

## ARTIGO ORIGINAL

**PRINCIPAIS ALTERAÇÕES CLÍNICAS RESPONSÁVEIS PELA SUBSTITUIÇÃO DA POLIQUIMIOTERAPIA PARA HANSENÍASE: UM LEVANTAMENTO DE 11 ANOS EM UMA MICRORREGIÃO NO SUL DE TOCANTINS****MAIN CLINICAL CHANGES RESPONSIBLE FOR THE SUBSTITUTION OF POLYCHEMOTHERAPY FOR LEPROSY: AN 11-YEAR SURVEY IN A MICRO-REGION OF SOUTHERN TOCANTINS**

ACESSO LIVRE

**Citação:** Castro Júnior DF, Soares LP, Pinto KRM, Candido ISCA, Von Glehn CAT, Santos GJVG, Rocha MPOA (2019) Principais alterações clínicas responsáveis pela substituição da poliquimioterapia para hanseníase: um levantamento de 11 anos em uma microrregião no Sul de Tocantins. Revista de Patologia do Tocantins, 6(1): 5-11.

**Instituição:** <sup>1</sup>Acadêmico de Medicina do Centro Universitário UnirG, Gurupi, Tocantins, Brasil. <sup>2</sup>Acadêmica de Medicina do Centro Universitário UnirG, Gurupi, Tocantins, Brasil. <sup>3</sup>Médico pelo Centro Universitário UnirG, Gurupi, Tocantins, Brasil. <sup>4</sup>Médica pelo Centro Universitário UnirG, Gurupi, Tocantins, Brasil. <sup>5</sup>Dermatologista, preceptora do departamento de Dermatologia do Centro Universitário UnirG – Gurupi, Tocantins, Brasil. <sup>6</sup>Médico preceptor do departamento de Clínica Médica do Centro Universitário UnirG – Gurupi, Tocantins, Brasil. <sup>7</sup>Fisioterapeuta. Coordenadora do Programa de combate à Hanseníase – Gurupi (TO), Brasil.

**Autor correspondente:** Danival Ferreira de Castro Júnior; danivaljr@yahoo.com.br

**Editor:** Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 06 de maio de 2019.

**Direitos Autorais:** © 2019 Castro Júnior et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

Danival Ferreira de Castro Júnior<sup>1</sup>, Lorena Passos Soares<sup>2</sup>, Kenny Rogers Marcondes Pinto<sup>3</sup>, Izabela Cristina Silva de Almeida Candido<sup>4</sup>, Carla Angélica Turine Von Glehn<sup>5</sup>, Gustavo José Von Glehn dos Santos<sup>6</sup>, Mônica Paula de Oliveira Alves Rocha<sup>7</sup>.

**RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar as principais alterações clínicas responsáveis pela troca do esquema padrão anti-hansênico e traçar o perfil epidemiológico destes pacientes, em caráter regional.

**Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo utilizando prontuários dos pacientes com hanseníase de Janeiro de 2006 a Dezembro de 2016, na unidade de saúde Policlínica Luiz Santos Filho, Gurupi-Tocantins, com enfoque para os casos em uso de esquema alternativo.

**Resultados:** Registrou-se 1.240 casos de hanseníase no município, destes, 86 (6,93%) foram intolerantes à poliquimioterapia inicial. A Dapsona foi a droga mais substituída, 88,37% dos casos. A síndrome anêmica foi a principal alteração encontrada (56,97%). Não houve correlação significativa entre o número de notificações e substituições ( $\rho = -0,229$ ) ( $\alpha=0,05$ ).

**Conclusões:** Apesar da baixa taxa de substituições, é fundamental a capacitação das equipes de saúde no reconhecimento da intolerância medicamentosa no tratamento da hanseníase, fortalecendo adesão terapêutica e o combate a hanseníase enquanto problema de saúde pública.

**Palavras-chave:** Hanseníase; Toxicidade de drogas; Quimioterapia combinada; Sintomas clínicos.

**ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the main clinical changes responsible for the substitution of the standard anti-leprosy treatment and identify the epidemiological profile of patients with leprosy on a regional basis.

**Methods:** A cross-sectional retrospective study was conducted using records of patients with leprosy from January 2006 to December 2016 at the Luiz Santos Filho Polyclinic health unit, Gurupi-Tocantins, focusing on cases using an alternative treatment.

**Results:** A total of 1,240 patients with leprosy were registered in the city, of which 86 (6.93%) were intolerant to initial polychemotherapy. Dapsone was the most commonly substituted drug in 88.37% of the cases. Anemic syndrome was the main change identified (56.97%). There was no significant correlation between the number of notifications and substitutions ( $\rho=-0.229$ ) ( $\alpha=.05$ ).

**Conclusion:** Despite the low substitution rates found, it is essential to train healthcare teams to recognize drug intolerance in the treatment of leprosy, improving therapeutic adherence and treating leprosy as a public health problem.

**Keywords:** Leprosy; Drug toxicity; Drug combinations; Clinical symptoms.

## INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma infecção causada pelo *Mycobacterium leprae*, afetando pele e nervos periféricos resultando em deformidades incapacitantes.<sup>1</sup> É uma doença cercada de fatores socioeconômicos precários, ainda estigmatizada, carente da atenção integral dos gestores de saúde no Brasil. Seu tratamento é gratuito, sendo totalmente curável com antibioticoterapia adequada.<sup>2</sup>

A redução nas taxas de prevalência global da hanseníase ocorreu, principalmente devido à iniciativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) em eliminar este problema de saúde pública, através da prevenção secundária, com múltiplos fármacos: Rifampicina (RFM), Clofazimina (CFZ) e Dapsona (DDS), sem custos.<sup>3</sup> Essa combinação de drogas, potencializa a ação antibacteriana e previne resistência.<sup>4</sup> Tal terapêutica é extremamente eficaz garantindo que uma vez iniciada, a transmissão da doença será interrompida.<sup>5</sup>

No Brasil a hanseníase é um preocupante caso de saúde pública, sendo endêmica em alguns Estados da Região Norte, como o Tocantins (TO). Segundo o último Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (MS)<sup>6</sup>, lançado em 2013, o município de Gurupi, situado na região Sul do Estado de TO, está inserido em uma área hiperendêmica.

A hanseníase é classificada operacionalmente em Paucibacilar (PB) ou Multibacilar (MB) de acordo com o número lesões dermatológicas, de troncos nervosos acometidos e quando disponível pela baciloscopia, este último quando negativo não exclui a doença ou mesmo a considera PB.<sup>2,5</sup> Essas duas polaridades da doença são subdivididas em formas clínicas conforme a classificação de Madrid de 1953 em indeterminada, tuberculóide, dimórfica e virchowiana de acordo com suas características clínicas típicas.<sup>7</sup>

O tratamento em adultos utiliza 2 esquemas variando de acordo com a classificação operacional. Se PB utiliza-se dose mensal supervisionada de 600 mg de RFM e 100 mg de DDS com doses diárias de DDS 100 mg/dia autoadministrada (6 doses em até 9 meses de tratamento). Em casos de intolerância à DDS esta deverá ser substituída pela CFZ 50 mg/dia autoadministrada, além de 300 mg em dose supervisionada.<sup>2</sup>

Para os MB é instituída uma dose mensal supervisionada 600 mg de RFM, 100 mg de DDS e 300 mg de CFZ com doses diárias autoadministradas de DDS 100 mg/dia e CFZ 50 mg/dia (12 doses em até 18 meses de tratamento). Se ocorrer intolerância a DDS deve ser substituída pela OFX 400 mg ou pela MNC 100 mg, em doses diárias e supervisionadas.<sup>2</sup>

O esquema ROM, composto por RFM, OFX e MNC, pode ser utilizado em PB apresentando lesão única, sem acometimento de troncos nervosos.<sup>5</sup> De acordo com a portaria 3.125 do MS, em 2010, o esquema ROM também pode ser administrado, principalmente nos MB, em situações atípicas como pacientes psiquiátricos, usuários de drogas lícitas e ilícitas, com administração mensal.<sup>8</sup>

Estudos apontam a DDS como principal fármaco relacionado à intolerância medicamentosa no tratamento da hanseníase.<sup>9</sup> Seus efeitos colaterais englobam: gastrite, cefaleia, dermatite esfoliativa, hepatite medicamentosa, síndrome sulfona, metaemoglobinemia e anemia hemolítica relacionada a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).<sup>3</sup>

A CFZ é um antibiótico com propriedades anti-inflamatórias através da inibição de macrófagos, células T, neutrófilos e complemento. Dos seus efeitos adversos, merecem destaque os problemas no trato gastrointestinal (TGI), mudanças benignas na coloração das secreções corporais, conjuntiva ocular e pele.<sup>3</sup>

A RFM é um fármaco bactericida altamente eficaz contra *M. leprae*. Suas principais reações adversas são: lesões cutâneas, prurido na região facial, lacrimojamento, distúrbios hepáticos e síndrome pseudogripal.<sup>10</sup>

Observa-se que tais drogas podem apresentar efeitos adversos que prejudicam a adesão ao tratamento. Isso somado a falta de apoio médico-familiar, baixa escolaridade, precárias condições socioeconômicas, inaptidão profissional na identificação e orientação dos principais efeitos colaterais, torna a terapia ainda mais prejudicada.<sup>11</sup>

Esquemas alternativos para intolerância medicamentosa foram padronizadas no Brasil pela Portaria do MS de 1994, depois pelas Portarias 125 (2009) e 3.125 (2010), sendo atualizadas pelas Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, 2016.<sup>12</sup>

O presente estudo tem como objetivo avaliar as principais alterações clínicas que provocaram a substituição da PQT/OMS, bem como identificar o perfil dos pacientes hanseníase intolerantes a este esquema em Gurupi-To. Deseja-se ainda subsidiar a qualificação das equipes de Saúde da Família na detecção precoce dos casos de intolerância, bem como fornecer dados para melhor planejamento em saúde e atuação do serviço de referência. Como estudo pioneiro no Sul do Tocantins, fica claro a necessidade de novas pesquisas locais, para melhor delineamento do perfil regional da intolerância medicamentosa.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, retrospectivo e transversal entre 2006 a 2016, na Policlínica Luiz Santos Filho (PLSF), Gurupi-TO, Brasil. A unidade funciona como centro referência de hanseníase para toda microrregião de Gurupi, envolvendo 14 municípios localizados na região Sul de Tocantins.

O estudo incluiu todos os pacientes que apresentaram reações adversas a medicação ou substituição por uso de drogas lícitas. Os óbitos de pacientes em esquema alternativo foram contabilizados, porém não foram somados à população de interesse da pesquisa.

As variáveis de interesse obtidas por meio dos prontuários foram: a descrição clínica médica da intolerância e exames complementares. O tempo de tratamento até a substituição, sexo, faixa etária, forma clínica inicial, classificação operacional, graus de incapacidades e número de doses até a substituição estavam contidos no livro de registro e controle de tratamento dos casos de hanseníase. Os dados coletados eram transpostos para planilhas e tabelas de coleta.

Era instituída investigação clínico-laboratorial para se descartar outras hipóteses. Uma vez detectado alguma alteração importante a substituição medicamentosa era

realizada imediatamente. Não havendo reintrodução de drogas previamente substituídas.

Tanto nos casos PB como MB, os tratamentos alternativos foram concluídos seguindo as recomendações da Portaria do MS de 1994, Portaria 125 de 2009 e Portaria 3.125 de 2010.

O presente estudo teve início após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário UnirG com certificado de apresentação de apreciação ética: 64935317.1.0000.5518, parecer nº 1970680, conforme resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Os dados obtidos foram descritos por meio de coeficiente de correlação de Pearson, regressão linear, médias aritméticas, porcentagens, além de formas tabulares e gráficos. Realizou-se os testes estatísticos por meio do software Analysis of variance (ANOVA), todos com nível de significância de 5%, ou seja, todos as probabilidades abaixo de 0,05 serão consideradas significativas.

## RESULTADOS

Em Gurupi, de Janeiro de 2006 a Dezembro de 2016, os pesquisadores notificaram 1.240 novos casos de hanseníase destes, 436 concluíram o tratamento na PLSF.

Do total de pacientes notificados em todo o município, 86 (6,93%) substituíram a PQT/OMS convencional, com destaque para o ano 2011 com 18 substituições (20,93%).

Analisando a evolução dos casos de notificações de hanseníase e as substituições da PQT/OMS ao decorrer do tempo é possível observar que os perfis evolutivos das duas séries apresentam comportamentos distintos indicando não haver uma relação significativa entre esses eventos. A curva referente as notificações, apresenta uma clara tendência a redução com o passar do tempo, partindo de 166 notificações em 2006 para 72 em 2016, uma redução de aproximadamente 57% (7,3% ao ano, em média). Já a curva de substituições aparentemente não sofre ação do número de notificações e nem do tempo, mantendo-se de forma aleatória no intervalo de 2 a 18 casos (Gráfico 1).

A partir do coeficiente de correlação de Pearson, observamos que não houve correlação significativa entre o número de notificações e o número de substituições ( $\rho = -0,229$ ), considerando  $\alpha=0,05$ . O resultado desta relação reafirma os achados apresentados na análise gráfica anterior. A regressão linear demonstrou que a variável independente (número de notificações) conseguiu explicar apenas 5,3% ( $R^2=0,053$ ) da variação do número de substituições, reforçando independência entre as variáveis. Através da análise de variância (ANOVA) pode se inferir que o número de notificações de hanseníase não é indicado para explicar o número de substituições PQT ( $p = 0,497$ ), ao nível  $\alpha=0,05$ .

Dos substituídos, 39 (43%) eram do sexo masculino e 47 (57%) do sexo feminino. Avaliando a faixa etária na população de intolerantes foi anotado que 16 (18,6%) tinham menos de 30 anos, 43 (50,00%) entre 31 a 60 anos e 27 (31,40%) mais de 60 anos. Nesta população foi observado grau de incapacidade 0, 1 e 2 respectivamente em: 50 (58,14%), 29 (33,72%) e 7 (8,14%) pacientes. A distribuição deste parâmetro foi semelhante para ambos os sexos. O grau 0 foi mais prevalente entre 31 a 60 anos (36,05%), diferentemente do encontrado para os graus de incapacidade 1 e 2, nos quais houve destaque para faixa etária acima de 60 anos.

Quanto a classificação operacional padrão nos substituídos, 25 (29,05%) eram PB e 61 (70,90%) MB. Quanto à forma clínica inicial tem-se: indeterminada com 11 (12,79%), tuberculóide 15 (17,44%), dimórfica 48 (55,81%) e virchowiana 12 (13,95%) casos.

Com relação ao número de doses até a substituição, observou-se que 58 (67,44%) pacientes substituíram a PQT até a 3ª dose de tratamento, destes 37 eram MB e 21 PB. A grande maioria dos atendidos, 55 (63,95%) substituíram a PQT nos 3 primeiros meses de tratamento (Tabela 1).

O principal esquema substitutivo foi o CRO, composto por CFZ, RFM e OFX, em 46 (53,48%) dos registrados. O esquema CR (CFZ e RFM) foi utilizado em 30 (34,88%) pacientes, destes 24 eram PB e os demais eram MB. Estes últimos fizeram uso deste esquema, pois no período de 2006 a 2008 ainda não havia sido implementada a Portaria Conjunta Nº 125, de 26 de

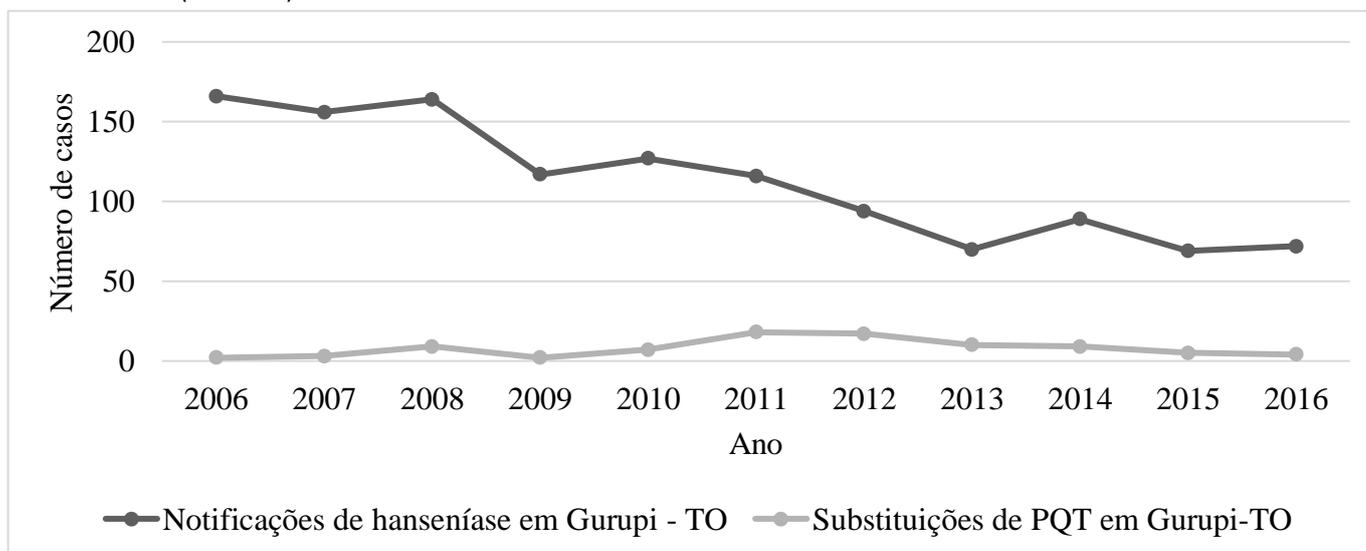


Gráfico 1 - Curva de evolução entre os casos de notificação de hanseníase com o número de pacientes que substituíram a PQT convencional, Gurupi - TO, 2006 - 2016.

Março de 2009, a qual foi a primeira a instituir o uso da OFX na troca pela DDS em MB. A intolerância à DDS foi a principal responsável pelas substituições, ocorrendo em 76 (88,37%) casos. Não houve casos de interrupção da RFM. A troca da CFZ

ocorreu apenas quando empregado o esquema ROM.

O esquema ROM foi utilizado em 10 (11,63%) casos sendo 7 por uso drogas lícitas (álcool) e 3 por causas psiquiátricas. O esquema CRO foi empregado em apenas 1 caso de etilismo.

*Tabela 1 - Distribuição de pacientes com intolerância a PQT relacionado ao tempo de tratamento por classificação operacional, PLSF - Gurupi, 2006 - 2016.*

		PB		MB		Total
		n	%	n	%	
Tempo de tratamento até a substituição (Meses)	0 a 3	21	24,41	34	39,53	55
	4 a 6	1	1,16	9	10,46	10
	7 a 10	-	-	14	16,27	14
	11 a 12	3	3,48	3	3,48	6
	12 a 15	-	-	1	1,16	1
<b>Total</b>		<b>25</b>	<b>29,05</b>	<b>61</b>	<b>70,90</b>	<b>86</b>

Em todo o estudo, apenas uma recidiva foi registrada. Um paciente com idade superior a 60 anos, MB dimórfico que após 3 meses de tratamento apresentou síndrome anêmica, justificando a substituição para o esquema CRO.

Durante o período analisado foram notificados 07 óbitos de pacientes em tratamento de hanseníase na PLSF destes, apenas 02 se encontravam em terapia substitutiva, 01 em esquema CRO, e o outro ROM.

Do total das 86 substituições, 72 foram motivados por efeitos clínicos colaterais, 8 devido ao etilismo, 3 por distúrbios psiquiátricos e 3 por alergia às sulfas.

*Tabela 2 - Principais razões apresentadas para substituição da PQT convencional, segundo sexo, faixa etária, tempo de tratamento, forma clínica inicial, classificação operacional e grau de incapacidade, Gurupi, 2006 - 2016.*

		Síndrome Anêmica		Hepatite Medicamentosa		Eritrodermia esfoliativa		Etilismo		Por outras alterações clínicas	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexo	Masculino	17	34,7	5	71,4	1	16,7	6	75	15	60
	Feminino	32	65,3	2	28,6	5	83,3	2	25	10	40
Faixa Etária (Anos)	0 a 30	9	18,36	1	14,28	-	-	3	37,5	5	20
	31 a 60	26	53,06	5	71,42	4	66,66	3	37,5	7	28
	>60	14	28,57	1	14,28	2	33,33	2	25	13	52
Tempo de Tratamento até a Substituição (Meses)	0 a 3	33	67,34	3	42,86	5	83,33	1	12,50	16	64,00
	4 a 6	6	12,24	2	28,57	-	-	2	25,00	1	4,00
	7 a 9	6	12,24	-	-	1	16,67	2	25,00	4	16,00
	10 a 15	4	8,16	2	28,57	-	-	1	12,50	4	16,00
Forma Clínica Inicial	Indeterminada	7	14,29	1	14,29	2	33,33	-	-	1	4
	Tuberculoide	9	18,37	-	-	1	16,67	1	12,5	5	20
	Dimórfica	27	55,10	6	85,71	2	33,33	7	87,5	12	48
	Wirchoviana	6	12,24	-	-	1	16,67	-	-	7	28
Classificação Operacional Padrão	PB	16	32,65	1	14,29	3	50,00	1	12,5	5	20,00
	MB	33	67,35	6	85,71	3	50,00	7	87,5	20	80,00
Grau de Incapacidade	0	30	61,22	5	71,43	3	50,00	5	62,5	11	44,00
	1	14	28,57	2	28,57	3	50,00	3	37,5	11	44,00
	2	5	10,20	-	-	-	-	-	-	3	12,00
<b>Total</b>		<b>49</b>		<b>7</b>		<b>6</b>		<b>8</b>		<b>25</b>	

A principal alteração que levou a substituição da PQT/OMS foi a síndrome anêmica com 49 (56,97%) casos, seguida pelo etilismo, hepatite medicamentosa e eritrodermia esfoliativa. A troca da PQT devido ao etilismo se deu,

principalmente, após 4 a 9 meses de tratamento, diferentemente das demais causas de substituições que aconteceram nos 3 primeiros meses. Outros efeitos colaterais como alterações musculoesqueléticas, vasculares, gastrointestinais, alergia à sulfas, transtornos psiquiátricos e insuficiência renal aparecem em 25 (29,06%) casos no total (Tabela 2).

Duas alterações clínicas concomitantes ocorreram em 9 (10,46%) pacientes, com destaque para síndrome anêmica, que foi sintoma comum em 77,7% desses casos. A maioria das substituições ocorrem na faixa etária entre 31 a 60 anos.

**DISCUSSÃO**

De 2006 a 2016 foi anotado uma queda nas notificações de novos casos de hanseníase na microrregião de Gurupi-TO, em média 7,3% ao ano, esse decréscimo também foi notado, de forma significativa, em outras regiões localizadas no centro-sul e sudoeste do estado.<sup>13,14</sup> Essa redução no município pode ser explicada pela intensificação de campanhas e projetos de combate à doença, bem como pela descentralização da saúde e criação do serviço estadual de combate a hanseníase.

Não foi observada correlação evolutiva entre o número de notificações de hanseníase com o surgimento de intolerância a PQT/OMS. Esse dado comparativo não foi abordado em outros estudos de caráter semelhante.

Verificou-se nesses 11 anos de estudo a presença de 1.240 casos notificados de hanseníase em toda a microrregião, dos quais apenas 86 (6,93%) substituíram a PQT/OMS. Essa baixa taxa de toxicidade é encontrada em outros estudos. Gallo<sup>15</sup>, em 8 anos de estudo com 980 casos de hanseníase encontrou uma taxa de 1,8% de intolerância a

poliquimioterapia. Já Dupnik<sup>16</sup>, analisando 612 notificações de hanseníase, anotou 91 (14,9%) episódios adversos.

Neste estudo o sexo feminino foi o gênero mais sensível, no qual a síndrome anêmica foi a alteração clínica mais encontrada. Independente da forma clínica, as mulheres

geralmente, são mais intolerantes, apresentando um percentual de anemia mais elevado.<sup>16</sup>

Por se tratar de uma região hiperendêmica, foi encontrado maior índice de intolerância medicamentosa em pacientes MB, 61 (70,93%) casos, sendo 55,81% destes dimórficos, semelhante aos achados de Brasil<sup>17</sup>, em um estudo de 3 anos, que registrou maior prevalência de efeitos adversos em MB. Kubota<sup>18</sup> em uma análise de 12 anos encontrou 34 pacientes em esquema alternativo, sendo a forma MB a mais prevalente. Cenário epidemiológico também encontrado em outro estudo no Norte do País.<sup>19</sup>

O grau de incapacidade 0 foi predominante, com 50 (58,14%) casos, demonstrando indiretamente maior eficácia terapêutica e controle da endemia. Diferente de outros estudos em que os graus 1 e 2 foram os mais encontrados.<sup>1,18,19</sup> A avaliação precoce e seriada desse parâmetro representa cuidado em saúde devendo ser feita e explicada com linguagem simples, promovendo conscientização e autocuidado. Tal conduta, ainda previne lesões por comprometimento neural hansênico,<sup>20</sup> reduzindo a chance de evoluir com incapacidade, principalmente se MB.<sup>21</sup>

A faixa etária com maior taxa de substituição foi entre 31 a 60 anos, achado semelhante ao de Kubota<sup>18</sup> e Schalcher<sup>22</sup>, nos quais a idade variou, principalmente, entre 40 a 59 anos. O que demonstra o impacto financeiro da doença, visto que suas complicações se deram principalmente na fase economicamente ativa dos pacientes.<sup>23</sup>

A maioria das substituições, 50 (58,14%), ocorreram nos primeiros 3 meses de tratamento permitindo concluir que o início do tratamento exige maior controle e investigação aos possíveis efeitos colaterais à PQT/OMS. Em outros estudos houve predomínio das substituições entre 2 a 6 meses.<sup>1,2,24</sup> Essa variação pode ser explicada pela quantidade de indivíduos pesquisados ou por fatores genéticos relacionados a uma população específica, o que reforça a necessidade de estudos de microrregiões como este.

No que se refere ao número de doses até a substituição anotamos que 58 (67,44%) substituíram o esquema convencional até a 3ª dose, principalmente para MB. Assim como o tempo até a substituição, o número de doses não é um achado estático. A maioria dos estudos publicados afirmam que a troca ocorre até a 6ª dose de tratamento.<sup>25,34</sup> Essa precocidade ocorre principalmente pelos efeitos da DDS.<sup>18</sup> Esse fato reforça a necessidade de monitorização laboratorial seriada, bem como qualificação da equipe de saúde afim de obter diagnóstico precoce de intolerância à PQT.<sup>25</sup>

Os efeitos colaterais foram responsáveis pela troca da PQT padrão em 72 pacientes (86,04%), enquanto 8 substituíram devido ao etilismo crônico, 3 por distúrbios psiquiátricos e 3 por conhecimento prévio de alergia a sulfas, proporção semelhante a encontrada por Goulart.<sup>1</sup>

Apenas 4 pacientes iniciaram o tratamento diretamente com esquema alternativo, sendo 2 por conhecimento prévio de alergia à sulfas e outros 2 por etilismo crônico. Essas informações devem ser obtidas precocemente através de uma anamnese bem detalhada, no intuito de antecipar efeitos colaterais e já propor o tratamento alternativo.<sup>26</sup>

Houve apenas um caso de substituição da PQT em paciente com recidiva da doença. A recidiva também faz

diagnóstico diferencial com reinfeção e portanto, a equipe de saúde deve ser capacitada para implementar medidas de rastreio e condutas clínicas precisas para diferencia-las.<sup>27</sup>

As principais razões clínicas para a substituição da PQT foram: síndrome anêmica (56,97%), etilismo (9,30%), hepatite medicamentosa (8,13%) e eritrodermia esfoliativa (6,97%). Mesmo com toda a diversidade de metodologias de pesquisas e a alta variabilidade genética no País, a síndrome anêmica é sem dúvidas a mais encontrada.<sup>1,16,18</sup> O etilismo além de atuar como causa considerável para substituição da PQT, também funciona como gatilho para a negligência ao tratamento e ao autocuidado, prejudicando a adesão terapêutica e, por conseguinte, a resolução da doença.<sup>28</sup>

Os demais efeitos colaterais representaram 29,06% dos casos. Isso pode ser justificado pela própria condição socioeconômica intrínseca dos acometidos pela infecção, que em sua maioria são pacientes debilitados com condições precárias de saúde.<sup>29</sup>

O efeito da DDS no sistema hematopoiético foi mais prevalente em pacientes dimórficos acima de 30 anos. Essa alteração parece estar relacionada à presença da própria infecção associada a multidrogaterapia, que juntas são capazes de inibir enzimas antioxidantes e induzir alterações hematológicas durante o tratamento de formas MB.<sup>23</sup>

Como essas alterações adversas podem ser provocadas por qualquer fármaco da PQT/OMS, o clínico empiricamente substituiu o medicamento com maior chance de causar efeitos colaterais, geralmente começava pela DDS isoladamente. Fato ocorrido em 76 (88,37%) dos registrados no estudo. Conduta justificada pelo consenso literário que a DDS é a droga mais tóxica no esquema inicial de tratamento, ratificando sua retirada precoce no intuito de diminuir morbimortalidade.<sup>1,18,30</sup>

A troca simultânea da DDS e CFZ por OFX e MNC, esquema (ROM), foi administrado em 10 (11,63%) ocasiões, destas 07 devido ao etilismo crônico e 3 distúrbios psiquiátricos. Visto que seu uso é recomendado em algumas situações específicas como transtornos mentais, uso de álcool e outras drogas.<sup>8</sup>

O caráter retrospectivo do estudo representou uma limitação, visto que este ficou sujeito apenas aos registros contidos nos prontuários e ao livro de registro e controle de tratamento dos casos de hanseníase. Entretanto, os dados aqui obtidos apresentam fundamento epidemiológico e concordância com outros estudos brasileiros, com amostra regional representativa o que fortalece a consistência dos achados apresentados.

Diante deste contexto fica evidente importância da capacitação das equipes de saúde afim de promover a detecção precoce dos efeitos adversos à PQT/OMS. Reconhecemos a necessidade de estudos adicionais em caráter regional, de modo a contribuir para o esclarecimento dos possíveis fatores atrelados à intolerância da PQT anti-hansênica. Finalmente, os dados aqui apresentados, podem servir de subsídio para traçar novas estratégias regionalizadas para o manejo dos casos de intolerância medicamentosa no tratamento da hanseníase.

## REFERÊNCIAS

1. Goulart IMB, Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MS, Gadia R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35.5:453-60.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. Acesso em: 10 MAR. 2018. Disponível em: <<http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseníase-WEB.pdf>>.
3. Gumbo T. Quimioterapia da tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* e hanseníase. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, Goodman e Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica.* Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2012. p. 1549-68.
4. Ellard, G. A. Rationale of the multidrug regimens recommended by a World Health Organization Study Group on Chemotherapy of Leprosy for Control Programs. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1984;52.3:395.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Acesso em: 20 MAR. 2018. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_de\\_hanseníase.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseníase.pdf)>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico, – Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil – análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação. 2013;44.11:1-12. Acesso em: 22 MAR. 2018. Disponível em: <<http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/11/BE-2013-44--11---Hanseníase.pdf>>.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. Acesso em: 24 MAR. 2018. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_e\\_pidemiologica\\_7ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_e_pidemiologica_7ed.pdf)>.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Nº 3.125, de 7 de Outubro de 2010. Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção Controle da Hanseníase. Acesso em: 24 MAR. 2018. Disponível em: <[http://www.morhan.org.br/views/upload/portaria\\_n\\_3125\\_hanseníase\\_2010.pdf](http://www.morhan.org.br/views/upload/portaria_n_3125_hanseníase_2010.pdf)>.
9. Daps PD, Nasser S, Guerra P, Simon M, Birschner C, Rodrigues LC. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. *Leprosy Rev.* 2007;78.3:216-22.
10. Tsankov NK, Kamarashev JA. Rifampin in dermatology. *Int J Dermatol.* 1993; 32.6:401-6.
11. Andrade VLG. Evolução da hanseníase no Brasil e perspectivas para sua eliminação como um problema de saúde pública [tese]. Rio de Janeiro (RJ): Fundação Oswaldo Cruz; 1996. p. 43.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Acesso em: 20 MAR. 2018. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/DiretrizesdoManualTcnicoOperacionaldeHanseníase.pdf>>.
13. Monteiro LD, Martins-Melo FR, Brito AL, Lima MDS, Alencar CH, Heukelbach J. Tendências da hanseníase no Tocantins, um estado hiperendêmico do Norte do Brasil, 2001-2012. *Cad de Saúde Pública.* 2015;31:971-80.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico, – Ministério da Saúde. Setor de vigilância em saúde e segurança do paciente unidade de vigilância em saúde núcleo hospitalar de epidemiologia. 2017; 1.1:2. Acesso em: 24 MAR. 2018. Disponível em: <<http://www.ebserh.gov.br/documents/733616/2629926/Boletim+Epidemiol%C3%B3gico+FINALIZADO.pdf/f6ffcff1-3f21-43c6-ad14-721add9b9405>>.
15. Gallo MEN, Nery JAC, Garcia CC. Intercorrências pelas drogas utilizadas nos esquemas poliquimioterápicos em hanseníase. *Hansen Int.* 1995;20.2:46-50.
16. Dupnik KM, Cardoso FJR, Macedo ALBB, Souza ILC, Leite RCB, Nimo SMBJ et al. Intolerance to leprosy multi-drug therapy: more common in women. *Leprosy Rev.* 2013;84.3:209-18.
17. Brasil MTRL, Opromolla DVA, Marzliak MLC, Nogueira W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996;64.2:97-104.
18. Kubota RMM, Brancini VC, Gouveia AS, Nardi SMT, Paschoal VD, Vendramini SHF. Efeitos adversos da poliquimioterapia para hanseníase: utilização de doses alternativas e avaliação pós alta. *Hansen Int.* 2014;39.1:8-21.
19. Basso MEM, Silva RLF. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes acometidos pela hanseníase atendidos em uma unidade de referência. *Rev Soc Bras Clín Méd.* 2017;15.1:27-32.
20. Nardi SMT, Paschoal VD, Zanetta DMT. Frequência de avaliações e seu impacto na prevenção das incapacidades físicas durante o tratamento dos pacientes com hanseníase. *Hansen Int.* 2005;30.2:157-66. Acesso em: 10 FEV. 2018. Disponível em: <[http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1982-51612005000200002&lng=pt&nrm=iso=pt](http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1982-51612005000200002&lng=pt&nrm=iso=pt)>.
21. Croft RP, Nicholls PG, Steyerberg EW, Richardus JH, Smith WCSS. A clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients. *The Lancet.* 2000;355.9215:1603-6.
22. Schalcher TR, Borges RS, Coleman MD, Junior JB, Salgado CG, Vieira JFL et al. Clinical oxidative stress during leprosy multidrug therapy: impact of dapsone oxidation. *Plos one.* 2014;9.1. Acesso em: 10 JAN. 2018. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0085712>>.
23. Lima HMN, Sauaia N, Costa VRL, Neto GTC. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase atendidos em Centro de Saúde em São Luís, MA. *Rev Bras Clin Med.* 2010;8.4:323-7.
24. Melão S, Blanco LFO, Mounzer N, Veronezi CCD, Simões PWTA. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no extremo sul de Santa Catarina, no período de 2001 a 2007. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44.1:79-84.
25. Saunderson P. Learning to manage leprosy after 2005: preserving critical knowledge and exploiting new technology. *Lepr Rev.* 2005;76.1:2-4.
26. Luna IT, Beserra EP, Alves MDS, Pinheiro PNC. Adesão ao tratamento da Hanseníase: dificuldades inerentes aos portadores. *Rev Bras Enfermagem.* 2010;63.6:983-90.
27. Gallo MEN, Oliveira MLW. Recidivas e reinfecção em hanseníase. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1997;30.3:351-7. Acesso em: 20 DEZ. 2017. Disponível em: <[http://revista.fmrp.usp.br/1997/vol30n3/recidivas\\_reinfeccao\\_hanseníase.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/1997/vol30n3/recidivas_reinfeccao_hanseníase.pdf)>.
28. Luna IT, Beserra EP, Alves MDS, Pinheiro PNC. Adesão ao tratamento da Hanseníase: dificuldades inerentes aos portadores. *Rev Bras Enfermagem.* 2010;63.6:983-90.
29. Kumar A, Girdhar A, Chakma JK, Girdhar BK. WHO multidrug therapy for leprosy: epidemiology of default in treatment in Agra district, Uttar Pradesh, India. *BioMed Res Int.* 2015. Acesso em:

- 14 DEZ. 2017. Disponível em:  
<<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/705804/>>.
30. Wang N, Parimi L, Liu H, Zhang F. A review on dapsone hypersensitivity syndrome among Chinese patients with an emphasis on preventing adverse drug reactions with genetic testing. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 96.5: 1014-8.