

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ELOISE DE SOUZA E SILVA

**ADESÃO AO TRATAMENTO, REAÇÕES  
ADVERSAS E POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE G6PD  
EM PACIENTES COM HANSENÍASE ATENDIDOS EM  
UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA DE MANAUS**

MANAUS - AM  
2022

ELOISE DE SOUZA E SILVA

**ADESÃO AO TRATAMENTO, REAÇÕES ADVERSAS E  
POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE G6PD EM PACIENTES  
COM HANSENÍASE ATENDIDOS EM UMA UNIDADE DE  
REFERÊNCIA DE MANAUS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Igor Rafael dos Santos Magalhães  
Coorientador: Prof. Dr. José Pereira de Moura Neto

MANAUS – AM  
2022

## Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S586a Silva, Eloise de Souza e  
A adesão ao tratamento, reações adversas e polimorfismos genéticos de G6PD em pacientes com hanseníase atendidos em uma unidade de referência de Manaus / Eloise de Souza e Silva . 2022  
62 f.: il.; 31 cm.

Orientador: Igor Rafael dos Santos Magalhães  
Coorientador: José Pereira de Moura Neto  
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Hanseníase. 2. Poliquimioterapia. 3. Reações adversas ao medicamento. 4. Adesão medicamento. 5. Glicose-6-fostato desidrogenase (G6PD). I. Magalhães, Igor Rafael dos Santos. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

**“Adesão ao tratamento, reações adversas e polimorfismos genéticos na  
G6PD em pacientes com hanseníase atendidos em uma unidade de  
referência de Manaus”**

**DISCENTE: ELOISE DE SOUZA E SILVA**

PARECER:

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas em sua forma final e definitiva pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas.

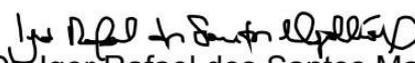
Manaus, 30 de abril de 2021



Ariane M. Kluczkovski  
Coordenação  
Prog. Pós Grad. Cien.  
Farmacêuticas

Profa. Dra. Ariane Mendonça Kluczkovski  
Coordenadora do PPGCF

**A mesma foi apresentada perante a banca composta pelos seguintes  
professores:**



Prof. Dr. Igor Rafael dos Santos Magalhães  
Orientador e Presidente da Banca (UFAM)



Profa. Dra. Ana Cyra dos Santos Lucas  
Membro (UFAM)



Prof. Dr. João Vicente Braga de Souza  
Membro (INPA)

## *Agradecimentos*

A Deus por me permitir passar por tudo isso, foram dias de aprendizado e de muita fé;  
Aos meus pais, Elenir e José, por estarem presentes, segurarem a minha mão, terem fé e por me incentivarem sempre. A minha irmã, que sempre esteve do meu lado, me apoiando e me entendendo mesmo nos momentos mais difíceis;

As minhas primas, pela parceria, paciência e ajuda;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Igor dos Santos Magalhães, pela orientação e ajuda durante o projeto;

Ao meu coorientador, Prof. Dr. José Pereira de Moura Neto pela compreensão, acompanhamento e paciência;

A minha amiga, mais que parceira de laboratório, Larissa Feitosa, por me acompanhar nessa caminhada e por ajudar em todos os momentos que eu precisei. Aos amigos que fiz através do programa de pós-graduação pelo apoio e incentivo sempre;

A equipe da área vermelha do Alfredo da Matta pelo apoio e dedicação, em especial a farmacêutica Geysel Gleyse da Costa Galvão Oliveira que me acompanhou durante toda a fase de coleta de amostras;

As médicas que atendem pelo Programa Estadual de Hanseníase da Fundação Alfredo da Matta, Dra. Silmara Navarro Pennini e Dra. Rossilene Conceição da Silva Cruz;

Aos integrantes do laboratório do Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, da Fundação de Medicina Tropical pelo apoio nas análises moleculares, em especial a Rebeca Netto, pela disponibilidade e ajuda nas horas de desespero;

Aos professores, funcionários, técnicos e colegas doutorandos, mestrandos e alunos de iniciação científica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, pelo apoio e colaboração imprescindível para a realização das análises laboratoriais. Pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF-UFAM) pelo suporte técnico-científico fornecido durante essa caminhada;

Pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado, o que foi crucial para o desenvolvimento deste trabalho;

Por todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

**Muito Obrigada!**

## RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica ocasionada pelo agente *Mycobacterium leprae*, manifestada principalmente através de sinais e sintomas dermatoneurológicos. A afecção é prevalente no Brasil e constitui um sério problema de saúde pública em várias partes do mundo. O tratamento da doença é realizado por intermédio da poliquimioterapia (PQT), uma combinação entre dapsona, rifampicina e clofazimina. Mesmo sendo considerado eficaz, este tratamento pode resultar em diversas reações adversas atribuídas aos medicamentos da PQT, os quais podem ser mais severos em pacientes que possuem deficiência de G6PD. No estado do Amazonas, a hanseníase apresenta índices significativos de prevalência e, por esta razão, o seguinte estudo propôs estudar a relação entre a adesão ao tratamento, as reações adversas e o polimorfismo genético de G6PD. A abordagem dos pacientes e a coleta de dados e das amostras de sangue foram realizadas no Ambulatório de Dermatologia Tropical da Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia “Alfredo da Matta” (FUAM). No presente estudo, foram avaliados 50 pacientes portadores de hanseníase tratados com a PQT. De acordo com os resultados, a maioria dos pacientes foi do sexo masculino (58%) e a faixa etária mais afetada foi a economicamente ativa. O intervalo de uso de PQT mais utilizado foi de 12 meses e 80% dos casos era da forma clínica multibacilar. A anemia foi detectada em 42,22% dos pacientes e aproximadamente metade dos pacientes teve queixas durante o tratamento, principalmente dores articulares, cefaleia e fraqueza. A adesão terapêutica foi verificada em 44% dos pacientes e 71,4% destes possuíam mais RAMs. A variante A- (A202G) foi a mais frequente, sendo observada em 19,2% dos casos. Já a variante A (A376G) foi verificada em 14,3% da população estudada. Desta forma, intervenções que possam melhorar a adesão terapêutica e a diminuir as queixas dos pacientes quanto ao tratamento devem ser realizadas.

**Palavras chaves:** Hanseníase, poliquimioterapia, reações adversas ao medicamento, adesão medicamentosa, polimorfismo, G6PD.

## ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease caused by the agent *Mycobacterium leprae*, manifested mainly through dermatological signs and symptoms. The condition is prevalent in Brazil and constitutes a serious public health problem in many parts of the world. The disease is treated through multidrug therapy (MDT), a combination of dapsone, rifampicin and clofazimine. Even though it is considered effective, this treatment can result in several adverse reactions attributed to MDT drugs, which can be more severe in patients who have G6PD deficiency. In the state of Amazonas, leprosy has significant prevalence rates and, for this reason, the following study proposed to study the relationship between adherence to treatment, adverse reactions and the genetic polymorphism of G6PD. The approach of the patients and the collection of data and blood samples were carried out at the Tropical Dermatology Outpatient Clinic of the Tropical Dermatology and Venereology Foundation "Alfredo da Matta" (FUAM). In the present study, 50 leprosy patients treated with MDT were evaluated. According to the results, most patients were male (58%) and the most affected age group was the economically active. The most used interval of use of MDT was 12 months and 80% of the cases were of the clinical multibacillary form. Anemia was detected in 42.22% of patients and approximately half of patients had complaints during treatment, mainly joint pain, headache and weakness. Therapeutic adherence was verified in 44% of the patients and 71.4% of these had more ADRs. Variant A- (A202G) was the most frequent, being observed in 19.2% of cases. Variant A (A376G) was found in 14.3% of the population studied. Thus, interventions that can improve therapeutic adherence and reduce patients' complaints about the treatment must be carried out.

**Keywords:** Leprosy, polychemotherapy, drug adherence, pharmacogenetics, G6PD.

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Fluxograma dos procedimentos realizados nas etapas do estudo .....	<b>36</b>
---	-----------

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Classificação das variantes de G6PD segundo a OMS relacionando níveis de atividade enzimática e possíveis variantes.....	33
---	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Perfil sociodemográfico dos pacientes com hanseníase incluídos no estudo realizado na cidade de Manaus (n=50). .....	38
<b>Tabela 2.</b> Perfil clínico dos pacientes com hanseníase incluídos no estudo realizado na cidade de Manaus (n=50). .....	40
<b>Tabela 3.</b> Perfil das queixas relatadas pelos dos pacientes com hanseníase na cidade de Manaus (n=50). .....	42
<b>Tabela 4.</b> Relação entre o relato de aparecimento de reações adversas aos medicamentos (RAMs) pelos pacientes divididos em sexo e as condutas realizados pela equipe profissional da unidade de referência no estudo realizado. ....	42
<b>Tabela 5.</b> Distribuição genotípica dos polimorfismos G202A e A376G da G6PD entre gêneros em pacientes com hanseníase da Cidade de Manaus-AM. ....	45
<b>Tabela 6.</b> Parâmetros hematológicos e bioquímicos de homens diagnosticados com hanseníase no estudo realizado. ....	47
<b>Tabela 7.</b> Valores de referência segundo o Ministério de Saúde do Brasil, segundo o Guia de Vigilância em Saúde, 2019. ....	48

## LISTA DE ABREVIACÕES

BMQ	<i>Brief Medication Questionnaire</i>
CFZ	Clofazimina
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
CYP450	Citocromo P 450
DDS	Dapsona
DHL	Lipoproteínas de alta densidade
DNA	Ácido desoxirribonucleico
G6PD	Desidrogenase de glicose-6-fosfato
GA	Paciente hemizigoto para deficiência da G6PD
GG	Paciente normais para deficiência da G6PD
FUAM	Fundação Alfredo da Matta
Hb	Concentração de hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular média
He	Contagem global de hemácias
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
Ht	Hematócrito
HTLV	Vírus T-linfotrópico humano
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
MADDS	Monoacetildapsona
MADDS-NHOH	Monoacetildapsona hidroxilamina
MB	Multibacilar
MetHba	Metahemoglobina
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida
OMS	Organização Mundial da Saúde
PABA	Ácido para-aminobenzóico
PB	Paucibacilar
PLT	Contagem de plaquetas
PQT	Poliquimioterapia
RAMs	Reações adversas ao medicamento
RBC	Células vermelhas do sangue
RDW	Amplitude de distribuição dos eritrócitos
RMP	Rifampicina
RNA	Ácido ribonucleico
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único

TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TGO	Aspartato aminotransferase
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
VPM	Volume plaquetário médio
VCM	Volume corpuscular médio
WBC	Contagem de glóbulos brancos

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	16
<b>2.1 Hanseníase</b> .....	16
2.1.1 Classificação .....	17
2.1.2 Tratamento .....	18
<b>2.2 Reações adversas aos medicamentos na Hanseníase</b> .....	21
2.2.1 Exames laboratoriais no tratamento da hanseníase .....	22
2.3.1 G6PD.....	25
3. OBJETIVOS .....	26
<b>3.1 Objetivo geral</b> .....	26
<b>3.2 Objetivo específico</b> .....	26
4. METODOLOGIA .....	28
<b>4.1 Artigo</b> .....	28
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
6. ANEXOS .....	58

## 1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, de evolução lenta, a qual possui como agente etiológico o bacilo álcool-ácido resistente *Mycobacterium leprae*, que se manifesta principalmente através de sinais e sintomas dermatoneurológicos, caracterizados por lesões na pele e nos nervos periféricos. Se não tratada na forma inicial, a doença evolui, torna-se transmissível e pode atingir pessoas de qualquer sexo ou idade (BRASIL, 2017, 2001).

A hanseníase é prevalente no Brasil e é considerada um sério problema de saúde pública em várias partes do mundo. Em 2019, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), foram notificados 27.864 casos novos no Brasil, o que classifica o país com alta carga para a doença, sendo o segundo com o maior número de casos novos registrados no mundo (BRASIL, 2021). No município de Manaus, no Amazonas, o atendimento a pacientes é feito na Fundação Alfredo da Matta (FUAM), através do Programa Estadual de Hanseníase onde possui uma equipe multidisciplinar para atendimento desses pacientes. Em 2015, o estado ficou em 18º lugar no ranking em detecção desta doença no Brasil (Taxa de detecção 9,5%/100.000 habitantes). O histórico da hanseníase no Amazonas, elaborado pelo médico Alfredo da Matta, iniciou-se no século XX com o aumento de casos, a partir da migração de estados e dos países limítrofes ao estado, como Peru e Colômbia (SCHWEICKARDT; XEREZ, 2015)(SCHWEICKARDT; XEREZ, 2015). Na FUAM, até novembro de 2020 obteve a incidência de 66 pacientes e em tratamento foram atendidos 111 pacientes na instituição (FUAM, 2020).

A poliquimioterapia (PQT) utilizada na hanseníase foi introduzida pela OMS em 1981, mas apenas 1986 essa terapia começou a ser implementada no Brasil e em 1991 passou a ser adotada oficialmente pelo Ministério da Saúde (BOECHAT; PINHEIRO, 2012a). O esquema da PQT proposto contém dapsona (DDS), rifampicina (RMP) e clofazimina (CFZ). A DDS, é um antibacteriano que age através da competição com o ácido para-aminobenzóico (PABA), diminuindo ou bloqueando a síntese do ácido fólico tendo uma ação bacteriostática. A RMP também é um antibiótico, possui ação bactericida, age inibindo a síntese proteica bacteriana por combinar-se com a RNA polimerase. A CFZ é uma fenazina, que possui efeitos antimicobacterianos e anti-inflamatórios, também possui efeito no DNA da micobactéria e a inibição de sua replicação (FRANCO et al., 2018; PENNA et al., 2017).

Na terapia utilizada na hanseníase, a DDS é responsável por grande número de efeitos adversos na PQT. Um dos mais frequentes efeitos causados, são efeitos hematológicos causados em pacientes com deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (PEREIRA et al., 2019; SILVA et al., 2016).

As condições individuais dos pacientes, podemos citar que fatores que influenciam no aumento dos casos da doença, como precariedade na saúde, alto índice de ocupação das moradias, condições socioeconômicas desfavoráveis. Esta relação é citada em diversos estudos desde o século 20, correlacionando o fator socioeconômico com a ocorrência da doença (BARROS, 2020; DUARTE; AYRES; SIMONETTI, 2007).

Considerando o exposto, o seguinte estudo propõe estudar a relação entre a adesão ao tratamento e as reações adversas aos medicamentos (RAMs) utilizados na PQT da hanseníase. Os efeitos adversos verificadas na terapia da hanseníase encorajam a realização de investigações na área da farmacogenética, visto que a identificação preliminar de indivíduos que possuem alguma variação genética de G6PD pode ajudar na prevenção de RAMs. Desta forma, estes dados poderão auxiliar na elaboração de medidas que possam minimizar o impacto da doença na vida dos pacientes com hanseníase, buscando obter mais informações sobre aspectos do regime terapêutico de hanseníase junto com informações socioeconômica dos pacientes atendidos na unidade.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Hanseníase

Embora haja relatos históricos acerca da infecção, a hanseníase foi identificada somente no século XIX pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen. A doença possui como característica ser uma doença infectocontagiosa com evolução lenta e de baixo poder patogênico causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae* (BOECHAT; PINHEIRO, 2012). Este microrganismo é intracelular obrigatório e compromete o tecido cutâneo, mucoso e sistema nervoso periférico. Possui como características a alta infectividade associada com baixa patogenicidade. A incubação deste agente etiológico pode variar de meses até 10 anos e o contato contínuo com o indivíduo infectado torna o ambiente domiciliar favorável à transmissão da doença (FRANCO et al., 2018; SCHWEICKARDT; XEREZ, 2015; TATIPALLY; SRIKANTAM; KASETTY, 2018).

O desenvolvimento da doença é determinado por alguns de fatores de risco, incluindo fatores ambientais e fatores genéticos. Vários estudos têm demonstrado que apesar da transmissão ocorrer, a maioria dos indivíduos contaminados é resistente ao *M. leprae* e não desenvolvem a doença. No entanto, esta condição pode ser alterada em função da relação entre agente, meio ambiente e hospedeiro. Nos indivíduos que adoecem, a infecção evolui de formas clínicas diferentes de acordo com a resposta imunológica do hospedeiro (BOECHAT; PINHEIRO, 2012a; SOUZA, 1997; XEREZ, 2013). A transmissão do bacilo ocorre através do contato íntimo com pacientes multibacilares não tratados, os quais possuem carga bacilar maior e constituem assim como o grupo contagante em relação ao grupo paucibacilar (LOPES, 2015; RIBEIRO et al., 2018)

Para o diagnóstico da hanseníase são utilizados tanto sinais clínicos e epidemiológicos quanto exames complementares. Neste caso, os principais exames são a baciloscopia e a biópsia do nervo. Indivíduos infectados apresentam sintomas dermatoneurológicos característicos, que afetam células cutâneas e nervosas periféricas, levando a lesões cutâneas com diminuição de sensibilidade térmica, dolorosa, tátil e podendo até provocar incapacidades físicas, muitas vezes com deformidades. Além disso, os pacientes acometidos com a doença enfrentam o estigma e preconceito da população contra os portadores, sendo um problema psicossocial dentro da sociedade (BOECHAT; PINHEIRO, 2012a; EZHILARASAN, 2019; RIBEIRO et al., 2018).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2010, publicou um relatório em que a hanseníase se encontra entre as 17 doenças tropicais negligenciadas no mundo. Esses dados mostram que existe um declínio na transmissão da doença desde 2002, quando houve um pico de mais de 620 mil casos registrados. Em 2010, foram diagnosticados aproximadamente 245 mil novos casos, com prevalência de 212 mil casos, sendo considerado como um problema de saúde pública (BOECHAT; PINHEIRO, 2012a; RIBEIRO et al., 2018). No ano de 2019, foram notificados no Brasil aproximadamente 28.000 novos casos, confirmando sua elevada incidência (BRASIL, 2021).

O Brasil possui uma classificação de país com alta carga para a doença, ocupa o segundo lugar da relação de países com maior número de casos no mundo, mesmo após a introdução do esquema poliquimioterapêutico. As taxas de detecção de casos novos ainda são elevadas, a OMS criou recomendações com objetivo de reduzir a carga da doença e publicou Estratégia Global para Hanseníase 2016-2020. A estratégia possui três pilares: o fortalecimento do controle, o combate da hanseníase e suas complicações e a promoção da inclusão social. As ações previstas são voltadas para a detecção precoce, o tratamento imediato, a realização de pesquisas básicas e o enfrentamento do estigma social, com a mobilização e sensibilização dentro da comunidade (BRASIL, 2017; MORAES et al., 2008).

### 2.1.1 Classificação

A hanseníase possui uma variedade de características clínicas, patológicas e imunológicas, e desta forma, apresenta várias classificações. Dentre elas, pode-se citar a classificação de Madri (1953), a de Ridley e Jopling, (1966) e a da OMS (1998) que podem ser correlacionadas para classificar as pessoas infectadas (TATIPALLY; SRIKANTAM; KASETTY, 2018, BOECHAT; PINHEIRO, 2012; BRASIL, 2017; SOUZA, 1997).

Na história natural da doença, os indivíduos são classificados em paucibacilares (PB) e multibacilares (MB). Os casos PB possuem certa resistência ao agente e abrigam um número reduzido de bacilos no organismo que são insuficientes para infecção de outras pessoas. Os casos PB não são considerados fontes consideráveis de transmissão da doença em virtude da baixa carga bacilar e, neste caso, podem evoluir para a cura espontânea. No entanto, algumas pessoas não apresentam resistência ao bacilo e assim passam a ser eliminar o agente para o meio exterior, infectando outras pessoas. Estes casos constituem a classe operacional MB, que são a fonte de infecção e manutenção da cadeia epidemiológica da doença. Quando o

tratamento quimioterápico é iniciado, os bacilos são eliminados no início da terapia e o indivíduo deixa de ser transmissor da doença e se tornam incapazes de infectar outras pessoas (ARAÚJO, 2003; BOECHAT; PINHEIRO, 2012a; MELLO, 2005).

Segundo o Guia da Hanseníase do Ministério da Saúde, algumas características são necessárias para que o diagnóstico dos pacientes seja positivo, por exemplo, lesões da pele com alterações da sensibilidade, comprometimento de nervos com espessamento neural ou baciloscopia positiva (RIBEIRO et al., 2018). Nesse contexto, o Brasil implementou políticas de tratamento ambulatorial, campanhas e diretrizes para controle da doença. Por intermédio do Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase, os estados e municípios promoveram ações como oficialização da implantação da poliquimioterapia e diagnóstico e tratamento para todos os casos novos (BOECHAT; PINHEIRO, 2012a; OMS, 2016; RIBEIRO et al., 2018).

### 2.1.2 Tratamento

No início dos anos oitenta, a OMS formulou os novos esquemas terapêuticos para a doença devido à dificuldade no controle dos bacilos resistentes na administração de medicamentos isolados. Com isso, houve a introdução do tratamento quimioterápico específico, denominado de poliquimioterapia (PQT) com a associação de dapsona (DDS), rifampicina e clofazimina. Desde então, houve um controle mais efetivo na transmissão e evolução da doença. A combinação dos medicamentos e o tempo de tratamento variam de acordo com a idade do paciente e a classificação da doença. Desde 1995, a OMS iniciou o fornecimento gratuito dos medicamentos para os países endêmicos. No Brasil, a PQT começou a ser utilizada em 1986 e, atualmente, a hanseníase possui um regime de tratamento disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde, com altas taxas de efetividade e de cura (OLIVEIRA et al., 2014; PENNA et al., 2017; SILVA et al., 2016).

A classificação do paciente é fundamental para selecionar o esquema de tratamento correto. As crianças com hanseníase têm a dose ajustada de acordo com peso e idade. Além disso, pacientes com intolerância a um dos medicamentos da PQT tem indicação para receber esquemas alternativos. Desta forma, houve a necessidade de organização da rede básica de saúde no intuito de fornecer tratamento quimioterápico para todas as pessoas diagnosticadas com hanseníase (DIAS, 2017; FRANCO et al., 2018; LOPES, 2015).

O indivíduo com diagnóstico positivo deve, periodicamente, ser visto e assistido pela equipe de saúde para a avaliação clínica e para o medicamento ser administrado de forma

supervisionada. A avaliação do paciente é feita na administração mensal de medicamento, para um acompanhamento da evolução do paciente seja feita, com análises das lesões cutâneas e de comprometimento neural e prevenção de incapacidades e reações adversas aos medicamentos (RAMs). Quando necessárias, são dadas orientações sobre os autocuidados que precisam ser realizados no dia-a-dia para evitar as complicações da doença (BOECHAT; PINHEIRO, 2012a; LOPES, 2015).

O tratamento da hanseníase é ambulatorial e possui um esquema terapêutico padronizado, com duração que geralmente varia de 6 meses a um ano e ainda pode ser estendido de acordo com a necessidade de cada paciente (ARAÚJO, 2003; VIEIRA et al., 2012; FRANCO et al., 2018). O tratamento pode ser alterado também no surgimento de RAMs. Neste caso, o protocolo atual consiste em suspender imediatamente o uso de DDS e iniciar esquema alternativo com outros agentes, incluindo a minociclina e a ofloxacina. A estratégia terapêutica utilizada se baseia na associação de fármacos, com o objetivo de ampliar as possibilidades de cura dos pacientes e, desta forma, auxiliar na redução das taxas de resistência ao tratamento (BRASIL, 2017; CERQUEIRA et al., 2020).

### **Dapsona**

A dapsona (DDS) é um fármaco bacteriostático do grupo das sulfonamidas e constitui o agente de escolha para o tratamento das diferentes formas de hanseníase. A farmacocinética da DDS é conhecida por possuir uma rápida absorção pela via gastrointestinal e uma alta distribuição por todos os tecidos corporais. A dose diária de DDSs no tratamento da hanseníase preconizada pela OMS é de 50 a 100 mg/dia (EZHILARASAN, 2019; MOLINELLI et al., 2019; RIBEIRO et al., 2018; ZUIDEMA; HILBERS-MODDERMAN; MERKUS, 1986).

O mecanismo de ação da DDS consiste na competição com o ácido paraminobenzóico (PABA), resultando na impossibilidade de formação do ácido fólico bacteriano, o que caracteriza o fármaco como bacteriostático. Apesar de ser considerado um fármaco seguro nas dosagens indicadas pela OMS, diversos efeitos adversos têm sido atribuídos ao fármaco (AGUINAGA-INURRIAGA et al., 2020; SCHALCHER et al., 2014).

Dentre as reações adversas induzidas pela DDS, a metahemoglobinemia, a anemia hemolítica (AH) e o estresse oxidativo merecem destaque como as principais reações hematológicas que afetam os usuários deste medicamento. As crianças, os idosos e as pessoas

com deficiência da enzima glicose-6-fosfatodesidrogenase (G6PD) são os mais afetados (BARROS, 2020; FANELLO et al., 2008; FOUNDATION, 2013).

O quadro oxidativo causado pelo uso da DDS tem sido relacionado, principalmente, com o metabólito *N*-hidroxilado denominado DDS-NHOH. A presença de eventos hematotóxicos é associada a formação desses compostos oxidativos de oxigênio e nitrogênio. Estudos sugerem que o mecanismo de toxicidade do DDS-NHOH nos eritrócitos ocorre em virtude da auto-oxidação deste metabólito (SCHALCHER et al., 2014). Neste caso, diversos tecidos podem ser comprometidos com o uso deste medicamento (OLIVEIRA et al., 2014; PIRES et al., 2021; TORTELLY et al., 2021).

### **Rifampicina**

A rifampicina é um fármaco semissintético, de amplo espectro e é considerado essencial na terapia da hanseníase. O fármaco é rapidamente absorvido e seu mecanismo de ação consiste na inibição da RNA polimerase dependente de DNA de *M. leprae*, possuindo uma ação principal de bactericida. Apesar de ser considerado um medicamento seguro pela OMS, diversos autores relatam efeitos adversos atribuídos a rifampicina, tais como erupções cutâneas, hepatite, dentre outros, os quais estão relacionados com o tempo de tratamento da doença e pela administração contínua (CERQUEIRA et al., 2020; LIU et al., 2019).

Na PQT a rifampicina é administrada mensalmente, é utilizado nas duas formas clínicas MB e PB. Doses de 600mg, divididas em dois comprimidos de 300 mg fazem parte da dose mensal supervisionada (BRASIL, 2017; QUARESMA et al., 2019).

### **Clofazimina**

A clofazimina (CFZ) foi originalmente sintetizada em nos anos cinquenta. O mecanismo de ação do fármaco é bactericida, agindo diretamente no DNA bacteriano. O fármaco é mais ativo quando administrado diariamente e poucos efeitos adversos são relatados no tratamento. Este agente terapêutico é um corante rimino-fenazínico administrado diariamente em doses de 50mg e em doses mensais supervisionadas de 300mg. Deve-se ressaltar que esta droga é utilizada somente por pacientes portadores da forma MB. A CFZ também apresenta ação anti-inflamatória, cujo mecanismo ainda não foi elucidado. O principal efeito adverso que pode ocorrer na terapia é a pigmentação cutânea (BARROS, 2020; PIRES et al., 2021).

## 2.2 Reações adversas aos medicamentos na Hanseníase

Segundo a OMS, as RAMs são definidas como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”. As RAMs são consideradas um grave problema de saúde pública e contribuem para o aumento de gastos para o paciente e sistemas de saúde (CASEIRO; GAGLIANI, 2018; OMS, 2016, 2005).

A PQT possui papel importante no controle da hanseníase. No entanto, trata-se de um tratamento longo e os medicamentos utilizados são relacionados com RAMs proeminentes, as quais podem ser um dos motivos para a não adesão medicamentosa, abandono do tratamento, formação de cepas resistentes com aumento da transmissão e diminuição da qualidade de vidas dos pacientes (PIRES et al., 2021; SILVA, 2015)

Pacientes em tratamento com a PQT apresentam em sua grande maioria reações hematológicas, incluindo o surgimento de anemia hemolítica e de metemoglobinemia (MetHba). Os efeitos hematológicos podem ser aumentados em pacientes deficientes de glicose-6-fostato desidrogenase (G6PD), devido à ocorrência da agressão oxidativa na membrana dos eritrócitos, com aumento de rigidez e aumento da recaptção esplênica, assim favorecendo os processos de hemólise (RIBEIRO et al., 2018; SÁNCHEZ-SALDAÑA, 2008; SEREA et al., 2020).

Para que ocorra uma redução das agressões oxidativas nos eritrócitos, é necessário que o sistema redutor do NADPH esteja funcionando plenamente devido ao poder altamente redutor e extremamente importante para os eritrócitos, mantendo a forma reduzida da glutathiona (GSH), pois é o cofator da enzima glutathiona-redutase que transforma glutathiona oxidada (GSSH) em GSH. O eritrócito não possui mitocôndrias ou outras organelas e a única fonte de suprimento de NADPH destas células é por intermédio da ação catalítica da G6PD através da via das pentoses-fosfato. Este processo favorece a defesa antioxidante dos eritrócitos, não deixando os glóbulos vermelhos desprotegidos e suscetíveis a oxidação. Pacientes que possuem deficiências nesse processo de metabolismo são mais suscetíveis ao aparecimento de reações hematológicas, que podem influenciar na qualidade de vida do paciente e assim resultar na falta de adesão ao tratamento.

### 2.2.1 Exames laboratoriais no tratamento da hanseníase

Para o acompanhamento completo do paciente diagnosticado com a hanseníase, a OMS sugere um acompanhamento mensal de exames laboratoriais. A equipe de saúde monitora os perfis hematológicos e bioquímicos ou de acordo com a necessidade de cada paciente (CASEIRO; GAGLIANI, 2018; OMS, 2016). Em virtude do tratamento de comorbidades geralmente presentes, o monitoramento da glicemia, da pressão arterial, da pressão intraocular, das parasitoses intestinais, de infecções intercorrentes e da reposição de cálcio também podem ser necessários em alguns casos (AGUINAGA-INURRIAGA et al., 2020; MOLINELLI et al., 2019).

#### **Perfil hematológico**

O exame mais utilizado é o hemograma, por ser uma forma simples de auxílio no diagnóstico para doenças hematológicas. É indicado para avaliação de anemias, neoplasias hematológicas, reações infecciosas e inflamatórias, acompanhamento de terapias medicamentosas e avaliação de distúrbios de plaquetas. Fornece informações para classificação das anemias de acordo com alterações na forma, tamanho, cor e estrutura das hemácias e assim direciona o diagnóstico e ajuda na escolha da terapia. Na hanseníase, o perfil hematológico pode auxiliar no acompanhamento do paciente durante o tratamento e orienta na diferenciação de possíveis infecções virais e bacterianas, parasitoses, inflamações e intoxicações que podem surgir com o uso da PQT (BRASIL, 2019; GUPTA et al., 2020).

#### **Perfil bioquímico**

As análises das amostras dos pacientes visam o monitoramento das funções renais e hepáticas. A investigação da função renal geralmente envolve as variáveis ureia, creatinina e ácido úrico para a detecção de disfunções renais e problemas na eliminação de medicamentos. Adicionalmente, as provas de função hepática são realizadas para detectar, avaliar e acompanhar lesões ou doenças do fígado que podem estar associadas com a PQT, principalmente a DDS. Em alguns casos, é necessário a interrupção do uso para adoção de esquemas alternativos. Os exames mais empregados são a dosagem de Alanina aminotransferase (TGP), Fosfatase alcalina, Aspartato aminotransferase (TGO), Bilirrubinas

total e direta, Albumina e Proteínas totais (EZHILARASAN, 2019; HILDER; LOCKWOOD, 2020; MOLINELLI et al., 2019).

### 2.2.2 O impacto das RAMs no tratamento

A poliquimioterapia é muito vantajosa no controle da hanseníase, no entanto é um tratamento longo e os medicamentos utilizados apresentam efeitos adversos proeminentes. Essas RAMs têm sido vinculadas a diversos desfechos como a falta de adesão medicamentosa, ao abandono do tratamento, à formação de cepas resistentes com aumento da transmissão e à diminuição da qualidade de vidas dos pacientes (CERQUEIRA et al., 2020; PIRES et al., 2021; SILVA, 2015).

Os profissionais que trabalham com pacientes diagnosticados com a doença relatam dificuldades na identificação das RAMs relacionadas ao tratamento em virtude da similaridade com a sintomatologia da própria doença. Muitas reações já foram relatadas, as mais frequentes são as gastrointestinais e neurológicas. Dentre as razões para a ocorrência das RAMs, as elevadas concentrações plasmáticas, a deficiência no metabolismo dos fármacos e a existência de cepas resistentes aos fármacos têm destaque. Neste caso, os pacientes que apresentarem RAMs ao esquema padrão deverão ser encaminhados para as unidades de referência, para avaliação, condutas e indicação de esquemas alternativos (AGUINAGA-INURRIAGA et al., 2020; PIRES et al., 2021).

Além disso, a ocorrência de distúrbios no sistema hematológico também tem sido discutida na literatura. Pacientes em tratamento com a PQT podem sofrer reações hematológicas, como o aparecimento de anemia hemolítica e metemoglobinemia (MetHba). Os efeitos hematológicos podem ser aumentados em pacientes deficientes de G6PD, ocorrendo agressão oxidativa na membrana dos eritrócitos, com aumento de rigidez e aumento da recaptação esplênica, assim favorecendo os processos de hemólise (RIBEIRO et al., 2018; SÁNCHEZ-SALDAÑA, 2008; SEREA et al., 2020).

Com relação aos efeitos hematológicos, é importante descrever a atuação de mecanismos para proteção das hemácias perante as reações oxidativas. Neste caso, para que ocorra uma redução das agressões oxidativas nos eritrócitos, é necessário que o sistema redutor de NADPH esteja funcionando adequadamente. Esta molécula altamente redutora e extremamente importante para os eritrócitos, pois mantém a forma reduzida da glutathione (GSH), o qual é o cofator da enzima glutathione-redutase que transforma glutathione oxidada (GSSH) em GSH. O eritrócito não possui mitocôndrias ou outras organelas e, portanto, a única fonte de suprimento

de NADPH é pela ação catalítica da G6PD através da via das pentoses-fosfato. Este processo favorece a defesa antioxidante dos eritrócitos, não deixando os glóbulos vermelhos desprotegidos e suscetíveis a oxidação. Pacientes que possuem deficiências nesse processo de metabolismo podem ter o aparecimento de reações hematológicas, que podem influenciar na qualidade de vida do paciente e assim causar problemas na adesão ao tratamento (GURAGAIN; UPADHAYAY; BHATTARAI, 2017).

No entanto uma dificuldade é o diagnóstico dessas reações, a doença acomete qualquer sexo e idade. Cada paciente tem uma resposta individualizada aos medicamentos e o que diferencia cada paciente é o diagnóstico precoce ou tardio. O diagnóstico tardio e/ou manejo terapêutico inadequado podem levar ao surgimento de sequelas ou incapacidade permanente (BRASIL, 2017; PEIXOTO et al., 2017).

### **Farmacogenética**

A variabilidade genética é um fator que pode influenciar nos diferentes processos dos fármacos no organismo, visto que mutações pode interferir em receptores farmacológicos, no aparecimento de diferentes fenótipos de absorção, em proteínas transportadoras e enzimas de metabolismo e ainda na interação droga-receptor. A farmacogenética é a área de estudo destas variações e assim pode auxiliar na identificação das diversas respostas aos medicamentos, visando aperfeiçoar a eficácia do tratamento dos pacientes. A obtenção das informações genéticas de cada indivíduo relacionadas ao metabolismo e a resposta a um determinado fármaco pode evidenciar a propensão a RAMs, as possíveis alterações na eficácia do tratamento e as interações fármaco-fármaco/fármaco-receptor (AKHTER et al., 2019; SANTOS et al., 2016).

A ocorrência de mutações é um processo frequente na evolução, podendo ocorrer de maneira natural através de erros na atividade de replicação do DNA. Mutações na sequência de DNA que ocorrem com frequências igual ou superior a 1% e são passadas para a geração subsequente são chamadas de polimorfismos. A farmacogenética analisa polimorfismos genéticos em genes que codificam receptores, transportadores e enzimas metabolizadoras de fármacos, com o intuito de identificar pacientes ou grupos de pacientes que tem algum tipo de mutação e poderiam ser feitos ajustes no tratamento buscando melhorar a segurança e a eficácia do mesmo (AKHTER et al., 2019; SILVA et al., 2016).

### 2.3.1 G6PD

A G6PD é uma enzima citoplasmática composta por 514 aminoácidos. Esta proteína é expressa em todos os tecidos e possui a característica de ser essencial à sobrevivência das células, pois impede o estresse oxidativo. É responsável por catalisar a primeira etapa do ciclo das pentoses, uma via alternativa para a obtenção de energia pela célula, através da produção de NADPH, sendo de extrema importância para a proteção das células contra o processo oxidativo (DEPS P. et al., 2012; LEÃO et al., 2019; PEREIRA et al., 2019).

A deficiência de G6PD é uma enzimopatia de caráter genético e está presente em mais de 400 milhões de pessoas no mundo. Esta condição é heterogênea com diversas variantes bioquímicas já encontradas e é uma herança recessiva ligada ao cromossomo X, caracterizando assim homens hemizigotos e mulheres homo e heterozigotos. Os pacientes deficientes para G6PD são, em grande maioria, assintomáticos e desenvolvem crises quando são expostos a agentes causadores de estresse oxidativo como infecções, uso de fármacos e ingestão de alguns alimentos. A identificação das crises acontece com o surgimento de sintomas, como mal-estar, dor abdominal ou lombar, icterícia, urina escura, fraqueza e anemia hemolítica não esferocítica. Esta condição também pode afetar diretamente o mecanismo de proteção das células contra o estresse oxidativo, principalmente nos eritrócitos que não possuem outra fonte de NADPH (FANELLO et al., 2008; GUPTA et al., 2020; HILDER; LOCKWOOD, 2020; OLIVEIRA et al., 2019).

O uso da PQT requer atenção para a prevenção de RAMs e, além disso, pacientes portadores de deficiência no gene G6PD são mais suscetíveis ao surgimento de estresse oxidativo. Há cerca de 180 variantes genéticas de G6PD distribuídas mundialmente entre diferentes populações de forma não linear e são geralmente caracterizadas por um único SNP, levando a diminuição da atividade ou mesmo a ausência da proteína (GUPTA et al., 2020; JONKERS et al., 2020).

Diante do exposto, visto que a hanseníase é uma doença prevalente no estado do Amazonas, este estudo propôs avaliar a adesão ao tratamento, as reações adversas aos medicamentos e relacionar os genótipos 202G>A e 376A>G na *G6PD* em pacientes com hanseníase atendidos em uma unidade de referência de Manaus, Amazonas, Brasil. Este estudo poderá auxiliar na melhoria de medidas que possam minimizar os efeitos adversos, principalmente os hemolíticos causados pelo tratamento, bem como na qualidade de vida dos pacientes, buscando obter mais informações sobre aspectos do regime terapêutico dos indivíduos atendidos na unidade.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Avaliar adesão ao tratamento, reações adversas e polimorfismos genéticos da G6PD de pacientes com hanseníase atendidos em uma unidade de referência de Manaus.

#### 3.2 Objetivo específico

- Revelar o perfil sócio-demográfico e clínico dos pacientes;
- Determinar a adesão ao tratamento medicamentoso;
- Investigar as reações adversas aos medicamentos relatadas;
- Identificar os genótipos 202G>A E 376A>G dos pacientes.

A metodologia e os resultados estão presentes no artigo a ser enviado para publicação no periódico *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Artigo

#### **ADESÃO AO TRATAMENTO, REAÇÕES ADVERSAS E GENOTIPAGEM DE G6PD EM PACIENTES COM HANSENÍASE DE MANAUS, AMAZONAS, BRASIL**

Eloise de Souza e Silva<sup>1</sup>, Paulo Abraão Andrade Canto<sup>1</sup>, Geysel Gleyse da Costa Galvão Oliveira<sup>2</sup>, Silmara Navarro Pennini<sup>2</sup>, Rossilene Conceição da Silva Cruz<sup>2</sup>, José Pereira de Moura Neto<sup>3</sup> and Igor Rafael dos Santos Magalhães<sup>1</sup>.

1 Laboratório do Núcleo de Estudos em Farmacocinética, Universidade Federal do Amazonas – Manaus, AM.

2 Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta – Manaus, AM.

3 Laboratório de Biologia Molecular, Universidade Federal do Amazonas – Manaus, AM.

\*Endereço para Correspondência:

• Igor Rafael dos Santos Magalhães, Universidade Federal do Amazonas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Avenida General Rodrigo Otávio Jordão Ramos, 6200 - Coroado I, Manaus - AM, 69077-000, phone + 55-92-3305-1181- R:2007 [imagalhaes@ufam.edu.br](mailto:imagalhaes@ufam.edu.br)

## Resumo

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica e constitui um grande problema de saúde pública no Brasil. Possui tratamento eficaz estipulado pela OMS e é baseado na combinação dos fármacos dapsona, rifampicina e clofazimina. Este tratamento pode resultar em diversas reações adversas aos medicamentos (RAMs). O Amazonas possui uma elevada incidência da doença e o presente estudo objetivou analisar os fatores que podem influenciar na adesão medicamentosa dos pacientes, a ocorrência de RAMs e a identificação de polimorfismos genéticos associados à terapia. Tratou-se de um estudo observacional descritivo-analítico de corte transversal, envolvendo 50 pacientes que foram atendidos de novembro de 2019 a novembro de 2020 na Fundação de Venereologia e Dermatologia Tropical Alfredo da Matta, localizada na cidade de Manaus. De acordo com os resultados, a maioria dos pacientes foi do sexo masculino (58%) e a faixa etária mais afetada foi a economicamente ativa. O intervalo de uso de PQT mais utilizado foi de 12 meses e 80% dos casos era da forma clínica multibacilar. A anemia foi detectada em 42,22% dos pacientes e aproximadamente metade dos pacientes teve queixas durante o tratamento, principalmente dores articulares, cefaleia e fraqueza. A adesão terapêutica foi verificada em 44% dos pacientes e 71,4% destes possuíram mais RAMs. A variante A- (A202G) foi a mais frequente, sendo observada em 19,2% dos casos. Já a variante A (A376G) foi verificada em 14,3% da população estudada. Desta forma, intervenções que possam melhorar a adesão terapêutica e a diminuir as queixas dos pacientes quanto ao tratamento devem ser realizadas. **Palavras chave:** Hanseníase, poliquimioterapia, reações adversas ao medicamento, adesão medicamentosa, polimorfismo, G6PD.

## ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease, in Brazil is considered a major public health problem. The disease has an effective treatment recommended by the WHO and is based on the combination of drugs dapsone, rifampicin, and clofazimine. This treatment has a several adverse drug reactions (ADRs). The state of Amazonas has a high incidence of the disease and the present study aimed to analyze the factors that may influence patient's medication adherence, the occurrence of ADRs, and the identification of genetic polymorphisms associated with therapy. This is a descriptive-analytical cross-sectional study, carried out from November 2019 to November 2020, involving 50 patients treated at the Alfredo da Matta Foundation, located in Manaus, Amazonas. In the present study, 50 leprosy patients treated with MDT were evaluated. According to the results, most patients were male (58%) and the most affected age group was the economically active. The most used interval of use of MDT was 12 months and 80% of the cases were of the clinical multibacillary form. Anemia was detected in 42.22% of patients and approximately half of patients had complaints during treatment, mainly joint pain, headache and weakness. Therapeutic adherence was verified in 44% of the patients and 71.4% of these had more ADRs. Variant A- (A202G) was the most frequent, being observed in 19.2% of cases. Variant A (A376G) was found in 14.3% of the population studied. Thus, interventions that can improve therapeutic adherence and reduce patients' complaints about the treatment must be carried out.

**Keywords:** Leprosy, polychemotherapy, drug adherence, pharmacogenetics, G6PD.

## Introdução

A hanseníase é uma doença infecciosa transmissível e de evolução lenta. O agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*, que se manifesta principalmente através de sinais e sintomas dermatoneurológicos, caracterizados por lesões na pele e nos nervos periféricos. É uma doença que possui elevado poder de incapacidade, prevalente no Brasil e considerada um problema de saúde pública (BRASIL, 2017; OLIVEIRA et al., 2019). Para a disseminação da doença, as condições individuais dos pacientes e os fatores socioeconômicos são descritos como diretamente relacionadas na elevada incidência da doença, onde certas populações possuem facilidade para contaminação, transmissão e propagação do bacilo (LOPES, 2015; QUARESMA et al., 2019). A hanseníase é uma doença que acomete tanto homens e mulheres de todas as idades, o início do tratamento é primordial para a quebra da cadeia de transmissão e a cura do paciente (BRASIL, 2021; LIRA et al., 2017).

No ano de 2019, foram notificados no Brasil aproximadamente 28.000 novos casos, confirmando a elevada incidência da doença (BRASIL, 2021). No município de Manaus, o atendimento aos pacientes é realizado na Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta (FUAM), cuja equipe multidisciplinar realiza o atendimento, o acompanhamento e a dispensação do tratamento (PENNA et al., 2017; SCHWEICKARDT; XEREZ, 2015).

O tratamento possui um esquema de poliquimioterapia (PQT) contendo os medicamentos Dapsona (DDS), Clofazimina (CFZ) e Rifampicina (RMP), cuja duração é dependente da clínica e da gravidade e pode perdurar entre 6 a 18 meses. Devido ao tempo do tratamento, diferentes efeitos adversos característicos podem ocorrer e podem também colaborar com a diminuição de adesão medicamentosa, maior abandono do tratamento, formação de cepas resistentes com aumento da transmissão e diminuição da qualidade de vidas dos pacientes (BARROS, 2020; FRANCO et al., 2018). A DDS produz efeito bacteriostático, enquanto a RMP e CFZ são bactericidas (AGUINAGA-INURRIAGA et al., 2020; SILVA, 2017). Pacientes paucibacilares (PB) utilizam a PQT composta por RMP associada à DDS no mínimo por seis meses, enquanto os multibacilares (MB) utilizam da primeira linha de tratamento composta pela associação de DDS, RMP e CFZ por, no mínimo, por 12 meses. Quando o paciente apresenta algum tipo de reação adversa aos medicamentos (RAMs), tratamentos alternativos incluindo ofloxacina e minociclina são geralmente necessários (CERQUEIRA et al., 2020; PIRES et al., 2021; TANG et al., 2019).

Diversos relatos de RAMs são relacionadas a PQT, desde lesões dermatológicas e neurológicas até distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade e anemia. As reações hematológicas estão presentes em muitos pacientes com hanseníase, com destaque para os indivíduos com deficiência da enzima desidrogenase de glicose-6-fosfato (G6PD). Esta enzima mantém o equilíbrio redox nas células catalisando a primeira reação na via da pentose fosfato, única fonte de fornecimento de fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina reduzido (NADPH), que atua na defesa oxidativa primária dos eritrócitos, crucial na proteção do estresse oxidativo induzido por radicais livres derivados de oxigênio e compostos orgânicos, como drogas e seus metabólitos (GUEYE et al., 2019; PEREIRA et al., 2019).

Centenas de variantes de G6PD foram identificadas até o momento, das quais 186 estão relacionadas à deficiência enzimática ocasionada pela diminuição da atividade ou estabilidade da G6PD (MINUCCI et al., 2012). A deficiência da G6PD geralmente está associada a grupos étnicos, sendo mais prevalente em descendentes de populações da África, Mediterrâneo e sudeste asiático (GUEYE et al., 2019; GUNAWARDENA et al., 2017; LEÃO et al., 2019).

As manifestações clínicas que ocorrem com a deficiência desta enzima, variam de com diferentes genótipos e podem surgir sintomas graves a assintomáticas (GUPTA et al., 2020; JONKERS et al., 2020). No entanto, mutações na *G6PD* geralmente são pontuais e resultam em diferentes níveis de atividade da enzima, com diversos fenótipos bioquímicos e clínicos (DOMINGO et al., 2019). No quadro 1 estão listadas as classes das variantes de G6PD e as mutações mais frequentemente descritas para cada classe (LEÃO et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2019).

Diversos trabalhos veem demonstrando a variabilidade genética como fator que influencia na absorção e metabolismo de fármacos. Normalmente, esta variabilidade genética pode modular a atividade dos receptores farmacológicos, na absorção, transporte e no metabolismo dos fármacos (AKHTER et al., 2019). Com isso, a farmacogenética pode auxiliar no entendimento de diversas respostas aos medicamentos, otimizando a eficácia do tratamento e resposta a um determinado fármaco (AKHTER et al., 2019; BRITO, 2015; PEREIRA et al., 2019).

**Quadro 1.** Classificação das variantes de G6PD segundo a OMS relacionando níveis de atividade enzimática e possíveis variantes.

Classe	Atividade enzimática	Exemplos de variantes
I	Deficiência severa	Volendam – C514T
II	<10% - Deficiência severa	A <sup>-542T/376G</sup> C563T – Méditerranéan G1376T – Canton
III	10 – 60% Deficiência moderada	A376G – A G202A – A- A <sup>-202A/376G</sup> A <sup>-680T/376G</sup> A <sup>-986C/376G</sup>
IV	60 – 150% Atividade normal	G337A – São Borja
V	> 150% Atividade aprimorada	Hektoen

Fonte: Adaptado de Jonkers et al., 2020.

Diante do exposto, este estudo propôs avaliar a adesão ao tratamento, as queixas durante o tratamento e relacionar os genótipos 202G>A e 376A>G na *G6PD* com parâmetros hematológicos de pacientes com hanseníase atendidos em uma unidade de referência na cidade de Manaus. Acredita-se que este estudo poderá auxiliar na melhoria da terapia prestada aos indivíduos atendidos na unidade, a partir do melhor entendimento da temática envolvida.

### **Materiais e Métodos**

Foi realizado um estudo observacional descritivo-analítico de corte transversal, de novembro de 2019 até novembro de 2020, com 50 pacientes de hanseníase em tratamento PQT atendidos na FUAM. Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, a partir do segundo mês de tratamento PQT regular para hanseníase. Foram excluídos pacientes indígenas, gestantes e lactantes e sorologicamente positivos para HIV, HTLV, hepatites e tuberculose. Também foram excluídos pacientes com tratamento alternativo portadores de intolerância ao medicamento em estudo ou aos excipientes de sua formulação e fumantes.

A abordagem aos pacientes ocorreu durante a consulta para administração de doses supervisionadas da PQT na FUAM. Após explicação do projeto e o aceite em participar do

estudo, os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e realizaram o preenchimento do questionário e foi coletada a amostra sanguínea.

#### Instrumento de coleta de dados

O questionário de coleta de dados realizado continha 5 tópicos: dados pessoais, escolaridade e profissão, saúde, informações clínicas e adesão ao tratamento. Os tópicos de características do paciente, informações do medicamento e adesão terapêutica foram obtidos por meio de informações autorreferidas pelo próprio paciente (ANEXO 1).

Na primeira parte do questionário, foram coletados dados pessoais, sociodemográficos e econômicos, informações de qualidade de vida e informações clínicas dos pacientes. A segunda parte do questionário foi voltada para a adesão do tratamento, o instrumento utilizado para essa avaliação foi o questionário adaptado do modelo *Brief Medication Questionnaire* (BMQ). Este instrumento é composto por três domínios que identificam possíveis barreiras à adesão ao regime, às crenças e à recordação em relação ao tratamento medicamentoso (BEN et al., 2012).

O primeiro domínio do BMQ avalia o comportamento do paciente em relação à adesão ao regime do tratamento prescritos pelo corpo clínico, o segundo domínio avalia a crença do paciente na eficácia do tratamento e sobre os efeitos dos medicamentos usados e o terceiro domínio aponta para problemas em relação à recordação em administrar os medicamentos. A adesão foi analisada através da pontuação total obtida nos três domínios, nenhuma resposta positiva para a provável adesão ao tratamento, duas respostas positivas significam provável baixa adesão e três ou mais positivas indicam baixa adesão ao tratamento (KASPER et al., 2017).

Os prontuários de cada paciente foram posteriormente analisados, com as informações incluídas no banco de dados: dados socioeconômicos (sexo, idade, estado cível, escolaridade, renda), dados clínicos (diagnósticos, forma clínica, tratamento de escolha, histórico médico atual, grau de incapacidade) e exames laboratoriais (hematológicos).

Para as análises hematológicas foram incluídas avaliações dos parâmetros: Leucócitos (WBC), contagem global de Hemácias (HM), concentração de Hemoglobina (Hb), Hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW), além dos neutrófilos, monócitos, linfócitos, basófilos, eosinófilos,

contagem de plaquetas (PLT), volume Plaquetário médio (VPM) e a contagem de reticulócitos automatizada.

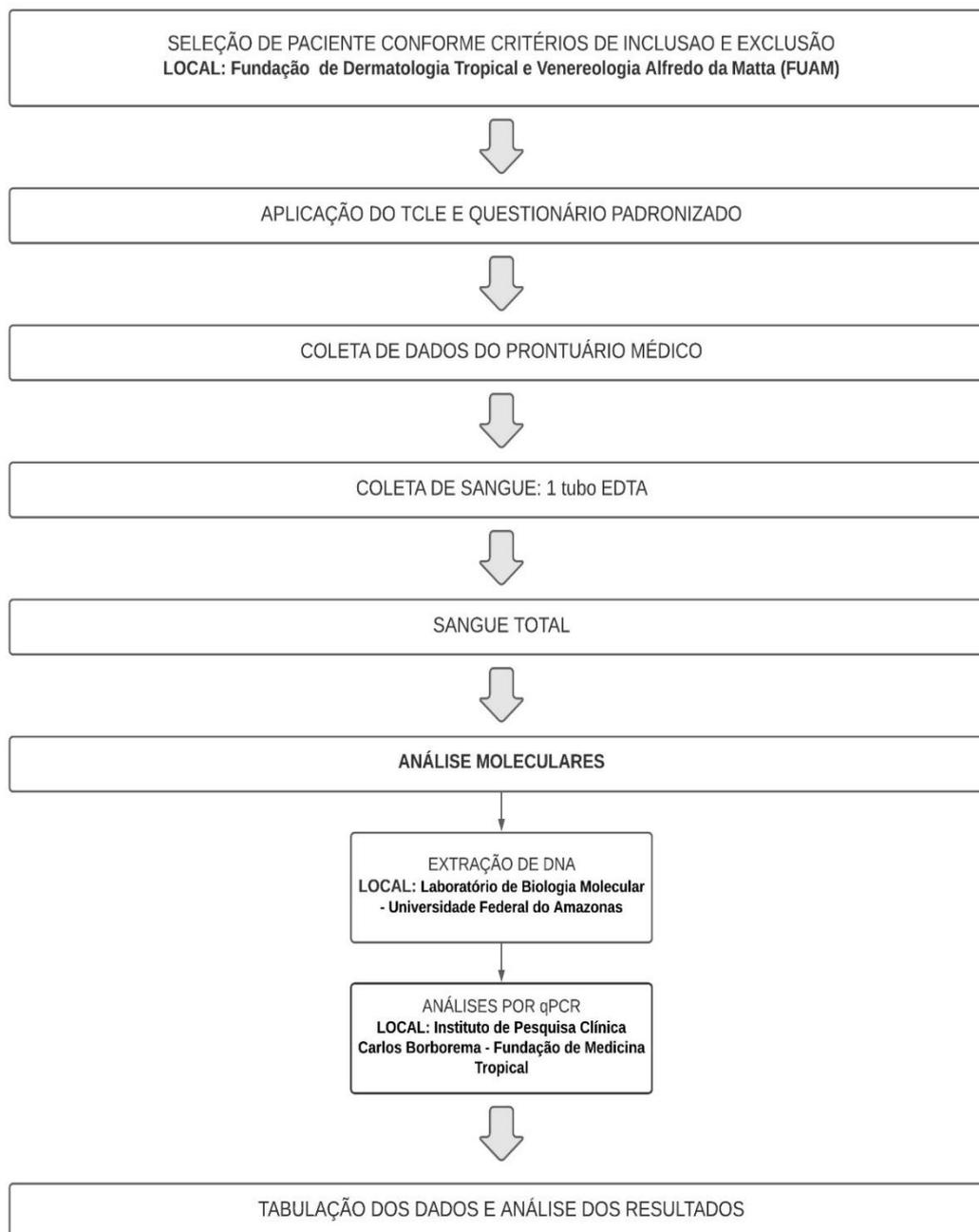
#### Análise molecular

A extração do DNA genômico foi realizada a partir de 200 µL de sangue, utilizando-se o método manual com o Brazol, seguindo protocolo do fabricante (LGC Biotecnologia, SP Brasil). O DNA foi armazenado a -20C até o momento das análises atendendo a Resolução 441/2011-CNS durante o período necessário para a análise molecular.

A determinação do perfil genético para os SNP 202G>A e 376A>G foi realizada pela técnica PCR em tempo real (qPCR) pelo sistema TaqMan® e analisados através da plataforma QuantStudio™ 6 Flex Real-Time PCR System (*Applied Biosystems*). A identificação das sondas utilizadas para cada gene foi rs1050828 (202G>A) e rs1050829 (376A>G).

#### Análise de dados

Todos os dados foram digitalizados em tabela Excel e analisados estatisticamente via software SPSS versão 23, de acordo com o tipo de variável. A análise de normalidade da distribuição das variáveis foi realizada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e aplicados os testes paramétricos ANOVA para a análise da distribuição de médias de variáveis quantitativas ou numéricas, com distribuição normal dentro de categorias, enquanto os teste não-paramétrico Kruskal-Wallis para as distribuições fora do normal. A análise de variáveis qualitativas ou categóricas de três ou mais grupos foi realizada pelo teste não paramétrico do Qui-quadrado (2), corrigido pelos testes de Mantel-Haenszel e Yates. Análises de valores inferiores a 4, foram realizadas pelo teste exato de Fisher. Os intervalos de confiança adotados foram de 95%. Na Figura 1, está o fluxograma das atividades realizadas no estudo.

**Figura 1.** Fluxograma dos procedimentos realizados nas etapas do estudo

### Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa (CEP) da Fundação Alfredo da Matta (CAAE: 24612619.8.0000.0002 - Número do Parecer: 3.731.867) e pelo CEP da UFAM (CAAE: 24612619.8.3001.5020 - Número do Parecer: 3.800.983). Este estudo atendeu

as Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, com todos os participantes manifestando anuência à participação na pesquisa, de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida, dando ênfase na confidencialidade e sigilo das informações obtidas nos instrumentos de coleta de dados (ANEXO 2).

### **Resultados e Discussão**

No total, 52 pacientes diagnosticados com hanseníase se enquadravam nos critérios de inclusão, onde dois (2) não aceitaram participar do estudo e cinquenta (50) pacientes aceitaram participar da investigação. O sexo masculino foi predominante com 29 (58%) indivíduos e 21 (42%) do sexo feminino. Este resultado está de acordo com o perfil de atendimento da Fundação Alfredo da Matta, visto que há maior frequência de pacientes do sexo masculino (FUAM, 2020).

A média de idade de  $41,9 \pm 13,91$  anos, com intervalo de 18 a 65 anos. A faixa etária mais acometida foi a de 50 a 60 anos com 30% dos indivíduos, seguido pela faixa de 18 a 28 anos de idade com 28% dos pacientes. A maior participação de indivíduos de meia-idade pode estar relacionada com o longo período de incubação do bacilo, o aparecimento tardio dos sintomas e conseqüentemente o diagnóstico tardio da doença. Com isso, é necessário ressaltar a importância do diagnóstico e tratamento precoce da hanseníase, pois o acometimento de faixas etárias mais avançadas está relacionado com evolução de forma crônica e a possível instalação de complicações funcionais (BRASIL, 2021; QUARESMA et al., 2019). Em outros estudos, houve maior frequência de adultos jovens, caracterizados por ser a população economicamente ativa, com maior convivência social e maior susceptibilidade de contrair a doença, o que pode resultar em um grande impacto socioeconômico para os indivíduos (BATISTA et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2018; VASCONCELOS et al., 2017).

A maioria dos pacientes relatou ter o ensino médio completo e aproximadamente um terço auferiu a renda mensal até um salário mínimo. Esses dados corroboram outros estudos onde a maioria dos pacientes não alcançou o nível superior e a renda individual não superou um salário mínimo (FILHO et al., 2020; KASPER et al., 2017; SOUSA et al., 2013). Segundo Pires (2021), os aspectos sociais têm sido fontes de manutenção e disseminação da doença, como condições socioeconômicas desfavoráveis, precariedade na saúde e elevado índice de ocupação das moradias. Na Tabela 1 estão descritas as características sociodemográficas da população do estudo.

**Tabela 1.** Perfil sociodemográfico dos pacientes com hanseníase incluídos no estudo realizado na cidade de Manaus (n=50).

<b>Características sociodemográficas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Feminino	28	58
Masculino	21	42
Total	50	100
<b>Idade</b>		
18-28 anos	14	28
29-39 anos	8	16
40-49 anos	8	16
50-60 anos	15	30
61-64 anos	5	10
<b>Cor da pele autorreferenciada</b>		
Parda	40	80
Preta	6	12
Branca	4	8
<b>Grau de Instrução</b>		
Analfabeto (a)	4	8
Ensino Fundamental incompleto	10	20
Ensino Fundamental completo	3	6
Ensino Médio incompleto	7	14
Ensino Médio completo	20	40
Ens. Superior	6	12
<b>Renda</b>		
Não informado	8	16
Nenhuma	6	12
1 salários mínimos	16	32
1-3 salários mínimos	14	24
3-6 salários mínimos	6	12
<b>Estado civil</b>		
Não informado	2	4
Solteiro (a)	14	28
Casado (a)	28	56
Divorciado (a)	3	6
Viúvo(a)	3	6

Na Tabela 1 estão descritas as características sociodemográficas da população do estudo. Segundo Pires (2021), os aspectos sociais têm sido fontes de manutenção e disseminação da doença, como condições socioeconômicas desfavoráveis, precariedade na saúde e elevado índice de ocupação das moradias. Estes fatores influenciam no risco de

transmissão e desta forma aspectos sociodemográficos foram avaliados para caracterizar a população em estudo.

Quanto a classificação operacional da doença, 80% dos casos foram enquadrados na classificação multibacilar. Este resultado reforça a característica de fonte de transmissão da doença, onde indivíduos com elevada carga bacilar, liberam microrganismos no meio exterior das vias aéreas, o que possibilita a transmissão para outros indivíduos (BARROS, 2020; BATISTA et al., 2011).

Na escolha do esquema terapêutico, 76% dos pacientes utilizavam a PQT de 12 meses. Quanto à forma de entrada dos pacientes no Programa Estadual de Hanseníase, 37 (74%) foram casos novos (incidência) e 13 (26%) foram de pessoas com recidiva da doença (prevalência). De acordo com o Ministério da Saúde, a recidiva é definida como casos de hanseníase, que são tratados normalmente com os esquemas oficiais padronizados e que receberam alta visto que estavam curados. Infelizmente, alguns pacientes voltam a apresentar novos sinais e sintomas clínicos de doença infecciosa ativa (BRASIL, 2015). Este dado ressalta a investigação das razões para a alta ocorrência de casos de recidiva na população estudada.

Na análise do grau de incapacidade, aproximadamente metade dos pacientes (40%) apresentavam grau um (1), com incapacidade na diminuição ou perda de sensibilidade nos olhos, mãos e/ou pés. Em seguida, 38% apresentavam grau zero (0) por não apresentar comprometimento neural nas mãos, pés e olhos. De acordo com o estudo de Quaresma et al. (2019), estes dados podem indicar melhoras na taxa de busca ativa nas comunidades, a eficácia de estratégias de prevenção e controle da doença, além do aperfeiçoamento no índice de diagnósticos precoces, até mesmo indicar uma maior adesão ao tratamento pelos pacientes. No entanto, não se pode descartar uma subnotificação em alguns casos. Por outro lado, o grau dois (2) esteve presente em 22% dos pacientes. De acordo com Ribeiro et al., (2018), a incapacidade de grau II acontece quando há comprometimento neural e deformidade, podendo acometer olhos, mãos e pés e essas lesões são características do impacto da doença em pacientes sem tratamento, sem o devido acompanhamento profissional e que obtiveram um diagnóstico tardio.

Segundo o Ministério da Saúde (2017), o diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico e exames como biópsia e baciloscopia podem auxiliar no diagnóstico de forma complementar quando necessário. Neste estudo, 58% dos pacientes tiveram baciloscopia negativa, indicando talvez possível diagnóstico precoce da doença, já que as formas clínicas iniciais da doença possuem a característica de baciloscopia negativa. Na Tabela 2 encontram-se as características clínicas da população estudada.

**Tabela 2.** Perfil clínico dos pacientes com hanseníase incluídos no estudo realizado na cidade de Manaus (n=50).

Características clínicas	n	%
<b>Classificação Operacional</b>		
Paucibacilar	10	20
Multibacilar	40	80
<b>Esquema terapêutico</b>		
6 meses	12	24
12 meses	38	76
<b>Modo de entrada</b>		
Caso Novo	37	74
Recidiva	13	26
<b>Graus de incapacidade</b>		
Grau 0	19	38
Grau 1	20	40
Grau 2	11	22
<b>Baciloscopia</b>		
Negativa	29	58
Positiva	21	42

Lamentavelmente, somente 44% dos pacientes foram classificados como regulares em relação à adesão ao tratamento. Por outro lado, 56% dos pacientes obtiverem uma baixa adesão ao tratamento. Dentre as justificativas para não-adesão, destaca-se a dificuldade de administração de muitos comprimidos ao mesmo tempo (32%). Além disso, 18% declararam descuido e esquecimento de tomar os medicamentos. Compreende-se que o longo tratamento da PQT e o aparecimento efeitos adversos rotineiros influenciam na qualidade de vida dos pacientes e a não adesão terapêutica pode afetar negativamente a evolução clínica e levar graves alterações físicas, emocionais e sociais (PENNA et al., 2017; TUZIMSKI; PETRUCZYNIK, 2020).

Lamentavelmente, somente 44% dos pacientes foram classificados como regulares em relação à adesão ao tratamento. Por outro lado, 56% dos pacientes obtiverem uma baixa adesão ao tratamento. Dentre as justificativas para não-adesão, destaca-se a dificuldade de administração de muitos comprimidos ao mesmo tempo (32%). Além disso, 18% declararam descuido e esquecimento de tomar os medicamentos. Compreende-se que o longo tratamento da PQT e o aparecimento efeitos adversos rotineiros influenciam na qualidade de vida dos pacientes e a não adesão terapêutica pode afetar negativamente a evolução clínica e levar graves alterações físicas, emocionais e sociais (PENNA et al., 2017; TUZIMSKI; PETRUCZYNIK, 2020).

Aproximadamente metade dos pacientes com baixa adesão ao tratamento relatou o aparecimento de queixas durante o tratamento (53,7%), o que potencializa o abandono na terapia. Dentre as estratégias para a redução das queixas é o maior treinamento da equipe multidisciplinar com objetivo de receber, explicar e ajudar os pacientes nas queixas, o que ao final resultaria em maior vínculo do paciente com a equipe de saúde, ampliando e criando motivações para concluir seu tratamento, e desta forma, limitando a baixos percentuais de abandono (BRASIL, 2019; LIRA et al., 2017; SILVA, 2015).

Oito diferentes efeitos adversos foram relatados e as mulheres foram as que mais relataram aparecimentos de reações (71,42%). Em relação à idade, houve maiores relatos entre os jovens (18 a 28 anos, com 38,1% dos casos), seguida da faixa etária de 50 a 60 anos (23,8%). Segundo Quaresma et al., (2019), estes dados mostram que a doença não tem predileção por faixa etária sendo necessário um diagnóstico precoce da doença para todas as idades, já que a população de adultos jovens é a economicamente ativa que pode gerar impactos socioeconômicos e na faixa etária mais avançada, os pacientes estarão sujeitos a evoluírem para a forma crônica e uma possível instalação de complicações motoras e funcionais.

Entre as queixas detectadas, as mais relatadas foram as dores articulares (14,81%), seguida pela cefaleia (9,25%) e astenia (7,41%). Segundo o Ministério da Saúde, os pacientes podem ter comprometimento dos nervos periféricos por dois (02) processos básicos, o primeiro um processo inflamatório provocado pela ação direta do bacilo e o segundo pela resposta imunológica do organismo. De acordo com Vieira *et al.* (2012), dentre as diversas manifestações clínicas da hanseníase, as osteoarticulares se assemelham com as doenças reumáticas e a qualidade de vida dos pacientes é enormemente afetada por incapacidades e deformidades físicas. Na Tabela 3 estão descritas as queixas relatadas no estudo, citados durante as consultas supervisionadas.

**Tabela 3.** Perfil das queixas relatadas pelos dos pacientes com hanseníase na cidade de Manaus (n=50).

Queixas durante o tratamento	n	%
Sem relato	25	46,3
Dor articular	8	14,81
Cefaleia	5	9,25
Astenia	4	7,41
Dor abdominal	3	5,56
Reação a dapsona	3	5,56
Torpor	3	5,56
Tontura	2	3,70
Parestesia	1	1,85
Total		100

Houve significância estatística no relato do aparecimento das queixas e as condutas realizadas pela equipe profissional. Interessante destacar que a maior frequência de queixas foi relatada pelo sexo feminino (71,42%). Com isso, os indivíduos do sexo feminino tiveram maior número de condutas tomadas para sanar estes problemas. Geralmente as mulheres são mais perceptivas quanto aos sintomas das doenças e apresentam menor resistência em informar aos profissionais de saúde todas as informações relativas ao tratamento (KASPER et al., 2017; QUARESMA et al., 2019). A relação relato de queixas prestadas pelos pacientes e as condutas realizadas pela equipe profissional estão demonstradas na Tabela 4.

**Tabela 4.** Relação entre o relato de aparecimento de reações adversas aos medicamentos (RAMs) pelos pacientes divididos em sexo e as condutas realizados pela equipe profissional da unidade de referência no estudo realizado.

	RAMs	%	Condutas	%
Mulheres	15	71,43	15	57,7
Homens	6	28,57	11	42,3
		p = 0,010		p = 0,019

Com isso, é fundamental a necessidade de uma equipe profissional treinada para orientação prévia, acompanhamento adequado nos diagnósticos e manejo das queixas dos

pacientes. Neste estudo, as condutas mais realizadas pelos profissionais de saúde, com intuito de aumentar adesão terapêutica foram a alteração na alimentação, a mudança de horário de administração do medicamento e tratamento alternativo quando necessário. Desta forma, a intervenção da equipe de saúde pode ser determinante na redução dos eventos adversos, aumenta a qualidade assistencial e reduz custos terapêuticos para o paciente, juntamente com os custos hospitalares (PEIXOTO et al., 2017; RIBEIRO et al., 2018).

Os exames hematológicos de rotina constituem um dos principais parâmetros de acompanhamento, particularmente com o objetivo de diagnóstico precoce de reações adversas hematológicas da terapia para a hanseníase. Neste estudo, a anemia esteve presente em 19 (42,2%) dos pacientes, a qual geralmente está associada ao tratamento principalmente devido ao uso da dapsona (DEPS P. et al., 2012; FRANCO et al., 2018). Cumpre ressaltar que em alguns casos, a anemia pode ocorrer devido não somente ao tratamento, mas concomitantemente com a deficiência da enzima G6PD, enzima de fundamental importância na sobrevivência das hemácias (TORTELLY et al, 2021). Com isso, é necessário destacar o acompanhamento dos parâmetros hematológicos e, desta forma, garantir o bem-estar e uma qualidade de vida aos pacientes (LEÃO et al., 2019). Por fim, as características genéticas foram identificadas com intuito de associar possíveis reações adversas nos pacientes deficientes da enzima G6PD. Segundo a literatura, pacientes com deficiência enzimática são mais susceptíveis para o aparecimento das RAMs. A oxidação do grupo funcional amina aromática é o principal mecanismo que conduz às várias toxicidades associadas à Dapsona, principalmente os efeitos hematológicos. A anemia ocorre mais gravemente onde há tratamentos prolongados com o fármaco, embora na maioria das vezes são brandos e não notificados. Nos casos mais graves, a hemólise é intensa e as vezes fatal (BRITO, 2015; EZHILARASAN, 2019).

Devido o gene da G6PD estar localizado no cromossomo X, os homens quando portadores serão sempre afetados, enquanto as mulheres, na maioria das vezes e dependendo do polimorfismo, serão afetadas apenas no estado homocigótico, ou seja, quando portadora nos dois cromossomos X. Neste estudo, a frequência da deficiência foi maior nos homens, o que está de acordo com tendências epidemiológicas, nas quais o número de pacientes do sexo masculino tende a ser superior ao do sexo feminino. A genotipagem dos SNPs 202/376 da G6PD está demonstrada na Tabela 5.

Neste estudo, houve elevada prevalência dos SNPs (18,75%), o que pode justificar uma investigação adicional para desvendar um provável fator de risco para hanseníase. Adicionalmente, a elevada prevalência confirma a importância do diagnóstico prévio da deficiência da G6PD, visto que a dapsona é conhecida pelos efeitos hemolíticos

(DOMBROWSKI et al., 2017; AGUINAGA-INURRIAGA et al., 2020; FILHO et al., 2020). A predominância das variantes africanas está de acordo com dados de outros estudos moleculares em outras regiões do Brasil, onde essa variante parece ser a mais prevalente (SANTANA et al., 2013; FERREIRA et al., 2022). Em relação à Amazônia brasileira, trabalhos recentes na cidade de Manaus, descreveram a prevalência da deficiência da G6PD em 4% em pacientes sem malária (BRITO et al., 2016) e 4,5% em paciente em uso de primaquina na malária (PEIXOTO et al., 2017).

Apesar da prevalência de deficiência de G6PD nesta região ter taxas em torno dos 4 a 5%, a PQT para o tratamento da hanseníase ainda é administrada sem triagem de G6PD e o exame é realizado somente quando o quadro do paciente é grave e ou apresenta intensa anemia (BRITO-SOUSA et al., 2019; PEREIRA et al., 2019). No Brasil, o tratamento de escolha após o diagnóstico da deficiência de G6PD é o tratamento alternativo sem a dapsona e o Ministério da Saúde recomenda o tratamento alternativo dentro das unidades de referência, o qual inclui como ofloxacina e minociclina (BRASIL, 2019).

**Tabela 5.** Distribuição genotípica dos polimorfismos G202A e A376G da G6PD entre gêneros em pacientes com hanseníase da Cidade de Manaus-AM.

Distribuição genotípica de G6PD				
Genótipo	Homens			
	G202A	%	A376G	%
Normal	24	85,7	21	80,8
Hemizigoto	4	14,3	5	19,2
	Mulheres			
	G202A	%	A376G	%
Normal	17	85,0	18	100,0
Heterozigoto	3	15,0	0	-
Homozigoto	0	-	0	-

Todos os portadores do SNP G202A foram do sexo masculino, corroborando a afirmação de que esta enzimopatia é mais comum em homens. Neste caso, os indivíduos do sexo masculino possuem apenas um gene para G6PD, sendo caracterizados hemizigotos para este gene. Por outro lado, indivíduos do sexo feminino possuem dois genes para G6PD localizados um em cada cromossomo X e, desta forma, podem ser classificados como normais, intermediários quando apresenta mutação em heterozigose (com apenas um dos dois genes presentes) ou deficientes caracterizando homozigose (DOMINGO et al., 2019; GUEYE et al., 2019).

Deve-se destacar que a simples presença do SNP não configura ao portador sintomatologia clássica em condições habituais. Estudos demonstram que 95% destes indivíduos não são deficientes e requerem a elevação do estresse oxidativo geralmente por infecções endógenas ou uso de certos medicamentos (por exemplo, PQT), o que resulta na clínica hemolítica ou oxidativa (LUZZATTO; SENECA, 2014; OLIVEIRA et al., 2018).

A população brasileira por ser bastante heterogênea, possui elevado grau de mistura de diferentes origens étnicas. Este dado pode explicar elevada prevalência deste fenótipo em território brasileiro relacionada com a elevada miscigenação nos processos de colonização e

utilização de povos de origem africana como mão de obra no período colonial (DOMBROWSKI et al., 2017).

Em relação aos parâmetros hematológicos e bioquímicos, foram comparados os genótipos para G6PD e os parâmetros laboratoriais somente nos homens. Demonstrou-se redução nítida dos níveis de hemácias, hematócrito, hemoglobina e número absoluto de plaquetas naqueles hemozigóticos. Acredita-se que o não encontro de dados estatisticamente significativos foi devido ao número pequeno de pacientes, o que permite especular um estudo com um maior número de pacientes para corroborar com outros estudos relatados na literatura. Mesmo assim, entende-se que estes achados tornam necessário a realização de um acompanhamento regular de exames hematológicos e bioquímicos nos indivíduos tratados com a PQT, o que permitiria maior segurança, redução do risco de desenvolvimento de RAMs e uma adesão mais adequada do tratamento (Tabela 6). (BRITO, 2015; PANTE et al., 2018; GUPTA et al., 2020).

Normalmente o diagnóstico de deficiência em G6PD pode ser realizado na triagem neonatal, através do teste do pezinho ampliado, mas este exame não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). É um teste revela apenas se a atividade da enzima G6PD está normal ou diminuída, não sendo possível identificar qual variante genética está associada. E por isso são necessários teste genéticos mais complexos para a obtenção de resultados mais precisos sobre as variantes de cada paciente. Pois, dependendo da variante, pode haver ou não interferência no aparecimento de eventos hemolíticos (BRITO-SOUSA et al., 2019b; LEE; GEETHA, 2015).

**Tabela 6.** Parâmetros hematológicos e bioquímicos de homens diagnosticados com hanseníase no estudo realizado.

Parâmetros Laboratoriais	SNP 202 G>A		Valor de p
	Normal (GG)	Hemizigoto (GA)	
Hemácias ( $10^6/\text{mm}^3$ )	4,60 ± 0,90	4,22 ± 0,48	0,423
Hemoglobina (g/dl)	13,40 ± 2,67	13,20 ± 2,13	0,889
Hematócrito (%)	40,18 ± 7,81	37,75 ± 7,58	0,570
VCM (fL)	87,54 ± 7,03	88,89 ± 9,12	0,738
HCM (pg)	29,18 ± 2,44	31,35 ± 4,73	0,173
CHCM (g/dl)	33,38 ± 1,95	35,56 ± 6,93	0,202
RDW (%)	12,86 ± 1,80	12,00 ± 1,41	0,381
Contagem de leucócitos ( $\times 10^9/\text{L}$ )	7,67 ± 3,85	6,95 ± 3,69	0,713
Contagem de plaquetas ( $\times 10^9/\text{L}$ )	218,78 ± 60,43	158,75 ± 43,91	0,072
Ureia (mg/dL)	35,36 ± 15,24	29,50 ± 0,71	0,805
Creatinina (mg/dL)	0,99 ± 0,18	1,07 ± 0,18	0,956
Glicose (mg/dl)	91,12 ± 10,76	104,00 ± 21,21	0,697
Triglicerídeos (mg/dL)	116,74 ± 49,65	87,00 ± 24,04	0,465
HDL colesterol (mg/dL)	38,47 ± 7,49	35,00 ± 4,24	0,351
LDL	133,4 ± 29,50	84,74 ± 15,93	0,025
VLDL	21,91 ± 7,53	18,27 ± 3,72	0,334
Colesterol Total (mg/dL)	192,27 ± 37,98	144,00 ± 24,04	0,044
TGO (U/L)	22,83 ± 7,15	22,50 ± 3,54	0,705

**Legenda:** GG – paciente normais; GA – paciente hemizigotos; VCM – Volume corpuscular médio; HCM – Hemoglobina corpuscular média; CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW – Amplitude de distribuição dos eritrócitos; HDL – Lipoproteínas de alta densidade; LDL – Lipoproteínas de baixa densidade; VLDL - Lipoproteínas de muito baixa densidade; TGO - transaminase glutâmico-oxalacética.

Os resultados dos exames hematológicos foram comparados com os valores padrões utilizados da unidade de referência do estudo que estão de acordo com o Ministério da Saúde

(BRASIL, 2019; PANTE et al., 2018). Alterações nos parâmetros hematológicos ocorreram em todos os grupos de PQT, a diferença observada provavelmente estava ligada ao tratamento mais longo, 24% das alterações ocorreram em PQT de 12 meses e 12% presentes nos pacientes que utilizavam a PQT de 6 meses (CRUZ et al., 2018). Os valores de referência estão descritos na tabela 7.

**Tabela 7.** Valores de referência segundo o Ministério de Saúde do Brasil, segundo o Guia de Vigilância em Saúde, 2019.

Valores de Referência			
	Homens	Mulheres	Unidade de medida
<b>Hemácias</b>	4,5 – 6,5	3,9 – 5,6	Milhões/mm <sup>3</sup>
<b>Hemoglobina</b>	13,5 – 18	11,5 – 16,4	g/cL
<b>Hematócrito</b>	39 – 54	36 – 47	%
<b>VCM</b>	76 – 96	76 – 96	fl
<b>HCM</b>	27 – 32	27 – 32	Pg
<b>CHCM</b>	32 – 36	32 – 36	g/dL
<b>RDW</b>	11 – 15	11 – 15	%
<b>Leucócitos</b>	4.000 – 10.000		mm <sup>3</sup>
<b>Neutrófilos</b>	2.500 – 7.500		mm <sup>3</sup>
<b>Linfócitos</b>	1.500 – 3.500		mm <sup>3</sup>
<b>Monócitos</b>	200 – 800		mm <sup>3</sup>
<b>Eosinófilos</b>	40 – 440		mm <sup>3</sup>
<b>Basófilos</b>	0 – 100		mm <sup>3</sup>
<b>Plaquetas</b>	150.000 – 450.000		mm <sup>3</sup>

**Legenda:** VCM – Volume corpuscular médio; HCM – Hemoglobina corpuscular média; CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW – Amplitude de distribuição dos eritrócitos.

Por terem um tratamento longo os pacientes diagnosticados com a hanseníase necessitam de um monitoramento completo dos pacientes e a ação terapêutica imediata conforme os protocolos da Ministério da Saúde evita para esses pacientes o aparecimento de reações adversas aos medicamentos da PQT e as desistências do tratamento pelo paciente (LIRA et al., 2017; PESCARINI et al., 2020).

### Limitações do estudo

O estudo realizado apresenta algumas limitações, principalmente quanto ao tamanho da amostra. Com o surgimento da pandemia de Covid-19, a abordagem aos pacientes foi severamente comprometida, visto que o atendimento da unidade de referência foi alterado, o que impossibilitou o acesso as dependências do local.

Outra limitação do estudo foram às especificações sobre as RAMs, como os pacientes eram de períodos diferentes de tratamento as reações adversas foram diversas e não puderem ser investigadas a fundo. As reações hematológicas, principalmente a anemia, eram mais voltadas para o uso da dapsona na PQT e seria necessário um acompanhamento com o paciente por pelo menos 3 meses de tratamento.

Em relação ao tamanho da amostra para confirmação dos resultados obtidos neste estudo seria necessário um aumento de população de estudo. Outro viés do estudo estão a aplicação de questionários para a adesão terapêutica, que por costumes culturais as respostas dos pacientes em algum momento podem ter sido de forma imprecisa, dificultando nossas análises. Como recomendações para futuras investigações nesta mesma temática, indicamos o aumento de pacientes participantes e outros métodos para identificar a adesão terapêutica da PQT.

## CONCLUSÃO

Foi realizada uma investigação acerca de diferentes aspectos do tratamento da hanseníase em uma unidade de referência da cidade de Manaus, incluindo a determinação do perfil sócio-demográfico e clínico, a estimativa da adesão ao tratamento medicamentoso, a mensuração de prováveis reações adversas ao tratamento e a genotipagem de G6PD.

Neste estudo, a maioria dos indivíduos acometidos por hanseníase foi do sexo masculino e encontrava-se em idade economicamente ativa. Com relação à clínica, a forma clínica multibacilar teve maior ocorrência, o esquema terapêutico mais empregado teve o intervalo de 12 meses e o grau de incapacidade mais frequente foi o grau 1.

Diversas RAMs são relatadas na PQT e, desta forma, a adesão medicamentosa pode ser prejudicada. Aproximadamente metade da população estudada relatou aparecimento de RAMs durante o tratamento. Neste caso, a RAM mais citada pelos pacientes foi a dor articular. Ressalta-se a importância do acompanhamento regular do paciente, incluindo consultas e realização de exames laboratoriais periódicos, quando necessário. Neste acompanhamento, as intervenções podem ser antecipadas e a prevenção e o diagnóstico das RAMs podem ser realizados, o que pode contribuir na adesão ao tratamento.

A adesão medicamentosa foi observada em aproximadamente metade dos pacientes. A PQT embora seja considerada eficaz no controle da doença, a adesão medicamentosa adequada pelo paciente é fundamental para a quebra no ciclo de transmissão, pois pacientes fora do tratamento são fontes de transmissão do bacilo. Com isso, espera-se que estes dados sejam úteis no planejamento de possíveis ações, incluindo medidas para conscientização do uso correto dos medicamentos, informações sobre efeitos adversos e acompanhamento contínuo dos pacientes por equipes multiprofissionais.

A análise molecular foi realizada para caracterização dos polimorfismos causadores da deficiência de G6PD. Neste caso, duas mutações já encontradas na região amazônica foram elencadas (A376G e G202A). O resultado da caracterização molecular indicou que todos os pacientes deficientes eram do sexo masculino e a frequência destes polimorfismos foi o triplo da frequência encontrada no Amazonas. Com isso, o emprego da genotipagem no futuro poderá contribuir para o melhor entendimento destes genótipos na dinâmica da doença na região.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUINAGA-INURRIAGA, A. et al. Dapsona (diaminodifenil-sulfona) en Dermatología . Conocimiento actual de un fármaco antiguo. **Dermatol Rev Mex**, v. 64, n. 3, p. 294–308, 2020.

AKHTER, N. et al. Determination of Arylamine N-Acetyltransferase 2 Acetylation Genotype by PCR and Phenotyping Using Dapsone Through High-Pressure Liquid Chromatography Assay: A Gender Wise Study. **Dose-Response**, v. 17, n. 2, p. 1–10, 2019.

ARAÚJO, M. G. Leprosy in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 373–382, 2003.

BARROS, D. S. L. Cuidado Farmacêutico Ao Paciente Com Hanseníase/ Pharmaceutical Care for Leprosy Patients. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 96967–96977, 2020.

BATISTA, E. S. et al. Perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em Campos dos Goytacazes, RJ. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.**, v. 9, n. 2, p. 2–7, 2011.

BEN, A. J. et al. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Rev Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 279–89, 2012.

BOECHAT, N.; PINHEIRO, L. C. S. A Hanseníase e a sua Quimioterapia. **Revista Virtual Química**, v. 4, n. 3, p. 247–256, 2012a.

BOECHAT, N.; PINHEIRO, L. C. S. Leprosy and its chemotherapy. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 3, p. 247–256, 2012b.

BRASIL, M. D. S. Guia prático sobre a hanseníase. **Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância e Doenças Transmissíveis**, p. 68, 2017.

BRASIL, M. DA S. Controle da Hanseníase na Atenção Básica: Guia Prático Para Profissionais Da Equipe De Saúde Da Família. **Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de**, n. 111, p. 1–86, 2001.

BRASIL, M. DA S. Nota Informativa nº 51, de 2015 CGHDE / DEVIT / SVS / MS. **Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das doenças Transmissíveis**, 2015.

BRASIL, M. DA S. **Guia de Vigilância em Saúde**. [s.l: s.n.].

BRASIL, M. DA S. Boletim Hanseníase. **Secretaria de Vigilância e Saúde**, p. 47, 2021.

BRITO, M. A farmacogenética e a medicina personalizada Pharmacogenetics and personalized medicine. **Saúde & Tecnologia**, v. 14, p. 5–10, 2015.

BRITO, M. A. M. et al. Validation of the rapid test Carestart™ G6PD among malaria vivax-infected subjects in the Brazilian Amazon. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 4, p. 446–455, 2016.

BRITO-SOUSA, J. D. et al. Clinical Spectrum of Primaquine-induced Hemolysis in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A 9-Year Hospitalization-based Study from the Brazilian Amazon. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 8, p. 1440–1442, 2019a.

BRITO-SOUSA, J. D. et al. Clinical Spectrum of Primaquine-induced Hemolysis in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A 9-Year Hospitalization-based Study from the Brazilian Amazon. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 8, p. 1440–1442, 27 set. 2019b.

CASEIRO, M. M.; GAGLIANI, L. H. Hanseníase: aspectos clínicos, epidemiológicos, tratamento e diagnóstico laboratorial no brasil. v. 55, n. 13, p. 41–51, 2018.

CERQUEIRA, S. R. P. S. et al. The interference of polypharmacy and the importance of clinical pharmacy advice in the treatment of leprosy: A case-control study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, n. April, p. 1–6, 2020.

CRUZ, R. C. DA S. et al. Clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Adverse effects approach. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 3, p. 377–384, 2018.

DEPS P. et al. Hemolytic anemia in patients receiving daily dapsone for the treatment of leprosy. **Lepr Rev**, v. 83, n. 3, p. 305–307, 2012.

DIAS, JUNIOR. J. F. **Desenvolvimento e validação de um método espectrofotométrico para determinação de dapsona em formas farmacêuticas sólidas.** [s.l: s.n.].

DOMBROWSKI, J. G. et al. G6PD deficiency alleles in a malaria-endemic region in the Western Brazilian Amazon. **Malaria Journal**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2017.

DOMINGO, G. J. et al. **Addressing the gender-knowledge gap in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: Challenges and opportunities** *International Health* Oxford University Press, , 1 jan. 2019.

DUARTE, M. T. C.; AYRES, J. A.; SIMONETTI, J. P. PERFIL SOCIOECONÔMICO E DEMOGRÁFICO DE PORTADORES DE HANSENÍASE ATENDIDOS EM CONSULTA DE ENFERMAGEM. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. spe, p. 774–779, 2007.

EZHILARASAN, D. Dapsone-induced hepatic complications: it's time to think beyond methemoglobinemia. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 0, n. 0, p. 1–4, 2019.

FANELLO, C. I. et al. High Risk of Severe Anaemia after Chlorproguanil-Dapsone+Artesunate Antimalarial Treatment in Patients with G6PD (A-) Deficiency. **PLoS ONE**, v. 3, n. 12, p. e4031, 2008.

FILHO, T. A. et al. SAÚDE A Hanseníase é uma doença crônica granulomatosa , com alta infectividade e. p. 117–131, 2020.

FOUNDATION, P. Informações gerais sobre a Deficiência de Glucose-6-fosfato desidrogenase e o impacto das intervenções. v. 1, n. 1, p. 1–8, 2013.

FRANCO, I. DE L. et al. Revisão Bibliografica De Protocolos De Tratamento Farmacológico Da Hanseníase Utilizando O Medicamento Dapsona. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 11, n. 2, p. 57–72, 2018.

FUAM, F. A. DA M. Boletim Epidemiológico 2019. **Secretaria de Saúde - Governo do Amazonas**, p. 41, 2020.

GUEYE, N. S. G. et al. An update on glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in children from Brazzaville, Republic of Congo. **Malaria Journal**, v. 18, n. 1, p. 4–9, 2019.

GUNAWARDENA, S. et al. Prevalence of G6PD deficiency in selected populations from two previously high malaria endemic areas of Sri Lanka. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, p. 1–13, 2017.

GUPTA, B. et al. Hematological alterations in lepromatous leprosy: A cross-sectional observational study. **Disease-a-Month**, v. 66, n. 7, p. 100919, 2020.

GURAGAIN, S.; UPADHAYAY, N.; BHATTARAI, B. M. Adverse reactions in leprosy patients who underwent dapsone multidrug therapy: A retrospective study. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**, v. 9, p. 73–78, 29 jun. 2017.

HILDER, R.; LOCKWOOD, D. The adverse drug effects of dapsone therapy in leprosy: A systematic review. **Leprosy Review**, v. 91, n. 3, p. 232–243, 2020.

JONKERS, B. R. P. et al. Symptomatic rebound methaemoglobinaemia after treatment with dapsone. **Netherlands Journal of Medicine**, v. 78, n. 5, p. 277–281, 2020.

KASPER, M. et al. Adesão À Terapia Medicamentosa E Qualidade De Vida De Usuários De Uma Unidade De Saúde Da Família De Novo Hamburgo - Rs. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 08, n. 04, p. 11–17, 2017.

LEÃO, P. C. N. et al. A síndrome G6PD e suas implicações no atendimento ao Paciente Odontopediátrico: Uma Revisão da literatura / G6PD deficiency and its implications for

Pediatric Dental Care: A Literature Review. **ID on line REVISTA DE PSICOLOGIA**, v. 13, n. 47, p. 900–910, 2019.

LEE, S. M.; GEETHA, D. Dapsone induced hemolysis in a patient with ANCA associated glomerulonephritis and normal G6PD level and implications for clinical practice: case report and review of the literature. **SpringerPlus**, v. 4, n. 1, p. 2013–2015, 2015.

LIRA, R. et al. Factors related to abandonment or interruption of leprosy treatment : an integrative literature review . **Cogitare enfermagem : revista do Departamento de Enfermagem da UFPR**, v. 6, n. 4, p. 53–58, 2017.

LIU, H. et al. Evaluation of Prospective HLA-B\*13:01 Screening to Prevent Dapsone Hypersensitivity Syndrome in Patients with Leprosy. **JAMA Dermatology**, v. 155, n. 6, p. 666–672, 2019.

LOPES, M. Q. P. Avaliação dos fenótipos de acetilação e hidroxilação predominantes nas populações de cinco macrorregiões do Brasil baseada no genoma: possível influência da farmacogenética na conduta terapêutica da hanseníase. **INSTITUTO OSWALDO CRUZ Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular**, 2015.

LUZZATTO, L.; SENECA, E. G6PD deficiency: A classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. **British Journal of Haematology**, v. 164, n. 4, p. 469–480, 2014.

MELLO, M. H. DE. **N-acetilcisteína e dapsona : avaliação da toxicidade hematológica e bioquímica em ratos Wistar . Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Toxicologia para a obtenção do título.** [s.l: s.n.].

MINUCCI, A. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the “old” and update of the new mutations. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 48, n. 3, p. 154–165, 15 mar. 2012.

MOLINELLI, E. et al. Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsona. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 15, n. 5, p. 367–379, 2019.

MORAES, N. V. DE et al. Potencialização do efeito metemoglobinizante da dapsona em ratos pela N-acetilcisteína Natália. **Arquivos de Medicina**, v. 40, n. 1, p. 97–104, 2008.

FERREIRA NS et al. Duffy blood system and G6PD genetic variants in vivax malaria patients from Manaus, Amazonas, Brazil. *Malar J.* 2022 May 8;21(1):144. doi: 10.1186/s12936-022-04165-y.

OLIVEIRA, F. R. et al. Clinical applications and methemoglobinemia induced by dapsona. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 10, p. 1770–1779, 2014.

OLIVEIRA, H. S. et al. Molecular genotyping of G6PD mutations and duffy blood group in afro-descendant communities from Brazilian Amazon. **Genetics and Molecular Biology**, v. 41, n. 4, p. 758–765, 2018.

OLIVEIRA, J. S. DE S. et al. Leprosy in elderly people and the profile of a retrospective cohort in an endemic region of the Brazilian Amazon. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 9, p. 1–12, 2019.

OMS. **Estratégia Global para Hanseníase 2016-2020**. [s.l: s.n.].

OMS, O. M. DE S. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. 2005.

PANTE, C. C. et al. Severe adverse reactions to multidrug therapy for leprosy, registered in tertiary services between 2012 and 2017 in Brazil. **Leprosy Review**, v. 89, n. 4, p. 328–334, 2018.

PEIXOTO, H. M. et al. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e uso de primaquina: estimativa de custos de profissionais por macrocusteio e microcusteio. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 90, 2017.

PENNA, G. O. et al. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 7, p. 1–19, 2017.

PEREIRA, L. L. M. D. et al. Prevalência da deficiência de G6PD e caracterização molecular dos polimorfismos G202A, A376G e C563T em neonatos no Sudeste do Brasil Prevalence. **Einstein**, v. 16, n. 4, p. 1–6, 2019.

PESCARINI, J. M. et al. Effect of a conditional cash transfer programme on leprosy treatment adherence and cure in patients from the nationwide 100 Million Brazilian Cohort: a quasi-experimental study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 618–627, 1 maio 2020.

PIRES, C. A. et al. Análise da ocorrência de reações adversas à poliquimioterapia no tratamento para hanseníase Analysis of the occurrence of adverse reactions to polychemotherapy in the treatment of Análisis de la aparición de reacciones adversas a la poliquimioterapia en e. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 2, p. 1–10, 2021.

QUARESMA, M. DO S. M. et al. Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes portadores de hanseníase em uma unidade de referência no estado do Pará. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 18, p. e269, 2019.

RIBEIRO, M. D. A. et al. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação. **Rev Panam Salud Publica**, v. 42, p. 1–7, 2018.

SÁNCHEZ-SALDAÑA, L. Test de educación médica continua: medicamentos antiguos y vigentes en dermatología. **Dermatol. peru**, v. 18, n. 3, p. 315–318, 2008.

SANTOS, E. C. L. et al. Polimorfismos no gene NAT2 (N-acetiltransferase 2) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 6, p. 521–529, 2016.

SCHALCHER, T. R. et al. Clinical oxidative stress during leprosy multidrug therapy: Impact of dapsone oxidation. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, 2014.

SCHWEICKARDT, J. C.; XEREZ, L. M. DE. Hansen's disease in the state of Amazonas: policy and institutional treatment of a disease. **Historia, ciencias, saúde--Manguinhos**, v. 22, n. 4, p. 1141–1156, 2015.

SEREA, R. V. P. et al. Aspectos Clínicos E Laboratoriais Da Síndrome Sulfona: a Propósito De Um Caso. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 62536–62544, 2020.

SILVA, A. DE S. A importância da farmácia clínica no acompanhamento dos pacientes com hanseníase em uma unidade básica de saúde. **Hansenologia Internationalis**, v. 40, n. 1, p. 9–16, 2015.

SILVA, V. C. et al. A deficiência G6PD em pacientes de hanseníase: caracterização molecular das variantes genéticas e sua distribuição geográfica. **BIOLOGIA MOLECULAR & GENÉTICA**, v. 5161, n. 1, p. 5161, 2016.

SILVA, V. C. **Bases moleculares da deficiência de G6PD e sua relação com o tratamento da hanseníase Viviane da Conceição Silva Rio de Janeiro**. [s.l: s.n.].

SOUSA, A. A. DE et al. Adesão ao tratamento da hanseníase por pacientes acompanhados em unidades básicas de saúde de Imperatriz-MA. p. 6–12, 2013.

SOUZA, C. S. Leprosy: Clinical forms and differential diagnosis. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 30, p. 325–334, 1997.

TANG, A. S. O. et al. The mystery of “saturation gap”: A case of dapsone-induced methaemoglobinemia in a pregnant mother with leprosy. **Oxford Medical Case Reports**, v. 2019, n. 1, p. 8–10, 2019.

TATIPALLY, S.; SRIKANTAM, A.; KASETTY, S. Polymerase Chain Reaction (PCR) as a Potential Point of Care Laboratory Test for Leprosy Diagnosis—A Systematic Review. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 3, n. 4, p. 107, 2018.

TORTELLY, V. D. et al. Adverse effects of polychemotherapy for leprosy in 13 years of follow-up at a university hospital. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n. 2, p. 224–227, 2021.

TUZIMSKI, T.; PETRUCZYNIK, A. Review of Chromatographic Methods Coupled with Modern Detection Techniques Applied in the Therapeutic Drugs Monitoring (TDM). **Molecules**, v. 25, n. 17, 2020.

VASCONCELOS, R. L. H. et al. Seguimento farmacoterapêutico de pacientes em tratamento com talidomida em um centro especializado em hanseníase. **Scientia Medica**, v. 27, n. 4, 2017.

VIEIRA, J. L. F. et al. Methemoglobinemia and dapsone levels in patients with leprosy. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 3, p. 319–321, 2012.

XEREZ, L. M. DE. **Memórias e história da hanseníase no Amazonas 1930 e 1978**. [s.l: s.n.].

ZUIDEMA, J.; HILBERS-MODDERMAN, E. S. M.; MERKUS, F. W. H. M. Clinical Pharmacokinetics of Dapsone. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 11, n. 4, p. 299–315, 1986.

## 6. ANEXOS

**Anexo 1.** Questionário elaborado para abordagem nos pacientes na Fundação Alfredo da Matta.

**PODER EXECUTIVO**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
FUNDAÇÃO ALFREDO DA MATTA  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas



QUESTIONARIO PARA PACIENTES EM USO DA DAPSONA						
DADOS PESSOAIS						
Nome:						
Endereço:						
Telefone:						
Sexo:	Feminino	<input type="checkbox"/>	Masculino	<input type="checkbox"/>	Qual a sua idade?	_____ anos
Qual é a sua cor (raça)?	1. Branca					
	2. Preta					
	3. Amarela					
	4. Parda					
Estado Civil:	1. Nunca foi casado(a)					
	2. Casado(a) ou vive com companheiro(a)					
	3. Separado(a) ou divorciado(a)					
	4. Viúvo(a)					
ESCOLARIDADE E PROFISSAO						
Escolaridade:	1. Analfabeto/Menos de um ano de instrução					
	2. Elementar Incompleto					
	3. Elementar Completo e Fundamental Incompleto					
	4. Fundamental Completo e Ensino Médio Incompleto					
	6. Superior Completo ou mais					
Você trabalha?	Sim	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>		
Qual sua profissão?	_____					
Renda familiar?	1. Nenhuma renda.					
	2. Até 1 salário mínimo (até R\$ 998,00).					
	3. De 1 a 3 salários mínimos (de R\$ 998,01 até R\$ 2.994,00).					
	4. De 3 a 6 salários mínimos (de R\$ 2.994,01 até R\$ 5.988,00).					
	5. De 6 a 9 salários mínimos (de R\$ 6.988,01 até R\$ 8.892,0)					

**PODER EXECUTIVO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS**  
**FUNDAÇÃO ALFREDO DA MATTA**  
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**



SAUDE				
1) Faz exercício físico?	Sim	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>
2) Faz uso de bebidas Alcoólicas?	Sim	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>
3) Você fuma?	Sim	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>
4) Tem alguma doença crônica? Como hipertensão, diabetes, insuficiência renal ou hepática e etc.	_____			
5) Toma outros remédios além dos do tratamento da hanseníase?	Sim	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>
6) Quais?	_____			
INFORMAÇÕES CLÍNICAS				
Qual sua classificação clínica da hanseníase?	Paucibacilar	<input type="checkbox"/>	Multibacilar	<input type="checkbox"/>
Você conhecia a doença antes do seu diagnóstico?	Sim	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>
Já teve outros casos de hanseníase na família?	Sim	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>
(1) Com o início do tratamento você sentiu algo diferente no seu dia a dia?	Sim	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>
(2) Você relatou esse incômodo nas consultas em que foi na unidade de tratamento?	Sim	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>
(3) Quais as indicações feitas pelos profissionais?	Sim	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>
(4) Você conseguiu seguir todas as indicações, os efeitos relatados pararam?	Sim	<input type="checkbox"/>	Não	<input type="checkbox"/>



### ADESÃO AO TRATAMENTO

1) Quais as medicações que você tomou na última semana?

*Entrevistador – Para cada medicação anote as respostas do quadro abaixo:*

*Se o entrevistado não souber responder ou se recusa a responder coloque NR*

a) Nome do medicamento e dosagem			
b) Quantos dias você tomou este medicamento?			
c) Quantas vezes por dia você tomou este medicamento?			
d) Quantos comprimidos você tomou em cada vez?			
e) Quantas vezes você esqueceu de tomar algum comprimido?			
f) Como esta medicação funciona para você? 1 – Funciona BEM 2 – Funciona REGULAR 3 – NÃO FUNCIONA BEM			

2) Alguma das suas medicações causa problema para você? (0) NÃO (1) SIM

a) Se o entrevistado responder SIM, por favor, liste os nomes das medicações e quando o incomodam.

	Medicação		
Quando esta medicação incomodou você?	Muito		
	Um pouco		
	Muito pouco		
	Nunca		
	De que forma você é incomodado por ela?		

3) Agora, citarei uma lista de problemas que as pessoas às vezes, têm com seus medicamentos.

O quanto é difícil para você?	Muito difícil	Difícil	Fácil	Comentário (Qual medicamento)
• Abrir ou fechar a embalagem				
• Ler o que está escrito na embalagem				
• Lembrar de tomar todo o medicamento				
• Conseguir o medicamento				
• Tomar tantos comprimidos ao mesmo tempo				

**Anexo 2.** Termo de Consentimento Livre Esclarecido utilizado no estudo.



**PODER EXECUTIVO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS**  
**FUNDAÇÃO ALFREDO DA MATTA**  
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**

não sofrerá qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo. O Sr.(a) não terá nenhuma despesa e não há compensação financeira relacionada à sua participação na pesquisa.

Sua participação é importante e vai gerar informações que serão úteis para melhorar adesão ao tratamento poliquimioterápico da hanseníase, obtenção de conhecimento mais aprofundado sobre as reações adversas no tratamento da Hanseníase, que estão interligadas com o uso da dapsona desta forma, atualizar profissionais de saúde sobre características fisiopatológicas da doença.

Caso tenha alguma dúvida sobre a pesquisa entrar em contato com a coordenadora responsável pelo estudo, mestrandia Eloise de Souza e Silva, bem como o Prof. Dr. Igor Rafael dos Santos Magalhães, que podem ser localizados na Faculdade de Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), no Laboratório do Núcleo de Estudos em Farmacocinética da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UFAM – Av. General Rodrigo Otávio, Campus Universitário, Manaus-AM ou pelo e-mail [elosilva@ufam.edu.br](mailto:elosilva@ufam.edu.br).

Este termo será assinado em duas vias, pelo senhor e pelo responsável pela pesquisa, ficando uma via em seu poder.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do que li ou foi lido para mim, sobre a pesquisa: **"ADESÃO AO TRATAMENTO, REAÇÕES ADVERSAS E NÍVEIS PLASMÁTICOS DE DAPSONA EM PACIENTES COM HANSENÍASE ATENDIDOS EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA DE MANAUS"**. Discuti com a pesquisadora Eloise de Souza e Silva ou com seu substituto, responsável pela pesquisa, sobre minha decisão em participar do estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo, os procedimentos, garantias de sigilo, de esclarecimentos permanentes e isenção de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Manaus, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do coordenador

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deste entrevistado ou representante legal para a sua participação neste estudo.

Manaus, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do entrevistado

