

Perfil clínico epidemiológico e de resistência aos antimicrobianos de pacientes com hanseníase no Brasil: dados com base no Plano Nacional de Vigilância

Clinical, epidemiological, and antimicrobial resistance profile of leprosy patients in Brazil: data based on the National Surveillance Plan

Stéphanie Chrystine Balestro Mota¹ e Cecília Leite Costa²

¹Biomédica pelo Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS, Mestranda em Microbiologia e Imunologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP; ²Bióloga, Mestre em Microbiologia Médica, Doutora e Pós-doutora em Ciências Morfofuncionais, Universidade Federal do Ceará – UFC, Professora do Curso de Biomedicina, Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, e o Brasil possui a segunda maior incidência do mundo. Apesar da existência do tratamento poliquimioterápico, a doença persiste no país, destacando-se o aumento de sua resistência aos medicamentos. **Objetivo:** Analisar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com hanseníase no Brasil e a resistência antimicrobiana descrita na literatura. **Métodos:** Foram utilizados dados do SINAN dos últimos 10 anos (2013-2022), abrangendo aspectos sociais, geográficos, clínicos e laboratoriais associados à revisão de literatura sobre resistência antimicrobiana à poliquimioterapia no Brasil. **Resultados:** Registraram-se 328.355 casos entre 2013 e 2022, destacando-se homens (56,95%), pardos (58,55%) e idade média de 55 anos. O Nordeste concentrou 42,79% dos casos, porém o Mato Grosso foi o líder em notificações (12,31%). A ausência de baciloscopia (28,25%) e a prevalência das formas clínicas dimorfa (48,19%) e virchowiana (18,02%) indicaram predominância da classe multibacilar, o que corrobora o dado de que esquema terapêutico mais relatado é o multibacilar (74,87%) de 12 doses (47,03%) e menor de 12 doses (40,75%). Foram encontrados quatro estudos que se encaixavam na temática de resistência antimicrobiana na hanseníase no Brasil, existindo uma baixa porcentagem de casos identificados com resistência. Destaca-se, porém, a resistência à dapsona e a multirresistência à rifampicina e à dapsona. **Conclusão:** Nos últimos anos, as notificações de hanseníase no Brasil diminuíram gradativamente, mas persistem em áreas de vulnerabilidade socioeconômica, muitas vezes com diagnóstico em estágios avançados, ressaltando-se a necessidade do diagnóstico precoce. Em relação à resistência antimicrobiana, a identificação dos casos não demonstrou ser recorrente, porém, quando feita, a prevalência é de resistência à rifampicina e à dapsona.

Palavras-chave: Hanseníase. *Mycobacterium leprae*. Quimioterapia combinada. Epidemiologia. Resistência microbiana a medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy is a chronic disease caused by *Mycobacterium leprae*, and Brazil has the second-highest incidence in the world. Despite the availability of a treatment with multidrug therapy, the disease persists in the country, with increasing drug resistance standing out. **Objective:** to analyse the clinical and epidemiological profile of leprosy patients in Brazil and the antimicrobial resistance described in the literature. **Methods:** data from the National Health Surveillance System (SINAN) from the last 10 years (2013-2022) were used, covering social, geographic, clinical, and laboratory aspects associated with a literature review on antimicrobial resistance to multidrug therapy in Brazil. **Results:** a total of 328,355 cases were recorded between 2013 and 2022, with a predominance of men (56.95%), mixed race (58.55%), and a mean age of 55 years. The Northeast concentrated 42.79% of cases, but Mato Grosso was the leader in notifications (12.31%). The absence of bacilloscopy (28.25%) and the prevalence of the dimorphic (48.19%) and lepromatous (18.02%) clinical forms indicated a predominance of the multibacillary class, which corroborates the data that the most reported therapeutic regimen is multibacillary (74.87%), with 12 doses (47.03%) and less than 12 doses (40.75%). Four studies were found that fit the theme of antimicrobial resistance in leprosy in Brazil, with a low percentage of cases identified with resistance. However, resistance to dapsone and multidrug resistance to rifampicin and dapsone stand out. **Conclusion:** In recent years, leprosy reports in Brazil have gradually decreased, but they persist in areas of socioeconomic vulnerability, often diagnosed at advanced stages, highlighting the need for early diagnosis. Regarding antimicrobial resistance, case identification is not recurrent; however, when identified, resistance to rifampicin and dapsone is prevalent.

Keywords: Leprosy; *Mycobacterium leprae*; Combination chemotherapy; Epidemiology; Antimicrobial drug resistance.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica, causada pelos bacilos álcool-ácido resistentes e intracelulares obrigatórios *Mycobacterium leprae* e pelo recentemente identificado *Mycobacterium lepromatosis*^{1,2}. Essas bactérias tendem a se replicar em macrófagos,

Correspondente, corresponding: Stéphanie Chrystine Balestro Mota – Endereço: Rua João Adolfo Gurgel, 133. Cocó, Fortaleza (CE). 60190-180 – E-mail: smotabiomedicina@gmail.com

células endoteliais e células de Schwann, acometendo principalmente a pele, os nervos periféricos e o sistema reticuloendotelial. Elas podem ter diferentes apresentações clínicas, a depender da resposta imunológica do indivíduo, sendo de suma importância que o diagnóstico e o tratamento ocorram o mais rápido possível, a fim de evitar danos neurais e deformidades nos membros²⁻⁴.

As formas de transmissão da doença de Hansen ainda não são totalmente compreendidas, porém se sabe que a maioria dos casos ocorre após contato com pacientes hansênicos não tratados, possivelmente por aerossóis liberados através de tosse, espirros e contato direto^{2,5}. Além disso, a transmissão zoonótica é muito discutida, uma vez que o tatu-galinha ou tatu de nove bandas (*Dasypus novemcinctus*) foi identificado como reservatório da bactéria no Brasil⁶.

De acordo com a OMS, o diagnóstico da hanseníase pode ser feito de forma clínica, através da confirmação de um dos três sinais cardinais de infecção: 1) mancha hipopigmentada com perda definitiva de sensibilidade; 2) presença de nervos periféricos aumentados, sem sensibilidade, e (ou) músculos enervados pelo mesmo nervo apresentando fraqueza; 3) análise microscópica positiva para bacilos em esfregaço intradérmico. Após o diagnóstico clínico, o paciente é classificado em um dos dois grupos operacionais, sendo direcionado à melhor conduta terapêutica^{7,8}. Pacientes paucibacilares (PB) são identificados com uma a cinco lesões cutâneas e sem presença de bacilos no esfregaço intradérmico. Já os multibacilares (MB) apresentam mais de cinco lesões cutâneas ou inflamação dos nervos, além de apresentarem bacilos no esfregaço intradérmico^{1,8}.

Desde 1981, a OMS definiu como tratamento da hanseníase a combinação de três antibióticos – a dapsona, a rifampicina e a clofazimina –, chamando-o de poliquimioterapia (PQT). Atualmente, a PQT continua sendo a terapia de escolha para a hanseníase, sendo utilizada em todo o Brasil de acordo com a classificação operacional do paciente em MB ou PB^{9,10}. Em casos de intolerância, são utilizadas drogas de substituição: no caso da dapsona, é o ofloxacino, e, no da rifampicina, é a minociclina¹⁰.

No ano de 1964, foi registrado o primeiro caso de resistência à dapsona, logo seguido por casos de resistência à rifampicina, atualmente muito relatados, em especial em países endêmicos, como o Brasil^{4,10-12}. Nesse âmbito, a resistência a tais fármacos é identificada através de alterações no genoma do *M. leprae* nos genes *rpoB* para resistência à rifampicina, *folP1* para resistência à dapsona, e *gyrA* para resistência ao ofloxacino. Além disso, alterações na permeabilidade da membrana e nas proteínas reguladoras de bombas de efluxo também foram relatadas¹³⁻¹⁵.

É importante ressaltar que, por ser um tratamento longo, no qual é necessário que o paciente se dirija à unidade de saúde, uma grande parcela dos doentes abandona a poliquimioterapia, o que os torna mais propensos ao desenvolvimento de resistências, uma vez que

interrupção do tratamento leva à seleção das bactérias mais resistentes ao medicamento previamente utilizado, além de induzir a adaptação desses microrganismos¹¹.

Atualmente, o Brasil é classificado como um país endêmico, sendo o segundo país de maior incidência da doença, onde a notificação dos casos é compulsória. A incidência da doença no país, entre 2016 e 2020, chegou a 155 mil casos, levando a hanseníase a um patamar de importância ainda mais elevado e chamando a atenção para a necessidade de efetivação de políticas públicas que promovam a diminuição dos casos^{11,16,17}.

Além disso, a resistência a rifampicina, dapsona e ofloxacino cria situações que implicam a necessidade de tais medidas, que devem ser estudadas e identificadas constantemente^{4,8,10,13,15,18}. Portanto, devido à elevada incidência de casos de hanseníase e ao aumento de cepas resistentes, é evidente a importância de monitorar e analisar o perfil clínico epidemiológico de pacientes com hanseníase no Brasil, caracterizando os casos nos últimos 10 anos (2013-2022), verificando os estágios mais prevalentes, relacionando com dados sociais (sexo, faixa etária, escolaridade e raça) e correlacionando com a resistência antimicrobiana descrita na literatura.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa constitui um estudo retrospectivo e transversal, associado a uma revisão de literatura sobre o perfil clínico epidemiológico e de resistência antimicrobiana de pacientes com hanseníase no Brasil, a partir de dados secundários coletados do Sistema de Agravos e Notificação (SINAN).

Todos os casos de hanseníase, com ênfase na forma clínica notificada e confirmados por suspeita e (ou) critérios laboratoriais, reportados ao SINAN, nos últimos dez anos (2013 a 2022), foram incluídos no estudo. Variáveis baseadas nos casos disponíveis incluem informações sociodemográficas (sexo, faixa etária, etnia, escolaridade, unidade federativa de notificação), clínicas (classe operacional diagnosticada e forma clínica notificada) e microbiológicas (baciloscopia notificada). Além disso, os estados foram analisados de acordo com os grupos epidemiológicos e operacionais descritos pelo Ministério da Saúde (MS), criados a fim de amparar estados e municípios na promoção de medidas específicas de acordo com as suas particularidades. Entre eles, o Grupo 1 compreende os municípios sem casos, que devem focar em atividades de capacitação de profissionais e na busca ativa de casos; o Grupo 2 abrange os municípios com detecção de menos de 10 casos/100.000 habitantes; e o Grupo 3 corresponde aos municípios de maior atenção devido a uma alta endemicidade, com mais de 10 casos/100.000 habitantes.

Para análise de resistência antimicrobiana de pacientes com hanseníase PB e MB, foi realizada uma revisão bibliográfica, utilizando-se artigos buscados nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, com os descritores:

resistência antimicrobiana, poliquimioterapia, rifampicina, dapsona, hanseníase, *Mycobacterium leprae* e Brasil. Foram selecionados artigos clínicos e relatos de casos completos, produzidos de 2013 a 2022, em português e inglês, sendo excluídos artigos que estivessem fora da abordagem e da temática de resistência antimicrobiana de hanseníase no Brasil.

As informações coletadas do SINAN foram inseridas no *software* Microsoft Office Excel® e posteriormente analisadas e expostas em gráficos e tabelas.

RESULTADOS

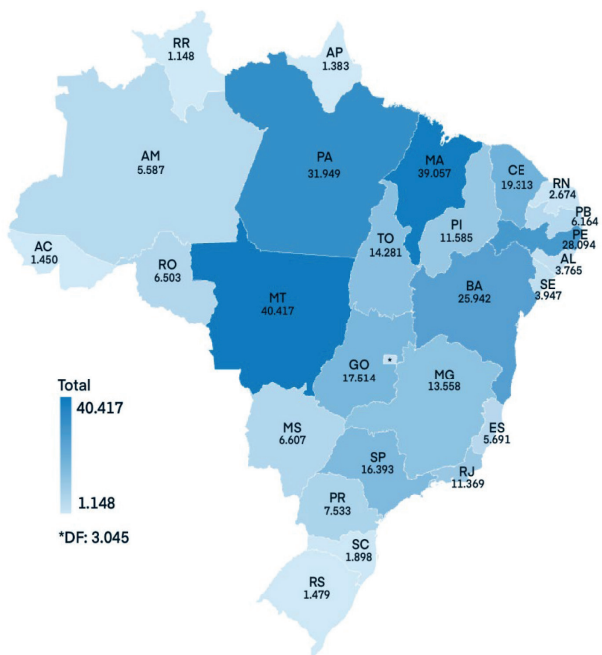
De acordo com o SINAN, no período de 2013 a 2022, o Brasil registrou 328.355 casos de hanseníase, com 43,05% (141.310/328.355) em mulheres e 56,95% (187.028/328.355) em homens. Houve uma tendência de redução no número de casos notificados ao longo dos anos, com 2014 registrando o pico e 2020, o menor número de casos (Tabela 1).

Tabela 1 – Casos notificados de hanseníase no Brasil (2013-2022), classificados por gênero. Dados obtidos do SINAN (2023).

Ano de notificação	Casos notificados			Total
	Ignorado 0,005% (17/328.355)	Masculino 56,95% (187.028/328.355)	Feminino 43,03% (141.310/328.355)	
2013	0,007% (3/38.262)	56% (21.611/38.262)	43% (16.648/38.262)	38.262
2014	0,005% (2/38.446)	56% (21.544/38.446)	43% (16.900/38.446)	38.446
2015	0,005% (2/36.055)	57% (20.613/36.055)	42% (15.440/36.055)	36.055
2016	0,009% (3/32.330)	56% (18.425/32.330)	43% (13.902/32.330)	32.330
2017	-	56% (19.855/34.925)	43% (15.070/34.925)	34.925
2018	0,01% (5/36.772)	56% (20.607/36.772)	43% (16.160/36.772)	36.772
2019	0,005% (2/36.626)	56% (20.685/36.626)	43% (15.939/36.626)	36.626
2020	-	58% (13.757/23.645)	41% (9.888/23.645)	23.645
2021	-	58% (14.580/24.858)	41% (10.278/24.858)	24.858
2022	-	58% (15.351/26.436)	41% (11.085/26.436)	26.436
Total	17	187.028	141.310	328.355

A Figura 1 ilustra a distribuição dos casos por estado e região. A região Nordeste liderou em notificações, com 42,80% (140.204/327.636) dos casos, concentrados nos nove estados, destacando-se o Maranhão como o responsável por 11,89% (39.057/328.356) do total da região, com a maioria dos casos em homens. A região Centro-Oeste contribuiu com 20,58% (67.583/328.356) das notificações, sendo Mato Grosso a UF de maior contribuição, com 12,31% (40.417/328.356) das notificações, com quase igualdade entre homens (51,79%-20.936/40.417) e mulheres (48,19%-19.480/40.417). A região Norte contribuiu com 18,98% (62.311/328.356) das notificações, com Roraima tendo a menor taxa de identificação da doença no país, com apenas 0,35% (1.148/328.356) das notificações durante o período analisado. As regiões Sudeste (14,32%-47.011/328.356) e Sul (3,32%-10.910/328.356) tiveram as menores taxas de notificação.

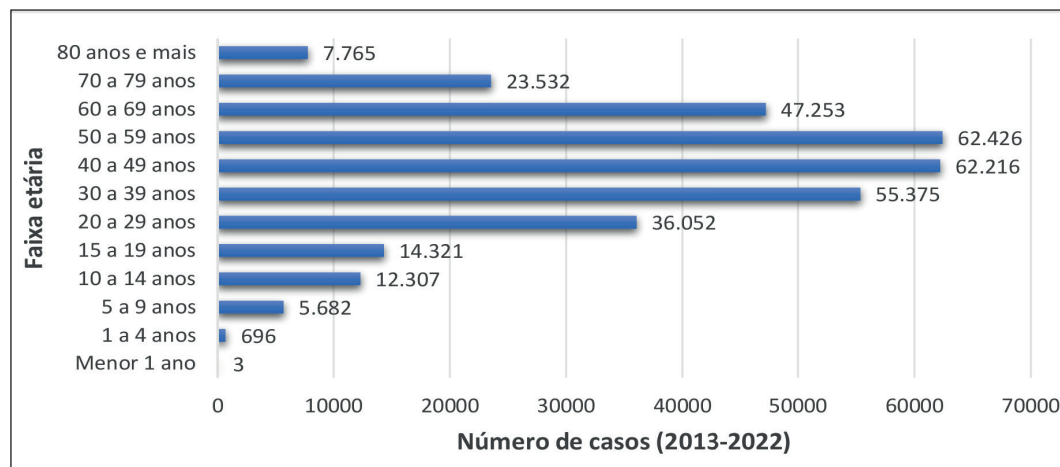
Figura 1 – Número de notificações de casos de hanseníase no Brasil entre 2013 e 2022, de acordo com as unidades federativas de notificação. Dados obtidos do SINAN (2023).



A Figura 2 mostra que a maior incidência ocorreu na faixa etária de 50 a 59 anos, representando 19% (62.426/328.348) dos casos, com uma média de idade de 55 anos. Nos estados de Rondônia, Tocantins, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Goiás e Distrito Federal,

a prevalência é maior na faixa etária de 40 a 49 anos. Já nos estados do Acre, Amazonas, Roraima, Pará, Amapá e Maranhão, os casos são mais concentrados entre pessoas des 30 a 39 anos.

Figura 2 – Número de casos de hanseníase no Brasil entre 2013 e 2022, de acordo com faixa etária. Dados obtidos do SINAN (2023).



No que diz respeito à etnia, predominam os casos em indivíduos autodeclarados pardos (58,55%, 192.261/328.356), seguidos por brancos (23,78%, 78.093/328.356) e pretos (12,58%, 41.331/328.356). As populações indígenas e amarelas foram menos afetadas, somando 1,41% das notificações, com 3,65% (12.016/328.356) dos casos não tendo a etnia identificada. Indivíduos com nível de escolaridade de 1ª a 4ª série do Ensino Fundamental (EF) incompleto representaram 19,89% (65.312/328.356) das notificações, enquanto 19,22% (63.116/328.356) não tiveram o nível de escolaridade registrado. O segundo grupo mais afetado foi o de pacientes com 5ª a 8ª série do EF incompleto, com 14,63% (48.046/328.356).

No que diz respeito aos grupos epidemiológicos operacionais, os estados do Grupo 1 (Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Santa Catarina e São Paulo) tiveram baixo número de casos, com São Paulo apresentando a maior redução na identificação da doença, sendo 2013 o ano de maior notificação e 2020 o de menor. Já os estados do Grupo 3 (Goiás, Maranhão e Piauí), que apresentam, respectivamente, as maiores taxas de endemicidade do país, registraram, em 2013, 13,36% (2.349/17.574), 12,22% (4.773/39.057) e 11,22% (1.300/11.585) dos casos, quando, em 2022, houve 6,81% (1.198/17.574), 7,92% (3.096/39.057) e 8,55% (991/11.585) das notificações nas respectivas UF, demonstrando uma diminuição de 96%, 54% e 31% respectivamente. Os estados que tiveram as maiores taxas de diminuição entre 2013 e 2022 foram Mato Grosso do Sul (Grupo 2), Roraima (Grupo 3) e Paraná (Grupo 2), que apresentaram, respectivamente, 166% (de 991 para 372 casos), 140% (de 163 para 68) e 102% (1.082 para 535) a menos de notificações.

Em relação à notificação de casos de hanseníase em municípios de extrema pobreza (MEPs), de 2013 a 2022, foram identificados 53.508 casos, representando 16,30% (53.508/328.355) do total das notificações da doença. O ano de 2018 teve a maior incidência nesses municípios, contribuindo com 11,92% (6.380/53.508) das notificações. O estado do Pará liderou as notificações em MEPs, com 15,11% (8.086/53.508), seguido por Mato Grosso (14,92%, 7.938/53.508), Bahia (14,65%, 7.839/53.508) e Ceará (12,77%, 6.834/53.508).

A Figura 3 apresenta dados de notificação de baciloscopia, especificando a quantidade por ano. Observa-se que o não preenchimento do critério é o mais notificado (28,25%-92.778/328.356), seguido da não realização do procedimento (26,88%, 88.268/328.356) e, quando realizado, o resultado negativo é prevalente (31,50%, 81.454/328.356). Já a positividade da baciloscopia foi identificada em 17,87% dos casos (65.856/328.356). Entre 2013 e 2019, a média do não preenchimento do procedimento é de 2.618 (N = 18.958) notificações, enquanto, entre 2020 e 2022, a média é de 24.493 (N = 73.820) casos, demonstrando aumento de 835,56% em relação aos anos anteriores. A Figura 4 detalha a forma clínica notificada dos pacientes nos anos estudados. Nesse âmbito, evidencia-se a prevalência de casos de hanseníase dimorfa, com 48,2% (158.238/328.356) dos pacientes notificados, seguida da forma clínica virchowiana, que contabiliza 18,02% (59.182/328.356) dos casos. Desse modo, as duas formas clínicas juntas agregam 66,21% (217.420/328.356) dos casos totais de hanseníase, tornando a classe operacional multibacilar a mais notificada.

Figura 3 – Número de notificações de casos de hanseníase (2013-2022) de acordo com baciloscopia (B). Dados obtidos do SINAN (2023)

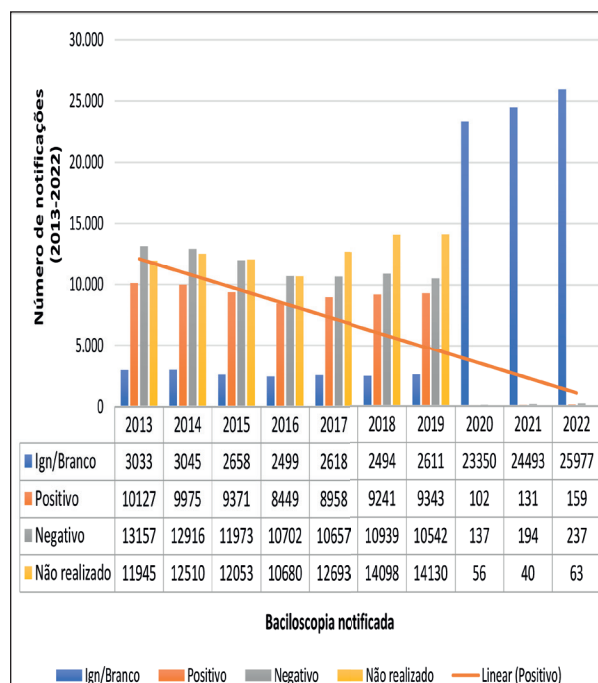
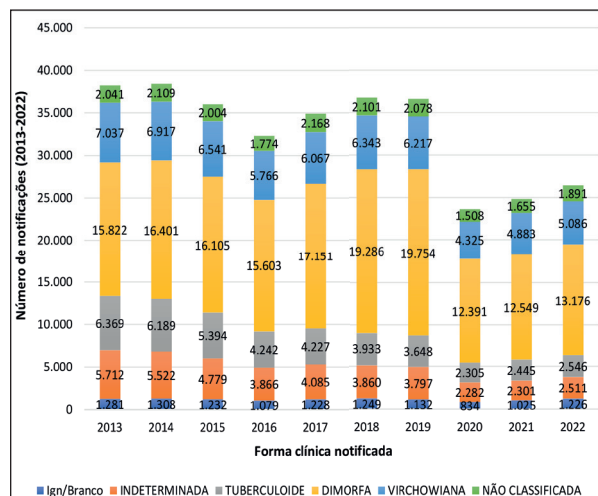


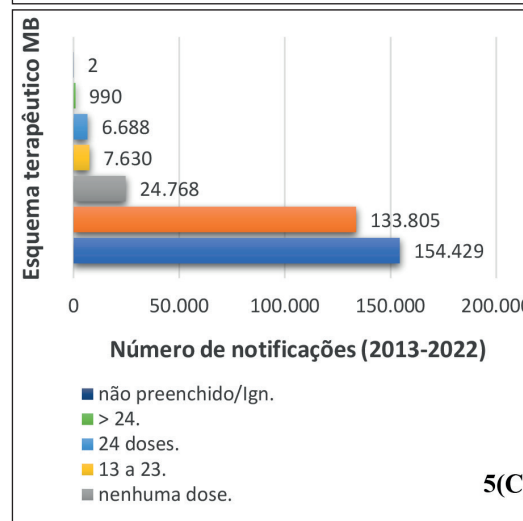
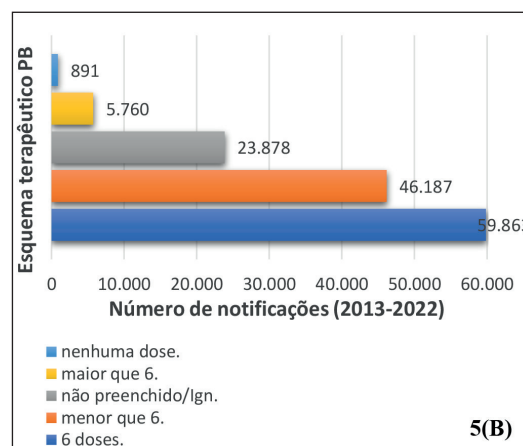
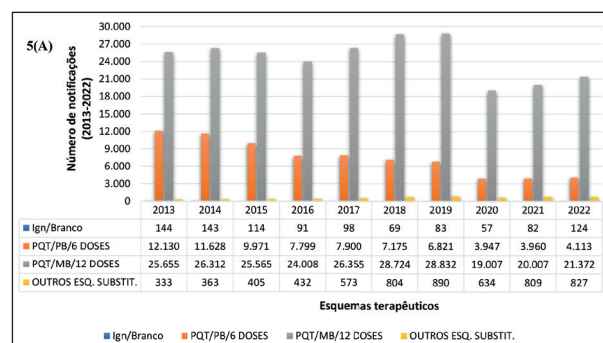
Figura 4 – Número de notificações de casos de hanseníase (2013-2022) de acordo com forma clínica notificada. Dados obtidos do SINAN (2023).



No que tange ao esquema terapêutico, observa-se, na Figura 5A, que a terapia multibacilar de 12 doses foi a mais relatada, com 74,87% (245.837/328.356) das notificações, enquanto os demais apresentaram 22,97% (75.444/328.356) das notificações para paucibacilar de 6 doses e 1,84% (6.070/328.356) para outros esquemas substitutos. Além disso, 328.356 esquemas de tratamentos multibacilar foram identificados, dos quais os de 12 doses e menores de 12 doses foram os prevalentes (Figura 5C). Já no esquema paucibacilar (N = 136.579),

foram prevalentes os tratamentos de 6 doses e menor que 6 doses, respectivamente (Figura 5B).

Figura 5 – Número de notificações de casos de hanseníase (2013-2022) de acordo com esquema terapêutico notificado A); esquema PB, B); e esquema MB, C). Dados obtidos do SINAN (2023).



No que diz respeito à resistência antimicrobiana na hanseníase, foram encontrados 357 artigos, dos quais quatro se encaixavam nos critérios do estudo. O Quadro 1 traz a descrição dos artigos selecionados.

Quadro 1 – Artigos selecionados acerca da resistência antimicrobiana à poliquimioterapia no Brasil entre 2013 e 2022.

AUTOR/ANO	TÍTULO	METODOLOGIA	RESULTADOS
MEJÍA <i>et al.</i> , 2014	Identification of Primary Drug Resistance to Rifampin in <i>Mycobacterium leprae</i> Strains from Leprosy Patients in Amazonas State, Brazil	197 amostras foram coletadas durante maio de 2009 a janeiro de 2011, sendo realizada <i>Nested</i> PCR, seguida de sequenciamento de DNA para os genes <i>rpoB</i> , <i>folP1</i> e <i>gyrA</i> para detecção de resistência a rifampicina, dapsona e ofloxacino.	76 amostras foram positivas para DNA do <i>Mycobacterium leprae</i> , das quais quatro apresentavam expressão de genes de resistência. Sendo identificados: – SNPs no gene <i>rpoB</i> no códon 410 (GAT→TAT [Asn→Tyr]): identificado em três pacientes de primeira entrada. – SNPs no gene <i>rpoB</i> no códon 437 (GCC→GAC [Ala→Asx]), códon 91 (TCG→TTC [Ser→Phe]) do gene <i>gyrA</i> e no códon 55 (CCC→CGC [Pro→Leu]) do gene <i>folP1</i> : identificado em um paciente de recidiva.
CHAGAS <i>et al.</i> , 2020	Relapse in Leprosy and Drug Resistance Assessment in a Tertiary Hospital of the State of Espírito Santo, Brazil	Estudo descritivo observacional, no qual 192 amostras foram coletadas de um hospital terciário do Espírito Santo, entre 2018 e 2020, sendo realizada amplificação dos genes <i>rpoB</i> , <i>folP1</i> e <i>gyrA</i> através de PCR apenas dos pacientes recidivos.	30 amostras de recidiva foram analisadas para os genes de resistência. 23 (76%) apresentaram biópsia histopatológica positiva e 7 não foram conclusivas. Todas as amostras por biologia molecular foram dadas como negativas para mutações tradutoras de resistências aos medicamentos da PQT.
ROSA <i>et al.</i> , 2020	Emergence and Transmission of Drug-/Multidrug-resistant <i>Mycobacterium leprae</i> in a Former Leprosy Colony in the Brazilian Amazon	Estudo sistemático da população residente do município hiperendêmico Vila do Santo Antônio do Prata, no Pará, em três períodos distintos (2009, 2013 e 2017), sendo realizada PCR para os genes <i>rpoB</i> , <i>folP1</i> e <i>gyrA</i> e técnica de Shepard em 37 amostras.	2009: 22 casos foram estudados, e 12 apresentavam resistência (54%): – <i>rpoB</i> e <i>folP1</i> : oito (36,3%) eram multirresistentes à dapsona e rifampicina, sendo seis casos de recidiva e dois casos novos. – <i>rpoB</i> : um caso novo (4,5%). – <i>folP1</i> : três casos (13,6%), sendo dois de recidivas e um caso novo. 2013: 15 casos foram analisados, sendo cinco deles pacientes previamente recebidos em 2009: – <i>rpoB</i> e <i>folP1</i> : três casos (20%), sendo dois casos novos e um de recidiva. 2017: 27 dos 37 pacientes foram contactados para última avaliação após a conclusão da terapia medicamentosa simples (23/27) e substitutiva com ofloxacino e minociclina (4/27): – Pacientes de terapia substitutiva: três apresentaram multirresistência (75%). – Pacientes de terapia simples: * <i>rpoB</i> e <i>folP1</i> : 9 casos (39%). * <i>folP1</i> : dois casos (8,6%). * <i>rpoB</i> : um caso (4,3%). Ao final do estudo, das 37 amostras analisadas, 16 apresentavam resistência (43,24%): a multirresistência à rifampicina e dapsona foi observada em 8 recidivas e 4 novos casos. A resistência à rifampicina foi detectada em 1 novo caso. A resistência à dapsona esteve presente em 2 recidivas e 1 caso novo.
ANDRADE <i>et al.</i> , 2022	Antimicrobial Resistance among Leprosy Patients in Brazil: Real-World Data Based on the National Surveillance Plan	1.183 amostras de 26 estados brasileiros foram coletadas entre 2018 e 2020, sendo realizada amplificação dos genes <i>rpoB</i> , <i>folP1</i> e <i>gyrA</i> através de PCR.	1.085 foram positivas para o DNA da bactéria, sendo 16 positivas (1,4%) para mutações nos genes de resistência: – <i>folP1</i> : identificado em 12 casos (1,2%), sendo cinco reacionais (0,4%), seis de falha terapêutica (0,5%) e um caso novo. – <i>folP1</i> e <i>rpoB</i> : identificados em dois casos (0,2%), um reacional (0,1%) e um de falha terapêutica (0,5%). – <i>rpoB</i> : identificado em um caso (0,1%) reacional. – <i>gyrA</i> : identificado em um caso (0,1%) reacional.

DISCUSSÃO

Considerando que a hanseníase é uma doença endêmica no Brasil e que seu histórico, no país, é de altos números de incidência, o MS trabalha por meio de estratégias para controlar a transmissão da doença de acordo com a demanda de cada estado, com base

em estratégias mundiais da OMS. Diante disso, o Brasil apresenta diferentes metodologias, que propõem a abordagem especializada frente aos distintos padrões de endemicidade dos estados, a fim de obter um melhor resultado no controle e na identificação da hanseníase¹⁶.

No presente estudo, foi verificado que a doença

vem apresentando uma diminuição no número de casos notificados no Brasil nos últimos anos, havendo uma prevalência discreta de casos em homens (56,95%), o que também é evidenciado por outros estudos¹⁹. Tal redução na detecção de novos casos é um grande avanço e demonstra que a intensificação das ações de controle à hanseníase – como o Programa Nacional de Controle da Hanseníase, a ampliação do tratamento e a capacitação de profissionais da saúde, estimulando a descentralização de combate à doença para a Atenção Primária à Saúde –, foi efetiva^{20,21}. Entretanto, é importante destacar que a pandemia de Covid-19 teve um grande impacto na estrutura de saúde, levando a uma instabilidade no controle e manejo de determinados agravos, dificultando a detecção de novos casos e o acompanhamento dos já identificados, o que levou ao subdiagnóstico e à subnotificação de casos de hanseníase entre 2020 e 2021^{21,22}.

No que diz respeito ao gênero, a população masculina foi a mais afetada durante os anos estudados. Corrêa e colaboradores (2012)²³ relataram um índice similar de 51% (44/100) de prevalência de casos masculinos em seu estudo no Maranhão, assim como Oliveira, Barbosa e Carrijo (2022)²⁴, que apresentaram, em seu estudo, realizado no Mato Grosso, 62% (31/50) da população afetada como masculina²⁴. A relação entre o gênero e a doença é correlacionada com a falta de procura das unidades de saúde pelos homens, além da irregularidade ou do abandono do tratamento e do maior tempo de contatos sociais extradomiciliares, tornando-os mais expostos à contaminação. Além disso, as mulheres costumam ser mais atenciosas às mudanças de imagem e procuram mais constantemente o serviço de saúde²³⁻²⁵.

Não obstante, o presente estudo identificou que a população autodeclarada parda é a mais afetada, seguida da população branca e preta. Em estudos passados, observava-se a prevalência de pardos, negros e brancos, respectivamente, o que demonstra uma mudança no padrão étnico. Porém, devem ser levadas em conta a grande miscigenação da população brasileira e a predominância da população parda, principalmente nos estados de alta endemidade, nos quais as regiões Nordeste e Centro-Oeste se destacam, além das dificuldades e determinantes sociais que as deixam mais vulneráveis a doenças infecciosas^{23,26}.

A aparição da doença, em um panorama nacional, se revelou mais prevalente na faixa etária de 50 a 59 anos, enquanto, em determinados estados do Norte, houve a prevalência de 30 a 39 anos, e, em outros do Nordeste, houve um maior número de indivíduos de 40 a 49 anos. Na mesma linha, o estudo de Corrêa *et al.* (2012)²³ identificou que a população de 50 a 64 anos era mais afetada, o que demonstra que a identificação da doença vem ocorrendo mais precocemente do que em relação aos anos anteriores do presente estudo²³. A relação entre idade e a hanseníase é destacada, na literatura, devido ao longo período de incubação da doença, que pode levar até 11 anos para a sua identificação, além de se manifestar na

população economicamente ativa, afetando sua vida econômica e social²⁴.

Outra variável analisada foi o grau de escolaridade dos afetados, sendo prevalentes aqueles com 1ª a 4ª série do Ensino Fundamental (EF) incompleto e 5ª a 8ª série do EF incompleto, demonstrando que o grau de instrução tem uma influência direta nos números da doença. Em uma pesquisa realizada por Oliveira, Barbosa e Carrijo (2022)²⁴, as populações de EF incompleto e analfabeta também foram as mais afetadas²⁴. A taxa de escolaridade é um fator imprescindível para o reconhecimento dos sinais clínicos e para a prevenção da doença, além de a falta de conhecimento e a estereotipagem da doença serem fatores que contribuem para a baixa procura dos sistemas de saúde e a não identificação da doença em seus estágios iniciais. Atrelado a isso, o baixo poder aquisitivo possui um papel importante na educação e, então, no adocimento. Dessa forma, a doença continua afetando primariamente a parcela vulnerável da sociedade, e a disparidade social, econômica e regional impacta diretamente na capacidade de prevenção e transmissão da doença^{23,27}.

A respeito da distribuição regional da doença, as regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte são as mais afetadas. Além disso, as notificações em MEPs também se concentraram nessas três regiões, com 16,3% das notificações totais, das quais a região Nordeste apresentou maior número de UFs nas notificações em MEPs. Estudos anteriores demonstraram o mesmo padrão, havendo a persistência da doença em tais regiões, como no Mato Grosso, onde a identificação da doença é a maior do país. A disparidade histórica existente entre as regiões mais afetadas e as regiões Sul e Sudeste é o principal fator da dificuldade no avanço das atuais medidas contra a hanseníase. Em um país de dimensão continental como o Brasil, as disparidades econômicas, geográficas, sociais e de saúde são evidentes e favoráveis às regiões Sul e Sudeste, onde há uma maior mobilização socioeconômica, porém sem alta endemidade, tornando-as favoráveis a baixos índices da doença. Enquanto isso, os estados mais endêmicos sofrem com a carência de recursos e assistência à saúde, persistindo a negligência aos mais necessitados^{21,28}.

Na estratificação epidemiológica de risco, o Grupo 3, identificado como o de maior endemidade, obteve uma boa taxa de diminuição da doença. Goiás e Maranhão, dois dos estados do grupo, tiveram 96% e 54% a menos de casos durante o período estudado, sendo umas das melhores taxas do Grupo 3. Esse padrão decrescente de casos já foi identificado em estudos temporais anteriores, demonstrando que as ações realizadas nos estados endêmicos estão de acordo com as necessidades epidemiológicas^{19,29}. Outros estados que chamaram a atenção foram Mato Grosso do Sul (Grupo 2) e Roraima (Grupo 3), com as melhores taxas de diminuição nos anos estudados. Esse decaimento vem sendo observado desde 1994, quando o estudo de Longo e Cunha (2006)³⁰, realizado no MS,

identificou uma grande diminuição nos casos até 2005³⁰.

O perfil clínico e laboratorial dos pacientes hansenícos foi marcado pela prevalência de baciloscopia negativa, sendo casos multibacilares, nas formas dimorfa e virchowiana, os mais notificados. No que diz respeito à baciloscopia, tal campo não recebeu preenchimento ou não foi realizado mais constantemente do que os demais. A sua não realização é comum, devido ao diagnóstico clínico, porém também decorre da falta de instrumentos para sua realização nas unidades básicas de saúde, como é retratado no estudo de Leite *et al.* (2019)³¹. É importante destacar que o não preenchimento do campo, já anteriormente predominante, aumentou 835,56% nos anos de 2020 a 2022, o que demonstra o impacto da pandemia de Covid-19 na realização do procedimento e da não completude dos dados da plataforma, algo que foi demonstrado também nos estudos de Mendes, Oliveira e Schindler (2023)³² e Reis *et al.* (2022)²². A prevalência das formas multibacilares não é inédita, uma vez que, desde 2006, já era relatado esse padrão. Isso reflete um diagnóstico tardio da doença, favorecendo a cadeia epidemiológica e a transmissão^{23,26}. Nessa perspectiva, o esquema terapêutico multibacilar foi o mais prevalente, demonstrando que existe uma prevalência real desse estágio e seu tratamento está sendo realizado.

Um ponto que chama a atenção é a não completude dos dados da plataforma, sendo as categorias etnia, escolaridade e baciloscopia contempladas com índices significativos de não preenchimento. Da mesma forma, um estudo em João Pessoa identificou um grau de completude regular para escolaridade e etnia, enquanto a baciloscopia apresentou grau muito ruim como avaliação dos dados³². Apesar de as variáveis não serem de preenchimento obrigatório, elas são auxiliares para o estudo epidemiológico da população afetada e para o delineamento de estratégias públicas³².

Em relação à resistência antimicrobiana, foram encontrados quatro trabalhos durante o período analisado. Os estudos demonstraram uma baixa frequência, sendo o município hiperendêmico de Vila do Santo Antônio do Prata o de maior incidência, devido à história de colônia hanseníca do local. Entre todos os estudos, foi possível identificar 16 casos de multirresistência à rifampicina e dapsona, 15 à dapsona, cinco à rifampicina e um caso de multirresistência à rifampicina, dapsona e ofloxacino, sendo a resistência à rifampicina e dapsona a mais prevalente na maioria dos estudos^{14,33-35}. Entre os estudos relatados, foi constatada uma grande parcela de pacientes de recidiva com resistência, o que demonstra a importância de um tratamento contínuo e no tempo correto. Além disso, o número de pacientes suspeitos de falha terapêutica, identificados principalmente por Andrade *et al.* (2022)³³, demonstra uma possível resistência primária à dapsona, podendo ser realizada a troca pela minociclina, o que também foi identificado em um estudo na Colômbia^{33,36}. O estudo de Chauffour e colaboradores (2018)³⁷ também mostrou a prevalência da resistência à dapsona na Fran-

ça, assim como a pesquisa de Williams *et al.* (2013)³⁸ nos Estados Unidos, porém em uma amostragem menor do que a utilizada pelos pesquisadores franceses.

Em contrapartida, no estudo de Mejía *et al.* (2014)³⁴ e Rosa *et al.* (2020)³⁵, a resistência primária à rifampicina foi mais identificada do que à dapsona. Em ambos os casos, é possível concluir que isso decorre da transmissão de cepas já resistentes e a persistência desse genótipo na cadeia de transmissão, uma vez que o *M. leprae* possui um genoma muito estável, podendo haver uma relação genética inerente às cepas transmitidas, que pode ser influenciada por diferentes fatores, como o uso inadequado de antibióticos^{33,37}. A resistência à rifampicina é um fator alarmante para a preservação da poliquimioterapia, uma vez que é retratado, na literatura, seu papel primordial na eficácia do tratamento³⁷. Em contrapartida, um estudo realizado na China demonstrou a prevalência da resistência primária tanto ao ofloxacino isolado quanto à multirresistência à rifampicina e ao ofloxacino, sendo a mutação no gene *gyrA* a mais identificada, um padrão muito diferente do relatado no Brasil, o que pode ser decorrente da cultura medicamentosa do Brasil e das diferentes cepas circulantes nos países³⁹.

A multirresistência à rifampicina e à dapsona foi a mais relatada nacionalmente, porém baixos índices de resistência às três drogas também foram identificados. A mutação concomitante dos genes *rpoB* e *folP1* também foi identificada em estudos na China e na Colômbia, porém sendo as de menor incidência^{36,39}.

É evidente a falta de estudos brasileiros que investiguem a resistência antimicrobiana na hanseníase de forma prospectiva e com ampla amostragem. Entre os quatro estudos analisados, três apresentavam baixo número de amostras, tornando a pesquisa concentrada em uma localidade específica com um pequeno número de casos. Entretanto, pela identificação ser realizada primariamente através de testes moleculares, a sua efetividade no sistema público de saúde é improvável, sendo necessário um maior investimento financeiro, logístico e clínico, a fim de tornar a detecção de resistências mais precoce.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o Brasil ainda sofre com a alta endemicidade da hanseníase nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, apesar da tendência decrescente de casos nacionais entre 2013 e 2022. A prevalência de casos ainda recai sobre a população em vulnerabilidade econômica e social, sendo necessária uma maior atenção do governo no estudo dos contextos social, econômico e de saúde que podem estar relacionados à doença. Além disso, é necessário que as ações de vigilância, diagnóstico e eliminação da hanseníase ocorram regionalmente, a fim de serem trabalhadas as dificuldades de cada UF. Dessa forma, o atual estudo é de suma importância para o delineamento do comportamento espaçotemporal da transmissão da

doença e suas implicações na população, evidenciando a otimização do monitoramento da hanseníase no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):1–14. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.080.
2. Sugawara-Mikami M, Tanigawa K, Kawashima A, Kiriya M, Nakamura Y, Fujiwara Y, et al. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium leprae*. *Virulence*. 2022;13(1):1985–2011. doi: 10.1080/21505594.2022.2141987.
3. Singh I, Sengupta Utpal. Drug Resistance in *Mycobacterium Leprae* in the Context of Zero Leprosy. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(6):791–5. doi: 10.4103/idoj.idoj_599_21.
4. Vedithi SC, Malhotra S, Das M, Daniel S, Kishore N, George A, et al. Structural Implications of Mutations Conferring Rifampin Resistance in *Mycobacterium leprae*. *Sci Rep*. 2018;8(1):5016. doi: 10.1038/s41598-018-23423-1.
5. Ploemacher T, Faber WR, Menke H, Rutten V, Pieters T. Reservoirs and transmission routes of leprosy: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(4):1–27. doi: 10.1371/journal.pntd.0008276.
6. Suzuki K, Udono T, Fujisawa M, Tanigawa K, Idani G, Ishii N. Infection during Infancy and Long Incubation Period of Leprosy Suggested in a Case of a Chimpanzee Used for Medical Research. *J Clin Microbiol*. 2010;48(9):3432–4. doi: 10.1128/JCM.00017-10.
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2023 Mar 18]. Disponível em: https://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/diretrizes_para_eliminacao_hanseniasse_-_manual_-_3fev16_isbn_nucom_final_2.pdf.
8. Organização Mundial da Saúde. Escritório Regional para o Sudeste Asiático. Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase [Internet]. Nova Deli: Organização Mundial da Saúde; 2017 [citado 2023 Mar 18]. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/274127/9789290227076-por.pdf?sequence=47&isAllowed=y>.
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado 2023 Mar 18]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_hanseniasse.pdf.
10. Duo Filho VB, Belotti NCU, Paschoal VDA, Nardi SMT, Pedro HDSP. *Mycobacterium leprae*: aspectos da resistência aos fármacos na poliquimioterapia. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*. 2021;25(1):79–85. doi: 10.25110/arqsaude.v25i1.2021.7911
11. Organização Mundial da Saúde. Escritório Regional para o Sudeste Asiático. Um guia para a vigilância de resistência antimicrobiana na hanseníase [Internet]. Nova Deli: Organização Mundial da Saúde; 2017 [citado 2023 Mar 18]. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259357/9789290226444-por.pdf?sequence=24&isAllowed=y>.
12. Wu Z, Wang C, Wang Z, Shi Y, Jiang H, Wang H. Risk factors for dapsone resistance in leprosy patients: a systematic meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;30:459–467. doi: 10.1016/j.jgar.2022.05.015.
13. Aubry A, Sammarco Rosa P, Chaufour A, Fletcher ML, Cambau E, Avanzi C. Drug resistance in leprosy: An update following 70 years of chemotherapy. *Infect Dis Now*. 2022;52(5):243–51. doi: 10.1016/j.idnow.2022.04.001.
14. Chagas DF, Diniz LM, Lucas EA, Moraes MO de. Relapse in leprosy and drug resistance assessment in a tertiary hospital of the state of Espírito Santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e03752020. doi: 10.1590/0037-8682-0375-2020
15. Chaufour A, Morel F, Reibel F, Petrella S, Mayer C, Cambau E, et al. A systematic review of *Mycobacterium leprae* DNA gyrase mutations and their impact on fluoroquinolone resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(11):1601–12. doi: 10.1016/j.cmi.2021.07.007.
16. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado 2023 Mar 18]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_nacional_enfrentamento_hanseniasse_2019.pdf.
17. Penna GO, Pontes MAA, Nobre ML, Pinto LF. Pesquisa Nacional de Saúde revela alto percentual de sinais e sintomas de hanseníase no Brasil. *Cien Saude Colet*. 2022;27(6):2255–8. doi: 10.1590/1413-81232022276.18322021.
18. Li X, Li G, Yang J, Jin G, Shao Y, Li Y, et al. Drug Resistance (Dapsone, Rifampicin, Ofloxacin) and Resistance-Related Gene Mutation Features in Leprosy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12443. doi: 10.3390/ijms232012443.
19. Anchieta JJS, Costa LMM, Campos LC, Vieira MR, Mota OS, Neto OLM, et al. Trend analysis of leprosy indicators in a hyperendemic Brazilian state, 2001–2015. *Rev Saude Publica*. 2019;53:61. doi: 10.11606/S1518-8787.2019053000752.
20. Basso MEM, Andrade RF, Silva RLF. Trend of epidemiological indicators of leprosy in an endemic state of the Amazon region. *Rev Gaucha Enferm*. 2021;42:e20190520. doi: 10.1590/1983-1447.2021.20190520.
21. Lima LV, Pavinati G, Silva IGP, Moura DRO, Gil NLM, Magnabosco GT. Tendência temporal, distribuição e autocorrelação espacial da hanseníase no Brasil: estudo ecológico, 2011 a 2021. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2022;25:e220040. doi: 10.1590/1980-549720220040.2
22. Reis ACNF, Oliveira JPM, Santos Gomes H, Cavalcante NV. Impacto da pandemia de COVID-19 no cuidado continuado da hanseníase: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 29 de outubro de 2022;11(14):e339111436490. doi: 10.33448/rsd-v11i14.36490
23. Corrêa RGCF, Aquino DMC, Caldas AJM, Amaral DKCR, França FS, Mesquita ERBPL. Epidemiological, clinical, and operational aspects of leprosy patients assisted at a referral service in the state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(1):89–94. doi: 10.1590/s0037-86822012000100017.
24. Oliveira GSP, Barbosa AC, Carrijo MVN. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes diagnosticados com hanseníase. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*. 2022;26(3):569–79. doi: 10.25110/arqsaude.v26i3.8765.
25. Oliveira MHP, Romanelli G. Os efeitos da hanseníase em homens e mulheres: um estudo de gênero. *Cad Saude Publica*. 1998;14(1):51–60. doi: 10.1590/s0102-311x1998000100013.
26. Pescarini JM, Teixeira CSS, Silva NB, Sanchez MN, Natividade MS, Rodrigues LC, et al. Epidemiological characteristics and temporal trends of new leprosy cases in Brazil: 2006 to 2017. *Cad Saude Publica*.

2021;37(7):e00130020. doi: 10.1590/0102-311X00130020.

27. Souza CDF, Medronho RA, Magalhães MAFM, Luna CF. Modelagem espacial da hanseníase no estado da Bahia, Brasil, (2001-2015) e determinantes sociais da saúde. *Cien Saude Colet*. 2020;25(8):2915–26. doi: 10.1590/1413-81232020258.21522018.

28. Soares GMMM, Souza EA, Ferreira AF, García GSM, Oliveira MLWDR, Melo Pinheiro AB, et al. Fatores sociodemográficos e clínicos de casos de hanseníase associados ao desempenho da avaliação de seus contatos no Ceará, 2008-2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2021;30(3):e2020585. doi: 10.1590/S1679-49742021000300024.

29. Lima MHGM, Nascimento JP, Souza ML, Paraizo VA, Nunes PS, Guimarães RA. Magnitude e tendência temporal dos indicadores da hanseníase em Goiás: um estudo ecológico do período 2001-2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020;29(5):e2019575. doi: 10.1590/S1679-49742020000500012.

30. Longo JDM, Cunha RV. Perfil clínico-epidemiológico dos casos de hanseníase atendidos no hospital universitário em campo Grande, Mato Grosso do Sul, de janeiro de 1994 a julho de 2005. *Hansenologia Internationalis: hanseníase e outras doenças infecciosas*. 2006;31(1):9–14. doi: 10.47878/hi.2006.v31.35210.

31. Leite TRC, Lopes MSV, Maia ER, Cavalcante EGR. Avaliação da estrutura da atenção primária à saúde na atenção à hanseníase. *Enfermagem em Foco*. 2020;10(4):73–8. doi: 10.21675/2357-707X.2019.v10.n4.2216.

32. Mendes MS, Oliveira ALS, Schindler HC. Evaluation of completeness, consistency and non-duplication of leprosy notification data on the Notifiable Health Conditions Information System, João Pessoa, Paraíba, Brazil: a descriptive study, 2001-2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2023;32(2):e2022734. doi: 10.1590/S2237-96222023000200008.

33. Andrade ESN, Brandão JG, Silva JS, Coriolano CRF, Rosa PS, Moraes MO, et al. Antimicrobial Resistance among Leprosy Patients in Brazil: Real-World Data Based on the National Surveillance Plan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(5):e0217021. doi: 10.1128/aac.02170-21.

34. Mejía MCC, Santos MP, Silva GAV, Passos IM, Naveca FG, Cunha MGS, et al. Identification of Primary Drug Resistance to Rifampin in *Mycobacterium leprae* Strains from Leprosy Patients in Amazonas State, Brazil. *J Clin Microbiol*. 2014;52(12):4359–60. doi: 10.1128/JCM.01688-14.

35. Rosa PS, D’Espindula HRS, Melo ACL, Fontes ANB, Finardi AJ, Belone AFF, et al. Emergence and Transmission of Drug-/Multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* in a Former Leprosy Colony in the Brazilian Amazon. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(10):2054–61. doi: 10.1093/cid/ciz570.

36. Beltrán-Alzate C, López Díaz F, Romero-Montoya M, Sakamuri R, Li W, Kimura M, et al. Leprosy Drug Resistance Surveillance in Colombia: The Experience of a Sentinel Country. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(10):e0005041. doi: 10.1371/journal.pntd.0005041.

37. Chauffour A, Lecorche E, Reibel F, Mougari F, Raskine L, Aubry A, et al. Prospective study on antimicrobial resistance in leprosy cases diagnosed in France from 2001 to 2015. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(11):1213.e5-1213.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.004.

38. Williams DL, Lewis C, Sandoval FG, Robbins N, Keas S, Gillis TP, et al. Drug Resistance in Patients With Leprosy in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(1):72–3. doi: 10.1093/cid/cit628.

39. Liu D, Zhang Q, Sun Y, Wang C, Zhang Y, Fu X, et al. Drug resistance in *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy in China. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(8):908–11. doi: 10.1111/ced.12665.

Sub: 23/01/2024

Aceite: 10/02/2025