



## **Pacientes com hanseníase assistidos em um centro de referência na Amazônia: efeitos adversos causados pelo tratamento específico**

Patients with leprosy assisted at a reference center in the Amazon:  
adverse effects caused by the specific treatment

Pacientes con lepra atendidos en un centro de referencia en la Amazonía:  
efectos adversos causados por el tratamiento específico

Carla Andrea Avelar Pires<sup>1</sup>, Ingrid Corrêa da Silva<sup>1</sup>, Elcilane Gomes Silva<sup>1</sup>, Ana Beatriz Dias Silva<sup>2</sup>, Isabela de Nazaré Tavares Cardoso Souza<sup>2</sup>, Maria Fernanda de Almeida Cavalcante Aranha<sup>2</sup>, Murilo dos Santos Souza<sup>2</sup>, Leidiana de Jesus Silva Lopes<sup>3</sup>.

### **RESUMO**

**Objetivo:** Elucidar o perfil epidemiológico e avaliar os efeitos adversos (EA) à poliquimioterapia (PQT) de pacientes com hanseníase, atendidos em um centro de referência na região amazônica. **Métodos:** Estudo epidemiológico, descritivo e transversal, que seguiu padrões éticos e utilizou prontuários de pacientes que apresentaram algum EA ao uso da PQT no período de 2021 a 2023. Foram considerados parâmetros como gênero, faixa etária, classificação clínica, métodos diagnósticos, esquemas terapêuticos e EA. **Resultados:** Dos 25 pacientes atendidos no período, 24 (96%) apresentaram algum EA à PQT. O perfil epidemiológico destes esteve de acordo com o cenário nacional, com predominância de homens, na faixa etária de 31 a 60 anos, destacando as formas dimorfa e virchowiana. Reações hanseníacas tipo I e II foram observadas, indicando resposta imune exacerbada, especialmente em multibacilares. Houve desafios no tratamento, evidenciando efeitos colaterais como anemia, astenia e náuseas, na maioria das vezes contornáveis. A substituição de medicamentos foi necessária em 4 casos. **Conclusão:** Limitações metodológicas, como a abordagem transversal, foram reconhecidas. Apesar disso, o estudo proporcionou uma visão sobre reações à PQT em pacientes com hanseníase na região. Os desafios no tratamento ressaltam a necessidade de alternativas terapêuticas com menor impacto adverso.

**Palavras-chave:** Hanseníase, Epidemiologia, Análise transversal, Efeitos adversos, Hansenostáticos.

### **ABSTRACT**

**Objective:** To describe the epidemiological profile and the adverse drug events (AE) of multidrug therapy (MDT) in patients with leprosy, treated at a reference center in the Amazon region. **Methods:** Epidemiological and cross-sectional study, which followed ethical standards and used medical records of patients who presented some AE when using MDT in the period from 2021 to 2023. Parameters such as gender, age group, clinical classification, diagnostic methods, therapeutic regimens and AE were considered. **Results:** Of the 25 patients treated during the period, 24 (96%) presented some AE during MDT. Their epidemiological profile was similar to the national scenario, with a predominance of men, aged between 31 and 60 years, prevailing the dimorphic and lepromatous forms. Type I and II leprosy reactions were observed, indicating an exacerbated immune response, especially in multibacillary cases. There were challenges in the treatment, showing side effects such as anemia, asthenia and nausea, most of which were manageable. Medication

<sup>1</sup> Serviço de Dermatologia da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém - PA.

<sup>2</sup> Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém - PA.

<sup>3</sup> Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém - PA.

replacement was necessary in 4 cases. **Conclusion:** Methodological limitations, such as the cross-sectional approach, were recognized. Despite this, the study provided insight into reactions to MDT in leprosy patients in the region. The challenges in treatment highlight the need for therapeutic alternatives with less adverse impact.

**Keywords:** Leprosy, Epidemiology, Cross-sectional analysis, Adverse drug events, Leprostatic agents.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir el perfil epidemiológico y los eventos adversos (EA) de la poliquimioterapia (PQT) en pacientes con lepra, atendidos en un centro de referencia de la región amazónica. **Métodos:** Estudio epidemiológico y transversal, que siguió estándares éticos y utilizó datos de pacientes que presentaron algún EA al utilizar PQT en el período de 2021 a 2023. Se consideraron parámetros como género, edad, clasificación clínica, métodos de diagnóstico, regímenes terapéuticos y EA. **Resultados:** De los 25 pacientes tratados, 24 (96%) presentaron algún EA durante la PQT. Su perfil epidemiológico estuvo acorde al escenario nacional, con predominio de hombres, con edades entre 31 y 60 años, destacándose las formas dimórficas y lepromatosas. Se observaron reacciones de lepra de tipo I y II, lo que indica una respuesta inmune exacerbada, especialmente en casos multibacilares. Hubo desafíos en el tratamiento, mostrándose efectos como anemia, astenia y náuseas, la mayoría fueron manejables. En 4 casos fue necesaria la reposición de medicación. **Conclusión:** Se reconocieron limitaciones metodológicas, como el enfoque transversal. A pesar de esto, el estudio proporcionó información sobre las reacciones al PQT en pacientes con lepra en la región. Los desafíos en el tratamiento resaltan la necesidad de alternativas terapéuticas con menor impacto adverso.

**Palabras clave:** Lepra, Epidemiología, Análisis transversal, Eventos adversos, Leprostaticos.

## INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma infecção crônica, granulomatosa e de longo período de latência, causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), que acomete principalmente os nervos e a pele (SANTOS AN, et al. 2020), e apresenta tropismo pelas células de Schwann, responsáveis por formar a bainha de mielina, que envolve os nervos periféricos (SANTOS AN, et al. 2020; NASCIMENTO DDS, et al., 2020).

A invasão nas células de Schwann e a resposta imunológica do hospedeiro são responsáveis por gerar as quatro formas clínicas da hanseníase: indeterminada, tuberculóide, dimorfa e virchowiana, esta última a forma mais grave e avançada (NASCIMENTO DDS, et al., 2020). Além disso, a hanseníase apresenta uma classificação operacional de acordo com o número de lesões que o paciente apresenta, até 5 lesões é chamada de paucibacilar (PB), 6 ou mais lesões é chamada de multibacilar (MB) (CAVALCANTE M, et al., 2020; MAYMONE MBC, et al., 2020).

Nos últimos 30 anos, a hanseníase passou de uma doença infectocontagiosa que alcançava 5 milhões de pessoas por ano, no mundo, para aproximadamente 202 mil casos em 2019. Desse total, 27.863 novos casos foram diagnosticados apenas no Brasil, sendo o segundo país com maior número de casos, ficando atrás somente da Índia (NIITSUMA ENA, et al., 2021; RAMOS ACV, et al., 2022; PINHEIRO MGC, et al., 2019).

Nesse aspecto, é considerada uma doença tropical negligenciada e um importante problema de saúde pública no Brasil que, ainda hoje, atinge as populações mais vulneráveis (MONTEIRO LD, et al., 2020; TEIXEIRA CSS, et al., 2019; PENNA GO, et al., 2022).

No país, a região Norte é a mais atingida pela hanseníase, na qual, nos últimos 5 anos, foram diagnosticados 27.581 novos casos, sendo aproximadamente 48% (13.290) no Pará. Em Belém, capital do estado, houve uma média de 180 novos casos por ano nos últimos 5 anos, sendo a segunda cidade mais afetada na região, ficando atrás apenas de Marituba (BRASIL, 2023).

Dessa forma, o perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase perpassa por regiões negligenciadas, geralmente com baixo Índice de Desenvolvimento Humano, sem o pleno acesso ao diagnóstico e ao tratamento adequado de tal enfermidade (SOUZA CDF, et al., 2020).

Na atualidade, o tratamento para hanseníase é eficiente, envolvendo um esquema de poliquimioterapia (PQT). Esse manejo envolve quase que exclusivamente a combinação de rifampicina (RMP), clofazimina (CFZ) e dapsona (DDS). O tempo de tratamento é dependente da classificação operacional da doença, assim, se PB a duração é de 6 meses, enquanto se MB a duração é de 12 meses.

Em razão da toxicidade que pode ocorrer com a combinação dos medicamentos, em algumas ocasiões a adesão ao tratamento é falha, mas vale ressaltar que existem drogas substitutas caso ocorram efeitos adversos (EA) que não permitam a continuidade da PQT (TEIXEIRA CSS, et al., 2019; NEUMANN AS, et al., 2022).

Em relação aos EA das medicações da PQT, a RMP pode causar distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade, anemia, trombocitopenia, rash cutâneo, insuficiência respiratória, insuficiência renal, síndrome pseudogripal, choque, entre outros. Por sua vez, a DDS também pode levar a distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade e alterações renais, além de cefaleia, psicose, reações cutâneas por fotossensibilidade, síndrome da sulfona e, especialmente, alterações hematológicas, como metahemoglobinemia e anemia hemolítica, a qual pode se tornar grave em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Já a CFZ se sobressai pelas alterações tegumentares como a hiperpigmentação cutânea e a xerose, enquanto alterações digestivas podem ocorrer quando empregadas doses mais elevadas (KUBOTA RMM, 2012; LASTÓRIA JC e ABREU MAM, 2014; COSTA VDT, 2018).

Seguindo essa perspectiva, apesar de ter havido redução considerável nos casos de hanseníase no país com o emprego da PQT, esta pode causar EA que variam de simples a complexos (RAMOS ACV, et al., 2022; MONTEIRO LD, et al., 2020; NEUMANN AS, et al., 2022).

Portanto, buscando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prevenir possíveis complicações, este estudo objetivou descrever o perfil dos pacientes de um centro de referência na Amazônia, atendidos de 2021 a 2023, que apresentaram algum EA a qualquer uma das medicações que compõem a PQT para hanseníase.

## MÉTODOS

O estudo caracterizou-se como epidemiológico, descritivo e transversal, e utilizou prontuários como fonte de dados. Como critérios de inclusão, foram adotados prontuários de pacientes de ambos os sexos, de qualquer idade, com diagnóstico de hanseníase, que apresentaram algum EA à PQT e foram atendidos no serviço de dermatologia Prof. Miguel Saraty de Oliveira entre os anos de 2021 e 2023. Foram definidos como critérios de exclusão prontuários com informações incompletas ou ilegíveis e pacientes que não mantiveram seguimento após diagnóstico.

Seguindo tais critérios, levantou-se que 31 pacientes foram diagnosticados com hanseníase, no serviço, entre 2021 e 2023. Desses, 06 pacientes não mantiveram acompanhamento após o diagnóstico e tiveram seus prontuários retirados do estudo. Dos 25 restantes, apenas 01 não apresentou nenhum efeito colateral registrado nas consultas e também foi excluído da pesquisa. Assim, chegou-se ao número de 24 pacientes que compuseram a amostra estudada.

A coleta de dados realizou-se pelo preenchimento do protocolo de pesquisa elaborado pelos autores, que continha as variáveis: gênero, faixa etária, município de residência, ocupação, escolaridade, classificação de Madrid e classificação operacional, métodos diagnósticos, esquemas terapêuticos, exames laboratoriais antes e após início da PQT, EA, substituição de medicamentos e ocorrência de reações hansênicas. Para definição dos EA atribuídos às medicações, foram utilizadas as bulas de cada droga e informações constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hanseníase do MS (BRASIL, 2022).

O estudo seguiu as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/12) do Conselho Nacional de Saúde e foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará (Parecer nº 6.480.053/2023; CAAE nº 75106623.3.0000.5174). Os dados coletados foram analisados por estatística descritiva, sendo utilizado o software Excel 2023 para construção de tabelas, cálculo de média e desvio padrão.

## RESULTADOS

No serviço em questão, foram admitidos e acompanhados 25 pacientes com hanseníase, de 2021 a 2023. Dentre esses, 24 (96%) apresentaram, em algum momento da PQT, ao menos 01 EA registrado. A **Tabela 1** reporta os dados demográficos dos pacientes com EA.

Observou-se que a maioria possuía de 31 a 60 anos (45,8%), era do gênero masculino (70,8%) e residia na Região Metropolitana e Distritos de Belém (70,8%). Houve distribuição heterogênea de ocupações, prevalecendo estudante (16,7%), com parcela importante sem registro da profissão em prontuário (20,8%). Quanto à escolaridade, predominou o ensino fundamental incompleto (29,1%) e registros ausentes (45,8%).

**Tabela 1-** Dados demográficos dos pacientes com hanseníase que apresentaram efeitos adversos, admitidos entre 2021 e 2023, n=24.

Faixa etária	N	Média % = 42,1
0-15 anos	3	12,5
16-30 anos	5	20,8
31-45 anos	4	16,7
46-60 anos	7	29,1
61-75 anos	4	16,7
76-90 anos	1	4,2
Gênero		
Masculino	17	70,8
Feminino	7	29,2
Residência		
Belém (Região Metropolitana e Distritos)	17	70,8
Baião	1	4,2
Cametá	1	4,2
Chaves	1	4,2
Colares	1	4,2
Arquipélago do Marajó	1	4,2
Paragominas	1	4,2
Ignorado	1	4,2
Ocupação		
Aposentado	3	12,5
Estudante	4	16,7
Pedreiro	3	12,5
Pescador	3	12,5
Outras	6	25
Ignorado	5	20,8
Escolaridade		
Ensino fundamental incompleto	7	29,1
Ensino médio incompleto	1	4,2
Ensino médio completo	4	16,7
Ensino superior incompleto	1	4,2
Ignorado	11	45,8
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

Fonte: Pires CAA, et al., 2024.

Em relação à classificação da hanseníase, a maioria apresentou a forma dimorfa (50%). Quanto às reações hansênicas, 66,7% dos pacientes desenvolveram reação reversa (tipo I) e/ou eritema nodoso hansênico (tipo II), tendo 10 (41,7%) apresentado apenas reação tipo I, enquanto 6 (25%) desenvolveram ambas as reações de forma assíncrona (**Tabela 2**).

Os dois casos com exame dermatoneurológico inicial duvidoso eram crianças do sexo feminino, com 01 e 07 anos de idade, o que tornou difícil a realização do teste de sensibilidade e o diagnóstico de hanseníase tuberculóide foi corroborado por histopatologia.

**Tabela 2** - Aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos dos pacientes de hanseníase com efeitos adversos, admitidos entre 2021 e 2023, n=24.

<b>Classificação de Madrid</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Tuberculóide	4	16,7
Dimorfa	12	50,0
Virchowiana	8	33,3
<b>Reação Hansênica</b>		
Sim	16	66,7
Tipo I	10	41,7
Tipos I + II	6*	25,0
Não	8	33,3
<b>Exame dermatoneurológico inicial</b>		
Alterado	22	91,7
Duvidoso	2	8,3
<b>Baciloscopia inicial</b>		
Positiva	10	41,7
Negativa	4	16,7
Não realizada	10	41,7
<b>Classificação operacional</b>		
PQT-PB	4	16,7
PQT-MB	20	83,3
<b>Troca de PQT por efeitos adversos</b>		
Sim	4	16,7
Por intolerância à DDS	3	12,5
Por intolerância à DDS + RMP	1	4,2
Não	20	83,3
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

**Legenda:** \* Todos os pacientes que apresentaram reação hansênica tipo II, também tiveram reação tipo I.

**Fonte:** Pires CAA, et al., 2024.

Todos os pacientes iniciaram tratamento com a PQT padrão, diferenciando-se quanto ao tempo de tratamento conforme a classificação operacional. Vale destacar que 04 pacientes necessitaram de troca medicamentosa por EA, 03 deles devido anemia sintomática relacionada à DDS, a qual foi substituída por ofloxacino em 02 pacientes e por minociclina em 01 paciente; e 01 caso pela associação de anemia aguda por DDS e suspeita de nefrite intersticial aguda (NIA) pela RMP, com esquema substituído composto por clofazimina e ofloxacino. O **Quadro 1** traz breve caracterização dos indivíduos que precisaram de troca medicamentosa.

**Quadro 1** - Caracterização dos pacientes que necessitaram substituição de drogas devido efeitos adversos, entre 2021 e 2023, n=4.

<b>Paciente</b>	<b>História clínica</b>
<b>1</b>	Idosa, 84 anos, portadora de hipotireoidismo compensado, diagnosticada com hanseníase dimorfa virchowiana. Houve detecção de anemia no 2º mês de PQT-MB, com queda de 3,9 g/dL da hemoglobina em relação ao hemograma basal e sintomas intensos de astenia e hiporexia. Realizada substituição da DDS por ofloxacino, com melhora gradativa dos sintomas e do hemograma.
<b>2</b>	Idoso, 69 anos, hipertenso, diagnosticado com hanseníase dimorfa, apresentando anemia leve no 2º mês de PQT-MB. Evoluiu com queda na hemoglobina de 2,1 g/dL em relação ao hemograma basal, aumento de bilirrubina indireta e sintomas de tontura, fadiga, perda de peso no 3º mês de PQT-MB. Realizada troca da DDS por minociclina, evoluindo com melhora sintomática e laboratorial.
<b>3</b>	Homem, 26 anos, sem comorbidades, diagnosticado com hanseníase virchowiana, apresentando anemia leve ao início de PQT-MB. Evoluiu, no 3º mês de tratamento, com queda da hemoglobina de 3,4 g/dL em relação ao hemograma basal e sintomas de astenia e tontura. Feita substituição de DDS por ofloxacino, com melhora sintomática e laboratorial gradual.

Paciente	História clínica
4	Homem, 60 anos, com antecedente de micose fungóide tratada por fototerapia, foi diagnosticado com hanseníase dimorfa. Evoluiu, no 3º mês de PQT-MB, com edema de membros inferiores (3+/4+), edema periorbital, anemia (Hb 10 g/dL) e proteinúria no exame de urina rotina (2+), sem alteração da função renal. No 5º mês de tratamento, houve melhora parcial do edema (1+/4+), e resultado de US de rins e vias urinárias normal, mas mantinha anemia (Hb 9 g/dL) e proteinúria (5.315 mg/dL/ 24h). Foi referenciado ao nefrologista e optou-se por suspender PQT enquanto realizava investigação clínica e laboratorial. Após 30 dias de suspensão, o hemograma havia normalizado e o exame de proteinúria mostrou importante melhora (1.000 mg/dl em 24h), normalizando meses depois. O nefrologista contraindicou o retorno da RMP e sugeriu realizar tratamento alternativo para hanseníase, devido suspeita de NIA medicamentosa, sem disfunção renal. A DDS também foi suspensa devido anemia aguda e optou-se pela clofazimina e ofloxacino como medicações substitutas. O paciente concluiu o tratamento, sem novas intercorrências.

Fonte: Pires CAA, et al., 2024.

Em relação ao manejo das reações hansênicas, as reações reversas e neurites foram tratadas com prednisona. Para controle do eritema nodoso, a pentoxifilina foi empregada em 02 casos, porém, em um deles, essa droga foi substituída posteriormente pela talidomida, devido a intolerância gástrica. Nas demais reações tipo II (04 casos), a droga de escolha foi a talidomida.

Durante o tratamento para hanseníase, alguns pacientes também fizeram uso de medicações para outras patologias que ocorreram de forma síncrona. Entre as comorbidades mais frequentes, destacou-se a hipertensão arterial (13%). As drogas mais utilizadas em concomitância à PQT foram vitamina D e complexo B (45,8% cada), protetores gástricos (30,4%) e sulfato ferroso (29,1%). Além daquelas empregadas para manejo de reações hansênicas já mencionadas anteriormente.

Em relação aos exames laboratoriais, avaliou-se os que foram realizados antes e após o início da PQT. Vale ressaltar os mais discrepantes em relação aos valores de referência após o início do tratamento que foram: Hemoglobina = 8,7 g/dL; Hematócrito = 28,9%; Leucócitos = 14.900/mm<sup>3</sup>; Fosfatase alcalina = 375 U/L; e Gama-GT = 64 U/L. Além disso, os valores de Fosfatase alcalina foram os que mais apresentaram variações em relação à referência (**Tabela 3**).

**Tabela 3** - Exames laboratoriais dos pacientes com Hanseníase que apresentaram efeitos adversos, admitidos entre 2021 e 2023.

Exames	Média antes da PQT	Média após iniciar PQT	Desvio padrão antes da PQT	Desvio padrão após iniciar PQT
Hemoglobina	13,7	11,6	1,0	1,8
Hematócrito	40,2	35,3	3,0	4,6
Leucócitos	7300	9291	2202,9	4578,9
Plaquetas	264100	276000	77195,9	93416,6
Glicemia	80,65	86,8	11,0	9,4
TGO	27,9	23,6	13,4	9,8
TGP	24,6	25,5	11,0	13,5
Fosfatase Alcalina	126,7	159,4	84,3	86,89
Gama-GT	33,6	30,5	16,8	15,5
Ureia	23,75	27,9	4,7	9,4
Creatinina	0,81	0,8	0,19	0,25
Ignorado	14	3	14	3

Fonte: Pires CAA, et al., 2024.

Quanto aos EA ocasionados pelas medicações da PQT, observou-se que os mais comuns foram anemia (79,1%), astenia (33,3%), náuseas (25%), xerodermia (25%) e hiperpigmentação cutânea (25%). Apesar da frequência elevada de EA, nenhum paciente abandonou o tratamento em função desses (**Tabela 4**).

**Tabela 4** - Reações adversas referentes à poliquimioterapia para hanseníase em pacientes atendidos entre 2021 e 2023, em centro de referência (n=24).

Reações	Sexo				Faixa etária			
	Masculino		Feminino		Até 59 anos		60 anos ou +	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Dapsona</b>								
Astenia	5	20,8	3	12,5	6	25	2	8,3
Epigastralgia	1	4,2	2	8,3	3	12,5	-	-
Náuseas	3	12,5	2	8,3	5	20,8	-	-
Hiporexia	2	8,3	1	4,2	1	4,2	2	8,3
Diarreia	1	4,2	-	-	1	4,2	-	-
Cefaleia	1	4,2	3	12,5	4	16,7	-	-
Anemia	14	58,3	5	20,8	14	58,3	4	16,7
Aumento de enzimas hepáticas	3	12,5	-	-	2	8,3	1	4,2
Aumento de bilirrubinas	1	4,2	-	-	-	-	1	4,2
<b>Rifampicina</b>								
Aumento enzimas hepáticas	3	12,5	1	4,2	2	8,3	2	8,3
Aumento ureia/creatinina	1	4,2	-	-	-	-	1	4,2
Proteinúria (+ NIA?)	1	4,2	-	-	-	-	-	-
Epigastralgia	2	8,3	2	8,3	3	12,5	1	4,2
Náuseas	3	12,5	3	12,5	5	20,8	1	4,2
Febre	3	12,5	-	-	3	13,0	-	-
Dispneia	1	4,2	-	-	1	4,2	-	-
Tontura	4	16,7	-	-	3	12,5	1	4,2
<b>Clofazimina</b>								
Hiperpigmentação da pele	4	16,7	2	8,3	4	16,7	2	8,3
Xerostomia	1	4,2	1	4,2	1	4,2	1	4,2
Xerodermia	4	16,7	2	8,3	3	12,5	3	12,5
Prurido	-	-	3	12,5	2	8,3	1	4,2
Disgeusia	2	8,3	-	-	1	4,2	1	4,2
Polidipsia	1	4,2	-	-	1	4,2	-	-
Aumento da glicemia	1	4,2	-	-	1	4,2	-	-

Fonte: Pires CAA, et al., 2024.

O desfecho dos pacientes deste estudo ocorreu com 3 perdas de seguimento, todas ocorridas após o 8º mês de tratamento (uma por abandono devido problemas familiares, uma por mudança de estado e a terceira por transferência para outro centro especializado), 17 curas e 4 pacientes ainda em acompanhamento, em finalização dos esquemas de PQT.

## DISCUSSÃO

No ano de 2021, no Brasil, registrou-se 27.864 novos casos de hanseníase, sendo 78,42% classificados como MB e 5,5% detectados em menores de 15 anos. Houve predomínio de homens, na faixa de 30 a 59 anos, da raça/cor parda e branca e de indivíduos com ensino fundamental incompleto (BRASIL, 2022).

Comparativamente, o presente estudo identificou que o perfil epidemiológico dos casos de hanseníase, no período de 2021 a 2023, atendidos no centro de referência em questão e que apresentaram EA é de homens entre 31 e 60 anos, residentes na região metropolitana de Belém, com ensino fundamental incompleto, observando distribuição heterogênea em relação à ocupação, com maior prevalência de estudantes.

Destaca-se a presença de 12,5% de casos diagnosticados em menores de 15 anos. Assim, há semelhanças em relação ao cenário brasileiro geral, entretanto o alto número de crianças diagnosticadas ressalta a importância de melhorar a vigilância dos comunicantes devido a provável existência de adultos próximos transmissores. As formas dimorfa e virchowiana foram as de maior incidência na pesquisa, estando de acordo com demais achados da literatura com maior ocorrência de casos MB (CRUZ GG, et al., 2019; LOPES FC, et al., 2021). Devido o estudo utilizar dados de um centro de referência em dermatologia, é

compreensível esse maior percentual de formas virchowianas, as quais trazem consigo mais complicações, incapacidades físicas e necessidade de atendimento especializado (CHEN KH, et al., 2022). As reações hansênicas resultam da ativação da resposta imune do indivíduo infectado e podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento, evoluindo por meio de fenômenos inflamatórios agudos que se apresentam com exacerbação dos sinais e sintomas da doença.

Essas reações podem ser classificadas em tipo I ou reação reversa, quando geram sinais e sintomas mais restritos à pele e/ou nervos periféricos, associados à localização dos antígenos bacilares que causaram a reação de hipersensibilidade celular; e tipo II ou eritema nodoso hansênico, a qual é mediada por imunocomplexos, gerando um quadro sistêmico, caracterizado por febre, artralgia, dor óssea, comprometimento dos nervos periféricos, olhos, testículos e rins, além da presença clássica de nódulos subcutâneos dolorosos, geralmente múltiplos, representados histopatologicamente por paniculite (BRASIL, 2022). Destaca-se que enquanto a reação tipo I acomete especialmente pacientes com formas tuberculoides e dimorfas da hanseníase, ou seja, PB e MB, a tipo II acomete exclusivamente MB (BRASIL, 2022). Nesse aspecto, dos 24 pacientes deste estudo, 16 (66,7%) apresentaram reação hansênica em algum momento, sendo que todos apresentaram reação tipo I, além de 6 (25%) que apresentaram ambas as reações. Tais resultados são similares a estudos prévios, o que sugere alta carga bacilar e resposta imune exacerbada ao agente infeccioso (LOPES FC, et al., 2021).

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico, sendo a avaliação dermatoneurológica (ou avaliação neurológica simplificada) considerada exame obrigatório pelo Ministério da Saúde (MS), pois fornece um monitoramento de possíveis complicações neurológicas ocasionadas pela doença, detectando o grau de incapacidade física do indivíduo. É recomendada no momento do diagnóstico, a cada três meses e ao final do tratamento, assim como na presença de novas queixas e nos casos de reações hansênicas (BRASIL, 2022). Tal avaliação foi realizada em todos os pacientes pesquisados. Nesse sentido, o serviço de referência esteve de acordo com as recomendações elencadas, proporcionando um adequado acompanhamento clínico aos pacientes.

Quanto ao uso da baciloscopia para BAAR, é recomendada pelo MS quando há dúvidas no diagnóstico ou na classificação operacional e definição do esquema terapêutico, assim como em casos suspeitos de recidiva. Consiste em um exame de alta especificidade e baixo custo, definindo o diagnóstico e a classificação de casos MB. Porém é operador dependente e de baixa sensibilidade, resultando negativo nos casos PB, o que não exclui o diagnóstico da hanseníase e não classifica o caso enquanto PB (BRASIL, 2022; CHEN KH, et al., 2022). Diante dessas indicações e limitações, é compreensível que parte dos pacientes com hanseníase não necessitem ser submetidos ao exame, como ocorreu nesta investigação, em que ela foi realizada somente em cerca de 58,3% dos indivíduos. Como enfatizado anteriormente, o tratamento instituído para hanseníase envolve a combinação quase que exclusiva de três fármacos: RMP, CFZ e DDS; constituindo, assim, a PQT, utilizada para todos os pacientes virgens de tratamento ou sem contra-indicações a essas drogas (BRASIL, 2022; YANG J, et al., 2021). Apesar da notável eficácia da PQT, essas medicações estão relacionadas a possíveis EA.

Neste estudo, observou-se uma frequência elevada de indivíduos que manifestaram ao menos um efeito colateral ao tratamento (96%), divergindo do observado em outras publicações, que reportaram ocorrência de EA em até metade (45%) dos pacientes em PQT (TORTELLY VD, et al., 2021; GOULART MI, et al., 2002; DEPS PD, et al., 2007; SINGH H, et al., 2011). A despeito do alto número de tais reações no presente trabalho, a maioria foi caracterizada como leve, sem causar repercussão clínica ou laboratorial que motivasse a descontinuidade do tratamento. A medicação implicada no maior número de EA entre os pacientes foi a DDS, o que está em concordância com outras publicações (COSTA VDT, 2018; SINGH H, et al., 2011; PIRES CAA, et al., 2021).

Tal droga bacteriostática age inibindo a conversão de ácido para-aminobenzóico e, como consequência, não há formação do ácido fólico bacteriano. Distribui-se por todo o organismo, com presença mais marcante na pele, fígado e eritrócitos e pode levar a manifestações cutâneas, hepáticas e hematológicas que podem ser potencialmente graves, como a síndrome de Stevens-Johnson, a síndrome Sulfônica, a hepatotoxicidade,



a metahemoglobinemia, anemia hemolítica, entre outros (COSTA VDT, 2018; PIRES CAA, et al., 2021). Destacaram-se, ligados à DDS, os sintomas de astenia, náuseas e cefaleia (33,3%, 20,8%, 16,7% respectivamente), perfil semelhante com o encontrado por Goulart et al. (2002). Porém o EA mais frequente associado a esta droga foram as alterações hematológicas, com a ocorrência de anemia em 79,1% dos pacientes, sendo o principal efeito colateral observado no estudo, concordando com o evidenciado por outros autores (TORTELLY VD, et al., 2021; PANTE CC, et al., 2018). Analisando os resultados dos exames laboratoriais pré e pós início da PQT, nota-se a redução da hemoglobina média, entre os pacientes, de 13,7 para 11,6 g/dL e também a redução do hematócrito médio de 40,2 para 35,3%.

Na maioria dos pacientes que cursaram com anemia, esta se caracterizou como leve, crônica e assintomática, exceto em 04 casos (16,7%) que desenvolveram anemia sintomática aguda, como por exemplo um paciente extremamente sintomático que apresentou valor de 9,2 g/dL de hemoglobina. Em tais indivíduos, foi necessária substituição da DDS por minociclina (01 caso) e ofloxacino (03 casos), manejo que se encontra em conformidade com o preconizado pelo MS (BRASIL, 2022; YANG J, et al., 2023). Ressalta-se que a DDS esteve implicada em todas as mudanças de esquema relacionados a EA neste trabalho (em 03 pacientes de forma isolada, enquanto em 01 houve associação de intolerância à DDS e RMP) e a taxa de descontinuidade de drogas por reações, na presente pesquisa (16,7%), está dentro do esperado na literatura, que geralmente é de 5 a 24%, com algumas variações regionais (PANTE CC, et al., 2018).

No que tange à RMP, esta é a única droga do esquema com alto poder bactericida contra o bacilo. Sua ação inibe o ácido ribonucleico (RNA) polimerase, impedindo a síntese de RNA mensageiro e de proteína pelo *M. leprae*. Como EA, destacam-se a hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, trombocitopenia, anemia hemolítica, Síndrome pseudogripal, entre outros. Algumas publicações apontam tal fármaco como causador da maioria dos efeitos colaterais advindos da PQT (KUBOTA RMM, 2012; PIRES CAA, et al., 2021), divergindo da presente pesquisa. As reações mais implicadas à RMP, neste estudo, foram relacionadas ao sistema digestivo, como náuseas (25%), epigastralgia (16,7%) e aumento leve de enzimas hepáticas (16,7%). O trato gastrointestinal também foi o mais afetado por esse medicamento nos estudos de Pires et al. (2021) e Augusto Filho et al. (2020).

De modo geral, são manifestações sem gravidade clínica ou necessidade de substituição da droga, cujo manejo com orientações e sintomáticos é suficiente para melhora da morbidade do paciente (TORTELLY VD, et al., 2021; AUGUSTO FILHO T, et al., 2020), o que está em conformidade com os dados vistos nesta pesquisa, em que a orientação de ingestão da medicação após refeição e o uso de inibidores de bombas de prótons e/ou anti-eméticos resultaram na diminuição do desconforto, sem necessidade de substituição medicamentosa da RMP.

Entretanto, a substituição fez-se necessária em 01 paciente que evoluiu com importante proteinúria e suspeita, pelo nefrologista, de NIA. A nefrotoxicidade pela RMP pode se desenvolver por uma série de mecanismos. Pode surgir a partir de lesão túbulo-intersticial, gerando NIA e/ou necrose tubular, nas quais a deterioração da função renal costuma aparecer agudamente, com o uso intermitente da droga, podendo ser reversível com a suspensão da mesma e tratamento específico. A RMP também pode causar lesões glomerulares, isoladas ou associadas às túbulo-intersticiais citadas, manifestando-se como glomerulonefrite rapidamente progressiva, de prognóstico grave; ou quadro clínico franco de síndrome nefrótica.

Outras manifestações de nefrotoxicidade à RMP são a necrose de papila renal e a proteinúria por cadeias leves, cujos mecanismos não são totalmente conhecidos, mas são geralmente associadas ao uso contínuo desse fármaco (RODRIGUES RMG, et al., 2000). Assim, devido ao diverso potencial de injúria renal da RMP, a equipe médica deve valorizar sinais e sintomas do paciente, bem como atentar-se a alterações laboratoriais e/ou de imagem, principalmente quando do uso intermitente dessa droga, visando interferir rapidamente frente a alterações. Por sua vez, a CFZ é uma medicação bacteriostática que atua ligando-se ao ácido desoxirribonucleico (DNA) da micobactéria, além de exercer uma atividade anti-inflamatória nas reações de eritema nodoso. Possui caráter lipofílico, com tendência a se acumular em tecidos adiposos e no sistema reticuloendotelial. Geralmente apresenta boa tolerabilidade e suas reações são dose dependentes, revertendo-se com a sua suspensão (COSTA VDT, 2018; PIRES CAA, et al., 2021).

Implicada à essa droga, foram observadas como mais frequentes a hiperpigmentação cutânea e a xerodermia, com 25% cada. A literatura aponta que a pele ictiósica ocorre em quase todos os indivíduos em uso dessa medicação, assim como o aumento da pigmentação cutânea (PIRES CAA, et al., 2021; MAIA MV, et al., 2013). Um fato que pode justificar os menores valores vistos no presente estudo é o caráter transversal, com coleta de dados em prontuários, os quais muitas vezes não são estruturados para fornecer informações específicas quanto aos EA. Esta limitação quanto ao desenho da pesquisa também foi observada por Augusto Filho et al. (2020). Especialmente tratando-se de alterações tegumentares relacionadas à CFZ, o fato de serem efeitos benignos, amplamente conhecidos e esperados, pode corroborar para a falta de seu registro efetivo.

Efeitos colaterais mais graves relacionados à CFZ são resultantes de depósitos de cristais em vários órgãos, como em histiócitos da mucosa intestinal e linfonodos mesentéricos, o que pode levar à infecção e obstrução intestinais e manifestação de sintomas abdominais (COSTA VDT, 2018; PIRES CAA, et al., 2021), que não ocorreram nesta investigação. Apesar da frequência elevada de EA detectados, não houve interferência desses na adesão ao tratamento no presente trabalho, uma vez que não levaram ao abandono ou tratamento irregular. Entretanto, essa não foi a realidade constatada por outros pesquisas, nas quais os efeitos colaterais foram o principal motivo do abandono da PQT (GOUVEIA AR, et al., 2020) ou, mesmo não sendo a motivação preponderante, tiveram contribuições significativas para a descontinuidade da terapia (GOULART MI, et al., 2002; KAR S, et al., 2010).

## CONCLUSÃO

O estudo evidenciou desafios no tratamento da hanseníase, com a ocorrência de frequentes EA associados à PQT, como anemia, astenia e sintomas gastrointestinais. A necessidade de substituição de medicamentos da PQT em alguns pacientes ressalta a importância de alternativas terapêuticas que minimizem os EA, aprimorando a adesão ao tratamento. Além disso, as limitações metodológicas, como a abordagem transversal, destacam a necessidade de estudos longitudinais para compreender melhor a dinâmica evolutiva da doença.

## REFERÊNCIAS

1. AUGUSTO FILHO T et al. Efeitos adversos à poliquimioterapia em pacientes com hanseníase atendidos nas unidades básicas de saúde. *Educ. Ci. e Saúde*. 2020; 7(1):117–31.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Tabnet. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Da Hanseníase. 2022.
4. CAVALCANTE M, et al. Multiple Dimensions of Healthcare Management of Leprosy and Challenges to its Elimination. *Revista da Escola de Enfermagem*. 2020; 54: 1–8.
5. CHEN KH, et al. Leprosy: A Review of Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Management. Vol. 2022, *Journal of Tropical Medicine*. Hindawi Limited; 2022.
6. COSTA VDT. Avaliação dos efeitos adversos e comorbidades dos pacientes tratados com poliquimioterapia para Hanseníase em 13 anos no Hospital Universitário Pedro Ernesto [Dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2018.
7. CRUZ GG, et al. Estudo epidemiológico das formas clínicas de hanseníase: um panorama histórico e atual. *Revista Saúde Multidisciplinar*. 2019.
8. DEPS PD, et al. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. *Lepr Rev*. 2007; 216–22.
9. GOULART MI, et al. Adverse effects of multidrug therapy in leprosy patients: a five-year survey at a Health Center of the Federal University of Uberlândia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35: 453–60.
10. GOUVEIA AR, et al. Interrupção e abandono no tratamento da hanseníase. *Braz J Hea Rev*. 2020; 3(4): 10591–603.
11. KAR S, et al. Understanding noncompliance with WHO-multidrug therapy among leprosy patients in Assam, India. *J Neurosci Rural Pract*. 2010; 1(1): 9–13.

12. KUBOTA RMM. Efeitos adversos da poliquimioterapia para hanseníase [Dissertação]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2012.
13. LASTÓRIA JC e ABREU MAM. Hanseníase: revisão dos aspectos laboratoriais e terapêuticos – parte 2. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(3): 389–403.
14. LOPES FC, et al. Leprosy in the context of the family health strategy in an endemic scenario in maranhão: Prevalence and associated factors. *Ciencia e Saude Coletiva.* 2021; 26(5): 1805–16.
15. MAIA MV, et al. Adverse effects of alternative therapy (minocycline, ofloxacin, and clofazimine) in multibacillary leprosy patients in a recognized health care unit in Manaus, Amazonas, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(2): 205–10.
16. MAYMONE MBC, et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. Vol. 83, *Journal of the American Academy of Dermatology.* Mosby Inc. 2020; 1–14.
17. MONTEIRO LD, et al. Tendência temporal e distribuição espacial da mortalidade relacionada à hanseníase no estado do Tocantins, 2000-2015. *Epidemiol Serv Saude.* 2020; 29(3): 2018336.
18. NASCIMENTO DDS, et al. Activity limitation and social participation restriction of people with leprosy: A cross-sectional analysis of magnitude and associated factors in a hyperendemic municipality in the state of Piauí, Brazil, 2001-2014. *Epidemiologia e Servicos de Saude.* 2020; 29(3).
19. NEUMANN AS, et al. Heterogeneous persistence of *Mycobacterium leprae* in oral and nasal mucosa of multibacillary patients during multidrug therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2022; 117.
20. NIITSUMA ENA, et al. Factors associated with the development of leprosy in contacts: A systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2021; 24.
21. PANTE CC, et al. Severe adverse reactions to multidrug therapy for leprosy, registered in tertiary services between 2012 and 2017 in Brazil. *Lepr Rev.* 2018; 89: 328–34.
22. PENNA GO, et al. National Health Survey reveals high percentage of signs and symptoms of leprosy in Brazil. *Ciencia e Saude Coletiva.* 2022; 27(6): 2255–8.
23. PINHEIRO MGC, et al. Contextual analysis of health care at discharge in leprosy: an integrative review, *Revista Gaucha de Enfermagem.* Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Educacao; 2019, 40.
24. PIRES CAA, et al. Análise da ocorrência de reações adversas à poliquimioterapia no tratamento para hanseníase. *Revista Eletrônica Acervo Saúde,* 2021; 13(2): 1–10.
25. RAMOS ACV, et al. Temporal evolution and spatial distribution of leprosy in a municipality with low endemicity in São Paulo state, Brazil. *Epidemiologia e Servicos de Saude.* 2022; 31(1).
26. RODRIGUES RMG, et al. Relato de caso: nefrite intersticial aguda por uso intermitente de rifampicina – dois casos. *J Bras Nefrol.,* 2000; 22(4): 231–5.
27. SANTOS AN, et al. Epidemiological Profile and Tendency of Leprosy in People Younger than 15 Years. *Revista da Escola de Enfermagem.* 2020; 54: 1–8.
28. SINGH H, et al. Adverse effects of multi-drug therapy in leprosy, a two years' experience (2006-2008) in tertiary health care centre in the tribal region of Chhattisgarh State (Bastar, Jagdalpur). *Lepr Ver.,* 2011; 82: 17–24.
29. SOUZA CDF, et al. Leprosy and social deprivation: Definition of priority areas in an endemic state northeastern brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia,* 2020; 23.
30. TEIXEIRA CSS, et al. Nutritional aspects of people affected by leprosy, between 2001 and 2014, in semi-arid Brazilian municipalities. *Ciencia e Saude Coletiva.* 2019; 24(7): 2431–41.
31. TORTELLY VD, et al. Adverse effects of polychemotherapy for leprosy in 13 years of follow-up at a university hospital. *An Bras Dermatol.* 2021; 96(2): 224–7.
32. YANG J, et al. Seventy years of evidence on the efficacy and safety of drugs for treating leprosy: a network meta-analysis. *Journal of Infection.* 2023; 86(4): 338–51.