



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ARTHUR DE ASSIS LEITE

**AGRANULOCITOSE INDUZIDA POR DAPSONA DURANTE O TRATAMENTO
PARA HANSENÍASE EM PACIENTE PEDIÁTRICO - RELATO DE CASO**

MOSSORÓ
2020

ARTHUR DE ASSIS LEITE

**AGRANULOCITOSE INDUZIDA POR DAPSONA DURANTE O TRATAMENTO
PARA HANSENÍASE EM PACIENTE PEDIÁTRICO - RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para a obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Esp. Ana Flávia Sobral de Medeiros

Co-orientadora: Prof. Esp. Marina Targino Bezerra Alves

Mossoró
2020

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

L533a Leite, Arthur de Assis.
Agranulocitose induzida por dapsona durante o
tratamento para hanseníase em paciente pediátrico -
relato de caso / Arthur de Assis Leite. - 2020.
28 f. : il.

Orientadora: Ana Flávia Sobral de Medeiros.
Coorientadora: Marina Targino Bezerra Alves.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2020.

1. hanseníase. 2. dapsona. 3. agranulocitose.
I. Medeiros, Ana Flávia Sobral de, orient. II.
Alves, Marina Targino Bezerra, co-orient. III.
Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

ARTHUR DE ASSIS LEITE

AGRANULOCITOSE INDUZIDA POR DAPSONA DURANTE O TRATAMENTO
PARA HANSENÍASE EM PACIENTE PEDIÁTRICO - RELATO DE CASO

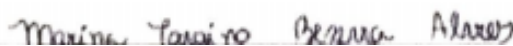
Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina do Centro de Ciências
Biológicas e da Saúde da Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como
requisito para a obtenção do título de
bacharel em Medicina.

Aprovada em: 05/02/2020

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Esp. Ana Flávia Sobral de Medeiros - UFERSA
Presidente



Prof. Esp. Marina Targino Bezerra Alves - UFERSA
Primeiro Membro



Prof. Esp. Rejane Helena Pereira Lins - UFERSA
Segundo Membro

À minha família, pelo amor incondicional e doação incomensurável. Mãe, tudo o que me proporcionou, a vida, a dedicação, me tornaram quem sou hoje e me fazem persistir atrás de meus sonhos, não importa a dificuldade e obstáculos que venha a enfrentar. Pai, seu coração generoso e prestativo, não apenas com familiares, me impactam todos os dias, tornando-o um espelho que passarei toda a minha existência tentando me equiparar.

AGRADECIMENTOS

À Profª Ana Flávia Sobral de Medeiros, por me orientar em meu trabalho de conclusão de curso e estar sempre presente durante toda minha trajetória na faculdade, apoiando e ajudando até nos momentos de maior vulnerabilidade.

À Profª Marina Targino Bezerra Alves, por co-orientar meu trabalho de conclusão de curso.

À Profª Maiara de Moraes, pelo incentivo e orientação durante minha trajetória acadêmica.

A meus pais, pelo apoio e consolo nos momentos difíceis.

Aos amigos, que proporcionaram momentos de aconchego e mitigaram parcialmente a saudade de casa.

À Universidade Federal Rural do Semi-Árido, por me proporcionar, além de uma formação de qualidade, uma formação enquanto cidadão.

“A cada dia basta o seu próprio mal.”
Mateus 6:34b

RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, que afeta principalmente a pele, nervos periféricos, superfícies mucosas do trato respiratório superior e os olhos. É considerada problema de saúde pública em vários países, inclusive o Brasil, onde apresenta grandes taxas de detecção na região nordeste. O tratamento é feito com uma associação de medicamentos (poliquimioterapia - PQT) que pode conter rifampicina, dapsona e clofazimina. A agranulocitose é uma reação adversa rara induzida pela dapsona, sendo caracterizada por uma baixa concentração ou até mesmo ausência de granulócitos, deixando o indivíduo suscetível a vários tipos de infecções e suas eventuais complicações. Relatamos o caso de um paciente pediátrico em tratamento para hanseníase tuberculóide na cidade de Mossoró, o qual apresentou a reação de agranulocitose chegando a evoluir para choque séptico.

Palavras-chave: Hanseníase. Dapsona. Agranulocitose.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
HANSENÍASE	11
Introdução	11
Epidemiologia	12
Etiologia	12
Patogênese e classificação	13
Transmissão	14
Manifestações clínicas	15
Neurológicas	15
Lesões cutâneas	15
Forma indeterminada	15
Forma tuberculóide	16
Forma virchowiana	16
Forma dimorfa	17
Estados reacionais	17
Reação tipo I	17
Reação tipo II	18
Diagnóstico	18
Tratamento	19
RELATO DE CASO	21
DISCUSSÃO	23
CONCLUSÕES	26
REFERÊNCIAS	27

INTRODUÇÃO

A região nordeste do Brasil é a que apresenta a maior prevalência e incidência de casos de Hanseníase no país, com várias cidades permanecendo como áreas endêmicas, apesar do programa de controle à doença existente no Sistema Único de Saúde - SUS (BRASIL, 2017). A relação da hanseníase com condições de baixo nível socioeconômico corrobora com essa distribuição geográfica, bem como possibilita o aparecimento de formas intensas de acometimento, devido à ausência de diagnóstico e tratamento em muitos casos sem acesso à saúde (RODRIGUES *et al*, 2011).

O tratamento da hanseníase, oferecido pelo SUS, deve ser administrado de forma plena, para que tenha eficácia na cura dos pacientes (BRASIL, 2017). No entanto, o mesmo pode ser danoso, caso ocorra reação adversa a alguma das medicações utilizadas. Estas em geral possuem nível de gravidade inversamente proporcional à sua ocorrência, logo as reações mais graves são as mais raras. Porém, em um ambiente com altas taxas de detecção, as probabilidades de aparecerem tais reações aumentam, como aconteceu no caso clínico descrito (SAPKOTA *et al*, 2008).

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

HANSENÍASE

Introdução

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*. Afeta principalmente a pele, nervos periféricos, superfícies mucosas do trato respiratório superior e os olhos, e tem relação estreita com condições econômicas desfavoráveis (FOCACCIA, 2015). É uma doença antiga, tendo descrições em escritos de civilizações ancestrais. Por milhares de anos, os portadores eram comumente banidos de suas comunidades e famílias, devido ao caráter estigmatizante da doença e da inexistência de tratamento, o qual começou a ser desenvolvido nos anos 1940. Vinte anos depois foi instituída a terapia combinada ou multiterapia, com boa eficácia contra o patógeno (WHO, 2019).

Desde 1995, a Organização Mundial da Saúde (OMS) oferece a terapia combinada de forma gratuita, inicialmente provida pela The Nippon Foundation e, a partir de 2000, em acordo com a farmacêutica Novartis. Essa iniciativa teve como objetivo eliminar a hanseníase como problema de saúde pública, o qual é definido como mais de 1 caso por 10.000 pessoas. Calcula-se que nos últimos vinte anos, mais de 16 milhões de pacientes com hanseníase foram tratados (WHO, 2019).

Epidemiologia

A prevalência global da hanseníase em 2015, aferida pela Organização Mundial da Saúde através de relatórios enviados por 136 países e territórios foi de 174608 (cento e setenta e quatro mil seiscientos e oito) casos. A região com a maior quantidade foi o sudeste asiático (117451 casos), sendo a Índia o país com o maior número, 86028, que representa 49% do total mundial. Com relação a novos casos relatados em 2015, o total foi de 210758, mais uma vez com destaque para o sudeste asiático, com 156118 novos casos, e para a Índia, que responde com 60% das incidências (127326 casos) (WHO, 2015).

No Brasil, o número total de casos registrados em 2018 foi de 30882, com uma quantidade de casos novos de 28660. A região nordeste apresentou o maior número de portadores, sendo um total de 12389 indivíduos. Já a quantidade de novos casos nesta região alcançou o número de 11725, representando uma taxa de detecção de 20,36 a cada 10.000 habitantes (SINAN, 2019).

Etiologia

O agente causador da hanseníase é o *Mycobacterium leprae*, também conhecido como bacilo de Hansen, em homenagem ao seu descobridor. É um bacilo álcool-ácido resistente, gram-positivo, cuja morfologia é de bastonete reto ou levemente encurvado, medindo cerca de 1 a 8 µm de comprimento e 0,3 µm de diâmetro (BENNETH *et al*, 2015). Na visualização microscópica podem ser identificados agrupamentos denominados globias, um tipo exclusivo entre todas as bactérias, onde um material gelatinoso dispõe os microrganismos de forma paralela, como cigarros em um maço. O microscópio eletrônico permitiu a identificação de uma parede celular composta de duas camadas, sendo a interna eletrodensa e a externa eletrotransparente, a qual é formada por dois lipídeos, o dimicocerosato de ftiocerol e o glicolípido fenólico (PGL-1), este último possuindo um grupamento trissacarídico específico do *M. leprae*. Além disso, a parede também exibe componentes comuns a outras micobactérias, como ácidos micólicos, arabinogalactam e peptidoglican. O citoplasma contém um componente que diferencia o *M. leprae* das outras bactérias patogênicas do gênero, uma enzima difeniloxidase específica, a qual tem a capacidade de oxidar o isômero D da di-hidroxifenilalanina (DOPA). No sequenciamento genômico descobriu-se que grande parte dos genes do metabolismo foram inativados ou deletados e substituídos por pseudogenes, sendo preservados genes necessários à formação da parede celular, isso limita os hospedeiros viáveis a bactéria e sua multiplicação *ex vivo*. Dessa forma, o *M. leprae* se constitui como parasita intracelular obrigatório, dependente do metabolismo do hospedeiro, o que torna sua reprodução extremamente lenta e impossibilita o seu crescimento em cultura (BENNETH *et al*, 2015; FOCACCIA, 2015).

Patogênese e classificação

Para o desenvolvimento da doença, é necessária a susceptibilidade do hospedeiro, a qual ocorre em cerca de 3 a 5% das pessoas. O restante da população apresenta resistência natural ao agente etiológico. Ao infectar o ser humano, a resposta do organismo ao *M. leprae* pode se desenvolver de algumas formas distintas. A primeira possibilidade corresponde a uma resposta imune celular do tipo Th1, com liberação de Interleucina 1 (IL-1), IL-12 e fator de necrose tumoral (TNF), relacionada a formação de granulomas com grande número de macrófagos e contenção da bactéria, podendo evoluir para a cura espontânea ou caracterizar a forma clínica Tuberculoide. A segunda possibilidade consiste numa resposta celular tipo Th2, onde há a secreção de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, a qual se relaciona à supressão macrofágica e desenvolvimento da forma clínica Virchowiana. A resposta imune pode ainda ser intermediária, ocasionando formas clínicas dimorfas que podem se aproximar de qualquer um dos polos (BENNETH *et al*, 2015; FOCACCIA, 2015).

A classificação adotada pela OMS divide os indivíduos infectados em dois grandes grupos. O grupo paucibacilar compreende aqueles com baixa carga de microrganismos, nos quais há acometimento neural e cutâneo e formas clínicas inicial indeterminada e tardia tuberculóide. O segundo grupo é designado como multibacilar, sendo o pólo oposto do primeiro. Aqui a quantidade de bacilos é grande, em vários tecidos, excetuando-se o sistema nervoso central (SNC). Evoluem para as formas dimorfa e virchowiana (FOCACCIA, 2015).

O *M. leprae* apresenta tropismo pelo sistema nervoso periférico, onde invade e se multiplica no interior da célula de Schwann. Esse local proporciona ao microrganismo proteção dos mecanismos imunes, por essa célula não ter boa capacidade fagocítica, e da ação de substâncias como medicamentos, devido à barreira sanguínea do nervo. A invasão dessa célula é possibilitada pela afinidade existente entre a alanina α -2, uma proteína presente na membrana basal da célula de Schwann, e o glicolípido fenólico (PGL-1), que funcionam como receptor e ligante, facilitando a aderência da bactéria. O PGL-1 também atua impedindo os danos derivados da ação de macrófagos (FOCACCIA, 2015).

Uma vez dentro da célula neural, o *M. leprae* é capaz de causar dano neural através de desmielinização e consequente apoptose da célula hospedeira, mediada por resposta imune inflamatória ou mesmo na ausência desta, culminando inicialmente em perda sensitiva e depois lesões motoras, que têm como consequência deformidades e incapacidades físicas típicas da doença de Hansen. A depender da susceptibilidade de cada indivíduo, o bacilo pode também se multiplicar

em outros tipos de células, exceto no SNC, ocasionando manifestações diversas (BENNETH *et al*, 2015).

Transmissão

Em pacientes com alta carga bacilar, chamados bacilíferos, os bacilos podem ser eliminados principalmente pelas vias aéreas superiores e áreas de tegumento acometidas, locais que também se constituem como porta de entrada para a infecção. É possível também a eliminação através do leite materno, suor, secreções vaginais e esperma, urina e fezes. A principal forma de contágio é a exposição prolongada, na forma de convívio, com indivíduos bacilíferos sem tratamento, sendo a chance de infecção diretamente proporcional ao grau de intimidade do contato (BENNETH *et al*, 2015; FOCACCIA, 2015).

O patógeno possui alta infectividade, porém baixa virulência, de modo que a maioria dos indivíduos que entram em contato conseguem resistir e não desenvolvem doença. Essa resistência pode ser observada através do teste de Mitsuda, o qual corresponde à injeção intradérmica de uma suspensão contendo bacilos mortos. O resultado é observado após quatro semanas, com os indivíduos resistentes desenvolvendo um nódulo eritematoso no local da injeção, que indica positividade do teste. a qual está presente em cerca de 80% da população adulta (FOCACCIA, 2015; MILEP2, 2000).

Manifestações clínicas

Neurológicas

Ocorrem em todos os indivíduos que não evoluíram para cura espontânea. Há dano pleno das funções do nervo acometido, causando alterações sensitivas, motoras e autonômicas. Inicialmente ocorre perda de sensibilidade térmica, seguida da dolorosa e tátil, depois acontecem a irregularidade motora, traduzida por deformidades como extremidades caídas ou em garra, e a disfunção autonômica, com distúrbios vasculares e da sudorese. As complicações dessas alterações compreendem principalmente a dificuldade de movimentos nas deformidades e a incapacidade de defesa a agressões devido ao dano sensitivo (FOCACCIA, 2015).

Lesões cutâneas

Forma indeterminada

Constitui a primeira manifestação da doença, a qual se dá com a presença de máculas ou áreas de circunscrição onde há alterações de sensibilidade, sudorese e vasomotoras. Tais lesões podem ser hipocrômicas ou eritemato-hipocrômicas, sendo o eritema marginal ou difuso. Alopecia parcial ou total pode aparecer nas áreas de lesão e a baciloscopia é negativa. Também não há espessamento de nervos. O prognóstico comumente tem relação com a forma de apresentação das lesões. Pacientes que tiveram resistência imunocelular aos bacilos em geral são os que apresentam baixo número de lesões com severas alterações sensitivas. Nestes, a tendência é uma evolução para cura espontânea ou forma tuberculóide. Por outro lado, lesões mais numerosas e com danos sensitivos mais discretos tendem a evoluir para formas dimorfa ou virchowiana, o que ocorre em indivíduos cuja imunidade celular é insuficiente (FOCACCIA, 2015; WALKER *et al*, 2007).

Forma tuberculóide

Apresenta máculas cuja coloração varia de hipocrômica, eritematosa ou acastanhada, com formas circulares, anulares, circinadas ou geográficas, podendo formar placas bem delimitadas. As lesões estão presentes em pequeno número, distribuindo-se assimetricamente e localizando-se em qualquer lugar da pele. Em alguns casos há o desenvolvimento de uma única lesão. As alterações sensitivas, vasomotoras e da sudorese são severas e pode estar presente alopecia total ou parcial. Espessamento de pequenos nervos também se inclui como manifestação dessa forma, além de negatividade da baciloscopia (BENNETH *et al*, 2015).

Pacientes pediátricos na faixa etária dos 2 a 4 anos podem desenvolver uma forma conhecida como hanseníase tuberculóide da infância. Nesses casos, os contactantes possuem a forma virchowiana e as lesões constituem-se como pápulas ou pequenos nódulos castanhos ou eritemato acastanhadas, também únicos ou de baixo número, cuja localização mais comum é em face ou membros. Alterações neurológicas, no entanto, não ocorrem clinicamente. Também apresentam baciloscopia negativa (FOCACCIA, 2015).

Forma virchowiana

As lesões apresentam um espectro de formas distintas, desde máculas hipocrômicas, eritematosas, eritemato pigmentadas ou cúpricas, vinhosas e espessadas, no início, até lesões sólidas, mais tardiamente, como pápulas, nódulos e placas (WALKER *et al*, 2007). Em geral são poupadas regiões perineais, inguinais, axilares e coluna vertebral. Podem acompanhar-se também de alopecia de cílios e supercílios, antebraços, coxas e pernas, além de espessamento de orelhas por nódulos. Ainda, pode evoluir para uma apresentação onde a face contém grande número de lesões, com conservação dos cabelos, a qual é designada como “fácies leonina” (FOCACCIA, 2015).

Há sempre positividade na baciloscopia, observando-se globias e numerosos bacilos isolados. Outras locais de comprometimento de tecido epitelial incluem a mucosa nasal, com perfuração septal e/ou deformidade, os olhos, com espessamento da córnea, mucosa oral, com pápulas e nódulos, que também podem aparecer em genitais (WALKER *et al*, 2007). Além disso, pacientes com a forma virchowiana também podem apresentar linfadenopatia, hepato e esplenomegalias, diminuição de densidade óssea, amiotrofia de músculos interósseos no antebraço e quadros de anemia por acometimento da medula óssea (BENNETH *et al*, 2015).

Forma dimorfa

Nesse tipo de apresentação da doença, as características podem ser diversas, tendendo para o espectro tuberculóide ou virchowiano, com lesões maculares imprecisas até papulares ou nodulares. Trata-se de uma condição onde a quantidade de bacilos é intermediária, devido ao indivíduo possuir algum grau de resistência imunocelular, mas não o suficiente para direcionar a infecção para o pólo tuberculóide (BENNETH *et al*, 2015).

Existem padrões de lesões que são característicos de determinadas formas, como placas foveolares em “queijo suíço”, ou as lesões em “alvo”, ambas presentes na variedade dimorfa-dimorfa (DD). Nota-se também que nesses casos a baciloscopia pode ser positiva ou negativa, e o histopatológico torna-se mais preciso para definir a forma da patologia (FOCACCIA, 2015).

Estados reacionais

Caracterizam-se como quadros inflamatórios agudos ou subagudos que intercalam o curso crônico da doença. Podem ocorrer durante ou após a terapia

medicamentosa, ou mesmo em pacientes virgens de tratamento. Não se desenvolvem em pacientes na forma tuberculóide polar (FOCACCIA, 2015).

Reação tipo I

Aparece nos indivíduos com formas interpolares, ou seja, tuberculóide subpolar, dimorfa-tuberculóide, dimorfa-dimorfa, dimorfa-virchowiana e virchowiana subpolar. Caracteriza-se por uma reação de hipersensibilidade a antígenos liberados pela destruição bacilar feita pela terapia medicamentosa ou pelas defesas do indivíduo. Pode ser de melhora ou de piora (BRASIL, 2017; FOCACCIA, 2015).

Na reação de piora ou degradação, há uma exacerbação das lesões prévias que podem vir a ulcerar-se, ou aparecimento de novas em outros locais. As lesões são eritemato edematosas, hipertérmicas e dolorosas, diferenciando-se entre máculas, pápulas, nódulos e placas, todas as quais costumam ter predileção por face, palma das mãos e planta dos pés (NERY *et al*, 2006). Acentua-se também o acometimento neurológico, com espessamento neural e alterações de sensibilidade. Ocorre em pacientes não tratados ou com terapia irregular (FOCACCIA, 2015).

A reação de melhora aparece mais comumente em indivíduos no 3º mês de tratamento, mas também pode ocorrer antes ou depois deste. As alterações cutâneas são semelhantes à reação de degradação, exceto o fato das lesões serem mais precisamente delimitadas. Nos nervos, no entanto, o acometimento é mais severo, reflexo de uma maior organização dos granulomas tuberculóides, causando uma intensa reação destrutiva que leva a paralisias neuromusculares e até mesmo necrose caseosa do nervo que pode fistulizar através da pele (BRASIL, 2017; FOCACCIA, 2015).

Reação tipo II

Ocorre nas formas virchowiana polar, virchowiana subpolar e dimorfa-virchowiana, sendo mediada por imunocomplexos. Geralmente aparece durante o tratamento, a partir do 6º mês, ou mais raramente antes ou após a terapia. É conhecida como eritema nodoso hansênico (ENH). A fisiopatologia consiste na exposição de antígenos devido a destruição de bacilos, o que estimula a produção de anticorpos e formação de imunocomplexos, os quais fixam complemento promovendo a migração de neutrófilos. Há então destruição tecidual por meio de enzimas neutrofílicas, podendo chegar até uma parede vascular, causando vasculites (CUEVAS *et al*, 2007).

As manifestações cutâneas compreendem nódulos ou placas eritemato edematosos, com localização mais comum em membros inferiores, podendo aparecer em face, tórax e região cervical. As lesões podem ter caráter necrótico-ulcerativo, o que associa-se a pior prognóstico, algumas vezes evoluindo a óbito quando acompanham-se de envolvimento visceral de semelhante intensidade. Pode acometer outros órgãos, causando artralguas e artrites, neurite severa, linfadenite, rinite e epistaxe, orquite e orquiepididimite, iridociclite e edema em face e extremidades. Os pacientes também apresentam, mal estar e febre de até 40°C (BRASIL, 2017; FOCACCIA, 2015).

Diagnóstico

Baseia-se na história clínica, na epidemiologia e no exame físico. Na história deve-se atentar para a evolução das lesões e outras manifestações descritas. O exame físico contempla além da visualização de lesões, a palpação de nervos, a pesquisa de alterações da sudorese e a realização de testes de sensibilidade. Pode-se ainda, em alguns casos, lançar mão de alguns exames complementares para complementar a hipótese diagnóstica (BRASIL, 2017).

Um deles, prova da histamina permite uma avaliação da integridade e funcionalidade do sistema nervoso autônomo, através da resposta reflexa a essa substância. Consiste na aplicação de difosfato de histamina 1,5% em áreas de lesão, acompanhando-se a reação cutânea desencadeada. Em caso de ausência de dano neurológico no local, há o aparecimento do Sinal de punctura, eritema e pápula, o que constitui a tríplice reação de Lewis. Se a reação não acontecer, trata-se de um caso com alta probabilidade de hanseníase. Também é possível testar-se a resposta à histamina endógena, através do traçado de uma linha na pele do indivíduo, com objeto rombo, aguardando-se o aparecimento das mesmas reações, sendo dessa vez o eritema de forma linear, homogêneo e com largura de 0,5 a 1cm (BRASIL, 2017).

A baciloscopia de raspado intradérmico constitui outro exame complementar. Nele, faz-se uma coleta de material em regiões de extremidades frias do indivíduo, as quais devem ser os lóbulos auriculares direito e esquerdo (LD e LE), e os cotovelos direito e esquerdo (CD e CE), se o paciente não apresentar nenhuma lesão dermatológica visível ou área de alteração de sensibilidade. Se presente alguma destas, deve substituir o cotovelo esquerdo, totalizando sempre quatro amostras a serem analisadas. O material é transformado em lâminas, as quais são então coradas pelo método de Ziehl-Neelsen, e observadas ao microscópio para a

pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes. Este exame somente será positivo em pacientes multibacilares, não sendo definidor do diagnóstico nos casos de hanseníase indeterminada ou tuberculóide (BRASIL, 2017; BRASIL, 2010).

Ainda, em casos duvidosos, pode-se recorrer ao exame anatomopatológico da pele em local de lesão, o qual pode revelar granuloma epitelióide, na hanseníase tuberculóide, infiltrado histiocitário, na forma virchowiana ou, se tratando da forma dimorfa, um estado intermediário que pode tender para ambos os tipos de alteração. Para a hanseníase indeterminada, o achado mais comum é um infiltrado inflamatório inespecífico, insuficiente para confirmar o diagnóstico a doença (MOSCHELLA, 2004; BRASIL, 2017).

Tratamento

Consiste num esquema medicamentoso que pode conter até 3 drogas, denominado poliquimioterapia (PQT), e que deve ser instituído o mais breve possível a partir da definição do diagnóstico, sendo disponível gratuitamente no Sistema Único de Saúde. A duração do tratamento e a posologia dos fármacos é definida pela carga bacilar de cada paciente. Paucibacilares devem receber terapia por no mínimo seis meses, com as substâncias Rifampicina e Dapsona, sendo a primeira administrada de forma supervisionada, na unidade de saúde, numa dose mensal de 600mg, e a segunda administrada em domicílio, em dose diária de 100mg. Para os indivíduos multibacilares, o esquema conta ainda com o fármaco Clofazimina. Neste caso, a dose supervisionada é composta por rifampicina 500mg, dapsona 100mg e clofazimina 300mg, também com regularidade mensal na unidade de saúde. Diariamente, esses pacientes devem fazer administração de dapsona 100mg e clofazimina 50mg. O esquema de PQT para multibacilares tem duração mínima de doze meses (BRASIL, 2017).

Durante o tratamento, deve-se atentar para reações aos medicamentos que podem ocorrer, como reações alérgicas principalmente à dapsona, que demandam imediata interrupção dessa substância. A clofazimina pode causar aumento da pigmentação e ressecamento da pele, bem como constipação, mas é uma droga segura e esses efeitos podem ser controlados com medidas locais, como hidratantes e laxantes. No caso da rifampicina, podem ocorrer reações alérgicas do tipo urticária, as quais podem ser tratadas com anti-histamínicos ou corticóides, no entanto são mais raras, uma vez que esse fármaco tem uso apenas mensal (BRASIL, 2017; SAPKOTA et al, 2008).

Os maiores riscos se encontram no esquema da dapsona, que requer maior cuidado e atenção no uso, e condutas distintas de acordo com o tipo de alteração que pode ocorrer. A reação alérgica que demanda interrupção da administração da droga pode manifestar-se com avermelhamento da pele, prurido e descamação. Caso algo assim se apresente, a conduta que se segue à interrupção é o envio do paciente para um centro de referência que avalie a continuidade do tratamento, o qual na maioria dos casos se resolve com a substituição da dapsona pela clofazimina. Podem haver, também, reações de intolerância à dapsona, como hemólise, metemoglobinemia e agranulocitose, os quais tornam obrigatória uma investigação ampla com hemograma, função renal e transaminases. Os pacientes nesses casos apresentam-se, respectivamente, com mucosas hipocoradas, cianose de extremidades, e febre com odinofagia. Destas, a mais grave e, portanto, com maiores taxas de mortalidade, é a agranulocitose, a qual deve ser manejada em caráter de urgência em um centro de referência (BRASIL, 2017).

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 10 anos de idade, morador da cidade de Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil. Chegou no ambulatório de hanseníase da região encaminhado pela enfermeira de sua Unidade Básica de Saúde, devido a um quadro de dois anos com uma mancha hipocrômica em região anterior do antebraço direito. Na avaliação clínica, tinha dor em ulnar direito comprovada pela avaliação neurológica simplificada. O diagnóstico de hanseníase tuberculóide foi fechado através de exame anatomopatológico, sendo então iniciado tratamento para paucibacilares. Após três meses, em uma consulta de acompanhamento no ambulatório, a genitora não levou os exames solicitados em consulta anterior e, cerca de uma semana depois, o paciente iniciou quadro de diarreia intensa, com alteração de sinais vitais. Foi então levado a uma Unidade de Pronto Atendimento (UPA), onde foi hidratado com SF 0,9% 1000mL e conduzido ao hospital regional. Lá, durante a avaliação inicial foi identificado quadro de choque circulatório, sendo intubado e transferido para uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

O hemograma inicial realizado na UPA apresentou 1000 leucócitos/mm³, com contagem diferencial impossibilitada pelo baixo valor total. Quando chegou à UTI, a contagem de leucócitos estava em 230/mm³. Para a condução do choque, recebeu droga vasoativa e foi mantido em ventilação mecânica com parâmetros mínimos. Foi determinada a suspensão do tratamento da hanseníase e iniciou-se fator estimulador de colônias de granulócitos (Granulokine) e antibioticoterapia com cefepime e vancomicina. Evoluiu com hiperleucocitose, que chegou a 47640/mm³ no 14º dia de internação, o que levou a suspeição de mielodisplasia, descartada por mielograma. As contagens foram reduzindo-se gradualmente ao longo dos dias à medida que as ações de suporte foram efetuadas.

Fez lesão renal aguda consequente ao choque, com dosagem de creatinina igual a 1,35mg/dL, ocasião na qual optou-se pela troca da vancomicina por teicoplanina, tendo tratamento expectante e melhorando sem necessidade de diálise, porém teve uma piora da pressão arterial, que se manteve elevada.

Uma primeira tentativa de extubação foi interrompida quando o paciente fez um pneumotórax hipertensivo bilateral, entrando em parada por cerca de dez minutos. Após condução da emergência, uma nova tentativa de extubação foi feita 48 horas depois, mais uma vez com falha. Nesse momento, ao fazer-se a reintubação, houve hemorragia pulmonar importante, que perdurou por cerca de sete dias, sendo agora a única alteração, pois o choque havia sido manejado e as drogas vasoativas estavam suspensas.

Imagem pulmonar não sugeria pneumonia, mas nesse período evoluiu com linfonodomegalia cervical, de grande monta e dolorosa à palpação. Foi submetido a cirurgia para biopsiar o linfonodo, onde macroscopicamente identificou-se aspecto semelhante a achados de tuberculóide ganglionar, sendo então indicado tratamento empírico para a mesma pelo infectologista. O resultado da biópsia apontou apenas alteração reacional, contudo, como ainda perdurava o sangramento pulmonar, optou-se pela continuidade do tratamento até a chegada do resultado do teste molecular, o qual veio negativo, e suspendeu-se a terapia.

O paciente apresentou também uma síndrome de abstinência quando extubado logo após a cirurgia, devido ao tempo prolongado de sedação. Nessa altura, fez uma encefalopatia hipertensiva e convulsionou, sendo indicada uma ressonância magnética de crânio que confirmou o diagnóstico de síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES). A pressão arterial foi controlada com hidralazina e posteriormente anlodipino, e extubou-se dois dias depois.

Uma outra alteração identificada foi polineuropatia do doente crítico, com emagrecimento importante. No entanto, essa alteração foi revertendo-se gradualmente. Teve alta cerca de dois meses depois da admissão, com a prescrição dos anti hipertensivos hidralazina, captopril, anlodipino e do anticonvulsivante fenobarbital, a serem retirados posteriormente. Foi encaminhado novamente para o ambulatório de hanseníase para avaliação da continuidade do tratamento.

DISCUSSÃO

A dapsona, também chamada DDS, diamino-difenilsulfona ou 4'-diamino-difenilsulfona, é um análogo estrutural do ácido para-aminobenzóico (PABA), atuando como inibidor competitivo na via do folato, essencial para a síntese de desoxinucleotídeos. O local da inibição permite à dapsona um amplo espectro com efeitos antibacterianos, antiprotozoários e antifúngicos. Apresenta ainda atividade anti-inflamatória inibindo atividade e migração de neutrófilos, o que possibilita seu uso em algumas doenças reumatológicas e dermatológicas. Administrada por via oral possui absorção completa, com meia-vida de eliminação de 20-30h, a qual ocorre até 80% pela urina e a outra parte via intestinal, onde há reabsorção de metabólitos ativos prolongando a retenção desse fármaco. Há também deposição em órgãos como pele, músculos, fígado e rins, além de penetração nos eritrócitos. Esta última ocasiona lesão oxidativa e hemólise em doses de 200-300 mg por dia em quase todos os indivíduos e em doses menores em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). As reações adversas incluem anemia hemolítica, metemoglobinemia, gastrite, cefaléia, hepatotoxicidade, neuropatia periférica, síndrome nefrótica e síndrome da dapsona, a qual pode se manifestar como necrose epidérmica tóxica (NET) e agranulocitose (BRUNTON *et al*, 2012).

A agranulocitose, um efeito adverso raro, ocorre como uma reação idiossincrásica, onde a droga deprime a formação de granulócitos na medula. Essa depressão ocorre através da formação de autoanticorpos contra células progenitoras, tendo a dapsona como agente sensibilizador do sistema imune. No tratamento da hanseníase, a chance de ocorrer agranulocitose é cerca de 22-33 vezes maior em virtude do estado imunológico reduzido e da alta dosagem da droga empregada, e quando ocorre, aumenta significativamente o risco e vulnerabilidade a mais infecções (FERNANDES *et al*, 2017).

Fica mais nítida a exotividade desse tipo de reação adversa ao fazer-se uma busca de casos relatados. Em pesquisa nas bases de dados Medline e Lilacs, usando os descritores *agranulocytosis*, *dapsone* e *leprosy*, e filtrando apenas os resultados nos quais a reação adversa ocorre no contexto de tratamento de hanseníase, foram encontrados 12 trabalhos, sendo 8 de acesso gratuito. A localização dos casos variou entre países do continente asiático (Índia, Sri Lanka), com 4 casos, e Brasil, com 3 casos nos estados da Bahia, Minas Gerais e Paraíba.

Em um estudo retrospectivo, Guragain *et al* (2017) analisaram 2205 pacientes que fizeram tratamento para hanseníase entre 2010 e 2013 no Nepal. Em 18 pacientes, 0,82% do total, foi identificado algum tipo de reação adversa, e em

apenas 1 paciente (0,045% do total), a agranulocitose foi a reação ocorrida. Os efeitos adversos, como um todo, iniciaram-se a partir da terceira semana de tratamento e foram conduzidos com a retirada da medicação, além de medidas de suporte. Nesse estudo, a prevalência da agranulocitose mostrou-se inferior às taxas de 0,2 a 0,4% descritas na literatura (OGNIBENE, 1970), algo que pode ser atribuído à diminuição da prevalência da própria doença.

Quando ocorre, a agranulocitose tem uma frequência maior no sexo feminino, em idosos e de ascendência não caucasiana. Há uma redução ou até mesmo ausência de neutrófilos, e a contagem total de leucócitos é em geral inferior a $2000/\text{mm}^3$. A apresentação sintomática mais prevalente nesses casos inclui febre, celulite ou pioderma, odinofagia e erupção morbiliforme. Pacientes que manifestarem febre acompanhada de faringite necessitam atenção redobrada, pois esse achado está relacionado a altas taxas de mortalidade (CARNEIRO *et al*, 2011).

A letalidade relaciona-se fortemente com a detecção tardia dessa condição, principalmente devido à baixa suspeição em virtude da raridade de ocorrência da reação. Essa conclusão levou MISHRA *et al* (2006) a defenderem a realização da contagem de leucócitos e dosagem de hemoglobina semanalmente durante o primeiro mês de tratamento da hanseníase, e a cada duas semanas pelos próximos dois meses, com aferições ocasionais a partir de então. Entretanto essa não é a recomendação do Ministério da Saúde, que determina ações como suspensão da terapia e investigação laboratorial somente quando as reações manifestam-se clinicamente, o que justifica-se pela ocorrência extremamente rara da agranulocitose (BRASIL, 2017).

Em pacientes em que a neutropenia é severa, frequentemente o foco da infecção não é encontrado, e os sinais e sintomas tornam-se imprevisíveis. Cerca de cinquenta por cento desses pacientes têm infecção oculta bem estabelecida e, naqueles com contagem de neutrófilos menor de $100/\text{mm}^3$, pelo menos vinte por cento apresentam bacteremia (SILVA *et al*, 2009). O caso aqui relatado relaciona-se um pouco com essa descrição, sendo o foco primário da infecção suspeitado pelos sintomas gastrointestinais iniciais, o qual não foi confirmado, uma vez que o paciente não apresentou mais essas alterações durante a evolução. Porém, foi acometido por choque séptico em um curto intervalo de tempo, o que evidencia a bacteremia.

O tratamento envolve a suspensão imediata da droga e o manejo das complicações da baixa imunidade. São utilizados antibióticos de amplo espectro e terapia de suporte, como no choque, onde vasopressores são necessários. Além disso, em alguns casos, pode-se lançar mão de Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos (G-CSF) (MISHRA *et al*, 2006).

Até o ano 2009, não havia relatos de agranulocitose por dapsona em pacientes com idade inferior a 15 anos (CARNEIRO *et al*, 2011). Mais recentemente, foram relatados alguns poucos casos desse efeito em população pediátrica, sendo apenas 1 deles relacionado a tratamento de hanseníase (FERNANDO *et al*, 2019).

CONCLUSÕES

Apesar dos esforços das Organizações de Saúde, a hanseníase ainda permanece como um problema de saúde pública em alguns países, como o Brasil. A alta incidência da doença nas regiões endêmicas contribui para uma maior probabilidade de ocorrerem reações adversas ao tratamento, mesmo reações mais raras como a agranulocitose. É essencial que os clínicos tenham ciência da existência de tal reação mantendo alta suspeição quando manifestações clínicas se apresentarem a eles, pois a identificação e tratamento precoces são imperativos na reversão do quadro para evitar complicações mais graves e letalidade.

REFERÊNCIAS

- BENNETH, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 18 ed. Elsevier. Philadelphia, PA: 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. 68 p.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2012.
- CARNEIRO, J. A.; POSWAR, F. O.; RAMOS, M. I. A.; NASSAU, D. C.; VELOSO, G. D. C. Agranulocitose induzida por dapsona em paciente com hanseníase. Relato de caso. **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, 2011 mai-jun;9(3):242-4.
- CUEVAS, J.; RODRÍGUEZ-PERALTO, J. L.; CARRILLO, R.; CONTRERAS, F. Erythema nodosum leprosum: reactional leprosy. **Semin Cutan Med Surg**. 2007;26(2):126-30.
- FERNANDES, T. R. M. O.; JESUS, Bruno N.; BARRETO, Tathiane T.; PEREIRA, Anderson A. Dapsone-induced agranulocytosis in patients with Hansen's disease. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 2017;92(6): 894-7.
- FERNANDO, M.; KANKANANARACHCHI, I.; NAVABALASOORIYAR, P.; HERATH, B. PUNCHIHEWA, P. A Case of Dapsone-Induced Severe Agranulocytosis Causing Life-Threatening Skin Sepsis in a Sri Lankan Child with Borderline Leprosy: A Success Story!. **Case Reports in Medicine**. Volume 2019, Article ID 2314379, 3 pages.
- FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 5 ed. Atheneu. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, 2015.

GURAGAIN, S.; UPADHAYAY, N.; BHATTARAI, B. M. Adverse reactions in leprosy patients who underwent dapsone multidrug therapy: a retrospective study. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**. 29 June 2017.

LEPROSY. World Health Organization - WHO, 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>>. Acesso em: 11 de out. de 2019.

MILEP2 Study Group. Approaches to studying the transmission of *Mycobacterium leprae*. **Lepr Rev**. 2000;71 Suppl:S26-9.

MISHRA, M.; CHHETIA, R. Dapsone-induced agranulocytosis in a patient of leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006; 72:456-457.

MOSCHELLA, S. L. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. **J Am Acad Dermatol**. 2004;51(3):417-26.

NERY, J. A. C.; SALES, A. M.; ILLARRAMENDI, X.; *et al.* Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais: Uma abordagem prática. **An Bras Dermatol**. 2006;81(4):367-75.

OGNIBENE, A. J. Agranulocytosis due to dapsone. **Annals of Internal Medicine**, vol. 72, no. 4, pp. 521–524, 1970.

RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. NJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **Lancet Infect Dis**. 2011;11(6):464-70.

SAPKOTA B. R.; SHRESTHA, K.; PANDEY, B.; WALKER, S. L. A retrospective study of the effect of modified multi-drug therapy in Nepali leprosy patients following the development of adverse effects due to dapsone. **Lepr Rev**. 2008;79(4):425–428.

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação. 2019. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/hanseniasse/cnv/hanswuf.def>>. Acesso em: 17 de dez. de 2019.

WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. Leprosy. **Clin Dermatol**. 2007;25(2):165-72.

WHO. World Health Organization. Global Leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. *Weekly epidemiological record*. No 35, 2016, 91, 405-420.