



DERMATOLOGIA TROPICAL/INFECTOPARASITÁRIA

Efeitos adversos da poliquimioterapia para hanseníase em 13 anos de acompanhamento em Hospital Universitário ☆,☆☆



Violeta Duarte Tortelly ^{a,*}, Egon Luiz Daxbacher ^b, Arles Martins Brotas ^a e Sueli Carneiro ^{a,b}

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Instituto Endocrinologia Diabetes, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 13 de fevereiro de 2020; aceito em 3 de julho de 2020

Disponível na Internet em 1 de março de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Clofazimina;
Dapsona;
Hanseníase;
Rifampicina

Resumo A hanseníase está entre as doenças negligenciadas no mundo, e o Brasil é o segundo país com mais casos. Foi realizado estudo retrospectivo a partir dos prontuários de 196 pacientes com hanseníase diagnosticados em 13 anos em um hospital universitário. O objetivo foi descrever os efeitos adversos mais frequentes da poliquimioterapia e as populações mais vulneráveis a eles. No estudo, a dapsona foi a substância mais implicada, principalmente em mulheres, e o risco aumentou com a idade. Concluímos que nesse perfil de pacientes deve-se ter maior vigilância quanto aos possíveis efeitos adversos, sobretudo a anemia.

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A poliquimioterapia (PQT), recomendada pela Organização Mundial de Saúde, mudou drasticamente a história natural

da hanseníase, reduzindo a prevalência e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana.¹ Uma coorte de 371 pacientes com hanseníase, acompanhados por 13 anos, identificou o perfil sociodemográfico e os efeitos adversos (EA) mais frequentes da PQT.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.07.005>

☆ Como citar este artigo: Tortelly VD, Daxbacher EL, Brotas AM, Carneiro S. Adverse effects of polychemotherapy for leprosy in 13 years of follow-up at a university hospital. *An Bras Dermatol.* 2021;96:224–7.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: violetatortelly@yahoo.com.br (V.D. Tortelly).

Métodos

Estudo retrospectivo, compreendendo o período de 2002 a 2014, com 371 pacientes com hanseníase, avaliou o perfil sociodemográfico e os EA da PQT padrão. Foram excluídos os pacientes paucibacilares (PB) e multibacilares (MB) que realizaram menos de quatro e nove doses supervisionadas, respectivamente, permanecendo no estudo 196 pacientes.

Resultados

Dos 196 pacientes, 97 eram homens, e 99 mulheres; 41,32% foram tratados com PQT-PB, 53,05% com PQT-MB e 5,61% com esquema alternativo (tabela 1). Foram relatados 61 EA em 56 pacientes, dos quais 64,28% (36) eram mulheres. Três pacientes tinham menos de 15 anos de idade; 12, mais de

Tabela 1 Características dos 196 pacientes em tratamento de hanseníase acompanhados no hospital

Características	Número	Porcentagem (%)
Gênero		
Masculino	97	49,0
Feminino	99	51,0
Raça		
Branco	84	42,9
Negro	42	21,4
Amarelo	1	0,5
Pardo	64	32,7
Indígena	0	0
Ignorada	5	2,5
Idade (anos)		
11-20	24	18,05
21-30	33	24,81
31-40	34	25,57
41-50	13	9,77
51- 60	11	8,27
61-70	5	3,76
> 70	13	9,77
Forma clínica		
Indeterminada	17	8,67
Tuberculose	61	31,12
Bordeline	55	28,06
Virchowiana	60	30,61
Não classificada	3	1,51
Educação		
Analfabeto	9	4,6
Ensino Fundamental	90	45,9
Ensino Médio incompleto	30	15,3
Ensino Médio completo	28	14,3
Ensino Superior incompleto	5	2,6
Ensino Superior completo	12	6,1
Ignorado	19	9,7
Não aplicável	3	1,5
Baciloscopia		
Positiva	80	40,8
Negativa	94	48,0
Não realizada	19	9,7
Ignorada	3	1,5
Tratamento inicial		
PQT-PB	81	41,32
PQT-MB	104	53,06
Alternativo	11	0,51
TOTAL	196	100%

PQT-MB, poliquimioterapia multibacilar; PQT-PB, poliquimioterapia paucibacilar.

70 anos; e 73,21% (41), entre 16 e 69 anos. Anemia hemolítica foi o EA mais frequente (73,20%), forma aguda (30,35%) e crônica (42,85%), dos quais 83,3% ocorreram em mulheres, principalmente com 45 anos ou mais (63,3%). A chance de um paciente com anemia ser do sexo feminino foi 2,14 vezes maior (OR = 2,14; 95% IC 1,14-4,12). Síndrome sulfônica ocorreu em dois pacientes; metemoglobinemia, em um (tabela 2). Alterações gastrintestinais como anorexia, náuseas, vômitos, diarreia ou epigastralgia foram observadas em praticamente 20% dos pacientes, na maioria das vezes (72,2%) em decorrência de dapsona (DDS, diaminodifenil sulfona). Fotossensibilidade ocorreu em dois pacientes. A chance de um indivíduo ter EA aumentou com cada ano de idade (OR = 1,02; 95% IC 1,00-1,04). Apesar disso, não houve associação entre o tipo de EA e a idade.

A maioria dos EA ocorreu nas primeiras doses supervisionadas – 33,92% na primeira e 76,78% até a quarta dose (tabela 2). A DDS foi a substância mais implicada, correspondendo a 96,7% dos EA (59/61), e foi substituída em quase metade dos casos (49,15%). A rifampicina (RFP) isoladamente representou 3,27% dos EA e foi suspensa em apenas um paciente, por cefaleia refratária. Trombocitopenia leve ocorreu em três pacientes que faziam uso de RFP+DDS. Alguns pacientes tiveram mais de um EA (tabela 3).

Discussão

Dos 196 pacientes acompanhados, verificou-se uma chance de 64% de os pacientes em tratamento com MB serem do sexo masculino. Nobre et al. reportaram duas vezes mais MB em homens (OR = 2,36; 95% IC 2,33-2,38).² Metade dos pacientes tinha entre 20 e 40 anos. Dados da literatura mostram que os EA podem ocorrer em até metade dos pacientes (45%) em tratamento com PQT; neste estudo, ocorreu em menos de 30%.³⁻⁵

Embora mais de 25% (n = 56) dos pacientes tenham sofrido algum EA, o medicamento foi substituído em 30 dos 185 casos que iniciaram o regime padrão. Mais de dois terços dos EA ocorreram nos primeiros quatro meses do tratamento, e a DDS foi a medicação mais envolvida, conforme relatos da literatura.⁵ EA hematológicos ocorreram em quase três quartos dos pacientes e têm sido relacionados à capacidade individual de acetilação e hidroxilação das sulfaminas (DDS). Indivíduos com hemoglobinopatias, deficiência G6PD e aqueles que recebem medicamentos oxidativos podem apresentar maior risco de anemia hemolítica.⁶ Fotoalergia pela DDS levou à descontinuação da substância em dois casos.

A ocorrência de EA em mulheres foi duas vezes maior, corroborando os achados de Dupnik sobre a associação do sexo feminino ao risco aumentado de reação a substâncias.⁷ Genes da G6PD estão no cromossomo X, e algumas mutações levam mulheres com deficiência parcial a desenvolver sintomas.⁸ Neste estudo, foi demonstrado que mulheres com mais de 45 anos de idade têm maior risco de EA, diferente de Dupnik, que o encontrou em mulheres mais novas.⁷

A chance de um indivíduo ter EA para ambos os sexos aumenta a cada ano de idade (OR = 1,02; 95% IC 1,00-1,04). A metabolização mais lenta nos pacientes mais velhos

Tabela 2 Características dos 56 pacientes que apresentaram efeitos adversos

Características	Número	(%)
<i>Gênero</i>		
Masculino	20	35,71
Feminino	36	64,29
<i>Raça</i>		
Branco	27	48,21
Negro	8	14,29
Amarelo	1	1,79
Pardo	18	32,14
Indígena	0	0
Ignorado	2	3,57
<i>Idade</i>		
00-15	3	5,36
16-45	22	39,28
46-69	19	33,93
≥ 70	12	21,43
<i>Forma clínica</i>		
Indeterminado	6	10,71
Tuberculose	15	26,79
Borderline	21	37,50
Virchowiano	13	23,21
Não classificado	1	1,79
<i>Escolaridade</i>		
Analfabeto	1	1,79
Até 4ª série	12	21,43
4ª série completa	3	5,36
5ª a 8ª incompleta	5	8,93
8ª completa (1º grau)	1	1,79
1º a 3º ano incompleto	10	17,85
1º a 3º ano completo (2º grau)	10	17,85
Ensino Superior incompleto	1	1,79
Ensino Superior completo	6	10,71
Ignorado	5	8,93
Não se aplica	2	3,57
<i>Baciloscopia</i>		
Positiva	20	35,71
Negativa	30	53,58
Não realizada	6	10,71
<i>Dose do efeito adverso</i>		
Primeira	19	33,93
Segunda	9	16,07
Terceira	9	16,07
Quarta	6	10,71
Quinta ou mais	13	23,21
<i>Tratamento Inicial</i>		
PQT-PB	21	37,50
PQT-MB	35	62,50
TOTAL	56	100

PQT-MB, poliquimioterapia multibacilar; PQT-PB, poliquimioterapia paucibacilar.

justificaria esse achado.⁹ Goulart et al. também encontraram um risco aumentado de efeitos hematológicos em pacientes mais velhos.³ Síndrome sulfônica, embora grave, é infrequente e ocorreu em 1,53% dos casos, o que está

de acordo com a literatura.^{3,5,10} As queixas gastrointestinais melhoraram com orientações sobre a ingestão concomitante a alimentos e/ou uso de antieméticos, não necessitando suspensão da medicação.

Tabela 3 Efeitos adversos, respectivas substâncias causadoras e ocorrência de suspensão

Efeito adverso por dapsona	n	Suspensão da dapsona
Anemia hemolítica crônica	24	11
Anemia hemolítica aguda	17	12
Fotossensibilidade/fotodermatite	2	2
Meta-hemoglobinemia	1	1
Manifestação gastrointestinal	8	0
Síndrome de hipersensibilidade a dapsona	3	3
Efeito adverso por rifampicina	n	Suspensão da rifampicina
Manifestação gastrointestinal	1	0
Cefaleia	1	1
Efeito adverso por clofazimina e dapsona	n	Suspensão da dapsona ou clofazimina
Manifestação gastrointestinal	1	0
Efeito adverso por rifampicina e dapsona	n	Suspensão da dapsona ou rifampicina
Plaquetopenia	3	0
Total de efeitos adversos	61	30

Conclusão

A DDS foi responsável pelo maior número de casos de EA, principalmente no primeiro trimestre de tratamento. Anemia foi o EA mais frequente, principalmente em mulheres. O risco de EA aumenta a cada ano de idade. Esses achados reforçam a necessidade de maior vigilância no início do tratamento nas mulheres e em pacientes com idade mais elevada.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Violeta Duarte Tortelly: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Egon Luiz Daxbacher: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura.

Arles Martins Brotas: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Sueli Carneiro: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. World Health Organization. Report of the Global Programme Managers' Meeting on Leprosy Control Strategy. New Delhi, India: WHO; 2009.
2. Nobre ML, Illarramendi X, Dupnik KM, Hacker MA, da Costa NJA, Jerônimo SMB, et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005364.
3. Goulart MI, Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MSGR. 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.
4. Deps PD, Nasser S, Guerra P, Simon M, Birshner RDC, Rodrigues LC. Adverse effects from Multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. *Lepr Rev.* 2007;216–22.
5. Singh H, Nel B, Dey V, Tiwari P, Dulhani N. 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 Rev.* 2011;82:17–24.
6. Mayer K, Ley AB. Hemolysis of red cells due to sulfone. *Ann Intern Med.* 1970;72:711–4.
7. Dupnik KM, Cardoso FJR, de Macêdo ALBB, de Sousa ILC, Leite RCB, Jerônimo SMB, et al. Intolerance to Leprosy Multi-Drug Therapy: More Common in Women? *Lepr Rev.* 2013;3:209–18.
8. Tharp N. Adverse drug reactions in women's health care. *J Midwifery Womens Health.* 2011;3:205–13.
9. Oommen T. Multidrug therapy in geriatric patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2000;68:178–9.
10. Rao PN, Lakshmi TSS. Increase in the incidence of dapsona hypersensitivity syndrome – An appraisal. *Lepr Rev.* 2001;72:57–62.