

Boletim Epidemiológico

14

Volume 54 | 7 nov. 2023

Descrição dos casos de hanseníase com o esquema de segunda linha terapêutica, Brasil, 2016 a 2020

SUMÁRIO

- 1 Introdução
- 2 Métodos
- 2 Resultados
- 8 Discussão
- 9 Considerações finais

■ INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, transmitida por gotículas emitidas pelas vias aéreas durante contato próximo e prolongado com pacientes não tratados. O bacilo apresenta tropismo pelos nervos periféricos e pela pele, além de um potencial incapacitante.¹

O tratamento da hanseníase é realizado por meio da poliquimioterapia (PQT), que consiste na associação de antimicrobianos (clofazimina, dapsona e rifampicina).² A PQT foi recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1982 e adotada como único esquema terapêutico no Brasil no início da década de 1990.³ Em 2021, o esquema terapêutico passou a ser denominado poliquimioterapia única (PQT-U) devido à ampliação do uso da clofazimina para o tratamento da hanseníase paucibacilar (PB). Portanto, atualmente a PQT-U é recomendada para o tratamento de todos os casos de hanseníase com administração de seis doses para PB e 12 doses para casos multibacilar (MB).⁴

A implementação da PQT no tratamento da hanseníase possibilitou o uso do critério de alta por cura (por fim terapêutico e de vigilância), resultando numa redução importante da prevalência da doença. No entanto, casos novos continuaram ocorrendo no mundo todo, indicando a continuação da transmissão da infecção.⁵

O esquema de segunda linha (ESL), que pode incluir medicamentos como ofloxacino, minociclina e claritromicina, deve ser utilizado nos casos de intolerância grave, contraindicação ou quando há resistência antimicrobiana comprovada laboratorialmente a uma ou mais drogas do esquema padrão.²

Ministério da Saúde

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
SRTVN Quadra 702, Via W5 – Lote D,
Edifício PO700, 7º andar
CEP: 70.719-040 – Brasília/DF
E-mail: svsa@saude.gov.br
Site: www.saude.gov.br

A utilização de esquemas antimicrobianos que não estejam alinhados com as diretrizes estabelecidas pode contribuir para o aumento da resistência antimicrobiana.^{2,6} Os primeiros relatos de resistência antimicrobiana na hanseníase surgiram na década de 1960 durante a era sulfonoterapia. No entanto, a partir da década de 1990 surgiram casos de resistência à rifampicina, embora em menor grau, em razão do seu elevado efeito bactericida.⁶ Além disso, foi observada resistência ao ofloxacino em casos novos de hanseníase, possivelmente relacionada ao amplo uso das fluoroquinolonas no tratamento de doenças infecciosas em adultos.⁷

Diante disso, para qualificação dos dados de tratamento da hanseníase com ESL, o objetivo deste boletim é caracterizar os casos de hanseníase segundo o modo de entrada "caso novo", "outros reingressos" e "recidiva", submetidos ao ESL no Brasil como primeira opção terapêutica durante o período de 2016 a 2020.

■ MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo realizado com dados secundários no Brasil no período de 2016 a 2020. A base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) foi obtida em 10 de fevereiro de 2023 na Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação (CGDE) do Ministério da Saúde.

Foram incluídos casos de hanseníase notificados com modo de entrada "caso novo", "outros reingressos" e "recidiva" submetidos ao tratamento com ESL como primeira opção terapêutica, e excluídos os casos que tiveram o tipo de saída como "erro de diagnóstico".

O modo de entrada "caso novo" corresponde ao caso de hanseníase que nunca recebeu qualquer tratamento. "Outros reingressos" representa situações em que o paciente recebeu algum tipo de saída e retorna requerendo tratamento específico para hanseníase. O modo de entrada "recidiva" caracteriza os casos de hanseníase tratados regularmente com esquema padrão que receberam alta por cura e voltaram a apresentar novos sinais e sintomas clínicos da doença em período superior a cinco anos após a cura.¹

O ESL refere-se a uma abordagem terapêutica alternativa adotada em casos de intolerância grave, contra-indicação ou quando há resistência antimicrobiana comprovada laboratorialmente a uma ou mais drogas utilizadas no tratamento com PQT.² As variáveis selecionadas foram: sexo (masculino; feminino); faixa etária (<15; 15 a 39; 40 a

59; ≥60); raça/cor (branca; preta; amarela; parda; indígena; ignorada/sem informação); escolaridade (analfabeto; ensino fundamental; ensino médio; ensino superior; não se aplica; ignorada/sem informação); nível de atenção (primária; especializada; não se aplica); forma clínica (indeterminada; tuberculoide; dimorfa; virchowiana; não classificado); classificação operacional (paucibacilar; multibacilar); grau de incapacidade física (GIF) (grau zero; grau 1; grau 2; não avaliado; ignorada/sem informação); número de doses (PB: seis doses; > seis doses; sem informação; MB: ≤ 12 doses; 13 a 24 doses; > 24 doses; sem informação) e tipo de saída (cura; óbito; abandono; transferido; não preenchido).

Considerou-se como nível de atenção primária à saúde os estabelecimentos descritos como: posto de saúde; centro de saúde/unidade básica; unidade mista; consultório isolado; unidade móvel fluvial e terrestre; centro de apoio à saúde da família; polo academia da saúde. O restante foi classificado como atenção especializada, exceto aqueles classificados como laboratório central de saúde; central de gestão em saúde e central de abastecimento.

A análise dos dados foi realizada por meio do software estatístico Stata 15.1. Foi feita uma análise descritiva com as variáveis categóricas, calculando as frequências simples e relativa. Para a construção dos mapas temáticos foi utilizado o programa QGIS 3.26.3. A análise descritiva em questão foi realizada com uma base de dados anonimizada.

■ RESULTADOS

Foram notificados 149.357 casos de hanseníase com os modos de entrada "caso novo", "outros reingressos" e "recidiva" no período compreendido entre 2016 e 2020. Dentre esses, 1,9% (n = 2.900) iniciou o tratamento com ESL, sendo 54,1% (n = 1.568) de "casos novos"; 32,9% (n = 955) "outros reingressos" e 13,0% (n = 377) "recidivas". A proporção de casos que iniciaram tratamento com ESL aumentou de 1,2% (n = 378) em 2016 para 3,6% (n = 763) em 2019, representando um aumento de 101,8%. Posteriormente, essa proporção diminuiu para 2,6% (n = 551) em 2020 (Figura 1).

Em relação à distribuição regional dos casos cujo tratamento foi iniciado com ESL, a Região Sudeste registrou o maior número, correspondendo a 38,5% (n = 1117) do total, seguida pela Região Nordeste, com 27,7% (n = 802); pela Centro-Oeste, com 19,4% (n = 564); pela Norte, com 9,4% (n = 273); e pela Sul, com 5,0% (n = 144). Minas Gerais (n = 474; 16,3%) apresentou o maior número de casos, seguido de São Paulo (423; 14,6%) e Mato Grosso (420; 14,5%). Ao analisar

o número de casos novos por município, destacam-se Recife (n = 146; 9,3%); Uberlândia (n = 143; 9,1%); Ribeirão Preto (n = 64; 4,1%); Cuiabá (n = 59; 3,8%); Várzea Grande (n = 54; 3,4%) e Palmas (n = 53; 3,4%), com mais de cinquenta casos novos (Figura 2A). Quanto ao modo de entrada por

"outros reingressos", Uberlândia (n = 147; 15,3%), Ribeirão Preto (n = 65; 6,8%) e Recife (n = 59; 6,2%) apresentaram mais de cinquenta casos. Uberlândia (n = 119; 31,6%) apresentou mais de cem casos de recidiva em que o ESL foi a primeira opção terapêutica (Figura 2B e 2C).

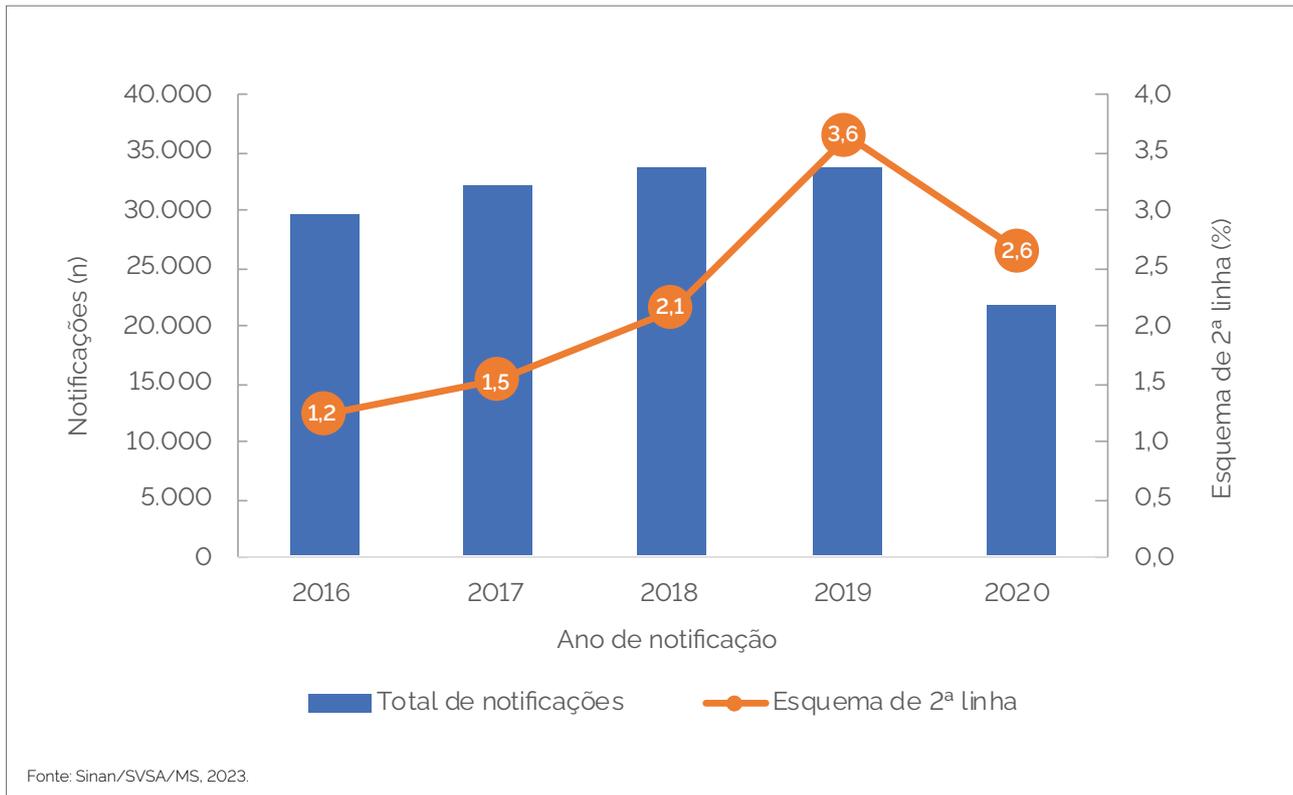


FIGURA 1 Número total de notificações (casos novos, recidivas e outros reingressos) de hanseníase e proporção de esquema terapêutico de segunda linha – Brasil, 2016 a 2020 (n=149.357)

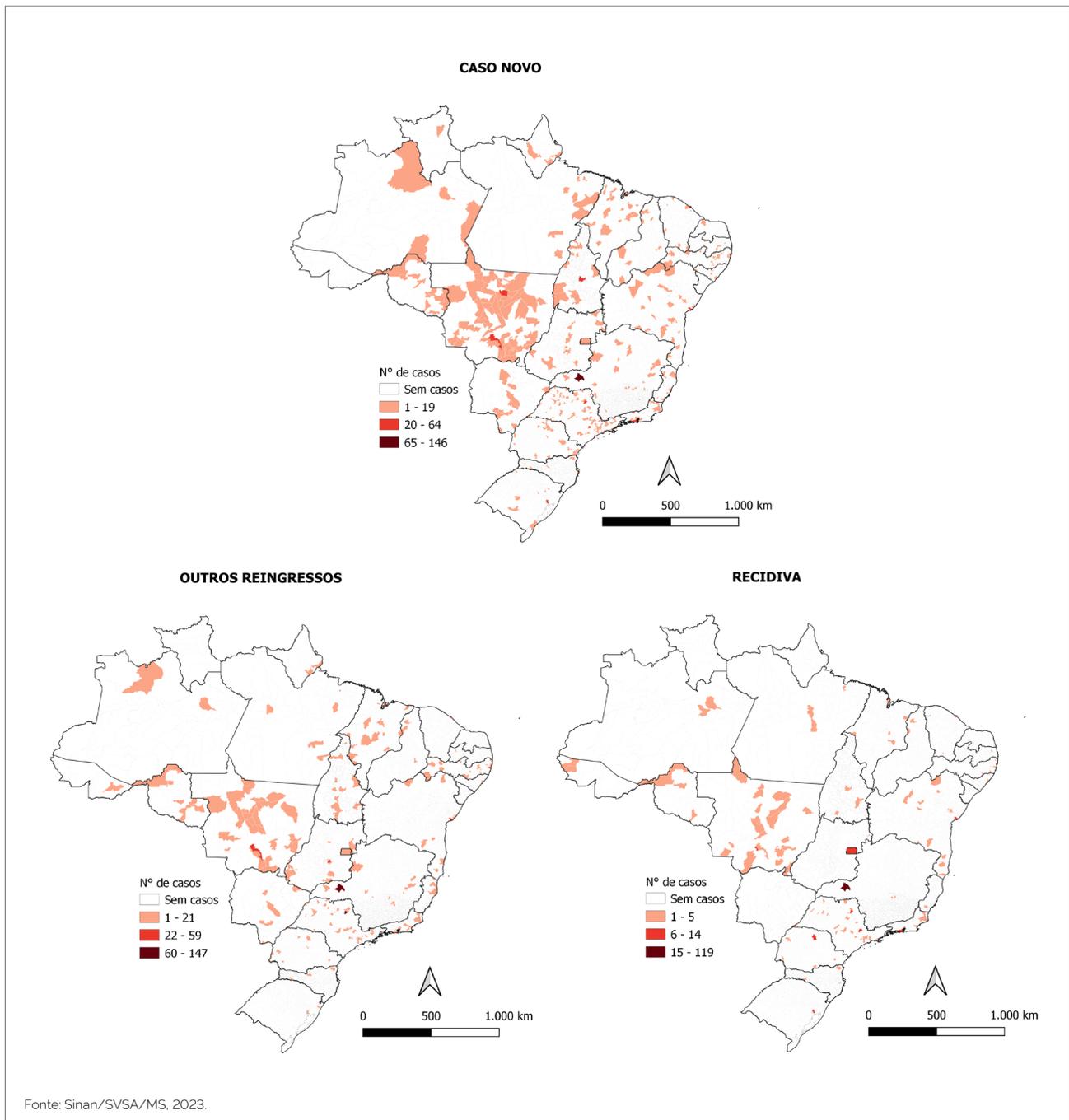


FIGURA 2 Distribuição espacial do número de casos novos, outros reingressos e recidivas de hanseníase que iniciaram tratamento com esquema terapêutico de segunda linha por município – Brasil, 2016 a 2020 (n = 2.900)

Ser do sexo masculino, ter entre 40 e 59 anos e possuir ensino fundamental foram as particularidades mais frequentes em todos os grupos de entrada que iniciaram tratamento com ESL. Em relação à raça/cor da pele, a

branca (46,2%) foi mais comum nos casos de recidiva, enquanto nos demais grupos houve predominância da parda (Tabela 1).

TABELA 1 Características sociodemográficas dos casos novos, outros reingressos e recidiva de hanseníase que iniciaram tratamento com esquema terapêutico de segunda linha – Brasil, 2016 a 2020

Variável	Caso novo (n = 1.568)		Outros reingressos (n = 377)		Recidiva (n = 955)	
	n	%	n	%	n	%
Sexo						
Feminino	775	49,4	129	34,2	359	37,6
Masculino	793	50,6	248	65,8	595	62,3
Faixa etária (anos)						
< 15	92	5,9	3	0,8	20	2,1
15 a 39	436	27,8	97	25,7	317	33,2
40 a 59	573	36,5	175	46,4	409	42,8
≥ 60	467	29,8	102	27,1	209	21,9
Raça/cor da pele						
Branca	618	39,4	174	46,2	284	29,7
Preta	155	9,9	38	10,1	134	14,0
Amarela	22	1,4	2	0,5	8	0,8
Parda	699	44,6	151	40,0	494	51,7
Indígena	2	0,1	1	0,3	1	0,1
Ignorada/sem informação	72	4,6	11	2,9	34	3,6
Escolaridade						
Analfabeto	102	6,5	30	8,0	64	6,7
Ens. fundamental*	665	42,4	200	53,0	480	50,3
Ens. médio*	283	18,0	60	15,9	204	21,4
Ens. superior*	218	13,9	26	6,9	58	6,1
Não se aplica	15	1,0	-	-	2	0,2
Ignorada/sem informação	285	18,2	61	16,2	147	15,4

*Incompleto e completo.

Fonte: Sinan/SVSA/MS, 2023.

Os casos de hanseníase que iniciaram o tratamento com ESL foram notificados, em sua maioria, na atenção especializada. No entanto, observa-se que 46,1% dos casos

novos, 32,9% dos outros reingressos e 28,0% de recidivas notificados na atenção primária iniciaram o tratamento com ESL (Tabela 2).

TABELA 2 Distribuição dos casos novos, outros reingressos e recidivas que iniciaram o tratamento com esquema de segunda linha por nível de atenção – Brasil, 2016 a 2020

Variável	Caso novo		Outros reingressos		Recidiva	
	n	%	n	%	n	%
Nível de atenção						
Primária	722	46,1	124	32,9	267	28,0
Especializada	819	52,2	250	66,3	679	71,1
Não se aplica	27	1,7	3	0,8	9	0,9
Total	1.568	100,0	377	100,0	955	100,0

Fonte: Sinan/SVSA/MS, 2023.

A maioria dos casos é classificada como operacional MB, sendo a forma clínica mais frequente a dimorfa, presente em 54,7% dos casos novos, 48,2% dos outros reingressos e 46,4% das recidivas. Em relação à avaliação

do GIF no diagnóstico, 11,6% dos casos novos, 22,2% dos outros reingressos e 21,7% das recidivas foram avaliados com GIF2 (Tabela 3).

TABELA 3 Características clínicas dos casos novos, outros reingressos e recidiva de hanseníase que iniciaram o tratamento com esquema terapêutico de segunda linha – Brasil, 2016 a 2020

Variável	Casos novos (n = 1.568)		Outros reingressos (n = 377)		Recidiva (n = 955)	
	n	%	n	%	n	%
Classificação operacional						
Paucibacilar	202	12,9	10	2,6	35	3,7
Multibacilar	1365	87,0	367	97,4	920	96,3
Ignorado/sem informação	1	0,1	-	-	-	-
Forma clínica						
Indeterminada	95	6,1	6	1,6	15	1,6
Tuberculoide	125	8,0	6	1,6	28	2,9
Dimorfa	858	54,7	175	46,4	460	48,2
Vichowiana	362	23,1	154	40,8	397	41,6
Não classificado	81	5,2	20	5,3	39	4,1
Ignorado/sem informação	47	3,0	16	4,2	16	1,7
GIF no diagnóstico						
Grau zero	710	45,3	130	34,5	332	34,8
Grau I	449	28,6	118	31,3	297	31,1
Grau II	182	11,6	82	21,7	212	22,2
Não avaliado	165	10,5	30	8,0	77	8,1
Ignorado/sem informação	62	4,0	17	4,5	37	3,9

Fonte: Sinan/SVS/MS, 2023.

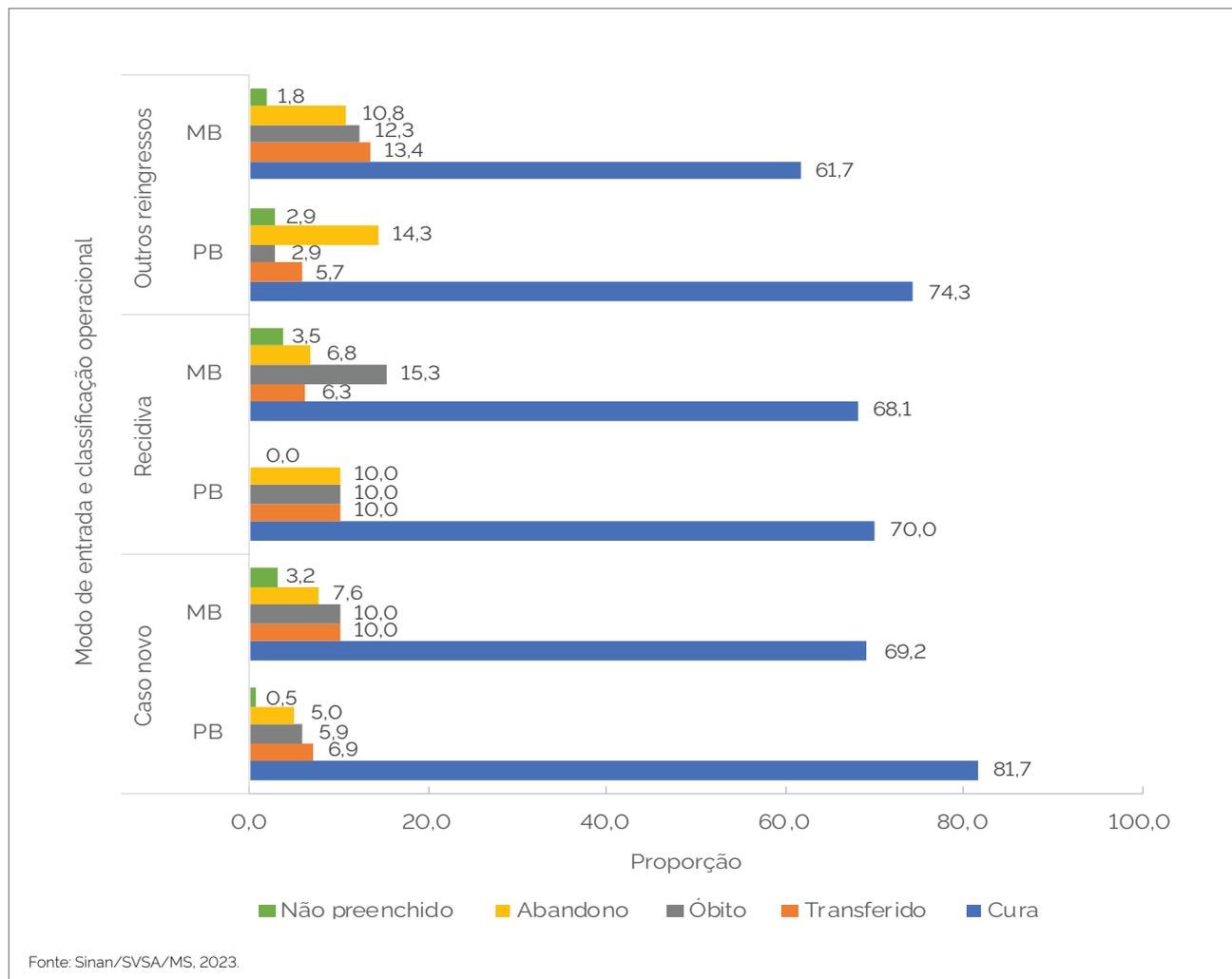
Quanto ao número de doses administradas, observou-se que, entre os casos classificados como PB, 24,2% dos casos novos, 30,0% das recidivas e 14,3% dos outros reingressos receberam mais de seis doses do tratamento. Por sua vez, entre os casos classificados como MB, verificou-se que 60,8% dos casos novos, 61,5% dos outros reingressos e 45,8% das recidivas receberam 12 doses do tratamento. Além disso, 15,0% das recidivas, 8,0% dos outros reingressos e 4,3% dos casos novos receberam mais de 24 doses do tratamento (Tabela 4).

Em relação ao tipo de saída, os casos novos apresentaram uma proporção de cura de 81,7% para PB e 69,2% para MB. Em contrapartida, nos casos novos o abandono foi mais comum nos com classificação operacional MB, alcançando 7,6%. Nos casos de outros reingressos, as taxas de cura foram de 74,3% para PB e 61,7% para MB, com uma maior proporção de abandono entre os casos PB, atingindo 14,3%. Na categoria de recidiva, a proporção de cura foi de 70,0% para PB e 68,1% para MB, enquanto o abandono foi mais elevado nos casos PB, atingindo 10,0% (Figura 3)

TABELA 4 Distribuição do número de doses dos casos novos, outros reingressos e recidiva de hanseníase que iniciaram tratamento com esquema terapêutico de segunda linha por classificação operacional – Brasil, 2016 a 2020

Variável	Casos novos		Outros reingressos		Recidiva	
	n	%	n	%	n	%
Paucibacilar						
6 doses	133	65,8	6	60,0	28	80,0
> 6 doses	49	24,2	3	30,0	5	14,3
Sem informação	20	9,9	1	10,0	2	5,7
Total	202	100,0	10	100,0	35	100,0
Multibacilar						
12 doses	830	60,8	168	45,8	566	61,5
13 a 24 doses	422	30,9	124	33,8	242	26,3
> 24 doses	59	4,3	55	15,0	74	8,0
Sem informação	54	4,0	20	5,4	38	4,1
Total	1365	100,0	367	100,0	920	100,0

Fonte: Sinan/SVS/MS, 2023.



Fonte: Sinan/SVSA/MS, 2023.

FIGURA 3 Proporção do tipo de saída dos casos novos, outros reingressos e recidiva de hanseníase que iniciaram o tratamento com esquema terapêutico de segunda linha, por classificação operacional – Brasil, 2016 a 2020 (n = 2.899)

■ DISCUSSÃO

Observou-se um aumento nos casos de hanseníase em que o tratamento com ESL foi a primeira opção terapêutica. A maioria desses casos tinha como modo de entrada "caso novo", notificados em municípios das Regiões Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste do País e em estabelecimentos de atenção especializada.

Há poucos estudos que abordem essa temática, principalmente com informações de casos novos já iniciando tratamento com ESL. Em nosso estudo, houve um percentual de 54,1% de casos novos de hanseníase iniciando tratamento com ESL. Esse resultado tem relevância clínica e epidemiológica, pois, de acordo com as diretrizes vigentes do período analisado, o ESL é geralmente indicado para pacientes que não responderam adequadamente ao tratamento padrão, que possuem contraindicações ou desenvolveram resistência às drogas utilizadas.²

Em uma coorte realizada no Rio de Janeiro, entre os anos de 1998 a 2009, constatou-se que dos 45 pacientes que utilizaram tratamentos de segunda linha, 42 trocaram o medicamento devido a eventos adversos, enquanto três pacientes iniciaram o tratamento com ESL por apresentarem contraindicação prévia ao tratamento padrão.¹⁰

O perfil sociodemográfico para todos as categorias do modo de entrada analisado foi composto por indivíduos do sexo masculino, na faixa etária de 40 a 59 anos, autodeclarados pardos e com nível de escolaridade fundamental. A classificação operacional mais frequente foi a MB, com forma clínica dimorfa da doença. Além disso, a maioria foi avaliada com GIF0. Esse perfil encontrado foi semelhante em comparação com outros estudos envolvendo pacientes que fizeram tratamento com o esquema padrão.^{8,9} Num estudo envolvendo pacientes que iniciaram o tratamento com ESL, a forma clínica mais comum foi a virchoviana, sendo a maioria avaliada com GIF1.¹⁰ Em outro estudo, a maioria era do sexo feminino (61,2%), com forma clínica virchoviana e com GIF1.¹¹

A respeito da duração do tratamento, a quantidade de doses pode variar conforme a classificação operacional e a razão da troca do medicamento do esquema padrão para o de segunda linha.² Neste estudo não foi possível analisar os motivos que levaram à escolha do ESL como primeira opção terapêutica.

A necessidade de substituição do esquema terapêutico geralmente ocorre em razão da intolerância a uma das drogas do esquema.¹⁰⁻¹² Em relação à dapsona, os

estudos relatam que ela é a droga responsável pela substituição do esquema terapêutico na maioria dos casos¹³⁻¹⁵ por causa das reações adversas, tais como anemia hemolítica, metahemoglobinemia, síndrome da dapsona e agranulocitose.¹² Em relação à rifampicina, foram observados distúrbios gastrointestinais, alterações hepáticas, hepatite medicamentosa, hepatite C, insuficiência renal aguda, necrose tubular e síndrome pseudogripal, sendo substituída por ofloxacino.¹⁶ Quanto à clofazimina, alguns estudos observaram que esta pode desencadear pigmentação cutânea, ictiose e distúrbios gastrointestinais.^{17,18} Pesquisa de alcoolismo, hepatites virais e anemia devem ser realizadas antes do início da PQT-U, de modo que qualquer alteração não seja erroneamente atribuída à terapia.¹⁹

O abandono do tratamento provoca alto risco de recidivas e maior chance de o paciente desenvolver resistência aos medicamentos para hanseníase, representando um obstáculo para o controle da doença.²⁰ Portanto, é importante a adesão do paciente ao tratamento para garantir que este seja concluído no tempo recomendado, além da possibilidade de investigar a resistência em casos de recidiva e em pacientes sem resposta clínica ao tratamento.²¹

É importante ressaltar que o tratamento é realizado em regime ambulatorial, independentemente da classificação operacional da hanseníase, nas unidades básicas de saúde, ou ainda, desde que notificados e seguidas todas as ações de vigilância, em serviços especializados, hospitais públicos, universitários ou clínicas. As referências (serviços especializados, ambulatorial e/ou hospitalar) são responsáveis por disponibilizar o tratamento completo para cada caso que necessitar de esquemas substitutivos.²

Conforme estabelecido pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), em seu artigo 19-M, a assistência terapêutica integral consiste em dispensação de medicamentos e produtos de interesse para a saúde cuja prescrição esteja em conformidade com as diretrizes terapêuticas definidas em protocolo clínico para a doença ou o agravo à saúde a ser tratado.²²

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase (PCDT) foi instituído por meio da Portaria SCTIE/MS nº 67, de 7 de julho de 2022, e estabelece critérios para diagnóstico e tratamento de indivíduos acometidos pela hanseníase, além da promoção da efetiva descentralização do cuidado em hanseníase para a

atenção primária à saúde.²³ Por conseguinte, a partir dessa portaria, as condutas terapêuticas preconizadas pelo PCDT substituem as anteriores do Ministério da Saúde.

Recentemente, um estudo de avaliação da resistência antimicrobiana foi realizado pelo Ministério da Saúde, o qual observou um aumento da resistência do *M. leprae* aos medicamentos pertencentes à classe das quinolonas. Os resultados desse estudo subsidiaram a emissão da Nota Técnica nº 20/2023-CGDE/DEDT/SVSA/MS, a qual alerta que a resistência ao ofloxacino em novos casos de hanseníase multibacilar pode apresentar uma ameaça ao tratamento de segunda linha destinado aos casos de hanseníase resistentes à rifampicina.

A interpretação dos resultados deve levar em consideração possíveis limitações decorrentes do uso de dados secundários, que podem apresentar inconsistências em relação à quantidade e à qualidade dos dados. Além disso, informações sobre os motivos para a troca de medicação ou qual o ESL prescrito não estavam disponíveis, tornando-se essencial a realização de estudos amostrais mais aprofundados.

■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com ESL deve ser escolha apenas em situações extremas, sendo o esquema padrão a primeira opção de tratamento para hanseníase. Casos de hanseníase com irregularidade de tratamento têm maior probabilidade de apresentar bacilo com resistência medicamentosa. Os resultados obtidos podem ser utilizados como parâmetro para monitorar a implementação estabelecida pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase (PCDT) e garantir a conformidade com a legislação vigente a partir de 2022.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Articulação estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância em saúde [recurso eletrônico]; 2021.
2. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico operacional [recurso eletrônico]; 2016.
3. Andrade V. Implementação da PQT/OMS no Brasil. *Hansen Int* 31, 23-31; 2006.
4. Ministério da Saúde do Brasil. Nota técnica nº 16/2021-CGDE/.DCCI/SVS/MS. 2-6 at; 2021.
5. World Health Organization. Global leprosy (hansen disease) update, 2021: moving towards interruption of transmission. *Weekly Epidemiological Record* vol. 36 429-450 at <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>; 2022.
6. Organização Mundial da Saúde. Um guia para vigilância de resistência antimicrobiana na hanseníase; 2017.
7. Ahuja M et al. Ofloxacin resistance in multibacillary new leprosy cases from Purulia, West Bengal: a threat to effective secondary line treatment for rifampicin-resistant leprosy cases. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 30, 282-285; 2022.
8. Junior DF de C et al. Principais alterações clínicas responsáveis pela substituição da poliquimioterapia para hanseníase: um levantamento de 11 anos em uma microrregião no sul de Tocantins. *Rev. Patol. do Tocantins* 6, 5-11; 2019.
9. Oliveira KS de; Topanotti M L; Souza J De; Zilly A; Gordillo E A F; Silva-Sobrinho R A. Hanseníase : perfil clínico-epidemiológico dos. *Rev. Cient. Enferm.* 12, 418-429; 2022.
10. Lemos RF. Avaliação dos pacientes com hanseníase multibacilar submetidos ao esquema terapêutico substitutivo. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas. 50p at; 2013.
11. Filho EZ de O. Influência do esquema substitutivo contendo ofloxacino no controle da incapacidade física após tratamento da hanseníase. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) — Universidade de Brasília. 60p at; 2019.
12. Melo SCCS de et al. Reações adversas relacionadas a medicamentos frente ao uso da quimioterapia combinada e/ou alternativa utilizados para tratar casos de hanseníase: uma revisão integrativa. *Res. Soc. Dev.* 10, e508101018831; 2021.
13. Basavaraj GS et al. Erroneous reduction of HbA1c levels in patients with type 2 diabetes mellitus on dapsone treatment for Hansen's disease — a single-center retrospective cohort study. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 88, 519-522; 2022.
14. Pires CAA et al. Análise da ocorrência de reações adversas à poliquimioterapia no tratamento para hanseníase. *Rev. Eletrônica Acervo Saúde* 13, e6233; 2021.
15. Pante CC, Coelho SC, Carelli L, Avancini J, Trindade MAB. Severe adverse reactions to multidrug therapy for leprosy, registered in tertiary services between 2012 and 2017 in Brazil. *Lepr. Rev.* 89, 328-334; 2018.

16. Kubota RMM et al. Efeitos adversos da poliquimioterapia para hanseníase: utilização de doses alternativas e avaliação pós-alta. *Hansen. int* 39, 8-21; 2014.
17. Chavhan SD, Jawade S. Clofazimine induced pigmentation in leprosy patches. *Pan Afr. Med. J.* 42, (2022).
18. Singh H, Azad K, Kaur K. Clofazimine-induced enteropathy in a patient of leprosy. *Indian J. Pharmacol* 45, 197-198; 2013.
19. Nair SPA 19-Year retrospective study of adverse drug reactions to multidrug therapy in leprosy requiring a change in regime. *Indian Dermatol. Online J.* 10, 481-485; 2017.
20. De Andrade, K. V. F. *et al.* Geographic and socioeconomic factors associated with leprosy treatment default: An analysis from the 100 Million Brazilian Cohort. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 13, (2019).
21. Cambau E et al. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-15. *Clin. Microbiol. Infect.* 24, 1305-1310; 2018.
22. Ministério da Saúde do Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. 20-22 at ; 2011.
23. Ministério da Saúde do Brasil. Portaria SCTIE/MS nº 67, de 7 de julho de 2022. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da hanseníase. 1-107 at https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220818_pcddt_hanseníase.pdf; 2022.

Boletim Epidemiológico

ISSN 9352-7864

©1969. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Ministra de Estado da Saúde

Nísia Verônica Trindade Lima

Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente

Ethel Leonor Noia Maciel

Comitê editorial

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVSA

Ethel Leonor Noia Maciel

Departamento de Doenças Transmissíveis – DEDT

Alda Maria da Cruz

Departamento do Programa Nacional de Imunizações – DPNI

Eder Gatti Fernandes

Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis – Daent

Leticia de Oliveira Cardoso

Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador – Dsast

Agnes Soares da Silva

Departamento de Emergências em Saúde Pública – Demsp

Márcio Henrique de Oliveira Garcia

Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente – Daevs

Guilherme Loureiro Werneck

Departamento de Hiv/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis – Dathi

Draurio Barreira Cravo Neto

Equipe editorial

Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação/Departamento de Doenças Transmissíveis – CGDE/DEDT/SVSA

Patrícia Pereira Lima Barbosa; Margarida Cristiana Napoleão Rocha; Elaine Silva Nascimento Andrade; Reagan Nzundu Boigny; Sebastião Alves de Sena Neto; Rodrigo Ramos de Sena; Rodolfo Rêgo Deusdará Rodrigues; Sandra Maria Barbosa Durães.

Editoria científica

Paola Barbosa Marchesini

Antonio Ygor Modesto de Oliveira

Produção

Núcleo de Comunicação – Nucom

Edgard Rebouças

Editorial Nucom

Fred Lobo

Revisão Nucom

Yana Palankof