

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS DE DOIS ESQUEMAS DE
TRATAMENTO DA HANSENIASE EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA
NACIONAL DO BRASIL**

ISADORA COSTA CELESTINO

MESTRADO PROFISSIONAL

2023

ISADORA COSTA CELESTINO

**REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS DE DOIS ESQUEMAS DE
TRATAMENTO DA HANSENIASE EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA
NACIONAL DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart

UBERLÂNDIA – MG

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

C392r
2023 Celestino, Isadora Costa, 1997-
Reações adversas aos medicamentos de dois esquemas de tratamento da hanseníase em um Centro de Referência Nacional do Brasil [recurso eletrônico] / Isadora Costa Celestino. - 2023.

Orientadora: Isabela Maria Bernardes Goulart.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.7084>
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. Goulart, Isabela Maria Bernardes, 1959-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Glória Aparecida
Bibliotecária Documentalista - CRB-6/2047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcs.famed.ufu.br - ppcs@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional Nº 01/PPCSA				
Data:	31.05.2023	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	17:00h
Matrícula do Discente:	12112PSC007				
Nome do Discente:	Isadora Costa Celestino				
Título do Trabalho:	Reações adversas aos medicamentos de dois esquemas de tratamento da hanseníase (PQT e ROM) em um Centro de Referência Nacional				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	Reabilitação da Saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Caracterização Imunológica e Molecular de Pacientes com Hanseníase e seus Comunicantes para Identificação de Grupos de Risco				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Microsoft Teams, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Dayani Galato (UNB), Gesmar Rodrigues Silva Segundo (UFU) e Isabela Maria Bernardes Goulart (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Dayani Galato, Usuário Externo**, em 31/05/2023, às 16:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/05/2023, às 16:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Maria Bernardes Goulart, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/05/2023, às 16:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4533790** e o código CRC **94A57209**.

Referência: Processo nº 23117.037620/2023-97

SEI nº 4533790

FOLHA DE APROVAÇÃO

Isadora Costa Celestino

Reações adversas aos medicamentos de dois esquemas de tratamento da Hanseníase em um Centro de Referência Nacional do Brasil

Presidente da banca: Profa. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca examinadora

Titular: Profa. Dra. Dayani Galato

Filiação: Universidade de Brasília

Titular: Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo

Filiação: Universidade Federal de Uberlândia

Uberlândia - MG

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a minha família, que sempre se esforçou para me dar a melhor educação possível, além disso, pelo apoio, amor, carinho e dedicação. Dessa forma, eu agradeço especialmente a minha mãe, Sônia, meu pai, Klecius, minha tia, Cleudsonia, e minha avó, Ivone. Além dos meus irmãos, primos, tios e avô que sempre acreditaram no meu potencial.

Quero agradecer também a todos meus amigos e namorado, Victor, pelo apoio. Que mesmo dentro de muitas dificuldades, me aconselharam e estiveram comigo.

E por último, mas não menos importante, quero agradecer ao Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária (CREDESH/UFU) por me abrir as portas, permitir realizar esse trabalho incrível e me acolher de forma inimaginável. Sendo assim, esse agradecimento é especialmente para a minha orientadora, profa. Dra. Isabela, que faz tudo ao seu alcance para levar uma melhor qualidade de vida aos pacientes de Hanseníase. Além disso, a Geisa, a Daniela, ao Willian, Dr. Douglas, Dr. Diogo, Dra. Maria Aparecida, Dr. Adeilson e a todos os pacientes acometidos pela Hanseníase.

“Existe uma versão sua no futuro que está orgulhosa por você estar enfrentando suas dificuldades sem desistir.” (Autor desconhecido)

RESUMO

Introdução: O tratamento padrão preconizado para a hanseníase é a poliquimioterapia (PQT/OMS), constituído por Rifampicina+Dapsona+Clofazimina. Outros medicamentos são recomendados em casos de resistências, reações adversas e intolerâncias, entre eles o esquema ROM, Rifampicina+Ofloxacino+Minociclina. Sendo assim, a farmacovigilância é uma importante ferramenta para entender essas reações adversas medicamentosas (RAMs), subsidiando o manejo da farmacoterapia e a segurança no uso dos medicamentos. **Objetivos:** Avaliar as RAMs comparando dois esquemas terapêuticos, PQT padrão e ROM, utilizados no tratamento dos pacientes com hanseníase, analisando os fatores prognósticos quanto ao risco e segurança. **Material e métodos:** Um estudo de coorte retrospectivo avaliou prontuários de 433 pacientes diagnosticados com hanseníase no período de 2010 a 2021 em um Centro de Referência Nacional do Brasil, e que fizeram regime de 24 meses ou mais de tratamento com esquemas PQT e ROM. As avaliações das reações adversas foram analisadas por dois pesquisadores experientes, que incluíram variáveis clínicas e laboratoriais correlacionando com a temporalidade, gravidade e os critérios de causalidade de Naranjo e da OMS. Foram realizados teste de D'Agostino-Pearson, teste binominal, teste de Friedman, curvas de Kaplan Meier e regressão de Cox tempo dependente com risco proporcional (*hazard ratio*) para análise multivariada de fatores prognósticos. **Resultados:** Do total de pacientes, 23,8% (103/433) tiveram 134 RAMs ao longo do tratamento, com uma média de 1,3 reação/paciente. A mediana de tempo para apresentação da RAM na PQT foi de 79 dias, enquanto para o esquema ROM de 179 dias. Na primeira reação a Dapsona foi o medicamento mais envolvido nos casos; os sistemas mais afetados foram hematopoiéticos (36,8%; 38/103), gastrointestinal (21,3%; 22/103) e dermatológico (17,4%; 18/103); 42,7% (44/103) foram leves, 26,2% (27/103) moderadas e 31,1% graves (32/103), sendo uma com desfecho letal. Em pacientes que apresentaram duas ou mais RAMs, a Rifampicina foi o principal medicamento causador; os sistemas afetados foram dermatológicos (43,3%; 10/23), gastrointestinal (30,4%; 7/23) e hematopoiético (13%; 3/23) e a maioria foram classificadas como moderadas (43,4%; 10/23) e leves (43,4%; 10/23). No algoritmo de Naranjo e causalidade da OMS, a maioria das RAMs, tanto na primeira quanto nas subsequentes, foram classificadas como causas prováveis e possíveis. Os resultados apontaram que o uso da Clofazimina aumentou o risco de causar RAMs quando associada a qualquer outro medicamento: 7% quando utilizado junto a Dapsona (HR:1,07; p=0,866); 31% concomitante ao uso da Rifampicina (HR:1,31; p=0,602) e 35% junto ao Ofloxacino (HR: 1,35; p=0,653). Por outro lado, a Minociclina reduziu o risco de RAMs em 44% dos pacientes (HR de 0,56; p=0,527) em comparação a Clofazimina, apesar de não alcançar significância estatística. O uso do PQT conferiu 2,51 vezes maior risco de desenvolver RAMs. Todos os casos de RAM foram notificados no VigiMed. **Conclusão:** A PQT causou mais RAMs quando comparada ao esquema ROM, sendo essas mais graves e assim, conferiu menor segurança para os pacientes em tratamento com esse esquema. A Dapsona foi o medicamento que mais causou RAM, seguida pela Rifampicina. À associação com a Clofazimina foi imputada um risco adicional de RAMs, necessitando mais estudos com maior casuística para comprovar essa hipótese. Pela alta magnitude das RAMs as equipes de saúde necessitam acompanhar clinicamente e laboratorialmente os pacientes em tratamento de hanseníase com atenção à farmacovigilância, para diagnóstico e manejo oportuno.

Palavras-chave: hanseníase, efeitos colaterais relacionados a medicamentos e reações adversas, rifampicina, dapsona, clofazimina, ofloxacino, minociclina, estudo de coorte.

ABSTRACT

Introduction: The recommended standard treatment for leprosy is multidrug therapy (MDT/WHO), consisting of Rifampicin + Dapsone + Clofazimine. Other medications are recommended in cases of resistance, adverse reactions, and intolerances, including the ROM regimen, Rifampicin + Ofloxacin + Minocycline. Therefore, pharmacovigilance is an important tool for understanding these adverse drug reactions (ADRs), supporting pharmacotherapy management and medication safety. **Objectives:** To evaluate ADRs by comparing two therapeutic regimens, standard MDT and ROM, used in the treatment of patients with leprosy, analyzing prognostic factors regarding risk and safety. **Materials and methods:** A retrospective cohort study that assessed medical records of 433 patients diagnosed with leprosy from 2010 to 2021 at a National Reference Center in Brazil, who underwent 24 months or more of treatment with MDT and ROM regimens. ADR assessments were analyzed by two experienced researchers, who included clinical and laboratory variables, correlating them with temporality, severity, and the causality criteria of Naranjo and WHO. D'Agostino-Pearson test, binomial test, Friedman test, Kaplan-Meier curves, and Cox time-dependent proportional hazard ratio regression were performed for multivariate analysis of prognostic factors. **Results:** Out of the total number of patients, 23.8% (103/433) experienced 134 ADRs during treatment, with an average of 1.3 reactions per patient. The median time for ADR onset was 79 days for MDT and 179 days for the ROM regimen. In the first reaction, Dapsone was the most frequently involved medication; the most affected systems were hematopoietic (36.8%; 38/103), gastrointestinal (21.3%; 22/103), and dermatological (17.4%; 18/103); 42.7% (44/103) were classified as mild, 26.2% (27/103) as moderate, and 31.1% as severe (32/103), with one resulting in death. In patients who experienced two or more ADRs, Rifampicin was the main causative drug; the affected systems were dermatological (43.3%; 10/23), gastrointestinal (30.4%; 7/23), and hematopoietic (13%; 3/23), with the majority classified as moderate (43.4%; 10/23) and mild (43.4%; 10/23). According to the Naranjo algorithm and WHO causality, most ADRs, both in the first and subsequent cases, were classified as probable and possible causes. The results indicated that the use of Clofazimine increased the risk of ADRs when combined with any other medication: 7% when used with Dapsone (HR: 1.07; $p=0.866$); 31% when used concurrently with Rifampicin (HR: 1.31; $p=0.602$); and 35% when used with Ofloxacin (HR: 1.35; $p=0.653$). On the other hand, Minocycline reduced the risk of ADRs by 44% (HR: 0.56; $p=0.527$) compared to Clofazimine, although statistical significance was not reached. The use of MDT conferred a 2.51 times higher risk of developing ADRs. All ADR cases were reported in Vigimed. **Conclusion:** MDT caused more ADRs compared to the ROM regimen, and these reactions were more severe, thereby providing less safety for patients undergoing this regimen. Dapsone was the medication that most commonly caused ADRs, followed by Rifampicin. The association with Clofazimine was associated with an additional risk of ADRs, necessitating further studies with larger caseloads to confirm this hypothesis. Given the high magnitude of ADRs, healthcare teams need to clinically and laboratorially monitor patients undergoing leprosy treatment with a focus on pharmacovigilance for timely diagnosis and management.

Keywords: leprosy, drug-related side effects and adverse reactions, rifampicin, dapsone, clofazimine, ofloxacin, minocycline, cohort study.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Espectro das formas clínicas da Hanseníase de acordo com Ridley e Jopling (1966) com alterações de BELACHEW et al.(2019).....	18
Figura 2 - Fluxograma de causalidade de reações adversas de acordo com a FDA (<i>Food and Drug Administration</i>), o órgão regulador de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos da América.....	30
Figura 3 - Fluxograma com a quantidade de participantes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão desse estudo.....	47
Figura 4 - Distribuição dos pacientes que fizeram uso de PQT, segundo faixas etárias, apresentando ou não reações adversas no estudo.....	53
Figura 5 - Distribuição dos pacientes que fizeram uso de esquema ROM, segundo faixas etárias, apresentando ou não reações adversas.....	54
Figura 6 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier tempo x probabilidade cumulativa de ter reação adversa de acordo com o esquema terapêutico <i>multidrugtherapy</i> (MDT) e ROM.....	67
Figura 7 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier tempo x probabilidade cumulativa de ter reação adversa de acordo com o medicamento utilizado dos esquemas terapêuticos <i>multidrugtherapy</i> (MDT) e ROM.....	67
Figura 8 - Gráfico de floresta para risco proporcional de Cox dos pacientes que apresentaram reação adversa com o <i>hazard ratio</i> (HR) de Kaplan-Meier do tempo para apresentação da primeira reação adversa de acordo com o medicamento utilizado.....	68
Figura 9 - <i>Box plot</i> de variação da concentração de hemoglobina em homens no diagnostico, durante reação de anemia hemolítica e após a suspensão do medicamento suspeito.....	69
Figura 10- <i>Box plot</i> de variação da concentração de hemoglobina em mulheres no diagnostico, durante reação de anemia hemolítica e após a suspensão do medicamento suspeito.....	70
Figura 11 - <i>Box plot</i> de variação de hemoglobina em mulheres no diagnostico, durante reação de anemia hemolítica e após a suspensão da Dapsona em mulheres.....	70

QUADROS

Quadro 1 - Algoritmo de Naranjo para probabilidade de reações adversas adaptada para o português (Naranjo et al., 1981).....	29
Quadro 2 - Critérios para avaliação da Causalidade do medicamento causar a reação adversa, de acordo com a OMS (2005).....	31
Quadro 3 - Causalidade da ocorrência das reações adversas de acordo com os critérios utilizados na União Europeia (OMS, 2005).....	32
Quadro 4 - Descrição dos critérios para descrição da gravidade das reações adversas segundo OMS (OPAS, 2011).....	33
Quadro 5 - Exames realizados pelos pacientes do estudo de acordo com a periodicidade em que eles eram solicitados.....	48
Quadro 6 - Critérios que descrevem os sinais e sintomas das principais alterações clínicas das reações adversas analisados no estudo.....	50
Quadro 7 - Comorbidades e outros medicamentos, que não são o da hanseníase, que participantes que apresentaram reações adversas apresentavam e tomavam.....	55
Quadro 8 - Distribuição das reações adversas medicamentosas apresentadas pelos pacientes com hanseníase, segundo sistemas envolvidos, durante a primeira reação adversa ao uso de PQT e ROM.....	57
Quadro 9 - Distribuição das reações apresentadas pelos pacientes de hanseníase, segundo sistemas envolvidos, nos casos de duas ou mais reações adversas ao uso de PQT e ROM.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes que apresentaram reações adversas, de acordo com as variáveis e subvariáveis clínicas e epidemiológicas, relacionadas aos esquemas de tratamento PQT e ROM.....	56
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo variáveis e subvariáveis clínicas e de causalidade da primeira reação adversa observadas nos tratamentos PQT e ROM.....	59
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes que apresentaram duas ou mais reações adversas, de acordo com as variáveis e subvariáveis clínicas e epidemiológicas, relacionadas aos esquemas de tratamento PQT e ROM.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANA	Anticorpos Antinucleares
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil)
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
CFZ	Clofazimina
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilância (Nigéria)
CS	Células de Schwann
DDS	Dapsona
DRESS	<i>Drug Reaction with Eosinofilia and Systemic Symptoms</i>
EA	Efeitos Adversos
EU	União Europeia
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FE	Fração de Ejecção
G6PD	Glicose-6-fosfato dehidrogenase
GFARM	Gerência de Farmacovigilância
HERG	<i>Human ether-a-go-go related gene</i>
IL	Interleucina
LHIM	Lesão Hepática Induzida por Medicamentos
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MB	Multibacilar
MDT	<i>Multidrugtherapy</i>
MNC	Minociclina
NET	Necrolise Epidérmica Tóxica
OFX	Ofloxacino
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PB	Paucibacilar
PCR	Parada Cardiorrespiratória
PGL-1	Glicolípideo-1
PIDM	<i>Programme for International Drug Monitoring</i>
PQT	Poliquimioterapia (Rifampicina+Dapsona+Clofazimina)
PRM	Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos
RAM	Reação Adversas aos Medicamentos

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RLL	Reação <i>Lupus-Like</i>
RFM	Rifampicina
ROM	Rifampicina+Ofloxacino+Minociclina
RTA	Ruptura de Tendão de Aquiles
SARS-Cov-19	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavarius 19</i>
SHD	Síndrome de Hipersensibilidade a Dapsona
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SS	Síndrome Sulfona
SSJ	Síndrome de Stevens Johnson
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	16
FUNDAMENTAÇÃO TEORICA.....	17
Hanseníase	17
Hanseníase: História, sinais, sintomas e estigma social	19
Hanseníase no Brasil: História e contexto atual	20
O tratamento medicamentoso da hanseníase	22
Farmacovigilância: uma linguagem de segurança	24
Reações adversas causadas pelos antimicrobianos do tratamento da hanseníase	35
Dapsona	35
Rifampicina	37
Clofazimina	39
Ofloxacino	40
Minociclina	41
Fortalecimento da farmacovigilância na Hanseníase	43
OBJETIVO	45
Objetivo geral	45
Objetivos específicos	45
MATERIAL E MÉTODOS	46
Desenho do estudo	46
Aspectos éticos	46
Critérios de inclusão e exclusão	46
Coleta de dados	47
Análise estatística	52
Notificações das reações adversas.....	52
RESULTADOS	53
Resultado epidemiológicos	53
Pacientes que apresentaram RAM.....	55
Descrição da primeira RAM apresentada.....	57
Casos que apresentaram duas ou mais RAMs	62
Análise de sobrevida e risco proporcional de Cox's	66
Perfil da hemoglobina durante a anemia hemolítica	68
Notificações no Vigimed	72
DISCUSSÃO	73

CONCLUSÃO.....	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
ANEXOS	99

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença causada pelos agentes etiológicos *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium lepromatosis* e pode ser transmitida por contato direto, mas também por reservatórios animais (PLOEMACHER et al., 2020). Esse bacilo acomete principalmente as Células de Schwann no sistema nervoso periférico, diminuindo assim a sensação tátil do indivíduo acometido, dessa forma, podendo causar danos motores irreversíveis (NG et al., 2000; MUNGROO et al., 2020).

Todavia também causam sinais e sintomas em outros sistemas, como lesões dermatológicas, acometimentos oculares e nasais (CHEN et al., 2021). E por isso, os pacientes muita das vezes apresentam deformidades físicas e incapacidades motoras que levam a grande estigma social (ROOSTA et al., 2013).

O Brasil é ranking entre os países com maior número de casos, estando entre a Índia e a Indonésia, com mais de 155 mil casos novos registrados entre 2016 e 2020 (OMS, 2020; BRASIL, 2022).

O tratamento atualmente é composto por esquemas de antimicrobianos, sendo o primeiro estabelecido em 1982, com a poliquimioterapia (PQT) composta pelos medicamentos Dapsona, Rifampicina e Clofazimina (OMS, 2018). Porém, ao longo dos anos foi observado casos de recidiva, falência e resistência aos medicamentos, fazendo com que surgissem novos estudos, que implicaram na criação de novos esquemas terapêuticos. O ROM foi estabelecido pela OMS em 1997, e é composto dos medicamentos Rifampicina, Ofloxacino e Minociclina (OMS, 1998).

Porém, por esses medicamentos causarem diferentes reações adversas (RAMs), é necessário estudar essas para que assim possam ser entendidas e possibilitar a criação de estratégias para que consigam ser manejadas, possibilitando então o aumento da qualidade de vida para o paciente durante o tratamento.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Hanseníase

A Hanseníase é uma doença que afeta os nervos e pode causar danos físicos e motores irreversíveis, sendo causada pelo agente etiológico *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium lepromatosis*, ambos bacilos (BELACHEW et al., 2019). Este tem um período de incubação de 6 meses até 20 anos após contato, além disso devido a um crescimento muito lento, não é possível a incubação *in vitro* dessa micobacteria (PFATZGRAFF et al., 1985; GOULART et al., 2008).

A transmissão da doença é um assunto ainda estudado, todavia sabe-se que o contato direto com pessoas infectadas pode ser uma das principais vias. Todavia existem hipóteses que além do próprio ser humano passar para outro, também pode fazer transmissão por reservatórios animais, como macacos, esquilos e tatus e esses seres infectarem o ambiente, como solo, água e vegetação. Além disso, existe a hipótese que possam existir vetores, como insetos e protozoários, que transmitam o *M. leprae*, contudo ainda são necessários mais estudos, principalmente sobre a última via citada (PLOEMACHER et al., 2020).

Em relação a fisiopatologia, é sabido que o *M. leprae* tem um tropismo e se liga a células de Schwann (CS) do Sistema Nervoso Periférico (SNP), sendo essa a primeira explicação dos sintomas de diminuição da sensação tátil (NG et al., 2000; MUNGROO et al., 2020). Isso ocorre devido a ligação do composto fenólico específico presente na parede do *Mycobacterium leprae* que se chama PGL-1 (glicolípido-1), que ao se ligar em ErbB2, responsável pela sinalização das células de Schwann, o ativando e induzindo a desmielinização precoce, e desencadeando degradação da mielina (TAPINOS et al., 2006; MUNGROO et al., 2020). Além disso, o bacilo pode reprogramar a transcrição das CS por modificação epigenética, facilitando sua disseminação para outros tecidos (MASAKI et al., 2013; MUNGROO et al., 2020).

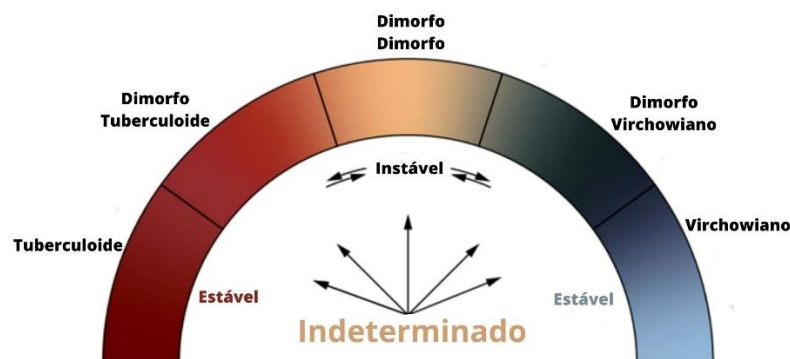
Além desses mecanismos, o bacilo permite a alteração da ativação dos macrófagos, diminuindo a expressão de interleucinas (IL) importantes para a resposta contra o invasor, além disso, aumenta expressões de IL que continuam permitindo sua infecção, como o IL-10 (YANG et al., 2016; MUNGROO et al., 2020).

A classificação operacional para fins de tratamento considera paucibacilar (PB), quando há até cinco lesões de pele com baciloscopia intradérmica negativa, e multibacilar (MB) com presença de seis ou mais lesões de pele ou baciloscopia intradérmica positiva (BRASIL, 2017).

A classificação clínica, que considera a carga bacilar e a resposta imune celular (RIDLEY & JOPLING, 1966), permite a caracterização da doença, do espectro que varia de uma resposta imune celular vigorosa na forma Tuberculóide (TT), passando pelo grupo instável Dimorfo, incluindo Dimorfa-Tuberculóide (DT), Dimorfa-Dimorfa (DD), Dimorfa-Virchowiana (DV), e a forma de alta carga bacilar e baixa imunidade celular, Virchowiana (VV) (RIDLEY & JOPLING, 1966). Além disso, uma subclassificação de Virchowiano é denominado de Virchowiano subpolar (Vsp), que é considerado um dimorfo degradado (RIDLEY E JOB, 1985).

Dessa maneira, a forma tuberculóide é caracterizada com lesões por granulomas epitelioides com linfócitos Th1, enquanto a forma virchowiana apresenta lesões dérmicas difusas caracterizadas por macrófagos jovens, grande quantidade de bacilos e pequeno número de linfócitos Th2 (YAMAMURA et al., 1991; GOULART et al., 2008).

Figura 1 - Espectro das formas clínicas da Hanseníase de acordo com Ridley e Jopling (1966) com alterações de BELACHEW et al. (2019).



Fonte: BELACHEW, W. Alemu et al. Position statement: leprosy. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 1205-1213, 3 abr. 2019. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15569>.¹

¹ Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.15569>. Acesso em: 23 fev. 2023

2.2 Hanseníase: história, sinais, sintomas e estigma social

O primeiro registro histórico escrito que poderia estar descrevendo um caso de hanseníase foi na Bíblia, especificamente no velho testamento, concluído entre 538 a 332 antes de Cristo (GOLDMAN et al., 1966; FREILICH et al., 1982; GRZYBOWSKI et al., 2016). As doenças de pele coletivas eram chamadas pelo termo hebraico *tzaraat*, que descrevia então não apenas a hanseníase, mas também psoríases, foliculites, dermatites atópicas e entre outras condições. Na época se acreditava que a doença seria um castigo, e obrigavam os doentes a ficarem em isolamentos caso fosse levantado a possibilidade da doença. Porém, mesmo que existisse o contexto e a palavra “lepra” na Bíblia, além do termo *tzaraat*, atualmente observando a descrição dos acometimentos, esse é menos assemelhado a hanseníase que é conhecida hoje, e mais a outras condições dermatológicas, como as já citadas (GOLDMAN et al., 1966; FREILICH et al., 1982; GRZYBOWSKI et al., 2016).

Inicialmente, a doença pode ser diagnosticada devido a um aumento, diminuição ou nenhuma sensação tátil ao estímulo. Os sinais e sintomas dependem da forma clínica, e envolve desde hipopigmentação, lesões pruríticas, perda de pelos, máculas, neuropatias, comprometimentos oculares, incluindo lagofalmo, obstruções nasais, epistaxe, perfusão de septo e entre outros (MAYMONE et al., 2020; CHEN et al., 2021).

É importante ressaltar que devido ao acometimento dermatológico, por ocasionar incapacidades e deformidades físicas pelos acometimentos em sistema nervoso periférico, além das histórias relatadas na bíblia utilizarem o termo “lepra” para descreverem doenças de pele ou impurezas, a hanseníase tem um grande estigma social (ROOSTA et al., 2013). Mesmo que atualmente existem estudos que demonstrem sobre vias de transmissão, diagnósticos e tratamentos, os doentes ainda passam por dificuldades sociais.

2.3 Hanseníase no Brasil: história e contexto atual

A primeira hipótese é que a doença tenha sido trazida ao Brasil pelos portugueses, sendo o primeiro caso documentado no século dezessete na cidade do Rio de Janeiro, que logo após já contava com cerca de 200 casos (AVELLEIRA et al., 2014). Em seguida, alguns acometidos pelo *Mycobacterium spp.* foram isolados para evitar o contágio, e ali se iniciava a primeira colônia de pacientes com hanseníase no Brasil (AVELLEIRA et al., 2014).

Anos após, entre as décadas 20 e 30, foram criados hospitais colônia, conhecidos como leprosários, ordenado pelo Departamento de Saúde Pública (AVELLEIRA et al., 2014). Em 13 de Janeiro de 1949, foi criada a Lei nº 610, que obrigava os doentes a serem isolados compulsoriamente nestes locais afastados das cidades e da população considerada saudável (BRASIL, 1949). Em seguida, inúmeros centros de isolamento foram criados, sendo encerrados legalmente em 31 de dezembro de 1986.

Não é mais utilizado no Brasil o termo “lepra” ou seus derivados desde 29 de março de 1995, ao ser sancionada a lei nº 9010, que dispunha sobre a terminologia oficial relativa à hanseníase em documentos oficiais (BRASIL, 1995).

No início do século passado, as pesquisas relacionadas a Hanseníase tiveram um grande aumento, e no Brasil não foi diferente. Foi criado um dos primeiros laboratórios dedicados ao estudo da doença, o Laboratório Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro (AVELLEIRA et al., 2014).

No Brasil, existem Centros de Referência de Hanseníase, que realizam estudos e pesquisas em epidemiologia, avaliação, diagnóstico, terapêutica e outros aspectos do tratamento e controle da Hanseníase no país (BRASIL, 2005). Foi criado o Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH), e em 2008, em um dos boletins do PNCH (BRASIL, 2008) foi ressaltado a importância da continuidade e fortalecimento da pesquisa por meio dos Centros de Referência Nacionais em Hanseníase, pelo qual permitiu uma abordagem mais complexa e individual do paciente.

Um dos Centros de Referência Brasileiro é o CREDESH-HC-UFU-EBSERH (Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia) que foi criado em outubro de 1999 como um Centro de Referência da macrorregião, e em 2005 a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde pela portaria nº 60 de 22 de novembro habilitou o centro para ser de âmbito nacional (BRASIL, 2005).

Atualmente, o Brasil juntamente com a Índia e Indonésia são responsáveis por cerca de 79,0% dos casos relatados em 2019 (OMS, 2020). Entre 2016 e 2020, foram diagnosticados mais de 155 mil novos casos de hanseníase no Brasil, pelo qual, 55,5% destes eram homens, e em sua maioria entre a faixa etária de 50 a 59 anos. Ao comparar os diagnósticos realizados entre 2011 e 2020, é possível observar uma redução importante de cerca de 51,9% (BRASIL, 2022).

Apesar de ter ocorrido essa redução significativa, pode ser que não reflita a realidade, visto que em 2020 se iniciou em março o *lockdown* devido a pandemia causada pelo SARS-Cov-19, o que diminuiu os diagnósticos (BRASIL, 2022).

2.4 O tratamento medicamentoso da Hanseníase

Nos primórdios, a Hanseníase era considerada como intratável. Porém, ao passar do tempo, a população de cada local tentou tratar a mesma empiricamente, com diferentes remédios, incluindo aqueles utilizando plantas medicinais (NOORDEEN, 2016).

O primeiro relato de uso de uma classe medicamento na Hanseníase, foram as sulfonamidas, que foram previamente utilizadas em outras doenças, até que houve a evidenciação do uso para Hanseníase (DOULL, 1963). Essa classe age interferindo na biossíntese do folato, e são antimicrobianos bacteriostáticos.

Mesmo que houve diferentes sulfonamidas pelo qual foi tentado a utilização na Hanseníase, foram observados diferentes níveis de toxicidade e segurança pela mudança dos radicais nas moléculas. Todavia, atualmente, o medicamento indicado para o tratamento é a Dapsona (BRASIL, 1960; NOORDEEN, 2016).

Em 1981 foi instaurado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) o esquema PQT, poliquimioterapia, ou em inglês conhecido como *multidrugtherapy* (MDT). Esse esquema pode ser utilizado tanto para pacientes PB (paucibacilar), quanto paciente MB (multibacilar), porém no tratamento de PB são utilizados apenas dois medicamentos, enquanto no MB são utilizados os três medicamentos desse esquema. Dessa forma, um paciente adulto em tratamento de hanseníase paucibacilar com PQT faz doses mensais de 600 mg de Rifampicina (RFM) e doses diárias de 100 mg Dapsona (DDS) por 6 doses. Enquanto isso, a farmacoterapia utilizada em pacientes adultos diagnosticados com hanseníase multibacilar é de 600 mg de Rifampicina (RFM) e 300 mg de Clofazimina (CFZ) mensalmente, sendo complementado por 50 mg de CFZ e 100 mg de DDS diariamente por 12 a 24 doses. As doses são alteradas para crianças, ou pacientes com acometimento orgânico conhecido, como insuficiência renal crônica (OMS, 2018).

Todavia, ao passar dos anos foi possível observar o surgimento de resistências dos bacilos, além de casos de recidiva, falência e reações adversas que impossibilitavam o uso do PQT, sendo necessário outras farmacoterapias.

A resistência dos *Mycobacterium leprae* e *M. lepromatosis* foi inicialmente registrada com alguns relatos em meados de 1959, pelo qual alguns médicos observaram uma possibilidade de resistência ao uso da Dapsona, porém essa, só foi oficialmente confirmada em 1964 (AUBRY et al. 2022). Isso se deve a própria história do uso do medicamento, pelo qual

foi o primeiro medicamento com indicação de uso para hanseníase, pois até então a Rifampicina e Clofazimina não tinham estudos comprovando sua indicação no tratamento da doença (AUBRY et al. 2022). Porém, após a inserção da Rifampicina, começou a haver relatos de resistências também ao uso da Rifampicina (AUBRY et al. 2022). Todavia, durante esse processo, novos estudos clínicos foram surgindo com a possibilidade de utilização de outros medicamentos (AUBRY et al. 2022, JI et al. 1998).

Porém, além da resistência, o que fomentou ainda mais a realização de estudos clínicos para a busca de medicamentos que poderiam ser utilizados na hanseníase foi a falência. Esse termo é utilizado para descrever o caso em que foi realizado o tratamento completo de forma correta, porém não foi possível diminuir carga bacilar suficiente para considerar como cura da hanseníase. Ao observar um caso de falência pode ser levantado a hipótese de resistência bacteriana e enzimático-metabólico que diminuem a eficácia dos medicamentos (BRASIL, 2016).

Além disso, outro termo utilizado é a recidiva, que é utilizado para descrever que mesmo após o término do tratamento medicamentoso, após algum tempo o paciente volta a apresentar sinais e sintomas, sendo novamente diagnosticado com a doença, porém para que isso ocorra é necessário descartar falha e insuficiência terapêutica. Além disso, assim como na falência, a recidiva pode ser explicada pela resistência bacteriana (NASCIMENTO et al., 2022).

Dessa forma ao longo dos anos, foram observadas resistências medicamentosas, falhas terapêuticas e recidivas no tratamento da hanseníase e, além de reações adversas, incluindo intolerâncias e hipersensibilidades à PQT, dificultando seu uso e adesão ao tratamento pelos pacientes. Novos medicamentos eficazes para o tratamento foram sendo estudados, tais como o Ofloxacino (JI et al., 1994), Minociclina (GELDER et al., 1994), Claritromicina (GUNAWAN et al., 2018), e outras quinolonas, tais como Moxifloxacino (PARDILLO et al., 2008; FRANCO-PAREDES et al., 2022) e Levofloxacino (DHOPE et al., 1995). Dessa forma, um novo esquema alternativo com boa aceitação tem sido denominado ROM (OMS, 1998), uma associação de Rifampicina (RFM) 600 mg, Ofloxacina (OFX) 400 mg e Minociclina (MNC) 100 mg em doses mensais, sendo preconizado seu uso em intolerâncias ou contraindicações à CFZ e DDS com duração mínima de 12 meses para PB e 24 meses para MB (BRASIL, 2016).

2.5 Farmacovigilância: uma linguagem de segurança

Para que se possa dissertar sobre farmacovigilância, é necessário entender o que é a segurança do paciente. Dessa forma, segurança do paciente tem diversos conceitos diferentes. Segundo Emanuel et al. (2008):

Uma disciplina no setor de saúde que aplica métodos científicos de segurança com o objetivo de alcançar um sistema confiável de prestação de cuidados de saúde. A segurança do paciente também é um atributo dos sistemas de saúde; minimiza a incidência e o impacto e maximiza a recuperação de eventos adversos (EMANUEL et al., 2008, p.3).

Com esse conceito é possível observar que a segurança do paciente é um tema bastante amplo, pelo qual são envolvidas ações para a minimização do impacto negativo ao paciente durante um atendimento em saúde.

Desde a criação dos medicamentos, são necessários estudos tanto de eficácia, quanto de segurança. Sendo assim, durante a história foram observados diferentes relatos de medicamentos que, após sua comercialização, foi possível verificar que não eram tão seguros, o que levou muita das vezes em retirada do medicamento do mercado (CARON et al., 2016).

O caso da diacetilmorfina, conhecido como Heroína®, é um exemplo desses medicamentos, para o qual houve suspensão da venda. A molécula, considerado medicamento na época, foi comercializada inicialmente em 1898 e havia boas respostas como antitussígeno e analgésico, além dos testes realizados não acusarem nenhum indício do medicamento levar ao vício. Todavia, ao longo do tempo, foi percebido que estava-se criando uma grande quantidade de paciente dependentes, o que fez com que sua comercialização fosse suspensa em 1913 (CARON et al., 2016).

Outro exemplo conhecido que impulsionou ainda mais o fortalecimento da farmacovigilância no mundo foram os casos dos “bebês talidomida”. Primeiramente comercializado no ano de 1956 como medicamento hipnótico sedativo, a Talidomida também começou a ser indicado como antiemético para êmese gravídica. Todavia, até então havia sido feito diferentes testes de segurança preconizados na época, que mostraram resultados que não alarmavam em relação a possibilidade de teratogenicidade. Sendo assim, o medicamento foi amplamente comercializado, porém em 1960 houve a aparição dos primeiros sinais de alerta em relação ao medicamento, como neuropatia. Entretanto, não demorou para que casos de malformação congênita comesçassem a aparecer (MCBRIDE et al., 1961, CARON et al., 2016). Esses casos incluíam focomelia e agenesia dos membros. O medicamento foi, após alguns

meses, retirado do mercado por meio de *recall*. Todavia, apenas após esses acontecimentos foram realizados novos testes. Foram acometidos mais de 12 mil casos de mal formações (CARON et al., 2016).

Após os casos dos “bebês Talidomida”, acendeu o alerta para a necessidade de agências de monitoramento de medicamentos, além do desenvolvimento e fortalecimento da farmacovigilância. Sendo assim, em 1963, na décima sexta assembleia da Organização Mundial de Saúde, foi criado um centro mundial de farmacovigilância, para que pudessem ser compartilhadas informações sobre a segurança do uso dos medicamentos em todo o mundo. Dessa forma, sediado em Genebra na Suécia, foi criado em 1968 o *WHO Programme for International Drug Monitoring (PIDM)* (CARON et al., 2016). Em complemento, no ano de 2002, cerca de 65 países aderiram ao PIDM, conhecido atualmente como *Uppsala Monitoring Centre (UMC)* (OMS, 2002, LEAL et al., 2019).

Dessa forma, com a criação da internet, foi também desenvolvida a base de dados *VigiBase™*, que permite que os países juntos reportem as reações adversas aos medicamentos (RAMs), possibilitando decisões tanto locais, quanto internacionais em relação a segurança dos medicamentos (LEAL et al., 2019).

No Brasil, o órgão responsável pela gerência das notificações de farmacovigilância é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) junto à Gerência de Farmacovigilância (GFARM). Até então, o Brasil fazia uso de sistema de notificação próprio chamado de NOTIVISA, todavia, não era compatível com o *VigiBase™*, o que dificultava a transferência das informações. Dessa maneira, em outubro de 2018, a ANVISA assinou o contrato com a UMC para implementação do *Vigiflow*, que foi nomeado de *VigiMed* (VOGLER et al., 2020).

Em 2001, foi criada a Rede Sentinela, com objetivo de ser observadora ativa da segurança de eventos adversos e queixas técnicas. Em 2014, foi criada a RDC da ANVISA nº 51 de 29 de setembro de 2014, com objetivo de dispor sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, além da Instrução Normativa da ANVISA nº 8 de 29 de setembro de 2014, com propósito de dispor sobre os critérios para adesão, participação e permanência dos serviços na Rede. A importância da Rede Sentinela para a farmacovigilância Brasileira é devido ao comprometimento desses serviços de saúde em notificar e criar ações frente a eventos adversos, incluindo as RAMs.

O conceito de farmacovigilância atualmente é descrito como (OMS, 2006):

Ciência e as atividades relacionadas a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos (EAs) ou qualquer outro possível problema relacionado ao uso de medicamentos (OMS, 2006, p.7).

Ao ser lançado este conceito pela OMS, se diferenciando do anterior, foi possível ampliar a visão da farmacovigilância, dessa forma, não estando mais focada apenas em RAMs, mas também aos outros problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRMs) como erros de medicação, interações medicamentosas, usos não regulamentados (uso *off-label*), intoxicações e abusos, além de resistência aos antimicrobianos.

A farmacovigilância é considerada como fase IV, ou seja, fase pós comercialização. Isso significa que mesmo após o medicamento ser liberado para comercialização, os estudos de segurança continuam. Sendo assim, é possível observar que a farmacovigilância deve fazer parte do processo de cuidado do paciente, para que possa ser garantido além da eficácia, a segurança e a qualidade da farmacoterapia (CRESCIOLI et al., 2022).

Para que se entenda mais sobre as RAMs especificamente, o conceito estabelecido pela OMS (1972) é uma “reação nociva, não intencional e que ocorre em doses normalmente usadas no homem”.

Após isso, é importante ressaltar que não existe apenas um tipo de RAM, mas diversos, sendo estes divididos de acordo com a OPAS (2011) em:

- Tipo A: São as reações adversas mais comuns e são grande maioria, geradas pelo aumento do efeito farmacológico do medicamento, e são dose-dependentes. Como manejo pode-se realizar o ajuste de dose, além disso são reações passíveis de reprodução e vistos, em sua maioria, nas fases pré-comercialização.
- Tipo B: São pouco frequentes e não estão ligadas a dose utilizada. Podem estar ligadas ao sistema imune, ou predisposições genéticas. São conhecidas como reações idiossincráticas, podendo o paciente já ter feito uso do medicamento, e nunca ter apresentado tal RAM.
- Tipo C: Pouco frequentes, e o uso do medicamento pode levar ao desenvolvimento de doenças. São razões desconhecidas, porém geralmente estão ligadas ao uso prolongado do medicamento. São de difícil associação ao seu uso.
- Tipo D: São RAMs nas quais o uso do medicamento pode levar a carcinogênese e teratogênese.

Além disso, existem as reações adversas de hipersensibilidade aos medicamentos, que também são RAMs, porém de hipersensibilidade. Estão ligadas ao sistema imunológico do paciente, e são divididas em (GELL & COOMBS, 1968; ABBAS et al., 2019).

- Tipo I: reações imediatas ou IgE mediadas, pela interação do medicamento (alérgeno) com anticorpos do tipo IgE. Anafilaxia é uma forma extrema de reação do tipo I, que ocorre devido a uma degranulação disseminada de mastócitos interagindo com IgEs ligadas ao antígeno.
- Tipo II: reação de citotoxicidade mediada por anticorpo. Nesse tipo de reação, os anticorpos IgG ou IgM são autoimunes e ligam-se a antígenos (normalmente endógenos) presentes na membrana celular. A reação pode ser desencadeada por três mecanismos principais: 1) - Opsonização/fagocitose: o sistema complemento é ativado por esses autoanticorpos, que opsonizam células-alvo que são fagocitadas e destruídas pelos fagócitos que possuem receptores para a porção Fc da IgG e IgM. 2) – Inflamação: antígenos ligados a anticorpos são depositados no tecido, ativando o sistema complemento e os fragmentos gerados irão recrutar macrófagos e neutrófilos, que uma vez ativados, liberam mediadores pró-inflamatórios, enzimas lisossomais e espécies reativas de oxigênio. O resultado é um processo inflamatório que leva à lise celular. 3) - Desorganização funcional: anticorpos ligam-se a receptores normais, causando alterações na função desses receptores ou interferindo no funcionamento celular. O resultado pode ser desastroso, ainda mais se o receptor estiver envolvido na sinalização endócrina e neuromuscular. Nesse caso, pode ou não haver inflamação.
- Tipo III: conhecida como hipersensibilidade mediada por complexos imunes, ocorre quando anticorpos e antígenos formam complexos imunes em circulação, que se depositam em tecidos suscetíveis. O sistema do complemento desencadeia a resposta imunológica, levando ao recrutamento de leucócitos e a lesões teciduais. Não há uma síndrome clínica única para esta hipersensibilidade. Os sintomas refletem o comprometimento de múltiplos sistemas de órgãos com base nos locais de deposição de imunocomplexos, na maioria das vezes locais com ultrafiltração vascular ou em paredes de vasos em órgãos-alvo.

- Tipo IV: Hipersensibilidade celular mediada por linfócitos T CD4+ (Th1 ou Th2 ou Th17), ou por linfócitos T CD8+ citotóxicos. Essa reação é caracterizada pela chegada ao foco inflamatório de um grande número de linfócitos específicos para o antígeno, produção de mediadores e atração de fagócitos. Ocorre cerca de 24-72 hs após o contato com o antígeno (hipersensibilidade tardia), por antígeno re-inoculado em indivíduo imune ou por persistência do Ag. É mediada por células T juntamente com células dendríticas, fagócitos e citocinas. Se houver predomínio de Th1 há infiltrado importante de macrófagos; se for Th17 há infiltrado importante de polimorfonucleares; se for Th2 há predomínio de eosinófilos. A persistência do antígeno resulta na formação de granulomas e por vezes inflamação crônica.

Todavia, para que sejam identificadas as reações adversas, é necessário levar em conta critérios de causalidade, que nada mais é que a observação entre causa-efeito, ou seja, a plausabilidade de o medicamento ter causado a reação adversa. Para isso, tem que se levar em conta não apenas relatos e estudos prévios sobre o medicamento suspeito, mas a temporalidade e, se possível, complementar as decisões pautados em critérios clínicos e laboratoriais do paciente. Fatores como, observar a reação após a retirada e reintrodução do medicamento, além de dosagens plasmáticas também ajudam na conclusão do caso (OPAS, 2011).

Posto isto, existem instrumentos que ajudam a avaliar a possibilidade da ocorrência da RAM. Alguns são específicos para a reação, desenvolvidos por instituições ou estudos, como o para reação farmacológica com eosinofilia e sintomas sistêmicos, em inglês, *drug reaction with eosinofilia and systemic symptoms* (DRESS) (CHEN et al., 2013). Todavia, mesmo nessas situações, para correlacionar com o uso do medicamento, deve-se utilizar outros *scores*. Dessa maneira, existem duas ferramentas conhecidas para observar a plausabilidade: Algoritmo de Naranjo e Causalidade da OMS.

O algoritmo de Naranjo (NARANJO et al., 1981) é uma escala desenvolvida após alguns escores já conhecidos para a causalidade da reação adversa, como Karch e Lasagna (1977) e Kramer et al. (1979), para possibilitar a avaliação da relação causa-efeito. Todavia, devido à robustez do estudo, à sua facilidade de compreensão e por envolver no mesmo *score*, questões de resposta a antagonista dos medicamentos suspeitos, o algoritmo de Naranjo tem maior disseminação (Quadro 1).

Quadro 1 – Algoritmo de Naranjo para probabilidade de reações adversas adaptada para o português (Naranjo et al., 1981).

Descrição	Sim	Não	Desconhecido
Existem descrições e/ou estudos prévios sobre essa reação?	+1	0	0
A reação adversa ocorreu após a administração do medicamento?	+2	-1	0
A reação adversa melhora após o medicamento ser retirado, ou quando administrado um antagonista específico?	+1	0	0
A reação adversa reaparece quando o medicamento é readministrado?	+2	-1	0
Existem outras causas alternativas que podem ter causado a reação adversa?	-1	+2	0
A reação adversa reaparece quando administrado um placebo?	-1	+1	0
O medicamento foi detectado no sangue (ou outros fluidos) em concentrações conhecidas tóxicas?	+1	0	0
A reação adversa fica mais intensa quando há o aumento da dose, ou menos intensa quando a dose é reduzida?	+1	0	0
O paciente já teve reação adversas similares ao mesmo medicamento ou outro similar?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por meio de alguma evidência objetiva?	+1	0	0
Pontuação final			
Descrição	Pontuação		
Definida	Maior ou igual a 9		
Provável	Entre 5 a 8		
Possível	Entre 1 a 4		
Duvidosa	Menor ou igual a 0		

Fonte: NARANJO C.A., BUSTO U., SELLERS E.M., SANDOR P., RUIZ I., ROBERTES E.A., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239–45.³

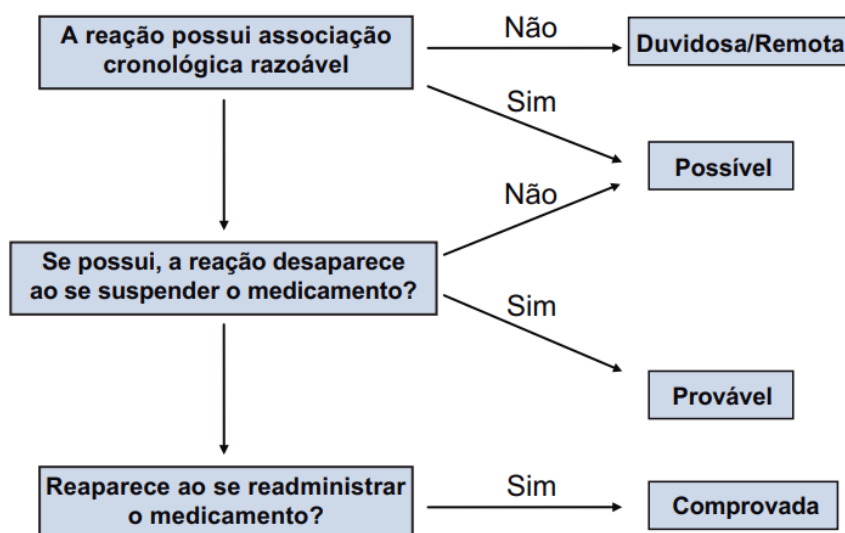
³ Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7249508/>. Acesso em: 15 jan. 2023

De acordo com o algoritmo de Naranjo, as reações adversas podem ser descritas em quatro causalidades, sendo essas: definida, provável, possível e duvidosa, e a pontuação final é a soma dos critérios do algoritmo (NARANJO et al., 1981, OPAS, 2011).

Além do algoritmo de Naranjo, é disseminado o instrumento para causalidade das RAMs da agência reguladora dos Estados Unidos da América, *Food and Drug Administration* (FDA), da União Europeia (EU) e da OMS. A causalidade da FDA, é um fluxograma de fácil entendimento e aplicação (OPAS, 2011) (Figura 2). No entanto, mesmo que bastante disseminada não é utilizada com frequência devido a considerações mais detalhistas que deveriam ser feitas ao se observar uma reação adversa.

A causalidade da OMS, descrita pelo *Uppsala Monitoring Centre*, consiste na resposta da descrição da reação e como foi o comportamento da mesma, conforme descrito no Quadro 2 (OMS, 2005, OPAS, 2011).

Figura 2 – Fluxograma de causalidade de reações adversas de acordo com a FDA (*Food and Drug Administration*), o órgão regulador de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos da América



Fonte: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. 2011.⁴

⁴ Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2023

Quadro 2 – Critérios para avaliação da Causalidade do medicamento causar a reação adversa, de acordo com a OMS (2005).

Causalidade	Descrição
Definida	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base ou por outros medicamentos ou mesmo substâncias químicas. A resposta da suspensão do uso do medicamento (<i>dechallenge</i>) deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacovigilância ou fenomenologicamente definitivo, usando-se um procedimento de reintrodução (<i>rechallenge</i>) satisfatória, se necessário.
Provável	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do medicamento (<i>dechallenge</i>). Informações sobre a reintrodução (<i>rechallenge</i>) não são necessárias para completar esta definição.
Possível	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento (<i>dechallenge</i>) podem estar ausentes ou obscuras.
Improvável	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que apresenta relação temporal com a administração do medicamento que torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis.
Condicional	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo uma reação adversa, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada ou quando os dados adicionais estão sendo analisados.
Não acessível	Notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada porque as informações são insuficientes ou contraditórias e que não pode ser completada ou verificada.

Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. 2005.⁵

⁵ Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2023

Por último, em relação a causalidade das reações adversas na União Europeia (UE), os mesmos criaram conceitos não apenas para descrever a possibilidade de a reação adversa ter ocorrido, mas também sobre a qualidade da notificação recebida (Quadro 3) (OMS, 2005).

Quadro 3 – Causalidade da ocorrência das reações adversas de acordo com os critérios utilizados na União Europeia (OMS, 2005).

Causalidade	Descrição
Categoria A	São notificações que tem boas razões e documentos suficientes para observar relação de causalidade plausível, concebível e provável, mas não necessariamente definida ou altamente provável.
Categoria B	São notificações que tem informações suficientes para levantar a possibilidade de causalidade, no que diz respeito que não são impossíveis ou improváveis, porém a conexão entre a reação e o medicamento seja até mesmo duvidosa. Pode ter dados ausentes, ou até mesmo outra explicação.
Categoria O	São notificações que por alguma razão a causalidade não é avaliável por ausência de algum dado extremamente importante, ou por contradição dos mesmos dados.

Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. 2005.⁶

⁶ Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2023

Tendo isso em vista, não é apenas importante levar em conta a causalidade da RAM, mas também a seriedade e/ou gravidade das mesmas, para que assim seja possível classificá-las e tomar as devidas condutas.

Posto isto, a seriedade e gravidade são sinônimos. Em alguns artigos, são classificados em apenas sérios e não sérios ou graves e não graves, todavia, podem ser subclassificados em leve, moderado e grave (Quadro 4). As reações letais são consideradas reações graves, com desfecho que é irreversível. Além dessa reação classificada como irreversível, existem também malformações congênitas ou sequelas permanentes (OPAS, 2011).

Além desses fatores de classificação da causalidade da reação adversa, existem também as frequências em que as mesmas podem ocorrer. São categorizadas entre muito comum, que ocorrem $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), comuns $\geq 1/100$ e $< 1/10$ (≥ 1 e $< 10\%$), incomuns $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raras $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), muito rara $< 1/10000$ ($< 0,01\%$)

e desconhecidas, que até então não se tem uma frequência definida (MEYBOOM, 1999; FERREIRA et al., 2020).

Quadro 4 – Descrição dos critérios de gravidade das reações adversas, segundo OMS (OPAS, 2011).

Gravidade	Descrição
Leve	São manifestações clínicas pouco significativas, ou de baixa intensidade que não necessitam de medidas terapêuticas importantes ou não justificam a suspensão do tratamento
Moderada	São manifestações clínicas importantes, porém que não ameaçam a vida do paciente, porém que requerem medidas terapêuticas, ou até mesmo suspensão do tratamento.
Grave	São reações que ameaçam a vida, e que pode resultar também em morte, quanto em incapacidade significativa, ou até mesmo pode levar a hospitalização ou prolongamento da hospitalização. Sendo assim, necessita de suspensão do medicamento, e até mesmo medidas terapêuticas.

Fonte: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. 2011. ⁷

⁷ Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2023

Dessa forma, as notificações das reações adversas garantem uma maior segurança durante o tratamento medicamentoso, pois estas informações permitem tomadas de conduta pela equipe assistencial, impactando positivamente no tratamento do paciente e diminuindo os PRMs, e com isso, fortalecendo a adesão ao tratamento.

Segundo Noblat et al. (2010), os antimicrobianos foram a segunda classe de medicamentos que mais causaram entrada em um hospital da Rede Sentinela de Salvador - Bahia, no Brasil, estando apenas atrás dos antineoplásicos. De acordo com Jourdan et al. (2020), que realizaram um estudo de coorte, observou que as reações adversas mais comuns em usos de antimicrobianos são reações cutâneas devido a hipersensibilidades, mas também reações gastrointestinais, geralmente ligadas a dose utilizada. Todavia, existem outros diferentes relatos em outros sistemas, como o musculoesquelético, cardiovascular, hematopoiético, nervoso, hepático, renal e entre outros (BAGGIO et al., 2021, KUULA et al., 2022, MARTINS et al., 2022).

De acordo com Martins et al. (2022), no Brasil, no período de 2008 a 2016 houve cerca de 21.532 casos de óbitos devido a RAMs. Sendo assim, a taxa de mortalidade nesse período é

de 12,06 óbitos por 1 milhão de habitantes, sendo que 78,4% ocorreram em ambiente hospitalar. O uso de antimicrobianos impactou diretamente os óbitos decorrentes de Enterocolites por *Clostridium difficile*, principalmente na população pediátrica.

Na Finlândia, de acordo com Kuula et al. (2022), entre os anos de 2008 a 2019 no país foram prescritas mais de 1.800.000 receitas com fluoroquinolonas, sendo notificadas cerca de 11.405 reações adversas e 3.884 mortes decorrentes dessas RAMs. Esse estudo também estimou que as reações adversas sérias levaram a um custo de saúde nesses anos em mais de 500.milhões de euros.

A adesão pode se tornar um problema em tratamentos de longa duração, além de uso de esquemas medicamentosos complexos e o aparecimento de RAMs (LEPORINI et al., 2014). Sendo assim, esses fatores também são importantes no tratamento da hanseníase, haja vista sua longa duração, e utilização de diversos antimicrobianos.

2.6 Reações adversas causadas pelos antimicrobianos do tratamento da Hanseníase

Para que se possa compreender mais sobre as reações adversas causadas pelos antimicrobianos da Hanseníase, é importante ressaltar as classes e quais os estudos até o momento que se tem sobre as RAMs desses antimicrobianos.

2.6.1 Dapsona

A dapsona é uma sulfonamida que inibindo a síntese de dihidropteroato, que não permite com que a bactéria não sintetize o ácido fólico (LEGENDRE et al., 2012). É administrada por via oral, com 70 a 90% de ligações nas proteínas plasmáticas (AHMAD et al., 1980; ZUIDEMA et al., 1986). O pico de ação é de 4 a 8 horas e a metabolização é exclusivamente hepática com excreção pela urina (ZUIDEMA et al., 1986).

As RAMs conhecidas até o momento e descritas para a dapsona são inúmeras, afetando desde o sistema cardiovascular, e até mesmo renal. Todavia, as RAMs que mais são descritas na literatura são as que afetam o sistema dermatológico e hematopoiético.

A anemia hemolítica é uma das reações adversas causadas pela dapsona, o mecanismo está ligado a ação de radicais livres nas hemácias causado pelo metabolito inativo dapsona hidroxilamina (GROSSMAN et al., 1988; JOLLOW et al., 1995; BLUHM et al., 1999; CHA et al., 2016). Todavia, em Cha et al. (2016) relata que a reação apenas ocorreu em pacientes que utilizaram doses altas do medicamento.

Além da anemia hemolítica, também se tem relatos de metahemoglobinemia induzidas pela dapsona (GALLARDO et al., 2021; SHENOUDA et al., 2022; HAMZAOUI et al., 2022). O mecanismo envolvido neste processo é devido a oxidação excessiva do ferro no estado ferroso (Fe^{2+}) da hemoglobina, para o estado férrico (Fe^{3+}), que é incapaz de se ligar ao oxigênio (ZOSEL et al., 2007; KABIR et al., 2021). Esse processo ocorre espontaneamente, porém também pode ser mais fortemente induzida por medicamentos, levando a níveis séricos de metahemoglobina elevados, podendo necessitar de intervenções, como tratamento com uso de azul de metileno (KABIR et al., 2021).

Para entender mais sobre a anemia hemolítica e metahemoglobinemia é preciso também saber a possibilidade de estas estarem ligadas a deficiência da glicose-6-fosfato dehidrogenase (G6PD). A G6PD é uma enzima que catalisa o primeiro passo da via de pentose fosfato

(MASON et al., 2007; CAPPELLINI et al., 2008; BELFIELD et al., 2018), que converte a glicose em pentose para a síntese dos ácidos nucleicos. Contudo, essa etapa é essencial por permite a redução do fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADP⁺) para NADPH, que protege as células dos radicais livres por agir em glutatona para diminuição de danos por estes radicais nas hemoglobinas, o que pode resultar em hemólises agudas (CAPPELLINI et al., 2008; LUZZATTO et al., 2013; LUZZATTO et al., 2018; BELFIELD et al., 2018).

Também existem relatos de Síndrome Sulfona (SS), ou também conhecida como Síndrome de Hipersensibilidade a Dapsona (SHD) (TEMPARK et al., 2017). Essa reação é um tipo de DRESS, que se caracteriza por febre, *rash* cutâneo generalizado, linfadenomegalia, anormalidades hematológicas e envolvimento de um ou mais órgãos internos, com mortalidade por volta de 10% dos casos (PEYRIÈRE et al., 2006; KARDAUN et al., 2013; TEMPARK et al., 2017; HAMA et al., 2022). A SHD geralmente é iniciada após 4 a 6 semanas do início do tratamento, com apresentação de febre, *rash* cutâneo, hepatite ou outro acometimento de sistemas, linfadenomegalia e anormalidades no sistema hematológico (PRUSSICK et al., 1996; TEMPARK et al., 2017). Contudo, existem estudos em que ligam essa reação a presença do alelo HLA-B*13:01 para a indução tanto de SHD, quanto a Síndrome de Stevens–Johnson /Necrólise Epidérmica Tóxica (SSJ/NET) em pacientes sem hanseníase durante o uso da dapsona (TEMPARK et al., 2017).

Gavilanes et al. (2015) observaram a apresentação de SHD em um paciente do sexo masculino de 31 anos com diagnóstico de hanseníase lepromatosa que após 4 semanas do início da poliquimioterapia iniciou prostração, febre, náusea e vômito. Após avaliação foi observado edema em face e quadril, dor abdominal a palpação, dor em cervical e linfonodos inguinais aumentados, além de exantema generalizado que progrediu para dermatite esfoliativa, anemia severa juntamente e valores de marcadores hepáticos alterados.

Em Figtree et al. (2009) relata uma paciente do sexo feminino chinesa de 44 anos com história de fadiga, febre, hipotensão, derrames pleurais, icterícia escleral, linfadenomegalia, exantema maculopapular difuso, náusea e dor abdominal, que fez uso de dapsona durante três semanas, tomando 100 mg/dia para indicação de dermatite herpetiforme. Durante a investigação foi observado hemólise oxidativa, eosinofilia, aumento de transaminases e uma Coagulação Intravascular Disseminada (CID) com acometimento de infarto esplênico e hemorragia gastrointestinal. Exames de D-dímero, fibrinogênio, plaquetas e G6PD normais.

Dessa forma, o diagnóstico foi a possibilidade de um caso de SHD, com a demonstração de Coagulação Intravascular Disseminada (CID).

Hoogveen et al. (2016) evidenciaram uma paciente do sexo feminino de 35 anos diagnosticada com hanseníase em uso de poliquimioterapia que deu entrada em um pronto atendimento com febre, hipotensão, erupções cutâneas, icterícia e linfadenopatia. Após exames laboratoriais foi observado anemia hemolítica, marcadores hepáticos com valores alterados caracterizando hepatite aguda fulminante, além de tempo de protrombina prolongado e albumina baixa. Foi suspenso Dapsona e Rifampicina. Pedidas sorologias para vírus e outros fatores para descartar características autoimunes, que negativaram. Porém, paciente fez tipagem de HLA-B*13:01 que positivou, sendo então diagnosticada com SHD. Após foi realizado doses de corticoide por via oral, todavia, após 6 semanas da alta hospitalar ela teve uma parada cardio-respiratória. A autópsia do coração mostrou sinais de miocardite eosinofílica desencadeada por SHD.

Além disso, a DDS pode causar Lesão Hepática Induzida por Medicamentos (LHIM) devido a hepatotoxicidade (GARCIA et al., 2014; EZHILARASAN et al., 2019), principalmente quando relembramos que no tratamento da poliquimioterapia tem o uso de outros medicamentos, incluindo a rifampicina, também é um medicamento hepatotóxico (LAU, 1995; SWATHI, 2014; EZHILARASAN et al., 2019).

2.6.2 Rifampicina

A rifampicina age inibindo a síntese do RNA bacteriano por ligação na subunidade beta da polimerase de RNA dependente de DNA, bloqueando a transcrição do RNA (LEGENDRE et al., 2012). Assim como a dapsona, é disponibilizada também na via oral, porém os alimentos podem fazer com que o pico de ação demore mais para ocorrer, porém no geral é de 2 horas (HUSSELS, 1969, ACOCELLA et al., 1978). Se liga a 80% das proteínas plasmáticas, sendo excretado de 60 a 65% nas fezes e os 30% na urina como medicamento inalterado (ACOCELLA et al., 1978). Pode causar coloração alaranjada da urina, lágrimas e saliva (LEGENDRE et al., 2012). A RFM causa diversas RAMs, que podem afetar desde o sistema gastrointestinal até mesmo reações adversas sistêmicas.

Em Shrestha et al. (2021) foi observado a Rifampicina sendo agente causador de DRESS em um paciente homem de 75 anos com tuberculose pulmonar. Apresentou febre, taquicardia,

taquipneia, baixa saturação de oxigênio, linfonodos aumentados, eosinofilia e presença de linfócitos atípicos. Além disso, acometimento em pele com pápulas eritematosas palpáveis esbranquiçadas e confluentes de placa com envolvimento de 90% da superfície corporal. Foi realizado teste de *rechallenge* e paciente diagnosticado com DRESS causado pela Rifampicina.

Além das reações sistêmicas como o DRESS, também podem ocorrer anafilaxias, assim como no uso de qualquer medicamento devido a hipersensibilidades. RAMs em sistema hematopoiético e renais também podem ocorrer (HAVEY et al., 2012; ROSATI et al., 2013; CHIBA et al., 2013; MANIKA et al., 2013; SADANSHIV et al., 2017).

É possível analisar em Manika et al. (2013) que relatou um caso de paciente homem de 57 anos com tuberculose pulmonar que após 2 meses de início de tratamento apresentou anemia hemolítica e aumento de marcadores renais, sendo considerado uma insuficiência renal aguda severa, com creatinina de 15,72 mg/dL e ureia de 446 mg/dL. Após retirada da rifampicina e manejo com fluido terapia, hemodiálise e diuréticos, a função renal apresentou melhora e a hemoglobina também. Essa reação tem uma incidência de 0,1% em pacientes com tuberculose (COVIC et al., 1998; ROSATI et al., 2013; MANIKA et al., 2013).

Havey et al. (2012) descreveu um caso de uma mulher de 66 anos diagnosticada com hanseníase lepromatosa em uso do esquema terapêutico ROM, pelo qual em sua nona dose apresentou três horas depois febre, náusea e hematêmese. Ao chegar no Pronto Atendimento foi observado hipotensão, febre, icterícia e sangramentos generalizados. Foi então chegado ao diagnóstico de Coagulação Intravascular Disseminada (CID) com hemólise, todavia, ao observarem os outros exames, o diagnóstico foi de insuficiência renal aguda também. Essas RAMs podem estar ligadas a reações imunológicas de hipersensibilidade mediadas por IgG e IgM contra hemácias, plaquetas e células que expressam alguns tipos de antígenos sanguíneos, incluindo células do túbulo renal (MARTINEZ et al., 1994; HAVEY et al., 2012; SADANSHIV et al., 2017).

Outro caso parecido com o descrito por Havey et al. (2012), foi o de Sadanshiv et al. (2017) que relatou uma paciente do sexo feminino com 50 anos com hanseníase borderline-tuberculóide em uso de poliquimioterapia. Uma hora após a décima oitava dose a paciente apresentou febre, náusea e hematêmese. Após alguns exames foi observado anemia, trombocitopenia, elevação de lactato-dehidrogenase e bilirrubina total, além de creatinina. Dessa forma, foi diagnosticada com CID e insuficiência renal aguda, que após dosagem sérica de anticorpos específicos para rifampicina, foi correlacionada ao uso do medicamento. Após o

uso de corticoide e retirada do medicamento, a função renal e parâmetros de coagulação voltaram ao normal.

Outras RAMs podem ocorrer com a Rifampicina são as trombocitopenias (VERMA et al., 2010; SADANSHIV et al., 2017). Pode haver hepatotoxicidade, porém é pequena a incidência, sendo de 1 a 2%, e geralmente é um medicamento tolerado (GIRLING, 1977; VILLARINO et al., 1997; TOSTMANN et al., 2008; CHOGTU et al., 2016). Além disso, há possibilidade de ocasionar uma outra reação denominada síndrome pseudogripal, que é caracterizada por sintomas de gripe, como artralgia, febre, coriza e marcadores inflamatórios elevados; todavia não há alterações laboratoriais que levem a suspeita de infecção, e estes são sanados após a suspensão do medicamento (CALAQUIAN et al., 2020).

2.6.3 Clofazimina

A Clofazimina não tem mecanismo de ação conhecido, porém é imaginado que sua ação é devido a ligação no DNA do *Mycobacterium leprae*, todavia também é sugerido uma ação imunomoduladora (LEGENDRE et al., 2012). Em relação a absorção, é aumentada quando administrado junto a alimentos (HOLDINESS, 1989). A CFZ faz depósitos em tecido adiposo, além em órgãos como fígado e intestino, além de células reticuloendoteliais (GARRELTS, 1991; ARBISER et al., 1995), tem meia vida aproximada de 70 dias (LEVY, 1974; HOLDINESS, 1989) e tem excreção exclusiva pelas fezes (HOLDINESS, 1989).

As RAMs que podem ocorrer durante o uso de Clofazimina incluem principalmente reações dermatológicas, oftálmicas e gastrointestinais.

Existem relatos de acúmulo de cristais de clofazimina no trato gastrointestinal que têm coloração preta ou roxa, levando a reações adversas gastrointestinais, com ileíte terminal causada pelo medicamento, induzindo hipóteses diagnosticas de abdome agudo, com laparotomias desnecessárias. Todavia, dependendo da quantidade de cristais e locais de acometimento podem levar a dor abdominal intensa e enteropatias fatais (BELAUDE et al., 1983; PAIS et al., 2004; SINGH et al., 2013; OBEROI et al., 2021). Em Bhangale et al. (2021) foi possível observar que o paciente apresentou a pigmentação duodenal após 8 meses de início do tratamento com a CFZ.

Além da pigmentação de mucosas gastrointestinais por cristais, também pode ocorrer pigmentação oral mesmo que raro (LANGFORD et al., 1989; BINMADI et al., 2020). Para

mais, Philip et al. (2012) descreveram um paciente de 45 anos do sexo masculino com diagnóstico de hanseníase borderline-lepromatosa que iniciou com uso de poliquimioterapia, apresentando após 6 meses a pigmentação de cabelos do couro cabeludo, que antes eram grisalhos.

Chavhan et al. (2022) descreveram um caso de paciente do sexo masculino com 65 anos diagnosticado com hanseníase borderline-borderline que iniciou poliquimioterapia, e após o início do tratamento começou a apresentar aparecimento de manchas geográficas com clareamento central e pigmentação marrom-avermelhada. Isso foi atribuído ao acúmulo da clofazimina em fagolisossomas dos macrófagos.

A Clofazimina também pode induzir prolongamento do intervalo QT devido ao bloqueio do canal iônico de potássio (LEANZA et al., 2014; WATANABE et al., 2022). Mesmo que em doses baixas, consideradas 50 mg/dia existe o risco associado em aumentar o intervalo QT (WATANABE et al., 2022).

2.6.4 Ofloxacino

O Ofloxacino é uma fluoroquinolona que age inibindo a DNA girase, uma enzima bacteriana importante em diversos processos, incluindo replicação e transcrição (MATRAT et al., 2007, LEGENDRE et al., 2012). Tem uma boa absorção, com ligação nas proteínas plasmáticas de 32%, com pico plasmático de 1 a 2 horas e maior parte da excreção nas fezes, cerca de 65 a 80%.

É sabido que as quinolonas também podem levar a prolongamento do intervalo QT, todavia, a ofloxacino é associada a menor probabilidade de causar quando comparado com o moxifloxacino (IANNINI et al., 2001; FALAGAS et al., 2007; BRIASOULIS et al., 2011). Isso se deve a necessidade de uma maior dose para levar ao bloqueio de receptores HERG, *human ether-a-go-go related gene*, que são canais de potássio (KANG et al., 2001; BRIASOULIS et al., 2011).

Em Hsiao et al. (2004) foi relatado um caso de um paciente homem de 19 anos com celulite periorbital que fez tratamento com Ofloxacino, que após 3 dias iniciou com mialgia, fraqueza e inchaço em membros superiores, sendo diagnosticado depois de exames laboratoriais com rabdomiólise, que foi associado ao uso do medicamento. Outro efeito no sistema musculoesquelético que pode ser causado pelas fluoroquinolonas são as tendinopatias,

como o aumento do risco de Ruptura de Tendão de Aquiles (RTA), que está mais associado ao uso de Ofloxacino e Norfloxacino (ALVES et al., 2019).

As fluoroquinolonas também podem levar a alterações metabólicas e glicêmicas em pacientes com predisposições, como diabetes; e mesmo que não tenha relatos da Ofloxacino diretamente sendo relacionada a esse efeito (PUGI et al., 2011), é necessário levá-lo em conta.

Oreagba et al. (2017) fez um estudo no Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) da Nigéria, que analisou todas as reações adversas causadas pelas fluoroquinolonas de 2006 a 2014. O Ofloxacino foi o terceiro medicamento da classe que mais causou reações adversas (31/540) e afetou diversos sistemas, como: dermatológicos, musculoesquelético, neurológico, gastrointestinais, cardiovascular, respiratório e sistêmicas. As dermatológicas foram prurido (1/31), urticária (2/31), Síndrome de Stevens-Johnson (1/31) e dermatite esfoliativa (1/31); a musculoesquelética foi mialgia (1/31); as neurológicas são dores de cabeça (2/31), insônia (1/31), tontura (3/31), distúrbios periféricos (1/31), inquietação (2/31), confusão (1/31), sensação de queimação em olhos (1/31) e disfagia (1/31); as gastrointestinais foram dor abdominal (1/31), náusea (1/31) e saburra lingual (1/31); as cardiovasculares foram hipotensão (1/31) e elevação da pressão arterial (1/31); os respiratórios foram dificuldade de respirar (1/31) e dor no peito (1/31); as sistêmicas foram fraqueza (5/31) e dor corporal (1/31).

2.6.5 Minociclina

A Minociclina é um inibidor da síntese de proteínas, se ligando nas subunidades ribossomais 30s (LEGENDRE et al., 2012). É bem absorvida por via oral, com ligações plasmáticas de 55 a 96% (ZHANEL et al., 2004). Pico de ação de 1 a 4 horas e meia vida de 16 horas. Excreção é maior parte pela urina, com 12% do medicamento sendo excretado inalterado (ZHANEL et al., 2004).

Existem diferentes relatos de reações adversas descritas para Minociclina, entre eles: efeitos gastrointestinais, em sistema nervoso, musculoesquelético, respiratório, dermatológico e geniturinário (MARTINS et al., 2021). Os efeitos em sistema nervoso podem levar a dores de cabeça, hipertensão intracraniana idiopática e sintomas transitórios de despersonalização (MARTINS et al., 2021; SHAMOUT et al., 2019; COHEN et al., 2004; FRASER et al., 2012).

Em relação aos efeitos dermatológicas, existem relatos extensos sobre hiperpigmentação cutânea. Pode ocorrer áreas hiperpigmentadas na pele e seus anexos, boca,

olho, osso e até mesmo com coloração de leite materno, tendo cores azul cinzentas, verde acinzentado, verde amarronzada, preto azulado, amarronzadas e preto (COCKINGS et al., 1998; EISEN et al., 1998; HASKES et al., 2017; LAW, 2021; MARTINS et al., 2021).

Existem 4 tipos de reações de hiperpigmentação causada pela Minociclina. Sendo assim a reação tipo I é causada pelo depósito de pigmentos quelatos de MNC com ferro ou melanina presentes em macrófagos da pele. O Tipo II é caracterizado por pigmentação azul acinzentada nos membros inferiores e superiores. O Tipo III é a coloração amarronzada na pele exposta ao sol e o Tipo IV ocorre em áreas cicatrizadas (MARTINS et al., 2021). Sendo assim, a priori o principal mecanismo é pela polimerização dos produtos da oxidação, derivados do 9-hidroxi e N-desmetilados, e esses formam uma molécula semelhante a melanina que se liga ao ferro, tendo essa reação facilitada pela tiroide peroxidase (COCKINGS et al., 1998).

Em Hu et al. (2012) foi descrito dois casos de hiperpigmentação cutânea causada pela Minociclina. O primeiro caso foi um homem de 35 anos com hanseníase lepromatosa que após 13 meses utilizando 100 mg de MNC diariamente apresentou manchas em formato de placas de pigmentação azul acinzentadas em seu rosto, abdômen e extremidades inferiores, que após biopsia observou grânulos de pigmento marrom-escuro em histiócitos. O segundo caso descrito pelos autores foi de uma mulher de 49 anos com hanseníase borderlina-lepromatosa que iniciou com hiperpigmentação em placas em face e extremidades de cor azul acinzentada após 14 meses de tratamento com MNC 100 mg/dia. Foi então realizada biopsia na segunda paciente que apresentou grânulos preto amarronzados em grânulos dentro do citoplasma de histiócitos.

Reações adversas ligadas ao sistema imune também são descritas para Minociclina, sendo a principal a reação *lupus-like* (RLL). Essa RAM mimetiza os sintomas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), que podem ser artralgias, artrites, mialgias, *rash* cutâneo, fotosensibilidade, alterações renais, alterações hematológicas e de sistema nervoso central, como disfunções cognitivas. Todavia, em maior parte desses pacientes também há uma alteração de um exame laboratorial nomeado de anticorpos antinucleares (ANA) (SCHLIENGER et al., 2000; KNOWLES et al., 1996; MARTINS et al., 2021). Em Schlienger et al. (2000) foram descritos 57 casos de RLL causada pela Minociclina, pelo qual todos os participantes iniciaram sintomas após o início do medicamento e apresentaram poliartrite, alterações hepáticas e ANA positivo. Além disso, Knowles et al. (1996) também descreveu um caso de paciente com 43 anos que iniciou uso de Minociclina para *acne vulgaris* e após 10 dias

apresentou poliartrite e ANA positivo (1:640), que após 8 semanas foi para 1:40 e os sintomas articulares foram sanados.

Em relação a questões sistêmicas, a Minociclina, assim como os outros medicamentos, pode causar anafilaxia devido a hipersensibilidade, mas também como já descrito para os outros medicamentos, pode causar DRESS. Prejean et al. (2020) relatou um paciente do sexo masculino com 15 anos iniciou uso de MNC para *acne vulgaris*, após 3 semanas iniciou *rash* cutâneo, linfadenomegalia, edema facial, aumento de transaminases, eosinofilia e aumento de proteína C reativa, foi então aplicado escala de causalidade de DRESS e confirmado diagnóstico; após a suspensão e adição de corticoesterioides o paciente obteve melhora do quadro.

Em Shaughnessy et al. (2010) foi descrito uma paciente do sexo feminino de 38 anos que após 3 semanas do início de MNC para acne iniciou com febre, erupções eritematosas, hipotensão e taquicardia. Os exames laboratoriais na admissão demonstraram eosinofilia, aumento de creatinina, ANA positivo (1:160), aumento de transaminases, proteína C reativa. Além disso, também houve sinais de hipertireoidismo. Houve resolução do quadro após manejos clínicos e administração de corticoesteroides. Todavia, após 2 semanas da internação hospitalar paciente apresentou dispneia em repouso e então foi observado que tinha uma fração de ejeção (FE) de 10%, pelo qual não apresentava no início da hospitalização, que evidenciou FE de 55%. Após observação de FE de 10% foi feita biópsia endomiocárdica revelou infiltrado misto linfo-histiocítico e eosinofílico com necrose de miócitos, sendo feito novamente corticoesteróides, e com apresentação de FE para 15%. Mesmo assim, foi necessário uso de medicamento inotrópico e imunossupressores sem melhoras importantes, porém houve melhora após plasmáfereze; ciclos de rituximabe; uso contínuo de micofenolato, prednisona, carvedilol, lisinopril, espironolactona e digoxina, chegando a uma FE de 40%.

2.6.6 Fortalecimento da farmacovigilância na Hanseníase

Devido ao uso dos medicamentos citados anteriormente, e a observação da quantidade e gravidade de reações adversas que os mesmos podem causar, em 2017 a OMS lançou o guia de diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase, que indicou a necessidade de observação das RAMs e ressaltou a importância dos sistemas de farmacovigilância de cada país no processo de acompanhamento do uso dos medicamentos (OMS, 2018). Em complemento, no ano de

2020 a OMS reiterou na nova estratégia global de 2021-2030, rumo à zero hanseníase, a necessidade desse desafio a ser vencido, para que assim, as reações adversas sejam monitoradas, e identificadas, possibilitando manejos e melhoras na farmacoterapia do paciente com hanseníase (OMS, 2020).

Dessa forma, sendo o Brasil um dos países com mais casos de hanseníase no mundo, esse estudo observacional amplo se justifica visando entender as reações adversas que os pacientes apresentam, não apenas no esquema padrão PQT, como também em esquema alternativo ROM, comparando ambos quanto a segurança. As informações sobre as RAMs subsidiarão a farmacovigilância, levando a diminuição de problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRMs), e permitirá que as equipes de saúde façam o diagnóstico e manejo oportuno, aumentando a adesão à farmacoterapia e um desfecho positivo na transmissão da doença no contexto populacional.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Avaliar as reações adversas aos medicamentos de dois esquemas de tratamento da hanseníase em um Centro de Referência Nacional do Brasil.

3.2 Objetivo específico

3.2.1 Analisar por meio de dados secundários, as reações adversas medicamentosas (RAMs) causadas em pacientes com hanseníase tratados com esquema ROM (Rifampicina+Ofloxacino+Minociclina) e esquema PQT (Dapsona+Rifampicina+Clofazimina) com duração de 24 meses ou mais, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2021 (12 anos) no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase/ Hospital de Clínicas/ Universidade Federal de Uberlândia (CREDESH-HC-UFU-EBSERH).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O presente estudo é um estudo de coorte retrospectivo que analisou dados secundários, em prontuários, de 449 pacientes diagnosticados com hanseníase e que realizaram tratamento com esquemas de PQT e ROM com 24 doses ou mais, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2021 no CREDESH-HC-UFU-EBSERH (Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia), e que tiveram reações adversas a medicamentos documentadas em seus prontuários, ou que apresentaram diferenças laboratoriais significativas, que, ao realizar a correlação temporal, houvesse uma plausibilidade do medicamento ser o motivo para a ocorrência de uma reação adversa.

4.2 Aspectos éticos

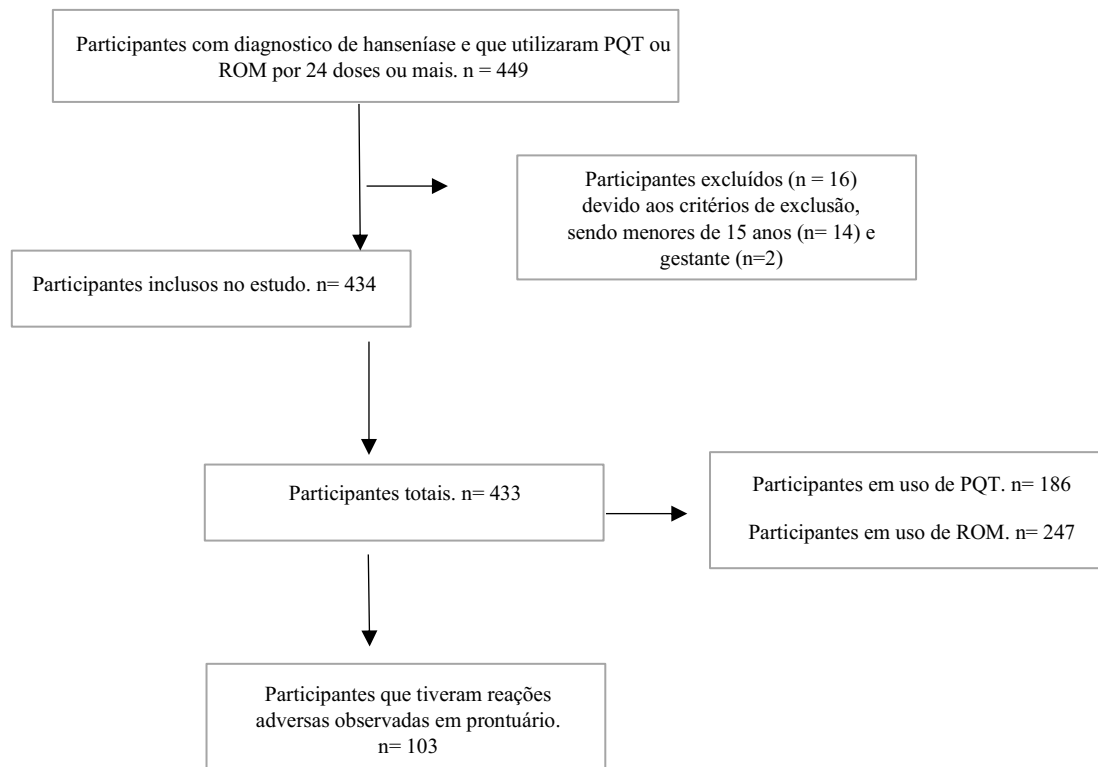
O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia, sob CAAE 46768321.5.0000.5152, que embasa sua metodologia, e posteriores procedimentos nos princípios éticos da Resolução CNS No 466, de 12 - Ministério da Saúde, cuja análise de dados foi baseada na coleta de informações em prontuários e em resultados de exames hematológicos já protocolados na instituição para dos dados participantes após realizarem o tratamento para Hanseníase utilizando o esquema de ROM e PQT com duração mínima de 24 meses, no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2021, sendo assim pedido dispensa de TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de hanseníase multibacilar (MB) que fizeram uso da PQT ou ROM, e foram tratados por 24 meses ou mais durante o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2021 no CREDESH-HC-UFU-EBSERH. Já os critérios de exclusão foram pacientes menores de 15 anos e gestantes.

Sendo assim, foram analisados os prontuários de 449 e 16 foram excluídos, 14 por faixa etária inferior a 15 anos e duas por gravidez (Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma com a quantidade de participantes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão desse estudo.



4.4 Coleta de dados

Para o diagnóstico, os pacientes tinham consultas com médicos hansenologistas, que utilizavam dados clínicos e laboratoriais no monitoramento do tratamento. Dessa forma, os participantes já eram acompanhados mensalmente no CREDESH-HC-UFU-EBSERH pela equipe multidisciplinar, composta por médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, farmacêuticos e outros profissionais de saúde. Assim, quando confirmada a hanseníase, o médico prescrevia o tratamento e o paciente recebia os medicamentos dispensados pela farmácia do Centro de Referência.

Durante o tratamento, os pacientes realizavam exames laboratoriais pelo Laboratório do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, e esses eram coletados no início e no final do tratamento, e a cada 3 meses (Quadro 5). Caso o paciente apresentasse alguma possibilidade de RAM, a equipe médica solicitava novos exames laboratoriais para monitorar

a reação e o desfecho após manejo clínico, que poderia ser suspenso, *dechallenge*, e haver a reintrodução do medicamento, *rechallenge*, ou manejo com medidas farmacológicas ou não farmacológicas.

Quadro 5 - Exames realizados pelos pacientes do estudo de acordo com a periodicidade em que eles eram solicitados.

Periodicidade dos exames	Exames
3/3 meses	Hemograma completo, glicose em jejum, ureia, creatinina, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-piruvica (TGP), bilirrubina (indireta e direta), Gama GT (GGT), fosfatase alcalina (FA) e desidrogenase láctica (DHL) e outros exames se necessário de acordo com a demanda clínica do paciente.
Início do tratamento	Hemograma completo, glicose em jejum, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicérides, TGO, TGP, bilirrubina (direta e indireta), GGT, FA, creatinina, cálcio sérico, magnésio sérico, fósforo sérico, sódio sérico, potássio sérico, albumina, proteína C reativa (PCR), DHL, ácido úrico, ferro sérico, capacidade total de ligação ao ferro, saturação de transferrina, ferritina, ácido fólico, TSH, T4 livre, LSH, testosterona total, PSA total (se homem), vitamina B12, vitamina D, hemoglobina glicada, tempo de protrombina, velocidade de hemossedimentação, IgG e IgM anticardiolipina, anticoagulante lupico, ANA, fator reumatoide, HBSAG, Anti-HBS, Anti-HCV, Anti-HIV I/II, Anti HBC IgG, VDRL, imunofluorescência para <i>T. cruzi</i> , relação proteína/creatinina na urina e EAS, e exame parasitológico de fezes e sangue oculto em fezes.
Final do tratamento	Hemograma completo, glicose em jejum, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicérides, TGO, TGP, bilirrubina (direta e indireta), GGT, FA, creatinina, cálcio sérico, magnésio sérico, fósforo sérico, sódio sérico, potássio sérico, albumina, proteína C reativa

(PCR), DHL, ácido úrico, ferro sérico, capacidade total de ligação ao ferro, saturação de transferrina, ferritina, ácido fólico, TSH, T4 livre, LSH, testosterona total, PSA total (se homem), vitamina B12, vitamina D, hemoglobina glicada, tempo de protrombina, velocidade de hemossedimentação, relação proteína/creatinina na urina e EAS, e exame parasitológico de fezes e sangue oculto em fezes.

Para o estudo, foram coletados dados clínicos e laboratoriais dos participantes incluídos, tanto em prontuário físico, quanto eletrônico. Para o estudo, as suspeitas de reações adversas contidas nos prontuários foram avaliadas por dois pesquisadores experientes, que correlacionaram com o quadro clínico e as alterações laboratoriais, com a temporalidade e plausibilidade, e juntos tomavam a decisão quanto a causalidade e gravidade. Quando foram analisados os prontuários dos pacientes, foi visto também a data de início do tratamento, a data desfecho ou período intermediário (data que apresentou a RAM), data de suspensão do medicamento ou manejo e em qual data o participante apresentou melhora clínica e laboratorial da reação.

Variáveis epidemiológicas como idade, sexo e etnia foram analisadas. Em relação às variáveis clínicas foram observadas: classificação operacional (MB); formas clínicas multibacilares (DT, DD, DV e VV); história do paciente (doenças e hábitos anteriores, uso de outros medicamentos e reações adversas prévias); esquema utilizado inicialmente e ao final do tratamento; reação adversa apresentada; sistema afetado pela reação (hematopoiético, hepático, renal, dermatológico, nervoso, gastrointestinal, oftálmico, musculoesquelético e sistêmico) (Quadro 6); número de RAMs no tratamento e alterações clínicas e/ou laboratoriais.

As RAMs foram classificadas de acordo com a Causalidade da OMS (Quadro 2) e o Algoritmo de Naranjo (1981) (Quadro 1), além da gravidade (Quadro 4) e tempo da apresentação até a resolução da reação.

Os resultados obtidos neste trabalho serão apresentados à equipe multiprofissional do CREDESH-HC-UFU-EBERSH, a fim de treinar a equipe quanto ao diagnóstico oportuno das reações adversas, manejos e notificações.

Quadro 6 - Critérios que descrevem os sinais e sintomas das principais alterações clínicas das reações adversas analisados no estudo.

Sistema	Reação	Sinais e sintomas observados
Dermatológico	Eritrodermia (DAVIS et al., 2023)	Eritema e descamação generalizada. Chamada também de dermatite esfoliativa.
	Exantema generalizado (BIRCHER et al., 2023)	Erupções de maculas e/ou pápulas agudas vermelhas e generalizadas com apresentação ou não de febre.
	Exantema pruriginoso (FAZIO et al., 2023)	Erupções agudas vermelhas pruriginosas.
	Fotodermatite (fotossensibilidade) (ELMETS et al., 2023)	Prurido que ocorrem quando pele exposta a luz ultravioleta.
	Hiperpigmentação cutânea (VASHI et al., 2023)	Alteração da cor da pele, sem outros sinais e sintomas.
	Prurido em couro cabeludo (ASERO et al., 2023)	Coceira no couro cabeludo.
	Urticária (ASERO et al., 2023)	Aparecimento de lesões papulosas avermelhadas (placas), com prurido.
	Xerodermia/Ictiose (CHOATE et al., 2023)	Sinais e sintomas de pele seca ou extremamente seca chegando ao aspecto craquelado na ictiose.
Gastrointestinal	Colestase com pancreatite (FRIEDMAN et al., 2023)	Diminuição do fluxo biliar com aumento de marcadores pancreáticos.
	Diarreia (LAROCQUE et al., 2023)	Fezes de consistência pastosa ou líquida associada com aumento na frequência.
	Êmese (LONGSTRETH et al., 2023a)	Expulsão involuntária e forçada do conteúdo estomacal.
	Epigastria (LONGSTRETH et al., 2023b)	Dor no estomago.
	Náuseas (LONGSTRETH et al., 2023a)	Sensação de desconforto na primeira parte do estomago.

		Sensação de que irá ter episódio de êmese.
	Obstipação (WALD et al., 2023)	Dificuldade de eliminação das fezes de acordo com o hábito intestinal.
Hematopoiético	Anemia hemolítica (BARCELLINI et al., 2023)	Diminuição da hemoglobina, sem afetar níveis séricos de ferro e ferritina, e aparecimento de sintomas clínicos como fadiga, taquicardia e fraqueza.
	Aplasia de medula (OSLON et al., 2023)	Diminuição dos níveis de hemoglobina, leucócitos e plaquetas.
	Trombocitopenia (ARNOLD et al., 2023)	Diminuição dos níveis de plaquetas.
Hepático	Hepatite aguda causada por medicamento (LARSON et al., 2023)	Aumento dos marcadores hepáticos causados por um medicamento.
Músculoesquelético	Fraqueza/astenia (SHEFNER et al., 2023)	Sensação de fraqueza ou astenia.
Nervoso	Ansiedade (CRASKE et al., 2023)	Sensação de perturbação, aflição e angústia, podendo ou não ter sinais vitais alterados.
	Cefaleia (WIPPOLD et al., 2023)	Sensação de dor na cabeça.
	Insônia (WINKELMAN et al., 2023)	Dificuldade em dormir.
	Tontura (BRANCH et al., 2023)	Sensação de desequilíbrio, vertigem e desmaio eminente.
Oftálmico	Xeroftalmia (SHTEIN et al., 2023)	Alteração na produção e/ou produção da lágrima, fazendo com que o olho fique seco.
Renal	Insuficiência renal aguda (PALEVSKY et al., 2023)	Diminuição de taxa de filtração glomerular de acordo com resultados de creatinina.
	Nefrite intersticial (PRAGA et al., 2023)	Piora de função renal, com imagens e biopsia que demonstrem inflamação renal.

Sistêmico	Anafilaxia (ELLIS et al., 2023)	Angioedema e fechamento de glote.
	Síndrome pseudogripal (CALAQUIAN et al., 2020)	Apresentação de febre, rinorreia, tosse, náusea, vômito, dores musculares e nas articulações, além de outros sintomas gripais.
	Síndrome sulfona (TEMPARK et al., 2017)	Aumento de marcadores hepáticos e ou pancreáticos, com hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia, diminuição da hemoglobina, febre e erupção cutânea.

4.5 Análise estatística

A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste D'Agostino-Pearson. O teste binomial foi utilizado para analisar a associação entre grupos PQT e ROM, e fatores relacionados com as características demográficas e clínicas dos pacientes afetados por uma reação adversa ao uso de medicamentos. O teste Friedman foi realizado para comparar diferenças entre medianas de três resultados emparelhados, como as concentrações de hemoglobina em diferentes períodos de tratamento.

Além disso, foi analisado fatores prognósticos associados à reação adversa aos medicamentos através de curvas de Kaplan Meier. As covariáveis dependentes do tempo, no modelo de riscos proporcionais de Cox, representados pelo efeito de hazard ratio, foram utilizados para relacionar os fatores prognósticos em uma análise multivariada ao longo do tempo de seguimento.

O pacote estatístico para Ciências Sociais (SPSS) versão 22.0 do software (IBM, Armonk, NY, EUA) foi utilizado para todas as análises estatísticas considerando um erro alfa de 5%.

4.6 Notificações das reações adversas

Após a observação das reações apresentadas pelos participantes, cada uma foi notificada entre 3 e 8 de maio de 2023, por meio do Vigimed à ANVISA, órgão responsável pelo país onde ocorreu as RAMs do estudo, visto que as mesmas não haviam sido notificadas anteriormente.

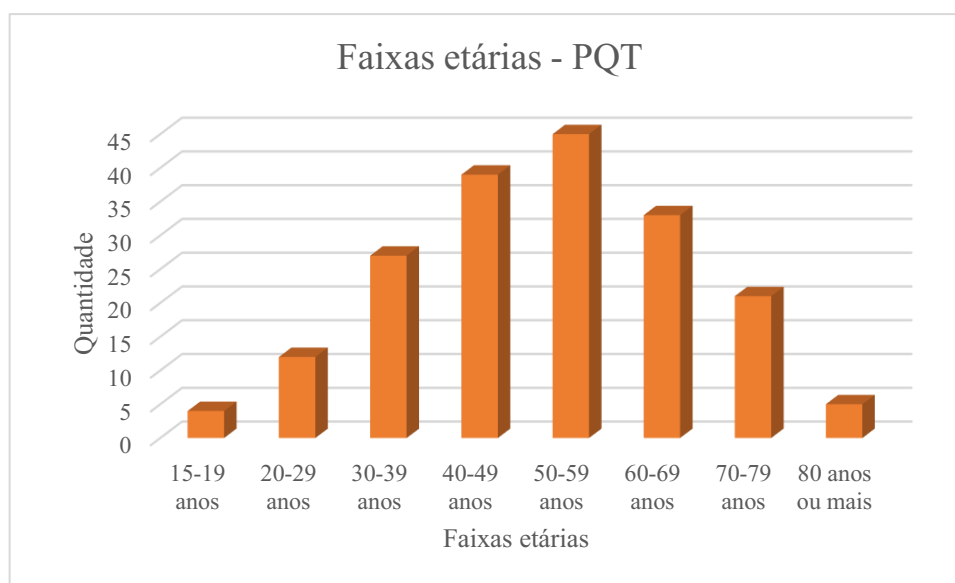
5 RESULTADOS

5.1 Resultados epidemiológicos

Ao analisar os prontuários dos 433 participantes, 43% (186/433) iniciavam com esquema medicamentoso PQT, enquanto 57% (247/433) com esquema ROM. Para critério idade, foram divididos em faixas etárias, de 15 a 19 anos (19/433), 20 a 29 anos (26/433), 30 a 39 anos (63/433), 40 a 49 anos (89/433), 50 a 59 anos (110/433), 60 a 69 anos (70/433), 70 a 79 anos (40/433) e 80 anos ou mais (16/433), enquanto que para sexo 39,5% foram mulheres (171/433) e 60,5% (262/433) homens.

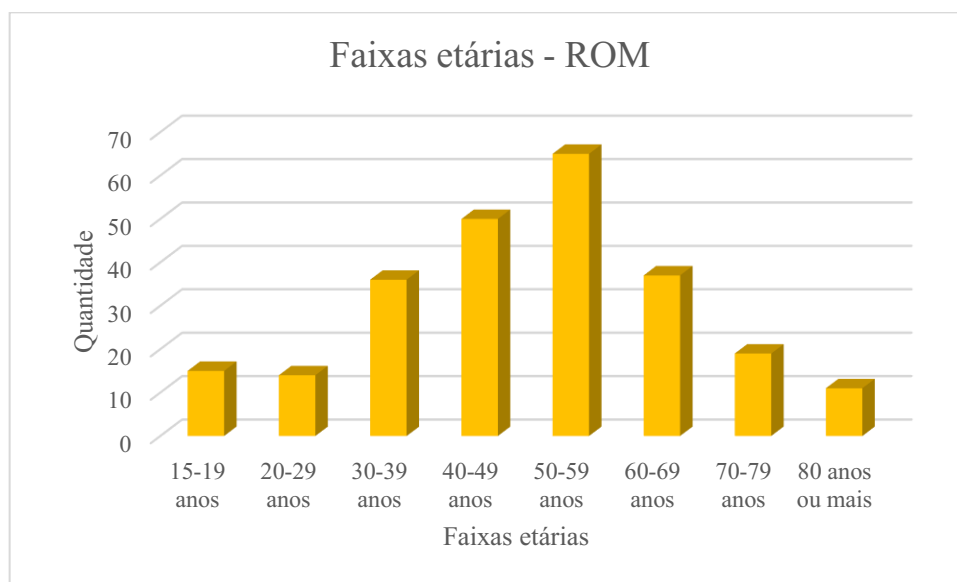
Dos pacientes que utilizavam PQT 6,5% (12/186) eram Virchowiano-Subpolar, 8,6% (16/186) eram Dimorfo-Dimorfo, 10,2% (19/186) eram Dimorfo-Virchowiano, 24,7% (46/186) eram Dimorfo-Tuberculóide e 50% (93/186) eram Virchowiano. Além disso, 33,3% (62/186) eram mulheres e 66,7% (124/186) eram homens, sendo 31,7% (59/186) maiores ou igual a 60 anos (Figura 4).

Figura 4 – Distribuição dos pacientes que fizeram uso de PQT, segundo faixas etárias, apresentando ou não reações adversas no estudo.



Os pacientes com esquema ROM, 2,0% (5/247) eram Virchowiano-Subpolar, 7,2% (18/247) eram Dimorfo-Virchowiano, 16,1% (40/247) eram Dimorfo-Dimorfo, 38,1% (94/247) eram Dimorfo-Tuberculóide e 36,4% (90/247) eram Virchowiano. Ademais, 44,1% (109/247) eram mulheres e 55,8% (138/247) eram homens, e 28,3% (70/247) eram maiores ou igual a 60 anos (Figura 5).

Figura 5. Distribuição dos pacientes que fizeram uso de esquema ROM, segundo faixas etárias, apresentando ou não reações adversas.



5.2 Participantes que apresentaram RAM

Após análise, foram observados a incidência de RAMs em 23,8% (103/433) dos pacientes. Desses, 42,7% (44/103) eram mulheres e 57,3% (59/103) eram homens. Em relação à forma clínica 39,8% (41/103) eram Virchowianos, 14,5% (15/103) Virchowianos-Subpolares, 11,6% (12/103) Dimorfos-Virchowianos, 5,8% (6/103) Dimorfos-Dimorfos e 28,2% (29/103) Dimorfos-Tuberculóides. Dos participantes, 72,8% (75/103) eram menores de 60 anos e 27,2% (28/103) tinham 60 anos ou mais. As raças com maior quantidade de participantes eram a branca 45,6% (47/103), seguida por 39,80% (41/103) de pardos (Tabela 1).

Além da hanseníase, 24,2% (25/103) dos pacientes apresentavam um total de 38 comorbidades (1,52/paciente) (Quadro 7), sendo que 16% (4/25) deles tinham mais de duas, entre elas: hipertensão arterial sistêmica (14/38), *diabetes mellitus* tipo 2 (8/38), hipotireoidismo (4/38), insuficiência renal crônica (3/38), anemia ferropriva (2/38), nefropatia diabética (1/38), fibromialgia (1/38), hepatite crônica (1/38), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (1/38), *diabetes mellitus* tipo 1 (1/38), dislipidemia (1/38) e depressão maior (1/38). Os pacientes que faziam uso outros medicamentos, tanto para outros agravos de saúde, quanto pelas reações hansênicas totalizavam 34,9% (36/103).

Quadro 7 – Comorbidades e outros medicamentos utilizados pelos pacientes de hanseníase que apresentaram reações adversas.

Outras comorbidades apresentadas pelos participantes

Diabetes Mellitus tipo 1; Diabetes Mellitus tipo 2; Hipertensão Arterial Sistêmica; Insuficiência Renal Crônica; Insuficiência Cardíaca; Hipotireoidismo; Nefropatia Diabética; Anemia Ferropriva; Fibromialgia; Hepatite Crônica; Depressão Maior e Dislipidemia.

Outros medicamentos utilizados pelos participantes

Talidomida; Pentoxifilina; Omeprazol; Prednisona; Losartana; Hidroclorotiazida; Indapamida; Captopril; Insulina Humana Regular; Levotiroxina; Metformina; Enalapril; Fluoxetina; Clonazepam; Amitriptilina; Rosuvastatina.

Dos acometidos pelas reações, 67,0% (69/103) utilizavam PQT e 33,0% (34/103) ROM; 77,6% (80/103) dos participantes apresentavam apenas uma RAM; 17,4% (18/103) tiveram duas RAMs e 4,8% (5/103) três ou mais. Foram observadas 134 reações adversas em ambos esquemas, em média 1,3 reações/paciente (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes que apresentaram reações adversas, de acordo com as variáveis e subvariáveis clínicas e epidemiológicas, relacionadas aos esquemas de tratamento PQT e ROM

Variáveis	Subvariáveis	PQT		ROM		Total		<i>p-value</i>
		N	%	N	%	N	%	
Forma clínica	DT	11	15,9	18	52,9	29	28,2	0,002
	DD	5	7,2	1	2,9	6	5,8	0,380
	DV	6	8,7	6	17,6	12	11,6	0,183
	VVsp	13	18,8	2	5,9	15	14,6	0,079
	VV	34	49,3	7	20,6	41	39,8	0,005
	Total	69	100	34	100	103	100	
Raça	Amarela	1	1,4	0	0,0	1	1,0	*
	Branca	26	37,7	21	61,8	47	45,6	0,021
	Ignorado	1	1,4	1	2,9	2	1,9	0,605
	Parda	30	43,5	11	32,4	41	39,8	0,278
	Preta	11	15,9	1	2,9	12	11,7	0,053
	Total	69	100	34	100	103	100,0	
Sexo	Feminino	27	39,1	17	50,0	44	42,7	0,294
	Masculino	42	60,9	17	50,0	59	57,3	
	Total	69	100	34	100	103	100,0	
Faixa Etária	Menor que 60 anos	48	69,6	27	79,4	75	72,8	0,290
	Maior que 60 anos	21	30,4	7	20,6	28	27,2	
	Total	69	100	34	100	103	100,0	
Doses	24 a 29 doses	65	94,2	30	88,2	95	92,2	0,287
	30 doses ou mais	4	5,8	4	11,8	8	7,8	
	Total	69	100	34	100	103	100,0	
Comorbidades	Tem outras comorbidades	20	29,0	4	11,8	24	24,3	0,051
	Não tem outras comorbidades	49	71,0	30	88,2	79	76,7	
	Total	69	100	34	100	103	100	
Outros medicamentos	Sim	30	43,5	6	17,6	36	34,9	0,009
	Não	39	56,5	28	82,4	67	65,1	
	Total	69	100	34	100	103	100	
Quantidade de RAMs apresentadas/paciente	1	49	71,0	31	91,2	80	77,7	0,020
	2	16	23,2	2	5,9	18	17,6	0,029
	3	2	2,9	1	2,9	3	2,9	0,990
	4	1	1,4	0	0,0	1	0,9	*
	5	1	1,4	0	0,0	1	0,9	*
	Total	69	100	34	100	103	100	

Legenda: DT: Dimorfo-Tuberculóide; DD: Dimorfo-Dimorfo; DV: Dimorfo-Virchowiano; VVsp: Virchowiano-Subpolar ;VV: Virchowiano.

5.2.1 Descrição da primeira RAM apresentada

Durante a primeira reação adversa, os sistemas afetados foram: 36,8% (38/103) hematopoiético; 21,3% (22/103) gastrointestinal; 17,4% (18/103) dermatológico; 12,6% (13/103) nervoso; 5,8% (6/103) sistêmico; 2,9% (3/103) renal; 0,9% (1/103) hepático; 0,9% (1/103) musculoesquelético e 0,9% (1/103) oftálmico (Quadro 8) (Tabela 2).

Quadro 8 – Distribuição das reações adversas medicamentosas apresentadas pelos pacientes com hanseníase, segundo sistemas envolvidos, durante a primeira reação adversa ao uso de PQT e ROM.

Primeira reação adversa	
Sistema afetado	Reações apresentadas
Hematopoiético	Anemia hemolítica, aplasia de medula e trombocitopenia
Dermatológico	Eritrodermia, exantema generalizado, exantema pruriginoso, prurido em couro cabeludo, urticaria e xerodermia
Gastrointestinal	Diarreia, epigastria, náusea e obstipação
Hepático	Hepatite aguda causada por medicamentos
Musculoesquelético	Fraqueza
Nervoso	Ansiedade, cefaleia, insônia e tontura
Oftálmico	Xeroftalmia
Renal	Insuficiência renal aguda e nefrite intersticial
Sistêmico	Anafilaxia, síndrome pseudogripal e síndrome sulfona

Quanto à gravidade da primeira reação adversa, 42,7% (44/103) foram consideradas leves, 26,2% (27/103) moderadas e 31,1% graves (32/103), sendo uma com desfecho letal. Além disso, 36,0% (37/103) foram manejadas com uso de outros medicamentos e em 63,1% (65/103) o medicamento foi suspenso.

O medicamento que mais causou RAMs no primeiro evento foi a DDS, totalizando 51,4% (53/103). A RFM, utilizada em ambos os esquemas, causou 33,0% (34/103) de RAMs, porém 70,5% (24/34) foram causadas quando associados ao esquema ROM, enquanto 14,4% (10/69) estavam associados à PQT. A OFX causou 7,7% (8/103) das reações, enquanto a MNC

1,9% (2/103), ambas do esquema ROM. Enquanto a CFZ foi responsável por 5,8% de reações totais (6/103) (Tabela 2).

Quanto a Causalidade da OMS para as primeiras RAMs do esquema PQT, 55,0% (38/69) foram classificadas como prováveis, 26,0% (18/69) possíveis, 10,1% (7/69) duvidosas e 8,6% (6/69) definidas. No esquema ROM, 58,8% (20/34) foram possíveis, 17,6% (6/34) definidas, 11,8% (4/34) prováveis, 8,8% (3/34) duvidosas e 2,9% (1/34) condicionais (Tabela 2).

Na Causalidade Naranjo, na primeira RAM do esquema PQT, 56,5% (39/69) foram classificados como prováveis, 30,4% (21/69) possíveis, 7,2% (5/69) definidos e 5,7% (4/69) duvidosos. Já no ROM, 50,0% (17/34) foram classificados como possíveis, 26,4% (9/34) prováveis, 17,6% (6/34) definidos e 5,9% (2/34) duvidosos (Tabela 2).

Ao analisar as reações que afetaram o sistema dermatológico 22,2% (4/18) eram eritrodermia, 44,4% (8/18) exantema generalizado, 11,1% (2/18) exantema pruriginoso, 5,5% (1/18) prurido em couro cabeludo, 5,5% (1/18) urticária e 11,1% (2/18) xerodermia. Os casos que foram afetados com eritrodermia estavam em uso de PQT e tiveram como medicamento suspeito o DDS, que foi suspenso em todos os casos, sendo que um foi trocado o antimicrobiano por Ofloxacino e nos outros três relatos foi trocado esquema para ROM.

Dentre os sintomas dermatológicos, exantema generalizado, teve como suspeita mais evidente de causalidade a RFM (50,0%; 4/8), a OFX (37,5%; 3/8) e a DDS (12,5% ;1/8). As reações de prurido em couro cabeludo e urticária ocorreram em pacientes diferentes, e ambas foram associadas ao uso da MNC, que foram confirmadas pelo teste de *rechallenge*. Foram registrados apenas dois casos de xerodermia, associado ao uso da Clofazimina, que foi suspensão.

Entre as reações gastrointestinais 13,6% (3/22) foram diarreia, 54,5% (12/22) epigastralgia, 27,2% (6/22) foram náuseas e 4,5% (1/22) obstipação. DDS (1/3) e RFM (2/3) foram associados aos registros de diarreia. Epigastralgia foi relacionada ao uso de DDS (1/12) e RFM (11/12). A náusea esteve relacionada com o uso de DDS (2/6), CFZ (1/6), OFX (1/6) e RFM (2/6). Um caso de obstipação foi relacionado ao uso de CFZ. Em geral, essas reações foram manejadas com uso de medidas farmacológicas, sem suspensão dos medicamentos.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes segundo variáveis e subvariáveis clínicas e de causalidade da primeira reação adversa observadas nos tratamentos PQT e ROM

Variáveis	Subvariáveis	PQT		ROM		Total		p-value
		N	%	N	%	N	%	
Sistema afetado – primeira RAM	Dermatológico	9	13,0	9	26,5	18	17,4	0,0915
	Gastrointestinal	7	10,1	15	44,1	22	21,3	< 0.0001
	Hematopoiético	37	53,6	1	2,9	38	36,8	< 0.0001
	Hepático	1	1,4	0	0,0	1	0,9	*
	Musculoesquelético	0	0,0	1	2,9	1	0,9	*
	Nervoso	6	8,7	7	20,6	13	12,6	0,0874
	Oftálmico	1	1,4	0	0,0	1	0,9	*
	Renal	2	2,9	1	2,9	3	2,9	0,9903
	Sistêmico	6	8,7	0	0,0	6	5,8	*
	Total	69	100	34	100	103	100	
Gravidade – primeira reação	Grave	31	43,5	1	2,9	32	31,1	< 0.0001
	Moderado	19	27,5	8	23,6	27	26,2	0,6637
	Leve	19	27,5	25	73,5	44	42,7	< 0.0001
	Total	69	100	34	100	103	100	
Medicamento suspeito – primeira reação	Clofazimina	6	8,7	0	0	6	5,8	*
	Dapsona	53	76,8	0	0	53	51,4	*
	Minociclina	0	0	2	5,8	2	1,9	*
	Ofloxacino	0	0	8	23,5	8	7,7	*
	Rifampicina	10	14,5	24	70,6	34	33,0	< 0.0001
	Total	69	100	34	100	103	100	
Causalidade OMS – primeira reação	Definida	6	8,7	6	17,6	12	11,6	0,183
	Condicional	0	0	1	2,9	1	0,9	*
	Duvidoso	7	10,1	3	8,8	10	9,8	0,8313
	Possível	18	26,0	20	58,8	38	36,9	0,0012
	Provável	38	55,0	4	11,7	42	40,8	< 0.0001
	Total	69	100	34	100	103	100	*
Causalidade Naranjo – primeira reação	Definida	5	7,2	6	17,6	11	10,7	0,108
	Duvidoso	4	5,8	2	5,9	6	5,8	0,9861
	Possível	21	30,4	17	50	38	36,9	0,053
	Provável	39	56,5	9	26,5	48	46,6	0,004
	Total	69	100	34	100	103	100	*

Nas reações hematopoiéticas, 86,8% (33/38) foram anemia hemolítica, sendo a DDS a causa de 96,9% (32/33) dessas, e a Rifampicina por 3,0% (1/33). Em todas as ocasiões em que o paciente iniciava como suspeita de anemia hemolítica pelo uso de Dapsona, foram realizados teste de *rechallenge* e diminuições de dose, levando a suspensão dos medicamentos em todos os casos (32/32). Em relação a anemia causada pela Rifampicina, pela causalidade ter sido

levantada como duvidosa, o medicamento não foi suspenso, e a reação foi observada ao longo dos meses com os exames de rotina.

Outras reações hematopoiéticas foram a aplasia de medula (3/38) e trombocitopenia (2/38). Em todos os casos de aplasia de medula (3/3), o medicamento suspeito foi a DDS, que foi suspensa, e trocadas por OFX, com melhora dos níveis laboratoriais. Enquanto isso, na trombocitopenia, o medicamento suspeito (2/2) foi a RFM, que estava como parte do esquema PQT, no qual foi suspenso, e trocado em um caso por OFX e em outro, para o esquema MCM (Minociclina+Claritromicina+Moxifloxacino).

No sistema hepático, a única reação (1/103) foi hepatite medicamentosa pelo uso da DDS, na qual, houve troca do esquema PQT para ROM. Para o sistema musculoesquelético, a fraqueza foi a única (1/103) reação relacionada ao uso da RFM. Todavia, ao analisar a causalidade chegou-se à conclusão de que seria duvidoso, e então a reação foi manejada sem a suspensão do medicamento.

Nas reações do sistema nervoso, 7,8% (1/13) dos casos foram ansiedade, 23,0% (3/13) cefaleia, 46,2% (6/13) insônia e 23,0% (3/12) tontura. Durante o relato de ansiedade o participante fazia uso de PQT, e foi realizado teste de *dechallenge* e *rechallenge* com a DDS, levando este como provável causa da reação e levando a suspensão do medicamento. Nos casos de cefaleia a RFM foi o medicamento suspeito, sendo 33,3% (1/3) em esquema PQT e 66,7% (2/3) em esquema ROM, todavia, essas foram manejadas sem a suspensão do antimicrobiano. Além disso, os relatos que tiveram insônia, tiveram relação com uso de OFX (4/6), DDS (1/6) e RFM (1/6), sendo todas manejadas com medidas não farmacológicas, como higiene do sono, e medidas farmacológicas, como uso de medicamentos hipnóticos/sedativos. Os casos de tontura (3/12) foram todos relacionados ao uso do esquema PQT, tanto com uso de DDS (2/3), quanto com CFZ (1/3). Porém, apenas em um caso de DDS foi realizada a suspensão após realização de *rechallenge*.

Apenas uma reação oftálmica, xeroftalmia, (1/103) foi registrada, relacionada ao uso de CFZ, e o manejo foi com o uso de colírios lubrificantes com melhora do quadro, sem suspensão do medicamento. Nas reações adversas renais, 66,7% (2/3) foram de insuficiência renal aguda e 33,3% (1/3) de nefrite intersticial. Todos esses quadros tiveram como suspeito a RFM, sendo que durante os relatos de insuficiência renal, um se encaixou como duvidoso e o outro como comprovado após teste de *rechallenge*. Apesar de um dos casos de insuficiência renal ter como causalidade duvidosa, a equipe preferiu suspender o medicamento. O paciente

diagnosticado com nefrite intersticial, teve como causalidade provável causa o uso do antimicrobiano. Assim como em todos os outros dois casos que afetaram o sistema renal a RFM foi suspensa.

Nas reações sistêmicas (6/103), 33,3% (2/6) foram síndrome pseudogripal e a RFM foi o único medicamento associado. Em um dos casos, o participante utilizava PQT, e foi trocado a RFM por OFX, e no outro caso foi trocado o esquema PQT para o MCM. Síndrome sulfona (SS) foi observado em 50,0% (3/6) dos casos, causados exclusivamente pela DDS, cujo esquema foi suspenso e trocado para os esquemas ROM (2/3) e MCM (1/3). Em 16,7% (1/6) a anafilaxia foi associada a RFM durante a primeira dose supervisionada do tratamento PQT, quando foi observado fechamento de glote e angioedema, não respondendo ao manejo da equipe, indo a óbito e sendo esse o único caso letal do estudo.

5.2.2 Casos que apresentaram duas ou mais RAMs

Na segunda RAM, identificou-se 23 reações em diferentes pacientes (Quadro 9). A PQT foi responsável por 86,9% (20/23) e ROM por 13,0% (3/23) (Tabela 3). Os sistemas afetados foram: 43,3% (10/23) dermatológico; 30,4% (7/23) gastrointestinais; 13% (3/23) hematopoiético; 8,7% (2/23) nervoso e 4,3% (1/23) renal.

Quadro 9 – Distribuição das reações apresentadas pelos pacientes de hanseníase, segundo sistemas envolvidos, nos casos de duas ou mais reações adversas ao uso de PQT e ROM

Duas ou mais reações adversas	
Sistema afetado	Reações apresentadas
Hematopoiético	Anemia hemolítica
Dermatológico	Exantema generalizado, exantema pruriginoso, fotodermatite, hiperpigmentação cutânea
Gastrointestinal	Colestase com pancreatite, epigastralgia, náusea, obstipação e êmese
Nervoso	Ansiedade e tontura
Renal	Insuficiência renal aguda

A RFM foi o medicamento responsável por levar as RAMs na segunda ou em mais reações, com 34,7% (8/23) dos casos, principalmente quando associado ao uso do PQT (5/8). A DDS causou 30,4% (7/23); 26,0% (6/23) a CFZ; 4,3% (1/23) a MNC e OFX cada (Tabela 3). Segundo a gravidade, a maioria das RAMs foram classificadas como moderadas (43,4%; 10/23) e leves (43,4%; 10/23) e 13,2% (3/23) como graves. Não houve caso letal.

No esquema PQT, pela causalidade da OMS, as reações foram classificadas como: 50,0% (10/20) possíveis; 35,0% (7/20) prováveis; 10,0% (2/20) condicionais e 5,0% (1/20) duvidosas. Para o esquema ROM, 66,7% (2/3) foram definidas e 33,3% (1/3) possíveis.

Enquanto isso, na causalidade de Naranjo, a terapêutica PQT teve as RAMs: 10,0% (2/20) como duvidosas; 25,0% (5/20) possíveis e 65,0% (13/20) como prováveis. O esquema ROM: 66,7% (2/3) definidas (2/3) e 33,3% (1/3) prováveis (Tabela 3). Durante essas reações, 33,3% foram manejadas com uso de outros medicamentos e 66,7% não foi necessário manejo farmacológico, e nem suspensão do medicamento.

As RAMs que afetaram o sistema dermatológico 10,0% (1/10) eram exantema generalizado, 10,0% (1/10) exantema pruriginoso, 20,0% (2/10) fotodermatite, 20,0% (2/10) xerodermia e 40,0% (4/10) hiperpigmentação cutânea. O caso de exantema generalizado ocorreu durante o uso do PQT, tendo como medicamento suspeito a DDS, que foi suspenso. O relato de exantema pruriginoso foi por MNC, que foi suspensa e trocada por CFZ. Nos casos de fotodermatite, os medicamentos suspeitos foram MNC em um caso, e CFZ em outro, todavia houve troca medicamentosa apenas no caso da CFZ, pois o paciente já havia apresentado xerodermia prévia, que estava sendo manejada.

Nos casos de hiperpigmentação cutânea, as reações foram manejadas e não houve suspensão dos antimicrobianos. Os levantados como causa foram: CFZ (1/3); MNC (1/3) e DDS (1/3). No caso da CFZ, o paciente havia apresentado a hiperpigmentação cutânea de tecidos gastrointestinais, sendo evidenciadas por meio de EDA (Endoscopia Digestiva Alta), todavia o participante continuou o acompanhamento com a equipe para observação do impacto da hiperpigmentação por cristais de CFZ, como dor abdominal.

Nas reações gastrointestinais: 28,5% (2/7) foram epigastralgia; 28,5% (2/7) náuseas; 14,3% (1/7) obstipação; 14,3% (1/7) êmese e 14,3% (1/7) colestase com pancreatite. Os relatos de epigastralgia ocorreram pela RFM. As náuseas, obstipação e êmese foram relacionados com o OFX, porém não houve suspensão dos esquemas, e sim o manejo farmacológico. O caso específico de colestase com pancreatite ocorreu em paciente internado devido a uma insuficiência renal aguda causada pela RFM. Isso levanta a hipótese de que a colestase, comprovadamente causada pela RFM e não identificada previamente, levou a injúria pré-renal e à insuficiência renal.

No sistema hematopoiético, as RAMs foram todos casos de anemia hemolítica induzida pela DDS, sendo que em dois casos houve suspensão e troca por OFX e em um caso houve continuação do uso do medicamento, pois a alteração não teve impacto clínico e laboratorial para a suspensão do antimicrobiano.

As reações do sistema nervoso foram: 50,0% (1/2) ansiedade e 50,0% (1/2) tontura, e ambas causadas pela DDS. Esses pacientes já haviam apresentados RAMs prévias, sendo insônia e aplasia de medula, que também foram elencadas como induzidas pela DDS, dessa forma, essas reações ocorreram durante o período de retirada do medicamento.

No sistema renal houve descrição de um caso de insuficiência renal aguda causada por RFM durante uso de PQT, que foi suspenso.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes que apresentaram duas ou mais reações adversas, de acordo com as variáveis e subvariáveis clínicas e epidemiológicas, relacionadas aos esquemas de tratamento PQT e ROM

Variáveis	Subvariáveis	PQT		ROM		Total		p-value
		N	%	N	%	N	%	
Sistema afetado – duas ou mais reações	Dermatológico	10	50	0	0,0	10	43,3	*
	Gastrointestinal	4	20	3	100,0	7	30,4	0,005
	Hematopoiético	3	15	0	0,0	3	13,0	*
	Hepático	0	0	0	0,0	0	0,00	*
	Musculoesquelético	0	0	0	0,0	0	0,00	*
	Nervoso	2	10	0	0,0	2	8,7	*
	Oftálmico	0	0	0	0,0	0	0,00	*
	Renal	1	5	0	0,0	1	4,3	*
	Sistêmico	0	0	0	0,0	0	0,00	*
	Total	20	100	3	100,0	23	100,0	
Gravidade - duas ou mais reações	Grave	2	10	1	33,3	3	13,0	0,2631
	Moderado	10	50	0	0,0	10	43,48	
	Leve	8	40	2	66,7	10	43,48	0,3849
	Total	20	100	3	100,0	23	100,0	
Medicamento suspeito - duas ou mais reações	Clofazimina	6	30	0	0,0	6	26,0	*
	Dapsona	7	35	0	0,0	7	30,4	*
	Minociclina	0	0	1	33,3	1	4,3	*
	Ofloxacino	0	0	1	33,3	1	4,3	*
	Rifampicina	7	35	1	33,3	8	34,7	0,9549
	Total	20	100	3	100,0	23	100,0	
Causalidade OMS - duas ou mais reações	Comprovada	0	0	2	66,7	2	8,7	*
	Condicional	2	10	0	0,0	2	8,7	*
	Duvidoso	1	5	0	0,0	1	4,3	*
	Possível	10	50	1	33,3	11	47,8	0,59
	Provável	7	35	0	0,0	7	30,4	*
	Total	20	100	3	100,0	23	100,0	
Causalidade Naranjo - duas ou mais reações	Definida	0	0	2	66,7	2	8,7	*
	Duvidoso	2	10	0	0,0	2	8,7	*
	Possível	5	25	0	0,0	5	21,7	*
	Provável	13	65	1	33,3	14	60,8	0,2946
	Total	20	100	3	100,0	23	100,0	*

Ademais, 2,9% (3/103) dos participantes apresentaram três RAMs, 0,9% (1/103) apresentaram quatro e 0,9% (1/103) cinco reações durante o tratamento. Sendo a primeira e a segunda reação já descritas anteriormente, a terceira reação desses pacientes esteve associada ao sistema nervoso (1/3 – ansiedade), vascular (1/3 – cianose de extremidade) e gastrointestinal

(1/3 – vômito), sendo a DDS a responsável pela reação do sistema nervoso e vascular, e o OFX ao gastrointestinal. O único paciente que apresentou quatro RAMs, teve obstipação (terceira) e hiperpigmentação de mucosa de trato gastrointestinal (TGI) (quarta), que foram induzidas pela CFZ. Aquele que apresentou cinco RAMs, foram relacionadas ao sistema musculoesquelético (astenia – terceira) e gastrointestinal (náusea – quarta; epigastralgia – quinta), induzidas por DDS e RFM, tendo melhora após a suspensão do esquema PQT.

5.3 Análise de tempo-desfecho e risco proporcional de Cox's

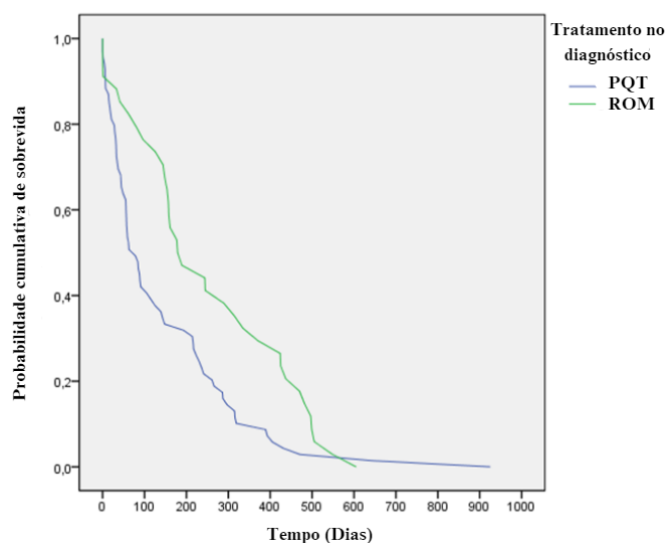
As variáveis forma clínica, sexo, cor da pele, comorbidades, idade e número de medicamentos administrados concomitantemente a PQT, não representaram fatores prognóstico associados a RAMs (Log Rank; Breslow; Tarone-Ware, $p>0,05$). Por outro lado, a comparação entre as curvas de Kaplan-Meier relativas aos esquemas de tratamento convencional e alternativo, indicou a PQT como fator prognóstico associado a ocorrência das RAMs (Log Rank, $p=0,008$; Breslow, $p=0,002$; Tarone-Ware, $p=0,002$). O tempo mediano para ocorrência de RAMs foi de 79 dias para aqueles que utilizaram a PQT versus 179 dias para os pacientes sob administração do esquema ROM (Figura 6).

O tipo de medicamento afetou o prognóstico das RAMs nos períodos intermediários e finais de seguimento (Log Rank, $p=0,019$; Breslow, $p=0,055$; Tarone-Ware, $p=0,031$), uma vez que o tempo de mediana para a ocorrência dessas reações foi de 63 dias para DDS, seguido de 115 dias para a CFZ e 154 dias para a RFM. A mediana do tempo para a ocorrência de reações quando utilizada o OFX e MNC foi de 245 e 470 dias, respectivamente, após o início do tratamento da hanseníase (Figura 7).

O modelo de risco proporcional (*hazard ratios*) por meio da regressão múltipla de Cox, tempo dependente, demonstrou, por meio do modelo multivariado, que pacientes sob uso da terapêutica PQT apresentaram um risco 2,51 maior para ocorrência de RAMs quando comparados àqueles sob administração do esquema ROM ($p=0,029$) (Figura 8).

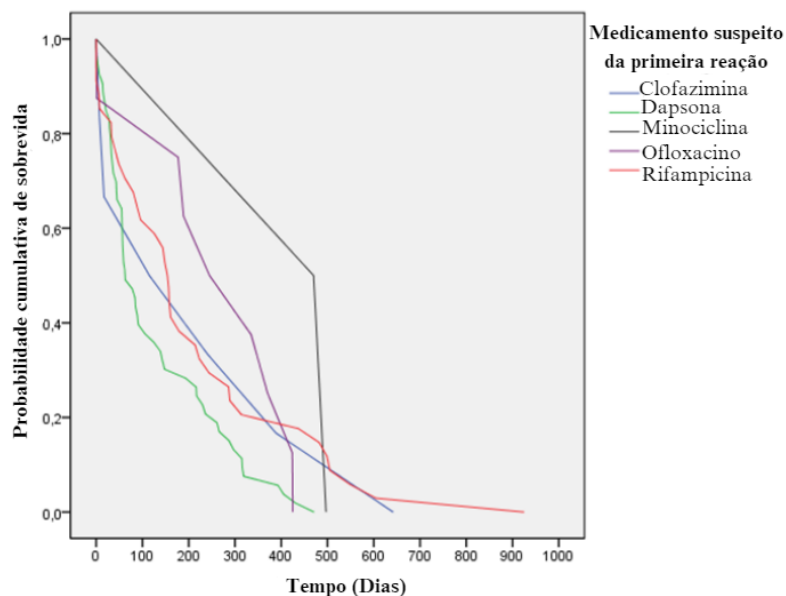
Embora a análise estratificada por tipos de medicamentos não tenha apresentado validade prognóstica em um modelo multivariado, quando confrontados com a CFZ, houve um risco para ocorrência de RAM acrescido de 7% (HR:1,07, $p=0,866$) quando utilizada concomitante a DDS e 31% (HR:1,31, $p=0,602$) quando utilizada com a RFM. Ao contrário, os resultados para a MNC mostraram que este medicamento reduziu o risco de RAMs em 44% dos pacientes (HR de 0,56; $p=0,527$) em comparação a CFZ (Figura 8).

Figura 6 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier tempo x probabilidade cumulativa de ter reação adversa de acordo com o esquema terapêutico *multidrugtherapy* (MDT) e ROM



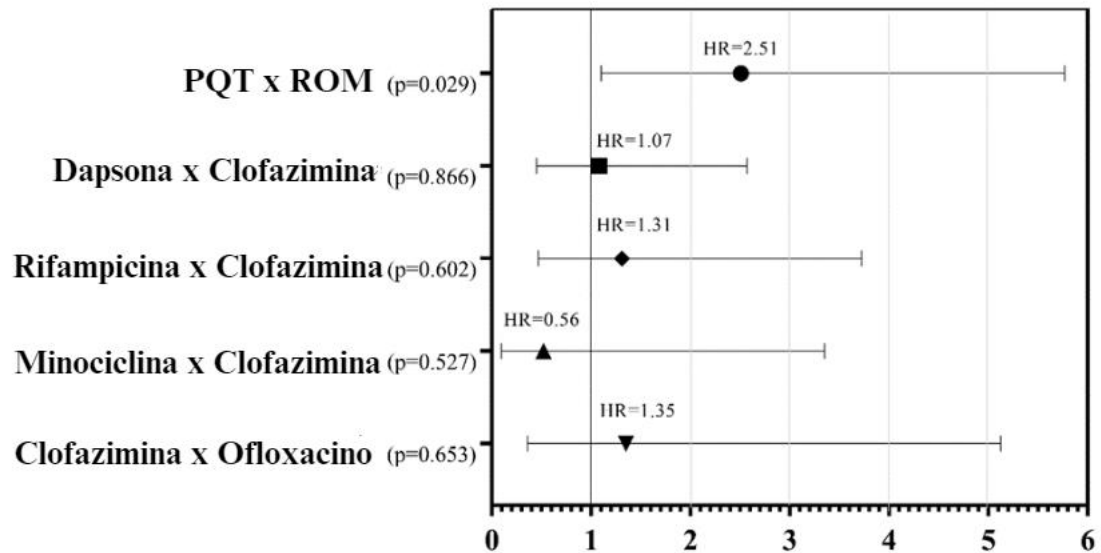
O grupo que fez uso do PQT apresentou menor área sob a curva e portanto, pior prognóstico para o desfecho de reações adversas.

Figura 7 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier tempo x probabilidade cumulativa de ter reação adversa, de acordo com o medicamento utilizado nos esquemas terapêuticos *multidrugtherapy* (MDT) e ROM



O grupo que fez uso da Dapsona apresentou menor área sob a curva e portanto, pior prognóstico para o desfecho de reações adversas. Seguido por Rifampicina, Clofazimina, Ofloxacino e Minociclina

Figura 8 – Gráfico de floresta para risco proporcional de Cox dos pacientes que apresentaram reação adversa, com o *hazard ratio* (HR) de Kaplan-Meier do tempo para apresentação da primeira reação adversa de acordo com o medicamento utilizado.



Legenda: PQT – poliquimioterapia (Rifampicina+Dapsona+Clofazimina); ROM – Rifampicina+Ofloxacino+Minociclina.

O grupo PQT apresentou um risco 2,51 vezes maior para ocorrência de RAMs quando comparado ao grupo que utilizou ROM.

5.4 Perfil da hemoglobina durante anemia hemolítica

Considerando que o sistema hematopoiético foi o mais afetado nas RAMs, e a anemia hemolítica foi a reação com maior magnitude (26,9%; 36/134), foi analisado em separado o comportamento da hemoglobina (Hb – g/dL) no início do tratamento, durante a RAM e após a retirada do medicamento suspeito.

Dessa maneira, a concentração de Hb no sexo masculino (26/36), independente do medicamento suspeito, teve as seguintes medianas: no diagnóstico da hanseníase (Md: 13,00 g/dL, Min.: 9,70 / Max.: 15,50); durante a RAM (Md: 10,30 g/dL, Min.: 7,50/ Max.:12,90) e após retirada do medicamento (Md: 12,60 g/dL, Min.: 10,30 / Max.:15,10). Houve diferenças significativas ($p<0,0001$) de acordo com o teste de comparação múltipla de Dunn durante o diagnóstico e a apresentação do efeito, mas também quando analisado durante a reação e após a retirada do medicamento (Figura 9).

Similarmente, no sexo feminino (10/36), independente do medicamento suspeito, a Hb foi de: Md: 12,55 g/dL, Min.: 9,70 / Max.: 14,60 no diagnóstico; Md: 10,35 g/dL, Min.: 6,20/ Max.:12,00 durante a RAM e Md: 11,90 g/dL, Min.: 9,30 / Max.:15,40 após a retirada do medicamento. Houve diferença estatística significativa pelo teste de comparação múltipla de Dunn ($p=0,0004$) durante a Hb no diagnóstico e a Hb na apresentação do efeito, mas também durante a RAM e depois de retirar o medicamento (Figura 10).

Figura 9 – *Box plot* de variação da concentração de hemoglobina em homens no diagnóstico, durante reação de anemia hemolítica e após a suspensão do medicamento suspeito

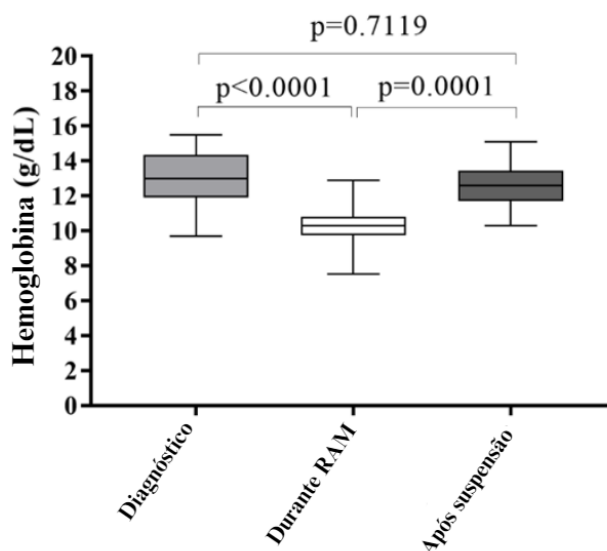
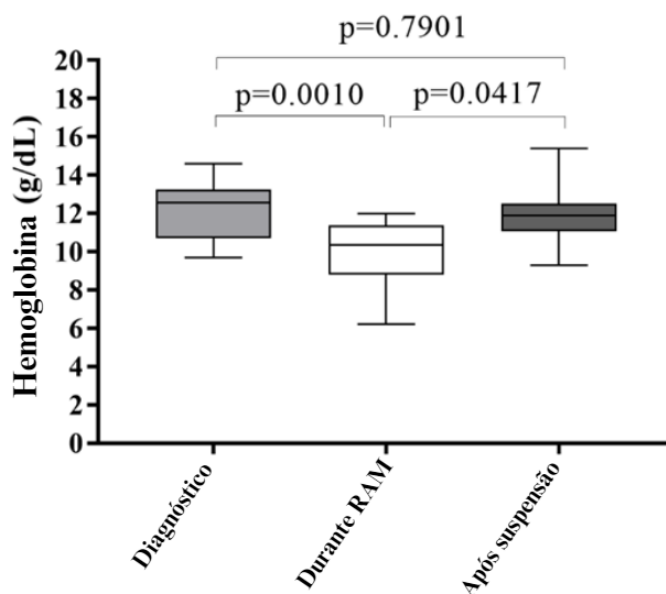
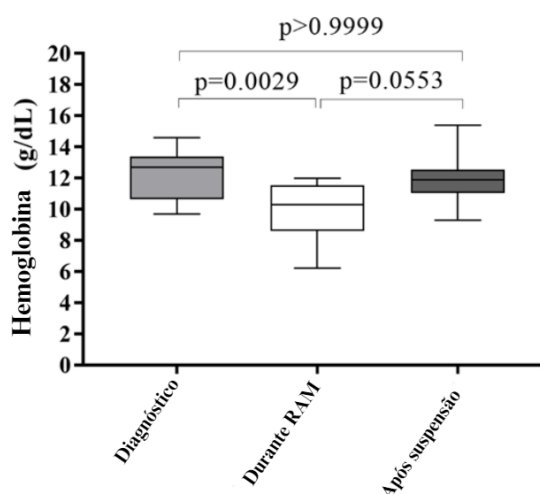


Figura 10 – *Box plot* de variação da concentração de hemoglobina em mulheres no diagnóstico, durante reação de anemia hemolítica e após a suspensão do medicamento suspeito



Quando observado a Dapsona como medicamento suspeito, houve diferença estatística significativa ($p=0,0013$) apenas nas mulheres (9/35), de acordo com o teste de comparação múltipla de Dunn, entre as medianas do diagnóstico (Md: 12,70 g/dL, Min.: 9,70 / Max.: 14,60) e durante a reação medicamentosa (Md: 10,30 g/dL, Min.: 6,20/ Max.:12,00). Contudo, não houve diferença estatística quando comparada as medianas durante a RAM e após a suspensão do tratamento (Md: 11,90 g/dL, Min.: 9,30 /Max.:15,40) e (Figura 11).

Figura 11 – *Box plot* de variação da concentração de hemoglobina em mulheres no diagnóstico, durante reação de anemia hemolítica e após a suspensão da Dapsona



Os pacientes que apresentaram anemias hemolíticas como primeiras RAMs desencadeadas pela Dapsona, tiveram uma hemoglobina média de início de tratamento de 12,9 g/dL para homens e as mulheres uma hemoglobina de 12 g/dL, sendo esse um fator predisponente para o desenvolvimento de anemia hemolítica ($p < 0,0001$). O tempo médio para ocorrer como a primeira reação foi de 163 dias, com queda média de 2,8 g/dL. Durante essa RAM, os homens (25/32), apresentaram uma queda média de 2,9 g/dL, com variação de 0,8 a 5,6 g/dL; enquanto as para mulheres (7/32), uma queda média de 2,5 g/dL, variando de 1 a 3,8 g/dL.

5.5 Notificações no VigiMed

Foram realizadas as notificações das reações adversas que foram identificadas neste estudo, independente da causalidade, para a ANVISA por meio do VigiMed, pois não haviam sido realizadas anteriormente pela equipe de saúde. Os números das notificações estão descritos no anexo 2.

6. DISCUSSÃO

Quando observado os participantes do estudo, a maioria eram homens com menos de 60 anos de forma clínica VV, que é esperado devido a variável de inclusão do estudo, que considerou no mínimo 24 meses de duração do tratamento. No Brasil, esse perfil de idade e sexo, também foi observado no censo brasileiro de 2017 a 2021, no qual 55,7% dos casos eram do sexo masculino, com predominância da faixa etária de 50 a 59 anos, totalizando 23192 diagnósticos entre 119698 (BRASIL, 2023).

Quanto ao perfil das comorbidades, grande parte são doenças cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica) e endócrinas (*diabetes mellitus* tipo 2 e hipotireoidismo). Contudo, é importante saber essa informação durante a avaliação das RAMs, pois podem afetar como a reação se apresenta, causando até mesmo confusão durante a análise de causalidade, devido as mudanças clínicas e laboratoriais das doenças crônicas e o uso de outros medicamentos, podendo resultar em interações medicamentosas (IMs) (MAGRO et al. 2012).

A raça não afetou a quantidade e nem a gravidade das reações nesse estudo, não apresentando diferença estatística significativa ($p>0,001$). Mesmo que não exista essa diferença no presente estudo, existem artigos que relacionam a raça do indivíduo ao aumento de chance de apresentar RAMs, principalmente as ligadas a alelos de gene. O HLA-B*13:01, é um exemplo, que leva a maior propensão de desenvolver a Síndrome de Hipersensibilidade à Dapsona, conhecida como Síndrome Sulfona (SS), sendo prevalente em Chineses, Japoneses, Indianos e do Sudeste Asiáticos (HOOGEVEN et al., 2016; LIU et al., 2019).

O esquema de tratamento da hanseníase que apresentou mais RAMs foi o PQT, mesmo que não tenha sido o esquema de maior uso pela população do estudo. E isso, foi comprovado ao observar também o *Hazard Ratio* (HR) que elencou nas análises que esse esquema tem 2,51 vezes mais riscos de levar ao desenvolvimento de alguma RAM. A PQT esteve mais associada a reações no sistema hematopoiético ($p<0,0001$), com o desenvolvimento de reações graves ($p<0,0001$) e por casos que apresentaram mais de uma RAM durante o tratamento ($p=0,020$). Além disso, esse esquema teve maior associação com reações de causalidade provável, de acordo com Algoritmo de Naranjo e Causalidade da OMS ($p=0,004$). A DDS foi o medicamento que mais causou RAMs, 51,4%, e o que apresentou a menor média de tempo para ocorrência, 63 dias após o início do uso.

A DDS foi o medicamento que mais levou a casos de anemia hemolítica na primeira RAM, somando 32% (33/103) das reações com queda média de 2,8 g/dL. Quando comparado com estudo de Franco (2014), a DDS foi o principal medicamento suspeito pelos casos de anemia hemolítica, que resultaram em 16,8% (20/119) de alteração dos casos, com queda média de 2,35 g/dL. Além disso, Franco (2014) concluiu que o uso da PQT por si só já levou a diminuição média de hemoglobina de 1,94 g/dL. Essa informação deve ser colocada em evidência no manejo dos pacientes que serão submetidos a esse esquema medicamentoso.

Um estudo prévio realizado no CREDESH-HC-UFU com 187 pacientes observou 37,9% de reações adversas, sendo que 70,8% (80/113) dos relatos estiveram ligados ao uso da DDS, com efeitos dermatológicos, hematopoiéticos, gastrointestinais, nervoso e musculoesquelético com predominância de epigastralgia e anemia hemolítica (GOULART et al., 2002).

No estudo de Guragain et al. (2017), o tempo médio de aparição da RAM induzida pela DDS foi de 3 a 21 semanas. Além disso, assim como no presente estudo, foram vistas reações no sistema dermatológico e hematopoiético, tais como dermatite esfoliativa (8/37), *rash* cutâneo não especificados (4/37), anemia hemolítica (5/37), icterícia (14/37), febre e dores de cabeça (4/37), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (1/37) e agranulocitose (1/37).

A Síndrome de Hipersensibilidade à Dapsona (SHD), é uma reação de hipersensibilidade tipo IV-b, caracterizada como um tipo de *DRESS*, que é mediada por células T (T_H2) que libera citocinas e quimiocinas tipo IL-4, IL-5 e IL-13, e ativa e recruta os eosinófilos (CABANAS et al., 2020). Tem como gatilhos para o desenvolvimento questões farmacogenéticas, como presença de genótipos específicos, principalmente o HLA-B*13:01 (WANG et al., 2022). Dessa maneira, pacientes que já conheçam históricos familiares ou que sejam populações com possibilidade de presença deste gene deveriam evitar o uso da DDS.

Quanto ao tempo mediano dos outros medicamentos analisados no estudo, a CFZ foi de 115 dias (aproximadamente 4 meses), porém não foram achados estudos para comparação deste dado. Além disso, ainda sem significância estatística, o uso da CFZ indicou um aumento do risco de RAM quando associado a DDS, enquanto a MNC reduziu este risco. No entanto, não foram achados estudos que dessem meios de comparação da CFZ elevar esse risco e quando combinado com MNC, ter levado à redução do risco de RAM. Todavia, são necessários mais estudos, com maior casuística para comprovar essa hipótese.

A CFZ causou 5,8% (6/103) das reações adversas totais, sendo essas obstipações, xeroftalmia, tontura, náusea e xerodermia. Essas RAMs também foram vistas em Maia et al. (2013), que observou hiperpigmentação em todos os participantes (37/37) e ictiose em 21,6% (8/37), estando relacionados com o uso da CFZ. Hwan et al. (2013) concluiu durante revisão sistemática, que a CFZ é a principal causadora de reações cutâneas e gastrointestinais. Em estudo anterior com 119 pacientes (FRANCO, 2014) a CFZ foi o principal medicamento da PQT que causou reações dermatológicas, tendo uma frequência de 70,0% para xerose e 65,5% para pigmentação cutânea, todavia, esse estudo ainda ressalta a CFZ como agente causador de xeroftalmia, totalizando 46,2% de acometimento nos participantes. De acordo com a própria bula do medicamento (NOVARTIS, 2016), a pigmentação de pele pode ocorrer em 75 a 100% dos pacientes em algumas semanas de tratamento.

Ao analisar a vivência deste Centro de Referência e os dados coletados, foi concluído que as RAMs causadas pela CFZ são muito pouco conhecidas e investigadas pela equipe, como alterações gastrointestinais causadas pelo depósito de cristais de CFZ na submucosa, e aumento do intervalo QT com presença de arritmias (PAIS et al., 2004; SINGH et al., 2013; LEANZA et al., 2014; WATANABE et al., 2022). Isso é preocupante pois, de acordo com Risgaard et al. (2016), o uso de pelo menos um medicamento que altera o intervalo QT nos últimos 90 dias foi visto em 58% de pacientes que tiveram morte cardíaca súbita, sendo os antibióticos ligados a 16% desses casos. Dessa maneira, ao analisar tais dados foi realizado treinamento com a equipe reiterando a necessidade de investigação de rotina e registro dessas reações adversas.

Em estudo prévio do nosso grupo (GOULART et al., 2002) a CFZ foi associada 23,0% dos 113 casos RAMs, com acometimento de sistema dermatológico, oftálmico e gastrointestinal, prevalecendo a ictiose e xeroftalmia.

A RFM levou a indução das RAMs com tempo mediano 154 dias, tanto em PQT, quanto em ROM. Além disso, quando visto as RAMs causadas pela RFM, quando no esquema ROM foi mais associada a efeitos adversos na primeira reação, do que quando comparado ao seu uso no esquema PQT ($p < 0,0001$), sendo assim, é possível observar que este medicamento no esquema ROM causa mais reações adversas. Isso pode ocorrer pelo uso dos outros medicamentos contidos no esquema PQT apresentarem reações adversas, antes das induzidas pela RFM. No esquema PQT este medicamento causou 9,7% das reações totais, sendo estas a insuficiência renal aguda, trombocitopenia, síndrome pseudogripal, nefrite intersticial, cefaleia, exantema generalizado e anafilaxia. Franco (2014) mencionou que a RFM causou síndrome

pseudogripal em 30,3% (36/119) dos casos e 2,5% (3/119) de reação farmacológica com eosinofilia e sintomas sistêmicos, em inglês, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), além de 1 (1/119) caso de insuficiência renal aguda, assim como alguns dos casos observados neste presente estudo. Não foram encontrados trabalhos científicos sobre reações adversas no esquema ROM, dessa maneira, não oportunizando mais discussões sobre as RAMs do uso da RFM no esquema ROM.

Goulart et al. (2002) também constataram que o uso da RFM levou a 6,2% das 113 reações, com efeitos no sistema renal, dermatológico, gastrointestinal e sistêmico, sendo a febre e a cólica renal as principais, assim como também foi encontrado no atual estudo.

Quanto ao esquema ROM, há associação a este causar apenas uma reação adversa ($p=0,020$), além de efeitos gastrointestinais ($p<0,0001$), de gravidade leve ($p<0,0001$) e de causalidade possível de acordo com Algoritmo de Naranjo e Causalidade da OMS ($p<0,001$). Não foram encontradas referências quanto à análise de reações adversas do esquema ROM.

Os medicamentos OFX e MNC foram os que apresentaram a maior mediana dias para desenvolvimento de reação adversa, sendo respectivamente 245 dias e 470 dias. Isso pode ocorrer devido aos medicamentos serem administrados mensalmente, necessitando de mais tempo para demonstrar as RAMs. A OFX respondeu por 7,7% (8/103) das reações totais ligadas ao sistema nervoso, dermatológico e gastrointestinal. Além dessas, é sabido que a OFX pode causar prolongamento do intervalo QT (BRIASOULIS et al., 2011), rabdomiólise e tendinopatias (HSIAO et al., 2005; ALVES et al., 2019), que não foram identificadas no presente estudo. Enquanto a MNC é conhecida por causar reação *lupus-like* (KNOWLES et al., 1996; SCHLIENGER et al., 2000) e hiperpigmentações cutâneas (HU et al., 2012), porém no presente estudo causou apenas 1,9% (2/103) das reações, sendo associadas apenas a urticária e prurido em couro cabeludo. Nair (2018) relatou que não observou reações adversas causadas por OFX e MNC em pacientes com tratamento da hanseníase em esquema alternativo constituído por CFZ+OFX+MNC (Clofazimina+Ofloxacina+Minociclina).

Quando analisada as segundas reações adversas, a RFM foi o medicamento que mais causou RAMs, principalmente quando associada ao esquema PQT, seguido pela DDS, CFZ, MNC e OFX. Sendo assim, mesmo que a RFM cause menos reações adversas, ainda podem acontecer como segundo episódio, e isso enfatiza a importância do monitoramento de todo período de tratamento, avaliando a magnitude dessas RAMs. Esse fato também salienta a ideia discutida acima, que a RFM é o segundo medicamento que mais causa RAM nas primeiras

reações, pois o tempo para apresentação dos sinais e sintomas são maiores, levando a identificação de outras reações causadas por outros medicamentos do esquema PQT primeiro.

Não foram encontrados estudos até o momento em que comparasse os esquemas PQT e ROM quanto à segurança de cada um, ao risco de desenvolvimento de reação adversa, e o tempo médio desses efeitos. Todavia, com os resultados encontrados neste trabalho, é possível concluir que o uso do esquema PQT pode causar reações adversas mais precocemente, além de terem sido responsáveis por grande parte das reações graves, incluindo o único desfecho fatal. Quanto ao esquema ROM, mesmo que as RAMs tenham sido associados principalmente a efeitos gastrintestinais, eles foram classificados como leves, e manejados com medidas farmacológicas, sem necessidade de suspensão dos medicamentos.

A apresentação de reação adversa, é um problema relacionado ao uso de medicamentos (PRM), que favorece a não adesão ao tratamento da hanseníase e o entendimento da sua magnitude e gravidade é de grande importância para evitar recidivas e resistências medicamentosas, dificultando a interrupção da transmissão da doença e o alcance da meta global rumo a hanseníase zero. São de grande valia novos trabalhos sobre o impacto das reações adversas frente a diminuição da adesão a farmacoterapia do paciente com hanseníase.

Destaca-se que é necessário antes de iniciar o tratamento da hanseníase, uma anamnese detalhada com informações sobre alergias prévias e predisposições familiares, além de exames laboratoriais para evitar variáveis de confusão associadas as RAMs devem ser realizados. Além disso, deve existir o monitoramento do tratamento pela equipe de saúde para possibilitar a identificação precoce, manejo e tratamento oportuno das reações adversas, bem como as notificações para os órgãos de saúde responsáveis pela farmacovigilância de cada país.

É preciso uma força tarefa para que os profissionais de saúde notifiquem e alimentem o banco de dados na esfera global, favorecendo a saúde das populações por garantir a segurança no uso dos medicamentos, levando a redução da morbidade e mortalidade, aprimorando o uso racional dos medicamentos e a prescrição segura pelos profissionais de saúde

A limitação do estudo foi devido a captação dos dados serem por meios secundários, dependendo do registro dos profissionais, que muitas das vezes não tinham o conhecimento prévio para identificação das RAMs, levando a subnotificação. Como compromisso do estudo quanto a informação dessas reações, todas as RAMs foram notificadas a ANVISA via VigiMed.

7. CONCLUSÃO

A PQT causou mais RAMs, sendo mais precoces, mais graves e em menor tempo, demonstrando que o uso desse esquema é menos seguro quando comparado ao ROM.

A Dapsona foi o medicamento que causou maior número de RAMs, principalmente na primeira reação afetando o sistema hematopoiético, e sendo responsável por quase todos os casos de anemia hemolítica.

A Rifampicina foi associada as reações gastrointestinais, e de gravidade leves, todavia ocasionou o único caso letal do estudo com anafilaxia.

A Clofazimina pode ser um fator de risco para o aumento de RAMs quando associada a ambos os medicamentos da PQT, enquanto a MNC comparado a CFZ demonstrou um menor risco quanto ao desenvolvimento de reações adversas. Todavia, para comprovação dessa hipótese são necessários mais estudos com maior casuística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.; LICHTMAN, A.; PILLAI, S. **Cellular and molecular immunology E-book**. Elsevier Health Sciences, 2019.

ACOCELLA, G. et al. Clinical Pharmacokinetics of Rifampicin. **Clinical Pharmacokinetics**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 108-127, 1978. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-197803020-00002>.

AHMAD, R. A. et al. Plasma and salivary pharmacokinetics of dapsone estimated by a thin layer chromatographic method. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 129-133, 1980. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00562621>.

ALVES, C. et al. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 75, n. 10, p. 1431-1443, 4 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-019-02713-1>.

ARBISER, J. L et al. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 241-247, fev. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)90134-5](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(95)90134-5).

ARNOLD, DM et al. Diagnostic approach to thrombocytopenia in adults. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

ASERO, R et al. New-onset urticaria. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

AVELLEIRA, J. C. R.; BERNARDES FILHO, Fred; QUARESMA, Maria Victória; VIANNA, Francisco Reis. History of leprosy in Rio de Janeiro. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 89, n. 3, p. 515-518, jun. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142781>.

AUBRY, A. et al. Drug resistance in leprosy: an update following 70 years of chemotherapy. **Infectious Diseases Now**, [S.L.], v. 52, n. 5, p. 243-251, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2022.04.001>

BAGGIO, D. et al. Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. **Australian Prescriber**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 161-164, 1 out. 2021. NPS MedicineWise. <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2021.035>.

BARCELLINI, W et al. Diagnosis ph hemolytic anemia in adults. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

BELACHEW, W. Alemu et al. Position statement: leprosy. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 1205-1213, 3 abr. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15569>.

BELAUDE, P. et al. Small bowel deposition of crystals associated with the use of clofazimine (Lamprene) in the treatment of prurigo nodularis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1983;51(3):328-330.

BELFIELD, K. D. et al. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **American Journal Of Health-System Pharmacy**, [S.L.], v. 75, n. 3, p. 97-104, 1 fev. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp160961>.

BHANGALE, N. P. et al. Clofazimine-related duodenal pigmentation. **Indian Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 347-348, 8 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12664-020-01128-6>.

BIRCHER, AJ et al. Exanthematous (maculopapular) drug eruption. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

BINMADI, N.O et al. Medication-Induced Oral Hyperpigmentation: a systematic review. **Patient Preference And Adherence**, [S.L.], v. 14, p. 1961-1968, out. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s275783>.

BLUHM, R et al. Development of dapsone toxicity in patients with inflammatory dermatoses: activity of acetylation and hydroxylation of dapsone as risk factors. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 65, n. 6, p. 598-605, jun. 1999. Springer Science and Business Media LLC. [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-9236\(99\)90081-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-9236(99)90081-4).

BRASIL. Dispõe sobre a terminologia oficial relativa à hanseníase e dá outras providências. **Lei Nº 9010**: 29 de Março de 1995. Brasília, DF, 1995.

BRASIL. Fixa norma para profilaxia de lepra. **Lei Nº 610**: 13 de Janeiro de 1949. Rio de Janeiro, RJ, 1949.

BRASIL, Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: Hanseníase 2023. Brasília, DF, 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Define critérios para habilitação de Unidade de Saúde como Centro de Referência em Hanseníase. Portaria Nº **41**: 21 de Setembro de 2005. Brasília, DF, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde, Departamento de Vigilância e Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a Hanseníase. v. 1, p. 1-70. Brasília-DF, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 60 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Instrução normativa ANVISA nº 8, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre os critérios para adesão, participação e permanência dos serviços de saúde na Rede Sentinela. Brasília, DF, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Leprologia. Rio de Janeiro, 1960.

BRASIL, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Hanseníase: relatório de gestão: maio de 2007 a dezembro de 2008. Brasília, DF, 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada ANVISA nº 51, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 60, de 22 de novembro de 2005. Habilita o Centro de Referência Estadual em Dermatologia Sanitária da Universidade Federal de Uberlândia como Centro de Referência Nacional em Hanseníase. Brasília, DF, 2005.

BRANCH, WT et al. Approach to the patient with dizziness. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

- BRIASOULIS, A. et al. QT Prolongation and Torsade de Pointes Induced by Fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. **Cardiology**, [S.L.], v. 120, n. 2, p. 103-110, 2011. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000334441>.
- CABANAS, R et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. **Journal Of Investigational Allergology And Clinical Immunology**, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 229-253, 28 jul. 2020. Esmon Publicidad, SA. <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0480>.
- CALQUIAN, L.L. et al. Rifampin-Associated Flu-Like Syndrome in a Patient Undergoing Treatment for a Device-Related Infection. **Cureus**, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 1-4, 28 dez. 2020. Cureus, Inc.. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.12336>.
- CAPPELLINI, M.D. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **The Lancet**, [S.L.], v. 371, n. 9606, p. 64-74, jan. 2008. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60073-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60073-2).
- CARON, J. et al. Histoire de la pharmacovigilance. **Therapies**, [S.L.], v. 71, n. 2, p. 123-128, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.026>.
- CHA, Y.S. et al. Incidence and patterns of hemolytic anemia in acute dapsone overdose. **The American Journal Of Emergency Medicine**, [S.L.], v. 34, n. 3, p. 366-369, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.09.021>.
- CHAVHAN, S.D. et al. Clofazimine induced pigmentation in leprosy patches. **Pan African Medical Journal**, [S.L.], v. 42, p. 1-2, 2022. Pan African Medical Journal. <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2022.42.14.34956>.
- CHEN, X. et al. Presenting symptoms of leprosy at diagnosis: clinical evidence from a cross-sectional, population-based study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 1-20, 23 nov. 2021. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0009913>.
- CHEN, Y. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. **Dermatologica Sinica**, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 196-204, dez. 2013. Medknow. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsi.2013.09.006>.

CHIBA, S. et al. Rifampicin-induced Acute Kidney Injury During the Initial Treatment for Pulmonary Tuberculosis: a case report and literature review. **Internal Medicine**, [S.L.], v. 52, n. 21, p. 2457-2460, 2013. Japanese Society of Internal Medicine. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.52.0634>.

CHOATE, K et al. Overview and classification of the inherited ichthyoses. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

CHOGTU, B. et al. Rifampicin-Induced Concomitant Renal Injury and Hepatitis. **Journal Of Clinical And Diagnostic Research**, [S.L.], p. 1-2, 2016. JCDR Research and Publications. <http://dx.doi.org/10.7860/jcdr/2016/21030.8578>.

COCKINGS, J.M.; SAVAGE, N.W.. Minocycline and oral pigmentation. **Australian Dental Journal**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 14-16, fev. 1998. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1834-7819.1998.tb00145.x>.

COHEN, P.R. et al. Medication-associated Depersonalization Symptoms: report of transient depersonalization symptoms induced by minocycline. **Southern Medical Journal**, [S.L.], v. 97, n. 1, p. 70-73, jan. 2004. Southern Medical Association. <http://dx.doi.org/10.1097/01.smj.0000083857.98870.98>.

COOMBS, R.R.A., GELL P.G.H Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. **Clinical aspects of immunology**, Segunda ed. p. 575–596.1968.

COVIC, A. et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 924-929, 1 abr. 1998. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/13.4.924>.

CRASKE, M et al. Generalized anxiety disorder in adults: management. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

CRESCIOLI, G. et al. Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology as a Guarantee of Patient Safety: the role of the clinical pharmacologist. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 12, p. 3552, 20 jun. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11123552>.

DAVIS, MDP et al. Erythrodermia in adults. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

DHOPLE, A M; A IBANEZ, M. In vitro activity of levofloxacin, singly and in combination with rifamycin analogs, against Mycobacterium leprae. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.L.], v. 39, n. 9, p. 2116-2119, set. 1995. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.39.9.2116>.

DOULL, J. A. et al. Sulfone Therapy of Leprosy. Background, Early History and Present Status. **International Journal of Leprosy**, v. 31, n. 2, p. 143-60, 1963.

EISEN, D. et al. Minocycline-Induced Pigmentation. **Drug Safety**, [S.L.], v. 18, n. 6, p. 431-440, 1998. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-199818060-00004>.

ELLIS, AK et al. Anaphylaxis: confirming the diagnosis and determining the cause. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

ELMETS, CA et al. Photosensitivity disorders (photodermatoses): Clinical manifestations, diagnosis and treatment. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

EMANUEL, L. et al. What exactly is patient safety?. *Journal of Medical Regulation*, v. 95, n. 1, p. 13-24, 2009.

EZHILARASAN, D. et al. Dapsone-induced hepatic complications: it's time to think beyond methemoglobinemia. **Drug And Chemical Toxicology**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 330-333, 21 out. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01480545.2019.1679829>.

FALAGAS, M. E. et al. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 374-379, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.11.011>.

FAZIO, SB et al. P.: Etiology and patient evaluation. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

FERREIRA, T. R. et al. Frequency and Severity of Adverse Drug Reactions to Medications Prescribed for Alzheimer's Disease in a Brazilian City: cross-sectional study. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 11, p. 1-11, 15 dez. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.538095>.

FIGTREE, M. C. et al. Dapsone hypersensitivity syndrome causing disseminated intravascular coagulation. **Case Reports**, [S.L.], v. 2009, n. 101, p. 1-5, 10 ago. 2009. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.11.2008.1257>.

FRANCO, L.A.. **Reações adversas a poliquimioterapia em hanseníase**. 2014. 127 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2014. Disponível em: https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/3923/1/LENISE_ALBUQUERQUE_FRANCO.pdf. Acesso em: 01 maio 2023.

FRANCO-PAREDES, C.; GARCIA-CREIGHTON, E.; HENAO-MARTÍNEZ, A.; KALLGREN, D.L.; BANJADE, R.; DYER, J.A.; NELSON, T.; ZAESIM, A.; PELUSO, M. J.; JAIN, V. Novel approaches in the treatment of Hansen's disease (Leprosy): a case series of multidrug therapy of monthly rifampin, moxifloxacin, and minocycline (rmm) in the united states. **Therapeutic Advances In Infectious Disease**, [S.L.], v. 9, p. 204993612211358, jan. 2022. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/20499361221135885>.

FRASER, C. L. et al. Minocycline-Induced Fulminant Intracranial Hypertension. **Archives Of Neurology**, [S.L.], v. 69, n. 8, p. 1-4, 1 ago. 2012. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2012.144>.

FREILICH, A.R. et al. Tzaraat— biblical leprosy. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 131-134, jan. 1982. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622\(82\)70010-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622(82)70010-6).

FRIEDMAN, LS et al. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

GALLARDO, Christian Aledia; FAN, Bingwen Eugene; LIM, Kian Guan Eric; KUPERAN, Ponnudurai. Chronic dapsone use causing methemoglobinemia with oxidative hemolysis and dyserythropoiesis. **American Journal Of Hematology**, [S.L.], v. 96, n. 12, p. 1715-1716, 15 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26116>.

GARCIA, A. et al. Fulminant hepatitis linked to dapsone hypersensitivity syndrome requiring urgent living donor liver transplantation: a case report. **Pediatric Transplantation**, [S.L.], v. 18, n. 7, p. 240-245, 25 ago. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/petr.12343>.

GARRELTS, J.C. et al. Clofazimine: a review of its use in leprosy and mycobacterium avium complex infection. **Diap**, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 525-531, maio 1991. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/106002809102500513>.

GAVILANES, M.C. et al. Dapsone hypersensitivity syndrome in a lepromatous leprosy patient—A Case Report. **Leprosy Review**, v. 86, n. 2, p. 186-190, 2015.

GELDER R.H., MURRAY L.P., SIU P., TSANG M.; REA TH. Efficacy of minocycline in single dose and at 100 mg twice daily for lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* (1994) 62(4):568-73. PMID: 7868955.

GIRLING, D.J.. The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. **Tubercle**, [S.L.], v. 59, n. 1, p. 13-32, set. 1977. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0041-3879\(77\)90022-8](http://dx.doi.org/10.1016/0041-3879(77)90022-8).

GOLDMAN, L. et al. White Spots in Biblical Times. **Archives Of Dermatology**, [S.L.], v. 93, n. 6, p. 744, 1 jun. 1966. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1966.01600240110023>.

GOULART, I. M. B et al. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, p. 453-460, 2002.

GOULART, I. M. B. et al. Leprosy: diagnostic and control challenges for a worldwide disease. **Archives Of Dermatological Research**, [S.L.], v. 300, n. 6, p. 269-290, 7 maio 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-008-0857-y>.

GROSSMAN, S. J.; JOLLOW, D. J. Role of dapsone hydroxylamine in dapsone-induced hemolytic anemia. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 244, n. 1, p. 118-125, 1988.

GRZYBOWSKI, A. et al. Leprosy in the Bible. **Clinics In Dermatology**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 3-7, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.10.003>.

GUNAWAN, H.; SASMOJO, M.; PUTRI, H.; AVRIYANTI, E.; HINDRITIANI, R.; SUWARSA, O.. Clinical pilot study: clarithromycin efficacy in multibacillary leprosy

therapy. **International Journal Of Mycobacteriology**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 152, 2018. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_58_18.

GURAGAIN, S.; UPADHAYAY, N.; BHATTARAI, B. M. Adverse reactions in leprosy patients who underwent dapsone multidrug therapy: a retrospective study. **Clinical pharmacology: advances and applications**, p. 73-78, 2017.

HAMA, N. et al. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. **The Journal Of Allergy And Clinical Immunology: In Practice**, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 1155-1167, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.004>.

HAMZAOUI, H.E et al. Acute dapsone poisoning with methemoglobinemia: a case report. **Pan African Medical Journal**, [S.L.], v. 43, n. 20, p. 1-5, 2022. Pan African Medical Journal. <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2022.43.20.34069>.

HASKES, C. et al. Minocycline-Induced Scleral and Dermal Hyperpigmentation. **Optometry And Vision Science**, [S.L.], v. 94, n. 3, p. 436-442, mar. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/opx.0000000000001024>

HAVEY, T. C. et al. Recurrent Disseminated Intravascular Coagulation Caused by Intermittent Dosing of Rifampin. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 86, n. 2, p. 264-267, 1 fev. 2012. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0598>.

HOLDINESS, M. R. Clinical Pharmacokinetics of Clofazimine. **Clinical Pharmacokinetics**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 74-85, fev. 1989. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-198916020-00002>.

HOOGEVEEN, R. M. et al. A lethal case of the dapsone hypersensitivity syndrome involving the myocardium. **Neth J Med**, v. 74, n. 2, p. 89-92, 2016.

HSIAO, S. et al. Acute Rhabdomyolysis Associated with Ofloxacin/Levofloxacin Therapy. **Annals Of Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 146-149, jan. 2005. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1e285>.

HU, S.W.; ROBINSON, M.R.; NEWLOVE, T.; MEEHAN, S.; LEVIS, W.R.; PATEL, R.R.. Minocycline-Induced Hyperpigmentation in Multibacillary Leprosy. **The American Journal**

Of Dermatopathology, [S.L.], v. 34, n. 8, p. 114-118, dez. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/dad.0b013e3182605052>.

HUSSELS, H. Comparison of rifampicin serum concentrations in men, following drug administration before or after breakfast. **Acta tuberculosea et pneumologica Belgica**, v. 60, n. 3, p. 270-275, 1969.

HWANG, T. J et al. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies. **Bmj Open**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 004143-004147, jan. 2014. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004143>.

IANNINI, P.B. et al. Gatifloxacin-Induced QTc Prolongation and Ventricular Tachycardia. **Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 361-362, mar. 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1592/phco.21.3.361.34204>.

Jl, B. et al. Bactericidal activity of a single-dose combination of ofloxacin plus minocycline, with or without rifampin, against *Mycobacterium leprae* in mice and in lepromatous patients. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 42, n. 5, p. 1115-1120, 1998.

Jl, B. et al. Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 662-667, abr. 1994. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.38.4.662>.

JOLLOW, D. J. et al. Dapsone-Induced Hemolytic Anemia. **Drug Metabolism Reviews**, [S.L.], v. 27, n. 1-2, p. 107-124, jan. 1995. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/03602539509029818>.

KABIR, H. et al. Dapsone-induced methemoglobinemia—A case report. **Clinical Case Reports**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 1-4, maio 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.4054>.

KANG, J. et al. Interactions of a Series of Fluoroquinolone Antibacterial Drugs with the Human Cardiac K⁺Channel HERG. **Molecular Pharmacology**, [S.L.], v. 59, n. 1, p. 122-126, 1 jan. 2001. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/mol.59.1.122>

KARCH, FE; LASAGNA L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1977 Mar;21(3):247-54. doi: 10.1002/cpt1977213247. PMID: 837643.

KARDAUN, S.H. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. results from the prospective regiscar study. **British Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 169, n. 5, p. 1071-1080, 31 out. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12501>.

KNOWLES, S.R. et al. Serious Adverse Reactions Induced by Minocycline. **Archives Of Dermatology**, [S.L.], v. 132, n. 8, p. 934, 1 ago. 1996. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1996.03890320082013>

KRAMER, MS et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA.* 1979 Aug 17;242(7):623-32. PMID: 449002.

KUULA, L.S.M. et al. Healthcare costs and mortality associated with serious fluoroquinolone-related adverse reactions. **Pharmacology Research & Perspectives**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 1-12, 16 fev. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/prp2.931>.

LANGFORD, A. et al. Oral hyperpigmentation in HIV-infected patients. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, [S.L.], v. 67, n. 3, p. 301-307, mar. 1989. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220\(89\)90360-5](http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220(89)90360-5).

LARSON, AM et al. Drug-induced liver injury. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

LAROCQUE, R et al. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-rich settings. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

LAU, G. et al. A fatal case of drug-induced multi-organ damage in a patient with Hansen's disease: dapsone syndrome or rifampicin toxicity?. **Forensic Science International**, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 109-115, maio 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0379-0738\(95\)01719-y](http://dx.doi.org/10.1016/0379-0738(95)01719-y).

LAW, S. Minocycline-induced blue sclera and skin hyperpigmentation. **Bmj Case Reports**, [S.L.], v. 14, n. 11, p. 1-3, nov. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2021-245508>.

LEAL, M.M. et al. A comparative analysis of the pharmacovigilance systems of Brazil, Spain, the European Union and the United States based on the information provided by their regulatory agency websites. **Daru Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 379-387, 18 fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40199-019-00249-4>.

LEANZA, L. et al. Correlation between Potassium Channel Expression and Sensitivity to Drug-induced Cell Death in Tumor Cell Lines. **Current Pharmaceutical Design**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 189-200, 31 jan. 2014. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/13816128113199990032>.

LEGENDRE, D.P. et al. Hansen's Disease (Leprosy): current and future pharmacotherapy and treatment of disease-related immunologic reactions. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 27-37, jan. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1009>

LEPORINI, C. et al. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link?. **Expert Opinion On Drug Safety**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 41-55, 29 ago. 2014. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2014.947260>.

LEVY, L.. Pharmacologic Studies of Clofazimine *. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 1097-1109, 1 nov. 1974. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.1974.23.1097>.

LIU, H. et al. Evaluation of prospective HLA-B* 13: 01 screening to prevent dapsone hypersensitivity syndrome in patients with leprosy. **JAMA dermatology**, v. 155, n. 6, p. 666-672, 2019.

LONGSTRETH, GF et al. Approach to the adult with nausea and vomiting. UpToDate. 2023a. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

LONGSTRETH, GF et al. Approach to the adult with dyspepsia. UpToDate. 2023b. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

LUZZATTO, L. et al. G6 PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on :going clinical implications. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 164, n. 4, p. 469-480, 28 dez. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12665>.

LUZZATTO, L. et al. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 378, n. 1, p. 60-71, 4 jan. 2018. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1708111>.

MAIA, M.V. et al. Adverse effects of alternative therapy (minocycline, ofloxacin, and clofazimine) in multibacillary leprosy patients in a recognized health care unit in Manaus, Amazonas, Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 88, n. 2, p. 205-210, abr. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962013000200003>.

MAGRO, L. et al. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug–drug interactions. **Expert Opinion On Drug Safety**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 83-94, 25 out. 2011. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2012.631910>.

MANIKA, K. et al. Rifampicin-associated acute renal failure and hemolysis: a rather uncommon but severe complication. **Renal Failure**, [S.L.], v. 35, n. 8, p. 1179-1181, 25 jul. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/0886022x.2013.815567>.

MARTINEZ, E. et al. Evidence Implicating Rifampin-Independent Antiplatelet Antibodies in the Pathogenesis of Rifampin-Induced Immune Thrombocytopenia. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 351-353, 1 ago. 1994. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/19.2.351>.

MARTINS, A.C.M et al. Óbitos por eventos adversos a medicamentos no Brasil: sistema de informação sobre mortalidade como fonte de informação. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 38, n. 8, p. 1-14, jul. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311xpt291221>.

MARTINS, A. M. et al. A Review of Systemic Minocycline Side Effects and Topical Minocycline as a Safer Alternative for Treating Acne and Rosacea. **Antibiotics**, [S.L.], v. 10, n. 7, p. 757, 22 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10070757>.

MASAKI, T et al. Reprogramming Adult Schwann Cells to Stem Cell-like Cells by Leprosy Bacilli Promotes Dissemination of Infection. **Cell**, [S.L.], v. 152, n. 1-2, p. 51-67, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.014>.

MASON, P J et al. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. **Blood Reviews**, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 267-283, set. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2007.05.002>.

MATRAT, S et al. Expression and Purification of an Active Form of the Mycobacterium leprae DNA Gyrase and Its Inhibition by Quinolones. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.L.], v. 51, n. 5, p. 1643-1648, maio 2007. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01282-06>.

MAYMONE, M B.C. et al. Leprosy: clinical aspects and diagnostic techniques. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 83, n. 1, p. 1-14, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.12.080>.

MCBRIDE, W.G. et al. THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES. **The Lancet**, [S.L.], v. 278, n. 7216, p. 1358, dez. 1961. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(61\)90927-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(61)90927-8).

MEYBOOM, R. H. B.; EGBERTS, A. C. G. Comparing therapeutic benefit and risk. **THERAPIE-PARIS**-, v. 54, p. 29-34, 1999.

MUNGROO, M. R. et al. Mycobacterium leprae: pathogenesis, diagnosis, and treatment options. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 149, p. 104475, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104475>.

NARANJO C.A., BUSTO U., SELLERS E.M., SANDOR P., RUIZ I., ROBERTES E.A., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.

NASCIMENTO, A. C. M. et al. Leprosy Relapse: a retrospective study on epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects at a brazilian referral center. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 118, p. 44-51, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.01.009>.

NG, V. et al. Role of the Cell Wall Phenolic Glycolipid-1 in the Peripheral Nerve Predilection of Mycobacterium leprae. **Cell**, [S.L.], v. 103, n. 3, p. 511-524, out. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)00142-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)00142-2).

NOBLAT, A. C. B. et al. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 42-45, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302011000100014>.

NOORDEEN, S. K.. History of chemotherapy of leprosy. **Clinics In Dermatology**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 32-36, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.10.016>.

NOVARTIS PHARMACEUTICALS Corporation. Lamprene® (Clofazimine). Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019500s013lbl.pdf. Acesso em: 01 mai. 2023.

OBEROI, A et al. A Rare Case of Clofazimine Induced Pigmentary Enteropathy. **Journal Of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, [S.L.], v. , p. 1-2, 26 fev. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.00000000000003112>.

OCKINGS, J M. et al. Minocycline and oral pigmentation. **Australian Dental Journal**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 14-16, fev. 1998. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1834-7819.1998.tb00145.x>.

OREAGBA, IA. et al. Adverse reactions to fluoroquinolones in the Nigerian population: an audit of reports submitted to the national pharmacovigilance centre from 2004 to 2016. **Pharmacology Research & Perspectives**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 00297-00312, 14 fev. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/prp2.297>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Estratégia Global de Hanseníase 2021–2030–“Rumo à zero hanseníase”. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Expert Committee on Leprosy (1997 : Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (1998). WHO Expert Committee on Leprosy : seventh report. World Health Organization.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Handbook of resolutions and decisions of the world health assembly and executive board: volume i 1948-1972. Switzerland: WHO, 1973. 637 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. The importance of pharmacovigilance. 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. Switzerland: OMS, 2006. 61 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Top 10 causes of death in Brazil for both sexes aged all ages (2019)**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>. Acesso em: 21 abr. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. 2011.

OSLON, TS et al. Aplastic anemia: pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

PAIS, A. et al. “Intra-abdominal, crystal-storing histiocytosis due to clofazimine in a patient with lepromatous leprosy and concurrent carcinoma of the colon.” *Leprosy review* vol. 75,2 (2004): 171-6.

PALEVSKY, PM et al. Definition and staging criteria of acute kidney injury in adults. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

PARDILLO, FEF.; BURGOS, Jasmin; FAJARDO, Tranquilino T.; CRUZ, Eduardo Dela; ABALOS, Rodolfo M.; PAREDES, Rose Maria D.; ANDAYA, Cora Evelyn S.; GELBER, Robert H.. Powerful Bactericidal Activity of Moxifloxacin in Human Leprosy. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.L.], v. 52, n. 9, p. 3113-3117, set. 2008. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01162-07>.

PEYRIÈRE, H. et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a dress syndrome really exist?. **British Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 155, n. 2, p. 422-428, 24 abr. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07284.x>.

PFATZGRAF F, BRYCESON A: Clinical leprosy. In: HASTINGS, Robert C. Leprosy: medicine in the tropics. **New York: Churchill Livingstone**, 1985.

PHILIP, M et al. Clofazimine-induced hair pigmentation. **International Journal Of Trichology**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 174, 2012. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-7753.100088>.

PLOEMACHER, T et al. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 8276-8303, 27 abr. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008276>.

PRAGA, M et al. Clinical manifestations and diagnosis of acute interstitial nephritis. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

PREJEAN, R et al. Recalcitrant minocycline-induced DRESS mimicking HLH. **Dermatologic Therapy**, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 1-2, 26 ago. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14104>.

PRUSSICK, R et al. Dapsone hypersensitivity syndrome. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 346-349, ago. 1996. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622\(96\)90667-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90667-2).

PUGI, A. et al. Cardiovascular and metabolic safety profiles of the fluoroquinolones. **Expert Opinion On Drug Safety**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 53-69, 30 set. 2011. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2011.624512>.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. **Int j lepr other mycobact dis**, v. 34, n. 3, p. 255-273, 1966.

RIDLEY, D.S.; JOB, CK. The pathology of leprosy. In: Hastings, RC. *Leprosy (Medicine in the Tropics Series)*. Ed. Churchill Livingstone, New York: NY, Press. (1985.) p.100-133

RISGAARD, B. et al. Sudden Cardiac Death. **Jacc: Clinical Electrophysiology**, [S.L.], v. 3, n. 5, p. 473-481, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacep.2016.12.023>.

ROOSTA, N. et al. A comparison of stigma among patients with leprosy in rural Tanzania and urban United States: a role for public health in dermatology. **International Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 52, n. 4, p. 432-440, 3 mar. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05226.x>

ROSATI, S. et al. Acute rifampicin-associated interstitial tubulopathy in a patient with pulmonary tuberculosis: a case report. **Journal Of Medical Case Reports**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-4, 17 abr. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-7-106>.

SADANSHIV, M. et al. Rifampicin-induced immune allergic reaction. **Tropical Doctor**, [S.L.], v. 48, n. 2, p. 156-159, ago. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0049475517724689>.

SCHLIENGER, R. G. et al. Minocycline-Induced Lupus. **Dermatology**, [S.L.], v. 200, n. 3, p. 223-231, 2000. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000018387>.

SHAMOUT, Y. et al. Minocycline-induced transient depersonalization: a case report. **Sage Open Medical Case Reports**, [S.L.], v. 7, n. 17, p. 1-3, jan. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2050313x18823827>.

SHAUGHNESSY, K.K. et al. Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 62, n. 2, p. 315-318, fev. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.05.046>.

SHEFNER, JM et al. Approach to the patient with muscle weakness. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

SHENOUDA, M et al. Dapsone-Induced Methemoglobinemia: a case report. **Cureus**, [S.L.], v. 2, n. 14, p. 1-3, 21 fev. 2022. Cureus, Inc.. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.22466>.

SHRESTHA, Ramesh; JHA, Shivendra K; BARTAULA, Jasmine. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) Following Rifampicin Treatment: a case report. **Cureus**, [S.L.], v. 11, n. 13, p. 1-10, 3 nov. 2021. Cureus, Inc.. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.19223>.

SHTEIN, RM et al. Dry eye disease. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

SINGH, H et al. Clofazimine-induced enteropathy in a patient of leprosy. **Indian Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 197, 2013. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.108323>.

SWATHI, M. A Study of Liver Function Tests in leprosy. **Indian journal of leprosy**, v. 86, n. 4, p. 155-159, 2014.

TAPINOS, N. et al. ErbB2 receptor tyrosine kinase signaling mediates early demyelination induced by leprosy bacilli. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 961-966, 30 jul. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1433>

TEMPARK, T et al. Dapsone-induced severe cutaneous adverse drug reactions are strongly linked with HLA-B*13. **Pharmacogenetics And Genomics**, [S.L.], v. 27, n. 12, p. 429-437, dez. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/fpc.0000000000000306>.

TOSTMANN, A et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. **Journal Of Gastroenterology And Hepatology**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 192-202, fev. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x>.

TRAVASSOS, C; WILLIAMS, DR.. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on brazil and the united states. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 660-678, jun. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2004000300003>. VASHI, N et al. Acquired hyperpigmentation disorders. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

VERMA, A et al. Rifampicin-induced thrombocytopenia. **Indian Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 240, 2010. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.68432>.

VILLARINO, M et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents.. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 155, n. 5, p. 1735-1738, maio 1997. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.155.5.9154885>.

VOGLER, M et al. Electronic Reporting Systems in Pharmacovigilance: the implementation of vigiflow in brazil. **Pharmaceutical Medicine**, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 327-334, 15 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40290-020-00349-6>.

WANG, C. et al. An Updated Review of Genetic Associations With Severe Adverse Drug Reactions: translation and implementation of pharmacogenomic testing in clinical

practice. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 13, p. 377, 25 abr. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.886377>.

WALD, A et al. Management of chronic constipation in adults. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

WATANABE, F et al. Pharmacokinetics and Adverse Effects of Clofazimine in the Treatment of Pulmonary Non-Tuberculous Mycobacterial Infection. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.L.], v. 66, n. 8, p. 1-10, 16 ago. 2022. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00441-22>.

WINKELMAN, JW et al. Overview of the treatment of insomnia in adults. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

WIPPOLD, FJ II et al. Evaluation of headache in adults. UpToDate. 2023. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 14 mai. 23.

YAMAMURA, M et al. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. **Science**, v. 254, n. 5029, p. 277-279, 1991.

YANG, D et al. Mycobacterium leprae-Infected Macrophages Preferentially Primed Regulatory T Cell Responses and Was Associated with Lepromatous Leprosy. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-13, 11 jan. 2016. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004335>

ZHANEL, G G et al. The Glycylcyclines. **Drugs**, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 63-88, 2004. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200464010-00005>.

ZOSEL, A et al. Dapsone-Induced Methemoglobinemia: case report and literature review. **American Journal Of Therapeutics**, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 585-587, nov. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mjt.0b013e3180a6af55>.

ZUIDEMA, J. et al. Clinical Pharmacokinetics of Dapsone. **Clinical Pharmacokinetics**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 299-315, 1986. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-198611040-00003>.

ANEXOS

Anexo 1

ANEXO

Instrumento para coleta de dados

Reações adversas aos medicamentos do tratamento da Hanseníase em um Centro de Referência Brasileiro

Instrumento para coleta de dados							
Reações adversas aos medicamentos							
1. Identificação							
Iniciais: _____ Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () Feminino () Masculino							
Cidade de origem: _____ UF: _____ Peso: _____ kg							
Ocupação: _____ Cadastro ativo? () SIM () NÃO							
Grupo étnico: () Branco () Pardo () Negro () Indígena () Amarelo () Outros							
2. Variáveis Clínicas							
Intervalo de avaliação do prontuário: ____/____/____ a ____/____/____							
Forma clínica: () Tuberculóide () Dimorfo Tuberculóide () Dimorfo-Dimorfo () Dimorfo-Vichowiano () Vichowiano () Outros: _____							
Classificação operacional: () Paucibacilar () Multibacilar Data diagnóstico: ____/____/____							
Resultado baciloscopia: _____							
Histórico do paciente: Comorbidades? () NÃO () SIM. Quais? _____							
Medicamentos em uso:							
Histórico de alergias passadas e/ou reações adversas prévias? () NÃO () SIM. Quais? _____							
Esquema medicamentoso utilizado? _____							
Troca de esquema? () NÃO () SIM. Esquema anterior: _____							
3. Exames Laboratoriais							
Data/ Exame	____/____/____ CKDEPI:	____/____/____ CKDEPI:	____/____/____ CKDEPI:	____/____/____ CKDEPI:	____/____/____ CKDEPI:	____/____/____ CKDEPI:	____/____/____ CKDEPI:
Glicose							
Colest. Total							
HDL							
LDL							
Triglice.							
TGO							
TGP							
BT							
BD							
BI							
GGT							
FA							
Creati.							

Ureia							
Cálcio							
Magn.							
Fosf.							
Sódio							
Potás.							
Albu.							
Prot. C							
DHL							
Ác. úrico							
Fe. Ser.							
CTLF							
Sat. Transf.							
Ferrit.							
Ác. fólico							
TSH							
FT4							
LSH							
Testos.							
PSA tot.							
Vit. B12							
Vit. D							
Hemác.							
Hb							
Hemat.							
Plaq.							
Leuco.							
Neutro.							
Eosin.							
Basof.							
Monoc.							
Linfoc.							
Linf. atípicos							
VPM							
Hgc%							
TAP							
VHS							
Anticd. IgG							
Anticd. IgM							
Anticoa. lúpico							
FAN							
FR							
HBSAG							
Anti-HBS							
Anti-HCV							
Anti-HIV I/II							

7. Abreviaturas	
Colest. Total – Colesterol Total HDL – Colesterol HDL LDL – Colesterol LDL Triglice. - Triglicerídeos TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética TGP – Transaminase glutâmico-piruvica BT – Bilirrubina Total BD – Bilirrubina Direta BI – Bilirrubina Indireta GGT – Gama GT FA – Fosfatase alcalina Creati. – Creatinina Magn. – Magnésio Fosf. – Fósforo Potás. – Potássio Albu. – Albumina	Potás. – Potássio Albu. – Albumina Prot. C – Proteína C reativa DHL – Desidrogenase láctica Ác. Úrico – Ácido úrico Fe. Ser. – Ferro sérico CTLF – Capacidade total de ligação de ferro Sat. Transf. – Índice de saturação de transferrina Ferrit. – Ferritina Ác. Fólico – Ácido fólico TSH – Hormônio Tireoestimulante FT4 – Hormônio T4 LSH - Hormônio Luteoestimulante Testos.- Testosterona PSA tot. – PSA total
Vit. B12 – Vitamina B12 Vit. D – Vitamina D Hemác. – Hemácia Hb. – Hemoglobina Hemat. – Hematócrito Plaq. – Plaquetas Leuco. – Leucócitos Neutro. – Neutrófilos Eosin. – Eosinófilos Basof. - Basófilos Monoc. – Monócitos Linfoc. – Linfócitos Linf. Atípicos – Linfócitos atípicos VPM – Volume Plaquetário Médio Hgc% - Hemoglobina glicada	TAP – Tempo de Protrombina VHS – Velocidade de Hemossedimentação Anticd. IgG – Anticardiolipina IgG Anticd. IgM – Anticardiolipina IgM Anticoa. Lúpico – Anticoagulante lúpico FAN – Fator antinuclear FR – Fator reumatoide T. cruzi – Imunofluorescência <i>T. cruzi</i> R. prot/Creat. – Relação proteína/creatinina EAS – Elementos anormais do sedimento Parasit. - Parasitologia
8. Anexos	
Escala Categoria Causalidade OMS/UMC*	
Termo	Crítérios
Definida	Evento ou anormalidade de teste laboratorial, com relação de tempo plausível para ingestão do medicamento; Não pode ser explicado por doença ou outros medicamentos; Resposta à retirada plausível (farmacologicamente e patologicamente) Evento definitivo farmacologicamente ou fenomenologicamente (ou seja, distúrbio médico objetivo e específico ou uma doença farmacológica reconhecida) Teste com reintrodução do medicamento, se necessário
Provável	Evento ou anormalidade de teste laboratorial, com relação de tempo razoável para ingestão do medicamento; É improvável que seja atribuído a doenças ou outros medicamentos; Resposta à retirada clinicamente razoável; Não é preciso teste de reintrodução do medicamento.
Possível	Evento ou anormalidade de teste laboratorial, com relação de tempo razoável para ingestão do medicamento; Pode ser explicado pela doença ou outro medicamento; Informações sobre a retirada do medicamento pode não estar esclarecida.
Improvável	Evento ou anormalidade de teste laboratorial, com relação de tempo improvável (mas não impossível) para ingestão do medicamento; Doença ou outro medicamento pode ser uma explicação plausível.

Condicional/ Não Classificada	Evento ou anormalidade de teste; São necessários mais dados para uma avaliação adequada; Dados adicionais para examinar a reação.
Inacessível/ Não Classificada	Sugestão de reação adversa a medicamento; Não pode ser julgado pois as informações são insuficientes ou contraditórias; Os dados não podem ser completados ou verificados.

Algoritmo de Naranjo *et al.* (1981)**

Questões	SIM	NÃO	DESCONHECIDO
Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+1	0	0
A reação apareceu após a administração do fármaco?	+2	-1	0
A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+1	0	0
A reação reapareceu quando readministração?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	-1	+2	0
A reação reaparece com a introdução de um placebo?	-1	+1	0
A concentração plasmática está em nível tóxico?	+1	0	0
A reação aumentou com dose maior ou reduziu com redução de dose?	+1	0	0
Paciente experimentou reação semelhante anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+1	0	0
A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0
		TOTAL	

Somatório	Causalidade
9 ou +	Definida
5 ou 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou -	Duvidosa

*The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. [Acesso em: 13 de abril de 2021]. Disponível em: <http://www.WHO-UMC.org/graphics/4409.pdf>.

** NARANJO C.A., BUSTO U., SELLERS E.M., SANDOR P., RUIZ I., ROBERTES E.A., *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.

Anexo 2

Notificações realizadas no VigiMed (ANVISA) das RAMs causadas por PQT e ROM em pacientes de hanseníase, CREDESH-HC-UFU-EBSERH, 2010 a 2021.

00-692-905-952	11-324-057-748	11-580-666-696	01-358-387-280
02-002-962-343	00-469-800-703	00-439-238-829	00-878-322-269
10-241-802-029	00-407-939-763	11-183-746-539	00-202-582-971
11-245-902-933	01-690-321-689	11-744-089-496	10-108-683-340
01-206-791-704	00-658-115-316	12-144-502-121	11-304-232-125
10-356-665-682	10-607-806-325	10-655-833-357	11-853-347-400
00-789-628-520	01-390-937-180	00-580-299-212	10-494-768-547
10-367-045-468	11-578-423-565	01-037-544-378	11-635-359-567
01-732-949-089	01-384-901-322	01-766-931-632	10-438-149-713
12-135-920-803	00-361-060-082	00-870-392-155	11-703-256-645
00-709-472-089	11-608-207-844	01-234-682-464	11-289-055-377
00-818-252-655	11-805-377-592	10-626-675-311	01-800-580-267
10-064-817-120	00-387-553-984	02-097-228-809	00-206-676-516
01-081-591-429	11-092-809-847	00-863-852-991	00-947-941-329
11-062-080-083	00-481-101-788	00-715-092-063	11-629-011-822
10-845-213-604	10-043-181-972	11-618-620-593	10-007-639-312
01-049-668-799	02-006-966-713	01-061-787-194	12-089-439-296
00-751-977-429	10-819-494-665	10-485-656-604	00-755-008-505
10-365-899-628	12-054-801-796	01-301-741-722	12-030-832-230
00-893-400-977	11-559-740-375	00-246-942-558	00-929-770-981
01-524-813-028	11-349-599-481	10-114-646-758	11-588-952-506
01-229-889-151	11-302-201-561	01-387-345-416	00-031-253-595
10-662-754-997	01-694-738-207	10-675-581-604	00-748-774-331
00-411-884-056	11-682-803-033	02-059-087-708	00-616-843-894
11-907-126-756	10-011-465-443	11-142-475-617	10-985-984-031
11-361-474-777	10-866-947-894	10-763-601-127	*