

CONDUTAS TERAPÉUTICAS ANTIMICROBIANAS DA HANSENÍASE

CONSENSO
DA SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE HANSENOLOGIA

CONDUTAS TERAPÊUTICAS ANTIMICROBIANAS DA HANSENÍASE

CONSENSO DA SOCIEDADE
BRASILEIRA DE HANSENOLOGIA

2025



AUTORES NOMINAIS

Marco Andrey Cipriani Frade

Instituição a que pertence: Divisão de Dermatologia,
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e Presidente da
Sociedade Brasileira de Hansenologia, Ribeirão Preto, SP, Brazil

Ederson Valei de Oliveira Lopes

Instituição a que pertence: Divisão de Dermatologia,
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

Bruno Vitiritti Ferreira Zanardo

Instituição a que pertence: Secretaria Municipal de Saúde
de Caçador, Vigilância Epidemiológica, Caçador, SC, Brasil

Seyna Ueno Rabelo Mendes

Instituição a que pertence: Referência em Hansenologia do
Serviço de Assistência Especializada de Porto Nacional e Secretaria da
Sociedade Brasileira de Hansenologia Porto Nacional, TO, Brasil

Francisco Bezerra de Almeida Neto

Instituição a que pertence: Centro Universitário Maurício de Nassau e
VicePresidente da Sociedade Brasileira de Hansenologia Recife, PE, Brasil

Jandrei Rogerio Markus

Instituição a que pertence: Secretaria Estadual de Saúde do Tocantins e
Sociedade Brasileira de Pediatria, Palmas, TO, Brasil.

Maria Cleonice Aguiar Justino

Instituição a que pertence: Instituto Evandro Chagas, Universidade Federal do Pará e Sociedade Brasileira de Pediatria, Belém, PA, Brasil.

Conrado Milani Coutinho

Instituição a que pertence: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Carolina Sales Vieira Macedo

Instituição a que pertence: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Marcio Cesar Reino Gaggini

Instituição a que pertence: Universidade Brasil, Secretaria Municipal de Saúde de Fernandópolis e Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Fernandópolis, SP, Brasil.

Claudio Guedes Salgado

Instituição a que pertence: Laboratório de Dermato-Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Marituba, Pará, Brasil.

Vera Lúcia Gomes de Andrade

Instituição a que pertence: Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, Epidemiologista (aposentada) da Organização Mundial da Saúde

SOCIEDADES MÉDICAS PARTICIPANTES

IDEALIZADORA

Sociedade Brasileira de Hansenologia

PARCEIRAS

Sociedade Brasileira de Infectologia

Sociedade Brasileira de Pediatria

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Breve histórico do tratamento da hanseníase	14
3. Métodos	19
3.1 Estratégia de pesquisa	20
3.2 Critérios de eleição	20
3.3 Seleção dos estudos	21
4. Medicções	23
4.1 Rifampicina	24
4.1.1 Mecanismos de ação e metabolismo da rifampicina	24
4.1.2 Doses preconizadas	25
4.1.3 Efeitos adversos da rifampicina (47–49)	26
4.1.4 Mecanismos de resistência do <i>M. leprae</i> à rifampicina	27
4.2 Dapsona	29
4.2.1 Mecanismo de ação e metabolismo da dapsona	29
4.2.2 Doses preconizadas	30
4.2.3 Efeitos adversos da Dapsona	30
4.2.4 Mecanismos de resistência do <i>M. leprae</i> à dapsona	34
4.3 Clofazimina	35
4.3.1 Mecanismos de ação e metabolismo da clofazimina	35

SUMÁRIO

4.3.2 Doses preconizadas	37
4.3.3 Efeitos adversos da clofazimina	37
4.3.4 Mecanismos de resistência do <i>M. leprae</i> à clofazimina	38
4.4 Minociclina	38
4.4.1 Mecanismos de ação e metabolismo da minociclina	39
4.4.2 Doses preconizadas	40
4.4.3 Efeitos adversos da minociclina	40
4.4.5 Mecanismos de resistência do <i>M. leprae</i> à minociclina	42
4.5 Fluoroquinolonas	42
4.5.1 Mecanismos de ação e metabolismo das fluoroquinolonas	46
4.5.2 Doses preconizadas	47
4.5.3 Efeitos adversos das fluoroquinolonas	48
4.5.4 Mecanismos de resistência do <i>M. leprae</i> às fluoroquinolonas	50
4.6 Claritromicina	51
4.6.1 Mecanismos de ação e metabolismo da claritromicina	52
4.6.2 Doses preconizadas	52
4.6.3 Efeitos adversos	53
4.7 Rifapentina	54
4.7.1 Mecanismos de ação e metabolismo da rifapentina	54
4.7.2 Doses preconizadas	54
4.7.3 Efeitos adversos da Rifapentina	55
4.7.4 Mecanismos de resistência do <i>M. leprae</i> à rifapentina	56
4.8 Limeciclina	56
4.8.1 Mecanismo de ação e metabolismo da limeciclina	57

SUMÁRIO

4.8.2 Efeitos adversos da limeciclina	58
4.9 Bedaquilina	58
4.9.1 Mecanismo de ação e metabolismo da bedaquilina	59
4.9.2 Doses preconizadas	60
4.9.3 Eventos adversos	60
4.10 Telacebec	61
4.10.1 Mecanismo de ação	61
4.11 Nitazoxanida	62

Esquemas de associação de antimicrobianos para hanseníase (poliquimioterapia ou multidrogaterapia)	64
---	-----------

5. Poliquimioterapia única – PQT-U/OMS	65
---	-----------

6. Outros esquemas multidrogas para tratamento da hanseníase	69
---	-----------

6.1 Esquema Rimoxclamin®	70
6.2 Esquema rifampicina diária	72

7. Tratamento da hanseníase na gestação e na lactação, planejamento reprodutivo	74
--	-----------

7.1 Rifampicina	75
7.2 Dapsona	77

SUMÁRIO

7.3 Clofazimina	78
7.4 Minociclina	79
7.5 Fluoroquinolonas	80
7.6 Rifapentina	80
8. Eventos adversos das medicações usadas no tratamento da hanseníase	85
9. Interações medicamentosas durante o tratamento de hanseníase	88
10. Falha terapêutica	91
10.1 Recorrência da hanseníase	92
10.2 Persistência bacilar	92
10.3 Recidiva	92
10.3.1 Definição e contexto clínico	93
10.3.2 Recidiva precoce na hanseníase	93
10.3.3 Recidiva tardia na hanseníase	94
10.3.4 Recidiva da hanseníase em pacientes com índices bacilares negativos	95
10.4 Insuficiência terapêutica e falência terapêutica	98
10.4.1 Definição e contexto clínico	98

SUMÁRIO

10.4.2 Causas da insuficiência terapêutica	99
10.5 Resistência medicamentosa na hanseníase	100
10.5.1 Tempo de recidiva devido à resistência aos medicamentos de resistência medicamentosa na hanseníase	100
10.5.2 Situações que levam à suspeita de resistência medicamentosa na hanseníase	101
10.6 Reinfecção na hanseníase	103
10.6.1 Definição e contexto clínico	103
10.6.2 Informações epidemiológicas	103
Considerações finais	104
Referências	106

1

INTRODUÇÃO

Ahanseníase é uma doença crônica e infectocontagiosa que acomete, sobretudo, os nervos periféricos e a pele. O principal agente etiológico da doença é o *Mycobacterium leprae*, um bacilo Gram-positivo aeróbio, álcool-ácido resistente, que apresenta tropismo pelas células de Schwann, resultando em danos neurológicos significativos. Recentemente, o *Mycobacterium lepromatosis* também foi identificado como causador da hanseníase em alguns casos, apresentando diferenças epidemiológicas e clínicas. O *M. lepromatosis* tem sido mais associado a formas graves da doença, como a hanseníase difusa, e sua distribuição geográfica parece variar em relação ao *M. leprae*, com maior prevalência em países da América Central e do Norte. Essa distinção é importante para o diagnóstico diferencial, o tratamento, manejo clínico adequado(1-3) e ações de controle.

As manifestações cutâneas resultam da afinidade do *M. leprae* pelos histiocitos e queratinócitos da pele. No entanto, o envolvimento neurológico, devido ao intenso tropismo da bactéria pelas células de Schwann, é o principal responsável pela disfunção nervosa, que inclui perda de sensibilidade e dor neuropática, além de danos motores e autonômicos(4).

O diagnóstico da hanseníase, além do exame clínico neurodermatológico detalhado, pode ser complementado com exames laboratoriais como bacilosscopia, histopatologia, sorologia para detecção de anticorpos anti-PGL-I e exames moleculares como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)(5-7). Recentemente, métodos de imagem, como a ultrassonografia de nervos, vêm sendo incorporados à prática clínica, oferecendo maior precisão no diagnóstico precoce de lesões neurais, uma inovação que melhora significativamente a abordagem terapêutica e o prognóstico dos pacientes(8-12). O diagnóstico da hanseníase em sua fase inicial e o tratamento oportuno e adequado são essenciais tanto para interromper a transmissão quanto para alcançar a cura, seja em casos primários ou em situações de falência terapêutica minimizando o risco de deformidades e incapacidade (13,14).

Este consenso tem como objetivo revisar a literatura e descrever as medicações e esquema atualmente prescritas, os novos esquemas e alternativos, as doses recomendadas, a duração dos tratamentos e os potenciais eventos adversos, uso na gestação, na amamentação e pediatria, além de abordar falência terapêutica e resistência antimicrobiana, recidiva e reinfecção.



2

BREVE

HISTÓRICO

DO TRATAMENTO

DA HANSENÍASE

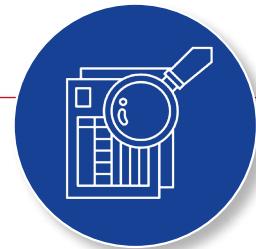
 O termo “lepra” tem origem no grego π (léprā), derivado de π (lepis), que significa “escama”. Por sua vez, o termo “hanseníase” foi adotado em homenagem ao médico norueguês Gerhard Armauer Hansen (1841-1912), responsável por identificar o agente infeccioso da doença em 1873 (15,16).

Há relatos da doença de três a quatro mil anos atrás na Índia, China e Japão. No Egito antigo, através de papiro da época de Ramsés II (1279-1213 a.C.), há relatos sobre a doença desde 4300 a.C (15). No entanto, não se sabe precisar em qual continente teria surgido. A hanseníase foi identificada pela primeira vez em restos osteoarqueológicos encontrados na Índia, datados de cerca de 2000 a.C. Estudos moleculares rastrearam a disseminação da doença ao longo das rotas migratórias das primeiras populações humanas, que partiram da África Oriental em direção à Ásia. A hanseníase estabeleceu-se no Leste e centro da Europa, bem como na Bacia do Mediterrâneo, aproximadamente há 40.000 anos, chegando às Américas nos últimos 500

anos. Essas descobertas sugerem que tanto os últimos Neandertais quanto os primeiros *Homo sapiens* podem ter tido contato com *M. leprae* (16).

Quanto ao tratamento, ao longo dos séculos, vários tratamentos empíricos foram realizados. Desde carne de serpente com funcho, na Grécia antiga, dente de elefante na Idade Média, além de creosoto, arsenicais e sais de mercúrio. No *Philonium* de Velasco de Taranta, em 1418, por considerar a hanseníase como doença hereditária, sugeriu a prática da castração, ainda que, neste mesmo tratado, afirma que a transmissão não se faz de pai para filho e apenas materna (17).

Cloreto de sódio foi proposto por Bernardino Antonio Gomes (1768-1823) em 1821: “*Carta aos Médicos Portugueses sobre elefantíase, noticiando um novo remédio para cura*”. Na mesma época, Francisco Xavier Pimenta sugeriu águas sulfurosas e Antonio José de Sousa Pinto (1777-1853), farmacêutico e diretor do Hospital de São Lázaro (Lisboa), no ano de 1830, defendia os benefícios da hidrologia (17-19).



OBSERVAÇÕES:

1

Em Coimbra, há o Hospital de São Lázaro que tem suas origens no ano de 1209, quando o rei Dom Sancho I, no testamento que deixou, concedeu dez mil morabitinos (moeda portuguesa à época) para a construção de uma gafaria (abrigo para leprosos) (19,20).

2

O termo lepra, ao longo da história, também foi empregado para outras afecções cutâneas. Para os gregos, por exemplo, lepra poderia corresponder a afecções descamantes e hanseníase era denominada como elefantíase (21,22). Em textos históricos bíblicos, a lepra era atribuída a todas as doenças de pele, numa classificação didática e não médica, incluindo enfermidades que apresentassem carne viva, úlceras, queimaduras, feridas na cabeça, manchas brancas e calvície (23).

Em 1854, Frederic John Mouat (1816-1897), médico e químico britânico, propôs o tratamento com óleo de chaulmoogra (*Hydnocarpus wightianus*). O óleo obtido desta espécie tropical era composto de 48% de ácido hidnocárpico e 27% de ácido chaumúlgrico, ambos ácidos insaturados, foram tidos como bactericidas para o *M. leprae* (24).

No Brasil, Carlos Chagas (1878-1934) e Eduardo Rabello (1876-1940), na década de 1920, incentivaram o tratamento com óleo de chaulmoogra e a criação de leprosários como medidas de combate à doença (15).

Em 1941, no National Leprosarium Carville, Lousiana, Guy Henry Faget (1891-1947) e colaboradores iniciaram o uso da glucossulfona de sódio (Promin), revolucionando assim o tratamento da hanseníase. Porém estudos toxicológicos e de segurança, não comuns à época, seriam necessários para viabilizarem o uso prolongado das sulfonas (25).

Após Faget e colaboradores, outros hansenologistas em diferentes regiões do mundo, como Cochrane e colaboradores na Índia (1949), Lowena na Nigéria (1950) e Flochna na Guiana Francesa (1986), reconheceram a atividade da droga em doses menores, por via oral, estabelecendo assim profunda mudança no tratamento da doença, até então baseado principalmente no isolamento e segregação dos pacientes (25–27).

No Brasil, o uso das sulfonas no tratamento da hanseníase iniciou-se em 1944, com a introdução da promina, administrada por via injetável, seguindo a experiência pioneira conduzida pelo Dr. Guy Faget no National Leprosarium de Carville, Louisiana (EUA), em 1941. A partir de 1943, a dapsona (diamino-difenil-sulfona – DDS) começou a ser utilizada nos Estados Unidos por via oral, oferecendo maior praticidade e adesão. Em 1949, sua eficácia foi confirmada em estudos internacionais, o que levou à recomendação e progressiva adoção da dapsona no Brasil como tratamento padrão para a hanseníase, substituindo gradualmente a promina (25,28,29).

Shepard, em 1960, observou a multiplicação do *M. leprae*, no coxim plantar de cobaia, comprovando em laboratório a atividade da sulfona, assim como a testagem de novas medicações. Todavia, a suspeita clínica de resistência bacteriana à sulfona veio a se confirmar alguns anos após (30).

A prevalência crescente de resistência secundária em diversos países fez com que, em 1976, a OMS (Organização Mundial da Saúde) recomendasse um esquema de tratamento com duas drogas ao invés da monoterapia sulfônica utilizada. A droga que seria associada à sulfona no tratamento, a rifampicina, apresentava alta atividade bactericida e havia sido usada pela primeira vez em 1963 por Opronolla (31).

Desde 1981, a poliquimioterapia (PQT) foi recomendada pela OMS, sendo duas drogas (rifampicina e dapsona) no esquema paucibacilar (PQT-PB) e três drogas (rifampicina, dapsona e clofazimina) no esquema multibacilar (PQT-MB). No Brasil, esses têm sido os esquemas vigentes desde o início da adoção da PQT-OMS no final da década de 1980. As medicações da PQT-OMS são usadas em regimes de duração fixa, desde essa época não é recomendado nenhum medicamento em monoterapia (32).

Diretrizes da OMS fixaram a duração da PQT-MB de 12 doses (blisters ou cartelas) administradas em um intervalo de tempo de 12 a 18 meses e da PQT-PB de 6 doses administradas de 6 a 9 meses (33–35).

A padronização da duração fixa da PQT para hanseníase multibacilar (MB) e paucibacilar (PB) foi estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1998. A OMS reduziu a duração da PQT-MB para 12 doses (administradas em 12 a 18 meses) e manteve a PQT-PB em 6 doses (administradas em 6 a 9 meses).

Antes de 1998: A PQT para hanseníase MB era administrada por 24 meses e para PB por seis meses. Essa mudança foi baseada em estudos que mostraram que 12 meses de PQT-MB eram suficientes para curar a doença e reduzir a transmissão, além de melhorar a adesão ao tratamento.

A PQT-PB, que até 2018 era composta por dapsona e rifampicina, passou a incluir a clofazimina após uma atualização recomendada pela OMS. Assim, atualmente, deve-se ter o uso das três medicações para todos os casos de hanseníase (PQT-U/OMS), independente da classificação operacional MB ou PB, mantendo-se a distinção apenas no número de doses, sendo 12 doses (blisters ou cartelas) de 12 a 18 meses para MB e seis doses de seis a nove meses para PB. No Brasil este esquema encontra-se vigente desde 2021 e recebeu a denominação de poliquimioterapia única - PQT-U (36).

Além da dapsona, rifampicina e clofazimina, em situações de manifestações de eventos adversos que desfavorecem a adesão e/ou em casos de falência terapêutica bacteriana, outras medicações (*i.e.* ofloxacina, minociclina, claritromicina, moxifloxacina, dentre outras) devem ser administradas em esquemas pré-estabelecidos de multidrogas (35).



3

MÉTODOS

3.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Desde outubro de 2023 até abril de 2025, realizaram-se buscas de estudos nas bases de dados **BVS** (Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde), **PubMed**, **Scopus** e **Lilacs**, com a finalidade de obter artigos elegíveis para a revisão que abordassem tratamento para hanseníase.

Os termos usados (descritores originais) nas buscas foram as palavras '*leprosy*' e '*Mycobacterium leprae*' em combinações com as palavras ou expressões '*treatment*', '*therapeutic failure*', '*therapeutic resistance*', '*dapsone*', '*rifampicin*', '*clofazimine*', '*minocycline*', '*clarithromycin*', '*ofloxacin*', '*moxifloxacin*', '*levofloxacin*', '*bedaquiline*', '*telithromycin*', '*telace-bec*', '*nitazoxanide*' e '*rifapentine*'. As palavras '*pregnancy*', '*breast feeding*' e '*lactation*' também foram combinadas com as medicações citadas. Os idiomas assinalados para buscas foram o inglês, português, espanhol e francês.

O fluxograma demonstra os passos para a eleição dos artigos analisados (**Figura 1**).

3.2 CRITÉRIOS DE ELEIÇÃO

O critério principal foi incluir estudos de 2018 em diante, para contribuir e complementar a revisão e as diretrizes publicados pela OMS até 2018, através de revisões sistemáticas, guias de práticas clínicas, estudos observacionais, estudos de prevalência, estudos prognósticos, além de artigos de descrições clínicas (relatos de casos, cartas e séries de casos).

Assim, a maioria dos estudos analisados para este consenso foram publicados a partir de 2018, entretanto houve exceções para publicações anteriores, quando necessário, para complementar informações sobre medicamentos (doses, mecanismos de ação, metabolização, eventos adversos), e seu histórico de tratamento da hanseníase.

Somaram-se a essas, novas referências não relacionadas aos descritores originais trazidas pelos especialistas da ginecologia e obstetrícia, da pediatria e da infectologia.

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Estudos potencialmente relevantes no tratamento da hanseníase foram selecionados de cada base de dados BVS, PubMed, Scopus e Lilacs. Por sua vez, estudos que não envolveram o seguimento clínico e terapêutico, ou terapêutico e laboratorial, ou duplicatas, foram excluídos.

Assim sendo, numa primeira etapa, 175 artigos foram selecionados pelos descritores originais propostos, recuperados e revisados em texto completo. As divergências sobre a inclusão final de um estudo foram resolvidas por consenso entre dois revisores (MACF e EVLO). Por fim, 91 estudos foram selecionados, pois 84 publicações não atenderam aos critérios de inclusão desta revisão.

Em conjunto com os 91 estudos selecionados do período 2018-2025, outros 96 foram incluídos, sendo 19 com abordagens a dados históricos sobre o tratamento da hanseníase e 84 que abrangem definições relevantes e específicas ao tratamento da hanseníase como particularidades moleculares e farmacológicas como mecanismos de ação, além de eventos adversos de interesse na prática clínica (**Figura 1**).

Numa segunda etapa, houve discussão entre os especialistas que incrementaram suas experiências de centros de referências e ajustaram no escopo das recomendações do consenso.

Numa terceira etapa, foi finalizada a revisão preliminar e consensual realizada pelos hansenologistas da Sociedade Brasileira de Hansenologia, para o qual consideramos aprovação de pelo menos 70% do documento.

Por fim, o documento foi apresentado para revisão final externa e anuência da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Infectologia, as quais interviewaram com incremento de referências quanto aos aspectos mais genéricos relativos às drogas especificamente, como concepção e teratogenicidade, drogas na pediatria e amamentação respectivamente, definidos no fluxograma como Artigos Complementares Não Selecionados pelos descritores originais (n=19) conforme **Figura 1**.

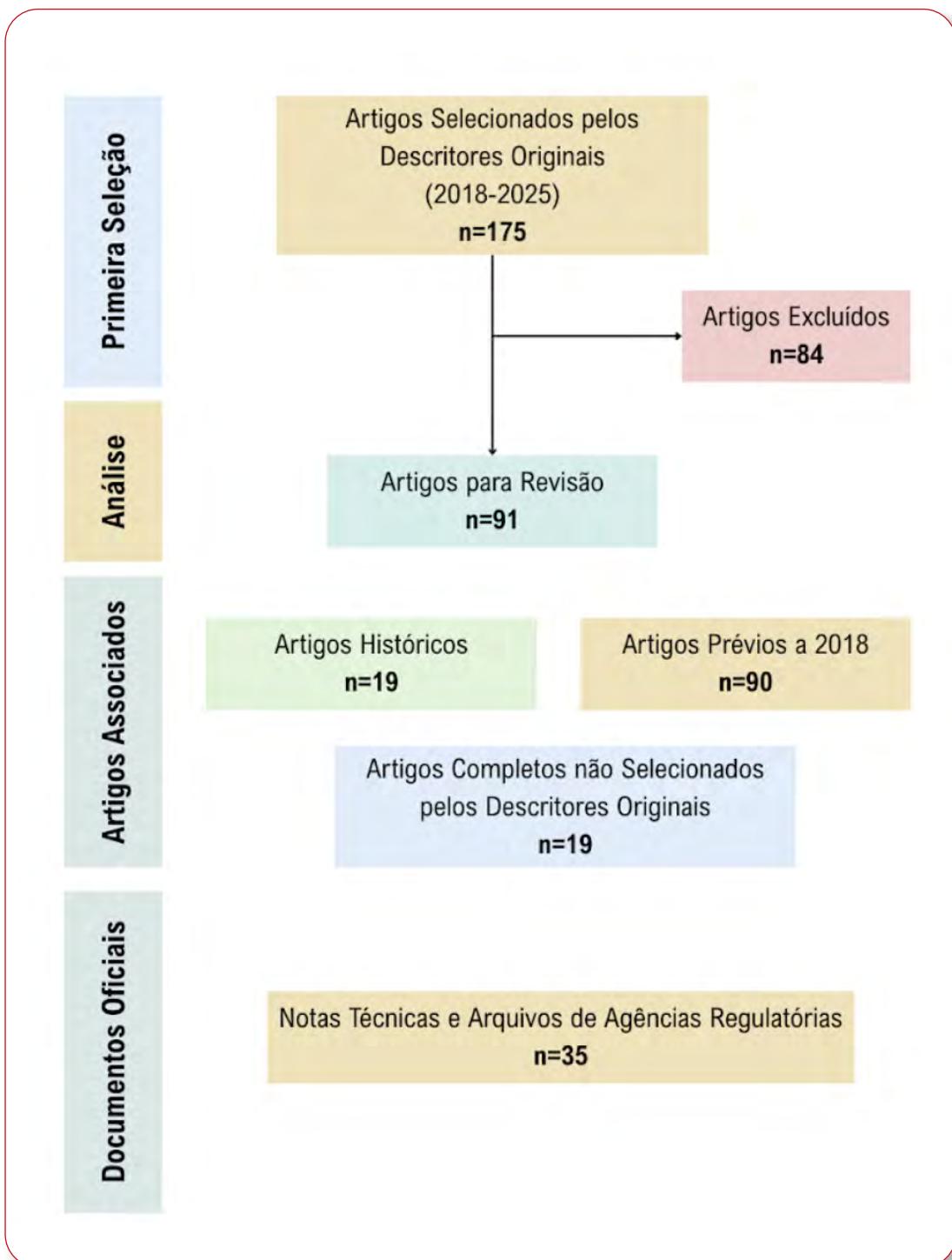


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos relacionados às drogas para o tratamento da hanseníase

Considerando se tratar de um consenso sobre abordagem terapêutica antimicrobiana para hanseníase, 35 novos trabalhos foram adicionados e revisados sobre resposta não satisfatória ao tratamento da hanseníase incluindo os temas sobre recorrência, recidiva, falha terapêutica, resistência medicamentosa e reinfecção.

4

MEDICAÇÕES

4.1 RIFAMPICINA

Agente bactericida pertencente ao grupo das **Rifamicinas**. Descoberta em 1959 e usada para pacientes com Hanseníase por Oepromolla et al (1963), a rifampicina não só desempenha um papel crucial no tratamento das micobacterioses, como também é indicada para o tratamento da doença dos legionários e para profilaxias pós-exposição de *Haemophilus influenzae* tipo b e infecções meningocócicas (37,38).

4.1.1 MECANISMOS DE AÇÃO E METABOLISMO DA RIFAMPICINA

O alvo da rifampicina em bactérias é a subunidade β da RNA polimerase dependente de DNA, codificada pelo gene *rpoB*. A rifampicina interrompe a ligação da subunidade β ao DNA, o que desacopla a produção de mRNA (RNA mensageiro) e resulta na morte do organismo. A rifampicina demonstrou ter uma ação bactericida, dose e tempo dependentes em estudos com humanos, quando usada via oral, seguida pela inoculação em camundongos de material de biópsias provenientes de lesões dos pacientes (39).

A rifampicina é prontamente absorvida pelo trato gastrointestinal e passa pela circulação entero-hepática. A absorção da medicação reduz em até 30% quando administrada com alimentos (40-43).

Quanto ao metabolismo, a rifampicina presente na circulação entero-hepática atua como potente indutor das enzimas CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8 e, principalmente, da CYP3A4. Além das várias isoformas do CYP, também a glicoproteína P (proteína de efluxo ATP-dependente, ou seja, proteína transportadora transmembrânica) e a UGT1A1 (UDP-glucuronosil transferase, enzima da via glucorinidação), sofrem induções da rifampicina. Ainda, a presença de metabólito resultante da desacetilação da rifampicina pode exercer atividade de refreamento da atividade bacteriana (39,41,44).

O mecanismo de indução de enzimas e de proteínas transportadoras na vigência da rifampicina decorre da ligação deste fármaco com receptores nucleares, sendo o receptor pregnano X (PXR) o principal deles, que também reconhece hormônios esteroides, como os glicocorticoides, por exemplo (45).

Devido a essas propriedades, a rifampicina apresenta efeitos na farmacocinética de medicamentos que apresentam metabolismo oxidativo mediado por CYP e/ou pela glicoproteína P (39,41,44). A rifampicina tem meia vida de duas a três horas, e a excreção se faz principalmente pela via biliar/fecal. Também cerca de 30% da medicação tem excreção pela via renal (41).

4.1.2 DOSES PRECONIZADAS

Como constituinte da PQT-U adotada pelo Brasil, as doses preconizadas para uso mensal supervisionado são as seguintes: pacientes com peso acima de 50kg: 600 mg; crianças 10 a 14 anos e/ou crianças e adultos com peso entre 30 e 50kg: 450mg; crianças menores de 10 anos e/ou crianças com peso abaixo de 30kg: 10mg/kg de peso.

Embora as orientações OMS e Ministério da Saúde do Brasil preconizem a dose de 10mg/kg/peso com dose máxima de 600mg ao dia para tuberculose e em dose única para hanseníase em dose mensal, em pacientes obesos acima de 90 kg, pacientes do CRNDSHansen-HCFMRP-USP tem apresentado melhora clínica considerável da doença e dor neural com doses mensais de 900 a 1200mg de rifampicina respeitando obrigatoriamente a sua administração mensal em jejum, pois sua biodisponibilidade cai de 30 a 50%, quando administrada com alimentos, principalmente os gordurosos (46). Devido à maior intolerância ao jejum de no mínimo uma hora, sugere-se melhor adaptabilidade ao seu uso em duas horas após o desjejum.

Pacientes MB devem ser tratados por 12 doses de 12 a 18 meses, enquanto os PB, por seis doses de seis a nove meses. A rifampicina, largamente usada no tratamento da hanseníase em dose administrada mensalmente, reduz consideravelmente o risco dos eventos adversos observados no seu uso na tuberculose, o que a elege como medicação segura dentro do arsenal terapêutico de multidrogas (40).

4.1.3 EFEITOS ADVERSOS DA RIFAMPICINA (47-49)

Cutâneo: erupções cutâneas, acne medicamentosa.

Gastrintestinal: anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia.

Ginecológico: redução da eficácia dos contraceptivos orais (40).

Hepático: elevação das transaminases, hepatomegalia, hepatite, icterícia

Hematológico: anemia hemolítica, reticulocitose, leucopenia, linfocitose atípica, eosinofilia, trombocitopenia (47).

Neurológico: ataxia, cefaleia, tontura, sonolência

Renal: alteração da cor da urina e insuficiência renal aguda (associada ou não à hemólise) (44).

Secreções exócrinas: alterações da cor da saliva, suor e lágrimas (cores vermelha ou alaranjada) (50).

Síndrome pseudogripal: febre, calafrios, cefaleia, dor óssea, mialgia, distúrbios gastrintestinais, lesões cutâneas (dermatite), púrpura trombocitopênica. Pode ocorrer no 3º ao 7º mês do uso intermitente da rifampicina. A conduta recomendada é a suspensão da medicação, uso de antipiréticos e anti-histamínicos, corticoterapia sistêmica com 500 mg de hidrocortisona diluídos em soro fisiológico 0,9% (48,51,52).

Na **pediatria**, a hepatotoxicidade ou alterações de função renal na pediatria são menos comuns que em adultos, porém devem ser monitoradas. Uma das maiores dificuldades para o seu uso é o gosto amargo da medicação.

4.1.4 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DO *M. LEPRAE*

À RIFAMPICINA

A rifampicina é um antibiótico fundamental no tratamento da hanseníase, atuando como inibidor da RNA polimerase dependente de DNA no *M. leprae*. Sua ação se dá por meio da ligação à subunidade beta da RNA polimerase, bloqueando a síntese de RNA e, consequentemente, a produção de proteínas essenciais para a sobrevivência do bacilo. No entanto, a resistência à rifampicina tem se tornado uma preocupação crescente, frequentemente associada a mutações no gene *rpoB*, que codifica a subunidade beta da enzima. O *M. tuberculosis* e o *M. leprae* possuem alta homologia na região droga resistente (DR) do gene *rpoB*. Alterações em regiões específicas do *rpoB*, especialmente nos códons 507 a 533, podem resultar em uma diminuição da afinidade da rifampicina pela RNA polimerase, permitindo que o *M. tuberculosis*, e por homologia o *M. leprae*, continuem sua replicação mesmo na presença do antibiótico. Recentemente, alterações em outros códons do *rpoB*, de 439 a 459, têm sido descritas como áreas que podem gerar resistência à rifampicina (53,54).

A primeira observação documentada de resistência do *M. leprae* à rifampicina foi realizada por Jacobson e Hastings, em 1976, utilizando a inoculação em pata de camundongo (55). A resistência pode ser favorecida por mutações que preservam a função da RNA polimerase, mas que tornam a enzima refratária à inibição pela rifampicina. Estudos têm mostrado que a presença de mutações no gene *rpoB* está diretamente relacionada à diminuição da eficácia do tratamento, o que ressalta a importância do monitoramento da resistência durante a terapia (54).

A homologia na região *RRDR* (*Rifampicin Resistance Determining Region*) do gene *rpoB* do *M. tuberculosis* e do *M. leprae*, parece ser a única similaridade entre os dois patógenos, no que se refere a condução dos testes diagnósticos para a avaliação de resistência medicamentosa por técnicas de biologia molecular.

Na tuberculose, o diagnóstico inicial deve ser realizado preferencialmente por meio do teste rápido molecular e, no caso de não estar disponível, deve ser realizada a bacilosкопia. Todas as amostras com resultado negativo devem seguir para a cultura, com identificação da espécie e subespécie, e teste de sensibilidade aos fármacos de primeira linha. Caso seja necessário, está previsto ainda o uso de metodologias de alta complexidade, como por exemplo o sequenciamento genético (56).

Na hanseníase, de acordo com o PCDT elaborado em 2022 (40), após avaliação clínica dermatoneurológica não definidora de caso novo, recomenda-se a realização do teste imunocromatográfico anti-PGL-I (teste rápido) e somente após o seu resultado reagente preconiza-se a realização da baciloscopia, que é um exame de menor sensibilidade. Caso a baciloscopia seja negativa, o paciente deverá ser encaminhado para uma referência, que pode solicitar outros exames, se necessário, para confirmar o caso. Apenas para os contatos avaliados e suspeitos, após resultado de teste rápido sorológico não reagente, ou reagente seguido por baciloscopia negativa, a pessoa deverá ser encaminhada para a referência que, somente em caso de alterações clínicas e/ou laboratoriais inconclusivas, poderá solicitar a pesquisa de *M. leprae* por PCR em biópsia de pele ou nervo periférico ao LACEN (Laboratório Central de Saúde Pública).

Quanto ao teste de sensibilidade aos fármacos de primeira linha, o PCDT da hanseníase só tem previsão de realização para amostras com baciloscopia alta (índice baciloscópico (IB)≥2), e qualquer tratamento de "segunda linha" só deverá ser realizado após comprovação de resistência bacteriana por testes de biologia molecular, que de acordo com trabalhos do Ministério da Saúde, só estão presentes em 1,4% (16/1183) das amostras testadas para resistência,e em apenas 0,25% (3/1186) com mutações no *rpoB*, consideradas como resistentes à rifampicina (57).

No entanto, o atual PCDT apresenta falhas significativas na avaliação da resistência do *M. leprae*: **1)** O teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita, recomendado pela CONITEC em dezembro de 2021 (58) detecta apenas as mutações do *rpoB* desenhadas em 2 probes (MUT1 e MUT2), ignorando as várias regiões não cobertas pelo teste, porém descritas como possíveis de gerar resistência como *ctpC*, *ctpl*, and *nth*, além dos *rpoB*, *folP1*, *gyrA* e *gyrB* (59); **2)** O teste não é eficiente para detectar heteroresistência, quando há duas cepas, resistentes e sensíveis, na amostra e; **3)** Há cepas consideradas como selvagens pela análise genética para o *rpoB* que, no entanto, são resistentes para a rifampicina, quando avaliadas pela técnica da inoculação em pata de camundongos (60).

Por esses motivos, na tuberculose é taxativo na necessidade da realização da cultura e dos testes de sensibilidade na cultura (61), o que é impossível de fazer com o *M. leprae*. Na hanseníase, com a impossibilidade de realização do cultivo do bacilo, este consenso entende que se deve optar por metodologias de alta complexidade, como o sequenciamento genético para responder melhor às situações de pacientes que não respondem bem ao tratamento padrão, pois ampliaría o conhecimento sobre outros genes alvos de mecanismos de resistência às drogas não detectados nos testes atuais de biologia molecular.

4.2 DAPSONA

A dapsona (4,4'-sulfonildianilina) é um agente bacteriostático eficaz contra o *M. leprae* em concentrações de 1 a 10 mg/L. Além de sua ação antimicrobiana, a dapsona também possui propriedades anti-inflamatórias, o que contribui para seu uso no tratamento da hanseníase desde a década de 1940. No entanto, com o uso da monoterapia sulfônica, em 1964 foi identificada a primeira cepa de *M. leprae* resistente à dapsona, destacando a necessidade e relevância de esquemas terapêuticos baseados em poliquimioterapia para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana e garantir a eficácia do tratamento (54).

4.2.1 MECANISMO DE AÇÃO E METABOLISMO DA DAPSONA

A dapsona atua inibindo a via de síntese do ácido fólico, bloqueando especificamente a utilização do ácido para-aminobenzóico (PABA) pelas bactérias. Sua ação se dá por meio da antagonização competitiva do PABA, inibindo a enzima diidropteroato sintase (DHPS), essencial para a síntese de ácido fólico nas bactérias. Ao inibir essa enzima, a dapsona impede a produção de folato, crucial para o crescimento e replicação bacterianos (33).

A dapsona, amplamente utilizada no tratamento da hanseníase, é administrada por via oral com absorção lenta, atingindo a concentração plasmática máxima em cerca de quatro horas. Possui meia-vida de eliminação de aproximadamente 30 horas e segue uma farmacocinética linear dentro da faixa terapêutica. Cerca de 70 a 90% da dapsona se liga às proteínas plasmáticas, com ampla distribuição tecidual, inclusive atravessando a placenta e sendo excretada no leite materno. Uma interação clínica importante ocorre com a rifampicina, que acelera a eliminação da dapsona (62).

Quanto ao metabolismo da dapsona, ocorre no fígado e com a participação de duas vias: N-acetilação do nitrogênio e N-hidroxilação. A primeira é considerada a principal via de metabolismo da medicação, resulta em mono-acetildapsona e di-acetildapsona, onde a enzima NAT (N-acetyltransferase) é responsável pela formação destes derivados. Por sua vez, a N-hidroxilação, mediada pelas isoformas hepáticas do citocromo P450, como o CYP3A4, leva à formação de metabólitos N-hidroxilados, como a dapsona hidroxilamina [(DDS-NHOH), inclusive nos citocromos P450 CYP2C9 e CYP2C19] e a mono-acetildapsona hidroxilamina (MADDS-NHOH). Estes metabólitos oxidam o Fe²⁺ em Fe³⁺ da hemoglobina formando metemoglobinina [hemoglobina aberrante, consequente à mudança do

estado ferroso (Fe^{2+}) para o férrico (Fe^{3+}). Assim, são os dois últimos metabólitos citados que, através do estresse oxidativo, causam metemoglobinemia e anemia hemolítica. Doses acima de 200 mg/dia geralmente estão mais frequentemente associadas à metemoglobinemia (63–65).

Quanto à excreção da dapsona, a molécula glicuronídeo de dapsona presente no fígado e solúvel em água, favorece a rápida excreção renal (33,66,67)

4.2.2 DOSES PRECONIZADAS

Para a hanseníase MB, a dose padrão de dapsona na PQT-U para pacientes com peso acima de 50kg é de 100 mg em dose única supervisionada, além de 100 mg/dia durante 12 meses. A dose padrão para **crianças e adultos entre 30 e 50kg** corresponde a 50 mg em dose única e supervisionada, além de 50 mg/dia, por durante 12 meses. Para a hanseníase PB, seguem as mesmas doses, porém por período de seis meses. A dose padrão para **crianças com peso abaixo de 30kg**, corresponde a 2 mg/kg peso, seja para dose única supervisionada, seja para a dose diária (40).

4.2.3 EFEITOS ADVERSOS DA DAPSONA

Os eventos adversos são dependentes da dose e com maiores possibilidades de sintomatologia nos pacientes com anemia, doença cardiorrespiratória e/ou deficiência da enzima G6PD (49,65,66,68–73).

Gerais: taquicardia, tinnitus (zumbido).

Hematológico: anemia hemolítica, metemoglobinemia, leucopenia e agranulocitose.

Reações de hipersensibilidade cutânea: erupção morbiliforme, dermatite esfoliativa, eritrodermia, síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, erupção fixa, eritema nodoso, urticária, lúpus eritematoso fármaco-induzido.

Neurológico: cefaleia, vertigem, visão turva, neuropatia periférica.

Psiquiátrico: psicose e insônia (74).

Pulmonar: eosinofilia pulmonar.

Hepática: hepatite, icterícia decorrente de colestase, hipoalbuminemia sem proteinúria.

Gastrintestinal: náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia e pancreatite.

Renal: síndrome nefrótica, albuminúria, necrose papilar renal.

Eventos raros, mas com gravidade: albuminúria, bloqueio atrioventricular, hipotireoidismo, miopia e até mesmo cegueira (69-72).

Tendo em vista a relevância dos efeitos adversos à dapsona, cabe ressaltar algumas peculiaridades, a saber:

a) **A presença de metemoglobina** pode ser observada em percentuais variáveis de pacientes que recebem 100 mg/dia de dapsona. A quantidade de metemoglobina geralmente não deve exceder a 5% (para adultos e crianças saudáveis, valor normal até 2%; em algumas outras fontes 0-3%) e reduções na dose não são prontamente necessárias na ausência de sintomas cardiopulmonares (63,66,72,75).

Frade et al, em 2023, numa análise do Centro de Referência em Dermatologia Sanitária com ênfase em Hanseníase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP de 1886 registros de pacientes com CID A30 (hanseníase) atendidos de 2001 a 2020, foram selecionados 258 prontuários (13,8%), 64,5% masculino, 74,5% brancos e média de idade de 52 anos. Parâmetros hematológicos foram avaliados no diagnóstico e em 1, 3, 6 e 12 meses de tratamento. Os pacientes foram agrupados por regime: PQT/OMS (uso contínuo de dapsona) e PQT/SUBSTITUTIVO (substituição de dapsona após o primeiro mês). Análises da curva ROC foram realizadas para identificar limiares ideais para prever anemia por dapsona. Após o primeiro mês, os pacientes apresentaram uma queda média dos valores de Hb de 1,14g/dL para PQT/OMS e 1,65g/dL para PQT/SUBSTITUTIVO. A anemia percentual diminuiu 58,5% no PQT/SUBSTITUTIVO, enquanto apenas 13,0% no PQT/OMS no 12º mês. Para os homens, a análise ROC identificou $Hb < 14,15\text{g/dL}$ (AUC 0,710), $HCT < 43,05\%$ (AUC 0,711) e $RBC < 4,88 \times 10^6/\text{mm}^3$ (AUC 0,599) como limiares ótimos. Para as mulheres, os limites foram $Hb < 13,65\text{g/dL}$ (AUC 0,767), $HCT < 38,85\%$ (AUC 0,561) e $RBC < 4,455 \times 10^6/\text{mm}^3$ (AUC 0,590). Como conclusões os autores demonstraram que a dapsona induz anemia precoce e sustentada durante a PQT/OMS, definindo limiares de base específicos para sexo para uma receita mais segura de dapsona. Nos homens, ocorre contraindicação absoluta com $Hb < 13,65\text{g/dL}$ (RR: 2,76 [IC 95%: 1,92-3,98]), $HCT < 40,95\%$ ou $RBC < 4,62 \times 10^6/\text{mm}^3$; contraindicação relativa para $Hb < 14,15\text{g/dL}$ (RR: 2,53 [1,68-3,80]), $HCT < 43,05\%$ ou glóbulos vermelhos $< 4,88 \times 10^6/\text{mm}^3$. Para mulheres, a contraindicação absoluta é com $Hb < 12,95\text{g/dL}$ (RR: 2,29 [1,59-3,30]), $HCT < 36,5\%$ ou glóbulos vermelhos $< 4,2 \times 10^6/\text{mm}^3$; contraindicação relativa para $Hb < 13,65\text{g/dL}$ (RR: 2,64 [1,41-4,93]), $HCT < 38,85\%$ ou glóbulos vermelhos $< 4,455 \times 10^6/\text{mm}^3$. Esses limiares apoiam critérios de elegibilidade individualizados, baseados em laboratório, e a substituição precoce de dapsona em indivíduos de alto risco (68).

Celestino et al., em 2024, observaram eventos adversos em 103 dos 433 pacientes tratados com poliquimioterapia (PQT) ou com o esquema ROM (rifampicina 600 mg, ofloxacina 400 mg e minociclina 100 mg em doses únicas mensais por 12 ou 24 doses para pacientes classificados operacionalmente como pauci ou multibacilares respectivamente), correspondendo a uma incidência de 23,8%. A dapsona foi responsável pela maioria desses eventos adversos, totalizando 51,4% dos casos. Reações hematológicas foram detectadas em 38 dos 103 pacientes (36,9%), sendo a anemia hemolítica a mais prevalente, ocorrendo em 33 desses 38 pacientes (86,8%). Entre os casos de anemia hemolítica, 96,9% foram atribuídos ao uso da dapsona, o que levou à substituição do medicamento em 32 dos 186 pacientes que utilizaram PQT, representando 17,2% desse grupo (49).

b) Agranulocitose na vigência de dapsona, embora seja manifestação rara, trata-se de quadro com potencial de evolução fatal. Em média, ocorre sete semanas após o início da medicação, com variação entre três e 12 semanas. Pacientes devem ser orientados a suspender a medicação em caso de sintomas de faringite, febre e sinais de sepse (76–78).

c) Síndrome de hipersensibilidade à dapsona (SHD): Manifesta-se, geralmente, 2-4 a seis semanas após o início da medicação. Trata-se de condição rara, mas com possibilidades de evolução fatal. Acomete 0,5 a 3,6% dos pacientes em uso de dapsona. Nos pacientes com hanseníase, ocorre em torno de 2%, com evolução para mortalidade em 12,5%. Febre, rash, linfadenopatia generalizada, hepatite, hepatoesplenomegalia são observadas e assim o quadro pode corresponder ao de "síndrome de mononucleose-like". Dentre as alterações laboratoriais, eosinofilia e elevação das transaminases são frequentes (79).

Dado relevante quanto à genética das populações refere-se à associação entre SHD em pacientes com hanseníase e o HLA-B*13:01 (SNP rs2844573). Como exemplo, na China houve redução da mortalidade pela SHD desde a implantação de estudos genéticos envolvendo este HLA em pacientes com hanseníase. Posteriormente ao estudo chinês, outros estudos populacionais asiáticos (sul-coreano e tailandês) também observaram a associação entre SHD e HLA-B*13:01. Então, sendo o HLA-B*13:01 um marcador farmacogenético, a triagem para sua detecção seria interessante ferramenta para evitar a SHD na hanseníase (80-85). No Brasil, até então não se tem dados plenamente robustos quanto à mortalidade pela SHD.

d) Embora inicialmente, considerada como puramente motora, a neuropatia desencadeada pelo uso da dapsona pode também apresentar acometimento sensitivo. Ainda, este acometimento sensitivo pode ocorrer de forma isolada ou em conjunto com o dano motor (neuropatia combinada). No estudo neurofisiológico periférico, observa-se degeneração axonal com predomínio nos nervos motores (72).

4.2.4 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DO *M. LEPRO* À DAPSONA

A diidropteroato sintase (DHPS), enzima essencial na biossíntese de folato para o *M. leprae*, é codificada pelo gene *folP1*. A dapsona atua interrompendo a função dessa enzima, competindo com o ácido para-aminobenzóico (PABA). Mutações no gene *folP1* (códon: 44-64) favorecem a mecanismos de resistência à dapsona (86,87).

Petit et al. (1964), baseando-se na metodologia de Shepard, foram os primeiros a observar resistência do bacilo à dapsona. Em casos de resistência, a DHPS, frequentemente alterada em aminoácidos específicos (prolina, treonina, arginina), mantém sua capacidade catalítica com o PABA e o 7,8-dihidro-6-

hidroximetilpterina-pirofosfato, produzindo diidropteroato, mas torna-se refratária à inibição por sulfonamidas (86,87).

Uma metanálise de 20 artigos conduzida por Li et al. (2022) revelou uma taxa de mutação no gene *folP1* de 4,40% (IC 95%: 3,02–5,77). Essa taxa é significativamente menor em comparação a estudos com monoterapia, corroborando a hipótese de que o tratamento da hanseníase em monoterapia aumenta a probabilidade de mutações (54,87).

4.3 CLOFAZIMINA

Também conhecida como B663, Trata-se de uma riminofenazina hidrofóbica, lipofílica, com ações antimicrobiana (incluindo antimicobacteriana, antiprotozoária e antifúngica), antiparasitária, anti-inflamatória, e utilizada no tratamento da hanseníase há mais de 60 anos. Possui pouca atividade contra bactérias gram-negativas (88,89).

Vicent Christopher Barry (1908-1975) e colaboradores, inicialmente com pesquisas sobre quimioterapia para tuberculose, em 1954 desenvolveram um composto mais tarde denominado como clofazimina. Em 1962, Browne e Hogerzeil, pela primeira vez, relatam a melhora clínica e bacteriológica da hanseníase em humanos tratados com clofazimina (89).

4.3.1 MECANISMOS DE AÇÃO E METABOLISMO DA CLOFAZIMINA

O mecanismo de ação da clofazimina ainda não é totalmente compreendido, mas algumas hipóteses são consideradas:

a) **Interação com o DNA:** A clofazimina interage preferencialmente com sequências ricas em guanina no DNA micobacteriano, que apresenta maior proporção de guanina e citosina em comparação ao DNA humano. Essa interação pode inibir o crescimento e a replicação bacteriana (90,91);

b) Concentração em células fagocíticas: A clofazimina é transportada por lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e se concentra em células fagocíticas, que possuem receptores para LDL e desempenham papel crucial na resposta imune contra micobactérias (91);

c) Interação com a membrana bacteriana e geração de espécies reativas de oxigênio: Devido à sua natureza lipofílica, a clofazimina interage com a membrana bacteriana, sofrendo redução e gerando espécies reativas de oxigênio (superóxidos e H₂O₂), contribuindo para sua atividade antimicrobiana (92);

d) Ativação de polimorfonucleares e aumento de lisossomos: A clofazimina atua sobre a fosfolipase A2 em polimorfonucleares, estimulando a formação de espécies reativas de oxigênio e aumentando o número e tamanho de lisossomos e fagolisossomos (91);

e) Aumento da atividade da fosfolipase A2 bacteriana e toxicidade: A clofazimina aumenta a atividade da fosfolipase A2 bacteriana, levando à formação de lisofosfolipídeos, tóxicos para bactérias Gram-positivas e micobactérias (93).

A absorção da clofazimina por via oral em humanos varia entre 45% e 62%, dependendo da ingestão concomitante de alimentos. A administração com alimentos, especialmente refeições ricas em gordura, aumenta a biodisponibilidade da clofazimina. Schaad-Lanyietal. demonstraram que a ingestão de um comprimido de 200 mg com alimentos resulta em um pico de concentração plasmática (Cmáx) de 0,41 mg/L em oito horas. Sem alimentos, a Cmáx é 30% menor, atingida em 12 horas(92,94). A meia-vida da clofazimina é variável, com relatos na literatura de até 70 dias. Em pacientes com doença renal, ajustes de dose não são necessários. No entanto, em casos de insuficiência hepática grave, recomenda-se ajuste posológico (95,96).

4.3.2 DOSES PRECONIZADAS

As doses preconizadas de clofazimina na PQT-U variam conforme o tipo de hanseníase e o peso do paciente. O tratamento para hanseníase multibacilar (MB) deve ser realizado por, no mínimo, 12 meses, enquanto a hanseníase paucibacilar (PB) por, no mínimo, seis meses. Os pacientes com mais de 50kg recebem 300 mg em dose única supervisionada mensalmente, além de 50 mg/dia autoadministrados. Pacientes entre 30 e 50kg recebem 150 mg em dose única supervisionada mensalmente, além de 50 mg em dias alternados autoadministrados. Crianças com menos de 30kg recebem 6 mg/kg de peso em dose única supervisionada mensalmente, além de 1 mg/kg/dia autoadministrado. As doses diárias ou em dias alternados são autoadministradas(40).

Na **pediatria**, a dificuldade do uso da medicação é a ingestão da cápsula inteira, sendo recomendado observar se a criança realmente está fazendo uso adequado da medicação.

4.3.3 EFEITOS ADVERSOS DA CLOFAZIMINA

Pele e anexos: pigmentação cutânea em 75% a 100% dos pacientes, vermelho ao castanho-escuro; alteração da cor do suor. Xerose (em até 1/3 dos pacientes), ictiose (principalmente nas pernas e antebraços), prurido, erupção cutânea (97–99).

Nogueira SA et al(2024), em um estudo transversal observacional, mediram a cor da pele de 51 pacientes por meio da leitura do ângulo tipológico individual (ITA), utilizando-se de espectofotômetro e aplicando a escala de estigma do catálogo de entrevistas de modelos exploratórios (EMIC). No estudo observaram que 100% dos pacientes tiveram hiperpigmentação da pele com uso da clofazimina pela PQT-OMS. Encontraram maiores valores negativos do ITA nas lesões de hanseníase que nas áreas não lesadas, principalmente em áreas fotoexpostas. A hiperpigmentação pela clofazimina não é homogênea, concentrando-se mais nas áreas de lesões. A média

de escore do EMIC foi de 18,8 pontos. Concluíram que todos os pacientes tiveram hiperpigmentação por clofazimina detectada pela espectrofotometria. A hiperpigmentação causada pela clofazimina impactou o domínio social, indicando a interseccionalidade da doença e o estigma causado pela cor da pele, contribuindo para o isolamento social desses pacientes com hanseníase, impactando negativamente a clofazimina na adesão ao tratamento(99).

Sistema Ocular: manchas na córnea e na conjuntiva, porém sem afetar a acuidade visual(92).

Gastrintestinais: dor abdominal, náuseas, vômito, diarreia. Quando em períodos prolongados e doses acima de 100 mg/dia: infarto esplênico, obstrução intestinal e sangramento (100).

Devido à formação de cristais que depositam na mucosa intestinal, a condição de enteropatia grave pode ocorrer (enteropatia cristalina). Trata-se de complicaçāo não comum e que cursa com dor abdominal, desnutrição e melena (93).

4.3.4 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DO *M. LEPRAE* À CLOFAZIMINA

Os mecanismos de resistência do *M. leprae* à clofazimina até o momento são desconhecidos.

4.4 MINOCICLINA

Em 1992, em uma série de oito pacientes com diagnóstico de hanseníase (sendo cinco virchowianos e três dimorfos), Gelber et al. observaram eficácia da minociclina na hanseníase (101). Posteriormente, em 1995, Farjado et al. corroboraram com a satisfatória resposta da minociclina em pacientes virchowianos (102). A minociclina demonstra eficácia e boa tolerabilidade nos pacientes, apresentando efeitos colaterais menos pronunciados em comparação com a clofazimina (103,104).

4.4.1 MECANISMOS DE AÇÃO E METABOLISMO DA MINOCICLINA

A minociclina (7-dimetilamino-6-dimetil-6-desoxitetraciclina), um antibiótico do grupo das tetraciclinas, é eficaz contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Trata-se de uma tetraciclina de segunda geração, semissintética (aminotetraciclina alquilada), com maior capacidade de lipossolubilidade tecidual. Além de sua atividade antimicrobiana, a minociclina possui propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. Embora as tetraciclinas sejam tradicionalmente bacteriostáticas, alguns autores relataram que a minociclina apresenta atividade bactericida contra o *M. leprae* (101,105,106).

A minociclina, como outras tetraciclinas, atua inibindo a síntese proteica bacteriana. Liga-se à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, impedindo a ligação do RNA transportador (tRNA) ao complexo ribossomal. Isso bloqueia a adição de novos aminoácidos à cadeia polipeptídica em crescimento, resultando em um efeito bacteriostático, ou seja, inibindo o crescimento e a multiplicação das bactérias. No caso de *M. leprae*, a minociclina pode ser eficaz devido à sua capacidade de penetrar nas células hospedeiras e atingir concentrações intracelulares suficientes para suprimir a atividade do bacilo. Além disso, suas propriedades anti-inflamatórias podem ajudar a reduzir a resposta inflamatória associada à infecção por *M. leprae*. O mecanismo de ação da minociclina, especialmente contra *M. leprae*, não é totalmente compreendido, mas acredita-se ser semelhante ao de outras tetraciclinas, inibindo a síntese proteica (107,108). Alguns estudos sugerem que a minociclina pode apresentar atividade bactericida contra *M. leprae* (109), possivelmente potencializada por sua natureza lipofílica, que facilita a penetração na parede celular.

A minociclina é quase completamente absorvida no estômago, duodeno e jejuno (95%-100%), com uma meia-vida variando entre 12,9 e 17 horas. Diferentemente de outras tetraciclinas, a presença de alimentos parece ter pouca interferência na concentração máxima da droga, embora a absorção possa ser reduzida na presença de ferro e antiácidos contendo cálcio e magnésio. Até o momento, foram identificados seis metabólitos da minociclina, todos com atividade antibacteriana, sendo a 9-hidroximinociclina o principal metabólito. A eliminação fecal corresponde a 20-35% da dose administrada (110). Não há dados extensivos sobre os efeitos da idade, sexo ou alterações na massa corporal na farmacocinética da minociclina. A doença renal terminal parece ter pouca influência nas concentrações séricas e na meia-vida da minociclina (110).

4.4.2 DOSES PRECONIZADAS

De maneira geral, a dose a ser administrada de minociclina corresponde a 100 mg mensais em dose única supervisionada, seguidos de 100 mg diários. A duração do tratamento tem variações de seis a 18 meses, a depender do esquema substitutivo prescrito (111).

Vale ressaltar que nos estudos de Gelber et al a dose administrada de minociclina correspondia a 100 mg, 2 vezes ao dia e, nos guidelines da OMS (2018), o período de tratamento pode se estender até 24 meses nos casos de suspeita de resistência à rifampicina (108).

4.4.3 EFEITOS ADVERSOS DA MINOCICLINA

Cavidade oral: descoloração dentária (evento mais comum bebês e crianças pequenas, porém podem ocorrer com menor frequência nos adultos) (97,112).

Gastrintestinais: náuseas, diarreia.

Neurológicos: cefaleia, tontura, sonolência. No estudo RIMOXCLAMIN realizado pelo CRNDSHansen-HCFMRP-USP, três pacientes idosos apresentaram quadro de tontura com diagnóstico diferencial com labirintite(113).

Pele e anexos: eritema polimorfo, hiperpigmentação da pele, mucosas e unhas (97).Além da pele, pigmentação por minociclina também pode acometer ossos, tireóide e esclera.

Reações de hipersensibilidade: síndrome DRESS (rash com eosinofilia e sintomatologia sistêmica), doença do sorolike, lúpus fármaco-induzido, vasculite fármaco-induzida.

a) Síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*): Trata-se de condição caracterizada por: erupção cutânea aguda máculo-papular (mas outras erupções podem ocorrer, como liquenoide, urticariforme, esfoliativa, pustulosa, eczematosa), acompanhada de febre >38°C, anormalidade hepática, (ALT >100U/L) alterações laboratoriais [leucocitose (>11x10⁹/L), eosinofilia (>1,5x10⁹/L), linfocitose atípica (>5%)], envolvimento de mais de 1 órgão interno, linfonodos aumentados em mais de duas localizações (114).

b) Doença do soro like: Decorrente de reação de hipersensibilidade do tipo III (reação por imunocomplexos, deposição tardia de imunocomplexos em vasos e tecidos, com a ativação do sistema complemento, ocasionando migração de polimorfonucleares e liberação de enzimas proteolíticas). Tem como manifestações clínicas febre, artralgia, artrite, erupções cutâneas, linfadenopatia e que surgem cerca de uma a três semanas após o início da medicação. Achados laboratoriais não são tão exuberantes como na síndrome DRESS, podendo se observar leucocitose e alterações da velocidade de hemossedimentação (VHS)(115,116).

Renais: Danos renais podem decorrer de minociclina com data de uso expirada(117).

Tanto a minociclina quanto a limeciclina (ambas tetraciclinas) têm o seu uso abaixo de 8 anos não recomendado pelo risco de descoloração dentária permanente, hipoplasia do esmalte do dente e mesmo possíveis efeitos no crescimento ósseo. O seu uso mesmo acima de 8 anos deve ser feito apenas em casos em que não exista alternativa mais segura (118,119).

4.4.5 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DO *M. LEPRAE*

À MINOCICLINA

Os mecanismos de resistência à minociclina em *M. leprae* ainda não estão totalmente elucidados. Embora mecanismos como bombas de efluxo e modificação/proteção do sítio ribossomal, mediados por genes tet, sejam comuns em outras bactérias, sua presença e função em *M. leprae* não são confirmadas(120). A redução genômica observada em *M. leprae* sugere que esses mecanismos podem estar ausentes ou modificados(121). A resistência, se presente, pode ser influenciada pela estrutura peculiar da parede celular e metabolismo da micobactéria, demandando mais estudos para sua compreensão.

4.5 FLUOROQUINOLONAS

As fluoroquinolonas são agentes antimicrobianos de amplo espectro, com expressiva atividade contra bactérias Gram-negativas, aeróbias. Todavia, representantes mais recentes têm como alvo, além das Gram-negativas, também bactérias Gram-positivas. Apresentam alta distribuição tecidual e intracelular e quando comparadas a outros antibacterianos, as fluoroquinolonas, ainda que em baixas concentrações, demonstram alta eficácia (122,123).

Desde a década de 1980, são conhecidas as atividades de fluoroquinolonas contra *M. leprae* avaliadas *in vitro* e *in vivo*. A ofloxacina destacou-se como a mais ativa entre as comercialmente disponíveis, enquanto enoxacina e norfloxacina foram inativas. Novas fluoroquinolonas, como AT-4140 e OPC-17100, mostraram-se mais eficazes que a ofloxacina, indicando potencial para o tratamento da hanseníase (124,125).

Este consenso detalhará as três quinolonas disponíveis para uso imediato contra *M. leprae*: i) ofloxacina, ii) moxifloxacina e iii) levofloxacina.

a) Ofloxacina

Droga do grupo das fluoroquinolonas (carboxiquinolona fluorada) de segunda geração e com atividade bactericida contra o *M. leprae*. Embora, a também quinolona, esparfloxacina tenha atividade bactericida cinco vezes superior à ofloxacina contra *M. leprae* em camundongos, seus intensos efeitos adversos desfavorecem o uso em humanos(126).

De acordo com a meta-análise realizada por Lazo-Porras et al. em 2020, não foi observada superioridade nos resultados dos esquemas de multidrogas, incluindo o esquema ROM (rifampicina, ofloxacina e minociclina em dose única mensal, avaliado em oito estudos), em comparação com o esquema recomendado pela OMS (PQT-U)(127).

Por outro lado, em 2021, Faust et al. relataram resultados satisfatórios em uma pequena série retrospectiva de casos observada ao longo de oito anos, utilizando esquemas contendo ofloxacina. No centro de estudo, a ofloxacina foi administrada diariamente em conjunto com rifampicina e dapsona por um ano. Além disso, o esquema ROM (rifampicina, ofloxacina e minociclina) foi administrado mensalmente em duas situações: **i)** para casos multibacilares, até completar dois anos, após um ano do esquema diário; **ii)** para casos paucibacilares, durante seis meses, em pacientes que não aderiram ao uso de rifampicina ou dapsona. Os autores destacaram a ausência de um grupo-controle como uma limitação do estudo, mas observaram que a menor incidência de eventos adversos, como hipersensibilidade alérgica, tendinopatia/ruptura de tendão ou colite por *Clostridium difficile*, favoreceu a adesão e conclusão do tratamento(100).

Além disso, entre as referências citadas pelo *WHO Expert Committee on Leprosy, Eight Report*, no seu oitavo relatório, Grosset et al., em 1990, destacam a atividade bactericida rápida e segura

das fluoroquinolonas. Em um ensaio clínico de 56 dias conduzido por Ji et al. em 1994, foi observado que 99,99% dos bacilos viáveis foram eliminados após 22 doses diárias de 400 mg de ofloxacina. O mesmo comitê relata que, após quatro semanas, mais de 99,99% dos bacilos são mortos com essa mesma dose diária de ofloxacina. Além disso, uma única dose de 400 mg de ofloxacina combinada com 100 mg de minociclina eliminou entre 68% e 98% dos *M. leprae* viáveis, enquanto a combinação de 600 mg de rifampicina, 400 mg de ofloxacina e 100 mg de minociclina eliminou mais de 99% (35,128,129).

b) Moxifloxacina

A moxifloxacina por ser uma fluoroquinolona mais amplamente biodisponível e com significativa capacidade microbicida (atividade bactericida próxima à da rifampicina) merece destaque como esquema alternativo para a hanseníase (130).

Franco-Paredes et al. avaliaram uma série de 10 pacientes, nove com hanseníase multibacilar e um com hanseníase neural pura, tratados mensalmente com rifampicina, moxifloxacina e minociclina. Os autores destacaram que a administração mensal de moxifloxacina e minociclina favoreceu a rápida resolução das lesões cutâneas, uma melhora clínica sustentada, efeitos adversos leves e alterações laboratoriais mínimas. Dessa forma, a menor frequência de eventos adversos, como hiperpigmentação causada pela clofazimina ou eventos graves associados à dapsona, contribuiu para maiores taxas de adesão ao tratamento (130,131).

Por outro lado, em um estudo de 2020 sobre a eficácia profilática pós-exposição, Lenz et al. citam a Agência Europeia de Medicamentos, que recomenda que a moxifloxacina e outras

fluoroquinolonas sejam restritas a tratamentos de segunda linha. Segundo a Agência, as fluoroquinolonas apresentam um risco potencial de efeitos colaterais graves e incapacitantes, como tendinite, ruptura de tendão, artralgia, dores nas extremidades, neuropatias associadas a parestesia, depressão, fadiga, comprometimento da memória, distúrbios do sono, e alterações auditivas, tátteis, gustativas e visuais, além de, embora raramente, aneurisma e dissecção de aorta. Um dado interessante observado por Lenz et al. é a maior eficácia da moxifloxacina contra o *M. leprae* em comparação com a ofloxacina (131,132).

c) Levofloxacina

Introduzido desde 1997, o esquema ROM (rifampicina, ofloxacina e minociclina) alcançou destaque no tratamento de pacientes com hanseníase, sendo alternativa eficaz à PQT(93). A ofloxacina é uma fluoroquinolona composta por uma mistura racêmica de dois isômeros ópticos: "dextro" (R) e "levo" (S), que são imagens especulares não sobreponíveis. Esses isômeros podem ter diferentes atividades biológicas, sendo o isômero "levo" mais ativo. Este isômero puro é comercializado como levofloxacina, que é mais potente e possui um perfil de efeitos colaterais distintos (133, 134).

Em um estudo *in vitro* de 1995, Dhople e Ibanez destacaram a atividade bactericida e a inibição metabólica do *M. leprae* pela levofloxacina, além de observarem seu sinergismo em esquemas de multidrogas (133). Em 2010, Vivekkumar et al. conduziram um estudo com 72 pacientes paucibacilares, onde 36 receberam o esquema ROM (rifampicina, ofloxacina e minociclina) e os outros 36 o esquema RLM (rifampicina, levofloxacina e minociclina). Eles concluíram que a levofloxacina foi mais eficaz que a ofloxacina, apresentando também menos eventos adversos (134).

Nos casos de resistência à rifampicina, esquemas com quinolona, ofloxacina 400 mg/dia, que pode ser substituída pela levofloxacina 500 mg/dia ou pelamoxifloxacina 400 mg/dia(27), e mais uma droga de segunda linha (claritromicina ou minociclina) devem ser indicados. Todavia, em caso de resistência à ofloxacina, nem levofloxacina e nem moxifloxacina devem ser usadas(135), devendo-se estender o tratamento para 24 doses(40). É consenso entre os especialistas da SBH a necessidade excepcional da associação das duas drogas de segunda linha (claritromicina e minociclina) à dapsona e clofazimina com o objetivo de aumentar a capacidade bactericida do esquema, devendo-se reforçar ao paciente sobre a necessidade de fotoproteção física devido à associação minociclina e clofazimina que aumenta significativamente a pigmentação cutânea.

4.5.1 MECANISMOS DE AÇÃO E METABOLISMO DAS FLUOROQUINOLONAS

As fluoroquinolonas, dentre elas a ofloxacina, levofloxacina e a moxifloxacina, atuam na inibição da enzima DNA girase. A estrutura molecular da DNA girase, que consiste em um tetrâmero com duas subunidades A (*GyrA*) e duas subunidades B (*GyrB*), exerce a função de favorecer a replicação ao converter o DNA de configuração positiva ("enrolamento positivo") em DNA com configuração negativa ("enrolamento negativo"). Ao se ter a ligação entre quinolonas com a DNA girase da micobactéria, quebras na fita dupla do DNA são observadas e, por conseguinte, a replicação torna-se inibida (126).

As fluoroquinolonas de última geração têm como alvos principais duas enzimas bacterianas essenciais para o DNA: a DNA girase e a topoisomerase IV, ambas fundamentais para os processos de replicação e transcrição do DNA (136).

As fluoroquinolonas, como ofloxacina, moxifloxacina e levofloxacina, exibem diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes. A ofloxacina, com meia-vida de 5 a 7 horas, sofre metabolismo hepático parcial e excreção renal predominante, necessitando de ajustes posológicos em pacientes com insuficiência renal. A levofloxacina, isômero levógiro da ofloxacina, apresenta meia-vida semelhante e excreção renal, mas demonstra melhor tolerabilidade, permitindo dosagens menos frequentes. A moxifloxacina distingue-se por sua meia-vida mais longa (aproximadamente 13 horas), metabolismo hepático primário e excreção tanto renal quanto fecal, tornando-a opção em pacientes com comprometimento renal(137). Essas diferenças farmacocinéticas são cruciais na escolha da fluoroquinolona mais apropriada, considerando a função renal e hepática de cada paciente (113).

4.5.2 DOSES PRECONIZADAS

De forma geral, as doses recomendadas para o tratamento com fluoroquinolonas variam de acordo com o agente, o organismo alvo e a gravidade da infecção. Um estudo sobre hanseníase utilizou ofloxacina em doses de 400 mg e 800 mg diárias, por 56 dias, em combinação com clofazima e dapsona, apresentando melhorias clínicas notáveis, acompanhadas por rápido declínio do índice morfológico em esfregaços de pele durante o tratamento, e mais 99,99% dos organismos viáveis do *Mycobacterium leprae* foram mortos aos 14, 28 e 56 dias de tratamento, conforme medido pela inoculação nas patas de camundongos imunocompetentes e nudes de organismos recuperados de amostras de biópsia de pele obtidas antes e durante o tratamento, sendo resultados semelhantes aos encontrados nos grupos tratados em monoterapia com 400 mg e 800 mg de ofloxacina diária respectivamente (138). A levofloxacina é administrada em doses que variam de 250 mg a 750 mg, com frequência de administração diária ou a cada 12 horas, por via oral ou intravenosa, dependendo da infecção (139). A moxifloxacina geralmente é prescrita em dose de 400 mg, uma vez ao dia, por via oral ou intravenosa (137). Em um estudo retrospectivo com 10 pacientes com hanseníase multibacilar, a moxifloxacina foi administrada em dose de 400 mg, juntamente com rifampicina 600 mg e minociclina 100 mg, como terapia mensal antimicrobiana, por um período de 12 (n=4) a 24 (n=6) meses. Todos os profissionais relataram eliminação consistente e rápida das lesões cutâneas com melhora clínica definitiva observada com baixos índices de efeitos adversos. (130)É importante ressaltar que as doses podem ser ajustadas de acordo com as necessidades individuais do paciente, como a função renal, obesidade e emagrecimento.

4.5.3 EFEITOS ADVERSOS DAS FLUOROQUINOLONAS

(123,140-142):

Gastrintestinais: náuseas, diarreia (principalmente nos primeiros dias de tratamento)

Hepático: hepatotoxicidade (ofloxacina) (142).

Sistema nervoso: cefaleia, sonolência, insônia, psicose, alucinações(72,123).

Estudos demonstram que algumas fluoroquinolonas, especialmente aquelas com um grupo piperazinil na posição sete, podem inibir os receptores GABA-A, que são receptores inibitórios no sistema nervoso central. Essa inibição pode levar a uma desregulação da neurotransmissão e, potencialmente, a efeitos neurotóxicos, como convulsões e eventos psiquiátricos. No entanto, a competição direta com o GABA pelo sítio de ligação do receptor não é o único mecanismo proposto. A interação das fluoroquinolonas com os receptores GABA-A parece ser complexa e pode envolver outros mecanismos, como a modulação alostérica da função do receptor. Além disso, a neurotoxicidade das fluoroquinolonas é relativamente rara e depende de fatores como a dose, a fluoroquinolona específica e a suscetibilidade individual do paciente. Portanto, embora a interação com os receptores GABA-A seja um fator importante na neurotoxicidade das fluoroquinolonas, não é o único mecanismo envolvido(140,143).

Cardiológico: prolongamento do intervalo QT(123,142).

Musculoesquelético: risco de tendinite e, até mesmo, ruptura de tendão, principalmente em: i- pacientes idosos (65 anos ou mais); ii- idade avançada e concomitante uso de corticoides (o uso de corticoide aumenta em até 14 vezes o risco de ruptura); iii- pacientes hipertensos(113).

Obs.: Em crianças e pacientes com menos de 14 anos, por riscos de interferir no crescimento da cartilagem, fluoroquinolonas não são recomendadas(72). No entanto, setenta crianças (idade mediana, 2,1 anos) tratadas com levofloxacina 10-20 mg/kg uma vez ao dia para tuberculose multirresistente (tempo médio de observação, 11,8 meses) tiveram poucos eventos musculoesqueléticos, nenhum evento adverso grave atribuído à levofloxacina e nenhum intervalo QT corrigido por Fridericia>450ms, concluindo-se que a levofloxacina em longo prazo foi segura e bem tolerada(144). Além disso, a NOTA INFORMATIVA N° 14/2023-CGTM/.DATHI/SVSA/MS do Brasil comunica sobre a distribuição do medicamento Levofloxacina 250 mg, comprimido para esquemas de tratamento para tuberculose,30-45 normalizando seu uso em adultos e adolescentes para o ajuste de dose na faixa de peso de 30 a 45kg (750 mg dia), enquanto maiores que 46Kg (1000 mg/dia) e em crianças, para as quais a dose do medicamento dependerá da idade, a saber: menores que 5 anos (15 a 20 mg/Kg de peso) e se maiores ou igual a 5 anos (10 a 15 mg/Kg de peso) com doses máximas de 750 a 1000 mg dia (145), podendo ser uma opção nos casos de resistência à rifampicina e/ou substituição de alguma droga do esquema PQT-OMS para o público pediátrico.

Na **pediatria**, as fluorquinolonas tem seu uso restrito geralmente são utilizadas em casos sem alternativas seguras, como é o caso de infecções graves ou tuberculose por bactérias multirresistente. Como já citado, esquemas com fluorquinolonas são utilizados em tratamento de tuberculose e outras micobacterioses com poucos eventos adversos, porém o seu uso deve ser monitorado com cautela. Moxifloxacina e levofloxacino podem ser alternativas na

hanseníase pediátrica assim como são para tuberculose, porém a ofloxacina é a opção mais utilizada, demonstrando eficácia semelhante ao tratamento atual, sem aumento significativo de recidiva ou eventos adversos. Nesses estudos, as crianças de 5 a 14 anos receberam metade da dose preconizada para o adulto, com boa eficácia e sem eventos adversos importantes, mas essas drogas devem ser utilizadas somente como alternativas. O uso de quinolonas em pediatria ainda é controverso, porém é promissor o seu uso mantendo o cuidado do acompanhamento a longo prazo dos eventos adversos (118,119,146).

4.5.4 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DO *M. LEPRAE* ÀS FLUOROQUINOLONAS

Mutações no gene *GyrA* associam-se à resistência pela ofloxacina. A codificação enzimática alterada decorrente desta mutação interfere na afinidade da quinolona na subunidade A, seja por modificações de canais porínicos (o que dificulta a internalização do fármaco no interior bacteriano), seja por alterações de bombas de efluxo (54).

Na metanálise de Li et al, em 2022, a taxa de mutação deste gene esteve em 1,28% (IC 95%: 0,87~1,71). Por sua vez, na província de Shandong (costeira leste da China), Liu et al, observaram em 2015 a elevada taxa de 25,93% para este mesmo gene e a correlacionaram com o uso abusivo de antibióticos feito pela população rural local (54,147).

Em um estudo prospectivo multicêntrico realizado por Cambau et al. em 2018, a taxa de resistência isolada à ofloxacina em pacientes brasileiros com recidiva foi de aproximadamente 2%. Mais recentemente, Andrade et al, em 2022, observaram uma taxa ainda menor em pacientes deste mesmo subgrupo (recidivantes): taxa de 0,36% de resistência isolada à ofloxacina (57,148).

No entanto, o boletim epidemiológico de janeiro de 2024 do Ministério da Saúde do Brasil, apresenta um percentual de 5,95% de resistência primária e 4,67% de resistência secundária a, pelo menos, uma das drogas da PQT-U na região centro-oeste, com um aumento significativo de cepas resistentes à ofloxacina nos anos de 2022 e 2023 (149).

4.6 CLARITROMICINA

A claritromicina, um antibiótico macrolídeo, demonstra eficácia bactericida contra o *M. leprae* e se apresenta como uma ferramenta promissora no tratamento da hanseníase, enriquecendo o arsenal terapêutico disponível(150–153).

Apesar de alguns estudos não demonstrarem aumento na taxa de melhora com a adição de claritromicina, Gunawan et al. (2018), em um estudo piloto de 3 meses, observaram que a combinação de claritromicina (2000 mg mensais) e clofazimina (350 mg mensais) apresentou eficácia semelhante à rifampicina (600 mg mensais) e clofazimina (350 mg mensais), em dois grupos de sete pacientes que também receberam doses diárias de 50 mg de clofazimina e 100 mg de dapsona. Dessa forma, na impossibilidade de utilizar a rifampicina, a claritromicina, administrada mensalmente sob supervisão, surge como uma alternativa. Contudo, os autores recomendam novos estudos com amostras maiores e períodos de observação mais longos para confirmar esses achados (151).

Em 2017, Hubaya e Riyanto conduziram um estudo prospectivo com 337 pacientes, administrando 600 mg de rifampicina mensais e 500 mg de claritromicina diários, por três meses, observando redução da bacilosкопia e melhora clínica. Posteriormente, em 2018, Wongdjaja et al., em estudo duplo-cego randomizado com dois grupos de 13 pacientes, constataram melhora superior no grupo tratado com rifampicina 600 mg (três vezes por semana), ofloxacina 400 mg (três vezes por semana) e claritromicina 500 mg/dia, em comparação ao grupo submetido à PQT-MB por 12 semanas. No entanto, uma revisão sistemática e metanálise realizada em 2023 por Montezuma et al., abrangendo seis estudos (incluindo os de Gunawan et al. e Wongdjaja et al.) com diferentes combinações de claritromicina e rifampicina, não revelou diferenças significativas nos resultados entre os esquemas terapêuticos(152–154).

4.6.1 MECANISMOS DE AÇÃO E METABOLISMO DA CLARITROMICINA

O mecanismo de ação da claritromicina contra o *M. leprae* ainda não se encontra plenamente elucidado. Ao se ligar à subunidade ribossômica 50S, favorece a inibição da síntese proteica bacteriana. Soma-se ainda interferência na concentração de ATP bacteriano, com desajustes sobre as reações de oxirredução do *M. leprae* (154).

Após a absorção intestinal e com biodisponibilidade em torno de 55%, a claritromicina se distribui amplamente nos tecidos e secreções biológicas, apresenta metabolismo de primeira e rápida passagem no fígado. Seus principais metabólitos são 14-(R)-hidroxiCAM, 14-(S)-hidroxi CAM e N-desmetil CAM (40).

Por sua vez, a 14-(R)-hidroxi CAM, metabólito ativo, ao se ligar à subunidade ribossômica 50S, interfere na síntese proteica bacteriana, favorecendo à atuação bactericida da claritromicina (154).

A meia-vida da claritromicina tem duração de três a cinco horas e do metabólito 14-OH entre 6,9 e 8,7 horas. A excreção se faz tanto por via urinária quanto por via fecal (155).

4.6.2 DOSES PRECONIZADAS

A dose recomendada é de 500 mg/dia, por seis meses, via oral, para casos em que há falha terapêutica com a rifampicina e por 24 meses quando há falha com a ofloxacina e, também, à rifampicina(40).

A Claritromicina também pode ser utilizada como droga substitutiva para casos de reação medicamentosa a medicações da PQT-U com necessidade de retirada de alguma das drogas. Nesses casos, a dose utilizada é de 500 mg por dia para adultos e 7,5 mg/kg/dia para crianças ou indivíduos com peso inferior a 50kg(111).

Segundo alerta da ANVISA e do laboratório produtor da formulação UD (claritromicina em comprimidos revestidos de liberação prolongada) em 500 mg não tem equivalência às formulações genéricas de claritromicina de 500 mg, devendo ser utilizada em doses de 1000 mg/dia (500 mg a cada 12 horas)(156).

Obs.: Claritromicina tem potencial de interação com drogas metabolizadas no citocromo CYP3A4.

4.6.3 EFEITOS ADVERSOS(157):

Gastrintestinais: desconforto gastrintestinal, gosto metálico.

Sistema nervoso: tontura, sonolência, alucinações

Reações de hipersensibilidade: exantema morbiliforme, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), DRESS.

Oftalmológicos: conjuntivite bilateral. No estudo RIMOXCLAMIN, realizado pelo CRNDSHansen-HCFMRP-USP e que será detalhado a seguir nesse documento, três pacientes apresentaram conjuntivite bilateralmente não responsiva à corticoterapia nas doses antirreacionais, resolvendo apenas após a suspensão ou término da droga.

Na **pediatria**, a claritromicina é comumente utilizada em infecções respiratórias, porém os trabalhos em hanseníase usam 7,5mg/kg/dia, sendo metade da dose habitual utilizada. O uso prolongado e seguro em pediatria encontra respaldo em tratamento de micobacterioses, principalmente de pele, onde a claritromicina é um dos antibióticos utilizados por períodos de 12 meses. Os efeitos colaterais gastrointestinais, alterações de enzimas hepáticas e mesmo risco de superinfecções ou colites devem ser monitorados pelo uso mais prolongado na hanseníase(158).

4.7 RIFAPENTINA

A rifapentina pertence à classe de medicamentos chamada Rifamicinas. Outros medicamentos aprovados nessa classe incluem a rifampicina e rifabutina. Foi desenvolvida na década de cinquenta, porém apenas em 1998 seu uso foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da tuberculose. Em 2014 foi aprovado o uso da rifapentina em combinação com a isoniazida para o tratamento da Infecção Latente por Tuberculose (ILTB), sendo importante estratégia para controle da tuberculose no mundo, reduzindo o tempo da terapia e com melhores resultados apresentados (159). Devido às propriedades farmacocinéticas do seu metabólico 25-O-desacetil, que apresenta meia-vida longa, estudos recentes em pata de camundongo demonstraram atividades bactericidas contra o *Mycobacterium leprae* melhores quando comparadas com drogas utilizadas na poliquimioterapia convencional, porém necessitando de novos estudos do seu uso em seres humanos(160–162).

4.7.1 MECANISMOS DE AÇÃO E METABOLISMO DA RIFAPENTINA

A rifapentina inibe a RNA polimerase dependente de DNA (RdRp), o que leva à supressão da síntese de RNA e à morte celular. A rifapentina é metabolizada pela arilacetamida desacetilase em seu metabólito menos ativo, 25-O-desacetil. Atua como potente indutor do CYP3A4 e moderado do CYP2C9. Comparada à rifampicina, a rifapentina é mais potente, tem uma meia-vida mais longa e melhor ligação às proteínas (162–164).

4.7.2 DOSES PRECONIZADAS

A rifapentina atualmente é utilizada em associação com a isoniazida no tratamento da ILTB, na dose de 900 mg por semana, durante 12 semanas. Para tratamento de tuberculose ativa existem esquemas com dose de 600 mg duas vezes por semana ou 1200 mg uma vez ao dia, em combinação com outras drogas, com durações diferentes dependendo da forma clínica do quadro. Não existem

publicações em relação a sua dose preconizada para o uso no tratamento na hanseníase, porém trabalhos realizados demonstram seu alto potencial para o uso. Na pediatria, para o tratamento de ILTB, a dose em acima de dois anos de idade de 10 a 14 Kg seria de 300 mg por semana, de 14,1 a 25 Kg de 450 mg por semana, de 25,1 a 32 Kg 600 mg por semana, de 32,1 a 50 Kg 750 mg por semana e acima de 50 Kg 900 mg por semana (162–165).

4.7.3 EFEITOS ADVERSOS DA RIFAPENTINA (163–165)

Os efeitos adversos da rifapentina são semelhantes aos efeitos observados na rifampicina, porém com riscos menores.

Cutâneo: erupções cutâneas.

Gastrintestinal: anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia.

Ginecológico: redução da eficácia dos contraceptivos orais.

Hepático: elevação das transaminases, hepatomegalia, hepatite.

Neurológico: ataxia, cefaleia, tontura, sonolência

Renal: alteração da cor da urina (cor vermelha ou alaranjada).

Secreções exócrinas: alterações da cor da saliva, suor e lágrimas (cores vermelha ou alaranjada).

Síndrome pseudogripal: febre, calafrios, cefaleia, dor óssea, miose, distúrbios gastrintestinais, lesões cutâneas (dermatite), púrpura trombocitopênica.

4.7.4 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DO *M. LEPRAE* À

RIFAPENTINA

As Rifamicinas são um grupo de compostos que apresentam pequenas diferenças em sua estrutura molecular, estudo recente comparou a resistência cruzada da rifabutina e da rifapentina à rifampicina no tratamento para hanseníase, sendo comprovado que a rifapentina interage com a mesma região de ligação no gene *rpoB* do *M. leprae*. O estudo sugeriu a resistência cruzada da rifapentina com a rifampicina, sendo concluído o não uso da rifapentina em casos comprovados de resistência à rifampicina (166).

4.8 LIMECICLINA

Tetraciclina de 4^a geração, a limeciclina tem sido observada como possível opção ao tratamento da hanseníase nos pacientes com resistência ou falha terapêutica à PQT-OMS.

As tetraciclinas são compostos produzidos por espécies do gênero *Streptomyces*. Em 1948, o botânico estadunidense Benjamin Minge Duggar (1872-1956) descobriu a primeira tetraciclina, a clortetraciclina. Obtida a partir do *Streptomyces aureofaciens* a clortetraciclina apresentava atuação contra bactérias Gram-negativas (167,168).

Em termos químicos/molecular, o sistema de anel tetracíclico naftaceno-carboxamida corresponde à estrutura básica de todas as tetraciclinas e o grupamento dimetilamina no carbono C4 reserva as relevantes propriedades antibacterianas (167).

Por sua vez, a tetraciclina, além da estruturação comum a todas tetraciclinas mencionada anteriormente, caracteriza-se pela presença dos grupos metila e hidroxila no carbono C6, enquanto que a limeciclina resulta da combinação molecular tetraciclina com L-lisina(167).

A limeciclina tem geralmente ação bacteriostática, atuação tanto em Gram-positivos quanto Gram-negativos. Comparada à tetraciclina, pode ser administrada com alimentos, apresenta melhor absorção oral, maior afinidade tecidual, níveis séricos mais elevados e eliminação mais lenta(167).

Diaz et al, em estudo observacional de 2023, durante período de 10 anos, observaram significante redução do índice bacilar, diminuição da recorrência das lesões cutâneas além de menor comprometimento da função nervosa, porém sem diferença quanto à recorrência de reações hansênicas com a administração de limeciclina 600 mg/dia associada ao esquema de multidrogas preconizado pela OMS, por três meses, comparado ao grupo que usou exclusivamente PQT-OMS. Para estes autores, a combinação dos efeitos imunomodulador, antiapoptótico e neuroprotetor exercidos pela limeciclina merece destaque no tratamento dos pacientes multibacilares (169).

Todavia, em 2023, em artigo postado nos arquivos de um *blog* de especialistas no debate para hanseníase, Narang et al. atentam que não há estudos *in vitro* que abordem atividade da limeciclina sobre o *M. leprae*. Além do mais, há escassez de estudos clínicos e experimentais capazes de mensurarem a eficácia da limeciclina na hanseníase. Por último, para tal, os autores relatam que também seria necessária uma melhor distinção entre reações hansênicas e comprometimento da função neural basal (170). No entanto, frente a escassez de minociclina, a limeciclina pode ser usada como substituta na dose de 600 mg em duas tomadas diárias por período equivalente ao da minociclina.

4.8.1 MECANISMO DE AÇÃO E METABOLISMO DA LIMECICLINA

As tetraciclinas difundem-se passivamente através da membrana bacteriana. O potencial bacteriostático das tetraciclinas, incluindo a limeciclina, baseia-se na inativação do ribossomo. Ao se ligar à subunidade ribossômica 30S, as tetraciclinas inibem a síntese proteica, ocasionando a morte bacteriana(167).

A atividade biológica das tetraciclinas encontra-se fortemente dependente da quelação de metais. Na circulação, a fração não ligada às proteínas das tetraciclinas atua principalmente como ionóforos para metais divalentes. Os ionóforos são compostos capazes de formar complexos lipossolúveis com cátions metálicos. As gerações subsequentes de tetraciclinas, incluindo a limeciclina, apresentam-se mais lipofílicas, o que justifica a melhor absorção e a menor predisposição à formação de íons metálicos (167).

A limeciclina apresenta meia-vida de 10 horas, tem excreção principal por via urinária e secundariamente pela bile. Em 48 horas, 65% da medicação ingerida é totalmente eliminada (171).

4.8.2 EFEITOS ADVERSOS DA LIMECICLINA (172)

Gastrintestinais: glossite, náuseas, epigastralgia, diarreia, enterocolite.

Hematológico: anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia.

Neurológico: cefaleia.

Reações de hipersensibilidade: urticária, prurido, rash eritematoso, angioedema (edema de Quincke)(171).

Obs.: Onicólise e foto-onicólise são possíveis na vigência das tetraciclinas e em 2014 foi descrito o primeiro caso de foto-onicólise decorrente do uso de limeciclina (173).

4.9 BEDAQUILINA

Embora a poliquimioterapia atual seja eficaz no combate à hanseníase, o prolongado tempo de tratamento confere como fator limitante à adesão. Neste contexto, a bedaquilina, uma diarilquinolina que apresenta meia-vida longa, apresenta-se como interessante opção para encurtar o tratamento da hanseníase (174).

Barreto et al (2024), num estudo aberto de prova de conceito realizado no Brasil, conduziram nove pacientes com hanseníase multibacilar não tratada e que receberam monoterapia com bedaquilina por oito semanas. Após completar o ciclo de oito semanas de bedaquilina, os pacientes iniciaram a poliquimioterapia padrão (conforme definido pela OMS) para hanseníase e foram acompanhados por

112 semanas. O desfecho primário foi a mudança da linha de base nas chances de crescimento positivo de *Mycobacterium leprae* em patas de camundongos após 8 semanas de terapia com bedaquilina. O desfecho secundário foi a segurança. Os desfechos exploratórios incluíram mudança nos sinais e sintomas clínicos da hanseníase e na viabilidade molecular do *M. leprae* (medida por um ensaio quantitativo de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa). Nesses nove pacientes, as chances de crescimento positivo de *M. leprae* diminuíram de 100% dos pacientes no início do estudo para nenhum crescimento após quatro semanas de monoterapia com bedaquilina. Após sete semanas de tratamento, todos os pacientes apresentaram melhora na aparência das lesões cutâneas em comparação com a linha de base. Sete pacientes tiveram pelo menos um evento adverso (todos de grau 1 ou 2) durante o tratamento (175).

Um estudo recente realizado no Mali, tratou 30 pacientes diariamente com 200 mg de bedaquilina durante duas semanas e, em seguida, três vezes por semana com 100 mg durante seis semanas. Posteriormente, os pacientes receberam PQT-U durante um ano e foram acompanhados para detecção de recidivas por mais um ano. Os resultados do estudo BDQ4LEP indicam que a monoterapia com bedaquilina elimina o *M. leprae* até o 56º dia. A bedaquilina apresenta potencial como tratamento para hanseníase e merece estudos adicionais (176).

4.9.1 MECANISMO DE AÇÃO E METABOLISMO DA BEDAQUILINA

A bedaquilina, TMC-207 ou R207910, atua sobre a cadeia de transporte de elétrons inibindo a síntese de ATP (mais precisamente na subunidade c da ATP sintase na cadeia respiratória). Assim, a ligação entre bedaquilina e enzimas bacterianas, reduz os níveis de ATP intracelular resultando em morte celular (177,178).

A bedaquilina tem uma meia-vida longa, cerca de 24 horas, assim como uma meia-vida de eliminação terminal média de 5.5 meses, o que lhe confere mais eficácia e biodisponibilidade (172,179)

4.9.2 DOSES PRECONIZADAS

Chaouffour et al, em estudo com modelo murino, observaram que a dose mínima eficaz, via oral, contra o *M. leprae* deve ser de 3,3 mg/kg. Também, estes mesmos autores, referem que a bedaquilina, administrada por via intramuscular, apresentou resultado semelhante, ou até inferior, quando comparada à via oral (174).

A bedaquilina, normalmente, é administrada uma vez ao dia, por duas semanas, seguida de uma vez por semana, por seis meses ou mais. Younoussa et al num ensaio clínico, nas Ilhas Comoros, para avaliar a eficácia da rifampicina e da bedaquilina como profilaxia pós-exposição de contatos com hanseníase, a dose de bedaquilina esteve entre 400 mg-800 mg(178).

4.9.3 EVENTOS ADVERSOS

Bedaquilina pode ocasionar arritmias e prolongamento do intervalo QT (178).

Na **pediatria**, ainda não existem publicações do uso de bedaquilina para hanseníase, porém ela tem sua utilização em artigos de tuberculose resistente. A segurança na pediatria ainda não está estabelecida pelos poucos trabalhos realizados, porém os principais eventos adversos foram o prolongamento de QT, alterações de enzimas hepáticas e eventos gastrointestinais(180).

4.10 TELACEBEC

Telacebec (Q203) é uma medicação antituberculose, que tem como alvo a inibição do complexo citocromo bc₁ do *M. tuberculosis*, promovendo depleção de ATP e, portanto, prejuízo à energia celular com morte celular micobacteriana (181).

Além de ser opção frente às formas multirresistentes de *M. tuberculosis*, Pethe et al ressaltam que os perfis farmacocinéticos e de segurança do telacebec encontram-se compatíveis com a administração de dosagem única e diária. Não somente contra o *M. tuberculosis*, mas também para infecção ocasionada pelo *M. ulcerans*, telacebec parece ser medicação promissora(182).

A semelhança enzima/citocromo observada entre *M. ulcerans* e *M. leprae*, levaram Scherr et a sugerirem telacebec como opção terapêutica para hanseníase(183,184).

4.10.1 MECANISMO DE AÇÃO

Uma vez que o *M. leprae* apresenta perda de genes que codificam o citocromo bd oxidase e não havendo a alternativa de algum outro acceptor (de elétrons) homólogo no hospedeiro humano, então o *M. leprae* tornou-se dependente exclusivo da oxidase terminal do citocromo bcc:aa₃ para que se complete o evento da respiração celular (183).

Sendo o telacebec (Q203), uma imidazopiridina amida, inibidor do citocromo bcc: oxidase terminal aa₃ ou da subunidade do citocromo b do complexo citocromo bc₁ (QcrB), Pethe et al e Scherr et al., respectivamente em 2013 e 2018, hipotetizaram a possibilidade futura desta medicação ser opção terapêutica na hanseníase (182–185).

Lahiri et al observaram sensível redução da atividade metabólica pelo telacebec em cultura axênica, além de atividade contra o *M. leprae* em macrófagos derivados da medula óssea murina (183). Assim, estes autores incentivam estudos futuros para a determinação de doses eficazes do telacebec, além de terapias combinadas com as medicações de primeira e segunda linha para o tratamento da hanseníase.

Na **pediatria**, não existem publicações até o momento com telacebec.

4.11 NITAZOXANIDA

A nitazoxanida, derivado nitrotriazolbenzamida, corresponde à 2-acetiloxi-N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida. Conforme a descrição de Jean François Rossignol, foi inicialmente usada em 1975 como finalidade anti-helmíntica (trematódeos hepáticos e cestódeos intestinais)(186).

A estrutura molecular da nitazoxanida apresenta os grupamentos nitrotiazol e ácido salicílico interligados por uma ligação amida. Ao ser convertido em radical livre, a porção nitro/grupamento nitrotiazol promove morte celular ao interferirem nas vias de sinalização de parasitas extracelulares. Ainda, a porção nitro correlaciona-se com a inibição da enzima piruvatoferredoxinaoxidoredutase essencial para o metabolismo de anaeróbios(187).

Embora atividade antiparasitária seja a indicação precisa da nitazoxanida, observou-se também ação antibacteriana por esta medicação, incluindo *M. tuberculosis*. Dado à relação filogenética entre *M. tuberculosis* e *M. leprae*, Balley et al, em 2017, hipotetizaram a possibilidade da nitazoxanida apresentar eficácia contra o *M. leprae* (188).

No estudo de Balley et al pôde-se observar a ação bactericida da nitazoxanida contra o *M. leprae* (188).

Tanto em cultura axênica quanto em cultura com macrófagos infectados, a atividade metabólica mensurada do *M. leprae* apresentou-se reduzida. Principalmente quando administrado concentrações mais elevadas de nitazoxanida, através da técnica de radirespirometria, o ¹⁴C foi pouco ou até nem incorporado nas culturas observadas (188).

A viabilidade do *M. leprae*, também foi observada em meios incubados com rifampicina, nitazoxanida e controle (apenas com DMSO). As bactérias viáveis foram determinadas após 11 e 25 dias utilizando-se coloração específica (SYTO 9/iodeto de propídio). Mais uma vez, os autores, observaram redução de bactérias viáveis na vigência da nitazoxanida (188).

Não está bem claro o mecanismo de ação da nitazoxanida contra o *M. leprae*, porém com relação ao *M. tuberculosis*, parece que esta medicação desestabiliza o potencial de membrana, assim como o pH intrabacteriano. Possivelmente tais mecanismos também atuem de formas semelhantes no *M. leprae*. A coloração fluorescente observada na redução de bactérias viáveis reforça a possibilidade de que a membrana celular do *M. leprae* seja impactada negativamente (188).

Nitazoxanida poderá ser interessante opção em conjunto para o tratamento da hanseníase.

A droga é utilizada com frequência na **pediatria** como antiparásitários por períodos curtos de 3 dias, sendo os eventos adversos relacionados a mudança de cor da urina o que mais preocupa os pais, devendo ser avisado sobre isso e explicar que não apresenta risco para a criança.

**ESQUEMAS
DE ASSOCIAÇÃO
DE ANTIMICROBIANOS
PARA HANSENÍASE
(POLIQUIMIOTERAPIA
OU MULTIDROGATERAPIA)**

5

POLIQUIMIOTERAPIA ÚNICA – PQT-U/OMS

O esquema de poliquimioterapia única da Organização Mundial da Saúde (PQTU-U/OMS) apresentado no **Quadro 1** corresponde a um blister para pacientes adultos ou com peso acima de 50kg com doses supervisionadas mensais (a cada 28 dias) de rifampicina 600 mg, dapsona 100 mg e clofazimina 300 mg, seguida de doses diárias supervisionadas de dapsona 100 mg e clofazimina 50 mg. O blister infantil ou para pessoas com peso entre 30 e 50kg possui doses supervisionadas mensais (a cada 28 dias) de rifampicina 450 mg, clofazimina 150 mg e dapsona 50 mg, além de doses diárias de dapsona 50 mg e clofazimina 50 mg em dias alternados.

Quadro 1: Apresentação do esquema PQT-U/OMS

Paciente	Drogas	Dose Supervisionada	Dose Diária (27 dias)
Adulto	Rifampicina (RFM)	2 cápsulas 300 mg	-
	Dapsona (DDS)	1 comprimido 100 mg	1 comprimido 100 mg
	Clofazimina (CFZ)	3 cápsulas 100 mg	1 cápsula 50 mg
Criança (30-50kg)	Rifampicina (RFM)	1 cápsula 300 mg + 1 cápsula 150 mg	-
	Dapsona (DDS)	1 comprimido 50 mg	1 comprimido 50 mg
	Clofazimina (CFZ)	3 cápsulas 100 mg	1 cápsula 50 mg em dias alternados

Fonte: Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação – CGHDE/DEVITdo/SVS/MS

Como o esquema PQT-U/OMS vem acondicionado em blisters próprios, com doses fixas para adultos com peso médio de 70 Kg e o infantil com peso variando de 30 a 50 Kg, torna-se um desafio para indivíduos com menos de 30 Kg para se individualizar as doses das mesmas drogas mantendo-se suas respectivas doses e estabilidade.

O **Quadro 2** sugere para pacientes pediátricos conforme o peso corporal as apresentações, doses e sugestões manipuladas das drogas do esquema PQT-U/OMS.

Quadro 2: Apresentações, doses e sugestões para soluções manipuladas ou adaptações comerciais dos medicamentos do esquema PQT-U/OMS e substitutivos para o público infantil conforme o peso corporal (CRNDSHansen-HCFMRP-USP)

Esquema Infantil	30–50kg	20–30kg	<20kg	Soluções de Manipulação (Sugestões)
Rifampicina	450 mg/mês (cápsula 300 mg + cápsula 150 mg)	10–20 mg/kg de peso – Dose máxima 300–400 mg // 300 mg (cápsula da PQT Infantil)	10–20 mg/kg de peso – 200–400 mg // Rifampicina Solução FURP 20 mg/ml // 300 mg ao mês = 15 ml ao mês	Rifampicina Solução FURP 20 mg/ml // 300 mg ao mês = 15 ml ao mês
Dapsona	50 mg/mês + 50 mg diária (comprimido 50 mg)	1–2 mg/kg de peso – dose máxima 40 a 60 mg // Pode usar o comprimido de 50 mg da PQT Infantil	1–2 mg/kg de peso Dose máxima 20 a 40 mg // Pode usar a metade do comprimido de 50 mg da PQT Infantil (-25 mg/dia) ou manipulação de suspensão 2 mg/ml *sugestão de formulação ao lado	Dapsona Suspensão 2 mg/ml: Dapsona 25 mg ---- 16 cpd Ácido Cítrico ---- 1 g Água ---- 50 ml Xarope qsp ---- 200 ml
Dose mensal 5 mg/kg/mês				
Clofazimina	150 mg/mês 3 cápsulas de 50 mg dose mensal	100 a 150 mg 2 a 3 cápsulas de 50 mg da PQT infantil	50 a 100 mg 1 a 2 cápsulas de 50 mg da PQT infantil Se 10 kg de peso: 1 cápsula 50 mg dose mensal	Pode-se aspirar o conteúdo das cápsulas com agulha 25×8 (verde) e tentar dar diretamente via oral (sugere-se ofertar suco em seguida). Ela é oleosa (densa) e por isso a dificuldade de aspirar com agulhas finas. O melhor é perfurar a cápsula e espremer na boca (um desafio).
Dose diária 1 mg/kg/dia				
Clofazimina	50 mg/dia em dias alternados	20 a 30 mg/dia 1 cápsula de 50 mg da PQT infantil 3 a 4x por semana (meia vida longa -25 dias)	10 a 20 mg/dia 1 cápsula de 50 mg da PQT infantil 2 a 3x por semana Se 10 kg de peso: 1 cápsula de 50 mg/semana	Pode-se aspirar o conteúdo das cápsulas com agulha 25×8 (verde) e tentar dar diretamente via oral (sugere-se ofertar suco em seguida). Ela é oleosa (densa) e por isso a dificuldade de aspirar com agulhas finas. O melhor é perfurar a cápsula e espremer na boca (um desafio).
Clarithromicina	>50 kg = 1 cpd 500 mg/dia <50 kg 7,5 mg/kg peso/dia	7,5 mg/kg peso/dia	7,5 mg/kg peso/dia	7,5 mg/kg peso/dia Solução Oral 250 mg/5 mL
Levofloxacina	750 mg/dia >10 anos	15 a 20 mg/kg/dia <5 anos	10 a 15 mg/kg/dia ≥5 anos	750 a 1000 mg/dia

Fonte: Prof. Dr. Marco Andrey Cipriani Frade (CRNDSHansen-HCFMRP-USP), Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (189) e Ministério da Saúde (145)

Outra situação pouco abordada na literatura sobre a questão de dose fixa do esquema PQT-U/OMS é relativa ao tratamento de pacientes obesos acima de 100kg de peso corporal, pois não há evidências da manutenção da atividade antimicrobiana do esquema nessas condições de subdoses, devendo sempre ser ponderado ajuste da dose mensal de rifampicina para 1200 mg/mês (4 cápsulas de 300 mg), buscando evitar falência terapêutica e/ou reações hansênicas reentrantes.

Não foram encontradas evidências científicas sobre a eficácia do tratamento com PQTU/OMS para pacientes após cirurgia bariátrica, sendo premente a investigação sobre sua eficácia nessa população.

6

OUTROS ESQUEMAS MULTIDROGAS PARA TRATAMENTO DA HANSENÍASE

6.1 ESQUEMA RIMOXCLAMIN®

Frade et al (2024) demonstraram num estudo realizado no Centro de Referência em Dermatologia Sanitária com ênfase em Hanseníase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (CRNDSHansen-HCFMRP-USP), avaliação da eficácia e segurança do novo esquema anti-hanseníase chamado de RIMOXCLAMIN® (Quadro 3), composto por quatro medicamentos (rifampicina, moxifloxacina, claritromicina e minociclina), no tratamento de pacientes com formas clínicas dimorfa hipocromiantes e neurais puras, comparando com o esquema padrão multibacilar PQT-OMS.

Foi realizado um estudo comparativo e retrospectivo de 2015 a 2023, analisando 66 pacientes definidos como novos casos de hanseníase, 46 para RIMOXCLAMIN e 20 para grupos PQT-OMS. Os pacientes foram acompanhados pelo menos bimestralmente pelos hansenologistas com foco na avaliação da melhora/piora dos sintomas neurológicos, dos sinais cutâneos e dos efeitos colaterais da poliquimioterapia (PQT).

Testes de sensibilidade tático mãos/pés (monofilamentos Semmes Weinstein – SWM) foram realizados no diagnóstico, no 3º, 6º e 9º meses e o grau de incapacidade funcional (GIF) ao final do tratamento. Respectivamente, nos grupos RIMOXCLAMIN® e PQT-OMS, as médias de idade foram 56 e 53 anos, 84,8% e 80% classificados como BB, com mediana de sintomas 46 e 40,2 meses.

Em relação à palpação neural, observamos redução nas frequências de espessamento no grupo RIMOXCLAMIN® de 65% ao valor basal para 9% após 12 meses de tratamento, enquanto no grupo PQT-OMS de 95% para 40%. A porcentagem de pacientes com índices de dor superiores a 3 no início do estudo para os grupos RIMOXCLAMIN® e PQT-OMS foi de 59,6% e 85%, respectivamente.

No 12º mês de tratamento, a redução da escala de dor neural atingiu 97% para o RIMOXCLAMIN® e apenas 66,7% para a PQT-OMS. No grupo RIMOXCLAMIN®, ao final do tratamento, houve redução de 7% no número de pontos estesiométricos anormais nas mãos em relação ao início do tratamento, enquanto no grupo PQT-OMS houve um aumento de pontos anormais de 26,1 % no mesmo período.

Nos pés, o grupo RIMOXCLAMIN® apresentou redução de 52,6% (33,4% para 15,5% de pontos alterados), enquanto no grupo PQT-OMS houve redução de 21,5%. Cabe ressaltar que na análise inicial da comparação de pontos estesiométricos alterados em mãos e pés entre os grupos RIMOXCLAMIN® e PQT-OMS, não houve

diferença significante entre os grupos. Porém, durante o acompanhamento, o regime RIMOXCLAMIN® apresentou diminuição significativa na soma dos pontos estesiométricos alterados em comparação ao grupo PQT-OMS ($p<0,05$). Além disso, apenas o tratamento RIMOXCLAMIN® apresentou diminuição do GIF dos pacientes no 6º ($p=0,006$) e 12º meses ($p<0,0001$) de avaliação.

Quanto aos efeitos adversos dos esquemas, foram encontrados hipercromia, ictiose e diarreia no RIMOXCLAMIN® enquanto anemia, dor epigástrica, desânimo, fadiga, hipercromia e ictiose no PQT-OMS. Segundo Frade et al (2025), todos os resultados demonstraram significativamente que o tratamento RIMOXCLAMIN®, utilizando-se de drogas mais efetivamente bactericidas, foi seguro e apresentou vantagens em termos de recuperação dos sintomas clínicos e neurológicos e também da sensação nas mãos e pés pelo teste SWM já a partir do terceiro mês de avaliação e essa redução significante se apresenta também nas avaliações subsequentes durante o acompanhamento até o décimo segundo mês, além da redução do grau de incapacidade funcional no 6º e 12º meses de seguimento em relação ao inicial em comparação com o esquema PQT-OMS, fatos estes que reforçam a necessidade do esquema em pelo menos 12 doses (190).

Na experiência crescente do CRNDSHansen-HCFMRP-USP com o novo esquema desde 2015, a rápida resposta clínica ao esquema RIMOXCLAMIN® tem se mostrado uma aliada essencial no acompanhamento dos pacientes. Além da desinfiltração das lesões cutâneas e faciais, os efeitos neurológicos são notáveis, refletidos na redução dos sintomas e no impacto positivo sobre o grau de incapacidade. Essa resposta precoce é particularmente valiosa em pacientes cujos exames específicos, como bacilosкопия e RLEP-PCR, são ainda negativos no diagnóstico. A percepção da melhora clínica incentiva a adesão ao tratamento antibiótico, reduzindo a necessidade de analgésicos e reforçando a importância da manutenção do esquema terapêutico por um ano, evitando o abandono, pois percebem-se também novas melhorias nas avaliações subsequentes de 6 e 12 meses, além de importante ganho de qualidade de vida.

Frente a sua maior eficácia evidente pela rapidez na redução dos sintomas neurológicos e cutâneos, na redução do grau de incapacidade dos pacientes, menos efeitos adversos e menos quadros reacionais em relação ao PQTU, o esquema RIMOXCLAMIN® se estabelece como um novo esquema mais bactericida e mais efetivo para o tratamento da hanseníase.

Quadro 3: Esquema poliquimioterápico RIMOXCLAMIN® com doses mensais e diárias por um ano de seguimento

Esquema de PQT RIMOXCLAMIN®	Dose	1º e 2º mês	3º ao 12º mês
	Mensal	Rifampicina 600 mg Moxifloxacina 400 mg Clarithromicina 500 mg -	Rifampicina 600 mg Moxifloxacina 400 mg Clarithromicina 500 mg Minociclina 100 mg
	Diária	Moxifloxacina 400 mg Clarithromicina 500 mg	Clarithromicina 500 mg Minociclina 100 mg

Fonte: Frade et al 2025(190)

6.2 ESQUEMA RIFAMPICINA DIÁRIA

Durante o período pandêmico, a indisponibilidade da poliquimioterapia universal (PQT-U) em um município hiperendêmico do Brasil possibilitou a utilização experimental da rifampicina em dose diária. Nesse contexto, Almeida (2024) avaliou 30 pacientes multibacilares com índice baciloscópico superior a 2,0, com idades de 19 a 81 anos, classificados clinicamente como dimorfo-virchowianos, virchowianos subpolares ou virchowianos, os quais foram tratados por dois anos e distribuídos igualmente em três grupos terapêuticos: PQT-U/ OMS padrão; PQT-U acrescida de rifampicina 600 mg em dose diária; e rifampicina diária associada a ofloxacino e minociclina. A resposta terapêutica foi acompanhada pela evolução clínica, pela redução do índice baciloscópico e pela ocorrência de reações hansênicas e de neurites. Este foi um relato de experiência do Centro de Referência em Pernambuco.

Após dois anos de seguimento, verificou-se que os esquemas contendo rifampicina em dose diária proporcionaram melhora clínica mais rápida e significativa, além de maior redução do índice baciloscópico em comparação ao regime padronizado da PQT-U. A frequência de reações hansênicas do tipo 2 e de neurites foi mais elevada no grupo tratado apenas com a PQT-U, enquanto o esquema combinado de rifampicina, ofloxacino e minociclina apresentou menor ocorrência desses eventos adversos, especialmente de neurites ($p<0,001$). Em todos os grupos, as reações observadas foram de caráter leve, sem necessidade

de hospitalização ou de imunossupressão prolongada, e os pacientes que receberam rifampicina diária necessitaram de menor tempo de corticoterapia antirreacional.

O monitoramento laboratorial não revelou alterações relevantes da função hepática ou renal em nenhum dos grupos. Observou-se discreta redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito nos pacientes que utilizaram dapsona, sobretudo nos primeiros meses de tratamento, mas sem repercussão clínica significativa. A rifampicina em dose diária foi bem tolerada e não houve registro de efeitos adversos que motivassem a suspensão da medicação.

Esses achados corroboram experiências internacionais. Nos Estados Unidos, a rifampicina diária foi introduzida a partir da década de 1970 e, em revisão retrospectiva de 158 pacientes tratados entre 1988 e 1997, não foram observados casos de recidiva (191). Entre 2013 e 2023, mais de 1.700 pacientes foram tratados com rifampicina 600 mg ao dia, com comprovação de segurança e efetividade (182). Por outro lado, o uso intermitente da rifampicina a cada 28 dias, como previsto na PQT-U, ainda carece de dados consolidados sobre segurança. Brasil et al. (1996) relataram 20 casos de insuficiência renal aguda atribuída à PQT apenas no estado de São Paulo, número superior a todos os casos descritos mundialmente até aquele momento, reforçando a necessidade de estudos mais robustos sobre os riscos do regime intermitente (192).

Dessa forma, os resultados obtidos por Almeida, aliados às evidências internacionais acumuladas, reforçam que a rifampicina em regime diário apresenta superioridade terapêutica em relação à administração mensal da PQT-U, tanto na redução do índice baciloscópico quanto na prevenção de reações hansênicas e neurites, além de demonstrar perfil de segurança favorável (193). Essa estratégia, já consolidada em outros países, mostra-se superior e pode ser considerada para futura incorporação nas diretrizes terapêuticas brasileiras, representando um avanço no manejo da hanseníase multibacilar, sobretudo com a consolidação de análises de longo prazo.

7

TRATAMENTO DA HANSENÍASE NA GESTAÇÃO E NA LACTAÇÃO, PLANEJAMENTO REPRODUTIVO.

7.1 RIFAMPICINA

O uso contínuo e diário da rifampicina pode interferir na eficácia dos contraceptivos orais devido à sua capacidade de induzir enzimas hepáticas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo desses medicamentos, em especial a CYP3A4.

Os estudos que avaliaram a coadministração de rifampicina com contraceptivos hormonais incluíram apenas contraceptivos orais combinados (COC). Além disto, não houve avaliação do impacto da coadministração na taxa de gravidez, apenas em marcadores indiretos de eficácia contraceptiva como ovulação e farmacocinética (que mostra a biodisponibilidade da droga). Nos estudos de farmacocinética, houve uma redução de 30 a 83% da área sob a curva (AUC) dos progestagênios dos COCs(194), que é o hormônio responsável pela efetividade contraceptiva, já que promove a inibição da ovulação. A AUC é um marcador de biodisponibilidade da droga. Além disto, alguns estudos mostraram aumento de ovulação em usuárias de COC em uso concomitante com a rifampicina. No entanto, é importante ressaltar que estes estudos possuem uma série de limitações que vão desde a amostra pequena, ausência de avaliação de aderência à droga, ausência de randomização, entre outros. Desta forma, baseados nos achados de farmacocinética e de ovulação, existe uma preocupação de redução de eficácia dos contraceptivos orais quando coadministrados com a rifampicina.

Os critérios médicos de elegibilidade para prescrição de métodos contraceptivos da Organização Mundial de Saúde (OMS) são uma ferramenta importante para auxiliar o profissional de saúde em casos de uso de contraceptivos em pessoas condições clínicas especiais como o uso de medicações ou doenças. Estas orientações são revistas periodicamente, sendo que a última revisão foi publicada em 2015 (Quadro 4 e 5)(195). Espera-se uma nova publicação da atualização desses critérios em 2025. As orientações estão disponíveis gratuitamente no site da OMS: www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/ ou em aplicativos para celulares. Em relação à rifampicina, orienta-se evitar os contraceptivos orais (seja os combinados ou os de progestagênio isolado) e os não orais com etinilestradiol (anel e adesivo vaginal).

Quadro 4: Critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos segundo a Organização Mundial de Saúde

Categoria	Classificação	Julgamento Clínico
1	Não há restrição ao uso do método contraceptivo	Utilizar o método
2	As vantagens em utilizar-se o método geralmente superam aos riscos, teóricos ou provados	Utilizar o método
3	Os riscos, comprovados ou teóricos, superam as vantagens do uso do método	Não é recomendado uso do método, a menos que métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis.
4	Risco de saúde inaceitável caso o método anticoncepcional seja utilizado	Não utilizar o método (contraindicação absoluta)

Adaptada de WHO, 2015.

Quadro 5: Critérios de elegibilidade da Organização Mundial de Saúde para situações clínicas comuns de uso contraceptivos

Condição clínica	COC Anel vaginal Adesivo	Injetável mensal	Pílula de Progestagênio	Injetável trimestral (AMPD)	Implante de etonogestrel	DIU de cobre	DIU-LNG
Rifampicina	3	2	3	1	2	1	1

COC: Contraceptivo Oral Combinado, DIU-LNG: Dispositivo intrauterino de levonorgestrel, AMPD: Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito; DIU: Dispositivo Intrauterino

A preocupação com a redução da eficácia da rifampicina veio de estudos de uso contínuo da rifampicina, diferente do que ocorre na hanseníase. A fim de prever como seria o efeito da coadministração da rifampicina a cada quatro semanas um usuárias de COC, um estudo utilizando um modelo farmacocinético semi-mecanicista para simular as mudanças na depuração dos COCs quando coadministrados com diferentes esquemas de dosagem de rifampicina, mostrou que a administração de rifampicina em dose única a cada quatro semanas não resultou em uma interação clinicamente relevante com os contraceptivos orais, definida como um aumento superior a 25% na depuração dos COCs (196). Apesar

destes achados, é importante ressaltar que se trata de um estudo de predição matemática, sem avaliação direta em pacientes e, com isto, sem avaliação da taxa de ovulação com o esquema usado na hanseníase. Diante da falta de estudos de farmacocinética e de farmacodinâmica (avaliação da taxa de ovulação) do COC em coadministração com a rifampicina a cada quatro semanas, é importante uma decisão compartilhada com a paciente.

O mais seguro é preferir os métodos categoria 1 ou 2 da OMS para uso de rifampicina (**Quadro 5**). Quando estes métodos não estão disponíveis ou a paciente não deseja usá-los, os contraceptivos orais não são proibidos, podendo ser usados. No entanto, a paciente deve ser orientada que pode haver redução da eficácia. Uma opção para mitigar um potencial redução temporária da biodisponibilidade do COC seria orientar o uso de preservativos no dia de uso da rifampicina e por mais sete dias.

O uso de rifampicina, mesmo que por apenas duas semanas, foi associado à redução de 71,6% na concentração sérica de etonogestrel, o progestagênio contido no implante contraceptivo subdérmico. Além disto, 20% das participantes apresentaram aumento de progesterona sérica, indicando aumento de função lútea pelo ovário(197). Apesar disto, não há restrição de uso do implante de etonogestrel concomitantemente com a rifampicina, especialmente por se tratar de um método de altíssima eficácia(195). No entanto, devemos ter cuidado de presumir que o uso de rifampicina por curtos períodos não causam mudanças significativas nos contraceptivos hormonais.

// 7.2 DAPSONA

A dapsona parece não interferir significativamente na eficácia dos contraceptivos orais. Isto porque apesar de ser também metabolizada pelas CYPs, ela não é um indutor destas enzimas e sim um substrato, não sendo capaz de reduzir as medicações metabolizadas por esta via. Um estudo de Humphrey et al., em 1984, investigou a cinética da noretisterona e do etinilestradiol em mulheres em uso crônico de dapsona (198). Os resultados indicaram que a dapsona não reduz a biodisponibilidade desses hormônios, sugerindo que a eficácia dos contraceptivos orais não é comprometida. Portanto, as pacientes em tratamento com dapsona podem continuar utilizando contraceptivos orais com segurança.

A dapsona pode causar anemia hemolítica, especialmente em mulheres com deficiência de G6PD, sendo necessário o monitoramento dos níveis de hemoglobina e a suplementação com ácido fólico, se necessário. Além disso, a metemoglobinemia, embora rara, representa um risco tanto para a mãe quanto para o feto, reduzindo a capacidade do sangue de transportar oxigênio e podendo causar hipoxia fetal. O monitoramento dos níveis de metemoglobinemia é crucial, e o tratamento com azul de metileno, desde que não haja deficiência da G6PD, pode ser necessário em casos de metemoglobinemia. A deficiência de G6PD é uma contra-indicação ao uso de dapsona, e em pacientes com essa deficiência, o benefício do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos riscos potenciais de hemólise (Beutler, 1991) (199).

Em resumo, apesar dos potenciais riscos de anemia hemolítica e metemoglobinemia, a dapsona é geralmente considerada segura durante a gravidez (principalmente nos segundo e terceiro trimestres) para o tratamento da hanseníase, quando os benefícios para a mãe superam os riscos potenciais. Contudo, há relatos de casos de anemia hemolítica induzida por dapsona em mães e seus bebês (200). Embora a Academia Americana de Pediatria classifique a dapsona como compatível com a amamentação, a OMS a considera "não segura" durante a amamentação, visto que quase 15% da dose materna de dapsona, relacionada ao peso, pode ser excretada no leite humano. Portanto, se o tratamento for absolutamente necessário durante a amamentação, a decisão de manter ou interromper a amamentação deve ser tomada em conjunto com um médico, considerando os riscos e benefícios individuais (200). O monitoramento regular dos níveis de hemoglobina e metemoglobinemia é essencial em gestantes em tratamento com dapsona, especialmente naquelas com deficiência de G6PD (66).

7.3 CLOFAZIMINA

Todos os contraceptivos podem ser utilizados de forma concomitante com a clofazimina.

Embora a clofazimina venha a atravessar a barreira placentária, não há dados suficientes sobre o uso de clofazimina em mulheres grávidas para determinar os riscos associados. Em estudos com animais, observou-se retardamento na ossificação do crânio fetal, aumento na incidência de abortos e natimortos, e redução na sobrevida neonatal em camundongos após exposição pré-natal à clofazimina.

Mulheres grávidas devem ser aconselhadas sobre os potenciais riscos para o feto. Bebês nascidos de mães que usaram clofazimina durante a gravidez podem apresentar pigmentação cutânea ao nascimento, com dados limitados sobre a reversibilidade dessa descoloração. A clofazimina deve ser usada durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco para o feto (201).

A clofazimina é excretada no leite humano e pode causar mudanças na coloração da pele em recém-nascidos amamentados por mães em tratamento. Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados, juntamente com a necessidade clínica da mãe e os potenciais efeitos adversos para o lactente. Mulheres em idade reprodutiva devem realizar teste de gravidez antes de iniciar o tratamento e usar método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por pelo menos quatro meses após a interrupção da clofazimina. Homens em tratamento com clofazimina devem usar preservativo durante as relações sexuais e por pelo menos quatro meses após o término do tratamento. Em um estudo com ratos, observou-se redução da fertilidade feminina. Não há dados sobre fertilidade masculina (201).

Embora a PQT-U seja eficaz no tratamento da hanseníase, esquemas terapêuticos alternativos, com antibióticos como minociclina, ofloxacina e claritromicina, tornaram-se necessários ao longo do tempo devido a possíveis reações adversas, toxicidade dos medicamentos e resistência do *M. leprae*, visando melhorar a adesão e a conclusão do tratamento.

7.4 MINOCICLINA

Todos os contraceptivos podem ser utilizados de forma concomitante às tetraciclinas (194).

As tetraciclinas, incluindo a minociclina, apresentam risco de causar dano fetal e não devem ser usadas durante a gravidez ou lactação, a menos que o benefício para a mãe supere o risco potencial para o feto ou lactente. Seu uso durante o desenvolvimento dentário (segunda metade da gestação até os oito anos de idade) pode causar manchas permanentes nos dentes. As tetraciclinas são excretadas no leite materno, representando um risco para lactentes. A decisão de usar minociclina durante a gravidez ou lactação deve ser tomada em conjunto com um médico, após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios (202).

7.5 FLUOROQUINOLONAS

Todos os contraceptivos podem ser utilizados de forma concomitante às fluoroquinolonas(194).

Estudos em animais com ofloxacina mostraram fetotoxicidade e teratogenicidade em altas doses. Embora não existam dados controlados em humanos e ainda que atravesse a barreira placentária, estudos de vigilância não indicam aumento no risco de defeitos congênitos importantes. No entanto, devido ao potencial de dano à cartilagem e artropatia observado em animais imaturos, e à consequente preocupação com a formação óssea fetal, recomenda-se evitar o uso de ofloxacina durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre, a menos que os benefícios superem os riscos. A ofloxacina é excretada no leite materno; portanto, recomenda-se interromper o tratamento ou a amamentação (203).

7.6 RIFAPENTINA

Não há evidência de infertilidade direta em homens ou mulheres relacionada ao uso da rifapentina; os dados disponíveis não sugerem impacto sobre a fertilidade.

Semelhante à rifampicina, a rifapentina é um potente induzor das enzimas hepáticas principalmente a CYP3A4, além das CYP2C8 e CYP2C9, o que pode reduzir significativamente a eficácia de métodos hormonais como pílulas, adesivos, implantes e injeções (204).

No geral, pacientes em idade fértil precisam ser monitoradas quanto à possibilidade de ocorrência de gestação durante o tratamento, considerando que algumas drogas interferem na contracepção, podendo até facilitar esta concepção, além do fato de algumas medicações serem eliminadas pelo leite materno e seus efeitos no lactente precisam ser conhecidos.

O **Quadro 6** descreve os efeitos das medicações utilizadas no tratamento da Hanseníase na gestação e lactação. Cabe ressaltar que, embora seja ainda bastante utilizada a classificação por letras definida pelo FDA, ela está em desuso desde 2015, não sendo contemplada nesse consenso.

Quadro 6: Medicações para o tratamento de Hanseníase durante os períodos de gestação e amamentação de acordo com a literatura.

Medicação	Gestação	Lactação
Rifampicina	<p>Embora a rifampicina atue sobre o DNA bacteriano através da inibição da RNA-polimerase, não se observou, até então, interface com o desenvolvimento fetal. Não há aparente aumento de risco de malformação fetal.</p> <p>Uso prolongado de rifampicina pela mãe pode resultar na inibição da síntese de vitamina K com risco aumentado para sangramento materno e do recém-nascido (200). (205,206)*</p>	<p>Os baixos níveis de rifampicina no leite materno limitam efeitos adversos no lactente.</p> <p>A Academia Americana de Pediatria considera a rifampicina como droga segura durante a amamentação. Não existem relatos de toxicidade pela dose recebida pelo aleitamento materno., mas o seguimento deve ser feito devido à eventual icterícia.(207)</p> <p>Embora não haja necessidade de suspensão da amamentação nos dias de uso da droga, é recomendado monitorar os eventos adversos provocados pela droga como os gastrointestinais e mesmo as alterações de coloração de fezes e urina(208-210).</p> <p>Grau de recomendação: L2(205,206) #.</p>
Dapsona	<p>Com monitoramento adequado (risco de anemia hemolítica), dapsona pode ser considerada como segura durante a gestação.</p> <p>Nos estudos onde se administrou altas doses em animais, não se observou teratogenicidade. (158)</p> <p>Grau de recomendação: B:2. (205,206,211)&</p>	<p>A droga é excretada no leite materno, podendo ocasionar piora da icterícia no recém-nascido devendo ser monitorado com cautela(209,210,212,213).</p> <p>Há potencial risco de anemia hemolítica no lactente (27).</p> <p>Grau de recomendação: L4 (205,206) #</p>
Clofazimina	<p>Risco de hiperpigmentação após exposição intrauterina (devido à concentração de clofazimina na gordura corporal, mas não há dados definitivos). (214)</p>	<p>Clofazimina acumula-se no leite materno podendo mudar sua cor. (214)</p> <p>Monitoramento do ECG deve ser realizado quando em associação com Moxifloxacina ou com Bedaquilina (214).</p> <p>Além disso, pode provocar alterações de pigmentação na criança, sendo que esse evento deve ser monitorado e orientado evitar a exposição ao sol da criança. A coloração costuma desaparecer após o uso da medicação(209,210).</p>
Minociclina	<p>Risco de teratogenicidade e defeitos no crescimento ósseo fetal.(205,206,211)*</p>	<p>Uso por curto prazo (i.e. período menor que três semanas) é aceitável, pois além dos níveis baixos o cálcio presente no leite materno inibe a absorção da minociclina. (215)</p> <p>Não recomendado o uso durante a amamentação pois além dos eventos adversos já relatados apresenta relatos de hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) e abaulamento de fontanelas em lactentes. Se o uso for imprescindível, o lactente deve ser monitorado quanto a toxicidades, principalmente dentárias e ósseas(118,119).</p> <p>Grau de recomendação: L2-4 (205,206) #.</p>
Ofloxacino	<p>Quinolonas associam-se a danos de cartilagem. Uso deve ser evitado. 172</p> <p>Grau de recomendação: B:3 /B:3.(205,206)&(216)*</p>	<p>O uso na lactação não é recomendado, pois a droga é excretada pelo leite materno e apresenta potencial risco de toxicidade articular para os lactentes(118,119,146).</p> <p>Deve-se observar o lactente quanto ao surgimento de diarreia e candidíase (por alteração da flora intestinal). Amamentar a criança somente 3 a 6 horas após a administração da medicação (215).</p> <p>Grau de recomendação: L3 (205-207)</p>

Medicação	Gestação	Lactação
Moxifloxacina	Quinolonas associam-se a danos de cartilagem. Uso deve ser evitado (216).	Aspectos bioquímicos da moxifloxacina (peso molecular, meia-vida) sugerem excreção pelo leite materno (215). O monitoramento do ECG em lactentes pode ser justificado pela concentração de quinolonas mais antigas observadas no leite materno. Mas não há dados específicos disponíveis quanto à moxifloxacina (132).
Clarithromicina	Macrolídeos foram previamente associados com estenose pilórica e defeitos cardiovasculares, porém num estudo israelense de coorte estas associações têm sido refutadas(200,207,216,217). Grau de recomendação: C/ B:3 / B:3(205,206)& Obs.: Prescrição ainda off-label durante a gestação, sendo necessário discussão de riscos e benefícios	Aceitável durante a amamentação, mas monitorar quanto a possíveis efeitos na flora gastrintestinal do lactente: diarreia e candidiasis (aftas e assaduras). A associação com estenose hipertrófica do piloro é questionável (140,157). Grau de recomendação: L2(205,206)#
Rifapentina	As evidências sobre o uso de rifapentina na gestação ainda são limitadas, sendo contraindicado seu uso. A exposição no final da gravidez pode aumentar o risco de hemorragia materna no pós-parto e de sangramento neonatal. Recomenda-se monitorar o tempo de protrombina em mãe e recém-nascido, com possível necessidade de suplementação de vitamina K.*	A rifapentina é excretada no leite materno, podendo causar sua coloração vermelho-alaranjada. A decisão sobre amamentar durante o tratamento deve balancear risco de exposição do lactente, benefícios da amamentação e vantagens da terapia materna. Lactentes expostos devem ser monitorados quanto a sinais de hepatotoxicidade.
Limeciclina	Risco de teratogenicidade e defeitos no crescimento ósseo fetal.(205,206,216)*	Aceitável durante a amamentação e em curto período.(218)
Bedaquilina	Bebês expostos à bedaquilina intraútero podem ter menor peso ao nascer (211). Obs.: Dados ainda bastante limitados.	Bedaquilina parece apresentar significante acúmulo no leite materno (lactentes recebem doses de mg/kg equivalentes às doses maternas(132,147). De acordo com a bula, não amamentar por 27,5 meses após a última dose. Considerar monitoramento cardíaco em lactentes expostos à bedaquilina durante a amamentação (207). Artralgia, cefaleia, dor torácica, hemoptise e náuseas, por serem eventos possíveis nos pacientes em uso de bedaquilina, devem também ser monitoradas em crianças de nutrizes tratadas com esta medicação (207).
Telacebec	Dados insuficientes	Dados insuficientes
Nitazoxanida	Devido a dados limitados, recomenda-se evitar uso durante o primeiro trimestre. (219,220)*	Informações são ainda limitadas. Há passagem para o leite materno, portanto avaliar criteriosamente riscos e benefícios. Espera-se que a tizoxanida, metabólito ativo da nitazoxanida, não cause quaisquer eventos adversos no lactente (221).

Fonte: Prof. Dr. Marco Andrey Cipriani Fraude (CRNDSHansen-HCFMRP-USP)

*De acordo com o FDA; #: Classificação de Hale para amamentação; &: De acordo com FDA/FASS/ADEC (FDA: Food and Drug Administration; FASS: Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (Swedish Catalogue of Approved Drugs); ADEC: Australian Drug Evaluation Committee). DNA: Ácido desoxirribonucleico; RNA: Ácido ribonucleico; ECG: Eletrocardiograma.

FDA: Recomendações descritivas de acordo a Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR); **FASS:B:3-** Estudos em animais revelam um aumento de dano fetal, do qual se considera como incerto em humanos. Similar à categoria C do FDA; **ADEC:B:2-** Estudos em animais são inadequados ou em falta, mas dados não mostram aumento de ocorrência de dano fetal. Similar à categoria C do FDA; **B:3-** Estudos em animais mostram evidências de aumento de ocorrência de dano fetal, porém incerto em humanos. Similar à categoria C do FDA.

Lactação Hale: **L1:** muito seguro; **L2:** seguro; **L3:** moderadamente seguro; **L4:** Possivelmente perigoso; **L5:** contraindicado.

Quanto ao **planejamento reprodutivo**, o Ministério da Saúde (MS) o destaca como o termo mais adequado para abordar questões relativas ao planejamento familiar, uma vez que se baseia no respeito aos Direitos Sexuais e Reprodutivos (DSR) e implica na ampliação de ações direcionadas à oferta de métodos e técnicas para a concepção e a anticoncepção (222).

O planejamento reprodutivo designa um conjunto de ações de regulação da fecundidade, as quais podem auxiliar as pessoas a prever e controlar a geração e o nascimento de filhos, e englobam adultos, jovens e adolescentes, com vida sexual com e sem parcerias estáveis, bem como aqueles e aquelas que se preparam para iniciar sua vida sexual (222).

Na hanseníase, a interação entre o bacilo e o hospedeiro desencadeia fenômenos imunológicos diversos que podem levar ao agravamento de neurites e manifestações sistêmicas. Sabe-se que o risco de reações hansênicas ocorrerem aumenta significativamente na gestação, e que as drogas na gestação e amamentação apresentam certa toxicidade e, por isso, a contracepção frente ao diagnóstico da hanseníase deve ser estimulada na prevenção de reações hansênicas e riscos tóxicos e/ou teratogênicos, tanto pelas drogas específicas quanto pelas drogas antirreacionais como a talidomida e prednisona.

Diante disso, elencamos abaixo a tabela de eficácia dos contraceptivos mais utilizados que deverá ser selecionado e aplicado conforme interações das drogas utilizadas que serão descritas no **Quadro 6** ao lado.

Quadro 6: Tipo de método contraceptivo e respectiva percentual de falhas contraceptivas por ano para cada 1000 mulheres.

Método	Falhas por ano (uso típico)	Falhas por ano (uso perfeito)
Nenhum método	850 falhas em cada 1000 (85%)	850 falhas em cada 1000 (85%)
Espermícidia	280 falhas em cada 1000 (28%)	180 falhas em cada 1000 (18%)
Percepção da fertilidade	240 falhas em cada 1000 (24%)	30–50 falhas em cada 1000 (3–5%)
Coito interrompido	220 falhas em cada 1000 (22%)	40 falhas em cada 1000 (4%)
Preservativo	180–210 falhas em cada 1000 (18–21%)	20–50 falhas em cada 1000 (2–5%)
Diafragma	120 falhas em cada 1000 (12%)	60 falhas em cada 1000 (6%)
Pílula/Anel/Adesivo	90 falhas em cada 1000 (9%)	3 falhas em cada 1000 (0,3%)
Injetáveis	60 falhas em cada 1000 (6%)	2 falhas em cada 1000 (0,2%)
DIU de cobre	6 a 8 falhas em cada 1000 (0,6%)	
Laqueadura	5 falhas em cada 1000 (0,5%)	
DIU-hormonal	2 falhas em cada 1000 (0,2%)	
Vasectomia	1 a 1,5 falhas em cada 1000 (0,15 a 0,1%)	
Implante de etonogestrel	0,5 falhas em cada 1000 (0,05%)	

Adaptada de Trussell et al, 2011 (223). DIU: dispositivo intrauterino.

8

EVENTOS ADVERSOS DAS MEDICAÇÕES USADAS NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE

A ocorrência de efeitos adversos relacionados com as medicações da PQT-U/OMS é um fato que pode contribuir para a baixa adesão ao tratamento e seu abandono. Identificar precocemente esses efeitos adversos permite a substituição por outras drogas e pode proporcionar melhor adesão medicamentosa.

O **Quadro 7** demonstra aspectos relevantes da farmacocinética e eventos adversos das medicações usadas no tratamento da hanseníase.

Quadro 7: Aspectos relevantes da farmacocinética e eventos adversos das medicações usadas no tratamento da hanseníase.

Medicação	Apresentação	Meia-vida	Excreção	Efeitos Adversos com maior relevância clínica
Rifampicina	300 mg, cápsula	2 a 3 horas	Biliar/Fecal Renal (30%)	Hepatite, anemia hemolítica, alterações da cor da urina e de secreções exócrinas, síndrome pseudogripal
Dapsona	100 mg, comprimido	20 a 30 horas	Renal (após metabolização hepática prévia)	Neuropatia periférica, anemia hemolítica, metemoglobinemia, bloqueio atrioventricular, albuminúria
Clofazimina	50 mg e 100 mg, cápsulas	25 dias	Biliar/Fecal	Pigmentação cutânea, manchas na córnea e na conjuntiva, entropatia cristalina
Minociclina	100 mg, comprimido	12,9–17 horas	Biliar/Fecal	Descoloração dentária; hiperpigmentação da pele, mucosas e unhas
Ofloxacino	400 mg, comprimido	4–5 horas	Renal (80%) Fecal (4%)	Diarreia (início do tratamento), alucinações, psicose, sonolência, hepatite

Medicação	Apresentação	Meia-vida	Excreção	Efeitos Adversos com maior relevância clínica
Moxifloxacina	400 mg, comprimido	12 horas (via oral) (10–13 horas) 15 horas (endovenoso)	Renal (20%) Fecal (25%)	Diarreia (início do tratamento), sonolência, alucinações, psicose
Clarithromicina	500 mg, comprimido; 25 mg/ml, suspensão pediátrica	3 a 5 horas	Renal Fecal	Reações de hipersensibilidade (PEGA, DRESS). Gosto metálico, sonolência, alucinações
Limeciclina	150 mg e 300 mg, cápsulas	10 horas	Renal Biliar/Fecal	Enterocolite, urticária, angioedema (Quincke), anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia
Bedaquilina	100 mg, comprimido	7 meses	–	Artralgia, cefaleia. Dor abdominal, náuseas, vômitos, aumento do risco de pancreatite e hiperuricemias. Prolongamento do intervalo QT e arritmias (224)
Telacebec	20 a 320 mg, comprimidos	21,87 a 41,89 horas: meia-vida efetiva média (150)	–	Cefaleia leve. Não se observaram alterações ou achados significantes ao ECG (224)
Nitazoxanida	500 mg, comprimido	1 hora	Renal (1/3) Fecal (2/3) (187)	Cefaleia, náusea, dor em cólica (abdominal), alteração da coloração de fluidos como urina e esperma (amarelo ou amarelo-esverdeado)

Fonte: Prof. Dr. Marco Andrey Cipriani Fraude (CRNDSHansen-HCFMRP-USP)

PEGA: Pustulose exantemática generalizada aguda; **DRESS:** Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms- erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos; **ECG:** Eletrocardiograma. **Intervalo QT:** representação da atividade elétrica ventriculares. A medida se faz do início do complexo QRS até a terminação da onda T. Valores ≤ 44 segundos são considerados normais (220,225).

9

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DURANTE O TRATAMENTO DE HANSENÍASE

Quadro 8: Principais interações medicamentosas observadas durante o tratamento da Hanseníase.

Medicação	Principais interações medicamentosas
Rifampicina	<ul style="list-style-type: none"> · Anticoagulantes orais: eficácia reduzida pela rifampicina. (226) · Ácido valpróico e antidepressivos (nortriptilina e sertralina): eficácia reduzida em associação com a rifampicina. (226) · Beta-bloqueadores, diltiazem e enalapril: eficácia reduzida em associação com a rifampicina. · Ciclofosfamida e ciclosporina: poderá ter eficácia reduzida ou aumentada em associação com a rifampicina. (226, 227) · Contraceptivos orais: poderão ter eficácia reduzida em associação com a rifampicina. (226) · Fluconazol e itraconazol: eficácia reduzida pela associação com rifampicina. (226) · Hidroxicloroquina: poderá ter eficácia reduzida em associação com a rifampicina. (173) · Sinvastatina: eficácia reduzida pela rifampicina. (226)
Dapsona	<ul style="list-style-type: none"> · Amprenavir, saquinavir e trimetoprima: risco aumentado dos eventos adversos da dapsona. · Antimaláricos: risco de hemólise. · Probenecida: excreção reduzida da dapsona. · Zidovudina: risco de neutropenia.
Clofazimina	Antiácidos: redução dos níveis de clofazimina.
Minociclina	<ul style="list-style-type: none"> · Antiácidos e ferro: reduzem absorção da minociclina. · Anticoagulantes: potencializam a ação anticoagulante. · Isotretinoína: risco de pseudotumor cerebral.
Ofloxacino	<ul style="list-style-type: none"> · Hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, ferro e zinco: reduzem absorção da ofloxacina. · Glibenclamida: aumento do nível sérico de glibenclamida. (226) · Dexametasona e prednisona: risco de ruptura de tendão. (228, 229)
Moxifloxacina	<ul style="list-style-type: none"> · Anticoagulantes orais: sugere-se monitoramento do INR em caso de administração conjunta com quinolonas (risco de aumento da atividade anticoagulante). · Hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, ferro, zinco, antirretrovirais (por exemplo, didanosina): reduzem absorção da moxifloxacina (portanto devem ser administradas 4 horas antes ou 2 horas após a ingestão do cloridrato de moxifloxacina).
Levofloxacina	<ul style="list-style-type: none"> · Betametasona, prednisona, prednisolona: risco de ruptura de tendão. (175)
Claritromicina	<ul style="list-style-type: none"> · Colchicina, digoxina, fenitoína, itraconazol, valproato, atazanavir, saquinavir, zidovudina: devem ser evitados com a claritromicina. · Rifabutina, rifampicina, rifapentina, efavirenz, etravirina, nevirapina, ritonavir, antiarrítmicos, fluconazol, teofilina, sildenafila, tadalafila, vardenafila, carbamazepina, benzodiazepínicos (p. ex., alprazolam, midazolam, triazolam): alteram (ou chances de alterar) a concentração sérica da claritromicina. · Rifampicina, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital (indutores da CYP3A4): reduzem a eficácia da claritromicina.

Medicação	Principais interações medicamentosas
Limeciclina	<ul style="list-style-type: none"> Antiácidos, ferro e sais de alumínio, magnésio, cálcio: reduzem absorção da minociclina. Anticoagulantes: potencializam a ação anticoagulante. Retinóides orais e vitamina A: risco de pseudotumor cerebral.
Bedaquilina	<ul style="list-style-type: none"> Antifúngicos (fluconazol, itraconazol), ritonavir, macrolídeos (exceto azitromicina): aumento do nível sérico de bedaquilina. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, rifampicina: reduzem o nível sérico de bedaquilina, indução do citocromo P450. Elvitegravir/Emtricitabina/Tenofovir: aumento do nível sérico da bedaquilina (medicamentos metabolizados via CYP3A4).
Telacebec	Considerando que o telacebec não atua na indução ou inibição das enzimas do citocromo P450 (CYP450), sugere-se que interações relevantes não serão observadas.(230)
Nitazoxanida	<ul style="list-style-type: none"> Fenitoína e varfarina: monitoramento quando administrados com nitazoxanida. (187)

Fonte: INR – Índice Internacional Normalizado (International Normalized Ratio)

10

FALHA
TERAPÊUTICA

Por se tratar de um consenso terapêutico, torna-se importante trazer ao foco situações específicas de resposta não satisfatória ao tratamento da hanseníase como os casos de recorrência da infecção. Alguns conceitos como recidiva, falha terapêutica, resistência medicamentosa e reinfecção persistem e permanecem obscuros dentro da literatura, apesar dos esforços nas pesquisas. Este capítulo explora esses conceitos no contexto da hanseníase, com base em insights de pesquisas recentes e históricas.

10.1 RECORRÊNCIA DA HANSENÍASE

O termo “recorrência da hanseníase” refere-se às falhas no tratamento, podendo ocorrer por persistência bacilar ou reinfecção. Usamos esse termo como um guarda-chuva para levantar diversas possibilidades de classificação do paciente.

10.2 PERSISTÊNCIA BACILAR

A persistência bacilar pode resultar de uma resistência intrínseca do *M. leprae* ao tratamento, fato já observado em outras bactérias (231). Além disso, a presença de uma alta carga bacteriana inadequadamente controlada por falência terapêutica ou uma anergia do paciente ao bacilo, podem culminar nesse desfecho (232).

10.3 RECIDIVA

A recidiva se refere ao reaparecimento da hanseníase após o término do tratamento. É um problema crítico, principalmente em regiões endêmicas, pois indica falha no tratamento ou persistência de bacilos. A recidiva pode ser categorizada em precoce e tardia com base no tempo decorrido desde a conclusão do tratamento. Ainda não há um consenso sobre o tema na literatura, no entanto, esse capítulo buscou sintetizar as definições e os fatores associados à recidiva classificada como precoce e tardia, com base em artigos indexados (231).

10.3.1 DEFINIÇÃO E CONTEXTO CLÍNICO

A recidiva é definida como a recorrência de sintomas clínicos (por exemplo, lesões cutâneas, envolvimento nervoso) após o paciente ter sido declarado curado e receber alta do tratamento. Pode ocorrer meses ou até anos após o término do tratamento (177,178).

10.3.2 RECIDIVA PRECOCE NA HANSENÍASE

A recidiva precoce se manifesta logo após a conclusão da PQT-OMS e está associada a fatores clínicos, imunológicos e terapêuticos.

O prazo para ocorrer a recidiva precoce é normalmente dentro de 2 a 3 anos após a conclusão da PQT-OMS (235).

Um estudo realizado no sul da Índia relatou que a maioria das recidivas (58 casos) ocorreu dentro de 3 anos após a PQT-OMS, com uma taxa de recidiva de 6,1 por 1000 pessoas-ano (236).

Outro estudo na Etiópia observou que a maioria das recidivas em pacientes paucibacilares (PB) ocorreu dentro de 2 a 7 anos após a interrupção do tratamento (237).

Os principais fatores associados à recidiva precoce incluem:

a) Não adesão ao tratamento: A baixa adesão ao regime da PQT-OMS prescrito sempre é lembrada como um fator de risco significativo para recorrência precoce. Um estudo retrospectivo em Portugal descreveu a não adesão como a principal causa de recidiva em 4,5% dos pacientes (238). No entanto, dos 4 pacientes que apresentaram recidiva precoce (menos de 12 meses após o término da PQT-OMS), um fez apenas rifampicina e clofazimina por 24 meses, sem o uso da dapsona em razão de deficiência de G6PD, e outros dois fizeram PQT-OMS por apenas 12 meses, apesar de todos eles terem sido classificados como hanseníase borderline virchowiana, portanto, com alta carga bacilar.

b) Alta carga bacilar: Pacientes com alto índice baciloscópico (IB) no momento do diagnóstico têm maior probabilidade de apresentar recidiva precoce. Um estudo de longo prazo nas Filipinas observou que indivíduos com um IB pré-tratamento $\geq 4+$ tiveram um maior risco cumulativo de recidiva (10,1%) em comparação com aqueles com menor IB (239–241).

c) Forma clínica da hanseníase: A hanseníase virchowiana, classificada no sistema Ridley-Jopling, está associada a um maior risco de recidiva precoce devido à sua instabilidade imunológica (235).

d) Reações durante o tratamento: A presença de reações à hanseníase (por exemplo, reações do tipo 1 ou tipo 2) durante ou após o tratamento é um forte preditor de recidiva precoce. Um estudo de caso-controle no Brasil identificou as reações durante o tratamento como um determinante significativo da recidiva, com uma razão de chances (OR) de 20,03 (242).

10.3.3 RECIDIVA TARDIA NA HANSENÍASE

A recidiva tardia se refere ao reaparecimento dos sintomas da hanseníase vários anos após o término da PQT-OMS.

Um estudo prospectivo de longo prazo nas Filipinas observou recidivas ocorrendo até 16 anos após o tratamento, com um risco cumulativo de 6,6% após 12,8 anos de acompanhamento (7).

Outro estudo na Etiópia relatou recidivas em pacientes multibacilares (MB) até 6 anos após a interrupção do tratamento (237).

Os fatores associados à recidiva tardia são:

- a) Persistência bacilar:** Apesar da PQT eficaz, alguns bacilos *M. leprae* podem persistir no corpo, levando à recidiva tardia. Essa persistência é atribuída à capacidade do *M. leprae* de permanecer "invisível" nos tecidos do hospedeiro (7).
- b) Novas infecções:** A recidiva tardia também pode resultar de novas infecções em áreas endêmicas. Um estudo na Amazônia Ocidental destacou novas infecções como um mecanismo significativo para a recidiva da hanseníase (243).
- c) Resistência a medicamentos:** Uma revisão sistemática e meta-análise descobriram que a resistência secundária à dapsona foi significativamente maior em casos de recidiva (26%) em comparação com casos novos (4%) (87).
- d) Fatores socioeconômicos:** A recidiva tardia é mais comum em áreas com baixo acesso à saúde e desafios socioeconômicos. Um estudo no Brasil identificou baixa escolaridade e acompanhamento inadequado como fatores de risco para recorrência tardia (244).

10.3.4 RECIDIVA DA HANSENÍASE EM PACIENTES COM ÍNDICES BACILARES NEGATIVOS

Embora o conceito de recidiva pela OMS apresentar critérios microbiológicos norteadores, uma quantidade importante de pacientes com exames microbiológicos negativos, apresenta o retorno ou persistência da doença apesar de um ciclo de tratamento feito de maneira bem-sucedida.

Alguns artigos defendem que a persistência bacilar "não detectável" aos exames complementares é resultado de uma complexa interação entre o sistema imune do hospedeiro e a imunogenicidade do bacilo (240,245). Outro

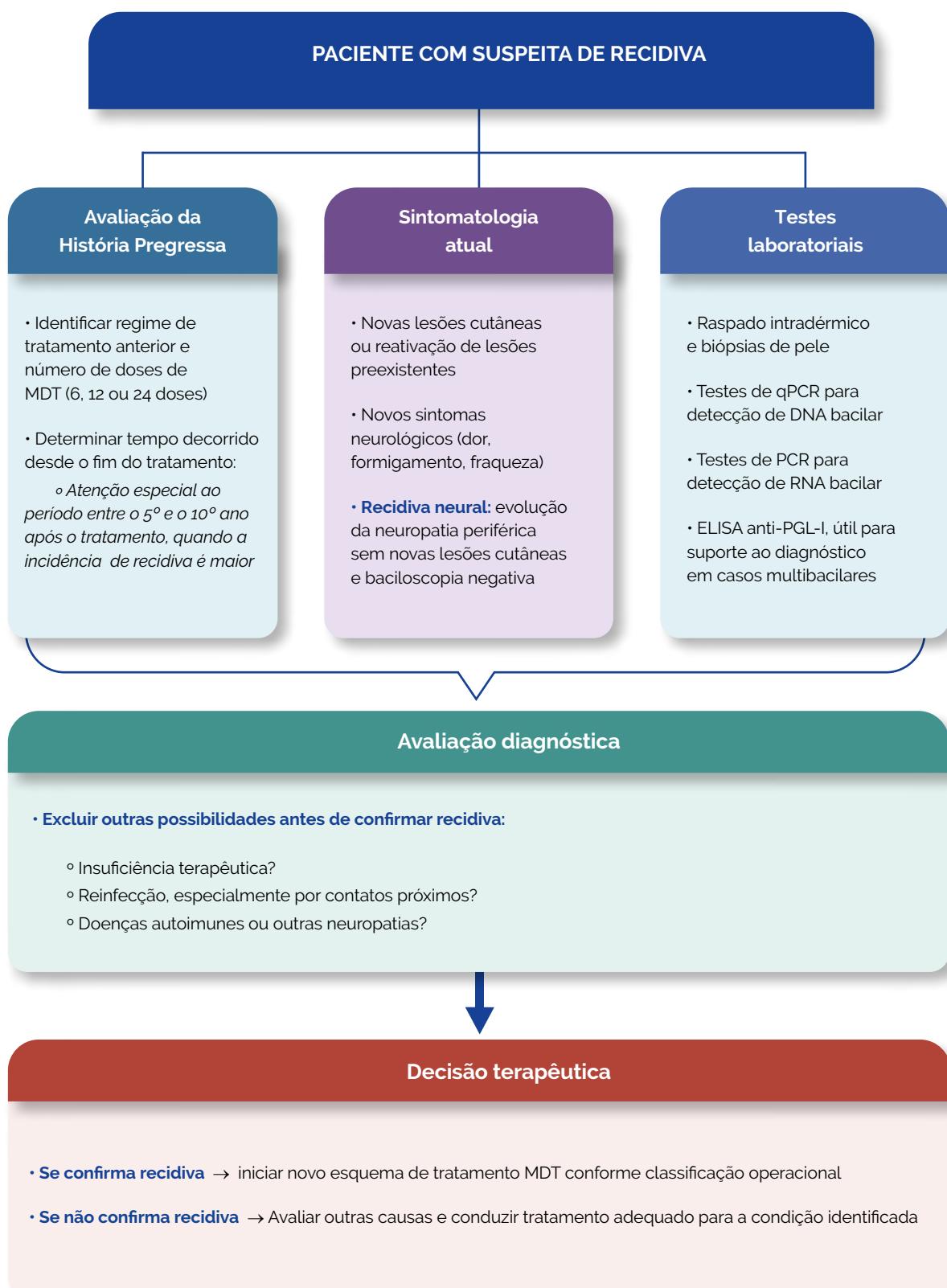
estudo mostrou que alguns pacientes, mesmo aqueles com uma reação de Mitsuda positiva (indicativa de imunidade protetora), ainda podem apresentar recidiva devido ao comprometimento da função dos macrófagos ou à eliminação bacteriana incompleta (246). O perfil de citocinas mostrou que pacientes com hanseníase paucibacilar recidivante geralmente exibem perfis alterados de citocinas Th1/Th2, o que pode contribuir para a reativação da doença (247).

O tempo de recidiva varia muito, de alguns meses a várias décadas após o término do tratamento. O acompanhamento de longo prazo é essencial para detectar recidivas tardias (240,248–250).

O diagnóstico de recidiva em pacientes com índices bacilares negativos apresenta desafios devido à ausência do bacilo detectável. Um estudo no Espírito Santo, mostrou que das 104 recidivas notificadas, a Baciloscopy negativa foi observada em 57,8% dos casos (251). Um relato de caso publicado na Índia também mostrou como as técnicas de biologia molecular podem auxiliar no manejo do paciente com recidiva e baciloscopy negativa. O paciente, após concluir um curso completo de PQT-OMS, apresentou eritema nodoso recorrente. A baciloscopy do raspado intradérmico foi negativa; no entanto, o qPCR detectou a presença do *M. leprae* com resistência à rifampicina (252).

O exame clínico e a histopatologia continuam sendo a base do diagnóstico da recidiva. Biópsias de pele e avaliações neurais são frequentemente necessárias para confirmar a reativação da doença (250,253,254). Em alguns casos, testes sorológicos, como ensaios de anticorpos anti-PGL-I, podem detectar atividade bacteriana contínua mesmo quando os índices bacilares são negativos (240,250). A reação em cadeia da polimerase (PCR) e o sequenciamento de DNA são cada vez mais usados para detectar DNA de *M. leprae* na pele ou nos tecidos nervosos, particularmente em recidivas negativas com baciloscopy (240).

Avaliação do paciente com suspeita de recidiva é descrita no Fluxograma 1.



Fonte: Nascimento ACMD, Dos Santos DF, Antunes DE, Gonçalves MA, Santana MAO, Dornelas BC, Goulart LR, Goulart IMB. Leprosy Relapse: A Retrospective Study on Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects at a Brazilian Referral Center. Int J Infect Dis. 2022 May;118:44-51

Considerando a decisão terapêutica acima mencionada no fluxograma, atenção deve ser dada à evolução clínica até o terceiro mês do novo ciclo de PQT com o esquema padrão, pois caso não haja sinais clínicos de melhora, deve-se buscar a imediata substituição do esquema por drogas mais bactericidas, independente do resultado negativo ao exame de resistência medicamentosa realizado, pois não se conhece todos os genes de resistência do *M. leprae* envolvidos, além dos estudados como os genes *rpoB* de resistência à rifampicina, *Folp1* à dapsona ou *GyrA* e *GyrB* às quinolonas.

10.4 INSUFICIÊNCIA TERAPÊUTICA E FALÊNCIA TERAPÊUTICA

A falha terapêutica ocorre quando o regime de tratamento não erradica completamente o *M. leprae*, resultando na persistência ou agravamento dos sintomas, mesmo após a conclusão da terapia.

10.4.1 DEFINIÇÃO E CONTEXTO CLÍNICO

A falência terapêutica é distinta da recidiva, pois ocorre durante ou logo após o tratamento. A resistência medicamentosa, que será abordada posteriormente, tem um papel central nesse conceito. Contudo, a não adesão ao tratamento e a elevada carga bacilar também desempenham um papel crucial. A insuficiência terapêutica pode levar a reações crônicas ou recorrentes do Tipo 2, como o eritema nodoso hansônico (ENH) (255,256).

A falência terapêutica é um conceito operacional baseado em alguns critérios emitidos pelo Ministério da Saúde em 2016. Ela é um gatilho para a investigação mais acurada do paciente. De acordo com o Ministério da Saúde, todo paciente que não obtiver resposta clínica após um tratamento regular por 24 doses da PQT, deveria ter sua investigação complementada com ELISA anti-PGL-I (IgM) e avaliação morfológica dos bacilos em raspado dérmico e/ou exame histopatológico de pele. A busca por resistência medicamentosa nesses pacientes é mandatória (257). O trabalho do Centro Nacional de Referência em Hanseníase/Saúde Dermatológica (CREDESH) evidenciou que os achados histopatológicos em biópsias cutâneas pós-PQT podem prever a falha do tratamento (FT) na hanseníase. Essas descobertas são cruciais para monitorar casos gerenciados com

regimes de duração fixa da OMS. A FT é identificada como um evento precoce, ocorrendo próximo ao final daPQT, com pacientes com hanseníase virchowiana sendo mais suscetíveis ao desfecho. Os principais fatores que aumentam a probabilidade de FT incluem a presença de granulomas espumosos e um índice bacilar histológico (HBi) de $\geq 1+$ no final do tratamento, a soropositividade para IgM anti-PGL-I (com um índice ELISA, EI, ≥ 1) e a detecção de DNA de *M. leprae* via qPCR na conclusão do tratamento. Todos são preditores significativos de FT (13).

10.4.2 CAUSAS DA INSUFICIÊNCIA TERAPÊUTICA

A insuficiência terapêutica pode ser ocasionada pelas seguintes situações:

a) Não adesão: A baixa adesão aos regimes de tratamento, geralmente devido ao estigma ou à falta de acesso aos cuidados de saúde, pode resultar em eliminação bacteriana incompleta e subsequente falha terapêutica (234,243).

b) Regimes por tempo inadequado: O uso de monoterapia ou regimes poliquimioterápicos por tempo abaixo do ideal também podem contribuir para o fracasso terapêutico. Por exemplo, o uso de monoterapia com dapsona por longos períodos tem sido associado a altas taxas de recidiva e ao surgimento de resistência (234,258). Outro exemplo, devemos considerar aqueles casos classificados equivocadamente como paucibacilar, baseando-se exclusivamente em lesões dermatológicas, sem a devida e adequada avaliação neurológica, interrompendo-se o tratamento com seis meses de poliquimioterapia, quando dever-se-iam usar, pelo menos, 12 doses de PQT-OMS. Geralmente, esses pacientes se apresentam com manutenção do quadro clínico neurológico e/ou recidiva dos sintomas neurológicos de alguns meses a três anos após o término do tratamento inicial.

c) A padronização de uma dose fixa combinada: Apesar da PQT-OMS de duração fixa de 12 meses ter demonstrado eficácia na redução do índice bacteriológico, existem evidências crescentes de que essa duração pode ser insuficiente para erradicar completamente o *Mycobacterium leprae*, especialmente em pacientes com altas cargas bacilares. A persistência de bacilos viáveis após o tratamento tem sido associada a recidivas, progressão de lesões e possíveis complicações neurológicas, sugerindo que a resposta imunológica não é completamente restaurada. Além disso, reações adversas, como o eritema nodoso hansênico, podem estar relacionadas à duração inadequada da terapia. A insuficiência terapêutica em casos de alta carga bacilar reforça a necessidade de reconsideração da estratégia atual, com um acompanhamento mais rigoroso e, possivelmente, a extensão do tratamento para garantir a erradicação completa da infecção e minimizar o risco de transmissão contínua da doença (193,259).

10.5 RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA NA HANSENÍASE

A resistência aos medicamentos é uma preocupação crescente na hanseníase. É definida como a capacidade de *M. leprae* de sobreviver e se multiplicar, apesar da administração de medicamentos.

10.5.1 TEMPO DE RECIDIVA DEVIDO À RESISTÊNCIA AOS MEDICAMENTOS

Estudos indicam que o tempo médio entre a cura e o diagnóstico de recidiva pode variar significativamente. Em um estudo realizado no Brasil, o tempo médio de recidiva foi de aproximadamente 9,45 anos. No entanto, nos casos em que

mutações resistentes aos medicamentos estavam presentes, esse período foi significativamente menor, com 3,26 anos (260). O momento da recidiva devido à resistência aos medicamentos é influenciado por vários fatores, incluindo o tipo de resistência ao medicamento, a carga bacteriana e a eficácia do regime de tratamento inicial. Por exemplo, a resistência à ofloxacina, um medicamento de segunda linha, foi observada em casos novos e de recidiva, sugerindo que a resistência primária também pode desempenhar um papel em recidivas anteriores (261). Nos casos em que a resistência a múltiplas drogas está presente, a recidiva pode ocorrer mais cedo. Um estudo da Índia relatou que cepas MDR, resistentes à rifampicina e à dapsona, foram identificadas em casos de recidiva, destacando a necessidade de monitoramento vigilante (262,263).

10.5.2 SITUAÇÕES QUE LEVAM À SUSPEITA DE RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA NA HANSENÍASE

A resistência aos medicamentos deve ser suspeitada em vários cenários clínicos:

a) Casos de recidiva: A recidiva após completar a PQT é um forte indicador de potencial resistência aos medicamentos. Estudos mostraram que uma proporção importante de casos de recidiva apresenta resistência a medicamentos de primeira linha, como rifampicina e dapsona (57,260). Nestes trabalhos, entre os 136 pacientes com hanseníase estudados, mutações de resistência foram identificadas em 23 pacientes, o que representa aproximadamente 16,9% da coorte. A resistência à dapsona foi observada em 3 pacientes, com 2 casos sem tratamento prévio e 1 caso com lesões cutâneas persistentes. O estudo destaca a preocupação com a resistência à ofloxacina, que foi observada em 17 indivíduos (12,5% da coorte). Um estudo publicado em 2020,

atenta para o surgimento e transmissão de cepas resistentes de *M. leprae*. Dentre os 37 casos de hanseníase observados na Vila da Prata, antiga colônia de hanseníase isolada e hiperendêmica na Amazônia brasileira, 16 (43,2%) apresentaram variantes de resistência a medicamentos (264). Outro estudo multicêntrico também revelou que no Brasil, a taxa de resistência à rifampicina foi de 9,0%, com 32 casos resistentes relatados dos 353 testados (321 recidivas, 32 novos casos), enquanto na Índia, a taxa de resistência à rifampicina foi de 4,7%, com 18 casos resistentes relatados em 382 testados (284 recidivas, 98 novos casos) (148), dados esses que lançam o questionamento sobre as falhas terapêuticas que ocorrem em pacientes novos ou em recidiva que utilizam o esquema padrão de PQT, cuja única droga bactericida é a rifampicina.

b) Falência terapêutica: Pacientes que não respondem ao PQT padrão ou apresentam cargas bacterianas persistentes, apesar do tratamento, devem ser avaliados quanto à resistência aos medicamentos. Por exemplo, um estudo da Índia descobriu que 3,6% dos casos de recidiva tinham resistência à rifampicina, enquanto 8,1% mostraram resistência à dapsona e ofloxacina (263).

c) Reações crônicas ou recorrentes do tipo 2: Pacientes com reações crônicas ou recorrentes do tipo 2 (ENL) também devem ser testados quanto à resistência aos medicamentos. Um estudo descobriu que a taxa de resistência aos medicamentos nesses casos era comparável à dos casos de recidiva, sugerindo que a resistência pode contribuir para a falha do tratamento em tais cenários (255).

d) Alta carga bacilar: Pacientes com alto índice bacteriano (por exemplo, hanseníase multibacilar borderline virchowiana ou virchowiana) correm maior risco de abrigar cepas resistentes a medicamentos. Um estudo da Índia relatou que 25,6% dos pacientes com alta carga bacilar apresentaram mutações associadas à resistência aos medicamentos (265).

10.6 REINFECÇÃO NA HANSENÍASE

A reinfecção se refere à aquisição de uma nova infecção por *M. leprae* após o tratamento bem-sucedido da infecção inicial. É uma preocupação significativa em regiões endêmicas, onde a transmissão contínua contribui para a recorrência da doença.

10.6.1 DEFINIÇÃO E CONTEXTO CLÍNICO

A reinfecção é diferente da recidiva, pois envolve a aquisição de uma nova cepa de *M. leprae* em vez da reativação de bacilos persistentes. Muitas vezes, está associada a falta de rastreamento e manejo dos contatos do paciente, domiciliares ou na comunidade.

10.6.2 INFORMAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS

Quando o retorno dos sintomas da hanseníase ocorre após 15 anos ou mais, há uma grande chance de ser uma reinfecção. Um estudo no Brasil identificou reinfecção em um paciente que desenvolveu hanseníase 15 anos após o tratamento, sem evidência de resistência aos medicamentos (233). Um estudo de caso na Polinésia Francesa relatou recidivas ocorrendo até 26 anos após o tratamento, com alguns casos provavelmente atribuídos à reinfecção (248).

11

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo apresentou uma análise abrangente das principais drogas com ação terapêutica antimicrobiana na hanseníase, detalhando suas características farmacológicas, efeitos adversos e os esquemas terapêuticos tradicionais e emergentes com maior potencial bactericida.

Com base na revisão da literatura científica e no consenso de especialistas hansenologistas, além da revisão de renomados obstetras representantes da FEBRASGO (Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia), de pediatras da SBP (Sociedade Brasileira de Pediatria) e de infectologista da SBI (Sociedade Brasileira de Infectologia), busca-se oferecer um recurso sólido para a orientação de hansenologistas, outros especialistas ou médicos generalistas e demais profissionais de saúde envolvidos no tratamento da hanseníase, além dos gestores, que podem entender melhora necessidade de outros esquemas de tratamento além da PQT-OMS ou em substituição ao próprio para os pacientes que não apresentam resposta satisfatória ao tratamento convencional.

Destaca-se ainda a necessidade de um acompanhamento prolongado dos pacientes, considerando o risco de recorrência tardia, bem como a

vigilância contínua para gerenciar insuficiência, falência e resistência terapêutica, além dos efeitos adversos e das interações medicamentosas.

Essa abordagem integrada aqui apresentada, liderada pela Sociedade Brasileira de Hansenologia (SBH) e consensuada com diferentes pesquisadores e cientistas envolvidos na assistência a pacientes com hanseníase, que combina o uso de esquemas terapêuticos mais bactericidas, o acompanhamento clínico prolongado após a alta, o monitoramento rigoroso de segurança e tolerabilidade, estratégias para promover a adesão e ações voltadas à prevenção da transmissão intradomiciliar — otimiza a eficácia terapêutica, melhora a segurança, favorece a adesão ao tratamento, além de contribuir para a redução do sofrimento físico, mental e social das pessoas acometidas pela hanseníase.

Dessa forma, a incorporação dessa abordagem nos protocolos clínicos nacionais e sua inclusão em recomendações internacionais representam um avanço fundamental para o controle da hanseníase, reduzindo a carga da doença, prevenindo incapacidade, interrompendo cadeias de transmissão e minimizando o sofrimento físico, mental e social associado à enfermidade.

REFERÊNCIAS

1. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. Lancet [Internet]. abril de 2004;363(9416):1209–19. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604159527>
2. Wang C, Wu Z, Jiang H, Shi Y, Zhang W, Zhang M, et al. Global prevalence of resistance to rifampicin in *Mycobacterium leprae*: A meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. dezembro de 2022;31:119–27. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716522002119>
3. Romero-Navarrete M, Arenas R, Han XY, Vega-Memije ME, Castillo-Solana AD. Leprosy Caused by *Mycobacterium lepromatosis*. Am J Clin Pathol [Internet]. 1 de dezembro de 2022;158(6):678–86. Available at: <https://academic.oup.com/ajcp/article/158/6/678/6749303>
4. Garbino JA, Marques Jr W, Barreto JA, Heise CO, Rodrigues MMJ, Antunes SL, et al. Primary neural leprosy: systematic review. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. junho de 2013;71(6):397–404. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2013000600397&lng=en&tlang=en
5. Costa ILV, Da Costa PF, Da Silva SM, Gobbo AR, Pinto PD do C, Spencer JS, et al. Leprosy among children in an area without primary health care coverage in Caratateua Island, Brazilian Amazon. Front Med. 2023;10:1218388.
6. Bernardes Filho F, Silva CML, Voltan G, Leite MN, Rezende ALRA, de Paula NA, et al. Active search strategies, clinicobiological determinants and training for implementation research confirm hidden endemic leprosy in inner São Paulo, Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(6):e0009495.
7. Santos DF dos, Mendonça MR, Antunes DE, Sabino EFP, Pereira RC, Goulart LR, et al. Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. Small PLC, organizador. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 27 de novembro de 2017;11(11):e0006086. Available at: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0006086>
8. Sharma A, Narang T, Prakash M, Padhi BK, Dogra S. Exploring the Utility of High-Resolution Ultrasonography and Color Doppler of Peripheral Nerves in Monitoring Response to Treatment in Leprosy Patients: A Prospective, Observational Study. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 6 de novembro de 2024;111(5):1046–50. Available at: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/111/5/article-p1046.xml>
9. De Martino Luppi A, Ferreira GE, Borges IS, Antunes DE, Araújo L, dos Santos DF, et al. Role of multisegmental nerve ultrasound in the diagnosis of

leprosy neuropathy. Harhaus L, organizador. PLoS One [Internet]. 18 de julho de 2024;19(7):e0305808. Available at: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0305808>

10. Voltan G, Marques-Júnior W, Santana JM, Lincoln Silva CM, Leite MN, De Paula NA, et al. Silent peripheral neuropathy determined by high-resolution ultrasound among contacts of patients with Hansen's disease. Front Med [Internet]. 17 de janeiro de 2023;9. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.1059448/full>

11. Lugão HB, Savarese LG, Silva SRML, Nogueira-Barbosa MH, Foss NT, Frade MAC. Methylprednisolone pulse therapy for leprosy neuritis: A retrospective study with sensory testing and peripheral nerve ultrasonography correlation. Indian J Dermatol Venereol Leprol [Internet]. 1 de setembro de 2021;88:114. Available at: <https://www.ijdvl.com/methylprednisolone-pulse-therapy-for-leprosy-neuritis-a-retrospective-study-with-sensory-testing-and-peripheral-nerve-ultrasonography-correlation/>

12. Lugão HB, Frade MAC, Marques-Jr W, Foss NT, Nogueira-Barbosa MH. Ultrasonography of Leprosy Neuropathy: A Longitudinal Prospective Study. Small PLC, organizador. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 16 de novembro de 2016;10(11):e0005111. Available at: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0005111>

13. de Carvalho Dornelas B, da Costa WVT, de Abreu JPF, Daud JS, Campos F dos AR, de Oliveira Campos DR, et al. Role of histopathological, serological and molecular findings for the early diagnosis of treatment failure in leprosy. BMC Infect Dis [Internet]. 2024;24(1):1085. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09937-2>

14. George J. Metabolism and interactions of antileprosy drugs. Biochem Pharmacol [Internet]. julho de 2020;177:113993. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295220302215>

15. Ferreira IN. Um breve histórico da hanseníase. Humanidades e Tecnol. 2019;16(1):436–54.

16. Santacroce L, Del Prete R, Charitos IA, Bottalico L. *Mycobacterium leprae*: A historical study on the origins of leprosy and its social stigma. Infez Med [Internet]. 10 de dezembro de 2021;29(4):623–32. Available at: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_29_4_2021_18.pdf

17. Doria JL. Apontamentos históricos sobre a lepra. An Inst Hig Med Trop (Lisb). 2015;14:109–15.

18. de Sousa Pinto AJ. *Pharmacopea chymica, medica e cirurgica...* [Internet]. Impressao Regia; 1805. Available at: <https://books.google.com.br/books?id=QDOUBhNcTjEC>
19. Rodrigues AM. Gafos e gafarias no Portugal medievo. In: Revista Ordem dos Médicos. 2013.
20. Coimbra H de SL de. Hospital de São Lázaro de Coimbra [Internet]. Arquivo da Univerisdade de Coimbra. 1774 [citado 17 de dezembro de 2023]. Available at: <https://pesquisa.auc.uc.pt/details?id=52528>
21. Coimbra CM de. A lepra na história. 10 ed. Moura I, França P, Pimentel S, organizadores. Coimbra: GALERIA PINHO DINIS; 2023. 36 p.
22. Eidt LM. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. *Saúde e Soc* [Internet]. agosto de 2004 [citado 12 de agosto de 2022];13(2):76–88. Available at: <http://www.scielo.br/j/sausoc/a/nXWpzPJ5pfHMDmKZBqkSZMx/?lang=pt&format=html>
23. Marra CAB. Bíblia de estudo de Genebra. 2a edição. Cristã EC, organizador. Sociedade Bíblica do Brasil. São Paulo; 2009. 162 p.
24. Mouat FJ, Tomb JW. Notes on native remedies: no. 1. The chaulmoogra. *Int j lepr*. 1935;219–22.
25. Faget GH, Pogge RC, Johansen FA, Dinan JF, Prejean BM, Eccles CG. The promin treatment of leprosy: a progress report. *Public Heal Rep*. 1943;58(48):1729–41.
26. Dharmendra D. Recent advances in the treatment of leprosy. *Lepr India*. 1952;24:4.
27. Gelber RH, Grosset J. The chemotherapy of leprosy: an interpretive history. *Lepr Rev*. 2012;83(3):221–40.
28. Opronolla D V. A história do tratamento da hanseníase. *Hansenol Int*. 2020;25(1):49–56.
29. World Health Organization. *Chemotherapy of Leprosy: WHO TRS N°847 - Report of a study group*. Geneva; 1993.
30. Shepard CC. The first decade in experimental leprosy. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1971;44(6):821–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4950564>

31. Belda W, Mendes JP, Margarido LC, Martinez EALW. Observações sobre o emprego da rifampicina em hansenianos aparentemente sulfono-resistentes. Hansenol Int [Internet]. 30 de junho de 1976;1(1):79–91. Available at: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/hansenologia/article/view/35678>
32. Andrade V. Implementação da PQT/OMS no Brasil. Hansenol Int. 2006;31(1):23–31.
33. Kurien G, Jamil RT, Preuss C V. Dapsone [Internet]. StatPearls. 2025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511841>
34. Acebrón-García-de-Eulate M, Blundell TL, Vedithi SC. Strategies for drug target identification in *Mycobacterium leprae*. Drug Discov Today [Internet]. julho de 2021;26(7):1569–73. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644621001616>
35. Organization WH. WHO Expert Committee on leprosy: eighth report. In: WHO Expert Committee on leprosy: eighth report. 2012.
36. Ministério da Saúde. Nota Técnica No 16/2021-CGDE/DCCI/SVS/MS [Internet]. Brasília; 2021. Available at: <https://antigo.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-tecnica-no-162021-cgdedccisvsm>
37. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, Messonnier N. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2014;63(RR-01):1–14.
38. Sensi P. History of the Development of Rifampin. Clin Infect Dis [Internet]. 1 de julho de 1983;5(Supplement_3):S402–6. Available at: http://academic.oup.com/cid/article/5/Supplement_3/S402/275547/History-of-the-Development-of-Rifampin
39. Ebenezer GJ, Scollard DM. Treatment and Evaluation Advances in Leprosy Neuropathy. Neurotherapeutics [Internet]. outubro de 2021;18(4):2337–50. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878747923007067>
40. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. 152 p. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_hansenise.pdf
41. Beloor Suresh A, Rosani A, Patel P, Wadhwa R. Rifampin [Internet]. StatPearls. 2025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32053584>

42. Siegler D. EFFECT OF MEALS ON RIFAMPICIN ABSORPTION. Lancet [Internet]. julho de 1974;304(7874):197–8. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673674914871>
43. POLASA K, KRISHNASWAMY K. Effect of Food on Bioavailability of Rifampicin. J Clin Pharmacol [Internet]. 8 de outubro de 1983;23(10):433–7. Available at: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1552-4604.1983.tb01787.x>
44. Nassr N, Huennemeyer A, Herzog R, Von Richter O, Hermann R, Koch M, et al. Effects of rifampicin on the pharmacokinetics of roflumilast and roflumilast Noxide in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 15 de outubro de 2009;68(4):580–7. Available at: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2009.03478.x>
45. Li T, Chiang JYL. Mechanism of rifampicin and pregnane X receptor inhibition of human cholesterol 7-hydroxylase gene transcription. Am J Physiol Liver Physiol [Internet]. janeiro de 2005;288(1):G74–84. Available at: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00258.2004>
46. Ltda. S-AF. Rifaldin (rifampicina): bula do paciente. Suzano;
47. Papaiordanou PM de O, Branchini MLM, Gonçales Júnior FL, Aoki FH, Boccato RSBS, Ramos M de C, et al. Adverse effect of the intermittent use of rifampin for leprosy treatment. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1988;30:383–6.
48. Melo SCCS de, Bolorino N, Ribeiro LCG, Freitas FMB de, Silvestrim PR, Scholze AR, et al. Reações adversas relacionadas a medicamentos frente ao uso da quimioterapia combinada e/ou alternativa utilizados para tratar casos de hanseníase: uma revisão integrativa. Res Soc Dev [Internet]. 17 de agosto de 2021;10(10):e508101018831. Available at: <https://rsdjurnal.org/index.php/rsd/article/view/18831>
49. Celestino IC, Antunes DE, Santos DF, Gimenes VL, de Souza FM, Goulart IMB. Adverse reactions induced by MDT/WHO (Rifampicin+Clofazimine+Dapsone) and ROM (Rifampicin+Ofloxacin+Minocycline) regimens used in the treatment of leprosy: a cohort study in a National Reference Center in Brazil. Front Pharmacol [Internet]. 7 de março de 2024;15. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.1346169/full>
50. Trindade MAB. Efeitos adversos aos medicamentos para tratamento da hanseníase [Internet]. UNASUS. 2016 [citado 27 de fevereiro de 2025]. p. 1. Available at: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/3051>

51. Aquinas SM, Allan WGL, Horsfall PAL, Jenkins PK, Hung-Yan W, Girling D, et al. Adverse Reactions to Daily and Intermittent Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis in Hong Kong. *BMJ* [Internet]. 25 de março de 1972;1(5803):765–71. Available at: <https://www.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/bmj.1.5803.765>
52. Brasil. Guia para o Controle da Hanseníase [Internet]. 10 ed. Ministério da Saúde, organizador. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. 89 p. Available at: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hansenise.pdf
53. Cavusoglu C, Hilmioglu S, Guneri S, Bilgic A. Characterization of *rpoB* Mutations in Rifampin-Resistant Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Turkey by DNA Sequencing and Line Probe Assay. *J Clin Microbiol* [Internet]. dezembro de 2002;40(12):4435–8. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.40.12.4435-4438.2002>
54. Li X, Li G, Yang J, Jin G, Shao Y, Li Y, et al. Drug Resistance (Dapsone, Rifampicin, Ofloxacin) and Resistance-Related Gene Mutation Features in Leprosy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 18 de outubro de 2022;23(20):12443. Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/20/12443>
55. Jacobson R. Rifampin - Resistant Leprosy. *Lancet* [Internet]. dezembro de 1976;308(7998):1304–5. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673676920717>
56. Brasil. Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil. Ministério da Saúde, organizador. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 494 p.
57. Andrade ESN, Brandão JG, da Silva JS, Coriolano CRF, Rosa P, Moraes MO, et al. Antimicrobial Resistance among Leprosy Patients in Brazil: Real-World Data Based on the National Surveillance Plan. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2022;66(5). Available at: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/55375/2/MiltonMoraes_JulianaSSilva_etal_IOC_2022.pdf
58. Brasil. Teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose para detecção de *Mycobacterium leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência [Internet]. Brasília; 2022. Available at: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20220107_resoc310_teste_resistencia_hansenise_final.pdf

59. Marijke Braet S, Jouet A, Aubry A, Van Dyck-Lippens M, Lenoir E, Assoumani Y, et al. Investigating drug resistance of *Mycobacterium leprae* in the Comoros: an observational deep-sequencing study. *The Lancet Microbe* [Internet]. setembro de 2022;3(9):e693–700. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666524722001173>
60. Aubry A, Sammarco Rosa P, Chauffour A, Fletcher ML, Cambau E, Avanzi C. Drug resistance in leprosy: An update following 70 years of chemotherapy. *Infect Dis Now* [Internet]. agosto de 2022;52(5):243–51. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666991922000665>
61. da Saúde M. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2 edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 364 p.
62. Zuidema J, Hilbers-Modderman ESM, Merkus FWHM. Clinical Pharmacokinetics of Dapsone. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1986;11(4):299–315. Available at: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-198611040-00003>
63. Kabir H, Lakshmanan R, Gopinath S, Bhonagiri D. Dapsoneinduced methemoglobinemia—A case report. *Clin Case Reports* [Internet]. 5 de maio de 2021;9(5). Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.4054>
64. Jacob G, Schorr M, Moist LM. Methemoglobinemia in a 28-year-old woman treated with dapsone. *Can Med Assoc J* [Internet]. 8 de agosto de 2022;194(30):E1062–5. Available at: <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.212015>
65. Espíndola KMM, Varela ELP, de Albuquerque R de FV, Figueiredo RA, dos Santos SM, Malcher NS, et al. Alpha-Lipoic Acid and Its Enantiomers Prevent Methemoglobin Formation and DNA Damage Induced by Dapsone Hydroxylamine: Molecular Mechanism and Antioxidant Action. *Int J Mol Sci* [Internet]. 21 de dezembro de 2022;24(1):57. Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/1/57>
66. Rodrigues DF, Vieira FC, Rodrigues MEF. Metahemoglobinemia: etiopatogenia e quadro clínico. *Rev Pediatr SOPERJ*. 2011;12(1):8–11.
67. Vieira JLF, Riveira JGB, Martins A de NS, Silva JP da, Salgado CG. Methemoglobinemia and dapsone levels in patients with leprosy. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. junho de 2010;14(3):319–21. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702010000300022&lng=en&nrm=iso&tlang=en

68. Frade MAC, Albertino GS, Silva CM da, Lima, Filipe Rocha Wiezela JA, Cinto FAC, Perecin FAM da C, et al. Impacto da dapsona (PQT/OMS) nos exames hematológicos dos pacientes com hanseníase. Hansenol Int. 2023;48(Suppl 1):e-0067.
69. Kenner DJ, Holt K, Agnello R, Chester GH. Permanent retinal damage following massive dapsone overdose. Br J Ophthalmol [Internet]. 1 de outubro de 1980;64(10):741-4. Available at: <https://bjophthalmology.bmjjournals.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol.64.10.741>
70. Hanuschk D, Kozyreff A, Tafzi N, Tennstedt D, Hantson P, Saint-Marcoux F. Acute visual loss following dapsone-induced methemoglobinemia and hemolysis. Clin Toxicol [Internet]. 28 de maio de 2015;53(5):489-92. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2015.1033631>
71. Hilder R, Lockwood D. The adverse drug effects of dapsone therapy in leprosy: a systematic review. Lepr Rev [Internet]. 1 de setembro de 2020;91(3):232-43. Available at: <https://leprosyreview.org/article/91/3/20-20304>
72. Kumar B, Kar HK, Dogra S. Chemotherapy of Leprosy. In: IAL textbook of leprosy. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2023.
73. BRASIL. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. Brasil (Ministério da Saúde), organizador. Brasilia: Ministério da Saúde; 2016. 58 p.
74. Espanhol HA, Hamada JPCB, Antonio GLN, Abreu MAMM de. Efeitos adversos no tratamento da hanseníase: uma revisão sistemática. Brazilian J Heal Rev [Internet]. 17 de janeiro de 2025;8(1):e76876. Available at: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/76876>
75. Chui JSW, Poon WT, Chan KC, Chan AYW, Buckley TA. Nitriteinduced methaemoglobinæmia—aetiology, diagnosis and treatment. Anaesthesia. 2005;60(5):496-500.
76. Leite A de A. Agranulocitose induzida por dapsona durante o tratamento para hanseníase em paciente pediátrico-relato de caso. 2020;
77. Carneiro JA, Poswar FO, Ramos MIA, Nassau DC, Veloso DC. Agranulocitose induzida por dapsona em paciente com hanseníase. Relato de caso. Rev Bras Clin Med. 2011;9:242-4.

78. Fernandes TRM de O, Jesus BN de, Barreto TT, Pereira A de A. Dapsone-induced agranulocytosis in patients with Hansen's disease. An Bras Dermatol. 2017;92(6):894-7.
79. Wang Z-Z, Zeng R, Wu Z-W, Wang C, Jiang H-Q, Wang H-S. Overview and Current Advances in Dapsone Hypersensitivity Syndrome. Curr Allergy Asthma Rep. 2023;23(11):635-45.
80. Park HJ, Park J-W, Kim SH, Choi S-Y, Kim H-K, Jung C-G, et al. The HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome in Korean and Asian populations: genotype- and meta-analyses. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2 de outubro de 2020;19(10):1349-56. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2020.1796965>
81. Zhang F-R, Liu H, Irwanto A, Fu X-A, Li Y, Yu G-Q, et al. HLA-B*13:01 and the Dapsone Hypersensitivity Syndrome. N Engl J Med [Internet]. 24 de outubro de 2013;369(17):1620-8. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1213096>
82. RAO PN, LAKSHMI TSS. Increase in the incidence of dapsone hypersensitivity syndrome - an appraisal. Lepr Rev [Internet]. 2001;72(1). Available at: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0305-7518.20010009>
83. Pandey B, Shrestha K, Lewis J, Hawksworth RA, Walker SL. Mortality due to dapsone hypersensitivity syndrome complicating multi-drug therapy for leprosy in Nepal. Trop Doct [Internet]. 1 de julho de 2007;37(3):162-3. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/004947507781524700>
84. Shen J, Liu M, Zhou M, Li W. Causes of death among active leprosy patients in China. Int J Dermatol [Internet]. 23 de janeiro de 2011;50(1):57-60. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2010.04593.x>
85. Satapornpong P, Pratoomwun J, Rerknimitr P, Klaewsongkram J, Nakkam N, Rungrotmongkol T, et al. HLA-B*13 :01 Is a Predictive Marker of Dapsone-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions in Thai Patients. Front Immunol [Internet]. 4 de maio de 2021;12. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.661135/full>
86. Madeira Diório S, Penteado Manini MI, Moreira Trino L, Gomes Carreira Sartori B, Araújo Opronolla DV. Resistência a dapsona e rífampicina em *Mycobacterium leprae* isolado de pacientes portadores de hanseníase no Estado

de São Paulo. In: v 30 n 1 (2005): 100 Congresso Brasileiro de Hansenologia - Sociedade Brasileira de Hansenologia - 19 a 22 de novembro de 2005 - Recife - Pernambuco -Brasil [Internet]. Revista Hansenologia Internationalis; 2005. p. 9–14. Available at: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/hansenologia/article/view/35490>

87. Wu Z, Wang C, Wang Z-Z, Shi Y, Jiang H, Wang H. Risk factors for Dapsone Resistance in Leprosy Patients: A systematic meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2022;30:459–67. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.05.015>

88. Mirnejad R, Asadi A, Khoshnood S, Mirzaei H, Heidary M, Fattorini L, et al. Clofazimine: A useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis. *Biomed Pharmacother* [Internet]. setembro de 2018;105:1353–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30021373>

89. Browne SG, Hogerzeil LM. "B 663" in the treatment of leprosy. Preliminary report of a pilot trial. *Lepr Rev* [Internet]. janeiro de 1962;33:6–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13873759>

90. Korolkovas A, França F. Dicionário terapêutico. 140 ed. Vol. 95. Guanabara. Rio de Janeiro; 2008. 18–29 p.

91. Paina FA. Efeitos da Clofazimina e Claritromicina sobre os sistemas hematológicos, hemostático e bioquímico de ratos Wistar [tese]. [Ribeirão Preto (SP)]. Disponível en: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-28032012-152743/> pt-br. php Universidad. Brasil; 2011.

92. Xu J, Koval A, Katanaev VL. Clofazimine: A journey of a drug. *Biomed Pharmacother* [Internet]. novembro de 2023;167:115539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37742606>

93. Szeto W, Garcia-Buitrago MT, Abbo L, Rosenblatt JD, Moshiree B, Morris MI. Clofazimine Enteropathy: A Rare and Underrecognized Complication of Mycobacterial Therapy. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 1 de maio de 2016;3(3). Available at: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofw004/2593253>

94. Schaad-Lanyi Z, Dieterle W, Dubois JP, Theobald W, Vischer W. Pharmacokinetics of clofazimine in healthy volunteers. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* [Internet]. março de 1987;55(1):9–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3559339>

95. Holdiness MR. Clinical Pharmacokinetics of Clofazimine. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. fevereiro de 1989;16(2):74–85. Available at: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-198916020-00002>
96. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O'Donnell MR. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis [Review article]. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 1 de agosto de 2013;17(8):1001–7. Available at: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1027-3719&volume=17&issue=8&spage=1001>
97. Maia MV, Cunha M da GS, Cunha CS. Adverse effects of alternative therapy (minocycline, ofloxacin, and clofazimine) in multibacillary leprosy patients in a recognized health care unit in Manaus, Amazonas, Brazil. *An Bras Dermatol* [Internet]. abril de 2013;88(2):205–10. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962013000200205&lng=en&tlang=en
98. Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, et al. Clofazimine for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Study in China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de maio de 2015;60(9):1361–7. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article/60/9/1361/404541>
99. Nogueira AS, Garcia MAC, Silva MB da, Costa PF da, Frade MAC, Salgado CG, et al. Clofazimineinduced cutaneous hyperpigmentation as a source of stigma in the treatment of leprosy: A crosssectional study. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 13 de abril de 2024;29(4):327–33. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.13977>
100. Faust L, Klowak M, MacRae C, Kopalakrishnan S, Showler AJ, Boggild AK. Ofloxacin-Containing Multidrug Therapy in Ambulatory Leprosy Patients: A Case Series. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2021;25(1):45–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32869655>
101. Gelber RH, Fukuda K, Byrd S, Murray LP, Siu P, Tsang M, et al. A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. *BMJ* [Internet]. 11 de janeiro de 1992;304(6819):91–2. Available at: <https://www.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/bmj.304.6819.91>
102. Fajardo TT, Villahermosa LG, dela Cruz EC, Abalos RM, Franzblau SG, Walsh GP. Minocycline in lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* [Internet]. março de 1995;63(1):8–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7730723>

103. Francisco Bezerra de Almeida N, Rebeca Daniele Buarque F, Marqueline Soares da S. Daily Moxifloxacin, Clarithromycin, Minocycline, and Clofazimine in Nonresponsiveness Leprosy Cases to Recommended Treatment Regimen. Int J Trop Dis [Internet]. 7 de outubro de 2020;3(2). Available at: <https://www.clinmedjournals.org/articles/ijtd/international-journal-of-tropical-diseases-ijtd-3-035.php?jid=ijtd>
104. Hanumanthu V, Thakur V, Narang T, Dogra S. Comparison of the efficacy and safety of minocycline and clofazimine in chronic and recurrent erythema nodosum leprosum—A randomized clinical trial. Dermatol Ther [Internet]. 15 de novembro de 2021;34(6). Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.15125>
105. Gunawan H, Faldian Y, Hindritiani R. Beneficial Effect of Minocycline as Additional Treatment to Prednisone for Pustular Erythema Nodosum Leprosum. Int Med Case Rep J [Internet]. maio de 2022;Volume 15:263–8. Available at: <https://www.dovepress.com/beneficial-effect-of-minocycline-as-additional-treatment-to-prednisone-peer-reviewed-fulltext-article-IMCRJ>
106. GarridoMesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. Br J Pharmacol [Internet]. 25 de maio de 2013;169(2):337–52. Available at: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.12139>
107. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2001;65(2):232–60.
108. Gelber RH, Murray LP, 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;62:568.
109. Ji B, Jamet P, Perani EG, Bobin P, Grosset JH. Powerful Bactericidal Activities of Clarithromycin and Minocycline against *Mycobacterium leprae* in Lepromatous Leprosy. J Infect Dis [Internet]. 1 de julho de 1993;168(1):188–90. Available at: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/168.1.188>
110. Agwu KN. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. J Antimicrob Chemother [Internet]. 30 de maio de 2006;58(2):256–65. Available at: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkl224>

111. WHO. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy [Internet]. World Health Organization, organizador. New Delhi: Regional Office for South-East Asia; 2017 [citado 13 de abril de 2023]. 1-106 p. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789290226383>
112. Nazarian S, Akhondi H. Minocycline [Internet]. StatPearls. 2025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177421>
113. Oliveira RD. Moxifloxacino. Brasília; 2021.
114. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. maio de 2022;10(5):1155-1167.e5. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221321982200126X>
115. Barreia P, Gomes E. Doença do soro-like associada à administração de fármacos em idade pediátrica. Rev Port Imunoalergologia. 2013;21(4):267-74.
116. Ensina LF, Fernandes FR, Gesu G Di, Malaman MF, Chavarria ML, Bernd LAG. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. Rev bras alerg imunopatol. 2009;32(2):42-7.
117. Durbin K. Minocycline - Uses, Side Effects, and More [Internet]. Drugs.com. 2023. Available at: <https://www.drugs.com/minocycline.html>
118. Manickam P, Nagaraju B, Selvaraj V, Balasubramanyam S, Mahalingam VN, Mehendale SM, et al. Efficacy of single-dose chemotherapy (rifampicin, ofloxacin and minocycline-ROM) in PB leprosy patients with 2 to 5 skin lesions, India: randomised double-blind trial. Indian J Lepr [Internet]. 2012;84(3):195-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23484334>
119. Kumar A, Girdhar A, Girdhar BK. A randomized controlled trial to compare cure and relapse rate of paucibacillary multidrug therapy with monthly rifampicin, ofloxacin, and minocycline among paucibacillary leprosy patients in Agra District, India. Indian J Dermatology Venereol Leprol [Internet]. 2015;81(4):356-62. Available at: <https://ijdvl.com/a-randomized-controlled-trial-to-compare-cure-and-relapse-rate-of-paucibacillary-multidrug-therapy-with-monthly-rifampicin-ofloxacin-and-minocycline-among-paucibacillary-leprosy-patients-in-agra-dis/>
120. Asadi A, Abdi M, Kouhsari E, Panahi P, Sholeh M, Sadeghifard N, et al. Minocycline, focus on mechanisms of resistance, antibacterial activity, and clinical

effectiveness: Back to the future. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. setembro de 2020;22:161–74. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716520300230>

121. Vissa VD, Brennan PJ. The genome of *Mycobacterium leprae*: a minimal mycobacterial gene set. Genome Biol. 2001;2:1–8.

122. Deo N, Sharma D, Bisht D, Venkatesan K. Evaluation of the Intracellular Accumulation of Fluoroquinolones in Mycobacteria by Fluorometric Assays. Int J Mycobacteriology [Internet]. 2020;9(1):34–8. Available at: https://journals.lww.com/10.4103/ijmy.ijmy_194_19

123. Rusu A, Munteanu A-C, Arbănași E-M, Uivarosi V. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? Pharmaceutics [Internet]. 1 de março de 2023;15(3):804. Available at: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/3/804>

124. Saito H, Tomioka H, Nagashima K. *In vitro* and *in vivo* activities of ofloxacin against *Mycobacterium leprae* infection induced in mice. Int J Lepr other Mycobact Dis [Internet]. dezembro de 1986;54(4):560–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3546546>

125. Franzblau SG, White KE. Comparative *in vitro* activities of 20 fluoroquinolones against *Mycobacterium leprae*. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. fevereiro de 1990;34(2):229–31. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.34.2.229>

126. Cambau E, Williams DL. Anti-Leprosy Drugs: Modes of Action and Mechanisms of Resistance in *Mycobacterium leprae*. In: International textbook of leprosy [Internet]. American Leprosy Missions; 2019. Available at: <https://internationaltextbookofleprosy.org/basic-sciences/microbiology/anti-leprosy-drugs-modes-of-action-and-mechanisms-of-resistance-in-mycobacterium-leprae>

127. Lazo-Porras M, Prutsky GJ, Barrionuevo P, Tapia JC, Ugarte-Gil C, Ponce OJ, et al. World Health Organization (WHO) antibiotic regimen against other regimens for the treatment of leprosy: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis [Internet]. 20 de dezembro de 2020;20(1):62. Available at: <https://bmccomponents.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4665-0>

128. Grosset JH, Ji BH, Guelpa-Lauras C-C, Perani EG, N'Deli LN. Clinical trial of pefloxacin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1990;58(2):281–95.
129. Ji B, Perani EG, Petinom C, N'Deli L, Grosset JH. Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. abril de 1994;38(4):662–7. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.38.4.662>
130. Franco-Paredes C, Garcia-Creighton E, Henao-Martínez A, Kallgren DL, Banjade R, Dyer JA, et al. 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. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 8 de janeiro de 2022;9. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20499361221135885>
131. Pardillo FEF, Burgos J, Fajardo TT, Cruz E Dela, Abalos RM, Paredes RMD, et al. Powerful Bactericidal Activity of Moxifloxacin in Human Leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. setembro de 2008;52(9):3113–7. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01162-07>
132. (EMA) EMA. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics [Internet]. London; 2018. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-and-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-or-restrictions-quinolone-and>
133. Dhople AM, Ibanez MA. *In vitro* activity of levofloxacin, singly and in combination with rifamycin analogs, against *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. setembro de 1995;39(9):2116–9. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.39.9.2116>
134. Vivekkumar P, Meganathan M, Gopai KM, Sasikala P. Levofloxacin (L-Ofloxacin) in paucibacillary leprosy. *Glob J Pharmacol.* 2020;4(3):117–21.
135. Organization WH. Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase. 10 ed. Saúde OM da, organizador. Nova Deli; 2017. 256 p.
136. Lenz SM, Collins JH, Ray NA, Hagge DA, Lahiri R, Adams LB. Post-exposure prophylaxis (PEP) efficacy of rifampin, rifapentine, moxifloxacin, minocycline,

and clarithromycin in a susceptible-subclinical model of leprosy. Nardi SMT, organizador. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 16 de setembro de 2020;14(9):e0008583. Available at: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0008583>

137. Bolon MK. The newer fluoroquinolones. Med Clin. 2011;95(4):793–817.

138. Rao PS, Ramachandran A, Sekar B, Ravi S, Subramanian M. Ofloxacin-containing combined drug regimens in the treatment of lepromatous leprosy. Lepr Rev. 1994;65(3):181–9.

139. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, Bayissa A, Bhatnagar AK, Bronson G, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. Lancet [Internet]. 26 de novembro de 2022;400(10366):1858–68. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02078-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02078-5)

140. Landers ZD, Mazhar A. Fluoroquinolone-Induced Multisystem Toxicity: A Case Report. Cureus. 2024;16(5).

141. Rissardo JP, Caprara ALF. Fluoroquinolone-Associated Movement Disorder: A Literature Review. Medicines [Internet]. 25 de maio de 2023;10(6):33. Available at: <https://www.mdpi.com/2305-6320/10/6/33>

142. Baggio D, Ananda-Rajah MR. Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. Aust Prescr. 2021;44(5):161.

143. Sarro A De, Sarro G De. Adverse reactions to fluoroquinolones. An overview on mechanistic aspects. Curr Med Chem. 2001;8(4):371–84.

144. Garcia-Prats AJ, Draper HR, Finlayson H, Winckler J, Burger A, Fourie B, et al. Clinical and Cardiac Safety of Long-term Levofloxacin in Children Treated for Multidrug-resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis [Internet]. 13 de novembro de 2018;67(11):1777–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29788331>

145. da Saúde M. NOTA INFORMATIVA No 14/2023-CGTM/.DATHI/SVSA/MS. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. Available at: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-informativas/2023/sei_ms-0036553211-nota-informativa-14.pdf

146. Jackson MA, Schutze GE. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. Pediatrics. novembro de 2016;138(5).

147. Liu D, Zhang Q, Sun Y, Wang C, Zhang Y, Fu X, et al. Drug resistance in *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy in China. Clin Exp Dermatol

[Internet]. dezembro de 2015;40(8):908–11. Available at: <https://academic.oup.com/ced/article/40/8/908/6621521>

148. Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, Kai M, Suffys P, et al. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009–15. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 de dezembro de 2018;24(12):1305–10. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.022>

149. BRASIL. Boletim Epidemiológico de Hanseníase. 10 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. 1–56 p.

150. Girdhar A, Kumar A, Girdhar BK. A randomised controlled trial assessing the effect of adding clarithromycin to rifampicin, ofloxacin and minocycline in the treatment of single lesion paucibacillary leprosy in Agra District, India. *Lepr Rev* [Internet]. março de 2011;82(1):46–54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21644471>

151. Gunawan H, Sasmoro M, Putri H, Avriyanti E, Hindritiani R, Suwarsa O. Clinical pilot study: Clarithromycin efficacy in multibacillary leprosy therapy. *Int J Mycobacteriology* [Internet]. 2018;7(2):152. Available at: <http://www.ijmyco.org/text.asp?2018/7/2/152/234332>

152. Wongdjaja H, Junawanto I, Adam HAM, Tabri F, Muhlis . The Effectiveness of Rifampicin, Ofloxacin, and Clarithromycin Combination Therapy in Multibacillary Leprosy Patients. In: Proceedings of the 23rd Regional Conference of Dermatology [Internet]. SCITEPRESS - Science and Technology Publications; 2018. p. 209–13. Available at: <https://www.scitepress.org/DigitalLibrary/Link.aspx?doi=10.5220/0008154102090213>

153. Montezuma T, Vernal S, Andrade EN, Brandão JG, de Oliveira GLA, Gomes CM. Effectiveness and safety of multidrug therapy containing clofazimine for paucibacillary leprosy and clarithromycin for rifampicin-resistant leprosy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med* [Internet]. 10 de maio de 2023;10. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1139304/full>

154. Hubaya K, Riyanto P. Treatment of Leprosy Patients using Combination of Rifampicin-Clarithromycin for 3 Months in Tugurejo General Hospital Semarang. *Clin Exp Dermatology Ther*. 2017;

155. Rawat R, Chouhan RS, Sadhu V, Sharma M. Clarithromycin-Loaded Submicron-Sized Carriers: Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Evaluation.

Materials (Basel) [Internet]. 8 de maio de 2023;16(9):3593. Available at: <https://www.mdpi.com/1996-1944/16/9/3593>

156. Abbott. Abbott informa sobre a não intercambialidade entre o medicamento Klaricid 500 mg claritromicina em comprimidos revestidos de liberação prolongada com as demais apresentações do produto claritromicina comprimidos de liberação imediata, Genérico ou Similar [Internet]. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2024 [citado 4 de março de 2025]. p. 3. Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/cartas-aos-profissionais-de-saude/2023/abbott-informa-sobre-a-nao-intercambialidade-entre-o-medicamento-klaricid-500-mg-claritromicina-prolongada-e-imediata.pdf/view>

157. Clarithromycin [Internet]. Drugs and Lactation Database (LactMed®). 2006. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000266/>

158. Cruz A, Edwards, Morven S; Blake D. Nontuberculous mycobacterial skin and soft tissue infections in children [Internet]. UpToDate. 2025 [citado 7 de agosto de 2025]. Available at: <https://uptodate.com/contents/nontuberculous-mycobacterial-skin-and-soft-tissue-infections-in-children>

159. Mendes LVP, Trajman A, Campos MR, Correa MCDV, Osorio-de-Castro CGS. The incorporation of the 3HP regimen for tuberculosis preventive treatment in the Brazilian health system: a secondary-database nationwide analysis. Front Med [Internet]. 5 de janeiro de 2024;10. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1289298/full>

160. Ji B, Grosset J. Combination of rifapentine-moxifloxacin-minocycline (PMM) for the treatment of leprosy. Lepr Rev [Internet]. 2000;71. Available at: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0305-7518.20000074>

161. Consigny S, Bentoucha A, Bonnafous P, Grosset J, Ji B. Bactericidal Activities of HMR 3647, Moxifloxacin, and Rifapentine against *Mycobacterium leprae* in Mice. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. outubro de 2000;44(10):2919–21. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.44.10.2919-2921.2000>

162. Mkhize B, Kellermann T, Norman J, Castel S, Joubert A, van der Merwe M, et al. Validation and application of a quantitative liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for the analysis of rifapentine and 25-O-desacetyl rifapentine in human milk. J Pharm Biomed Anal [Internet]. junho de 2022;215:114774. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708522001959>

163. Londeix P, Frick M. Isoniazid/Rifapentine (3HP) Access Roadmap and Patent Landscape. 2020.

164. Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-Rifapentine for Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Prev Med [Internet]. agosto de 2018;55(2):244–52. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379718317379>

165. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova E V., Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. N Engl J Med [Internet]. 6 de maio de 2021;384(18):1705–18. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2033400>

166. Mohanty PS, Naaz F, Bansal AK, Gupta UD. Assessment of vocation of rifabutin and rifapentine in replace of rifampcin in drug resistance leprosy patients: a molecular simulation study. Mol Biol Res Commun [Internet]. setembro de 2017;6(3):113–22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29071280>

167. Orylska-Ratynska M, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Tetracyclines—An Important Therapeutic Tool for Dermatologists. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 13 de junho de 2022;19(12):7246. Available at: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/12/7246>

168. Walker JC. Benjamin Minge Duggar (1872-1956). National Academy of Sciences, organizador. Washington; 1958. 113–131 p.

169. Diaz JCD, AbadVenida ML, EspinozaThaebtharm A, Cathryn Salonga ME, Abad-Casintahan MF. Comparison between lymecycline with multidrug therapy and standard multidrug regimen WHOMDT in the treatment of multibacillary leprosy patients: a retrospective cohort study. Int J Dermatol [Internet]. 5 de setembro de 2023;62(9):1186–92. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.16767>

170. Dogra S. Lymecycline in leprosy—hope or hype [Internet]. Leprosymailinglist. 2023 [citado 27 de fevereiro de 2025]. Available at: <https://leprosymailinglist.blogspot.com/2023/11/ref-lml-lymecycline-in-leprosy-hope-or.html>

171. Costa A da. Estudo das mudanças quali e quantitativas da participação de ácidos graxos no sebo de pacientes com acne inflamatória, graus II ou III, em uso sistêmico de limeciclina e/ou suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico. Universidade de São Paulo; 2012.

172. FARMACÊUTICA G. MECICLIN: Limeciclina. Hortolândia; 2017.
173. Wlodek C, Narayan S. A reminder about photo-onycholysis induced by tetracycline, and the first report of a case induced by lymecycline. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. agosto de 2014;39(6):746–7. Available at: <https://academic.oup.com/ced/article/39/6/746/6620991>
174. Chauffour A, Lounis N, Andries K, Jarlier V, Veziris N, Aubry A. Minimal effective dose of bedaquiline administered orally and activity of a long acting formulation of bedaquiline in the murine model of leprosy. Converse PJ, organizador. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 27 de novembro de 2023;17(11):e0011379. Available at: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0011379>
175. Barreto J, Sammarco Rosa P, Adams L, Aguilar Z, Bakare N, Chaplan SR, et al. Bedaquiline Monotherapy for Multibacillary Leprosy. *N Engl J Med* [Internet]. 12 de dezembro de 2024;391(23):2212–8. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2312928>
176. Fomba A, Haidara FC, Kodio M, Arama C, Cambau E, Chauffour A, et al. Bedaquiline Activity against Leprosy. *N Engl J Med* [Internet]. 5 de junho de 2025;392(21):2174–6. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2412487>
177. Vergara FMF. Avaliação da ação antimicrobiana e imunomoduladora do tiofenoacetamida na infecção causada por *Mycobacterium* sp. 2014;
178. Younoussa A, Samidine SN, Bergeman AT, Piubello A, Attoumani N, Grillone SH, et al. Protocol, rationale and design of BE-PEOPLE (Bedaquiline enhanced exposure prophylaxis for LEprosy in the Comoros): a cluster randomized trial on effectiveness of rifampicin and bedaquiline as post-exposure prophylaxis of leprosy contacts. *BMC Infect Dis* [Internet]. 9 de maio de 2023;23(1):310. Available at: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08290-0>
179. Deshkar AT, Shirure PA, DESHKAR A, Shirure P. Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cureus*. 2022;14(8).
180. Organization WH. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. Geneva; 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>
181. de Jager VR, Dawson R, van Niekerk C, Hutchings J, Kim J, Vanker N, et al. Telacebec (Q203), a New Antituberculosis Agent. *N Engl J Med* [Internet]. 26 de março de 2020;382(13):1280–1. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1913327>

182. Pethe K, Bifani P, Jang J, Kang S, Park S, Ahn S, et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nat Med* [Internet]. 4 de setembro de 2013;19(9):1157–60. Available at: <https://www.nature.com/articles/nm.3262>
183. Lahiri R, Adams LB, Thomas SS, Pethe K. Sensitivity of *Mycobacterium leprae* to Telacebec. *Emerg Infect Dis* [Internet]. março de 2022;28(3):749–51. Available at: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/3/21-0394_article
184. Scherr N, Bieri R, Thomas SS, Chauffour A, Kalia NP, Schneide P, et al. Targeting the *Mycobacterium ulcerans cytochrome bc1:aa3* for the treatment of Buruli ulcer. *Nat Commun* [Internet]. 18 de dezembro de 2018;9(1):5370. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-07804-8>
185. Shyam M, Kumar S, Singh V. Unlocking Opportunities for *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium ulcerans*. *ACS Infect Dis* [Internet]. 9 de fevereiro de 2024;10(2):251–69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38295025>
186. Al-kuraishi HM, Al-Gareeb AI, Elekhnawy E, Batiha GE-S. Nitazoxanide and COVID-19: A review. *Mol Biol Rep* [Internet]. 12 de novembro de 2022;49(11):11169–76. Available at: <https://link.springer.com/10.1007/s11033-022-07822-2>
187. Lira BS de MM, Sousa VC de, Brito Fí de S, Carvalho ALM. Nitazoxanida: aspectos gerais, sistemas de liberação e potencial de reposicionamento da molécula. *Res Soc Dev* [Internet]. 21 de janeiro de 2021;10(1):e42610111766. Available at: <https://rsdjurnal.org/index.php/rsd/article/view/11766>
188. Bailey MA, Na H, Duthie MS, Gillis TP, Lahiri R, Parish T. Nitazoxanide is active against *Mycobacterium leprae*. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(8):e0184107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5574600>
189. Black D, Gilbert D. Levofloxacin. In: Sanford JP, organizador. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 54th editi. New York: Antimicrobial Therapy; 2007.
190. Frade MAC, Albertino GS, Lima FR, de Paula NA, Cinto FAC, Perecin FC, et al. RIMOXCLAMIN: New therapeutic regimen for Hansen's Disease cure based on effective sensitivity recovery. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. julho de 2025;29(4):104539. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S141386702500042X>
191. Program NHD. National Hansen's Disease (Leprosy) Program Caring and Curing Since 1894 [Internet]. 2024 [citado 27 de fevereiro de 2025]. Available at: <https://www.hrsa.gov/hansens-disease>

192. Brasil MT, Opronolla D V, Marzliak ML, Nogueira W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. *Int J Lepr other Mycobact Dis* [Internet]. junho de 1996;64(2):97–104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690981>
193. Narang T, Almeida JG, Kumar B, Rao PN, Suneetha S, Frade MAC, et al. Fixed duration multidrug therapy (12 months) in leprosy patients with high bacillary load—Need to look beyond. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2023;90(1):64–7.
194. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *BJOG*. junho de 2018;125(7):804–11.
195. Organization WH. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. Geneva; 2015. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=9
196. Radtke KK, Hill J, Schoenmakers A, Mulder C, van der Grinten E, Overbeek F, et al. Predicted Pharmacokinetic Interactions Between Hormonal Contraception and Single or Intermittently Dosed Rifampicin. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 22 de novembro de 2023;63(11):1283–9. Available at: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.2303>
197. Lazorwitz A, Sheeder J, Teal S. The effect of rifampin on serum etonogestrel concentrations and biomarkers of ovulation among contraceptive implant users: A pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Contraception*. julho de 2023;123:110035.
198. Joshi J V, Maitra A, Sankolli G, Bhatki S, Joshi UM. Norethisterone and ethynodiol kinetics during dapson therapy. *J Assoc Physicians India*. fevereiro de 1984;32(2):191–3.
199. Desforges JF, Beutler E. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 17 de janeiro de 1991;324(3):169–74. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199101173240306>
200. Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. Academic Press; 2014.
201. Corporation NP. Clofazimina. Lamprene. Cápsulas de 50 mg. East Hanover, New Jersey; 2016.
202. Farmacêutica R. Minociclina. Cloridrato de Minociclina. Comprimidos

revestidos 100 mg. São Gonçalo; 2017.

203. Marinha LF da. Ofloxacino 400 mg: comprimidos revestidos. Rio de Janeiro; 2015.

204. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, Desmond EP, Hall GS, Lin G, et al. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes. 2011;

205. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. março de 2014;70(3):417.e1-417.e10. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962213009602>

206. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. março de 2014;70(3):401.e1-401.e14. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962213009614>

207. Loveday M, Hlangu S, Furin J. Breastfeeding in women living with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 1 de setembro de 2020;24(9):880–91. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/content/10.5588/ijtld.20.0122>

208. Nehab SRG, Villela LD, Abranched AD, Rocha DM, Silva LML da, Amaral YNV, et al. Influence of gestational and perinatal factors on body composition of full-term newborns. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. novembro de 2020;96(6):771–7. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755719303912>

209. Ochoa M, Adler B, Dacso M. Leprosy: Treatment and prevention [Internet]. UpToDate. 2025 [citado 6 de agosto de 2025]. Available at: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/16520>

210. da Silva Santos J, da Costa Alves F, José Dos Santos Júnior E, Soares Sobrinho JL, de La Roca Soares MF. Evolution of pediatric pharmaceutical forms for treatment of Hansen's disease (leprosy). *Expert Opin Ther Pat*. janeiro de 2023;33(1):1–15.

211. Brzezińska-Wcisło L, Zbiciak-Nylec M, Wcisło-Dziadecka D, Salwowska N. Pregnancy: a therapeutic dilemma. *Adv Dermatology Allergol* [Internet]. 2017;5:433–8. Available at: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/ada.2017.71108>

212. Alarie H, Friciu MM, Leclair G. Stability of Dapsone in Extemporaneously Compounded Oral Suspensions. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71(2):152–4.

213. Veasey JV, Souza BC de M, Valinoto GCJ. Dapsone-induced methemoglobinemia in a child with leprosy. An Bras Dermatol [Internet]. março de 2025;100(2):391-4. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365059624002538>
214. Hughes J. Pharmacokinetics and Safety of Group A and B Anti-Tuberculosis Drugs Used in Treatment of Rifampicin-Resistant Tuberculosis during Pregnancy and Post-Partum: A Narrative Review. Pathogens. 2023;12(12):1385.
215. Pizzol T da SD, Pinto AN, Silveira MPT, Caetano MC de C, Giugliani C. Amamentação e utilização de medicamentos: qual a orientação presente nas bulas de anticoncepcionais e anti-infecciosos? Cien Saude Colet [Internet]. outubro de 2021;26(10):4783-94. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232021001004783&tlang=pt
216. De Guadalupe Quintana-Coronado M, Bravo C, Álvarez-Mon M, Ortega MA, De León-Luis JA. News in pharmacology for the main medical pathologies of gestation. Front Pharmacol [Internet]. 4 de janeiro de 2024;14. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1240032/full>
217. Bahat Dinur A, Koren G, Matok I, Wiznitzer A, Uziel E, Gorodischer R, et al. Fetal safety of macrolides. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(7):3307-11.
218. Domjahn BT, Hlavsa MC, Anderson B, Schulkin J, Leon J, Jones JL. A Survey of U.S. ObstetricianGynecologists' Clinical and Epidemiological Knowledge of Cryptosporidiosis in Pregnancy. Zoonoses Public Health [Internet]. 4 de agosto de 2014;61(5):356-63. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/zph.12078>
219. Court R, Gausi K, Mkhize B, Wiesner L, Waitt C, McIlheron H, et al. Bedaquiline exposure in pregnancy and breastfeeding in women with rifampicinresistant tuberculosis. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 26 de agosto de 2022;88(8):3548-58. Available at: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15380>
220. Mahmoud DB, Shitu Z, Mostafa A. Drug repurposing of nitazoxanide: can it be an effective therapy for COVID-19? J Genet Eng Biotechnol [Internet]. dezembro de 2020;18(1):35. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1687157X23005644>
221. Nitazoxanide [Internet]. Drugs and Lactation Database (LactMed®). 2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22525879>
222. Brasil. Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos: uma prioridade do

governo [Internet]. Brasília; 2005. Available at: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_direitos_sexuais_reprodutivos.pdf

223. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. maio de 2011;83(5):397–404.

224. Brasil. Nota Informativa No 9/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS. Brasília; 2021.

225. Brasil. Bedaquilina para pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes e extensivamente resistentes a medicamentos [Internet]. 10 ed. Ministério da Saúde, organizador. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 117 p. Available at: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_bedaquilina_tb_rr_mdr_xdr_546_2020_final.pdf

226. Arbex MA, Varella M de CL, Siqueira HR de, Mello FAF de. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations-part 2: second line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36:641–56.

227. Jacomini LCL, Silva NA da. Drug interactions: a contribution to the rational use of synthetic and biological immunosuppressants. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:168–74.

228. Gomes LH. Prescrição eletrônica de medicamento: interações medicamentosas registradas em um hospital na cidade de São Paulo. 2020;

229. Santos B da S, Silva MS da, Pereira IO e, Lemos LB, Lemos G da S. Potential drug interactions and profile of antimicrobials prescribed for outpatient use in the interior of Bahia. *Res Soc Dev* [Internet]. 17 de abril de 2021;10(4):e44210414250. Available at: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14250>

230. Kim J, Choi J, Kang H, Ahn J, Hutchings J, Niekerk C van, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Metabolism of Telacebec (Q203) for the Treatment of Tuberculosis: a Randomized, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Phase 1B Trial. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 24 de janeiro de 2023;67(1). Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.01123-22>

231. Sett A, Dubey V, Bhowmik S, Pathania R. Decoding Bacterial Persistence: Mechanisms and Strategies for Effective Eradication. *ACS Infect Dis* [Internet]. 9 de agosto de 2024;10(8):2525–39. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsinfecdis.4c00270>

232. Neumann A da S, Fontes ANB, Lopes MQP, Suffys PN, Moraes MO, Lara FA. Heterogeneous persistence of *Mycobacterium leprae* in oral and nasal

mucosa of multibacillary patients during multidrug therapy. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2022;117:e220058. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762022000101129&tlang=en

233. Chagas DF, Diniz LM, Lucas EA, Moraes MO. Relapse in leprosy and drug resistance assessment in a tertiary hospital of the state of Espírito Santo, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2021;54. Available at: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/ZXVwzjwC3vxstHDqCGf3Zyg/>

234. Jing Z, Zhang R, Zhou D, Chen J. Twenty five years follow up of MB leprosy patients retreated with a modified MDT regimen after a full course of dapsone mono-therapy. Lepr Rev [Internet]. 2009;80(2):170–6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19743621>

235. Grugni A, Nadkarni NJ, Kini MS, Mehta VR. Relapses in paucibacillary leprosy after MDT: a clinical study. Int J Lepr Other Mycobact Dis [Internet]. 1990;58(1):19–24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2319185>

236. Prabu R, Manickam P, Mahalingam VN, Jayasree P, Selvaraj V, Mehendale S. Relapse and deformity among 2177 leprosy patients released from treatment with MDT between 2005 and 2010 in South India: A retrospective cohort study. Lepr Rev [Internet]. 2015;86(4):345–55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26964430>

237. Becx-Bleumink M. Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia; practical difficulties with diagnosing relapses; operational proced. Int J Lepr Other Mycobact Dis [Internet]. 1992;60(3):421–35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1474281>

238. Pires EM, Oliveira AL, Cardoso J. Recidiva na doença de hansen - estudo retrospectivo e descritivo de 5 anos. Rev SPDV [Internet]. 2016;73(4):445–50. Available at: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/download/485/368>

239. Balagon MF, Cellona RV, Cruz EC Dela, Burgos J, Abalos RM, Walsh GP, et al. Long-Term Relapse Risk of Multibacillary Leprosy after Completion of 2 Years of Multiple Drug Therapy (WHO-MDT) in Cebu, Philippines. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2009;81(5):895–9. Available at: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/81/5/article-p895.xml>

240. Hartanto F, Astindari A, Kusumaputra BH, Alinda MD, Listawan MY, Prakoeswa CRS, et al. Approach of Persisters Relapse in a Smear-negative Leprosy

after Second MB-MDT Completion: An Arduous Case Report. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2022;10(C):239–42. Available at: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10309>

241. Constant-Desportes M, Guelpa-Lauras C, Carolina JC, Léoture A, Grosset JH, Sansarricq H. A case of relapse with drug-susceptible *M. leprae* after multidrug therapy. Int J Lepr Other Mycobact Dis [Internet]. 1991;59(2):242–7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2071981>

242. Vazquez BB, Silva FJ, Campolina RCS, Cardoso T de MMV, Lyon S, Grossi MAF. Avaliação dos Determinantes de Recidiva em Casos Novos de Hanseníase em Centro de Referência. Faculdade da Saúde e Ecologia Humana; 2019.

243. Gonçalves F, de Faria Fernandes Belone A, Rosa PS, Laporta GZ. Underlying mechanisms of leprosy recurrence in the Western Amazon: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis [Internet]. 2019;19(1):1–10. Available at: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12879-019-4100-6.pdf>

244. Siqueira T, Celestino AO, Santos AHC, do Rosário Souza M, Santos AF, Santos BA, et al. Clinical - epidemiological aspects and spatial analysis of leprosy relapses in an endemic area of Brazil. Res Soc Dev [Internet]. 2021;10(10). Available at: <https://rsdjurnal.org/index.php/rsd/article/view/18761>

245. Relvich AL. Relapses in lepromatous leprosy. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 1956;50(1):97–101. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/13299358>

246. Chaudhuri S, Hajra SK, Mukherjee A, Saha B, Mazumder B, Chattapadhyay D, et al. Why relapse occurs in PB leprosy patients after adequate MDT despite they are Mitsuda reactive: lessons from Convit's experiment on bacteria-clearing capacity of lepromin-induced granuloma. Int J Lepr Other Mycobact Dis [Internet]. 1998;66(2):182–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728450/>

247. Sameshima T, Maeda Y, Mukai T, Goto M. Altered cytokine profiles in relapsed paucibacillary leprosy: a case report. BMC Infect Dis [Internet]. 2021;21(1):1155. Available at: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06836-8>

248. Cartel JL, Boutin JP, Spiegel A, Plichart R, Roux J-F. Longitudinal study on relapses of leprosy in Polynesian multibacillary patients on dapsone monotherapy between 1946 and 1970. Lepr Rev [Internet]. 1991;62(2):186–92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1870381>

249. Almeida JG, Christian M, Chacko C. Follow-up of lepromatous (LL and BL) patients on dapsone (DDS) monotherapy after attainment of smear negativity in Gudiyatham Taluk, South India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* [Internet]. 1983;51(3):382–4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6685702>
250. Nascimento ACM do, dos Santos DF, Antunes DE, Gonçalves MA, Santana MA de O, Dornelas B de C, et al. Leprosy Relapse: A Retrospective Study on Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects at a Brazilian Referral Center. *Int J Infect Dis* [Internet]. 1 de maio de 2022;118:44–51. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.01.009>
251. Diniz LM, Moreira MV, Puppin MA, de Oliveira MLWDR. Retrospective study on leprosy relapse in the State of Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2009;42(4):420–4. Available at: <https://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v42n4/a12v42n4.pdf>
252. Guglani A, Lalmuanpui G, Sharma R, Singh I, Dev T. Recurrent Type2 Leprosy Reaction: Keeping the Threshold Low to Suspect DrugResistant *Mycobacterium leprae*. *Int J Dermatol*. 2025;
253. Chakma JK, A G, M N, Kumar A, Bk G. Two microbiological relapses in a patient with lepromatous leprosy. *Lepr Rev* [Internet]. 2008;79(3):331–4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009984>
254. Kiran KU, Moorthy KVK, Meher V, Rao PN. Relapse of leprosy presenting as nodular lymph node swelling. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 2009;75(2):177–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19293508/>
255. Narang T, Kamat D, Thakur V, Lavania M, Singh I, Ahuja M, et al. Equal rates of drug resistance in leprosy cases with relapse and recurrent/chronic Type 2 reaction: time to revise the guidelines for drug-resistance testing in leprosy? *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2021; Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.14884?af=R>
256. Narang T, Bishnoi A, Dogra S, Saikia UN, Kavita. Alternate Anti-Leprosy Regimen for Multidrug Therapy Refractory Leprosy: A Retrospective Study from a Tertiary Care Center in North India. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2019;100(1):24–30. Available at: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/100/1/article-p24.xml>
257. Brasil. Nota informativa N. o 51, de 2015 CGHDE/DEVIT/SVS/MS. Nota informativa sobre recidiva e resistência medicamentosa na hanseníase [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde Brasília; 2015. Available at: <https://www>

saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/notainformativa51recidivaresisteinsuficienciamedicamentosanahanseniese.pdf

258. Garrod JMB, Ellard GA. Appearance of resistance during prolonged treatment of leprosy with Thiambutosine. *Lepr Rev [Internet]*. 1968;39(3):113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5663677>

259. Singh I, Ahuja M, Lavania M, Pathak VK, Turankar RP, Singh V, et al. Efficacy of fixed duration multidrug therapy for the treatment of multibacillary leprosy: A prospective observational study from Northern India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023;89(2):226–32.

260. da Silva Rocha A, das Graças Cunha M, Diniz LM, Salgado CG, Aires MAP, da Costa Nery JA, et al. Drug and multidrug resistance among *Mycobacterium leprae* isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. *J Clin Microbiol [Internet]*. 2012;50(6):1912–7. Available at: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/16181/2/adalgiza_rocha_etal_IOC_2012.pdf

261. Ahuja M, Singh I, Lavania M, Pathak VK, Darlong J, Turankar RP, et al. Ofloxacin resistance in multibacillary new leprosy cases from Purulia, West Bengal: A threat to effective secondary line treatment for rifampicin resistant leprosy cases. *J Glob Antimicrob Resist [Internet]*. 2022;30:282–5. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.06.008>

262. Lavania M, Singh I, Turankar RP, Ahuja M, Pathak VK, Sengupta U, et al. Molecular detection of multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* from Indian leprosy patients. *J Glob Antimicrob Resist [Internet]*. 2017;12:214–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097343/>

263. Lavania M, Jadhav RS, Chaitanya VS, Turankar RP, Selvasekhar A, Das L, et al. Drug resistance patterns in *Mycobacterium leprae* isolates from relapsed leprosy patients attending The Leprosy Mission (TLM) Hospitals in India. *Lepr Rev [Internet]*. 2014;85(3):177–85. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25509718/>

264. Rosa PS, D'Espindula HRS, Melo ACL, Fontes ANB, Finardi AJ, Belone AFF, et al. Emergence and Transmission of Drug-/Multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* in a Former Leprosy Colony in the Brazilian Amazon. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. maio de 2020;70(10):2054–61.

265. Singh SK, Kumar A, Nath G, Singh TB, Mishra MN. Resistance to anti leprosy drugs in multi-bacillary leprosy: A cross sectional study from a tertiary care centre in eastern Uttar Pradesh, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol [Internet]*. 2018;84(3):275–9. Available at: <http://europepmc.org/abstract/MED/29536982>

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Lumos Assessoria Editorial

C746

Condutas terapêuticas antimicrobianas da hanseníase :
consenso da Sociedade Brasileira de Hansenologia
[recurso eletrônico] / organização Sociedade Brasileira
de Hansenologia. — 1. ed. — Foz do Iguaçu : SBH, 2025.
Dados eletrônicos (pdf).

Inclui bibliografia.
ISBN 978-65-284-0244-1

1. Hanseníase - História. 2. Hanseníase - Diagnóstico.
3. Hanseníase - Tratamento. 4. Agentes anti-infecciosos -
Uso terapêutico. I. Sociedade Brasileira de Hansenologia.

CDD23: 616.998

I-2411251

Bibliotecária: Priscila Pena Machado - CRB-7/6971

Imagens: Freepik

Diagramação e Arte

MADÍ Comunicação e Produção Cultural | Marina Dias

