intestinal. Desta forma, não são observados, para esta dosagem, efeitos tóxicos agudos significativos. A neuropatia periférica é um dos fatores que limitam o uso da talidomida, é dose dependente, algumas vezes irreversível e ocorre em cerca de 21% a 50 % dos usuários. Entretanto, é muito importante reafirmar que a teratogenicidade deste fármaco requer um cuidado do uso por mulheres em idade fértil. (VALENTE; VIEIRA, 2010).

5.1 ASPECTOS LEGAIS DO USO DA TALIDOMIDA NO BRASIL

É importante ressaltar que a talidomida integra a Renam (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) no uso exclusivo para tratamento das reações hansênicas tipo II, principalmente os quadros que se apresentam com comprometimento de nervos, irite ou iridociclite, orquiepididimite, mãos e pés reacionais glomerulonefrite, eritema nodoso necrotizante, vasculites e artrites. Um de seus efeitos colaterais é a neuropatia periférica e trombose venosa profunda, entretanto, não causa supressão do cortisol e outros efeitos adversos ocasionados por uso prolongado de corticóides. (BRANDÃO; MATOS, 2010).

É relevante abordar que a talidomida, de acordo com as portarias MS 354/97 e 344/98, é dispensada apenas pela ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária e para tratamentos das seguintes doenças: hanseníase (reações hansênicas), lúpus eritematoso, doença enxerto *versus* hospedeiro, AIDS e mieloma múltiplo refratário à quimioterapia. Esta dispensa se dá apenas mediante apresentação de documentação, tais como: receita médica, notificação de receita da talidomida, termo de responsabilidade, termo de esclarecimento e relatório médico e exame. Todas essas exigências são necessárias em virtude dos efeitos teratogênicos do fármaco. (CUNHA, 2008).

De acordo com a Resolução II (DO-U de 24-03-11), que dispõe sobre o controle e distribuição da talidomida e do medicamento que a contenha pela ANVISA surgiu mais recentemente para garantir um maior rigor na dispensação deste fármaco. Segundo a Resolução, os termos de responsabilidade e esclarecimento serão unificados para facilitar o repasse de informações e orientações ao paciente. O objetivo da norma é aumentar o controle sobre a substância, promovendo o uso seguro, sem riscos do nascimento de crianças com malformação congênita. Para isso, a notificação sobre as reações adversas do uso da talidomida passa a ser, após a Resolução, obrigatória. (BRASIL, 2011).

Conforme Mastroianni (2009), qualquer prescrição tem validade de 30 dias, exceto quando contém a substância talidomida que tem um prazo de 15 dias. Ela afirma também que é imprescindível que o farmacêutico avalie os aspectos terapêuticos, tais como, adequação ao indivíduo, contra-indicações e interações, aspectos legais, sociais e econômicos e rubricar a receita aviada para devolver ao paciente.

5.2 O USO DE TALIDOMIDA POR PORTADORES DE REAÇÃO HANSÊNICA TIPO II

A talidomida apresenta-se como um fármaco eficiente para o tratamento do eritema nodoso hansênico por ser derivada do ácido glutâmico, e conter dois anéis amida e um único centro quiral, o que proporciona diferentes ações farmacológicas devido a essa mistura rasêmica, provocadas pelos isômeros (R) e (S). Sua capacidade de inibir, de maneira seletiva, a produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em monócitos humanos, se dá através da interação deste fármaco com as diferentes linhagens de células do sistema imunológico. (VALENTE; VIEIRA, 2010).

A corticoterapia associada ao uso da clofazimina, na dosagem de 300mg por dia, não ultrapassando um prazo de 90 dias, constitui outra alternativa para o tratamento do eritema nodoso hansênico, geralmente utilizada em casos que o paciente não pode fazer uso da talidomida, em que o paciente não esteja respondendo satisfatoriamente ao fármaco ou ainda, em casos de eritema nodoso

crônico. Outros fármacos que também podem ser usados para o tratamento da reação hansênica tipo II é a pentofixilina associada a prednisona, a azatioprina e a metilprednisolona, todavia, nenhum destes se mostram mais eficientes que a talidomida. (NERY et al, 2006).

Apesar dos casos de malformação congênita devido ao mal uso da talidomida em sua história, bem como seus possíveis efeitos adversos, tais como a trombose venosa profunda, a utilização da talidomida no tratamento da reação hansênica tipo II representa um grande avanço na atualidade. Torna-se relevante destacar que a ação da talidomida associada ao corticóide e suas possíveis complicações, tais como a trombose venosa profunda, não passam de hipóteses atuais, pois ainda não foram aceitas nem estabelecidas. (VALENTE; VIEIRA, 2010).

A falta de avaliação clínica detalhada nas ocorrências comuns de edema de membros inferiores nos pacientes portadores de eritema nodoso hansênico pode acarretar no subdiagnóstico, o que gera um problema para o tratamento da trombose venosa profunda, sendo ela provocada pelo fármaco ou não. (BRITO et al, 2010).

5.3 OS BENEFÍCIOS E EFEITOS ADVERSOS DA TALIDOMIDA

A talidomida para no tratamento do eritema nodoso hansênico pode apresentar os seguintes efeitos colaterais: sonolência, edema unilateral de membros inferiores, constipação intestinal, secura de mucosas e, mais raramente, linfopenia; neuropatia periférica, não comum entre nós, pode ocorrer em doses acumuladas acima de 40 g, sendo mais frequente em paciente acima de 65 anos de idade. (BORGES; GUERRA; AARESTRUP, 2007).

De acordo com Floriano et al (2010) existem inúmeras reações adversas que se dividem em dois tipos: as mais freqüentes e as menos freqüentes. São reações adversas mais freqüentes: neuropatia periférica, tais como: tinido, formigamento, queimação, dormência ou dor nas mãos, braços, pés ou pernas e fraqueza muscular. E as reações adversas menos freqüentes são: secura da boca, ressecamento da pele, cefaléia, aumento de apetite, alterações de humor, edema em membros inferiores. Existem ainda as reações adversas provocadas pelo uso da

talidomida mais raras, tais como: hipersensibilidade: febre, diminuição da pressão arterial, batimento cardíaco acelerado, rash cutâneo. (FUNED, 2009).

Paradoxalmente, na própria embalagem do fármaco existe a confirmação de que, quando tomado pelo homem, a talidomida não afeta os filhos, conforme pode ser evidenciado na fotografia da embalagem, ilustrada pela figura 4.



Figura 4 – Embalagem da Talidomida (verso)
Fonte: Brasil (2011)

Apesar de muitas reações adversas, a talidomida proporciona inúmeros benefícios, principalmente relacionados com o tratamento da hanseníase. Em uma pesquisa para medir os efeitos da talidomida em coelhos, Chaves; Alberti e Petroianu (2008), constataram que esse fármaco associado a doses subterapêuticas de ciclosporina é bastante efetiva para o tratamento de aloenxertos cutâneos. É importante, segundo os autores, que seja feita essa associação para que os resultados sejam satisfatórios, pois a talidomida oferece a possibilidade de tratamento combinado com outros agentes sem a superposição de sua toxicidade.

De acordo com Aarestrup (2009), a talidomida também pode ser eficaz para o tratamento do câncer de pele e encefalomielite autoimune experimental, apesar de que é mais comumente usada como agente imunomodulador no tratamento

doeritema nodoso hansênico. Os benefícios do emprego da talidomida no tratamento do câncer se deu pela constatação de que ela é capaz de interferir o processo de carcinogênese em tumores cutâneos.

Chaves, Alberti e Petroianu (2008) afirmam que o uso da talidomida foi autorizado também em casos de reação do enxertocontra-hospedeiro em transplante de medula óssea, bem como, também pode ser usada para diversas condições auto-ímmunes e inflamatórias em virtude de suas propriedades imunodepressoras.

Aarestrup (2009) aponta a talidomida como um fármaco eficiente também na cura da esclerose múltipla e destaca seus benefícios e reações adversas e, exatamente por isso, é necessário uma responsabilidade muito grande do prescritor para que atingir os resultados esperados com o uso do fármaco.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hanseníase constitui um problema de saúde pública no Brasil. Trata-se de uma das doenças mais antigas do mundo, e mesmo assim, ainda continua incapacitando, estigmatizando e até matando pessoas. Devido ser uma doença infectocontagiosa, mas de baixa patogenicidade, uma vez que 95% das pessoas infectadas conseguem eliminar o microorganismo sem adoecer, seu diagnóstico de dá, na maioria das vezes, de maneira clínica e não laboratorial. Entretanto, é necessário fazer o diagnóstico o mais rápido possível por vários motivos: primeiro porque trata-se de uma doença infectocontagiosa que só é transmitida quando o paciente ainda não está sendo tratado, e depois porque quanto mais cedo identificado sua forma clínica, melhor será seu processo terapêutico.

As reações hansênicas são preocupantes, pois são responsáveis por quadros de incapacidade nos portadores do mal de hansen. Por isso, muitos pacientes apresentam, mesmo após a cura, o retorno dos sintomas e precisam submeter-se ao retratamento. Desta forma, o paciente de hanseníase precisa estar atento a qualquer sinal de modificação para que seja verificada se há manifestação de reação hansênica a fim de identificar seu tipo e iniciar imediatamente o tratamento desta. O tratamento do eritema nodoso hansênico se dá principalmente através do fármaco Talidomida.

O histórico deste fármaco é polêmico devido a seus efeitos teratogênicos, Por isso, os resultados pertinentes a essa pesquisa bibliográfica e virtual, apontam a talidomida como um medicamento eficaz e eficiente no tratamento do eritema nodoso hansênico, pois consegue inibir significativamente a produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em monócitos humanos, ou seja, reduz em pouco tempo o tamanho dos nódulos através da interação deste fármaco com as diferentes linhagens de células do sistema imunológico.

Nessa perspectiva, conclui-se que mesmo apresentando efeitos teratogênicos e efeitos colaterais, é necessário que seja bem administrada, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde e dos profissionais habilitados da área da saúde.

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, F.M. Considerações sobre talidomida. **Revista interdisciplinar de estudos experimentais**, v. 1, n° 2, MG: 2009. Disponível em: <http://www.editorauff.com.br/revista/index.php/riee/article/viewFile/661/571> Acesso em: 04 de maio de 2012.

ANDRADE, M.; BOMFIM, F.S. **Considerações sobre Hanseníase e Reações Hansênicas. Informe-se em Promoção da Saúde**, v. 4, n°1, p.13-14, 2008.

ANDRADE, V.; MOREIRA, T.; SOARES, R.C.F.R. **Impacto da descentralização do Programa de Eliminação da Hanseníase no Brasil**. 2009. Disponível em: <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/res-descentralizacion.pdf#page=170> Acesso em: 02 de Nov 2011.

BARBIERI, C.L.A.; MARQUES, H.H.S. **Hanseníase em crianças e adolescentes: revisão bibliográfica e situação atual no Brasil**. *Pediatria*, São Paulo, vol.31, n°04, 281-290, 2009.

BARROS, I. I.; MOREIRA, S. C.; MOREIRA, L.M.A. **Aspectos Atuais e Considerações Bioéticas sobre a utilização da Talidomida em pessoas acometidas pela Hanseníase no Brasil e sua ação teratogênica**. *Candombá-Revista virtual*, v.6,n.1,p.7-14, jan –jun 2010. Disponível em: <http://www.tec.fja.edu.br/candomba/2010-v6n1/pdf/IsabelalchiharaBarros2010v6n1.pdf> Acesso em: 11 de abril de 2011.

BORGES, L.V.; GUERRA, M.O.; AARESTRUP, F.M. **Talidomida: de Teratogênica à Terapêutica**. V. 26, n. 1/2 *Bol. do Cent. Biol. Reprod.*, Juiz de Fora, Jan-Dez, 2007.

BRANDÃO, A.; MATOS, A.P. **Talidomida: Descobertas, possibilidades, polêmicas, cautela**. *Pharmacia Brasileira*, ano XII, n° 77, julho/agosto 2010.

BRASIL, COAD. Resolução 11, de 24 de março de 2011. Diário oficial. Fechamento: 25/03/2011 – expedição: 27/03/2011 – ano 2011 – páginas: 182/169 – fascículo semanal n° 1. Disponível em: http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:iOG-z0g7UhkJ:scholar.google.com/+legalidade+do+uso+da+talidomida&hl=pt-BR&as_sdt=0,5&as_ylo=2008&as_yhi=2012 Acesso em: 03 de maio de 2012.

BRITO, M.F.M. et al. **Associação entre reação hansênica após alta e a carga bacilar avaliada utilizando sorologia anti PGL-I e baciloscopia.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Vol.41 (suplemento II): 67-72, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41s2/v41s2a14.pdf> Acesso em 23 de out. 2011.

BRITO, E.O.X. et al. **Trombose Venosa profunda em um paciente com reação hansênica em uso de talidomida e corticóide: um raro efeito adverso?** Hansen Int., vol 35,n° 1: 53-56, 2010. Disponível em: <http://www.ils.br/revista/index.php/hi/article/viewFile/1070/1334> Acesso em: 13 de Nov. 2011.

CARNEIRO, S.C.S. **Fibromialgia e reação Hansênica.** Rev. Bras. Reumatol. vol. 46no.1São PauloJan./Feb. 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042006000100016&script=sci_arttext Acesso em: 23 de julho de 2011.

CHAVES, D.N.B.; ALBERTI, L.R.; PETROIANU, A. **Estudo comparativo dos efeitos da talidomida, da ciclosporina e do diclofenaco na sobrevida de aloenxertos cutâneos em coelho.** Rev Assoc Med Bras 2008; 54(1): 42-7. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n1/19.pdf> Acesso em 02 de maio de 2012.

CORDEIRO, Q. et al. Aspectos Bioéticos da Pesquisa Médica Envolvendo Detentos. **Rev. de Criminologia e Ciências Penitenciárias.** Conselho Penitenciário do Estado – COPEN. São Paulo, Ago. 2011. Ano 1 n° 01. Disponível em: http://www.sap.sp.gov.br/download_files/pdf_files/copen/edicao-01/22%20-%20Artigo%20D.N.%20-%20Aspectos%20Bioeticos%20da%20Pesquisa%20Medica%20Envolvendo%20Detento.pdf Acesso em 26 de set. de 2011.

CÓTICA, E.F.A. **Perfil clínico-epidemiológico e qualidade de vida em crianças e adolescentes portadores de hanseníase no município de Palmas-TO.** 2010. 134 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Universidade de Brasília, Brasília. 2010. Disponível em: <http://repositorio.bce.unb.br/handle/10482/6944> Acesso em: 21 de julho de 2011.

CUNHA, A.N. **Manual de Preenchimento dos mapas mensais de medicamentos e insumos.** Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2008. Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/politicas_de_saude/farmacia-de-minas-1/gme/mapas-estrategicos/Manual%20para%20Preenchimento%20de%20MMMI.pdf Acesso em 24 de Nov. 2011.

DUARTE, M.T.C; AYRES, J.A.; SIMONETTI, J.P. **Consulta de enfermagem: Estratégia de Cuidado ao portador de Hanseníase em atenção primária.** Texto Contexto Enferm. Florianópolis, 2009 jan-mar; Vol.18, n° 01.

FERREIRA, F.G. et al. **Revista Eletrônica de Farmácia**, vol. 6, n°1: 14-24, 2009.

FLORIANO, M.C. et al. **Análise histopatológica e imunohistoquímica da poliomioterapia paucibacilar e multibacilar – 24 doses.** 5° Simpósio Brasileiro de Hansenologia, 07 a 09 de dez. 2010, BH-MG. Disponível em: <http://www.ils.br/revista/index.php/hi/article/viewFile/1119/1136> Acesso em: 09 de Nov. 2011.

FUNEB – **Fundação Ezequiel Dias.** Bula Talidomida, 2009.

GARBINO, J.A. **Ensaio clínico e neurofisiológico sobre a resposta do nervo ulnar, na hanseníase em reação tipo 1 e tipo 2, sob diferentes regimes de esteróides via oral.** Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria do Estado de Saúde de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências. São Paulo, 2006.

GOMES, F.G.; FRADE, M.A.C.; FOSS, N.T. **Investigação Clínica, Epidemiológica, Laboratorial e Terapêutica. Úlceras cutâneas na hanseníase:** perfil clínico-epidemiológico dos pacientes. An. Bras. Dermatol. v.85, n° 5, 433-437, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v82n5/a06v82n05.pdf> Acesso em: 26 de set. 2011.

GONÇALVES, S.D.; SAMPAIO, R.F.; ANTUNES, C.M.F. **Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase.** Rer. Saúde Pública, vol. 43, n° 2, 267-274, 2009.

JUNIOR, G.J.A.T.; SILVA, C.E.F.; MAGALHÃES, V. Aplicação dos critérios diagnósticos do lúpus eritematoso sistêmico em pacientes com hanseníase multibacilar. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol.44 (1): 85-90, jan-fev., 2011.

JUNQUEIRA, A.V.; CAIXETA, L.F. Hanseníase: revisão para o neurologista. **Revista Brasileira de Neurologia**, vol.44, n° 3, jul/ago, 2008.

LONGO, J.D.M. **Contribuição ao Conhecimento da Transmissão da Hanseníase em Campo Grande – Mato Grosso do Sul.** Tese de Doutorado, submetida ao Programa Multiinstitucional de Pós Graduação em Ciências da Saúde – Rede Centro-Oeste, Convênio Universidade de Brasília, Universidade Federal de Goiás e Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. 2006. Disponível em: http://bdtd.bce.unb.br/tesesimplificado/tde_arquivos/6/TDE-2007-05-07T111302Z-934/Publico/LONGO%20J%20Tese%20-%20final.pdf Acesso em 20 de junho de 2011.

MASSABNI, A.C. **Amaldiçoada no passado, droga vem sendo usada, com sucesso, em outras aplicações clínicas.** Química Viva – Conselho Regional de Química – IV Região. UNESP, São Paulo, 2010. Disponível em: http://www.crq4.org.br/default.php?p=texto.php&c=quimica_viva_talidomida Acesso em: 12 de agosto de 2011.

MASTROIANNI, P.C. Análise dos aspectos legais das prescrições de medicamentos. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, UNESP, 2009;30(2):45-48.

MENDONÇA, V.A. et al. **Imunologia da hanseníase.** Na. Bras. Dermatol. vol.83 n°4, Rio de Janeiro, Jul/Ago. 2008.

MEIRA et al. **Talidomida: revisão bibliográfica e atualização da bula, conforme resolução RDC n° 140/03.** Tese para obtenção de Título de Especialista em Vigilância Sanitária de Medicamentos. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/publicacoes/escola-de-governo/pdf/vigilancia1.pdf#page=81> Acesso em: 23 de ago. de 2011.

NERY, J.A.C. et al. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais: uma abordagem prática. **An. Bras. Dermatol**, vol.81, n°4: 367-375, 2006.

PETRI, V. et al. **Urgências em Dermatologia. Prática Hospitalar.** São Paulo, 2007 Nov-Dez, Ano IX, n° 54.

RIBEIRO, S.L.E. **Vasculite na Hanseníase: mimetizando doenças reumáticas.** Rer. Bras. Reumatol, v.47, n°2, 140-144, mar/abr, 2007.

SANTOS, M.F.Q.J.; LOMBARDI, C.; BELDA, W. **Talidomida: uma revisão da literatura.** Hansen Int., vol. 06, n° 2: 136-145, 2006.

SANTOS, A.K.; MONTEIRO, S.; ROZEMBERG, B. **Significados e usos de materiais educativos sobre hanseníase segundo profissionais de saúde pública do Município do Rio de Janeiro**, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, vol. 25, nº 4: 857-867, abr., 2009. Disponível em: <http://www.scielosp.org/pdf/csp/v25n4/17.pdf> Acesso em: 06 de Nov. 2011.

SILVA, S.F.; GRIEP, R.H. **Reação Hansênica em pacientes portadores de hanseníase em centros de saúde da área de planejamento 3.2. do município do Rio de Janeiro**. Hansen int.; 32(2):155-162, 2007.

SOUZA, L.W.F. **Reações hansênicas em pacientes em alta por cura pela poliquimioterapia**. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Vol.43 nº 6 Uberaba, Nov./Dec. 2010.

SOUZA, M.M.; SILVA, G.B.; HENRIQUES, M.E.R.M. **Significado de ser idoso/doente de hanseníase**. Ver. Elet. De Enfermagem, v.07, n.03, p. 327-332, 2005.

TEIXEIRA, M.A.G; SILVEIRA, V.M.; FRANÇA, E.R. Características epidemiológicas e clínicas das reações hansênicas em indivíduos paucibacilares e multibacilares, atendidos em dois centros de referência para hanseníase, na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n.03: 287-292, mai-jun, 2010.

URA, S. **Tratamento e controle das reações hansênicas**. Hansen Intr. 2007; 32(1):67-70.

VALENTE, M.S.S.; VIEIRA, J.L.F. **Talidomida usada por pacientes com eritema nodoso hansênico**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 43, nº 2: 201-204, 2010.

ZANCA, Larissa Regina Alves de. **O fim da marca do preconceito**. 2009. Disponível em: <http://www.medicinageriatrica.com.br/2009/05/03/hansenia-se-parte-3-raeco-es-hansenicas>. Acesso em 10/01/2012.

ZANATTA, L.M.G. **Encontros do criar, cantar e contar: tecendo redes construindo pontes, abrindo portas e janelas, no vasto mundo do silêncio, do medo, da dor e do sofrimento**. Trabalho de Conclusão de Curso para graduação em Psicologia. UFMS. 2006. Disponível em:

<http://aconselhamento.ideabrasil.org/wp-content/uploads/2010/11/ENCONTROS-DO-CRIAR-CANTAR-E-CONTAR.pdf> Acesso em: 25 de set. De 2011.