



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LUIZA HELENA GRAIM FERREIRA DE OLIVEIRA

**EXPOSIÇÃO À RIFAMPICINA EM PACIENTES COM HANSENÍASE**

BELÉM – PA

2023

LUIZA HELENA GRAIM FERREIRA DE OLIVEIRA

**EXPOSIÇÃO À RIFAMPICINA EM PACIENTES COM HANSENÍASE**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Viera

BELÉM – PA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)  
autor(a)

---

O48e OLIVEIRA, LUIZA HELENA GRAIM FERREIRA DE.  
EXPOSIÇÃO À RIFAMPICINA EM PACIENTES COM  
HANSENÍASE / LUIZA HELENA GRAIM FERREIRA DE  
OLIVEIRA. — 2023.  
64 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. José Luiz Fernandes Viera  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,  
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Farmacêuticas, Belém, 2023.

1. Hanseníase. 2. Quimioterapia. 3.  
MEDICAMENTO. 4. Farmacocinética. 5. Toxicidade. I.  
Título.

CDD 615.4

---

LUIZA HELENA GRAIM FERREIRA DE OLIVEIRA

## EXPOSIÇÃO À RIFAMPICINA EM PACIENTES COM HANSENÍASE

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Ciências Farmacêuticas

Aprovado em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2023.

### Banca examinadora:

---

Profa. Dra. Marta Chagas Monteiro  
Universidade Federal do Pará

---

Prof. Dr. Flávio de Vasconcelos  
Universidade Federal do Pará

---

Prof. Dr. Marcus Vinicius Dias de Lima  
Universidade Federal do Pará

---

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira  
Universidade Federal do Pará  
Orientador

Dedico à Deus, essa força maior, que me protege,  
me guia e ilumina meus pensamentos para que  
eu desenvolva minha luz e aos meus filhos:  
Tássio, Leandro e João, que sempre foram minha  
razão de viver.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre presente, que coloca no meu caminho pessoas especiais. Aquele que me concede forças para vencer os obstáculos da vida. Aos meus pais, Jandir Ferreira (*in memoriam*) e Nazaré Graim, verdadeiramente são meus maiores mestres e que sempre acreditaram em mim e, apesar das circunstâncias mostrarem o contrário, mantiveram o amor e a fé.

Ao meu esposo Cleber, os meus lindos filhos Tássio, Leandro e João, ao meu querido neto Guilherme e minha nora Giovanna, meus irmãos Joelcio e Martinho, meus inúmeros sobrinhos (as), minha cunhada Wellen e minha amiga Nilza; que vivenciaram e vibraram e vibram juntamente comigo, a cada etapa vencida, nesta fase.

Ao meu querido orientador, Dr. José Luiz Fernandes Vieira, que me ajudou com suas precisas e incisivas pontuações e o mais importante, não desistiu de mim.

A todos os docentes do programa PPGCF, o pólo de Farmácia e o ICB da UFPA, que compartilharam os seus conhecimentos, nos provocando a cada momento, a termos uma reflexão crítica. A equipe do LATOX e discentes do curso, pelas contribuições, oportunidades de aprendizagem e troca de experiências que com passar do tempo, compartilhamos as mesmas expectativas: João, Ana, Antônio e Érika.

Ao Dr. Cláudio Salgado que disponibilizou o Laboratório Dermato Imunologia-LDI e a URE Dr. Marcello Cândia, fazendo a ponte para que conseguíssemos os pacientes que, também, deram o apoio para a realização do projeto.

A todos do Hospital Abelardo Santos, o local onde atuo como farmacêutica e onde me deram o apoio e auxílio quando possível e sempre que necessário; Telma, Jhonatan, Karla, Andréa, Renan, Daiane, Bruna, Luciene, Letícia.

A um amigo especial, Marcus Lima, que desde 2014 quando iniciei no ICB, esteve do meu lado e acreditou que eu seria capaz, me ensinando que eu deveria acreditar mais em mim, como ele acredita e sempre me guiando nos caminhos a serem percorridos na vida acadêmica.

A todos os amigos que direta ou indiretamente colaboraram para que este trabalho fosse brilhante. Gratidão eterna!

“Agradeço a Deus as dificuldades que enfrentei;  
não fosse por elas, eu não teria saído do lugar.  
As facilidades nos impedem de caminhar.  
Mesmo as críticas nos auxiliam muito.”

Chico Xavier

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Número total de casos novos de hanseníase Unidade da Federação de residência. Brasil, 2022.....	20
<b>Figura 2</b> - <i>Mycobacterium leprae</i> - bacilo álcool-ácido resistente .....	22
<b>Figura 3</b> - Vias de transmissão do <i>M. leprae</i> .....	24
<b>Figura 4</b> - Estrutura molecular da Rifampicina. ....	29
<b>Figura 5</b> - Esquema do mecanismo de ação da Rifampicina - Ação inibitória do fármaco na síntese de proteínas.....	30
<b>Figura 6</b> - Unidade de Referência Especializada – URE Dr. Marcelo Cândia, localizada no município de Marituba – Pará.....	40
<b>Figura 7</b> - Esquema de extração líquido-líquido de Rifampicina.....	44
<b>Figura 8</b> - Variação das concentrações de rifampicina dos pacientes (n=41) em tratamento de hanseníase na Unidade de Referência Marcelo Cândia em Marituba/PA, período de agosto de 2022 a março de 2023.....	47
<b>Figura 9</b> - Concentração plasmática de rifampicina, nos diversos dias de estudo, dos pacientes (n=41) em tratamento de hanseníase na Unidade de Referência Marcelo Cândia em Marituba/PA, período de agosto de 2022 a março de 2023.....	48
<b>Figura 10</b> - Distribuição das concentrações de rifampicina e a respectiva mediana entre os sexos dos pacientes (n=41) em tratamento de hanseníase na Unidade de Referência Marcelo Cândia em Marituba/PA, período de agosto de 2022 a março de 2023 .....	48



## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Esquema farmacológico para tratamento da infecção pelo *M. leprae*, de acordo com a faixa etária, peso corporal e classificação operacional..... 28

**Tabela 2** - Dados demográficos dos pacientes em tratamento de hanseníase na Unidade de Referência Marcelo Cândia em Marituba/PA, período de agosto de 2022 a março de 2023..... 46

## LISTA DE SIGLAS

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BB</b>	Borderline-borderline
<b>BL</b>	Borderline-lepromatosa
<b>BT</b>	Borderline-tuberculóide
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>Cmax</b>	Concentração plasmática de pico
<b>CNS</b>	Conselho Nacional de Saúde
<b>CYP1A2</b>	Citocromo P 450 isoforma 1A2
<b>CYP2C19</b>	Citocromo P 450 isoforma C19
<b>CYP2D6</b>	Citocromo P 450 isoforma 2D6
<b>CYP3A4</b>	Citocromo P 450 isoforma 3A4
<b>CYP450</b>	Citocromo P450
<b>D0</b>	Dia de admissão
<b>DNA</b>	<i>Ácido desoxirribonucleico</i>
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>G6PD</b>	Glicose – 6 – Fosfato-Desidrogenase
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrogênio
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HCl</b>	Ácido clorídrico
<b>HPLC/CLAE</b>	Cromatografia líquida de alta eficiência
<b>IB</b>	Índice baciloscópico
<b>IDHM</b>	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
<b>INCQS</b>	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
<b>LATOX</b>	Laboratório de Toxicologia
<b>LL</b>	Lepromatosa
<b><i>M. leprae</i></b>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<b>MAO-A</b>	Monoamino Oxidase A
<b>MB</b>	Multibacilares
<b>MeHb</b>	Metahemoglobina
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>MTBE</b>	Éter metil-terc-butílico

<b>NADPH</b>	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
<b>NaOH</b>	Hidróxido de sódio
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PA</b>	Pará
<b>PB</b>	Paucibacilares
<b>PCR</b>	Reação da Cadeia de Polimerase
<b>pH</b>	Potencial de Hidrogênio
<b>PQT</b>	Poliquimioterapia
<b>PQT-U</b>	Poliquimioterapia única
<b>RiF</b>	Rifampicina
<b>RNA</b>	Ácido ribonucléico
<b>SESPA</b>	Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>SVS</b>	Secretaria de Vigilância em Saúde
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TT</b>	Tuberculóide
<b>UFPA</b>	Universidade Federal do Pará
<b>WHO</b>	World Health Organization

## RESUMO

A hanseníase representa um importante problema de saúde pública no Brasil. É causada pelo *Mycobacterium leprae*, e seu tratamento é baseado na poliquimioterapia com dapsona, rifampicina e clofazimina. A duração do tratamento depende da forma clínica da doença, sendo, geralmente, de seis meses para caso paucibacilar e 12 meses para multibacilar. A rifampicina é usada na poliquimioterapia desde 1981, e estudos vêm apontando casos de resistência ao fármaco, principalmente na região do Pacífico. O fármaco é um indutor de enzimas do Citocromo p-450, responsáveis pelo seu metabolismo, o que pode reduzir suas concentrações plasmáticas e levar ao desfecho insatisfatório dos casos. Não há informações consistentes e atuais se o uso do fármaco em doses de 600mg uma vez ao mês pode acarretar indução enzimática. O objetivo do presente estudo foi mensurar as concentrações plasmáticas de rifampicina em diversos momentos do tratamento da hanseníase multibacilar, assim como, investigar a influência do sexo dos pacientes sobre os níveis do fármaco. Foi realizado estudo prospectivo de casos na cidade de Marituba/PA, em pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de hanseníase. A rifampicina foi medida por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Os resultados mostraram que a maioria dos pacientes incluídos eram homens, residentes no interior do estado e com faixa etária de 50 anos ou mais. A mediana das concentrações plasmáticas de rifampicina de todos os pacientes do estudo foi de 4.56 µg/ml, variando de 0.8 a 9.6 µg/ml. As concentrações de rifampicina durante o tratamento foram de 3.92 µg/ml no primeiro mês, 5.35 µg/ml no sexto mês e 4.71 µg/ml no 12º mês. A mediana das concentrações plasmáticas nas mulheres foram 4.3 µg/ml e nos homens foram 4.6 µg/ml. Não foram evidenciadas alterações laboratoriais significativas nos índices hematimétricos, glicemia e nas provas de função hepática e renal no primeiro mês de tratamento. Pode-se concluir que o tempo de tratamento e o sexo dos pacientes não influenciaram nas concentrações plasmáticas de rifampicina.

**Palavras-chaves:** Hanseníase, Quimioterapia, Rifampicina, Farmacocinética, Toxicidade

## ABSTRACT

Leprosy represents a significant public health issue in Brazil. It is caused by *Mycobacterium leprae*, and its treatment is based on a combination therapy with dapsone, rifampicin, and clofazimine. The duration of treatment depends on the clinical form of the disease, generally lasting six months for paucibacillary cases and 12 months for multibacillary cases. Rifampicin has been used in combination therapy since 1981, and studies have reported cases of drug resistance, especially in the Pacific region. The drug induces cytochrome P-450 enzymes responsible for its metabolism, which can reduce its plasma concentrations and lead to unsatisfactory outcomes. There is no consistent and up-to-date information on whether the use of the drug at a dose of 600mg once a month can lead to enzyme induction. The aim of this study was to measure rifampicin plasma concentrations at various points during the treatment of multibacillary leprosy and investigate the influence of patients' gender on drug levels. A prospective case study was conducted in the city of Marituba with patients diagnosed with leprosy based on clinical and laboratory criteria. Rifampicin levels were measured using high-performance liquid chromatography. The results showed that the majority of included patients were men, residing in rural areas of the state, and aged 50 years or older. The median plasma rifampicin concentration for all study patients was 4.56 µg/ml, ranging from 0.8 to 9.6 µg/ml. Rifampicin concentrations during treatment were 3.92 µg/ml in the first month, 5.35 µg/ml in the sixth month, and 4.71 µg/ml in the 12th month. The median plasma concentrations in women were 4.3 µg/ml, and in men, it was 4.6 µg/ml. No significant laboratory alterations were observed in hematological indexes, blood glucose, and liver and kidney function tests in the first month of treatment. It can be concluded that the treatment duration and patients' sex did not influence rifampicin plasma concentrations.

**Keywords:** Leprosy, Chemotherapy, Rifampicin, Pharmacokinetics, Toxicity

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>19</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA HANSENÍASE .....	19
2.2 AGENTE ETIOLÓGICO.....	23
2.3 TRANSMISSÃO .....	24
2.4 ASPECTOS CLÍNICOS.....	25
2.5 DIAGNÓSTICO.....	27
2.6 TRATAMENTO .....	27
<b>2.6.1 Rifampicina .....</b>	<b>30</b>
2.6.1.1. Mecanismo de ação .....	31
2.6.1.2 Farmacocinética .....	32
2.6.1.3 Reações Adversas .....	33
2.6.1.4 Interações metabólicas .....	34
2.7. FALHA NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE COM A PQT.....	35
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
4.1 ASPECTOS ÉTICOS .....	38
4.2 TIPO DE ESTUDO.....	38
4.3 LOCAL DE ESTUDO.....	38

4.4 TAMANHO AMOSTRAL.....	39
4.5 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	39
<b>4,4,1 Critérios de Inclusão.....</b>	<b>40</b>
<b>4,4,2 Critérios de Exclusão.....</b>	<b>40</b>
4.6 COLETA DE DADOS DOS PARTICIPANTES .....	40
4.7 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO .....	41
4.8 DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE RIFAMPICINA.....	41
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	43
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
5.1 REVALIDAÇÃO DA METODOLOGIA DAS CONDIÇÕES CROMATOGRAFICAS EM CLAE, PARA QUANTIFICAÇÃO DE RIFAMPICINA EM PLASMA .....	44
5.2. PERFIL DEMOGRÁFICO DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO.....	44
5.3 CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE RIFAMPICINA DURANTE O TRATAMENTO DA HANSENIASE.....	46
5.4 CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA RIFAMPICINA ENTRE OS SEXOS DOS PACIENTES .....	48
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>54</b>
APENDICE .....	63
ANEXOS .....	64

## 1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é um importante problema de saúde pública nas Américas, repercute além das manifestações fisiopatológicas, acarreta impactos sociais, econômicos e psicológicos significativos nos pacientes acometidos. Prevalece em populações vulneráveis que vivem em condições precárias de domicílio e saneamento (OLIVEIRA et al, 2021). No passado, as estratégias de manejo eram baseadas na segregação e na formação de aglomerados de pacientes, os quais contribuíam para a disseminação da doença (HESPANHOL, 2021). Atualmente, estão baseadas na descentralização dos serviços de saúde, na integração comunitária e na atenção primária objetivando o diagnóstico precoce e intervenções de vulnerabilidade social, os quais são considerados importantes fatores de risco para doença (VIEIRA et al, 2019).

É uma doença infecciosa crônica e granulomatosa, causada pela bactéria intracelular obrigatória *Mycobacterium leprae* que tem a capacidade de infectar principalmente as células de Schwann, responsáveis pela formação da bainha de mielina dos nervos periféricos, levando a alterações teciduais que afetam, preferencialmente, as extremidades do corpo como as mãos e os pés. As manifestações clínicas clássicas são de cunho dermatológico e neurológico (BRASIL, 2019). Também pode acometer outros órgãos como os olhos, mucosas, ossos e testículos, geralmente em pacientes multibacilares sem tratamento. Nos estágios mais avançado pode levar a incapacidade física permanente (STEFANI et al, 2019).

O Brasil concentra a maior carga da doença na região das Américas, sendo registrados em 2021 aproximadamente 18.318 novos casos de hanseníase (BRASIL, 2021). É uma doença curável, na maioria dos casos, com taxas estimadas entre 80 e 90% dos pacientes corretamente tratados. O tratamento efetivo e adequado contribui para redução da transmissão da hanseníase e consequente diminuição da carga da doença no Brasil (BRASIL, 2023).

A classificação operacional adotada pelo Ministério da Saúde (MS) para fins de tratamento são paucibacilar e multibacilar, de acordo com a carga bacteriana e número de lesões apresentadas pelo paciente (BRASIL, 2023). Os pacientes



paucibacilares têm menor quantidade de bacilos de Hansen no seu organismo e geralmente apresentam lesões de pele mais discretas, de uma a cinco lesões, enquanto os multibacilares apresentam uma carga bacteriana mais elevada, possuem maior potencial de transmissão e desenvolvem lesões mais extensas e sintomas sistêmicos mais pronunciados (CRESPO et al, 2014).

No ano de 2021, seguindo as recomendações da OMS, passou-se a adotar um regime único de três medicamentos (rifampicina, clofazimina e dapsona) com o uso diário de clofazimina para todos os pacientes. Os casos multibacilares são tratados por um ano e os paucibacilares, há uma tendência de tratamento também por um ano, a fim de prevenir recidivas (OMS, 2021).

Os relatos acerca das falhas terapêuticas aos quimioterápicos de primeira linha usados no tratamento da doença vêm aumentando nos últimos anos. Surgiram na década de 60, quando foi notada a redução da sensibilidade de cepas de *M. leprae* a monoterapia com dapsona. A partir de então, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a recomendar a poliquimioterapia a qual persiste até os dias atuais (BRASIL, 2021).

A rifampicina é um fármaco semissintético, derivado da rifamicina extraída do *Streptomyces mediterranei*. É um antibiótico de amplo espectro e que apresenta ação bactericida. É utilizada para o tratamento da hanseníase desde a década de 70, associada a dapsona e clofazimina, quando demonstrou excelente resposta terapêutica (FARMANGUINHOS, 2006). O uso da rifampicina pode levar a indução de isoformas do Citocromo P-450 (CYP-450), o que reduz sua meia-vida biológica e de outros fármacos, podendo levar ao desfecho insatisfatório dos casos. Entretanto, não é conhecido se uma dose única mensal de 600mg pode alterar as concentrações plasmáticas do fármaco ao longo do tratamento de forma a contribuir para as falhas terapêuticas observadas (STOTT et al, 2018).

Assim como em outras doenças, onde a rifampicina é usada por vários dias seguidos, é provável que após instituição da poliquimioterapia, as concentrações plasmáticas de rifampicina decaiam decorrentes da indução do CYP-450, o que pode contribuir para redução da exposição do *M. leprae* a concentrações efetivas, e como consequência, um desfecho insatisfatório dos casos (ABULFATHI, 2019; LOOS et al 1985; BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001).

Os casos de recidiva e retratamento contribuem tanto para o cenário atual da doença, como para resistência secundária ou adquirida, que resulta do tratamento inadequado que se manifesta pela melhora clínica inicial, com posterior piora clínica do paciente. Entender as causas de falência do tratamento é relevante pois contribui para obtenção de desfechos satisfatórios a partir da identificação das causas e tomada de decisão para ajustar a terapia. Neste sentido, a exposição adequada aos fármacos que compõem a PQT é determinante. Portanto, é relevante saber se o uso de dose única mensal de 600mg pode acarretar alteração nas concentrações plasmáticas do fármaco (KUMAR et al, 2016).

Além disso, recomenda estudos adicionais para confirmação desta assertiva. No presente estudo, pretende-se testar a hipótese que o uso único mensal de 600mg de rifampicina não altera suas concentrações plasmáticas ao longo do tratamento, e como consequência, não constitui fator de risco para subexposição do *M. leprae* ao fármaco, logo não interferindo no sucesso terapêutico.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA DA HANSENÍASE

A hanseníase é uma das mais antigas doenças da humanidade. Há relatos de achados compatíveis com a doença em múmias do oriente como Índia, Japão e China, datada entre três e quatro milênios. A doença também foi relatada em papiros egípcios há mais de 4.000 a.C. Há maior precisão na descrição dos achados clínicos em tratados chineses datados de 700 a.C. A doença foi descrita na Bíblia como lepra, e em várias passagens foi associada a punição divina (FERREIRA, 2019).

Evidências apontam que o Império Persa levou a doença para Grécia e para Ásia Menor a partir da Índia. Na Europa, a hanseníase foi introduzida pelo exército de Alexandre, o Grande, pela provável contaminação dos soldados em campanhas militares na Índia por volta de 300 a.C. A doença se espalhou neste continente durante as conquistas romanas. Os portadores estigmatizados foram alvo de medidas de afastamento social, e sofreram preconceito de cunho religioso, os quais persistem até os dias atuais. A doença alcançou as Américas através de colonizadores europeus por volta dos séculos XV e XVI (FERREIRA, 2019).

Acredita-se que o principal fator de expansão da doença nas Américas tenha sido o tráfico de escravos (EIDT, 2004). Os primeiros casos no Brasil foram notificados em 1600 no Rio de Janeiro, com focos posteriores nos estados do Pará e na Bahia. A chegada da hanseníase na região amazônica remonta ao período colonial, quando a doença foi introduzida pelos colonizadores europeus. A Amazônia era um local estratégico para a instalação de leprosários dada sua vasta extensão e isolamento geográfico. Os leprosários, conhecidos como lazaretos, eram estabelecimentos onde os pacientes com hanseníase eram isolados do restante da população (LOPES e PORTAL, 2018).

Durante muitos anos, a Amazônia foi considerada uma área endêmica para a hanseníase. A migração de pessoas, em busca de trabalho, e a ocupação desordenada contribuíram para a disseminação da doença. Além disso, a falta de acesso aos serviços de saúde e a discriminação social dificultaram o controle e tratamento da doença na região (LOPES e PORTAL, 2018).

Na década de 1990, o Brasil implementou uma política de descentralização do tratamento da hanseníase, buscando levar os serviços de saúde para as comunidades afetadas, o que levou a melhoria significativa na detecção precoce de novos casos e no acesso ao tratamento (LOPES e PORTAL, 2018). Atualmente, todos os países da América do Sul notificam casos de hanseníase. O Brasil apresenta a maior carga da doença no continente (EIDT, 2004).

A OMS classifica o Brasil como o segundo país de maior incidência da hanseníase no mundo, ficando atrás apenas da Índia. Só em 2019 foram registrados 23.612 novos casos da doença no país (BRASIL, 2020), que é classificado como uma área de muito alta endemicidade, além de apresentar distribuição territorial heterogênea e com as maiores taxas de detecção registradas nas Regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste (RODRIGUES et al., 2020).

De acordo com o boletim da WHO em 2020 foram reportados 127.396 casos novos de hanseníase no mundo. A Índia, juntamente com a Indonésia, reportaram mais de 100.000 casos novos, o que corresponde a 74% dos casos novos detectados em 2020, seguidos pelo Brasil, que ocupou a segunda posição com 17.979 casos novos, entretanto, ocupa o primeiro lugar da região das Américas (WHO, 2022; OMS, 2021b).

Em 2021, a OMS reportou que foram notificados globalmente 140.594 novos casos de hanseníase, o que corresponde a uma taxa de detecção de 10,2%, se comparada com a de 2020. Cerca de 74% dos novos casos ocorreram na região da Índia (53,6%) e na região das Américas (14,1%), destes, 92,4% no Brasil (92,4%)  
Dentre os casos diagnosticados em 2021, 9.052 foram identificados em indivíduos com idade inferior a 15 anos, resultando em uma taxa de detecção de 64% por milhão de habitantes nessa faixa etária (OMS, 2021)

No Brasil, 761 casos novos ocorreram em menores de 15 anos. Quanto à incapacidade física, constatou-se que 6% dos casos novos apresentavam grau 2 de incapacidade física. A prevalência global da doença ao final do mesmo ano foi de 1,05 casos por 10 mil habitantes, o que indicava a existência de 22.426 indivíduos em tratamento para hanseníase ao redor do mundo (BRASIL, 2022).

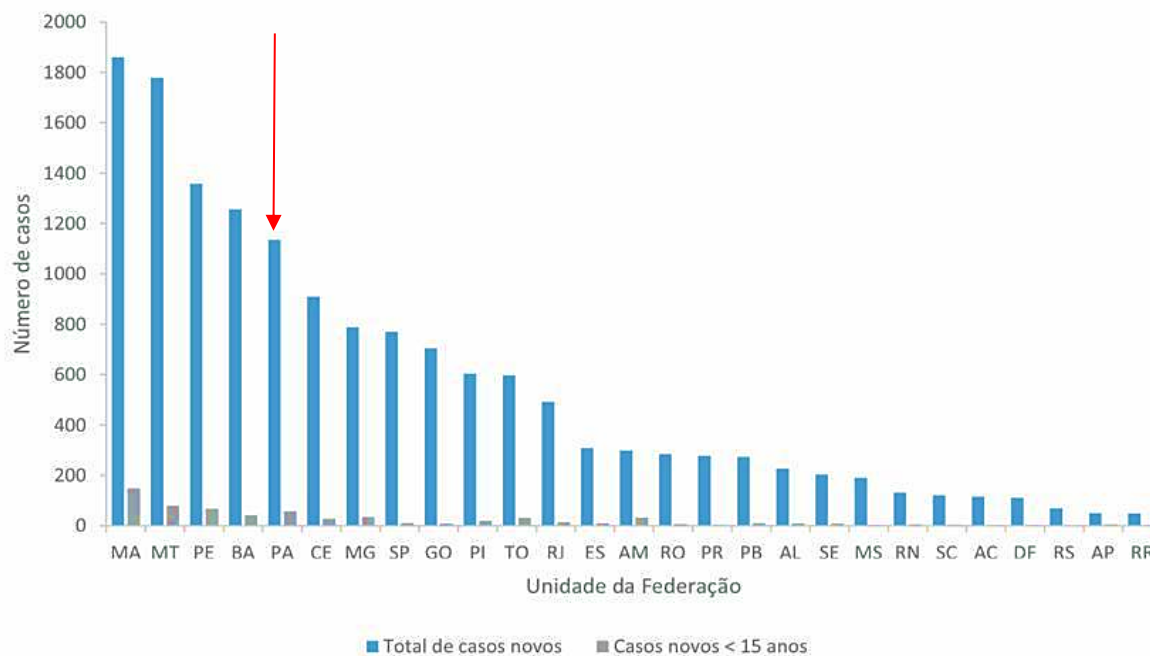
Durante a pandemia da COVID-19, houve redução de 37% na detecção global de casos da doença. De maneira similar, foi registrado no Brasil, diminuição de 35%

na detecção de novos casos. É importante ressaltar que este cenário não reflete necessariamente uma tendência epidemiológica, mas sim fatores operacionais decorrentes da situação pandêmica. Portanto, para análise da endemia tanto no Brasil quanto no resto do mundo, é pertinente se atentar aos dados referentes ao ano de 2019 (BRASIL, 2021).

O Programa Nacional de Hanseníase, agências técnicas, especialistas em saúde pública e hanseníase, agências de financiamento e pessoas ou membros das comunidades diretamente afetadas pela doença, forneceram contribuições valiosas, durante 2019 e 2020, através de um amplo processo de consulta com as principais partes interessadas em combater a doença para o desenvolvimento da Estratégia Global de Hanseníase 2021–2030 “Rumo à zero hanseníase”, visando contribuir para o alcance dos objetivos de desenvolvimento sustentável em quatro pilares: (i) implementar roteiro zero hanseníase própria do país, em todos os países endêmicos;(ii) ampliar a prevenção da hanseníase juntamente com a detecção ativa integrada de casos;(iii) tratar a hanseníase e suas complicações e prevenir novas incapacidades; e(iv) combater o estigma e garantir que os direitos humanos sejam respeitados. A interrupção da transmissão e a eliminação da doença estão no centro destas ações (WHO, 2023).

O Brasil apresenta distribuição heterogênea da doença, as regiões Sul e Sudeste apresentam baixa incidência, quando comparadas as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste com alta incidência nos estados dessas regiões, como pode ser observada na Figura 1 (WHO, 2022).

**FIGURA 1** - Número total de casos novos de hanseníase Unidade da Federação de residência. Brasil, 2022.



Fonte: Adaptado de Sinan/SVS/MS (2022).

No estado do Pará, os dados da Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará (SESPA), reportaram em 2020, taxa de detecção de hanseníase de 18,78%, a cada 100.000 habitantes e em 2021 de 14,87%, o que permite classificá-lo como um estado hiperendêmico. Em 2022, foram diagnosticados 14.962 casos novos de hanseníase, sendo a primeira posição ocupada pelo estado do Maranhão, com o maior número de casos novos na população geral, seguido do Mato Grosso, Pernambuco, Bahia e Pará (BRASIL, 2022).

As características epidemiológicas da hanseníase têm sido objeto de numerosos estudos nas últimas três décadas, visando a compreensão dos fatores que contribuem para a manutenção da carga bacilífera, a fim de subsidiar novas estratégias, principalmente na adesão ao tratamento e no controle da doença (BAKKER, 2005).

## 2.2 AGENTE ETIOLÓGICO

A hanseníase é causada pelo *Mycobacterium leprae*, também conhecido como “Bacilo de Hansen” devido a seu descobridor, o médico norueguês Gerhard Hansen, que o identificou ao analisar material coletado de lesões características da doença no século XIX (FARIA e SANTOS, 2015). Sua classificação taxonômica compreende a classe Schizomycetes, ordem Actinomycetales, família Mycobacteriaceae e gênero *Mycobacterium* (LASTORIA e MAMMD, 2014).

As bactérias *M. leprae*, são ligeiramente curvadas e medem 1–8 µm de comprimento e 0,3–0,5 µm de diâmetro (FIGURA 2). É um bacilo álcool-ácido resistente, imóvel e microaerófilo, parasita intracelular obrigatório de macrófagos e com tropismo pelas células de Schwann, nas quais induz necrose caseosa<sup>1</sup>, responsável pelas deformidades características da doença. Apresenta afinidade pelas células cutâneas e nervos periféricos. O tempo de multiplicação do parasito é lento entre 11 a 16 dias. Embora 37 °C seja a temperatura de incubação padrão usada para a maioria dos patógenos, o *M. leprae* requer uma temperatura baixa para crescer. Em humanos tende a parasitar preferencialmente áreas mais frias como pele, mucosa nasal e orelhas. O bacilo pode permanecer viável por até 10 dias sob temperatura de 4°C fora do organismo humano em fragmentos de biópsia ou em suspensão (OPROMOLLA, 2000).

**FIGURA 2** – *Mycobacterium leprae* - bacilo álcool-ácido resistente.



Fonte: Disponível em <https://www.hartmann-science-center.com/en/hygiene-knowledge/pathogens-a-z/pathogens-13/mycobacterium-leprae>

---

<sup>1</sup> A necrose caseosa (“caseum”) se apresenta macroscopicamente com aspecto de massa de queijo friável, esbranquiçado e quebradiço. Microscopicamente, observa-se a formação do granuloma (reação de hipersensibilidade tardia – hiper IV) que corresponde a um processo de inflamação crônica.

Os genes relacionados à infecção, estabelecimento e sobrevivência no hospedeiro são preservados no *M. leprae*, porém aqueles associados ao ciclo de vida dependem de genes do hospedeiro para vários mecanismos metabólicos, incluindo aqueles envolvidos no metabolismo lipídico, que é essencial para a síntese da parede celular. Essa característica poderia explicar a taxa de crescimento extremamente lenta da bactéria e as dificuldades com o cultivo. O *M. leprae* está imunologicamente oculto nas células do hospedeiro, o que pode facilitar sua evasão por longo prazo dos mecanismos de vigilância imunológica (VISSA e BRENNAN, 2001).

O bacilo apresenta evolução lenta, alta infectividade e baixa patogenicidade, isto é, muitas pessoas se infectam, no entanto poucas desenvolvem as formas clínicas da doença; estima-se que apenas 10% dos infectados ficarão doentes após período médio de incubação de dois a sete anos (WHO, 2010). Tal característica está ligada ao estado imune do hospedeiro, que poderá favorecer o desenvolvimento dos sinais e sintomas clínicos da doença. Além disso, fatores genéticos também podem influenciar a fisiopatogenia da doença (BRASIL/MS, 2017).

### 2.3 TRANSMISSÃO

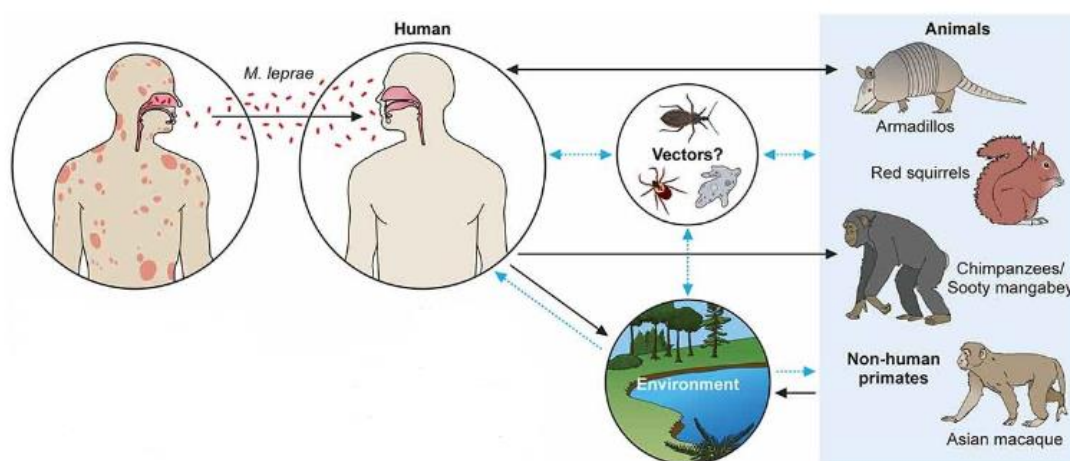
As vias de transmissão do *M. leprae* não são totalmente claras. No entanto, foi observado risco aumentado de transmissão entre humanos devido à comunicação íntima entre pacientes com hanseníase multibacilar não tratados, para um indivíduo suscetível, com quem mantém contato próximo. A propagação através de aerossóis infecciosos é considerada a via mais provável de infecção. O *M. leprae* invade macrófagos da pele e células de Schwann, induzindo lesões cutâneas e/ ou neurológicas. No entanto, os pacientes paucibacilares podem, eventualmente, apresentar elevada carga bacilífera, e transmitir a doença. Destaca-se que o fato do indivíduo se infectar não significa que irá progredir para a forma ativa da doença (MARTINEZ et al, 2010).

Foi relatada transmissão zoonótica de *M. leprae* devido à infecção natural de tatus no sudeste dos Estados Unidos. Humanos e tatus compartilham uma cepa



específica de *M. leprae*. Esquilos vermelhos (*Sciurus vulgaris*) nas Ilhas Britânicas abrigam o bacilo. Primatas não humanos, incluindo chimpanzés (*Pan troglodytes*), foram infectados e desenvolveram a doença na África e na Ásia. Vetores potenciais, como amebas, barbeiros e carrapatos, bem como o meio ambiente, poderiam ser potenciais transmissores do *M. leprae* como doença zoonótica (PROPÉRCIO et al, 2023).

**Figura 3** – Vias de transmissão do *M. leprae*.



FONTE: Adaptado de PROPÉRCIO et al, 2023.

Existem relatos de infecção por outras vias como penetração do bacilo através da pele, especialmente após tatuagens e outros traumatismos, assim como, por animais infectados, onde se considera que a mucosa nasal seja a via mais importante para a infecção pelo *M. leprae* (GHORPADE, 2002; BRANDSMA et al., 2005).

## 2.4 ASPECTOS CLÍNICOS

O espectro de apresentação clínica é largo e está diretamente relacionado às características imunológicas e genéticas do paciente (BASSO E SILVA, 2017). O quadro neurológico acomete os nervos periféricos, atingindo desde as terminações na derme até os troncos nervosos, sendo considerada uma neuropatia mista, que compromete fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas. As sensibilidades térmica, dolorosa e tátil são alteradas (MARTINELLI et al, 2022). Em particular, a lesão dos nervos

sensoriais resulta em dormência e analgesia que pode causar lesões repetidas e subsequente perda de membros. A neuropatia motora que acompanha a neuropatia periférica causa grandes transtornos nas atividades diárias do paciente, como movimento das mãos e marcha, enquanto a atrofia muscular secundária por desuso prejudica ainda mais essas atividades (ABRAÇADO et al, 2019).

A identificação da forma clínica da doença é extremamente importante para direcionar o tratamento. A OMS (1982) propôs uma classificação operacional mais simples, na qual os pacientes são enquadrados de acordo com o número de lesões em: Paucibacilares (PB), aqueles com até cinco lesões cutâneas localizadas em uma mesma região anatômica e/ou apenas um tronco nervoso comprometido, e Multibacilares (MB), aqueles com mais de cinco lesões cutâneas/ou presença de lesões em mais de uma região anatômica e/ou presença de mais de um tronco nervoso acometido e/ou baciloscopia positiva. Geralmente as formas I, TT e BT são paucibacilares (PB) devido à ausência de bacilos no exame de baciloscopia, e as formas BB, BL e LL são multibacilares (MB) e na maioria das vezes com baciloscopia positiva (BELDA, 1979).

As formas clínicas da doença podem ser agrupadas de diferentes maneiras. Ridley & Jopling (1966) a classificaram em Indeterminada (I), Tuberculóide (TT), Borderline-tuberculóide (BT), Borderline-borderline (BB), Borderline-lepromatosa (BL) e Lepromatosa (LL). Embora esta classificação leva a algumas confusões é a mais usada para fins de pesquisa clínica. É baseada nos aspectos histopatológicos das lesões, definindo as formas clínicas de acordo com a frequência e distribuição de células vacuoladas, células epitelióides, células gigantes, linfócitos e fibroblastos, considerando ainda a presença de infiltração em ramos nervosos, o infiltrado na faixa subepidérmica, a presença de globias e o índice baciloscópico no fragmento de biópsia (BRASIL, 2022).

## 2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hanseníase é baseado em exame clínico, com a avaliação de sinais e sintomas cutâneos e consiste na identificação de lesões ou áreas com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos (sensitivos, motores e/ou autonômicos) como espessamento, perda de sensibilidade e força muscular (BRASIL/ MS, 2009).

Também podem ser realizados exames laboratoriais complementares como a baciloscopia e o exame histopatológico de biópsia cutânea da lesão suspeita ou do nervo acometido (MS, 2002). O teste rápido imunocromatográfico, também pode ser usado, com a capacidade de determinar qualitativamente a presença de anticorpos IgM anti-*M leprae*, em amostras biológicas de soro, plasma ou sangue total. O resultado é visualizado por leitura visual, em intervalo de tempo inferior a 20 minutos (BRASIL/ MS, 2023).

O exame histopatológico auxilia a classificação das formas clínicas e a caracterização dos estados reacionais, pois permite evidenciar os bacilos e a morfologia das lesões de pele e de nervos sensitivos, permitindo a identificação de características essenciais das lesões hansênicas (ANTUNES *et al.*, 2012).

O índice baciloscópico (IB) é a quantificação dos bacilos por campo microscópico, em escala logarítmica. É importante no diagnóstico, pois é de fácil execução e de baixo custo. Nas formas multibacilares, a baciloscopia geralmente é positiva, auxiliando o diagnóstico definitivo da doença. Nas formas paucibacilares ela é negativa na maioria das vezes, porém não exclui o diagnóstico da hanseníase, mas auxilia na escolha do tempo adequado de tratamento (BRASIL, 2021).

## 2.6 TRATAMENTO

O tratamento padrão é baseado na poliquimioterapia (PQT) com rifampicina, dapsona e a clofazimina, a qual tem sido usada desde 1981. A

dapsona apresenta efeito bacteriostático contra o *M. leprae*, enquanto rifampicina e a combinação de dapsona com clofazimina produzem um efeito bactericida. O tratamento deve ser iniciado assim que for firmado o diagnóstico, a menos que haja contraindicação formal aos quimioterápicos de primeira escolha, como reações adversas de cunho imune (KUBOTA, 2013).

As diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase, propostas pela OMS e implantadas no Brasil em 2022 recomendam um regime único. A Poliquimioterapia única (PQT-U) de três medicamentos (rifampicina, clofazimina e dapsona) para todos os pacientes com hanseníase, com duração de tratamento de 6 meses para hanseníase paucibacilar (PB) e de 12 meses para hanseníase multibacilar (MB), o que simplifica o tratamento e previne que o paciente MB seja classificado de forma incorreta como PB e tratado com apenas dois fármacos (BRASIL, 2022).

Destaca-se a tendência recente do tratamento por um ano, tanto de pacientes PB, como MB. Assim, o esquema único recomendado para adultos é composto por rifampicina em uma dose mensal de 600mg (2 cápsulas de 300mg) com administração supervisionada<sup>2</sup>, ao qual os pacientes comparecem na unidade de saúde e na frete do enfermeiro responsável o paciente vai ingerir os comprimidos, clofazimina com uma dose mensal de 300mg (3 cápsulas de 100mg) com administração supervisionada e dose diária de 50mg autoadministrada e por fim dapsona com uma dose mensal de 100mg supervisionada e dose diária de 100mg autoadministrada (Figura 4). Em caso de necessidade de suspensão da dapsona, esta deve ser substituída por doses mensais supervisionadas e diárias de 400mg de ofloxacina ou 100mg de minociclina. A alta é dada após o término do tratamento. A recorrência é rara, e quando ocorre é em média de cinco anos do tratamento inicial (BRASIL/MS, 2017).

---

<sup>2</sup> Método de gerenciamento que envolve a supervisão ativa e o acompanhamento de atividades, processos ou pessoas para garantir o cumprimento de diretrizes e a busca de objetivos específicos. Ela desempenha um papel fundamental na garantia de conformidade, qualidade e eficácia.

**Quadro 1** - Esquema terapêutico para tratamento da infecção pelo *M. leprae*, de acordo com a faixa etária, peso corporal e classificação operacional.

Faixa etária e peso corporal	Apresentação	Posologia	Duração do tratamento	
			MB	PB
<b>Paciente com peso acima de 50Kg</b>	PQT-U Adulto	<p><b>Dose mensal supervisionada:</b> Rifampicina 600mg Clofazimina 300mg Dapsona 50mg</p> <p><b>Dose diária autoadministrada:</b> Clofazimina 50mg diariamente Dapsona 100mg diariamente</p>	12 meses	6 meses
<b>Crianças ou adultos com peso entre 30 e 50Kg</b>	PQT-U Infantil	<p><b>Dose mensal supervisionada:</b> Rifampicina 450mg Clofazimina 150mg Dapsona 50mg</p> <p><b>Dose diária autoadministrada:</b> Clofazimina 50mg em dias alternados Dapsona 50mg diariamente</p>	12 meses	6 meses
<b>Crianças com peso abaixo de 30Kg</b>	Adaptação da PQT-U Infantil <sup>b,c</sup>	<p><b>Dose mensal supervisionada:</b> Rifampicina 10mg/Kg de peso Dapsona 2mg/Kg de peso</p> <p><b>Dose diária autoadministrada:</b> Clofazimina 1mg/Kg de peso/dia Dapsona 2mg/Kg de peso/dia</p>	12 meses	6 meses

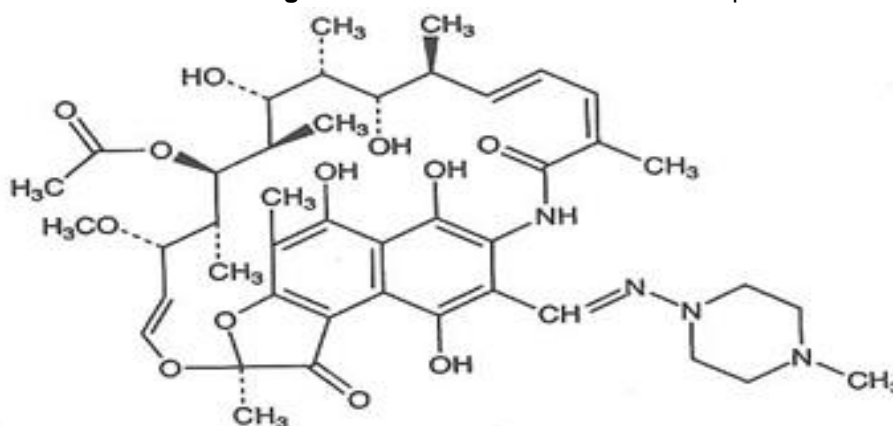
**Fonte:** Adaptado de *Guideline for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy* (WHO, 2018).

Os efeitos adversos são de baixa ocorrência, mas podem contribuir para o abandono do tratamento. As principais reações adversas são anemia hemolítica, hepatite, metemoglobinemia, agranulocitose, síndrome pseudogripal, plaquetopenia, dermatite esfoliativa dentro outros. As reações mais graves são causadas pela dapsona e ocorrem nas primeiras seis semanas de tratamento (LASTÓRIA e ABREU, 2012).

### 2.6.1 Rifampicina

A rifampicina (RIF) é um fármaco semissintético de amplo espectro, derivado piperazínico da rifamicina extraída do *Streptomyces mediterranei*. Apresenta-se na forma de um pó cristalino inodoro de cor vermelho-alaranjado. A nomenclatura química é 3-[[[4-Metil-1-piperazinil) imino]metil]rifamicina. Possui fórmula molecular  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  e massa molar de 822,95 g/mol. Sua fórmula estrutural apresenta um núcleo cromofórico a naftohidroquinona; e duas cadeias, uma alifática e outra piperazínica (Figura 5). Apresenta característica anfotérica. É estável em meio sólido até 70°C, já em meio aquoso suporta até 25°C. É facilmente degradada em meio ácido ou básico, e mais lentamente em meio neutro. Possui boa solubilidade em diclorometano e clorofórmio, é solúvel em metanol e pouco solúvel em água, etanol e acetona (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Figura 4 - Estrutura molecular da Rifampicina.



Fonte: Adaptado de Floss e Yu, 2005.

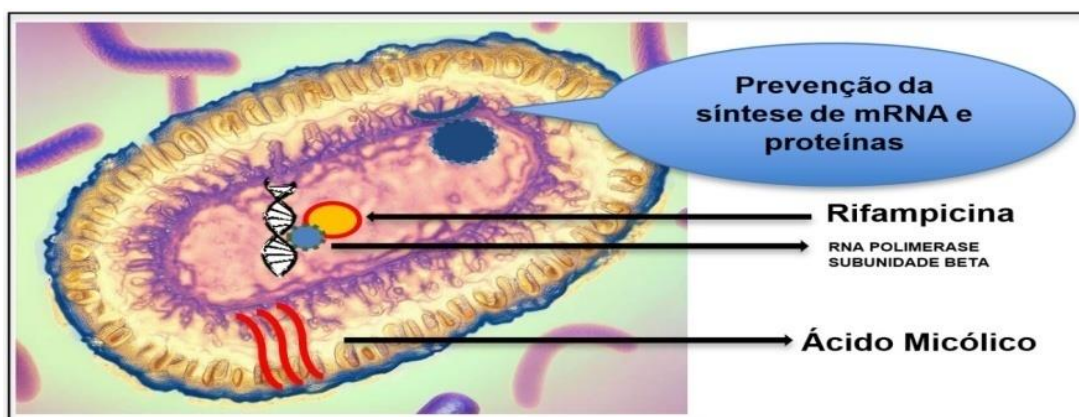
É indicada para tratamento de tuberculose e hanseníase, além da quimioprofilaxia de portadores do meningococo e *Haemophilus influenzae* b (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2006). Tem ação bactericida e atua tanto nas fases metabolicamente ativa e estacionária do bacilo (ARBEX et al., 2010).

#### 2.6.1.1 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da RMP foi elucidado por Hartmann et al (1967) e Umezawa et al (1968). O *M. leprae* possui um complexo sistema de replicação e transcrição do seu material genético, que envolve a síntese de RNA mensageiro (mRNA). A RMP age especificamente no estágio da transcrição do RNA, inibindo a ação da enzima RNA polimerase bacteriana responsável por sintetizar o RNA a partir da sequência de DNA do gene correspondente.

O fármaco se liga à subunidade  $\beta$  da RNA polimerase bacteriana, de forma altamente específica e irreversível, impedindo a ação da enzima, o que bloqueia a síntese de RNA bacteriano (Figura 6). Ao inibir a transcrição do RNA, a RMP impede a síntese de proteínas essenciais para o *M. leprae*, o que compromete sua capacidade de sobrevivência e crescimento, levando à diminuição da carga bacteriana no organismo infectado. (CHAKRABORTY & RHEE, 2015; WEHRLI & STAEHELIN, 1971; SOUZA & VASCONCELOS, 2005).

**FIGURA 5** – Esquema do mecanismo de ação da Rifampicina - Ação inibitória do fármaco na síntese de proteínas.



Fonte: Próprio autor, 2023

### 2.6.1.2 Farmacocinética

A rifampicina é bem absorvida após administração oral, com biodisponibilidade oral média estimada em 74% (RUSLAMI et al, 2010). A concentração plasmática de pico (C<sub>max</sub>) de rifampicina após administração oral de 600mg (8-12 mg/kg) varia entre 8 e 24µg/mL, sendo alcançada (T<sub>max</sub>) entre 2h e 6h após ingestão do fármaco (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017). Em jejum, o T<sub>max</sub> é reduzido para 1,5-2,0h (BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001). Além disso, a ingestão de alimentos reduz a C<sub>max</sub> em cerca de 36% (BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001; PELOQUIM, 1999), e prolonga o T<sub>max</sub> de 2h para 4h (SIEGLER et al, 1974). Portanto, a administração do fármaco deve ser realizada preferencialmente em jejum (PELOQUIM et al, 1999).

Aproximadamente 85% da rifampicina se liga às proteínas plasmáticas (BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001). Distribui-se amplamente pelo organismo humano, devido sua baixa ionização (25%) no pH sanguíneo (KENNY & STRATES, 1981), e elevada lipossolubilidade, sendo distribuída por vários tecidos e fluidos do organismo. É capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e alcançar concentrações terapêuticas no sistema nervoso central, inclusive no líquido cefalorraquidiano (ACOCELLA, 1978; GALLO & RADAELLI, 1976).

Algumas proteínas influenciam a distribuição da RMP nos meios intra e extracelular, como a p-glicoproteína e a OATP1B1. A primeira é responsável pelo efluxo e a segunda pelo influxo do fármaco, principalmente no intestino e no fígado. Ao ativar o Receptor Nuclear Pregnana X (PXR) a RMP induz o gene MDR1 que codifica a p-glicoproteína, aumentando o efluxo do fármaco (CHEN & RAYMOND, 2006; MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017). Em contrapartida, a RMP inibe a OATP1B1, reduzindo o influxo e a exposição do bacilo, conforme reportado em indivíduos negros com tuberculose, os quais apresentaram menor área sob a curva nas doses usuais de RMP, necessitando ajuste das doses para obtenção de resposta terapêutica adequada (WEINER et al, 2010).

A biotransformação é hepática, por desacetilação e hidrólise pelas enzimas colinesterase e B-esterase, a dois principais metabólitos: 25-desacetil-rifampicina e 3-



formil-rifamicina, respectivamente (KENNY & STRATES, 1981). A 25-desacetil-rifampicina mantém cerca de 20% da atividade antibacteriana do fármaco original. (DONALD, MARITZ, DIACON, 2011; BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001). Esses metabólitos também contribuem para o efeito terapêutico do fármaco. A concentração e, por conseguinte, as atividades desses metabólitos variam entre os indivíduos em função da indução das enzimas de biotransformação (FONSECA, 2019).

O uso contínuo de rifampicina leva a indução das isoformas CYP3A4, CYP1A2 e CYP2D6 (CHEN & RAYMOND, 2006). Neste sentido, induz sua própria biotransformação intestinal ou hepática, reduzindo durante uso crônico sua biodisponibilidade oral, C<sub>max</sub>, AUC e a meia-vida, acelerando, também, a excreção dos seus metabólitos (BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001). A indução enzimática máxima é alcançada em torno de 40 dias após o início do tratamento. Após a instituição da terapia contínua, as concentrações plasmáticas são mais elevadas, e a seguir, tendem a decair e se manter constante até o final do tratamento. Este perfil deve-se a saturação da indução enzimática (SVENSSON et al, 2018).

A principal via de excreção é por acetilação através da bile, 80% do medicamento é metabolizado no fígado através de enzimas microssomais integrantes do sistema CYP450 (GODEL, 2007). Além disso, cerca de 20% da excreção ocorre pela via urinária (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2006). O metabólito 3-formil-rifamicina é excretado pela urina (ACOCELLA, 1978), e a 25-desacetil-rifampicina preferencialmente pelas vias biliares e renais (GALLO & RADAELLI, 1976). A excreção urinária aumenta de forma dose-dependente, diferente da excreção biliar que é saturável. A excreção do fármaco original é estimada em 13% a 24% (BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001).

#### 2.6.1.3 Reações adversas

O fármaco costuma ser bem tolerado pela maioria dos pacientes, desde que sejam utilizadas as doses recomendadas. Grande parte dos efeitos adversos mais frequentes está relacionada ao trato digestivo, evoluindo para formas graves em poucos casos. Destes, destacam-se náusea, vômitos, anorexia, diarreia, flatulências

e icterícia (PAPAIORDANOU, 1988). Com menor frequência, podem ocorrer cefaleia, fadiga, sonolência, tontura, confusão mental e psicose; e muito raramente, sintomas como trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, hemoglobinúria, síndrome pseudogripal, edema de face e extremidades, hipotensão, urticária, dermatite esfoliativa, conjuntivite exsudativa e outros (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2006).

A poliquimioterapia (PQT) aumenta a probabilidade de efeitos adversos devido à associação de fármacos utilizados no tratamento, podendo ocorrer elevação do risco de distúrbios digestivos, hepatite tóxica e trombocitopenia, síndrome pseudogripal, dispneia, anemia hemolítica, choque e insuficiência renal por nefrite intersticial ou necrose tubular aguda (KUMAR et al, 2016).

A RIF atua como hapteno, que ao se ligar a proteínas plasmáticas, ativa o sistema imune e leva a formação de anticorpos, podendo provocar algumas reações adversas mediadas pelo sistema imune. Desta forma, o paciente ao interromper o tratamento, a síntese desses anticorpos alcança níveis elevados e a reintrodução do fármaco pode acarretar reações de hipersensibilidade (KUMAR et al, 2016).

#### 2.6.1.4 Interações Medicamentosas

As interações da RIF decorrem principalmente de sua capacidade de induzir enzimas do CYP-450, em especial a isoforma 3A4, através da ativação de receptores nucleares específicos, como o receptor de xenobióticos pregnana X (PXR) e o receptor constitutivo ativado por proliferação de peroxissoma gama (PPAR- $\gamma$ ). (PONTE, 2010; BARBOSA, 2017; NICOLETTI, 2010). Além disso, proteínas transportadoras de fármacos, como a P-glicoproteína intestinal e hepática, também são induzidas. Tais características podem modificar a farmacocinética de diversos medicamentos (BOSCH-AMATE et al, 2021.), como por exemplo, midazolam, triazolam, sinvastatina, verapamil e várias antagonistas dos canais de cálcio apresentam atividade reduzida durante o tratamento com rifampicina. A isoforma 2C9 do CYP-450 também pode estar envolvida na biotransformação do fármaco reduzindo as concentrações plasmáticas de warfarina e vários fármacos hipoglicemiantes derivados da sulfoniluréia (SVENSSON et al, 2018).

Além disso, as concentrações plasmáticas de vários antifúngicos também são reduzidas quando administrados em conjunto com a rifampicina, como itraconazol, cetoconazol, assim como, dos inibidores de proteases do HIV, como indinavir, nelfinavir e saquinavir. O uso de RIF em pacientes com HIV em uso desses fármacos é contraindicado. O fármaco também pode causar rejeição de transplantes em pacientes tratados com ciclosporina. Também reduz as concentrações plasmáticas de metadona, levando a sintomas de abstinência em vários pacientes (KUMAR et al, 2016).

## 2.7. FALHA NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE COM A PQT

Poucos estudos investigaram os desfechos insatisfatórios na hanseníase. A falha terapêutica na PQT decorre tanto da resistência, da qualidade inadequada dos medicamentos usados ou da exposição inadequada das bactérias ao fármaco de interesse. No Brasil, apenas 5.8% dos casos de retratamento são creditados a resistência, o que requer estudos para identificação de fatores de falha terapêutica de modo a alcançar melhores índices de desfecho (ANDRADE, 2022).

Na hanseníase, a caracterização de bacilos resistentes a PQT ou apenas a um dos quimioterápicos é uma questão que merece ser explorada, pois é um tema de relevância na abordagem terapêutica da doença dado o restrito acervo terapêutico. É considerada rara e variável entre diferentes áreas geográficas. A resistência ocorre quando o *Mycobacterium leprae* desenvolve mecanismos que lhe permitem sobreviver e proliferar mesmo na presença do medicamento (OPROMOLLA et al, 1993; ANDRADE, 2022). Isso pode ser resultado de mutações genéticas, que afetam o alvo terapêutico promovendo mudanças conformacionais em proteínas e por meio de mecanismos de evasão do sistema imunológico, atribuindo assim a incapacidade do fármaco em eliminar completamente as cepas bacterianas resistentes (DIÓRIO et al, 2009).

A resistência a rifampicina está associada a mutações no gene *rpoB* que codifica a subunidade  $\beta$  da RNA polimerase. Um estudo de meta-análise mostrou que a resistência a rifampicina é maior na região do Pacífico, quando comparado as Américas (WANG et al., 2022). Embora um grande número de casos de recidivas seja detectado no Brasil,

apenas 8,4% e 13,3% dos casos podem ser explicados por mutações que conferem resistência bacilar a rifampicina e a dapsona (SIQUEIRA, 2008).

A falta de adesão plena ao tratamento dado seu longo período de duração, os erros de diagnóstico tanto da forma operacional da doença quanto de outras doenças dermatológicas, as comorbidades, o uso indiscriminado de antibióticos e as variações da resposta imune do hospedeiro também contribuem para os casos de recidiva e resistência da doença (SOUZA, 2015).

Ressalta-se também a presença de bacilos viáveis persistentes, com metabolismo inativo e adormecido, adaptado a baixas concentrações de oxigênio, os quais são encontrados principalmente nos nervos dérmicos, músculos lisos, linfonodos, íris, medula óssea e fígado. Estão presentes em cerca de 10% dos pacientes multibacilares tratados de forma adequada. Eles podem estar associados a recorrências da doença ou ao desenvolvimento de resistência aos medicamentos (ROTBERG, 1944).

### 3.OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Mensurar as concentrações plasmáticas de rifampicina em diversos momentos do tratamento da hanseníase multibacilar pelo período de um ano.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revalidar a metodologia em Cromatografia Líquida de Alta Eficácia, para quantificação de rifampicina em plasma em busca das melhores condições cromatográficas;
- Descrever o perfil demográfico dos pacientes incluídos no estudo;
- Determinar as concentrações plasmáticas de rifampicina no decorrer do tratamento através da PQT-U, em pacientes multibacilar;
- Comparar as concentrações plasmáticas de rifampicina entre os dias de tratamento (1º, 6º e 12º mês) e o sexo dos pacientes;
- Investigar a influência do sexo sobre as concentrações plasmáticas do fármaco.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 ASPECTOS ÉTICOS**

O presente estudo foi submetido à Plataforma Brasil para avaliação pelo Comitê de Ética do Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Pará, para análise e parecer consubstanciado, conforme recomendações da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) de nº 466/2012. Aprovação em 01/08/2022 sob o nº CAEE 56708922.3,0000.0018 (ANEXO A).

### **4.2 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de estudo prospectivo de casos de hanseníase realizado no período de agosto de 2022 a março de 2023.

### **4.3 LOCAL DE ESTUDO**

O estudo foi realizado na Unidade de Referência Especializada – URE Dr. Marcelo Cândia, considerado o centro especializado no atendimento e tratamento da hanseníase, que atende a demanda dos 144 municípios do Estado do Pará. Localizada em Marituba, na Região metropolitana de Belém - PA, onde presta assistência ambulatorial aos infectados, oferecendo treinamento para os profissionais de saúde no controle da hanseníase. A infraestrutura da URE é dotada de ambulatório-escola com alunos e residentes de diversas instituições de saúde realizando atividades multidisciplinares de pesquisa, docência e extensão, constituindo um cenário adequado para execução do presente estudo (Figura 7).

Figura 6 -Unidade de Referência Especializada – URE Dr. Marcelo Cândia, localizada no município de Marituba – Pará.



Fonte: Adaptado de <https://brasa.org.br/visita-a-ure-marcello-candia-marituba-pa/>

#### 4.4 TAMANHO AMOSTRAL

A diferença superior a 30% nas concentrações plasmáticas de rifampicina, sugere alteração da exposição ao fármaco, o que pode influenciar o desfecho dos casos. Baseando-se nos parâmetros farmacocinéticos da RIF de outros grupos populacionais, um poder de 0,8 e 0,05 para rejeição da hipótese da nulidade, estima-se a participação mínima de 30 pacientes para detectar 30% de alteração nas concentrações plasmáticas do fármaco (VENKATESAN, 1989).

#### 4.5 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população foi constituída por adultos de ambos os sexos, selecionados, aleatoriamente, dentre aqueles que procuraram atendimento médico espontâneo na URE Dr. Marcelo Cândia, em Marituba/PA. Foram obedecidos os seguintes critérios:

#### **4.4.1 Critérios de inclusão**

- Paciente, em variáveis utilizadas foram gênero (masculino e feminino) e faixa etária em anos ( $18 \geq 78$  anos);
- Diagnóstico clínico de novos casos de hanseníase multibacilar encaminhados para tratamento;
- Aceitar e autorizar a participação no estudo, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

#### **4.4.2 Critérios de exclusão**

- Casos de recidiva, retratamento, insuficiência ou falência terapêutica;
- Ocorrência de reações adversas que requeiram a suspensão da poliquimioterapia;
- Pacientes que agravaram o quadro clínico no decorrer do tratamento requerendo hospitalização;
- Doenças crônicas como diabetes, hipertensão, portadores de HIV e grávidas.

#### **4.6 COLETA DE DADOS DOS PARTICIPANTES**

Os pacientes foram abordados na sala de espera da URE Marcelo Cândia e informados sobre os objetivos do estudo e quando enquadrados nos critérios de inclusão e aceitavam participar da pesquisa assinavam o TCLE (APÊNDICE A). A princípio, receberam a medicação supervisionada pela equipe da URE.



Os dados dos participantes foram coletados na unidade de referência, por meio de formulário contendo variáveis sociodemográficas como: sexo, idade e procedência; e variáveis clínicas do tipo: classificação clínica da hanseníase, medicações prescritas e frequência nos dias aprazados (ANEXO B).

#### 4.7 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

A coleta das amostras biológicas iniciou-se após a administração dos quimioterápicos. Os pacientes eram encaminhados para a coleta de sangue por punção venosa. Todos estavam em jejum e assim permaneceram por uma hora após a tomada do medicamento, seguindo a orientação do profissional de saúde responsável pelo acompanhamento dos pacientes. As amostras de sangue foram coletadas em diferentes momentos do tratamento, entre o D1 e D2, entre o D5 e D6 e entre o D10 e D12 segundo mês de tratamento, cujo controle foi pelo INCQS realizado pela Fiocruz. Entre o primeiro e segundo mês de tratamento uma amostra adicional foi coletada para realização do hemograma, glicemia e testes de função hepática e renal.

Foram coletados cerca de 5 (cinco) ml de sangue total por meio de sistema Vacoutainer® contendo EDTA como anticoagulante cerca de 2 a 4 horas após administração da PQT, descrito no quadro 1. O material biológico foi centrifugado a 5000 rpm por 10 minutos a temperatura ambiente para separação do plasma, o qual foi transferido para tubos de polipropileno e posteriormente congelados para serem transportados ao laboratório de Toxicologia da UFPA. As amostras foram analisadas em triplicata e o tempo entre a coleta e a análise dos teores do fármaco foi inferior a 30 dias.

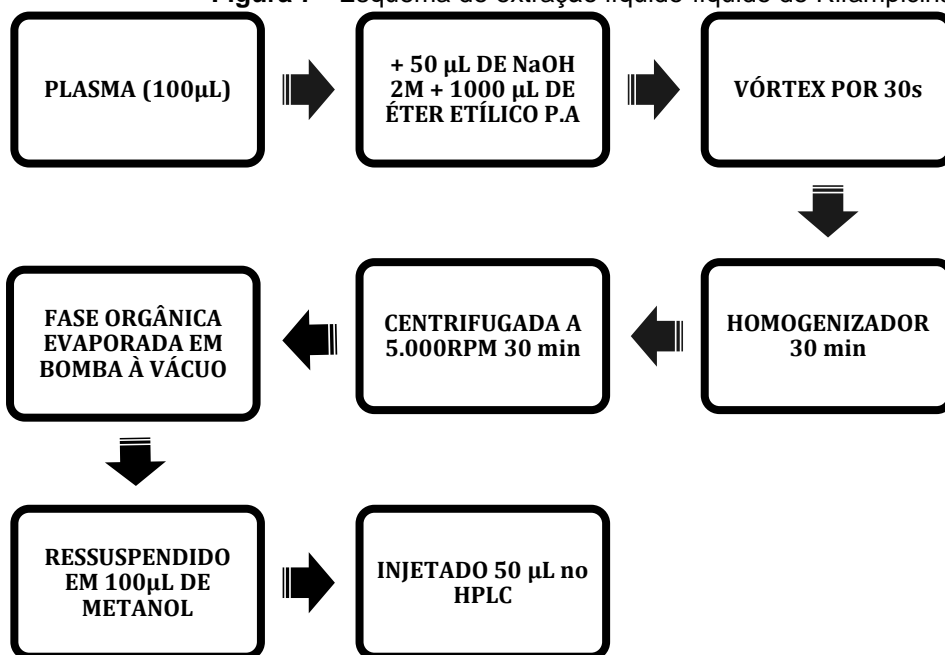
#### 4.8 DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE RIFAMPICINA

A realização da extração, líquido-líquido do plasma, foi acrescentada como solvente extrator o éter etílico, conforme procedimento proposto por Prasanthi et al., (2015), com modificações. O plasma (100µL) foi transferido para um tubo cônico tipo

*ependorf*®, com capacidade de 1,5 ml, adicionando-se 50µL de hidróxido de sódio 2M, seguido da adição de 1000 µL de éter etílico P.A e agitado em vórtex por 30s. A mistura foi homogeneizada por 30min e centrifugada (DAIKI® – modelo 80-2B) a 5.000rpm por 30 min a temperatura ambiente. A seguir, a fase aquosa foi separada e a fase orgânica evaporada com o auxílio de uma bomba à vácuo. Por fim, o resíduo foi ressuscendido em 100µL de metanol. O volume de injeção foi 50 µL. Em todas as etapas as amostras foram protegidas da luz e do calor.

A determinação das concentrações plasmáticas de rifampicina foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) em cromatógrafo líquido de alta eficiência (Perkin Elmer, Waltham, MS, US®), composto por uma bomba quaternária (Flexar 20 LC®), detector PDA (Flexar Plus®) e forno de coluna (Flexar®), injetor manual tipo Reodine com alça de injeção de 20µL. As áreas dos picos de interesse foram integradas pelo software Chromera®. A fase móvel utilizada foi composta por uma mistura de ácido fórmico 0,1% em água e acetonitrila, na proporção de 30:70 (v/v), respectivamente, a qual foi eluída em sistema isocrático, com fluxo de 0,8mL/min a 25°C. Para separação dos componentes da amostra foi usada coluna RP-C (18; 15 cm X 4,5mm i.d.) Perkin-Elmer Inc.® O tempo de desenvolvimento cromatográfico foi de 12 min e o comprimento de onda de 254nm.

**Figura 7** - Esquema de extração líquido-líquido de Rifampicina.



Fonte: Próprio autor, 2023

#### 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram armazenados em planilhas eletrônicas utilizando o programa EXCEL®. Os dados qualitativos foram descritos como frequência de ocorrência e os quantitativos como mediana e quartis. Para comparação dos dados quantitativos foi usado o Teste do  $X^2$  (Qui-quadrado) e quando necessário o teste exato de Fischer. As concentrações de rifampicina foram comparadas entre os dias de estudo pelo teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância aceito foi de 5%.

## 5. RESULTADOS

5.1 Revalidação da metodologia das condições cromatográficas em CLAE, para quantificação de rifampicina em plasma.

O método revalidado deu-se através da determinação das concentrações plasmáticas de rifampicina em comparação com padrões previamente estabelecidos para avaliar limiar de detecção, áreas sob a curva e picos de concentrações do fármaco estudado. Foram submetidos aos testes brancos internos, adquiridos pelo laboratório de toxicologia (Latox) da Universidade Federal do Pará, em condições para Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), exatamente 20µl. As áreas dos picos de interesse foram avaliadas sob diferentes condições cromatográficas, objetivando alcançar a máxima resolução. A fase móvel teve sua formulação alterada duas vezes com o intuito de diminuir o tempo de retenção e assim, acelerar o surgimento do pico de interesse do fármaco, chegando assim nas condições cromatográficas esclarecidas neste presente trabalho, composta por uma mistura de ácido fórmico 0,1% em água e acetonitrila, na proporção de 30:70 (v/v), respectivamente. a qual foi eluída em sistema isocrático, com fluxo de 0,8mL/min a 25°C.

Os testes mostraram-se linear no intervalo de concentrações de 0,3 a 15 µg/mL. Os coeficientes de variação intra e inter ensaios em concentrações de 2,0, 5,0 e 10,0 µg/ml foram de 14% e 17%, respectivamente. A recuperação média do método nas concentrações acima descritas foi 81%. O limite de detecção foi 0,1 µg/ml e o limite de quantificação foi 0,3µg/ml. A curva de calibração foi elaborada com amostras de soro de voluntário saudável acrescida de concentrações crescentes de rifampicina de 0,5 µg/ml a 15 µg/ml, extraídas e analisadas conforme apresentado em 4,6 e 4,7 foi  $Y = 9877X + 2558$  e o coeficiente de determinação ( $r^2$ ) foi 0,9863. Nas condições cromatográficas validadas o tempo de retenção da rifampicina foi 4,1 minutos, e não foram observadas interferências da dapsona e clofazimina.

### 5.2 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

Foram incluídos no estudo o total de 52 pacientes, entretanto, apenas 41 pacientes foram seguidos. A classificação operacional da doença expressa que 100% dos pacientes são portadores da forma multibacilar (MB). Dentre estes, 29 (70%) eram do

sexo masculino. A faixa etária de 50 anos ou mais apresentou o maior quantitativo de pacientes em tratamento com rifampicina. Apenas 10 pacientes eram domiciliados na cidade de Belém (24,3%), os outros 75,7%, cerca de 31 pacientes, fixam moradia no interior do estado. O estado do Pará apresenta índice de desenvolvimento humano por volta de 0,69 (IDH médio), esse dado revela um cenário de precarização das condições sanitárias, ambientais e de saúde que os integrantes deste presente estudo relataram, evidenciando contrastes, em relação a capital, de acesso a infraestruturas de suporte clínico e básico para a manutenção da qualidade de vida e de diagnósticos precoces. Assim, a grande participação de indivíduos originados do interior do estado é um resultado previsto diante das condições socioeconômicas que estes estão inseridos. Além de habitarem regiões demograficamente próximas a áreas de degradação ambiental, desmatamento e crescimento urbanístico desordenado que aproximam a população de vetores de doenças negligenciadas. Todos os pacientes apresentaram evolução clínica favorável no decorrer do estudo e assim permaneceram até o sexto mês de seguimento.

**Tabela 2**–Dados demográficos dos pacientes em tratamento de hanseníase na Unidade de Referência Marcelo Cândia em Marituba/PA, período de agosto de 2022 a março de 2023.

Variável	n**	P valor* (%)
Feminino	12	
Masculino	29	0.0125 (1,25%)
18 a 25 anos	11	
26 a 50 anos	11	
50 ou mais anos	19	0.2099 (20,99%)
Região		
Metropolitana	10	
Interior do Estado	31	0.0018 (0,18%)

\*\*número absoluto de pacientes

\*Estatisticamente significativa a 5%.

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Os pacientes apresentaram parâmetros hematológicos relacionados à série vermelha de acordo com a normalidade em ambos os sexos. A mediana da hemoglobina foi 13mg/dl (9,7 a 16 mg/dL) e do hematócrito 41% (26 a 52%). Já as plaquetas apresentaram mediana de 247.000mm<sup>3</sup> (152000 a 320000 mm<sup>3</sup>). Glicose com mediana de 89 mg/dl (76 a 229 mg/dl). Uréia e creatinina com valores medianos de 24mg/dL (17 a 32 mg/dL) e 1,15 (0,6 a 8 mg/dL) respectivamente. Por fim, os níveis de TGO e TGP foram 19 UI/L (17 a 36 UI/L) e 16 UI/L (10 a 26 UI/L).

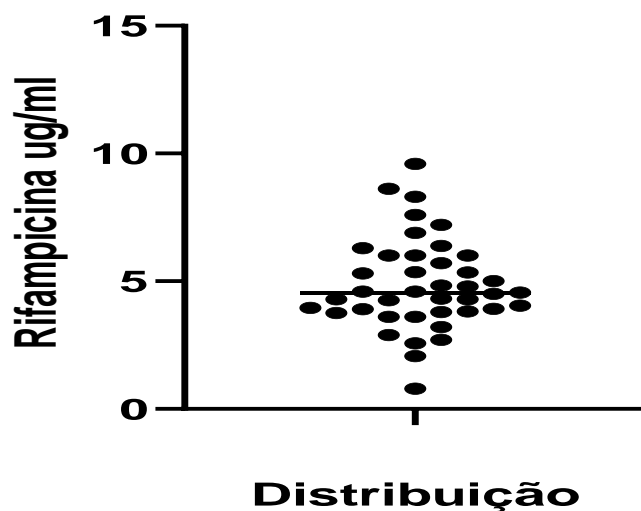
Um paciente era diabético, e um com insuficiência renal crônica. As provas de função hepática (TGO e TGP) e a uréia apresentaram-se no intervalo dos valores de normalidade para os dois sexos.

### 5.3 CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE RIFAMPICINA DURANTE O TRATAMENTO DA HANSENIASE.

A mediana das concentrações plasmáticas de rifampicina nos pacientes de ambos os sexos e em todos os dias de estudo foi 4,56µg/ml, variando de 0,8 a 9,6µg/ml. O coeficiente de variação de todas as medidas foi de 36,87%. As concentrações do fármaco entre os dias de estudo foi 3,92 µg/ml (0,79 a 9,6 µg/ml) no primeiro mês, 5,35 µg/ml (3,6 a 7,6 µg/ml) no sexto mês e 4,71 µg/ml (3,6 a 8,62 µg/ml) no 12<sup>o</sup> mês de coleta de material biológico (H=4,92; p=0,0852).

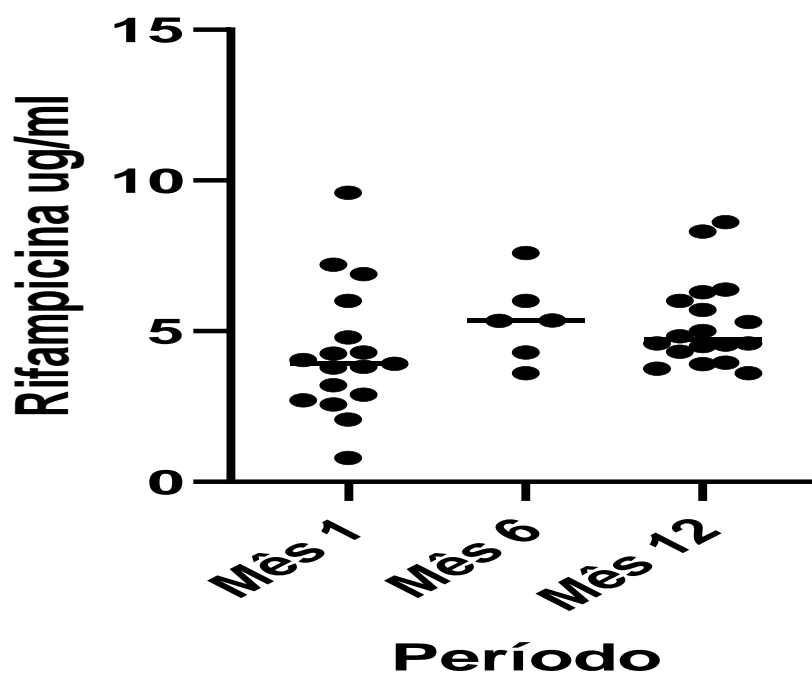
Na figura 8 está apresentada a variação das concentrações de rifampicina de todos os pacientes no estudo, juntamente com a mediana. Na figura 9 estão apresentadas as concentrações de rifampicina e a mediana nos diversos dias de coleta de material biológico.

**Figura 8:** Variação das concentrações de rifampicina dos pacientes (n=41) em tratamento de hanseníase na Unidade de Referência Marcelo Cândia em Marituba/PA, período de agosto de 2022 a março de 2023.



Fonte: Próprio autor, 2023

**Figura 9:** Concentração plasmática de rifampicina, nos diversos dias de estudo, dos pacientes (n=41) em tratamento de hanseníase na Unidade de Referência Marcelo Cândia em Marituba/PA, período de agosto de 2022 a março de 2023.

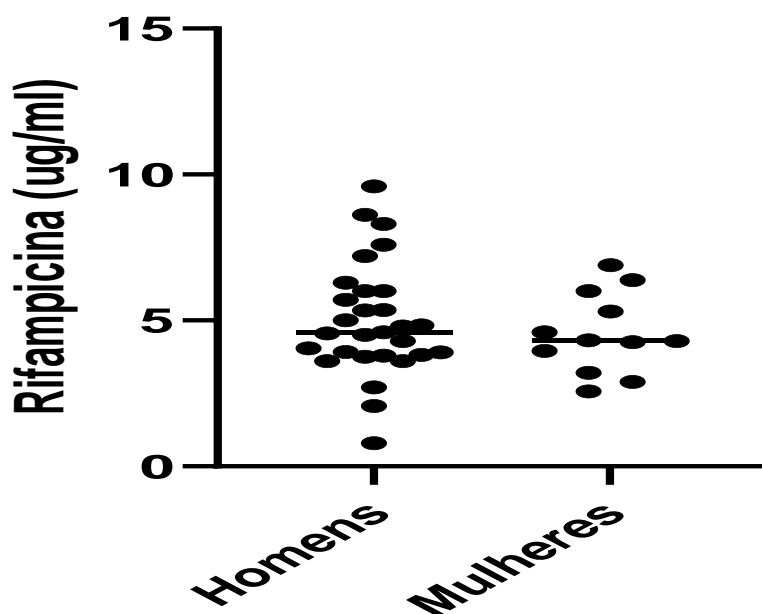


Fonte: Próprio autor, 2023

#### 5.4 CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA RIFAMPICINA ENTRE OS SEXOS DOS PACIENTES

As concentrações de rifampicina nas mulheres foram 4,3 µg/ml, variando de 2,5 a 6,89 µg/ml. Já nos homens foram 4,6 µg/ml, variando de 0,8 a 9,6 µg/ml (U=51; p=0,5958). Na Figura 10 está apresentada a distribuição das concentrações de rifampicina e a respectiva mediana entre os sexos dos pacientes.

**Figura 10:** Distribuição das concentrações de rifampicina e a respectiva mediana entre os sexos dos pacientes (n=41) em tratamento de hanseníase na Unidade de Referência Marcelo Cândia em Marituba/PA, período de agosto de 2022 a março de 2023.



Fonte: Próprio autor, 2023



## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou mensurar as concentrações de rifampicina em diversos períodos do tratamento de pacientes com hanseníase. Para tanto se fez necessário a revalidação da metodologia usada no Laboratório de Toxicologia. Os parâmetros relacionados a limite de quantificação, precisão e recuperação nas concentrações de estudo, assim como a robustez do método, indicaram sua aplicabilidade na mensuração do analito de interesse. Amostras de plasma foram usadas para determinação do analito pela elevada ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, estimada entre 80 a 90% das concentrações presentes no plasma (VENKATESAN 1989).

A prevalência de portadores da forma multibacilar (MB), pode ser resultante do diagnóstico tardio. Segundo Araújo, et al. (2014), dado o diagnóstico e tratamento tardio, o paciente pode apresentar maior carga bacilar, e complicações mais severas, como incapacidades físicas nas mãos, pés e olhos, decorrentes do comprometimento dos nervos periféricos. É consenso que a hanseníase afeta de forma diferente homens e mulheres (SOUZA et.al., 2018; PEREIRA et.al, 2019). Representações e contextos sociais diversos impõem paradigmas diferentes para a doença entre os sexos. Nesse contexto ressalta-se a ideia de que, culturalmente, homens estão menos propensos a procurar serviços de saúde que as mulheres.

A maioria dos pacientes foram do sexo masculino, o que corrobora com o boletim epidemiológico de hanseníase do Ministério da saúde (2023), que apontou que a forma multibacilar (MB) da doença é mais frequente nos indivíduos do sexo masculino, o que pode ser explicado pela maior exposição ao bacilo e pelo menor cuidado de indivíduos do sexo masculino com a saúde, retardando o diagnóstico e aumentando o risco para o desenvolvimento de incapacidades físicas. De acordo com, portadores de hanseníase são em maioria, em adultos, do sexo masculino, devido ao maior risco de exposição e contato direto em ambientes propícios, levantando a suposição de que homens tem maior predisposição em estabelecer relações interpessoais, o que acarreta maior exposição ao bacilo, de acordo com Vieira et.al (2019).

Estudo realizado na cidade de Sobral, Ceará, evidenciou a importância da Estratégia de Saúde da Família em elaborar planos de diagnóstico precoce da doença para o sexo masculino, diante de uma prevalência acentuada da hanseníase em homens (PEREIRA et.al, 2019).

A maioria dos indivíduos era procedente dos municípios fora da região metropolitana de Belém, os quais apresentam baixo IDHM (índice de Desenvolvimento Humano Municipal), com maior vulnerabilidade social e econômica, além do maior contato interpessoal (VIEIRA et al., 2019). A maioria dos casos foi observada em adultos acima de 50 anos, o que também é um achado epidemiológico característico da doença (SOUZA et.al., 2018; PEREIRA et.al,2019).

A mediana das concentrações plasmáticas de todos os pacientes incluídos no estudo foi 4,56 µg/ml, após uso de 600mg de rifampicina. A concentração inibitória mínima (CIM) do fármaco em camundongos e humanos foi estimada em <1µg/ml (HOLMES et al., 1972; SHEPARD et al., 1971).No presente estudo, apenas um paciente do sexo masculino apresentou concentrações plasmáticas abaixo da CIM, indicando provável exposição inadequada ao medicamento (WANG et al., 2022).Provavelmente, o tratamento irregular justifica a baixa concentração presente neste paciente (AUBRY et al., 2022).

O coeficiente de variação das concentrações plasmáticas de rifampicina foi 36,87%, provavelmente decorrente do uso da concentração máxima para estimar a exposição. Não há consenso acerca do melhor parâmetro farmacocinético para avaliar a exposição à rifampicina e outros fármacos de reduzida meia-vida plasmática, se através da concentração máxima ou a partir da área sob a curva do tempo zero até 240 minutos. A primeira, apesar da fácil obtenção, pois requer apenas uma coleta de sangue, é sujeita a críticas, dada à elevada variabilidade na biodisponibilidade oral do fármaco, decorrente da variação da quantidade e da velocidade com que este é absorvido (CHAWLA et al.,2016; VERBEECK et al., 2016). De fato, há elevada variação intra e interindividual na concentração máxima do fármaco após uso de doses terapêuticas (METHA et al., 1986). Além disso, a clofazimina altera a absorção da rifampicina retardando o tempo para alcançar a concentração máxima.

A mediana das concentrações plasmáticas de rifampicina encontradas no estudo concorda com achados na literatura após o uso de dose oral de 600mg, as

quais variam de 3 a 32 µg/ml, com valores médios de 7µg/ml, alcançados entre 2 e 4 horas da administração oral (MEHTA et al., 1986). Outro estudo realizado em população semelhante mostrou concentrações plasmáticas entre 3 a 14 µg/ml (FONSECA et al., 2020). Outras concentrações máximas relatadas em pacientes após administração oral de 600mg foram 8 a 24µg/mL (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017), 5,1µg/mL e 2,9µg/mL (BABALIK et al, 2013), 3,91µg/mL e 2,98 µg/mL (ALFARISI et al, 2018) e 2,3 µg/mL e 2,3 µg/mL (KUMAR et al, 2016).

A diferença entre estudos pode ser creditada aos fatores que interferem na biodisponibilidade oral do fármaco e sua frequência de uso. Não há um intervalo de concentrações terapêuticas desejadas de rifampicina no tratamento da hanseníase. Já para o tratamento da tuberculose concentrações entre 5 e 8µg/ml são consideradas efetivas (FONSECA et al., 2020).

Não houve alteração nas concentrações plasmáticas do fármaco no decorrer do estudo, indicando que o uso de dose única mensal de rifampicina não induz as enzimas CYP3A4, CYP1A2 e CYP2D6, como observado após uso crônico do fármaco em outras doenças, como a tuberculose (MEHTA et al., 1986). De fato, Svensson et al (2018), demonstraram que a autoindução enzimática associada a rifampicina alcança o máximo entre 24 e 40 dias, portanto, espera-se concentrações mais altas do fármaco no início do tratamento. Alfarisi et al (2018) mostraram concentrações médias de rifampicina de 4,32 µg/mL e 2,98µg/mL, para fase intensiva e de manutenção do tratamento da tuberculose.

Este achado é relevante, pois a maior parte das interações medicamentosas decorre do aumento da biotransformação e conseqüente redução da eficácia terapêutica de vários fármacos quando associados a rifampicina. Além disso, uma das principais reações adversas ao longo do tratamento é a metemoglobinemia resultante do uso de dapsona que está associada a PQT-U. Acreditava-se que a indução de enzimas do CYP-450 poderia aumentar a n-hidroxilação do fármaco e conseqüente a formação de derivados n-hidroxilados responsáveis pela formação de metemoglobina, o que se mostrou improvável no presente estudo. Tal achado corrobora com Mehta et al. (1986) que mostraram que o uso de uma única dose mensal de rifampicina não aumentou o clearance de dapsona.

As concentrações de rifampicina foram semelhantes entre homens e mulheres, o que pode ser justificado pela não indução do CYP3A hepático e intestinal resultante do uso de dose única mensal do fármaco (MEHTA et al., 1986). A influência do sexo nas concentrações plasmáticas de medicamentos tem sido objeto de vários estudos com diferentes classes de fármacos. As diferenças de peso, ciclo hormonal e atividades de enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos podem alterar a exposição, e conseqüentemente, o desfecho do tratamento (VERSTUYFT, 2022). Deve-se mencionar que dada a ausência de diferença nas concentrações plasmáticas do fármaco entre os sexos dos pacientes, todos foram alocados no respectivo período de estudo para avaliar a influência do tempo de tratamento nas concentrações do fármaco.

Os homens geralmente têm maior peso corporal que as mulheres e recebem menor dose por kg de peso corporal, o que tem sido associado a redução da resposta terapêutica em alguns fármacos, por exemplo daqueles usados no tratamento da tuberculose. Por outro lado, a incidência de reações adversas dose dependentes aos fármacos voltados para o tratamento da tuberculose (tuberculostáticos) são maiores nas mulheres, pois recebem maior quantidade de fármaco por kg de peso corporal, em função do menor peso (FORGET & MENZIES, 2006). Já a extensão da indução do CYP3A hepático e intestinal é influenciada pelo sexo do paciente e depende da regulação independente da expressão desta enzima nesses sítios (GORSKI et al., 2004).

As análises laboratoriais realizadas entre o primeiro e segundo mês de inclusão no estudo apresentaram resultados normais na maioria dos pacientes. Casos de agranulocitose e trombocitopenia geralmente considerados reações adversas importantes associadas ao uso da rifampicina não foram observadas neste estudo (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2006).

## 7.CONCLUSÃO

As principais limitações do estudo se referiram ao universo amostral, pois houve dificuldades no seguimento dos pacientes durante o período de estudo. Além disso, todos os pacientes se recusaram a coleta serial de sangue para determinação da área sob a curva.

A população de estudo foi composta por homens com idade superior a 50 anos e residentes no interior do estado. A mediana das concentrações plasmáticas de rifampicina de todos os pacientes do estudo foi 4,56 µg/ml, variando de 0,8 a 9,6 µg/ml. O coeficiente de variação de todas as medidas foi de 36,87%. tempo de tratamento não influenciou as concentrações plasmáticas de rifampicina, as quais foram 3,92 µg/ml no primeiro mês, 5,35 µg/ml no sexto mês e 4,71 µg/ml no 12 mês. Apesar dessas limitações foi possível caracterizar que o uso mensal de rifampicina na hanseníase não promove alteração significativa em suas concentrações plasmáticas no decorrer do tratamento e não sofre influenciado sexo do paciente. A mediana das concentrações plasmáticas nas mulheres foram 4,3 µg/ml e nos homens foram 4,6µg/ml. Não foram observadas alterações laboratoriais de interesse clínico na série vermelha, glicemia e nas provas de função hepática e renal após a introdução da poliquimioterapia.

Assim como em outras doenças, o uso do fármaco apresenta elevada variabilidade em suas concentrações plasmáticas. Por fim, não foram evidenciadas alterações laboratoriais significativas. Estudos futuros deverão investigar a área sob a curva e a influência de comorbidades no uso mensal da rifampicina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAÇADO, M. DE F. S., CUNHA, M. H. C. M. DA, & XAVIER, M. B. (2019). Adesão ao tratamento de hanseníase em pacientes com episódios reacionais hansênicos em uma unidade de referência. **Revista Pan-Amazônica e Saúde**, 6(2), 6. <https://doi.org/10.5123/S2176-62232015000200003>
- ACOCELLA, G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin. **Clinical pharmacokinetics**, v. 3, p. 108-127, 1978.
- ALFARISI et al. Effect of Diabetes Mellitus on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tuberculosis Treatment. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. Volume 62; 2018.
- ANDRADE, E. S. N. Resistência aos antimicrobianos da hanseníase no Brasil. 2022.
- ANGONESI, D.; SEVALHO, G. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**. Belo Horizonte (MG). V. 15, supl. 3, p.3603-3614, 2010.
- ARAUJO, A E R d A et al. Neural complications and physical disabilities in leprosy in a capital of northeastern Brazil with high endemicity. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 17, n. 4, p.899-910, dez. 2014.
- ARBEX, M. A .et al. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo. Volume.36, n.5,p. 626-640. Abr. 2010.
- AUBRY, Alexandra et al. Drug resistance in leprosy: an update following 70 years of chemotherapy. **Infectious Diseases Now**, v. 52, n. 5, p. 243-251, 2022.
- BABALIK et al. Plasma Concentrations of Isoniazid and Rifampin Are Decreased in Adult Pulmonary Tuberculosis Patients with Diabetes Mellitus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** p. 5740 –5742; vol. 57, N11; 2013.
- BAKKER M. Epidemiology and Prevention of Leprosy: a cohort study in Indonesia. **KIT Publishers**; 2005.
- BARBOSA, M.G.M. Mecanismos inatos associados à imunopatogênese da forma multibacilar e ao estabelecimento da reação reversa em pacientes com hanseníase. 2017. Tese de Doutorado.
- BASSO, M.E, SILVA, R.L. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes acometidos pela hanseníase atendidos em uma unidade de referência. **Rev Soc Bras Clin Med**, 15(1), 27-32.2017
- BASTOS, C. R. G.; CAETANO, R. As percepções dos farmacêuticos sobre seu trabalho nas farmácias comunitárias em uma região do estado do Rio de

Janeiro. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro. Volume 15, supl. 3, p. 3541-3550, 2010;

BELDA, WALTER et al. Estudo comparativo das medias móveis dos índices baciloscópico e morfológico em pacientes de hanseníase virchoviana tratados pela Rifampicina e pela Diamino-Difenil Sulfona. **Rev. Saúde Pública**. São Paulo. Volume 13, p. 80-91. 1979.

BOSCH-AMATE, Xavier et al. Successful treatment of two cases of refractory cutaneous lupus erythematosus with belimumab. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 87, n. 3, p. 421-424, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 3/2023-CGDE/DEDT/SVSA/MS: **Distribuição de Testes Rápidos de Hanseníase** [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2023 [citado em 31 de agosto de 2023]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-aaz/h/hanseníase/publicacoes/nota-tecnica-no-3-2023-cgde-dedt-svsa-ms/@@download/file>>.

BURMAN WJ, GALLICANO K, PELOQUIN C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. **Clin Pharmacokinet**. 2001;40(5):327-41. doi: 10.2165/00003088-200140050-00002. PMID: 11432536.

CHAKRABORTY, S; RHEE, K. Y. Tuberculosis drug development: history and evolution of the mechanism-based paradigm. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 5, n. 8, 2015

CHAWLA P. K, UDWADIA Z; F, SOMAN R, et al. Importance of Therapeutic Drug Monitoring of Rifampicin. **J Assoc Physicians India**. 2016;64(8):68-72.

CHEN, J., RAYMOND, K. Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. **Ann Clin Microbiol Antimicrob** 5, 3 (2006). <https://doi.org/10.1186/1476-0711-5-3>

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade**: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília, p. 199. 2016.

CRESPO, M. J. I. GONÇALVES, A.; PADOVANI, C. R.. Hanseníase: pauci e multibacilares estão sendo diferentes?. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 47, n. 1, p. 43-50, 2014.

DINIZ, L. M.; CATABRIGA, M. D. S.; SOUZA FILHO, J. **BTropical**. Vitória (ES). Volume 43, N 6, p.695-699, nov-dez. 2010.

DIÓRIO, S. M. et al. Recidivas associadas à resistência a drogas na hanseníase. **Hansenologia Internationalis**: hanseníase e outras doenças infecciosas, v. 34, n. 1, p. 37-42, 2009.

EIDT, L. M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. **Saúde e Sociedade**. Vol. 13 n.2, p.76-88, maio-ago. 2004.

FAGET et al. The promin treatment of leprosy: a progress report. **Public Health Reports**. Volume 58, p1729-1760, nov. 1943.

FERREIRA, I. N. Um Breve Histórico da Hanseníase. **Revista Multidisciplinar da Faculdade do Noroeste de Minas – Humanidades & Tecnologia**. ISSN 18091628. Volume16, dez. 2019.

FLOSS, H. G.; YU, T. Rifamycin-Mode of Action, Resistance, and Biosynthesis. **Chem. Rev.** 105 (2): 621-632, 2005.

FONSECA, A. A. D. et al. Concentrações séricas de rifampicina e glicemia em pacientes com tuberculose pulmonar ativa. 2019.

FONSECA, A.A.D, PINTO, A.C.G, PAIXÃO, T.P.D, ALBÉRIO, C.A.A, VIEIRA, J.L.F. Can diabetes mellitus modify the plasma concentrations of rifampicin in patients under treatment for tuberculosis?. **Braz J Infect Dis**. 2020;24(4):352-355

FORGET E. J, MENZIES D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. **Expert Opin Drug Saf**. 2006;5(2):231-249.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). LABORATÓRIO FARMACÊUTICO FEDERAL FARMANGUINHOS. **Rifampicina**. Bula original. 20p. Rio de Janeiro. 2006.

GALLO, G. G.; RADAELLI, P. Rifampin. In: Analytical profiles of drug substances. Academic Press, 1976. p. 467-513.

GHORPADE A. Inoculation (tattoo) leprosy: a report of 31 cases. **J EurAcadDermatolVenereol**, 16: 494–499, 2002.

GODEL, A.; MARCHOU, B. Rifampicina. EMC-Tratado de Medicina, v. 11, n. 2, p. 1-4, 2007.

GORDAN, P et al. Insuficiência renal aguda pelousode esquemamultidroganahanseníase. **Hansen Int**.Paraná. Volume 17, n 12, p. 21-26, dez.1992.

GORSKI, J. C, VANNAPRASAHT S, HAMMAN MA, et al. The effect of age, sex, and rifampin administration on intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity [published correction appears in Clin Pharmacol Ther. 2004 Mar;75(3):249]. **Clin Pharmacol Ther**. 2003;74(3):275-287. doi:10.1016/S0009-9236(03)00187-5

GOULART, I. M. B.; LOPES, V. R.; MASSUDA, D. Fatores que interferem no controle da hanseníase na rede básica de assistência à saúde. **HansenologiaInternationalis**. Uberlândia, v. 16 n. 1/2, p. 7-15, 1991.

Hartmann G. et al. *Biochim. Biophys. Acta*. 1967



HASTINGS, R. C. et al. Leprosy. **Clinical Microbiology Reviews**. Volume 1, N 3, p. 330-348, jul.1988.

HESPANHOL, M. C. L. et al. O diagnóstico tardio na perspectiva do itinerário terapêutico: grau 2 de incapacidade física na hanseníase. Artigo Original. **Interface**. Botucatu – SP. Vol.25,p.1-18,2021.

HOGUE, M. et al. Pharmacist involvement with immunizations: a decade of professional advancement. **Journal of the American Pharmacists Association**. Volume 46, n. 2, p. 168-182, mar.2006.

HOLMES I. B., HILSON, G.R.F. The effect of rifampicin and dapsone on experimental *Mycobacterium leprae* infections: minimum inhibitory concentrations and bactericidal action. **J Med Microbiol** 1972;5:251-61 13.

HOMMA, A. et al. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. **Ciênc. Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro. Vol. 16, n. 2, p. 445-458, 2011.

JACINTO, I. P. et al. **Serviço de vacinação nas farmácias portuguesas**. Ver. Port. Farmacoter, n. 7, p. 160-166, 2015.

JACOBSON, R. R.; TRAUTMAN, J.R. The treatment of leprosy with sulphones. **International Journal of Leprosy**. Volume 39, N 3, p.726-737. 1971.

JÚNIOR, A. F. R.; VIEIRA, M. A.; CALDEIRA, A. P. Perfil epidemiológico da hanseníase em uma cidade endêmica no Norte de Minas Gerais. **Rev Bras Clin Med** São Paulo, v. 4, p. 272-7, 2012.

KHAMAL, K.; MADHAVAN, S.; MAINE, L. Pharmacy and immunization services: pharmacist's participation and impact. **Journal of the American Pharmacists Association**. Vol. 43, n, 4, p. 470-482, 2003.

KUBOTA R. M. M, BRANCINI V. C. L, GOUVEIA A. S, NARDI S. M. T, PASCHOAL V. D, VENDRAMINI S. H. F. Efeitos adversos da poliquimioterapia para hanseníase: utilização de doses alternativas e avaliação pós alta. **Hansen. Int.** [Internet]. 30º de junho de 2014 [citado 19º de agosto de 2022];39(1):8-21. Disponível em: [//periodicos.saude.sp.gov.br/hansenologia/article/view/35024](http://periodicos.saude.sp.gov.br/hansenologia/article/view/35024)

KUMAR et al. Anti-tuberculosis drug concentrations in tuberculosis patients with and without diabetes mellitus. **Eur J Clin Pharmacol** 73:65–70, 2016.

LANA F. C. F, AMARAL E. P, LANZA F. M, LIMA P. L, CARVALHO A. C. N, DINIZ L. G. Hanseníase em menores de 15 anos no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil. **Rev Bra Enferm**. 2007 nov-dez;60(6):696-700.

LASTÓRIA J. C, MAMMD A. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. **An Bras Dermatol**. 2014;89(2):205–218

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagnóstico e Tratamento**, v.17 n.4, 2012.

LAU, G. A fatal case of drug-induced multi-organ damage in a patient with Hansen's disease: dapsone syndrome or rifampicin toxicity? **Forensic SciInt**1995. Volume 73, n 2, p.109-115, mai.1995.

Lei Federal nº 13.021, de 08 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 8 ago. 2014. Seção 1. p.1.

LOPES, R. C. dos S.; PORTAL, V. L. M. Leprosários na Amazônia: : reflexões entre arqueologia, patrimônio e memória. **Revista Arqueologia Pública**, Campinas, SP, v. 12, n. 2[21], p. 31–50, 2018. DOI: 10.20396/rap.v12i2.8653155. Disponível em: <https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/rap/article/view/8653155>. Acesso em: 13 out. 2023.

MAIA, M. V.; CUNHA, M. G. S.; CUNHA, C. S. Efeitos adversos da terapia alternativa (minociclina, ofloxacina e clofazimina) em pacientes com hanseníase multibacilar em uma unidade de saúde reconhecida em Manaus, Amazonas, Brasil. **Revista Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, vol. 88, n. 2, p. 205-210, Abr. 2013.

MARTELLI C. M. T, STEFANI M. M. A, PENNA G. O, ANDRADE A. L. S. S. Endemias e Epidemias Brasileiras, Desafios e Perspectivas de Investigação Científica: Hanseníase. **RevBras Epidemiol**. 2002;5:273-85.

MARTINEZ T. S, FIGUEIRA M. M, COSTA A. V, GONÇALVES M. A, GOULART L. R, GOULART I. M. Oral mucosa as a source of Mycobacterium leprae infection and transmission, and implications of bacterial DNA detection and the immunological status. **ClinMicrobiol Infect**, 7(11):1653-8, 2010.

MEHTA J, GANDHI I. S, SANE S. B, WAMBURKAR MN. Effect of clofazimine and dapsone on rifampicin (Lositril) pharmacokinetics in multibacillary and paucibacillary leprosy cases. **Lepr Rev**. 1986;57 Suppl 3:67-76.

Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. **Institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia**. Resolução nº 6, de 19 de outubro de 2017. Brasília, DF. Vol. 202, p. 30. Out. 2017.

Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico da Hanseníase**. Brasília – DF. 2022. ISSN: 9352-7864.

Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hanseníase**; Número Especial | Jan. 2023; ISSN: 9352-7864

Ministério da Saúde. **Guia Prático sobre a Hanseníase**. Brasília – DF, 2017, 68p.

Ministério da Saúde. Portaria nº 3.125, DE 7 DE OUTUBRO DE 2010. Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da Hanseníase. **Diário Oficial da União**. Brasil, 15 out. 2010.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância e Doenças Transmissíveis. **Guia Prático sobre a hanseníase**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. 70 p.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições

Ministério da Saúde. **Controle da Hanseníase na Atenção Básica**: guia prático para profissionais da equipe de saúde da família. Ministério da Saúde, Brasília – DF, 2001.p.84.

Ministério da Saúde. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. Brasília. vol.4. 2014. p 160.

MOTTA, I.; CALCAGNO, A.; BONORA, S. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of anti-tubercular drugs: a tool for treatment optimization? **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**. 2017.

NICOLETTI, N. F.. Efeito protetor do resveratrol na hepatotoxicidade induzida por fármacos anti-tuberculose Isoniazida e Rifampicina em camundongos. 2010. Dissertação de Mestrado. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

NUNZI, E.; MASSONE, C., (Ed.). **Leprosy: a practical guide. Italia**: Springer, 2012.

OLIVEIRA, D.J.S. et al. Perfil espacial e demográfico da Hanseníase no norte do país, no período de 2014 a 2019. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 4, p. e7145-e7145, 2021.

OPROMOLLA, D. V. A. **Contribuição ao estudo da terapêutica da lepra**. 1972. Tese (doutorado). p.153. Faculdade de Odontologia de Bauru, São Paulo.

OPROMOLLA, D. V. A.; COSTA, H. C.; DE OLIVEIRA, P. R. D. Resistência medicamentosa múltipla secundária na hanseníase. **Hansenologia Internationalis**: hanseníase e outras doenças infecciosas, v. 18, n. 1/2, p. 11-16, 1993.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estratégia Global para a Hanseníase 2021-2030: Rumo a zero hanseníase**. Nova Deli: OMS, 2021.

PAPAIORDANOU, Priscila Maria de Oliveira et al. Efeito adverso do uso intermitente de rifampicina para tratamento de hanseníase. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 30, p. 383-386, 1988.

PELOQUIN, C. A.; NAMDAR, R.; DODGE, A. A.; NIX D. E. Pharmacokinetics of isoniada under fasting conditions, with food, and with antacids. **Int J Tuberc Lung Dis.** v. 3, n. 8, p. 703-710, 1999

PEREIRA, T. M. et al. Temporal trend of leprosy in a region of high endemicity in in the Brazilian Northeast. **Rev Bras Enferm.** 2019 Sep;72(5):1356–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0682>

PIRES, R. V. Tratamento da tuberculose: estudo de interações farmacocinéticas da pirazinamida. 2011.

PONTE, C. M. M. et al. Distúrbios metabólicos em doenças infecciosas emergentes e negligenciadas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, p. 785-792, 2010.

PÔRTO, A.; PONTE, C. F. Vacinas e campanhas: imagens de uma história a ser contada. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**. Vol. 10, supl.2, p.725-742, 2003.

PRASANTHI B, RATNA JV, PHANI RSCH. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in human plasma. **J Anal Chem.** 2015;70:1015-1022.

PROPÉRCIO, A. N. A. et al. The Treatment of Leprosy from an Integrative Review. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 4, ed. 2, 12 abr. 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/28059>. Acesso em: 25 ago. 2023.

RAMOS, D. C. N., GIANNE D. C. Rifampicin for lepromatous leprosy: nine years experience. **BrMed J.** London. Vol.1, p. 133-136.1978.

REES R. J. W; PEARSON, J. M. H.; WATERS, M. F. R. Experimental and clinical studies on rifampicin in the treatment of leprosy. **British Medical Journal.** Vol. 1, p. 89-92. 1970.

REEVE, P.A.;ALA J.; HALL J.J. Dapsone syndrome in Vanuatu: a high incidence during multidrug therapy (MDT) of leprosy. **The Journal of Tropical Medicine and Hygiene.** Volume 95, n 4, p. 266-270. Ago. 1992.

RICHARDUS J.H.; SMITH T.C. Increased incidence in leprosy of hypersensitivity reactions to dapsone after introduction of multidrug therapy. **Lepr Rev.** Vol. 60, p.267-73. Ago.1989.

RODRIGUES, R.N, LEANO H.A DE M, BUENO, I. DE C., ARAÚJO, K.M. DA F.A., LANA, F.C.F. High-risk areas of leprosy in Brazil between 2001-2015. **Rev Bras Enferm.**2020;73(3):e20180583. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0583>

ROSA, A.R.C. O Programa Nacional de Vacinação e o Farmacêutico Comunitário na Educação para a Saúde.p.43. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica). Universidade de Coimbra. Jul. 2015.

RUSLAMI et al. Pharmacokinetics of Antituberculosis Drugs in Pulmonary Tuberculosis Patients with Type 2 Diabetes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, p. 1068–1074; Vol. 54, No. 3; Mar. 2010.

SAITO, S. et al. A case of the 'dapsone syndrome'. **ClinExpDermatol**. Volume 19, N 2, p. 152-156. Mar. 1994.

SANTANA, E. M. F. et al. Incapacidades na hanseníase: construção e validação de instrumento sobre conhecimento e atitude de profissionais. Artigo Original. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.74 n.5, 2021.

SANTOS, L. A. C.; FARIA, L.; MENEZES, R. F. Contrapontos da história da hanseníase no Brasil: cenários de estigma e confinamento. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 25, p. 167-190, 2008.

SHEPARD CC, WALKER LL, VAN LANDINGHAM RM, REDUS MA. Kinetic testing of drugs against *Mycobacterium leprae* in mice. Activity of cephaloridine, rifampin, streptomycin, clofazimine and viomycin. **Am J Trop Med Hyg** 1971;20:616-20

SHEPARD, C.C.; LEVY, L.; FASAL, P. Rapid bactericidal effect of Rifampin on the experimental infection by *M. leprae*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. Volume 21, n 4, p. 446-449. 1972.

SILVA JÚNIOR, G.B. et al. Nefropatia da hanseníase: revisão dos aspectos clínicos e histopatológicos. **Rev Inst Med Trop**. São Paulo. Vol. 57, n1, p.14-20. Jan. 2015.

SIQUEIRA, Helio Ribeiro de. Tuberculose: da resistência genômica à isoniazida e à rifampicina ao paciente com multirresistência. 2008.

SOUZA, Eliana Amorim de et al. Hanseníase e gênero no Brasil: tendências em área endêmica da região Nordeste, 2001–2014. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, 2018.

SOUZA, Lígia Kobelus de. Interação medicamentosa entre anticoncepcionais orais hormonais combinados e antibióticos. 2015.

SOUZA, Marcus Vinícius Nora de; VASCONCELOS, Thatyana Rocha Alves. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Química Nova*, v. 28, p. 678-682, 2005.

STEFANI, M.M. et al. Leprosy survey among rural communities and wild armadillos from Amazonas state, Northern Brazil. **PLoS One**. Vol. 14, n1, p.1-13, Jan. 2019.

STOTT KE, PERTINEZ H, STURKENBOOM MGG, et al. Pharmacokinetics of rifampicin in adult TB patients and healthy volunteers: a systematic review and meta-analysis. **J Antimicrob Chemother**. 2018;73:2305–13.4

SVENSSON et al. A population pharmacokinetic model incorporating saturable pharmacokinetics and autoinduction for high rifampicin doses. **Clin Pharmacol Ther**. 103(4):674–83, 2018.

TEMPORÃO, J. G. O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**. Vol.10, suppl.2, p. 601-617, 2003.

UMEZAWA, Hamao et al. Inhibition of DNA-dependent RNA synthesis by rifamycins. **The Journal of antibiotics**, v. 21, n. 3, p. 234-236, 1968.

VENKATESAN K. Clinical pharmacokinetic considerations in the treatment of patients with leprosy. **Clin Pharmacokinet**. 1989;16(6):365-386.

VERBEECK RK, GÜNTHER G, KIBUULE D, HUNTER C, RENNIE TW. Optimizing treatment outcome of first-line anti-tuberculosis drugs: the role of therapeutic drug monitoring. **Eur J Clin Pharmacol**. 2016;72(8):905-916.

VERSTUYFT, C.; BECQUEMONT, L.; MOULY, S. Farmacocinética de los medicamentos. EMC-Tratado de Medicina, v. 26, n. 1, p. 1-9, 2022.

VIEIRA, F. S. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. **Revista Ciência &Saúde Coletiva**.Vol. 12, n. 1, p. 213-220, 2007.

VIEIRA, N. F. et al. Avaliação da atenção primária: comparativo entre o desempenho global e as ações de hanseníase. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro*, v. 9, 2019.

VISSA VD, BRENNAN PJ. The genome of *Mycobacterium leprae*: a minimal mycobacterial gene set. **Genome Biol**. 2 (8):REVIEWS1023. 2001.

WANG C, WU Z, JIANG H, et al. Global prevalence of resistance to rifampicin in *Mycobacterium leprae*: A meta-analysis. **J Glob Antimicrob Resist**. 2022;31:119-127. doi:10.1016/j.jgar.2022.08.021

WEHRLI, Walter; STAEHELIN, MATTHYS. Actions of the rifamycins. *Bacteriological reviews*, v. 35, n. 3, p. 290-309, 1971.

WORLD HEALTH ORGANIZATION .WHO. **Control of Neglected Tropical Diseases**. SEARO Regional Office for Southeast Asia (RGO); ISBN: 978 92 9022842 4; Global Leprosy Strategy 2021–2030. 2023

WORLD HEALTH ORGANIZATION .WHO. **Goodwill Ambassador's Leprosy Bulletin No.109 The Leprosy Bulletin's** content is posted online at<https://sasakawaleprosyinitiative.org/latest-updates/initiative-news/> ©2022 >Acesso em: 10 de jun. de 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Recommended MDT regimens**.Disponível em:<<https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/leprosy/treatment>>Acesso em: 10 de jun. de 2022.

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Pesquisa: “EXPOSIÇÃO DA RIFAMPICINA EM PACIENTES COM HANSENÍASE”  
Orientador do Trabalho: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira – R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110. Tel.: (091) 987-5722.

Prezado (a) Senhor (a), esta pesquisa é sobre a “Exposição da rifampicina em pacientes com hanseníase”, está sendo desenvolvida pelo Professor Dr. Jose Luiz Fernandes Vieira e por sua aluna, Luiza Helena Graim Ferreira. O objetivo do presente estudo é avaliar se o tempo de tratamento da hanseníase influencia as concentrações plasmáticas de rifampicina.

Solicitamos a sua colaboração neste estudo para responder o questionário de perguntas de caráter aberto, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em possíveis eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo absoluto. Informamos que essa pesquisa trará inúmeros benefícios à saúde, pois iremos avaliar a exposição das doses de rifampicina em pacientes hanseníacos com base na dose ideal referenciada pela Ministério da Saúde e suas concentrações plasmáticas.

Como risco, informamos que, por ser um trabalho baseado em coleta de dados e de natureza descritivo, transversal, analítico e observacional, haverá a manipulação de materiais de natureza química e biológica, que podem causar danos aos pacientes. Além disso, podem ocorrer constrangimentos, vazamento de dados. Neste caso, todos os procedimentos serão realizados por profissionais devidamente treinados para oferecer os menores riscos e evitar inconvenientes, tais como: cuidado ao perfurar o paciente e manipular as amostras químicas e biológicas, proteção, treinamento/capacitação e ética no ato da entrevista.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o (a) senhor (a) não é obrigado (a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador (a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano. O pesquisador estará a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário a respeito da pesquisa.

---

Assinatura do pesquisador responsável

Considerando, que fui informado (a) dos objetivos e da relevância do estudo proposto, de como será minha participação, dos procedimentos e riscos decorrentes deste estudo, declaro o meu consentimento em participar da pesquisa, como também concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações). Estou ciente que receberei uma via desse documento.

(Estado), \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Assinatura do participante

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/ICS/UFPA

UFPA - INSTITUTO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARÁ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PREDITORES DA EXPOSIÇÃO A DAPSONA EM PACIENTES COM HANSENÍASE

**Pesquisador:** LUANN WENDEL PEREIRA DE SENA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 58708922.3.0000.0018

**Instituição Proponente:** Faculdade de Farmácia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.328.048

#### Apresentação do Projeto:

A hanseníase constitui importante problema de saúde pública no Brasil. O desfecho inadequado dos casos é importante determinante para manutenção da carga da doença no país. É de natureza multicausal, envolvendo fatores relacionados ao homem e ao M. leprae, como a resistência aos quimioterápicos, a qualidade dos fármacos dispensados, a variação dos parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos, os polimorfismos da N-acetiltransferase envolvida na biotransformação da dapsona, a classificação operacional incorreta e a baixa adesão ao tratamento decorrente do longo período de tratamento, reações adversas e de determinantes sociais e econômicos. A baixa adesão leva a exposição inadequada aos fármacos usados no tratamento da doença e como consequência ao desfecho insatisfatório. Entretanto não foram realizados estudos no Brasil investigando a exposição a dapsona no decorrer do tratamento da hanseníase, assim como, não foram descritos seus parâmetros farmacocinéticos e suas associações com os polimorfismos da NAT-2 o que é relevante para conferir base racional ao tratamento atualmente usado. Estudo descritivo prospectivo de casos. A população será constituída por adultos de ambos os sexos com idade superior à 18 anos com diagnóstico clínico, e se possível, laboratorial de hanseníase. Serão selecionados aleatoriamente dentre aqueles que procuraram atendimento médico espontâneo ou referenciado por Unidades Básicas de Saúde aos ambulatórios participantes do estudo.

**Endereço:** Rua Augusto Corrêa nº 01- Campus do Guamã, UFPA- Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.  
**Bairro:** Guamã **CEP:** 66.075-110  
**UF:** PA **Município:** BELEM  
**Telefone:** (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepocs@ufpa.br

















**ANEXO B – FORMULÁRIO AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA  
(ANS) - Modelo de Prontuário utilizado pela URE- Marcelo Cândia.**

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: M:  F:

Ocupação: \_\_\_\_\_ Classificação Op.: PB  MB  Data Nasc: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Município: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_ Início PQTU: \_\_\_\_\_ Fim PQTU: \_\_\_\_\_

FACE		1ª	/	/	2ª	/	/	3ª	/	/	4ª	/	/
Nariz		D		E	D		E	D		E	D		E
Queixas													
Ressecamento	(S/N)												
Ferida	(S/N)												
Perfuração de septo	(S/N)												
Olhos		D		E	D		E	D		E	D		E
Queixas													
Diminuição da sensibilidade da córnea	(S/N)												
Diminuição da força muscular das pálpebras superiores	(S/N)												
Fecha olhos sem força	(Fenda)												
Fecha olhos com força	"mm" ou "0"												
Tríquise	(S/N)												
Ectrópio	(S/N)												
Opacidade da córnea central	(S/N)												
Acuidade Visual	(Avaliação em decimas)												
<b>Legenda:</b> Sim = S Não = N; Em caso de fenda anotar em milímetros (mm), em caso de ausência de fenda anotar 0 (zero); Acuidade visual: se usar óculos para longe, usar durante o exame; Utilizar a tabela logarítmica de distância a 3 metros para medida da acuidade visual													
MEMBROS SUPERIORES		1ª	/	/	2ª	/	/	3ª	/	/	4ª	/	/
PALPAÇÃO DE NERVOS		D		E	D		E	D		E	D		E
Queixas													
Radial													
Ulnar													
Mediano													
<b>Legenda:</b> Normal = N Espessado = E Dor = D Choque = C													
AVALIAÇÃO DE FORÇA		D		E	D		E	D		E	D		E
Elevar o punho / Extensão do punho (nervo radial)													
Abrir dedo mínimo / Abdução do 5º dedo (nervo ulnar)													
Elevar o polegar / Abdução do polegar (nervo mediano)													
<b>Legenda:</b> Forte = 5, Resistência Parcial = 4, Movimento completo = 3, Movimento Parcial = 2, Contração = 1, Paralisado = 0 OU Forte = F, Diminuída = D, Paralisado = P													
INSPEÇÃO E AVALIAÇÃO SENSITIVA¹													
1ª	/	/	2ª	/	/	3ª	/	/	4ª	/	/		
D		E	D		E	D		E	D		E		
													
<b>Legenda:</b> Seguir as cores dos monofilamentos - Garra móvel = M, Garra rígida = R, Realçoção -  Lesões tróficas -  Lesões traumáticas - 													

MEMBROS INFERIORES		1ª		2ª		3ª		4ª		
Queixas										
PALPAÇÃO DE NERVOS		D	E	D	E	D	E	D	E	
Fibular										
Tibial										
Legenda: Normal = N    Espessado = E    Dor = D    Choque = C										
AVALIAÇÃO DE FORÇA		D	E	D	E	D	E	D	E	
Elevar o hálux / Extensão de hálux (nervo fibular)										
Elevar o pé / Dorsiflexão do pé (nervo fibular)										
Legenda: Forte = 5, Resistência Parcial = 4, Movimento completo = 3, Movimento Parcial = 2, Contração = 1, Paralisado = 0 OU Forte = F, Diminuída = D, Paralisado = P										
INSPEÇÃO E AVALIAÇÃO SENSITIVA <sup>2</sup>										
1ª		2ª		3ª		4ª				
D	E	D	E	D	E	D	E			
Legenda: Seguir as cores dos monofilamentos - Garra móvel = M, Garra rígida = R, Reabsorção =  Lesões tróficas =  Lesões traumáticas =										
DATA DA AVALIAÇÃO	Olhos		Mãos		Pés		Maior Grau	Soma OMP (a+b+c+d+e+f)	ASSINATURA E CARIMBO	OBSERVAÇÕES IMPORTANTES
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)				
__/__/__	D	E	D	E	D	E				
__/__/__										
__/__/__										
__/__/__										
GRAU	CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE FÍSICA						LEGENDAS			
	OLHOS			MÃOS		PÉS	Monofilamentos			
0	Forçamuscular das pálpebras preservadas • Consegue ocluir com força e formação de pregas palpebrais simétricas e com grande resistência à abertura da pálpebra forçada pelo examinador. E Sensibilidade da córnea preservada. E Acuidade visual $\geq 0,1$ (Tabela logarítmica) de 3 metros ou Conta dedos a 6 metros			Força muscular das mãos preservada E Sensibilidade palmar preservada: sente o monofilamento 2g (violeta/roxa).		Força muscular dos pés preservada E Sensibilidade plantar preservada: sente o monofilamento 2g (violeta/roxa).	Verde (0,07 g) – preencher círculo na cor verde			
	Diminuição da força muscular das pálpebras sem deficiências visíveis: • Apresenta resistência mínima à abertura forçada pelo examinador E/OU Diminuição ou perda da sensibilidade da córnea: • Resposta demorada ou ausente ao toque do fio dental ou diminuição/ ausência do piscar.			Diminuição da força muscular da(s) mão(s) sem deficiências visíveis E/OU Alteração da sensibilidade palmar: não sente o monofilamento 2g (violeta/roxa).		Diminuição da força muscular do(s) pé(s) sem deficiências visíveis E/OU Alteração da sensibilidade plantar: não sente o monofilamento 2g (violeta/roxa).	Laranja (10,0 g) – marcar o círculo com X na cor vermelho			
1	Deficiência(s) visível(eis) causada(s) pela hanseníase, como: • Lagofalmo • Ectrópio • Triquíase • Opacidade corneana central E/OU Acuidade visual $< 0,1$ (Tabela logarítmica) de 3 metros ou não conta dedos a 6 metros, excluídas outras causas.			Deficiência(s) visível(eis) causada(s) pela hanseníase, como: • Garras • Reabsorção óssea • Atrofia muscular • Mão caída • Lesões tróficas • Lesões traumáticas		Deficiência(s) visível(eis) causada(s) pela hanseníase, como: • Garras • Reabsorção óssea • Atrofia muscular • Pé caído • Lesões tróficas • Lesões traumáticas	Rosa (300 g) – Circular na cor vermelho sempre preencher			
							Não sentiu Rosa (300 g) – preencher na cor preta			
NOTAS: Inspeção e avaliação sensitiva: 1. O círculo fora da palma da mão indica a avaliação da região dorsal entre o polegar e indicador, innervado pelo radial. 2. O círculo fora da planta do pé indica a avaliação da região dorsal entre o hálux e o 2º artelho, innervado pelo fibular. ATENÇÃO: As deficiências classificadas como grau 1 e/ou 2, somente serão atribuídas à hanseníase quando excluídas outras causas.										