

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

CARLA DE JESUS SANTOS

**ANÁLISE DO PERFIL DE SEGURANÇA DO TRATAMENTO PARA HANSENÍASE
EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR, BAHIA.**

SALVADOR

2016

CARLA DE JESUS SANTOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**ANÁLISE DO PERFIL DE SEGURANÇA DO TRATAMENTO PARA HANSENÍASE
EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR, BAHIA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como exigência parcial para obtenção do Título de Mestre em Farmácia.

Área de Concentração: Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat.

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Lima Machado.

SALVADOR

2016

Dissertação aprovada em 19 de dezembro de 2016 no Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela banca examinadora formada por:

Prof^a. Dr^a. Denise Bueno

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a. Eliana Elisabeth Diehl

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Paulo Roberto Lima Machado

Universidade Federal da Bahia

CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Carla
ANÁLISE DO PERFIL DE SEGURANÇA DO TRATAMENTO PARA
HANSENIASE EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR,
BAHIA. / Carla Santos. -- 2016.
76 f.

Orientadora: Lúcia Noblat.
Coorientador: Paulo Machado.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa
de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto
Alegre, BR-RS, 2016.

1. Saúde Pública. 2. Hanseníase. 3.
Farmacovigilância. I. Noblat, Lúcia, orient. II.
Machado, Paulo, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida e todas as graças que Ele me concede;

À minha família, pelo amor, amparo e sentimento de plenitude, inclusive para aqueles que já não estão mais aqui neste plano, mas acompanharam minha evolução pessoal e profissional;

À minha orientadora, Professora Lúcia Noblat, pelos ensinamentos valorosos desde à graduação, direcionamento profissional, dedicação e paciência, sobretudo por ter acreditado e investido no meu amadurecimento como profissional;

Ao Serviço de Dermatologia, a todos os profissionais ali atuantes, em especial ao meu Coorientador Dr. Paulo Machado, aos seus ensinamentos; por ter me recebido no Ambulatório de Hanseníase, tão gentilmente, há alguns anos atrás, antes mesmo de eu cogitar a possibilidade de desenvolver esta pesquisa, permitindo a minha integração junto à equipe e por ser um exemplo de profissional e pessoa, sempre tão atencioso e humano, sem esquecer de Dra. Shirlei Moreira, que em um momento no passado me incentivou ao desenvolvimento da pesquisa em hanseníase, outra profissional extremamente dedicada, gentil e admirável;

Ao Serviço de Farmácia, a Dr. Pablo Moura e a todos os colegas, aos amigos, pelo apoio, compreensão, incentivo e disponibilização para que eu desenvolvesse o estudo;

As farmacêuticas Isabela e Edilene, pelo compromisso, dedicação e responsabilidade na coleta dos dados;

Ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística, em especial a funcionária Nalva, companheira, atenciosa e atuante na solicitação dos prontuários;

Aos profissionais da estatística, economia, e epidemiologia, Livia, Harrison e Prof. Maurício Cardeal, por suas orientações, ensinamentos e direcionamento no desenho do estudo;

E aos professores da banca por aceitarem o convite, pela disponibilidade e atenção,

Obrigada.

RESUMO

A hanseníase é uma das doenças mais antigas da humanidade, chamada anteriormente no Brasil de lepra e encontrada em registros de antes de Cristo. É uma doença infecciosa, de evolução crônica, que acomete predominantemente a pele, os nervos periféricos e as mucosas, além de outros órgãos e estruturas, sendo o agente etiológico, o *Mycobacterium leprae*. A Organização Mundial de Saúde propõe o uso dos esquemas terapêuticos padronizados ou substitutivos para controle desta doença. É pressuposto que um dos motivos de abandono do tratamento seja a ocorrência de reações adversas relativas à terapia. A estratégia global de controle da hanseníase, portanto, deve incluir o desenvolvimento de uma vigilância efetiva dentro dos serviços de saúde. Com o objetivo de analisar o perfil de segurança da farmacoterapia utilizada no tratamento da hanseníase, foi realizado um estudo observacional, transversal, retrospectivo com a população de pacientes em tratamento para hanseníase, com esquemas padrão ou substitutivo, em Hospital Universitário de Salvador/BA, 2009 a 2015. Dos 292 pacientes eleitos, 68,8% dos indivíduos eram procedentes da capital; 70,5% pertenciam à faixa etária de adultos; 52,7% eram do gênero feminino; 47,6% eram de cor parda; 40,1% dos indivíduos eram casados; 15,4% tinham apenas ensino fundamental incompleto; 64,4% apresentaram resultado de baciloscopia negativo; 60,3% classificados como paucibacilares; 30,5% dos pacientes com forma clínica predominante tuberculóide e 59,9% das pessoas não desenvolveram surto reacional durante a poliquimioterapia. Foram notificados 114 indivíduos com suspeita de pelo menos uma reação adversa a medicamento (RAM), resultando em 150 notificações. A suspeita de reação mais frequente foi anemia (57%), seguida de xerose cutânea (6%), hiperpigmentação (3%) e cefaleia (4%), dentre outras. Em 75,4% dos casos notificados, a dapsona foi o medicamento suspeito no desencadeamento da reação adversa. A razão de prevalência foi calculada para as notificações de suspeita realizadas e 52% dos pacientes com resultado normal para deficiência da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase foram notificados com suspeita de anemia, além de 31,6% de substituições de esquema dentre os notificados com suspeita de reação adversa. A poliquimioterapia padrão, nesta população especificamente, demonstrou ser segura, uma vez que apesar do número elevado de notificações de suspeitas de RAM, a maioria apresentou resolução no curso da terapia, com um percentual reduzido de substituições. A pesquisa agregou valores frente à escassez de achados na literatura para tal população. Os resultados poderão contribuir para um maior cuidado com os pacientes assistidos, ratificando a necessidade de vigilância contínua do uso da poliquimioterapia.

Palavras-chave: Saúde Pública. Hanseníase. Farmacovigilância.

ABSTRACT

Hansen's Disease is one of the oldest diseases of mankind, formerly known as leprosy, and found in records from before Christ. It is an infectious disease, of chronic evolution, which predominantly affects the skin, peripheral nerves and mucous membranes, as well as other organs and structures. Its etiologic agent is *Mycobacterium leprae*. The World Health Organization suggest the use of the standard therapeutic regimen or replacement regimen in order to treat the disease. It is assumed that one reason for treatment withdrawal is the occurrence of adverse reactions during the therapy. In order to analyze the safety profile of the pharmacotherapy chosen in the treatment, an observational, cross-sectional, retrospective study was carried out with the population of patients undergoing treatment for Hansen's Disease with standard or replacement regimens at the University Hospital in Salvador - BA, 2009 to 2015. 292 patients were elected: 68.8% of them were from the capital; 70.5% belonged to the adult age group; 52.7% were female; 47.6% were brown; 40.1% of the individuals were married; 15.4% had not finished middle school; 64.4% presented negative sputum culture results; 60.3% classified as paucibacillary cases; 30.5% of the patients were diagnosed with predominant tuberculoid clinical form and 59.9% of the patients did not develop a reaction outbreak during multidrug therapy. Reports showed that 114 subjects were suspected of having at least one drug adverse reaction, resulting in 150 reports. The most frequent suspected reaction was anemia (57%), followed by xerodermia (6%), hyperpigmentation (3%) and headache (4%), among others. In 75.4% of reported cases, Dapsone was the suspected drug. The prevalence ratio was calculated for the suspected reports. 52% of patients with normal results for glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficiency were suspected of having anemia, in addition to 31.6% of regimen replacements among those reported with suspected adverse reactions. The standard multidrug therapy, particularly among this population, has been proven to be a safe choice, despite the high numbers of suspected reports of ADR, most patients presented signs of resolution during of therapy, with a low percentage of replacements. The research added values regarding the safety profile of the treatment for Hansen's Disease in the face of the scarcity of findings in the literature for such population. The results not only will contribute to a greater care with the elected patients, but will also confirm the need for continuous watching of multidrug therapy use.

Keywords: Hansen's Disease. Multidrug Therapy. Adverse Drug Reaction.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BB – Forma clínica borderline borderline.

BL – Forma clínica borderline lepromatosa.

BT – Forma clínica borderline tuberculóide.

LL – Forma clínica lepromatosa.

DRESS – reação adversa rara e grave, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas.

ENH – Eritema nodoso hansênico.

G6PD – Enzima glicose 6-fosfato desidrogenase.

IB – Índice bacilar.

MB – Multibacilar.

MS – Ministério da Saúde.

OMS – Organização Mundial da Saúde.

PQT – Poliquimioterapia.

PQT PB – Poliquimioterapia paucibacilar.

PQT MB – Poliquimioterapia multibacilar.

PB – Paucibacilar.

RAM – Reação adversa a medicamento.

RR – Reação reversa.

SR1 – Surto tipo 1.

SR2 – Surto tipo 2.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 OBJETIVOS	
2.1 GERAL	10
2.2 ESPECÍFICOS	10
3 REFERENCIAL TEÓRICO	10
4 METODOLOGIA	18
5 RESULTADOS	21
6 DISCUSSÃO	30
7 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	46
ANEXO A – Ficha de seguimento farmacêutico	53
ANEXO B – Ficha de notificação de suspeita de reações adversas	57
ANEXO C – Parecer consubstanciado do CEP	59
APÊNDICE A – Artigo	64

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma das doenças mais antigas da humanidade, chamada anteriormente no Brasil de lepra e encontrada em registros de antes de Cristo. Atravessando gerações, foi responsável pelo isolamento social de milhares de indivíduos, vítimas de preconceitos, estigmas, a exemplo dos leprosários/lazaretos, vestimentas diferenciadas, da conotação de pecado e por fim, das incapacidades físicas limitantes. As primeiras referências com a descrição da doença foram encontradas na Índia e no Egito, datadas do século VII a. C. Conforme citação bíblica, no Antigo Testamento, em Levítico, capítulos 13 e 14, são encontradas as orientações sobre a doença, sinais e cuidados em relação aos doentes¹, “(...) O Senhor falou a Moisés dizendo: Este é o ritual relativo ao leproso, a ser observado no dia da sua purificação (...)”².

A hanseníase é uma doença infecciosa, de evolução crônica que acomete predominantemente a pele, os nervos periféricos e as mucosas, além de outros órgãos e estruturas. O seu agente etiológico é o *Mycobacterium leprae* identificado pelo médico norueguês Gerard Armauer Hansen em 1873³.

A infecção ativa pelo bacilo é caracterizada por uma grande variabilidade no curso clínico, variando de uma doença paucibacilar, na qual poucos bacilos estão presentes, a uma doença multibacilar, na qual uma grande carga bacilar está presente nas lesões. Como em outras doenças infecciosas, a conversão da infecção em doença depende de interações entre fatores individuais do hospedeiro, ambientais e do próprio agente⁴.

O ser humano é reconhecido como a única fonte de infecção, embora tenham sido identificados animais naturalmente infectados, como o tatu, o macaco mangabeí e o chimpanzé. A hanseníase apresenta longo período de incubação, em média de dois a sete anos, sendo transmitida, principalmente, pelas vias respiratórias superiores de pacientes multibacilares não tratados⁴.

A terapia farmacológica permitiu o alívio, se não do sofrimento moral, mas do sofrimento físico oriundo da sintomatologia da doença. Através do emprego de combinações farmacoterapêuticas foi possível obter a alta por cura e prevenir as incapacidades físicas⁵.

Na década de 1950, a dapsona foi empregada como o principal tratamento anti-hansênico e estratégico para o controle da doença. Em 1962, a clofazimina e a rifampicina começaram a ser utilizadas no tratamento da hanseníase. No entanto, a monoterapia era uma das principais causas de desenvolvimento de resistência ao medicamento. Em 1981, a Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu o uso associado dos três medicamentos, em 1986 a poliquimioterapia (PQT) foi implementada no Brasil, e em 1991 foi adotada oficialmente pelo Ministério da Saúde³.

A prevalência da hanseníase no mundo diminuiu de mais de cinco milhões de casos em meados de 1980, para menos de 200 mil em 2015, após a introdução da poliquimioterapia⁶. O diagnóstico precoce e o tratamento completo continuam sendo as principais estratégias para quebrar a cadeia de transmissão e reduzir a carga da doença e o grau de incapacidade física.

Segundo dados da OMS (2010), mais de um bilhão de pessoas estão infectadas com uma ou mais doenças negligenciadas, o que representa um sexto da população mundial. Contudo, o reduzido potencial de retorno lucrativo contribui para a falta de investimentos, desinteresse e manutenção do quadro de desigualdade⁷.

A Organização Mundial de Saúde atualiza anualmente a situação global da hanseníase, recolhendo informações dos pacientes afetados pela doença no mundo. No relatório anual de 2015, 136 países da África, América, da região do Mediterrâneo Oriental, do Sudeste Asiático, Pacífico Oriental e Europa, encaminharam suas estatísticas anuais sobre a situação da hanseníase em seus respectivos territórios, tais como prevalência, novos casos detectados, conclusão de tratamento, existência de políticas ou leis sobre a discriminação contra pessoas portadoras de tal patologia, embora 92 países não tenham enviado seus dados⁸.

O relatório de atualização global da hanseníase correspondente ao ano de 2015, da OMS, demonstrou uma prevalência mundial de 176.176 casos (0,2 por 10.000 habitantes) e 211.973 novos casos que foram detectados e notificados, representando uma taxa de detecção de novos casos de 2,9/100.000 habitantes, sendo 95% dos pacientes notificados com hanseníase em 2015, habitantes de 14 países: Bangladesh, Brasil, República Democrática do Congo, Etiópia, Índia, Indonésia, Madagascar, Myanmar, Nepal, Nigéria, Filipinas, Sri Lanka, República

Unida da Tanzânia e Moçambique. O Brasil informou 26.395 notificações, representando 13% dos novos casos globais⁸.

A OMS propõe o uso dos esquemas terapêuticos padronizados ou substitutivos para controle desta doença que, apesar de milenar, ainda é, hoje, um problema de saúde pública no âmbito nacional⁹. Várias reações adversas são atribuídas ao tratamento poliquimioterápico recomendado. É considerada como um dos motivos de abandono ao tratamento a ocorrência de reações adversas relativas à terapia. A estratégia global de controle da hanseníase, portanto, deve incluir o desenvolvimento de uma vigilância efetiva dentro dos serviços de saúde.

A hanseníase ainda não foi eliminada como um problema de saúde pública, pela não erradicação da doença e manutenção das taxas de prevalência da doença acima do estabelecido pela OMS, no âmbito nacional, sendo observada uma necessidade de controle da patologia. Portanto, a realização de mais pesquisas referentes à enfermidade e suas formas de tratamento é necessária frente o potencial incapacitante desta doença.

A vigilância pós-comercialização tem papel fundamental para a saúde pública e para o uso racional, seguro e custo-efetivo de medicamentos. Deste modo, a farmacovigilância pode detectar e evitar danos relacionados ao uso de medicamentos¹⁰. Para responder qual a prevalência de suspeita de reação adversa nos esquemas poliquimioterápicos, padronizados e alternativos, empregados no tratamento da hanseníase, e se esta prevalência é superior nos pacientes que utilizaram os esquemas farmacoterapêuticos padronizados do que nos que foram administrados tratamentos substitutivos, o presente estudo é relevante na medida em que analisa o perfil de segurança da farmacoterapia disponível, destacando as particularidades de cada esquema terapêutico.

É consenso que a poliquimioterapia é a principal estratégia na atualidade para interrupção da cadeia de transmissão e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública^{9,11}. Um dos motivos de abandono ao tratamento é o desenvolvimento de suspeitas de reações adversas, dentre estas, os efeitos colaterais relativos à poliquimioterapia. Portanto, é necessário conhecer tais efeitos com o propósito de identificação, manejo e principalmente possibilidade de prevenção das suspeitas de

reações adversas a medicamentos, permitindo o tratamento completo, a alta por cura e contribuindo para a eliminação da hanseníase.

2. OBJETIVO

2.1 GERAL

Analisar o perfil de segurança da farmacoterapia utilizada no tratamento da hanseníase.

2.2 ESPECÍFICOS

Descrever as características sociodemográficas e clínicas da população analisada.

Calcular a frequência (prevalência) das suspeitas de reações adversas para os esquemas de tratamento.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

A lepra é descrita desde os primórdios da humanidade, com relatos da doença registrados no período antes de Cristo, segundo um papiro da época de Ramsés II^{5,12}. Os focos primitivos da lepra, segundo descrições encontradas, sugerem que a origem da doença seja africana ou asiática. Na Europa Oriental, os exércitos persas e posteriormente os romanos foram responsáveis pela disseminação da doença. A expansão da lepra na Europa também foi influenciada pelos sarracenos e cruzados, e no Ocidente foi espalhada pelos espanhóis e portugueses¹².

Em 1874, o médico norueguês Gerhard Armauer Hansen publicou sobre o bacilo causador da lepra, o que mais tarde resultaria na mudança da denominação da patologia para hanseníase em homenagem ao seu descobridor^{5,12}. O bacilo identificado foi o *Mycobacterium leprae*, um parasita intracelular obrigatório que apresenta afinidade por células cutâneas e células dos nervos periféricos. Com alta infectividade e baixa patogenicidade, a bactéria é transmitida por vias aéreas superiores, através do contato direto com a pessoa doente não tratada¹³.

No Brasil, somente em 1920, com a criação do Departamento Nacional de Saúde Pública e a instituição da Inspetoria de Lepra e Doenças Venéreas, é que houve uma sensibilização em torno do problema de saúde pública: o Mal de Hansen⁵. Através de sinais e sintomas dermatoneurológicos, a hanseníase pode ser diagnosticada e tratada adequadamente, evitando assim a evolução da doença e instalação de incapacidades físicas por ela provocadas¹³.

A hanseníase é uma doença infecciosa que afeta principalmente a pele e o sistema nervoso periférico, embora possa acometer outros tecidos e órgãos como testículos, olhos, fígado, mucosas, ossos e articulações. O quadro clínico pode variar de poucas a muitas lesões disseminadas, possuindo largo espectro de apresentações clínicas, variando de acordo com a resposta imunológica de cada paciente, cujo diagnóstico baseia-se principalmente na presença de lesões de pele, perda de sensibilidade e espessamento neural. O quadro neurológico acomete os nervos periféricos, atingindo desde as terminações na derme até os troncos nervosos, sendo

cl clinicamente uma neuropatia mista, que compromete fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas. A sensibilidade é alterada em suas modalidades térmica, dolorosa e tátil^{14,15}.

Em 1953, no Congresso Internacional de Hansenologia em Madri, foi proposta a classificação dos pacientes, conforme a forma clínica, em indeterminados, tuberculóides, dimorfos e virchowianos. Em 1966, Ridley e Jopling propuseram uma nova classificação, baseada não somente nos parâmetros clínicos, mas também na histopatologia, carga bacteriana e no grau de resposta imune contra o bacilo. Em um pólo estão os pacientes que apresentam vigorosa resposta imune celular ao bacilo, o que limita a doença a poucas e bem definidas lesões, com ou sem acometimento de troncos nervosos (pólo tuberculóide). No outro extremo, encontra-se a forma virchowiana ou lepromatosa caracterizada pela ausência de imunidade celular específica, havendo uma proliferação incontrolável de bacilos, com muitas lesões e infiltração extensa de pele e nervos. Muitos pacientes apresentam as formas intermediárias da doença (borderline tuberculóide, borderline borderline, borderline lepromatosa), imunologicamente instáveis, variando do pólo com imunidade celular eficaz e baixa carga bacilar para o outro, com aumento da carga bacilar e alto título de anticorpos^{14,15}. A forma indeterminada é considerada a primeira manifestação clínica da hanseníase e pode evoluir para a cura ou outra forma clínica¹⁶.

A hanseníase tuberculóide acomete indivíduos competentes e o seu predomínio numa região é um indicador epidemiológico importante de tendência crescente da doença. Já a hanseníase virchowiana corresponde ao pólo de baixa resistência dentro do espectro da doença, sendo caracterizada pela cronicidade de sua evolução. O caráter instável da forma dimorfa ou borderline expressa alterações clínicas que vão desde lesões semelhantes às encontradas no pólo virchowiano até as presentes no pólo tuberculóide. A hanseníase nodular infantil é uma variedade do tipo tuberculóide, exclusiva da infância, acometendo crianças com menos de cinco anos e é considerada a mais benigna de todas as formas da doença¹⁷. Esta forma sugere a presença de um foco multibacilar no domicílio da criança¹⁸. A forma neural pura acomete menos de 1% dos pacientes portadores de hanseníase¹⁷.

Durante o curso da doença ou até mesmo após a cura, podem surgir fenômenos agudos denominados de reações ou estados hansenicos. A reação do tipo 1 ou reação reversa ocorre em pacientes com algum grau de imunidade celular, como

os tuberculóides e os dimorfos; já as reações tipo 2 ou eritema nodoso hansênico acometem mais indivíduos portadores da forma virchowiana ou dimorfa, mediadas por anticorpos. Estas reações são causas frequentes de incapacidades podendo ser acompanhadas de dor intensa, hipersensibilidade do nervo, edema, déficit motor e sensitivo. Podem ocorrer ainda neurites silenciosas, em que não se verificam os achados de dor ou hipersensibilidade do nervo, mas há alterações de sensibilidade e de força motora, que, muitas vezes, só podem ser detectadas por exames específicos, o que tornam de suma importância as avaliações periódicas, mesmo na ausência de qualquer queixa do paciente¹⁴.

O primeiro sucesso na farmacoterapia da hanseníase advém da classe das sulfonas, na década de 1940 com o surgimento da dapsona¹⁹. Em 1982, a Organização Mundial de Saúde recomendou para o tratamento da enfermidade, a associação de três medicamentos: rifampicina, dapsona e clofazimina, denominada de poliquimioterapia, devido ao aumento de resistência à dapsona²⁰.

No Brasil, o Ministério da Saúde desenvolveu o Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase, visando orientar os diferentes níveis de complexidade de atenção à saúde, segundo os princípios do SUS, para fortalecer as ações de vigilância epidemiológica da hanseníase e desenvolver ações de promoção da saúde com base na educação em saúde²¹. As ações do Programa foram viabilizadas pela elaboração do Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em Nível Municipal 2006-2010, que entre os resultados esperados, constava a sustentação da eliminação da hanseníase enquanto problema de saúde pública nos municípios e a inclusão da monitorização dos efeitos adversos da poliquimioterapia junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária^{21,22}. Em 2012, o Plano Integrado de Ações Estratégicas de Eliminação da Hanseníase, Filariose, Esquistossomose e Oncocercose como Problema de Saúde Pública, Tracoma como Causa de Cegueira e Controle de outras Geohelmintíases (2011-2015) foi publicado pelo MS, também com o intuito de promover ações estratégicas para eliminação da hanseníase como problema de saúde pública ou para redução drástica da carga destas doenças²³.

Em 2016, o MS aprovou as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase como Problema de Saúde Pública, com a finalidade de orientar os gestores e os profissionais dos serviços de saúde quanto à gestão, planejamento, uniformização, monitoramento e avaliação no que se refere ao acolhimento,

diagnóstico, tratamento e cura, prevenção de incapacidades e organização do serviço. As diretrizes visam ao fortalecimento das ações de vigilância e atenção da hanseníase, bem como à organização da rede de atenção integral e promoção da saúde, com base na comunicação, educação e mobilização social²⁴.

Segundo as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase como Problema de Saúde Pública, o tratamento poliquimioterápico é ambulatorial, independente da classificação operacional da hanseníase, podendo ainda ser realizado nas unidades básicas de saúde ou hospitais, utilizando os esquemas terapêuticos padronizados ou esquemas terapêuticos substitutivos. Ambos são norteados a partir da classificação operacional do caso de hanseníase. Esta é baseada nos seguintes critérios: paucibacilar (PB), com até cinco lesões de pele; e multibacilar (MB), com mais de cinco lesões de pele. A baciloscopia de pele, quando disponível, deve ser usada como exame complementar para a classificação dos casos em PB ou MB. Positivo, classifica como caso multibacilar, negativo não exclui o diagnóstico da hanseníase e também não classifica o paciente obrigatoriamente em caso paucibacilar, uma vez que o diagnóstico da hanseníase, com a classificação operacional e a forma clínica identificada de cada paciente, dependerá não somente do exame de baciloscopia¹¹.

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico e epidemiológico, sendo necessária durante a anamnese, a realização dos exames gerais, dermatoneurológicos e complementares, tais como a baciloscopia, a histopatologia e os eletrofisiológicos para identificação ou não de lesões ou áreas da pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento neural¹¹.

No esquema padrão paucibacilar, o adulto realiza seis doses supervisionadas em até nove meses, dose mensal de 600 mg de rifampicina e 100 mg de dapsona, além de receber a dose diária de 100 mg de dapsona autoadministrada. Já a criança pode receber de 150 a 450 mg de rifampicina na dose mensal, acrescida de 50 mg de dapsona, além de doses diárias ou alternadas (abaixo de 30kg) de 50 mg de dapsona autoadministrada, dependente da massa corpórea, também em seis doses¹¹.

Nos casos multibacilares, para o esquema padrão é acrescentado aos medicamentos anteriormente citados (rifampicina e dapsona), a clofazimina 300 mg na dose mensal supervisionada em adultos e 150 mg em crianças, como também a

clofazimina 50 mg dose diária autoadministrada em adultos, e 50 mg em dias alternados em crianças, por 12 doses, podendo ser realizada em até 18 meses¹¹.

Nos esquemas terapêuticos em crianças menores de 30kg é necessário o cálculo da dose de modo individualizado, sendo levada em consideração a dose mensal de rifampicina de 10 a 20 mg/kg, a dose mensal e diária de dapsona de 1 a 2 mg/kg, e a dose mensal de clofazimina de 5 mg/kg e diária de 1mg/kg. Portanto, para crianças com peso superior a 50kg é utilizado o tratamento igual ao do adulto; para aquelas com peso corporal compreendido entre 30kg e 50kg, as cartelas infantis; e para menores de 30kg, os ajustes de dose¹¹.

Algumas condições especiais devem ser observadas. A gestação e o aleitamento materno não contraindicam o tratamento com PQT, embora se for possível planejar a gravidez, esta possa ser aconselhada para o final do tratamento. Associação de hanseníase com outras doenças renais, hepáticas e hematológicas demanda acompanhamento em serviços especializados, e pacientes coinfectados com o vírus HIV devem manter o esquema proposto pela OMS. Atenção deve ser dada ao paciente também em tratamento de tuberculose, haja vista a utilização da rifampicina 600mg dose diária, sendo então necessário o acréscimo somente dos medicamentos específicos para hanseníase, observando o tempo de término da rifampicina no tratamento da tuberculose, para o acréscimo até o final da terapia da hanseníase, lembrando de que se não estiver em uso por contraindicação já no tratamento da tuberculose, deve ser trocada por esquema substitutivo ou alternativo¹¹.

Nos casos de intolerância grave ou contraindicação a um medicamento ou mais do esquema padrão de PQT/OMS, são disponibilizados nas unidades de saúde, no âmbito hospitalar, ambulatorial e/ou serviços especializados, os esquemas terapêuticos substitutivos ou alternativos¹¹.

A dapsona, por exemplo, pode promover hemotoxicidade grave, resultando em anemia hemolítica²⁵. Intolerância à dapsona, em casos paucibacilares da doença, tem como alternativa o emprego da clofazimina 300 mg dose supervisionada mensal e 50 mg dose diária autoadministrada junto à rifampicina 600mg dose mensal do esquema padrão. Em multibacilares, a ofloxacina 400 mg dose supervisionada mensal e diária autoadministrada ou minociclina 100 mg dose supervisionada mensal e diária

autoadministrada, junto aos outros medicamentos do esquema padrão multibacilar, são as opções de tratamento para obtenção de alta por cura¹¹.

Já a intolerância à clofazimina só é prevista no esquema multibacilar, no qual a ofloxacina 400 mg dose supervisionada mensal e diária autoadministrada ou minociclina 100 mg dose supervisionada mensal e diária autoadministrada são possibilidades de terapia junto aos demais medicamentos do esquema padrão¹¹.

Quando se trata de contraindicação da rifampicina, existe a possibilidade de substituição da mesma por ofloxacina 400 mg dose supervisionada mensal e diária autoadministrada ou minociclina 100 mg dose supervisionada mensal e diária autoadministrada, em casos paucibacilares e multibacilares, junto aos demais fármacos do esquema padrão. É observada que a duração do tratamento em pacientes multibacilares é de 24 doses a serem realizadas em até 36 meses, diferentemente dos outros esquemas alternativos, que seguem a duração dos esquemas padronizados¹¹.

Na intolerância à rifampicina e à dapsona conjuntamente, estes são substituídos por ofloxacina 400 mg dose supervisionada mensal e diária autoadministrada ou minociclina 100 mg dose supervisionada mensal e diária autoadministrada, em casos paucibacilares, associada com clofazimina. Já nos multibacilares nos primeiros seis meses, são utilizados os dois concomitantemente na mesma posologia acima citada, ofloxacina e minociclina, sendo os 18 meses restantes tratados com um ou outro, associada com clofazimina, desde o início, além de um prolongamento do tempo de tratamento para 24 doses, em até 36 meses¹¹.

Esquemas de tratamento empregando apenas as doses mensais supervisionadas de rifampicina 600 mg, ofloxacina 400 mg e minociclina 100 mg (ROM), seis doses em paucibacilares e 24 doses em multibacilares são reservados para pacientes com intolerância à dapsona e clofazimina¹¹.

Em crianças menores de oito anos, tanto MB quanto PB, nos casos de contraindicação da rifampicina, a ofloxacina na dose de 10mg/kg/dia é o medicamento de escolha, frente à minociclina, por implicar em menos riscos a esta faixa etária. Em gestantes com intolerância a dapsona, o esquema substitutivo recomendado é a associação de rifampicina com clofazimina, visto que a ofloxacina e a minociclina são contraindicadas¹¹.

Reações adversas levam à substituição no esquema farmacoterapêutico. Em um Centro de Saúde em Uberlândia foram identificados que,

vários efeitos colaterais são atribuídos à dapsona, entre os quais, gastrite, cefaleia, fotodermatite, metahemoglobinemia, anemia hemolítica, agranulocitose, hepatite, síndrome sulfona, neuropatia periférica e síndrome nefrótica³.

Neste levantamento realizado pela Universidade Federal de Uberlândia, no período de 1995 a 2000, para avaliação dos efeitos adversos à poliquimioterapia em pacientes com hanseníase, foram identificados 113 reações adversas, das quais 80 (70,7%) relacionaram-se à dapsona, 7 (6,2%) à rifampicina e 26 (20,5%) à clofazimina, todos constituintes do esquema padrão³.

Os mais importantes efeitos colaterais da clofazimina são a hiperpigmentação cutânea, ictiose e a síndrome do intestino delgado. Os efeitos da rifampicina incluem hepatotoxicidade, trombocitopenia, psicose e síndrome pseudo-gripal³.

Ao final do tratamento, os pacientes devem ser submetidos ao exame dermatológico, baciloscópico, à avaliação neurológica e de grau de incapacidade física com o intuito de receber a alta por cura. Pacientes que não completarem o tratamento no tempo previsto precisam reiniciar a terapia. Pacientes sem melhora clínica devem passar por unidade de referência para analisar necessidade de doses adicionais ou outra conduta¹¹.

A necessidade de novos agentes farmacológicos para o tratamento da hanseníase tem sido sentida. A resistência aos medicamentos já pode ser analisada através de técnicas que envolvem a sequência de DNA e vários agentes como fluoroquinolonas, macrolídeos e tetraciclina já foram experimentadas nas mais diversas combinações e duração. A minociclina e a ofloxacina são eficazes bactericidas, sendo a última preferida em relação às demais da classe das fluoroquinolonas, pois em dose menor apresenta o efeito desejável²⁶.

A taxa de prevalência em 2015, no Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, é de 1,01, e na Bahia, 1,12 a cada 10.000 habitantes, variando de 0,1 no Rio Grande do Sul ao valor mais alto de 7,75/10.000 habitantes no Mato Grosso²⁷. A hanseníase ainda causa uma considerável morbidade a longo prazo, tanto no mundo em desenvolvimento quanto desenvolvido²⁶. Estudos futuros com quimioterapia de curta duração e maior atividade bactericida oferecem esperança para um tratamento

mais confiável²⁸, diminuindo recidivas, garantindo melhor adesão ao tratamento e obtenção de alta por cura.

A Política Nacional de Assistência Farmacêutica é parte integrante da Política Nacional de Saúde, envolvendo um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde. As ações de Assistência Farmacêutica envolvem aquelas referentes à Atenção Farmacêutica, considerada como um modelo de prática, compreendendo atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades, de forma integrada à equipe de saúde. A interação do profissional farmacêutico com o paciente deve envolver as concepções dos sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde²⁹.

O tratamento farmacológico implica em riscos³⁰. Tanto a atenção farmacêutica como a farmacovigilância têm como finalidade o uso seguro e racional dos medicamentos, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos usuários. O profissional farmacêutico tem papel relevante na promoção da saúde, na prevenção e identificação de problemas relacionados a medicamentos, a partir da avaliação da farmacoterapia, especialmente na identificação das reações adversas³¹.

Adotar a atenção farmacêutica como filosofia de prática, centrada no paciente, reflete o claro compromisso social em reduzir ou prevenir a morbimortalidade relacionada com o uso dos medicamentos. A resolução e a prevenção de problemas demandam a realização de um desenho, execução e seguimento de um plano terapêutico criado para cumprir um objetivo terapêutico³⁰. Há uma interface entre a prática da atenção farmacêutica e a farmacovigilância, pois a prática contribuirá certamente como um elo de alimentação e retroalimentação de um sistema de vigilância de medicamentos, diminuindo os riscos à saúde, decorrentes da sua utilização³¹.

4. METODOLOGIA

Estudo epidemiológico observacional, analítico, transversal e retrospectivo, que foi realizado utilizando toda a população de pacientes em tratamento para hanseníase com esquemas padrão ou alternativo, no período de 19 de janeiro de 2009 a 10 de maio de 2015. O estudo transversal é uma pesquisa em que a relação exposição – doença é examinada, em uma dada população, em um particular momento. Este tipo de estudo fornece um retrato de como as variáveis estão relacionadas naquele período. É um bom método para detectar frequências da doença, de fatores de risco, assim como identificar os grupos, na população, que estão mais ou menos afetados. Uma investigação transversal gera informações sobre a prevalência da exposição, da doença e de outras características da população. Os resultados informam, portanto, sobre a situação existente em um particular momento, o que é muito útil em planejamento de saúde³².

A pesquisa foi realizada no Serviço de Dermatologia de um Hospital Universitário, que é um ambulatório de referência para tratamento de hanseníase, na cidade de Salvador/Ba. O Serviço de Dermatologia funciona de segunda a sexta durante o dia. Durante a manhã funcionam os ambulatórios gerais e à tarde os específicos, subdivididos em hanseníase, psoríase, acne, tumores cutâneos e bolhosos. Os pacientes são encaminhados pela Central de Regulação de Consultas e Exames, responsável pela regulação do acesso dos pacientes às consultas especializadas, aos Serviços de Apoio à Diagnose e Terapia, bem como aos demais procedimentos ambulatoriais especializados. O ambulatório é um centro de referência para os casos mais complexos da hanseníase. Como instituição de ensino, produz pesquisas voltadas para o tratamento de pacientes e conta com uma equipe multiprofissional de saúde.

A equipe é composta de médicos preceptores, médicos residentes, enfermeira, fisioterapeuta, odontólogo e farmacêutica. O profissional farmacêutico está inserido nesta unidade desde 2009, sendo, portanto, o período de escolha para realização da investigação de 2009 a 2015. Todo paciente inicialmente diagnosticado pela equipe médica é encaminhado para atendimento junto aos outros profissionais de saúde. Ao cuidado farmacêutico reserva-se a realização da dose supervisionada, dispensação

das doses autoadministradas pelo paciente, dispensação dos tratamentos de surto reacional, acompanhamento do paciente até a obtenção de alta por cura e gerenciamento do estoque de medicamentos do programa.

No estudo foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de hanseníase paucibacilar ou multibacilar, independente do gênero e da idade, e que estiveram em tratamento poliquimioterápico padrão ou alternativo (substitutivo) durante o período do estudo. Como critérios de exclusão, os pacientes que apresentaram problema de adesão e/ou abandono do tratamento, transferência para outras unidades de tratamento, óbito, que iniciaram a terapia num período anterior ao do estudo e prontuários incompletos.

Como fonte para a coleta de dados foram utilizados os prontuários dos pacientes incluídos no estudo, assim como as fichas de seguimento farmacoterapêutico (Anexo A), usadas para registro das informações dos pacientes, tais como, a história clínica, ocorrência de suspeita de reação adversa a medicamento e sua evolução. A partir destas informações, foram coletados os dados dos pacientes que estiveram incluídos no estudo e todas as informações sobre a suspeita de reação adversa, sendo por fim identificadas e realizadas as notificações, na ficha específica (Anexo B), de todas as suspeitas de RAMs encontradas. Todos os prontuários foram solicitados ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística, após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética do Hospital (Anexo C), sob parecer nº 1.373.684, com dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e contou com o auxílio de duas estudantes concluintes da graduação em Farmácia, devidamente treinadas para a coleta dos dados.

As variáveis coletadas foram: a identificação correta do paciente, com número de prontuário e nome; data de início de tratamento; procedência (capital, interior ou não informado); data de nascimento; idade em anos e categorizada por faixa etária (0 a 12 anos incompletos: criança, 12 a 18 anos incompletos: adolescente, 18 a 59 anos: adulto, 60 ou mais: idoso); gênero (masculino, feminino); cor da pele (branca, negra, mulata, amarela, parda ou não informada); estado civil (solteiro, casado, divorciado, viúvo ou não informado); escolaridade (analfabeto, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, ensino técnico incompleto, ensino técnico completo, ensino superior incompleto, ensino superior completo, pós-graduação incompleta, pós-graduação completa ou

não informado); baciloscopia (negativa, positiva ou não informada); classificação da hanseníase (paucibacilar ou multibacilar); forma clínica (indeterminada, tuberculóide, borderline borderline, borderline tuberculóide, borderline virchowiana, virchowiana ou neural); estados reacionais (surto tipo 1 - reação reversa, surto tipo 2 - eritema nodoso hansênico, neurite, associações de mais um tipo de surto ou sem surto); esquema terapêutico inicialmente empregado (PQT-PB, PQT-MB, PQT-PB infantil, PQT-MB infantil, alternativo com ofloxacino, alternativo com minociclina ou alternativo com clofazimina); se houve suspeita de reação adversa e qual suspeita identificada e notificada; e as queixas apresentadas pelos pacientes referentes à suspeita de reação adversa à poliquimioterapia; qual o medicamento suspeito; se apresentou substituição no esquema e qual medicamento novo empregado; e por fim a coleta dos resultados de exames de hemoglobina e da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase, antes e após o início do tratamento para hanseníase, com base nos valores de referência empregados pelos laboratórios.

A análise dos dados foi realizada a partir da construção do banco em planilhas auxiliares da Microsoft Office Excel® e utilização do programa estatístico SPSS 20.0. Para análise, foram calculadas as frequências absoluta e relativa dos dados, além da razão de prevalência como medida de associação, a fim de estimar a associação entre o fator de exposição e o desfecho. Vale ressaltar que, por ter sido utilizada a população e não amostra da mesma, não cabe a aplicação de testes estatísticos inferenciais, mas sim a estatística descritiva básica.

Para contemplar os critérios éticos, os pesquisadores assinaram um termo de compromisso assegurando que os participantes da pesquisa incluídos no estudo têm sua confidencialidade resguardada e que em nenhum momento a identidade dos mesmos seja revelada, conforme disposto na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e demais normas legislativas vigentes.

5. RESULTADOS

A população eleita para a realização do estudo constava inicialmente de 348 indivíduos, porém foram excluídos: 14 pacientes que solicitaram transferência da unidade de tratamento para uma unidade mais próxima da sua residência ou município, 05 pacientes que abandonaram o tratamento para hanseníase, 01 paciente que foi a óbito antes da conclusão do tratamento, 25 pacientes que embora tenham sido tratados no ano de 2009, iniciaram a terapia num período anterior (ano 2008) ao da pesquisa, 07 pacientes com prontuários incompletos e 05 sem a localização dos respectivos prontuários, no período da coleta. Além disso, 01 paciente foi contabilizado duas vezes, por ter realizado o tratamento em dois períodos distintos e com medicamentos diferentes. Portanto, foram incluídos 292 pacientes para compor a população em estudo.

As características sociodemográficas da população em tratamento para hanseníase, com poliquimioterapia padrão ou substitutiva, no período de 2009 a 2015, estão descritas nas formas de frequências absoluta e relativa na Tabela 1. Neste estudo foram identificados 201 (68,8%) pacientes procedentes da capital soteropolitana. Uma faixa etária com predominância de indivíduos adultos (70,5%) e uma população representada por 52,7% de pacientes do gênero feminino. A classificação da cor da pele como parda foi identificada nos registros em 47,6% da população estudada, além de 12,3% de pacientes sem informação nos prontuários sobre tal classificação; o estado civil casado e o nível de escolaridade ensino fundamental incompleto, foram o de maior frequência observada, embora 58,2% dos prontuários não tenham descrito a informação sobre a escolaridade dos mesmos.

TABELA 1 - FREQUÊNCIAS DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO EM TRATAMENTO PARA HANSENÍASE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR/BA, 2009 A 2015.

VARIÁVEL	CATEGORIA	FREQUÊNCIA ABSOLUTA (N=292)	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)
PROCEDÊNCIA	CAPITAL	201	68,8
	INTERIOR	82	28,1

	NÃO INFORMADO	9	3,1
FAIXA ETÁRIA	CRIANÇAS	16	5,5
	ADOLESCENTES	6	2,1
	ADULTOS	206	70,5
	IDOSOS	64	21,9
GÊNERO	MASCULINO	138	47,3
	FEMININO	154	52,7
COR DA PELE	BRANCA	42	14,4
	NEGRA	70	24
	MULATA	4	1,4
	AMARELA	1	0,3
	PARDA	139	47,6
	NÃO INFORMADO	36	12,3
ESTADO CIVIL	SOLTEIRO	66	22,6
	CASADO	117	40,1
	DIVORCIADO	18	6,2
	VIÚVO	13	4,4
	NÃO INFORMADO	78	26,7
ESCOLARIDADE	ANALFABETO	7	2,4
	FUNDAMENTAL INCOMPLETO	45	15,4
	FUNDAMENTAL COMPLETO	11	3,8
	MÉDIO INCOMPLETO	9	3,1
	MÉDIO COMPLETO	27	9,2
	TÉCNICO INCOMPLETO	0	0
	TÉCNICO COMPLETO	3	1
	SUPERIOR INCOMPLETO	9	3,1
	SUPERIOR COMPLETO	9	3,1
	PÓS-GRADUAÇÃO INCOMPLETA	0	0
	PÓS-GRADUAÇÃO COMPLETA	2	0,7
NÃO INFORMADO	170	58,2	

FONTE: DADOS OBTIDOS DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

No que tange aos aspectos clínicos da patologia, 64,4% da população obtiveram resultado negativo no exame de baciloscopia, embora 8,9% dos prontuários não tenham descrito o resultado. Conforme a classificação operacional da hanseníase, a maioria dos pacientes foi classificada como paucibacilar (60,3%); a forma clínica predominante foi a tuberculóide, representada por 89 indivíduos. Durante a poliquimioterapia, 59,9% da população não apresentou surto reacional, embora o

surto tipo 1 (reação reversa) tenha sido o mais frequente, dentre os estados reacionais identificados. A Tabela 2 descreve os aspectos clínicos encontrados, nas formas de frequências absoluta e relativa.

TABELA 2 - FREQUÊNCIAS DOS ASPECTOS CLÍNICOS DA POPULAÇÃO EM TRATAMENTO PARA HANSENÍASE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR/BA, 2009 A 2015.

VARIÁVEL	CATEGORIA	FREQUÊNCIA ABSOLUTA (N=292)	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)
BACILOSCOPIA	NEGATIVA	188	64,4
	POSITIVA	78	26,7
	NÃO INFORMADO	26	8,9
CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL	PAUCIBACILAR	176	60,3
	MULTIBACILAR	116	39,7
FORMA CLÍNICA	INDETERMINADA	50	17,1
	TUBERCULÓIDE	89	30,5
	BORDERLINE BORDERLINE	31	10,6
	BORDERLINE TUBERCULÓIDE	45	15,4
	BORDERLINE VIRCHOWIANA	23	7,9
	VIRCHOWIANA	44	15,1
	NEURAL	9	3,1
	NODULAR DA INFÂNCIA	1	0,3
ESTADO REACIONAL DURANTE A PQT	SURTO1 RR*	47	16,1
	SURTO2 ENH**	26	8,9
	NEURITE	20	6,8
	SEM SURTO	175	59,9
	SURTO2+NEURITE	6	2,1
	SURTO1+NEURITE	12	4,1
	SURTO1+SURTO2	2	0,7
	SURTO1+SURTO2+NEURITE	2	0,7
	MISSING	2	0,7

FONTE: DADOS OBTIDOS DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

NOTAS: *REAÇÃO REVERSA; **ERITEMA NODOSO HANSÊNICO.

Todos os 292 pacientes utilizaram a poliquimioterapia padrão ou substitutiva para o tratamento da hanseníase, sendo a PQT PB adulto a de maior frequência de uso, seguida da PQT MB adulto. Assim como no público adulto, nas crianças o emprego do esquema padrão paucibacilar infantil foi o de maior frequência. Em 1,4%

dos pacientes foi prescrito e administrado o esquema alternativo com ofloxacina desde o início da terapia (Tabela 3).

TABELA 3 - FREQUÊNCIAS DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS EMPREGADOS NA POPULAÇÃO EM TRATAMENTO PARA HANSENÍASE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR/BA, 2009 A 2015.

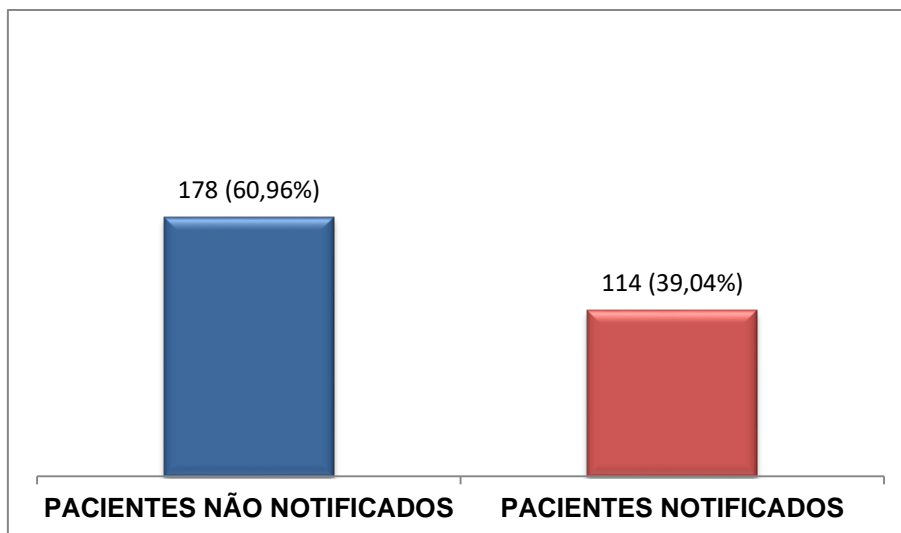
VARIÁVEL	FREQUÊNCIA ABSOLUTA (N=292)	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)
PQT PB*	159	54,5
PQT MB**	113	38,7
PQT PB INFANTIL	13	4,4
PQT MB INFANTIL	3	1
ALTERNATIVO COM OFLOXACINO	4	1,4

FONTE: DADOS OBTIDOS DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

NOTAS: *POLIQUIMIOTERAPIA PAUCIBACILAR; **POLIQUIMIOTERAPIA MULTIBACILAR.

Entre os 292 pacientes estudados, 114 foram identificados e notificados com pelo menos uma suspeita de reação adversa a um dos medicamentos empregados no tratamento da hanseníase (Figura 1), sendo então realizadas as notificações de todas as suspeitas observadas durante o estudo. Foram encontrados 87 pacientes com uma única suspeita de reação adversa e 27 pessoas com mais de uma suspeita, totalizando 150 notificações.

FIGURA 1 - FREQUÊNCIA DE PACIENTES NOTIFICADOS POR SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO, EM POPULAÇÃO DE PACIENTES EM TRATAMENTO PARA HANSENÍASE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR/BA, 2009 A 2015.



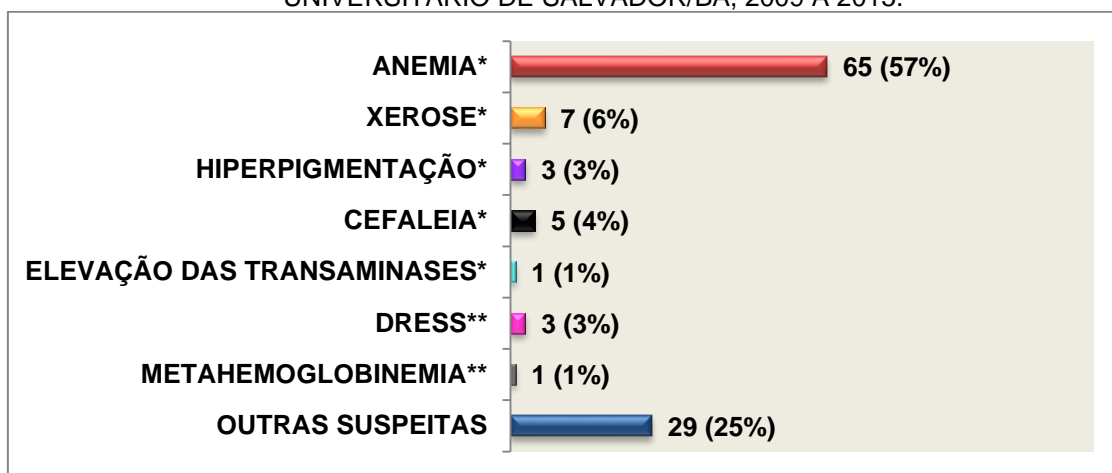
FONTE: DADOS ELABORADOS A PARTIR DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

No decorrer do estudo, 65 pacientes foram identificados e notificados somente por suspeita de anemia, representando a maior frequência de suspeita de reação adversa encontrada, tanto na população como um todo (22,26%), quanto dentro do universo de pacientes notificados (57%) (Figura 02). A Figura 2, descreve as frequências das suspeitas de reação adversa a medicamento mais prevalentes e também de maior gravidade, tais como a suspeita de apresentar somente xerose cutânea, cefaleia, hiperpigmentação ou elevação das transaminases, dentre o total de pacientes notificados no período. Vale ressaltar que suspeitas de reações adversas graves, tais como a síndrome DRESS e metahemoglobinemia, foram encontradas em pelo menos 3% e 1% dos indivíduos notificados, respectivamente, uma vez que também apresentaram outras suspeitas associadas.

Dentre as outras suspeitas de reação adversa identificadas, foram notificadas, inclusive mais de uma suspeita por paciente, sendo observados pelo menos 03 casos de suspeita de eritrodermia, taquicardia (n=02), tontura (n=1), ressecamento ocular (n=01), redução da hemoglobina (n=02), fadiga (n=02), náusea (n=03), êmese (n=03),

leucopenia (n=01) e diarreia (n=01), dentre outras combinações destas suspeitas acima citadas.

FIGURA 2 - FREQUÊNCIAS DE PACIENTES EM TRATAMENTO PARA HANSENÍASE, NOTIFICADOS POR SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR/BA, 2009 A 2015.



FONTE: DADOS ELABORADOS A PARTIR DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

NOTAS: * NOTIFICADOS SOMENTE POR UMA SUSPEITA DE RAM; ** NOTIFICADOS POR MAIS DE UMA SUSPEITA DE RAM ASSOCIADA.

Do total de 114 pacientes que tiveram alguma suspeita de reação adversa ao tratamento empregado para hanseníase, em 75,4% (n=86) dos indivíduos somente a dapsona foi o medicamento suspeito. A clofazimina, exclusivamente, esteve envolvida em 10,5% (n=12) dos casos, a ofloxacina em 1,7% (n=02, uma suspeita de eritrodermia e outra de diarreia), a rifampicina em 1% (n=01 estando presente em um caso de suspeita de cefaleia associada à fadiga) e a clofazimina conjuntamente com a dapsona estiveram presentes em 11,4% (n=13) dos casos suspeitos.

Com intuito de responder se existiu associação entre quem utilizou o medicamento suspeito e a notificação realizada por suspeita de reação adversa ao medicamento investigado, foi calculada a razão de prevalência. Esta, por sua vez, é definida através do quociente entre a prevalência dos casos expostos e a prevalência nos casos não expostos. Portanto, para os indivíduos que apresentaram alguma queixa ao utilizar a dapsona para tratamento da hanseníase e foram notificados por

suspeita de eritrodermia, conforme a Tabela 4, a razão de prevalência encontrada foi igual a 4,8, demonstrando que os pacientes que se queixaram da dapsona tiveram uma prevalência 4,8 vezes maior de serem notificados por suspeita de eritrodermia, do que os que não apresentaram alguma queixa ao uso da dapsona em seu esquema de tratamento.

TABELA 4 –
 RELAÇÃO ENTRE QUEM APRESENTOU QUEIXA À DAPSONA PARA TRATAMENTO DA HANSENÍASE E NOTIFICAÇÕES POR SUSPEITA DE ERITRODERMIA.

QUEIXA À DAPSONA	SUSPEITA DE ERITRODERMIA		TOTAL
	NÃO	SIM	
NÃO	205	1	206
SIM	84	2	86
TOTAL	289	3	292

FONTE: DADOS ELABORADOS A PARTIR DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

$$RP = \frac{\frac{2}{86}}{\frac{1}{206}} = 4,80$$

Para medir a “força” de associação entre quem usou e se queixou da dapsona e a realização de notificações por suspeita de cefaleia, a razão de prevalência foi novamente calculada, resultando num valor de 9,6 vezes maior para aqueles pacientes sintomáticos em relação ao uso de dapsona, em apresentarem notificações por suspeita de cefaleia, em relação aos que não reclamaram sobre o uso da mesma (Tabela 5). Por fim, na Tabela 6, está informada a relação entre a queixa à administração de clofazimina e notificações por xerose cutânea, nos casos expostos e não expostos, cuja RP foi 23,3 vezes maior para os que se queixaram do problema.

TABELA 5 - RELAÇÃO ENTRE QUEM APRESENTOU QUEIXA À DAPSONA PARA TRATAMENTO DA HANSENÍASE E NOTIFICAÇÕES POR SUSPEITA DE CEFALÉIA.

QUEIXA À DAPSONA	SUSPEITA DE CEFALÉIA		TOTAL
	NÃO	SIM	
NÃO	204	2	206
SIM	78	8	86
TOTAL	282	10	292

FONTE: DADOS ELABORADOS A PARTIR DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

$$RP = \frac{\frac{8}{86}}{\frac{2}{206}} = 9,60$$

TABELA 6 - RELAÇÃO ENTRE QUEM APRESENTOU QUEIXA À CLOFAZIMINA PARA TRATAMENTO DA HANSENÍASE E NOTIFICAÇÕES POR SUSPEITA DE XEROSE CUTÂNEA.

QUEIXA À CLOFAZIMINA	SUSPEITA DE XEROSE CUTÂNEA		TOTAL
	NÃO	SIM	
NÃO	271	9	280
SIM	3	9	12
TOTAL	274	18	292

FONTE: DADOS ELABORADOS A PARTIR DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

$$RP = \frac{\frac{9}{12}}{\frac{9}{280}} = 23,3$$

Dos 292 pacientes que iniciaram o tratamento para hanseníase, foi observado que 36 indivíduos precisaram mudar de esquema em função de apresentar alguma suspeita de reação adversa a medicamento, sem possibilidade de manutenção do esquema poliquimioterápico inicialmente proposto (Tabela 7). Conseqüentemente, das 114 pessoas que tiveram pelo menos uma notificação de suspeita de reação adversa a medicamento, 31,6% destes pacientes necessitaram de substituição no

esquema, sendo eleita a ofloxacina como a principal alternativa terapêutica para aqueles que não toleraram o esquema padrão.

TABELA 7 - FREQUÊNCIAS DAS SUBSTITUIÇÕES E DOS NOVOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS EMPREGADOS NA POPULAÇÃO EM TRATAMENTO PARA HANSENÍASE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR/BA, 2009 A 2015.

VARIÁVEL	CATEGORIA	FREQUÊNCIA ABSOLUTA (N=292)	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)
SUBSTITUIÇÃO NO ESQUEMA	NÃO	256	87,7
	SIM	36	12,3
NOVO ESQUEMA TERAPÊUTICO¹	ALTERNATIVO COM OFLOXACINO	24	8,2
	ALTERNATIVO COM MINOCICLINA	6	2,1
	ALTERNATIVO COM CLOFAZIMINA	6	2,1

FONTE: DADOS OBTIDOS DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

NOTAS: 1- NÃO SE APLICA, NÃO HOUVE MUDANÇA. N=256 (87,6%).

Os resultados dos valores dos níveis de hemoglobina e da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase foram coletados e classificados de acordo com os valores de referência utilizados nos laboratórios de realização dos mesmos (Tabela 8). De todos os pacientes que iniciaram tratamento para hanseníase, 126 pacientes apresentaram resultado do hemograma, após início dos esquemas terapêuticos, com alteração no nível de hemoglobina, estando este valor abaixo dos valores mínimos de normalidade esperado.

TABELA 8 - FREQUÊNCIAS DOS VALORES DE HEMOGLOBINA E GLICOSE 6-FOSFATO DESIDROGENASE (G6PD) EM POPULAÇÃO DE PACIENTES EM TRATAMENTO PARA HANSENÍASE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR/BA, 2009 A 2015.

VARIÁVEL	CATEGORIA	FREQUÊNCIA ABSOLUTA (N=292)	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)
HEMOGLOBINA	NORMAL	122	41,8
	ALTERADA	126	43,1
	NÃO INFORMADA	44	15,1
G6PD	NORMAL	50	17,1
	DEFICIENTE	3	1
	NÃO INFORMADA	237	81,2
	MISSING	2	0,7

FONTE: DADOS ELABORADOS A PARTIR DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

No que concerne à obtenção dos resultados da glicose 6-fosfato desidrogenase, somente 1% dos indivíduos apresentaram resultado deficiente para a mesma, contra 17,1% de pacientes com resultados dentro dos valores de referência. Contudo, 81,2% dos prontuários não apresentavam descritos os resultados da dosagem de glicose 6-fosfato desidrogenase e 15,1% não informavam também sobre os níveis de hemoglobina. Houve perda de 02 resultados da dosagem de glicose 6-fosfato desidrogenase, visto que foram excluídos do presente estudo pela não documentação do valor de referência utilizado para interpretação do teste, já que os resultados ficaram compreendidos no intervalo entre 2,2 e 4,5 U/gHb, e alguns exames apresentaram como valor de referência resultado normal quando maior ou igual a 2,2 U/gHb e outros exames somente quando maior ou igual a 4,5 U/gHb, dentre outros, representando 0,7% de perda.

Vale ressaltar que dos 03 pacientes que apresentaram deficiência da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase, somente 01 paciente foi notificado com suspeita de anemia, sendo que os outros apresentaram valores normais de hemograma no período do tratamento. Já entre os 50 indivíduos com resultado normal para o exame de deficiência de tal enzima, 26 pessoas foram notificadas com suspeita de anemia durante o estudo.

6. DISCUSSÃO

O preconceito e o estigma de determinadas doenças podem favorecer o isolamento social e reduzir as chances de recuperação e reinserção ao meio social³³. Por receio de discriminação, alguns pacientes optam por receber tratamento em município diferente de onde residem. No estudo foi observado que aproximadamente 70% dos indivíduos diagnosticados com hanseníase no período, eram procedentes da capital, enquanto o restante morava em outros municípios da Bahia. A hanseníase pode ser considerada como uma endemia urbana, associada à alta densidade populacional^{14,34}. O número reduzido de pacientes dos municípios do interior do estado pode refletir a dificuldade de acesso e deslocamento para uma unidade de referência na capital.

As pessoas afetadas com hanseníase ainda são vítimas de estigma e discriminação, isto acarreta em atraso importante no diagnóstico e início do tratamento, facilitando a transmissão da infecção nas famílias e comunidades e, sobretudo, prejudicando a prevenção e o manejo das incapacidades geradas pela patologia⁹. Além do que, o bacilo causador da doença se multiplica lentamente, com um período de incubação de cerca de cinco anos, podendo levar 20 anos para o aparecimento dos sintomas^{34,35}. Portanto, a faixa etária predominante de adultos encontrada no presente estudo, está de acordo com os achados na literatura^{17,36,37,38,39,40,41,42}, já que é esperada uma maior frequência de adultos com o diagnóstico da doença, o que pode resultar em impacto negativo na economia, uma vez que o predomínio da doença na faixa etária de adultos pode gerar afastamento ou redução das atividades laborais da população economicamente ativa^{41,42}.

A estratégia global de combate à hanseníase de 2016 a 2020, da Organização Mundial da Saúde, prevê a incorporação de intervenções contra a discriminação e a promoção da inclusão, com o propósito de oferecer cobertura universal de saúde, com ênfase em crianças, mulheres e populações vulneráveis⁹. Segundo a OMS (2016), a baixa proporção de novos casos no gênero feminino, pode refletir negativamente a diferença de acesso ao diagnóstico e tratamento, nos países acometidos pela doença, sendo um desafio na atualidade. São necessárias coleta e análise mais cuidadosa e sistemática das informações, desagregadas por gênero, para avaliação adequada dos casos, com o intuito de intensificar os esforços para reduzir ainda mais a carga da doença^{9,43}.

A condição do gênero feminino fica em posição de desvantagem, duplamente, uma vez que primeiro ela sofre discriminação por ser mulher e segundo, por estar acometida pela hanseníase^{43,44}. As mulheres na Etiópia e Bangladesh, por exemplo, experimentam atrasos maiores para o diagnóstico e, portanto, frequentemente já apresentam algum grau de lesão em nervos e incapacidade no momento da notificação⁴⁵. No relatório de atualização global da hanseníase correspondente ao ano de 2015, a proporção de casos novos em pacientes do gênero feminino variou entre 25% a 49,2%, dependendo da região analisada⁸. Já o percentual do gênero feminino com hanseníase em 2015, no Brasil, foi de 44,2%, e na Bahia, 49,7%²⁷.

Embora a maioria dos estudos apresente uma predominância do gênero masculino nos casos detectados e analisados, como por exemplo, 60,9% de homens com diagnóstico de hanseníase em município do Maranhão; 68% em ilha do sudoeste do Oceano Índico; 56% em região da Bengala Ocidental; 64,06% em estudo realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná; e em município pertencente ao Rio de Janeiro, como também em populações indígenas do Amazonas^{17,36,37,38,40,41,43,46,47,48}, resultado semelhante à pesquisa em questão, em que houve uma pequena superioridade do número de pacientes com hanseníase do gênero feminino em relação ao masculino, pode ser observado em outros estudos, tais como, em pesquisa realizada em Salvador/BA (51,5% mulheres), em Juazeiro/BA (51,9%), Fortaleza/CE (50,05%), extremo sul de Santa Catarina (57,4%) e outra em Aracaju/SE^{14,34,39,42,49,50}.

Superioridade esta, que pode ser explicada por diferenças culturais de gênero, quando então se observa que o público feminino tem tradicionalmente uma tendência em procurar os serviços de saúde, não somente pela preocupação com o corpo e a aparência física, mas também pela oportunidade de acesso à assistência, a partir da oferta de programas voltados para atenção à saúde da mulher^{34,42,44,50,51,52}. Somada a expansão da participação feminina no mercado de trabalho e em outras atividades, fora do ambiente domiciliar, que contribui para uma maior exposição e detecção da hanseníase na atualidade.^{44,52}.

A cor da pele “parda” e o estado civil casado foram predominantes na população estudada, similar aos achados de outros estudos^{37,41}, apesar de 12,3% e 26,7% dos prontuários não terem descritos tais informações, respectivamente. Muitos estudos categorizam os indivíduos em raça, termo este, detentor de uma variedade

de definições. Raça geralmente é utilizada para descrever um grupo de pessoas que compartilham certas características morfológicas. Enquanto a raça engloba características fenotípicas, como a cor da pele, a etnia também compreende fatores culturais, como a nacionalidade, religião, língua e as tradições de um determinado grupo. Portanto, a cor da pele, amplamente utilizada como característica racial, constitui apenas uma das características que compõem uma raça⁵³.

A população mundial cresceu e a mistura de etnias levou ao aumento do número de genótipos mistos resultantes de casamentos interétnicos e inter-raciais. Surgiram então, classificações para a cor da pele, sendo a do dermatologista Thomas B. Fitzpatrick uma das mais utilizadas e reconhecidas. Esta classifica a cor natural da pele conforme os fatores genéticos que determinam e atuam em todas as etapas da melanogênese, fornecendo as características específicas aos melanossomos pelos genes de pigmentação, e dependente da exposição ao sol, dos hormônios e do processo de envelhecimento. O estudo em questão identificou que a maioria dos prontuários não informava a cor da pele de acordo com a escala de fototipos de Fitzpatrick (I – Branca – Sempre queima – Nunca bronzeia – Muito sensível ao Sol; II – Branca – Sempre queima – Bronzeia muito pouco – Sensível ao Sol; III – Morena clara – Queima (moderadamente) – Bronzeia (moderadamente) – Sensibilidade normal ao Sol; IV – Morena moderada – Queima (pouco) – Sempre bronzeia – Sensibilidade normal ao Sol; V – Morena escura – Queima (raramente) – Sempre bronzeia – Pouco sensível ao Sol; VI – Negra – Nunca queima – Totalmente pigmentada – Insensível ao Sol)^{54,55}.

Prosseguindo com a descrição do perfil da população estudada, foi verificado que o nível de escolaridade de maior frequência encontrado foi o de ensino fundamental incompleto, similar a outros estudos, como em pesquisa desenvolvida em Centro de Referência em São Paulo (59%)⁴¹. Embora 58,2% dos prontuários não descrevessem tal informação, o que levanta hipóteses, tais como a não importância pelo profissional de saúde em documentar tal dado ou a recusa do paciente em informá-lo, o resultado esteve alinhado com o estudo aplicado em região da Bengala Ocidental, que observou predomínio de indivíduos apenas com ensino primário (45%)³⁷. Na microrregião de Diamantina, Minas Gerais, foi realizada análise para compreensão da influência da escolaridade na ocorrência de diagnóstico de hanseníase com incapacidades físicas, resultando em maior percentual dos pacientes

(62%) com ensino fundamental incompleto e destes, 88,7% apresentaram algum grau de incapacidade física⁵⁶.

O baixo nível de escolaridade está diretamente relacionado à baixa renda familiar, resultando em condições precárias de moradia, higiene, nutrição e acesso à saúde, que por sua vez promovem as condições ambientais apropriadas para a infecção pelo bacilo de Hansen ou a disseminação da doença⁵⁷. É evidente que a baixa escolaridade também contribui para o atraso no diagnóstico e no tratamento precoce, uma vez que o indivíduo tem dificuldades de acesso aos serviços de saúde, às informações pertinentes à prevenção e ao autocuidado³⁴. A identificação inicial pelo paciente de qualquer suspeita de enfermidade fica prejudicada, já que a procura por ajuda, provavelmente, acontecerá após presença de sintomas, por vezes automedicação e principalmente após sequelas incapacitantes.

A falta da informação do grau de escolaridade nos prontuários em 58,2% da população analisada reflete uma preocupação no campo do tratamento, no entendimento correto da terapia, na compreensão da enfermidade e das consequências se não tratada. A adesão ao tratamento está diretamente relacionada à aceitação e compreensão da doença, ao entendimento das alternativas terapêuticas e a comunicação estabelecida entre o profissional de saúde e o paciente. Caso não seja detectada alguma dificuldade de compreensão, pode resultar em falhas ou abandono do tratamento. É responsabilidade da equipe de saúde o fornecimento das informações necessárias sobre a doença, com linguagem adequada, permitindo que o paciente tenha discernimento da sua responsabilidade neste contexto, buscando a cura, a prevenção das incapacidades e a redução da cadeia de transmissão no caso dos pacientes multibacilares.

O aumento no número de casos multibacilares indica a presença de casos avançados da doença. Em 2015, esta proporção foi de 60,2% no mundo⁸. O percentual de casos novos no Brasil, conforme a classificação operacional da hanseníase em 2015 foi de 68% de casos novos multibacilares e 31% de paucibacilares²⁷. A literatura apresenta predomínio da classificação multibacilar⁴¹: 72% de casos multibacilares em estudo descritivo, desenvolvido no Sudoeste do Oceano Índico, 62% em Centro de Referência em São Paulo, assim como 73% de pacientes detectados em região da Bengala Ocidental, e percentual superior de casos multibacilares, com predomínio da forma clínica virchowiana ou lepromatosa em

pacientes de pesquisa desenvolvida no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Divergindo, portanto, do resultado encontrado no presente estudo, no qual a classificação paucibacilar e a forma clínica tuberculóide apresentaram percentuais superiores (60,3% e 30,5%, respectivamente)^{34,36,37,38,40,41,48,49}.

Em consonância com outra pesquisa realizada em Salvador, que teve como objetivo analisar a situação epidemiológica e as características clínicas dos pacientes com hanseníase, no período de 2001 a 2009, 51,7% dos indivíduos foram classificados também como paucibacilar e 32,2% tuberculóide, similar aos achados do presente estudo⁴⁹. Uma maior ocorrência dos casos paucibacilares, principalmente na forma clínica tuberculóide, na população em geral, é um indicador da expansão da doença, haja vista a presença da infecção e manifestação da enfermidade em pacientes imunologicamente competentes^{17,34,49,58}.

Em estudo transversal, retrospectivo e descritivo, realizado na cidade de Juazeiro, Bahia, com o intuito de determinar os aspectos epidemiológicos da hanseníase nesta região hiperendêmica, no período de 2002 a 2012, o percentual de mulheres acometidas pela doença foi de 51,93%. Houve predominância de indivíduos pardos, com ensino fundamental incompleto, com maior frequência de pacientes residentes na área urbana, sendo a classificação operacional paucibacilar e a forma clínica tuberculóide, as mais prevalentes no período estudado³⁴. Resultados compatíveis com os achados da pesquisa em questão.

Os surtos ou estados reacionais da hanseníase podem surgir antes, durante ou após a poliquimioterapia. No presente estudo foi contabilizada apenas a ocorrência dos mesmos durante a PQT. A maioria dos pacientes não apresentou nenhum episódio de reação hansênica e o resultado de baciloscopia negativo, sendo o surto tipo 1 o segundo de maior frequência, condizentes com os resultados encontrados de predomínio na população estudada, da classificação paucibacilar e forma clínica tuberculóide. Aproximando-se da literatura, que descreve a maior presença de SR 1 em espectro do tipo borderline (BT, BB e BL) e o surto tipo 2 em número maior de casos com fenótipo polar lepromatoso (LL e BL)^{59,60}.

Alto índice bacilar parece estar associado a uma maior ocorrência de SR2⁵⁹. Estudos com pacientes multibacilares demonstraram maior presença de ENH com $IB > 3$, e RR em pacientes com $IB < 3$ ⁶⁰. No Hospital de Clínicas da Universidade

Federal do Paraná foram observados 51,56% de pacientes sem surto reacional e em Hospital Especializado em Salvador/BA, 77,3% de indivíduos sem estado reacional; já no estado do Amazonas, houve predomínio de baciloscopia com resultado negativo, corroborando para os achados da pesquisa^{38,42,48}. Vale citar que alguns trabalhos apontam para associação entre o início da poliquimioterapia e o surgimento dos estados reacionais, embora esteja descrita também a melhora do SR2 em resposta ao efeito da clofazimina⁶¹.

A introdução dos esquemas poliquimioterápicos na década de 1980 para tratamento da hanseníase foi responsável pela redução da prevalência global de 5,4 milhões de casos na época para quase 176 mil em 2015⁸. As frequências de uso dos esquemas terapêuticos empregados nos casos paucibacilares e multibacilares encontradas no estudo estão de acordo com o tratamento proposto pela Organização Mundial da Saúde e as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase como Problema de Saúde Pública, do Ministério da Saúde. Vale lembrar que o resultado da baciloscopia, quando disponível, auxilia na classificação operacional e na forma clínica e, portanto, norteia o esquema poliquimioterápico a ser utilizado. Contudo, o resultado negativo não exclui o diagnóstico de hanseníase, nem necessariamente o classifica para terapia de casos paucibacilares¹¹. Observa-se então, que os dados coletados estão alinhados com a literatura e não apresentam valores absolutos iguais no que diz respeito ao número de pacientes em cada classificação, baciloscopia, forma clínica e a PQT empregada. Por ser uma unidade de referência, são encaminhados os casos com suspeita de comprometimento neural e com maior complexidade, que demandam realização de exames complementares, direcionando-se assim, para o esquema terapêutico ideal.

É evidente que em cada esquema poliquimioterápico empregado, tanto o esquema padrão ou o substitutivo, em cada prescrição realizada, não somente para o tratamento de hanseníase, sempre existirá um risco potencial implícito de desenvolvimento de uma reação adversa ao medicamento⁶². Reação esta, definida pela OMS,

como uma resposta a um medicamento que é nociva e não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença ou para a modificação de uma função fisiológica⁶³.

Sendo tal contexto observado ao longo do presente estudo, com as suspeitas de RAMs identificadas após início da poliquimioterapia. Outra definição, complementar, proposta para uma reação adversa a um medicamento, com o intuito de evitar a exclusão de reações indesejáveis leves, do erro como fonte de efeitos adversos, além de reações advindas de contaminantes ou excipientes supostamente inativos em uma formulação, define uma RAM como,

uma reação visivelmente nociva ou desagradável, resultante de uma intervenção associada ao uso de um produto medicinal, que prediz perigo de futura administração e requer prevenção ou tratamento específico, ou alteração do regime posológico, ou suspensão do produto⁶⁴.

A identificação de uma reação adversa a um medicamento e a atribuição de causalidade envolve uma metodologia formal para atribuir a probabilidade de causa à suspeita de reação adversa apresentada. Desde o diagnóstico inicial diferencial, no que diz respeito ao uso de qualquer produto medicinal, com ou sem prescrição médica, que pode não ser informado pelo paciente, por esquecimento ou não percepção do seu potencial risco para desenvolvimento de reações adversas (fitoterápicos, drogas de abuso, medicamentos de uso prolongado, por exemplo), além da própria doença de base ou outras patologias associadas às queixas, sinais e sintomas que os pacientes apresentem durante a suspeita de RAM observada⁶⁴.

É de extrema importância a avaliação da relação temporal entre o uso do medicamento e a ocorrência da suspeita de reação, se a reação diminui ou desaparece à medida em que a dose do medicamento é diminuída ou suspensa; se a reação piora ou ocorre quando a dose do medicamento alcança estado estacionário, ou a mesma é aumentada; se a exposição prévia ao medicamento é consistente com a suspeita de reação novamente identificada. Como também, o reconhecimento de padrões, concomitante ao histórico de frequência do evento e quão frequentemente ele está associado ao medicamento, são situações plausíveis de estarem relacionadas entre si e que ratificam ou não o diagnóstico de uma reação adversa a um medicamento, especificamente⁶⁴.

A farmacovigilância estuda principalmente as reações adversas aos medicamentos e o seu conceito abrange a “identificação e avaliação dos efeitos de uso, agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos”, através da monitorização das suspeitas de reação, por meio de estudos epidemiológicos

clássicos, descritivos ou analíticos, e por meio de sistema de notificação espontânea⁶⁵.

Em um estudo de coorte, uma população sob risco de desenvolver uma reação adversa é acompanhada ao longo do tempo, buscando identificar a reação, sendo útil quando existe a necessidade de conhecer as taxas de incidência de uma reação. Entretanto apresenta limitações no que diz respeito ao tempo prolongado da observação, a dificuldade de número elevado de indivíduos recrutados, principalmente para estudos com desfecho raro, e custo elevado^{64,66}.

Os estudos de caso-controle partem de indivíduos com a reação (casos) e pessoas sem a suspeita de RAM (controles) e buscam analisar a presença ou ausência dos fatores de exposição para investigar a associação, embora apresentem dificuldades de seleção dos controles, vieses de informação e seleção, sejam considerados caros e não detectem novos efeitos^{64,66}.

Já o sistema de notificação espontânea, principal método de coleta de informações sobre a segurança dos medicamentos na pós-comercialização, reconhecido internacionalmente para detecção e quantificação de reação adversa a medicamento, determina que toda suspeita deve ser notificada em ficha específica e encaminhada para centros regionais ou nacionais, que por sua vez realizarão o estabelecimento da relação causal, a partir do emprego de algoritmos, sendo a resultante registrada em banco de dados e enviada periodicamente aos centros coletores. Caso o país pertença ao Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS), o conjunto de notificações é encaminhado para o centro internacional, situado em Uppsala, Suécia, coordenado pela OMS. Este é responsável pelo recebimento dos dados sobre RAM e divulgação das novas informações periodicamente¹⁰. No caso da vigilância passiva há limitações, no que diz respeito à subnotificação, dificuldade de identificar reações retardadas, desconhecimento do número de pacientes expostos, apresentação de vieses e impossibilidade de testar hipóteses de relacionamento causal⁶⁶.

A escolha por um estudo epidemiológico, observacional, analítico e transversal, como o aplicado no presente estudo, permite obter um retrato da situação, com a mensuração da frequência (prevalência) de ocorrência de eventos de saúde, determinando simultaneamente o fator de interesse e o desfecho, numa população

bem definida em um determinado momento. É utilizado para avaliar se existe relação entre as variáveis, com baixo custo, rapidez, menor complexidade operacional quando comparado aos estudos de caso-controle e coorte, como também gerador de hipóteses de associação. A principal desvantagem do estudo transversal é que a relação temporal entre a exposição e o desfecho não pode ser diretamente verificada, sendo frequentemente difícil separar causa e efeito, porque as medidas são realizadas ao mesmo tempo^{32,66}.

Independente do método escolhido para analisar o perfil de segurança da população observada, com suas vantagens e limitações, é de extrema importância que estas suspeitas de reação adversa sejam identificadas e de preferência, prevenidas nos casos das reações evitáveis e conduzidas para evitar ou aliviar o sofrimento desencadeado ao paciente. O presente estudo realizou todas as notificações de suspeitas de RAM observadas. Por ter sido um estudo retrospectivo, não foi possível realizar intervenções, principalmente em suspeitas de RAMs evitáveis.

No final da década de 1940 e início dos anos de 1950, a dapsona foi empregada como o principal medicamento anti-hansênico. Na década de 1960, a clofazimina e posteriormente a rifampicina também começaram a ser utilizadas para tratamento de hanseníase, sendo introduzida a poliquimioterapia no mundo em 1981, pela OMS, e adotada oficialmente em 1991, no Brasil, pelo Ministério da Saúde. A partir de então, os questionamentos sobre suspeita de reações adversas começaram a surgir³.

No estado de São Paulo, durante o período de implementação da PQT (1991-1993) para tratamento da hanseníase, 20.667 pacientes receberam a terapia farmacológica. Destes, 211 foram notificados, mas somente 127 casos foram considerados como reações adversas, sendo 43 pacientes hospitalizados. Do total de 127 casos, 78,7% necessitaram de mudança para regime alternativo⁶⁷. Embora o percentual encontrado em São Paulo para substituição de terapia tenha sido superior aos achados do estudo, houve conformidade na necessidade de mudança para tratamento substitutivo em pacientes acometidos por RAMs graves. A maioria dos pacientes no presente estudo utilizou a PQT padrão até a alta, com ou sem tratamento sintomático, mesmo após surgimento de suspeita de RAM, devido à redução ou desaparecimento da queixa ou normalização do parâmetro laboratorial, após manutenção do esquema.

Em estudo epidemiológico, analítico, retrospectivo, realizado em unidade de referência em hanseníase no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia/MG para determinar a magnitude dos efeitos adversos da PQT, foram revisados os prontuários no período de 1995 a 2000³. Dos 187 pacientes, 37,9% dos indivíduos foram notificados com suspeita de RAM, totalizando 113 notificações. A dapsona foi responsável pelo maior número de suspeitas, 70,8% de notificações em 54 pacientes em uso de PQT, seguida da clofazimina, a qual gerou 23% de notificações de RAM em 21 pacientes, enquanto a rifampicina apenas 6,2% de relatos em 07 pacientes³. Estes dados estão alinhados com os achados do presente estudo, uma vez que a dapsona foi evidenciada como o principal alvo de queixas à terapia padrão, seguida da clofazimina. Embora a dapsona tenha causado mais suspeitas de reação adversa, em Uberlândia a suspeita de reação de maior prevalência foi a gastrite (22,5%). A anemia hemolítica foi a segunda suspeita de reação adversa mais frequente (18,8% dos casos), seguida de cefaleia (16,3%), astenia (13,8%), metahemoglobinemia (7,5%), insônia (6,3%), e dermatite esfoliativa (5%)³. Nesse estudo, a clofazimina teve maior percentual de ictiose/xerose (18 (69,2%) dos casos), aproximando-se dos dados da pesquisa em questão, além de ardência nos olhos, com 05 casos (19,2%). A rifampicina esteve associada a 02 casos de febre, 02 de cólica renal, 01 caso de enjôo, 01 de dermatite alérgica e 01 de diarreia³. Por fim, 32,5% dos pacientes sofreram mudança de tratamento e apenas 06 indivíduos dos que desenvolveram anemia hemolítica realizaram hemograma no diagnóstico e durante o tratamento no Hospital de Clínicas de Uberlândia³. Isso demonstra falha na monitorização de suspeita de reações adversas. Na população investigada pelo presente estudo, o número de exames de hemograma realizados foi superior.

Outro estudo, descritivo e retrospectivo, aplicado em Vitória, Espírito Santo, em 2004, com população com perfil epidemiológico e clínico similar ao analisado, inclusive com predomínio de pacientes do gênero feminino, paucibacilares e com faixa etária adulta, encontrou 88 pacientes com pelo menos uma reação adversa de um total de 194 pacientes, representando, portanto, 45% dos pacientes em tratamento com PQT. Na pesquisa foram identificadas 185 reações, sendo que 48% dos casos aconteceram nos primeiros 03 meses de tratamento⁶⁸. Analogamente, mais de uma reação adversa foi encontrada em 58% dos pacientes e 40% tinham reação associada a mais de um medicamento. A dapsona também esteve associada no acometimento

da maioria dos pacientes com reação adversa: a anemia hemolítica esteve presente em 56,5% dos casos, seguida de 5,9% de metahemoglobinemia, 2,4% de leucopenia, 27,1% de manifestações gastrointestinais, 9,5% de distúrbios psiquiátricos, 23,5% de anormalidades hepáticas, 13% de cefaleia, 16,5% de tontura, dentre outras. Já a clofazimina, acometeu 18 pacientes, com 94% de manifestações gastrointestinais, enquanto que a rifampicina causou em 24 pacientes, 41,7% de anormalidades hepáticas e 33,3% de anemia hemolítica⁶⁸.

Também em Vitória, Espírito Santo, uma segunda análise em outro período, verificou em 48 pacientes de um total de 194, redução dos níveis de hemoglobina de 12,8 para 10,3 unidades de referência e também diminuição dos níveis de hematócrito, em indivíduos hansenícos, em tratamento com dapsona⁶⁹. Ratificando a redução do nível de hemoglobina encontrada na população vigente. Estudos apontam para estresse oxidativo, mediado pelo uso da dapsona e a formação de metabólito N-hidroxiado, além de toxicidade dose-dependente, relacionados à anemia hemolítica e metahemoglobinemia, tornando necessária a monitorização terapêutica destes pacientes⁷⁰.

Em pesquisa observacional, retrospectiva, também baseada em revisão de prontuários, desenvolvida pelo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, a hemólise foi a reação mais comum com a administração da dapsona em pacientes atendidos com hanseníase no período de 2005 a 2010, tendo sido observada em pacientes sem deficiência da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase³⁸. Divergindo da associação frequente na literatura desta deficiência e a destruição dos eritrócitos, ao desencadeamento de anemia hemolítica e formação de metahemoglobina, principalmente quando houver exposição a agentes, como o medicamento dapsona^{70,71,72,73}. Resultado semelhante à população analisada, embora como limitação do estudo, o número de resultados do exame de G6PD descrito nos prontuários tenha sido muito baixo, em população do Ambulatório de Hanseníase do Hospital Universitário de Salvador, naquele período investigado, refletindo talvez a baixa solicitação de realização do mesmo ou documentação insuficiente nos prontuários.

Em estudo observacional, prospectivo, realizado em região tribal de Jagdalpur, Índia, no período de 2006 a 2008, 176 pacientes foram analisados com relação aos efeitos adversos apresentados com o uso da poliquimioterapia para hanseníase. Os

efeitos adversos foram atribuídos a pelo menos um componente da PQT em 45% dos pacientes, sendo 41% dos indivíduos acometidos por efeitos adversos relacionados ao uso da dapsona, 5% por rifampicina e 24% por clofazimina; considerando os três medicamentos juntos foram identificados 97 efeitos adversos: anemia hemolítica, manifestações gastrointestinais, anormalidades hepáticas, tontura, cefaleia, reações cutâneas, leucopenia, metahemoglobinemia e síndrome de hipersensibilidade à dapsona estiveram entre os efeitos adversos identificados⁷⁴.

Corroborando com os achados, a literatura identifica a dapsona como responsável por anemia hemolítica, eritrodermia, dermatite esfoliativa, reações psicóticas, síndrome de hipersensibilidade, DRESS, icterícia, agranulocitose e metahemoglobinemia^{49,75,76,77}. Erupção cutânea, púrpura trombocitopênica, hepatite, síndrome gripal, anemia hemolítica, choque, insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda podem ser observadas após o uso da rifampicina⁷⁵. Em estudo realizado no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Dona Libânia, em Fortaleza, reações adversas foram observadas e agrupadas de acordo com o medicamento mais provável de causar a reação adversa, observando redução de hemoglobina, de hematócrito, de células sanguíneas, leucopenia, náusea, cefaleia, tontura, dentre outros efeitos relacionados à dapsona e/ou rifampicina, sendo a anemia hemolítica a mais frequente das reações observadas⁷⁸.

Os efeitos mais frequentes da clofazimina, que incluem ressecamento cutâneo, descamação e hiperpigmentação da pele, podem desencadear consequências emocionais para os pacientes, haja vista que as alterações no tom da pele podem alertar as outras pessoas para o fato de que o paciente está sendo acometido por alguma doença, afetando a autopercepção dos mesmos, a autoestima, gerando estigmas e potencialmente interferindo nas relações que perpassam pelo âmbito pessoal, social, familiar e profissional de cada paciente^{49,59}. Esta coloração avermelhada é devido ao acúmulo de pigmento nos macrófagos, aparecendo geralmente com 10 semanas de início de uso e desaparecendo após alguns meses de término do tratamento^{79,80,81}. Tal situação foi observada na descrição das evoluções clínicas dos prontuários, caracterizada pela queixa do paciente ao respectivo escurecimento da pele, de forma difusa ou localizada, principalmente na face, o que no mínimo gera questionamentos ao paciente, no seu meio social, à cerca do quadro.

A ofloxacina, que pode ser administrada a pacientes com intolerância, resistência ou falência clínica a agentes de primeira linha, aparece na literatura associada mais frequentemente a manifestações gástricas, tais como náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal⁷⁵. No presente estudo, a ofloxacina foi o medicamento de escolha preferencial nas substituições de esquema poliquimioterápico, visto que a minociclina, no período da pesquisa, não estava disponibilizada pelo Ministério da Saúde, por falta no estoque.

A descrição das suspeitas de reações notificadas e do perfil epidemiológico apresentaram resultados similares com os achados na literatura, que não são observados em inúmeras publicações, face o contexto de ser uma doença curável, prevalente em países com menos recursos, e que não desperta o interesse das indústrias farmacêuticas.

É observada uma escassez de trabalhos relacionados à segurança dos pacientes em tratamento para hanseníase, uma vez que só foram identificados, durante a revisão de literatura, duas publicações que citam ao longo do texto a realização de notificações de suspeitas de RAMs, em hanseníase. Estes estudos, não detalham a realização ou ausência da validação de tais suspeitas, enquanto os outros estudos nem se quer informam a realização das notificações, apenas citam denominações como efeitos adversos ou reações adversas, atribuídas ao uso do medicamento, sem maiores detalhes. Nenhum estudo com cálculo de razão de prevalência em pacientes notificados com suspeita de RAM em hanseníase foi observado. Resultados estes que agregam valores e permitirão um maior cuidado com os pacientes assistidos daquele ambulatório, ratificando a necessidade de vigilância contínua do uso da poliquimioterapia.

Nesta população específica foi observado um número superior de suspeitas de RAMs nos pacientes em esquema padrão, embora não seja possível fazer comparações, uma vez que o número de pacientes em esquema substitutivo foi consideravelmente menor.

São limitações deste estudo a ausência de informações nos prontuários, tais como 12,3% de indivíduos identificados sem a classificação da cor, além da maioria verificada não estar de acordo com a classificação Fitzpatrick, orientada pelo Serviço de Dermatologia; 58,2% dos pacientes identificados sem a respectiva documentação

do nível de escolaridade, o que poderia impactar no entendimento da patologia e do seu manejo, caso não fosse aplicada linguagem adequada ao nível de compreensão de cada paciente; 8,9% de prontuários sem a informação do resultado de baciloscopia, fundamental para composição do diagnóstico e direcionamento na escolha da terapia; a não avaliação dos cinco pacientes que abandonaram a terapia, visto que o possível aparecimento de reação adversa secundária a poliquimioterapia pode ter sido a causa de interrupção do tratamento; 15,1% dos indivíduos sem a documentação do resultado de hemoglobina e 81,2% sem o resultado do exame de deficiência da enzima G6PD. Exames estes, relacionados com a identificação de anemia, principalmente após o uso do medicamento dapsona, levantando questionamentos sobre a solicitação, a necessidade de realização ou ausência dos pedidos de exames pelos profissionais de saúde, dificuldades de realização por parte dos pacientes e por fim a documentação incompleta dos prontuários.

Vale ressaltar que a qualidade dos registros existentes nos prontuários das instituições de saúde reflete e caracteriza a qualidade dos serviços prestados. Os registros têm valor imprescindível para identificação das necessidades de saúde, tomada de decisão e a garantia da continuidade do cuidado prestado ao paciente⁸². Além disso, não deve ser esquecido o papel e a responsabilidade dos hospitais universitários na formação dos profissionais de saúde, por serem locais de ensino-aprendizagem e de educação em serviço, devendo desempenhar a função de centro de referência, ofertando serviços de atenção à saúde de excelência e em harmonia com o Sistema Único de Saúde. Portanto, é evidenciada a importância e a responsabilidade de uma documentação completa e regular pela equipe de saúde.

Outra limitação do estudo foi a indisponibilidade do medicamento minociclina pelo Ministério da Saúde, por falta no estoque, em grande parte do período estudado, o que não permitiu a análise do seu emprego nos esquemas substitutivos, como também, as dificuldades anteriormente citadas dos estudos transversais para investigar condições de baixa prevalência e principalmente, em estabelecer a relação causal entre os eventos, por ser realizado em um único momento no tempo. Embora tenha sido calculada a razão de prevalência, medida utilizada em estudos transversais para demonstrar associação entre exposição e desfecho, que compara duas medidas de frequência, a prevalência nos casos expostos e a prevalência nos casos não

expostos, buscando responder se existe associação entre o fator de exposição e o desfecho ocorrido, quantificando a relação existente^{83,84}.

No estudo, é utilizada a todo momento, a terminologia “queixa ao medicamento”, “medicamento suspeito” e “notificação de suspeita de reação”, em virtude das suspeitas de RAM terem sido identificadas, notificadas, mas ainda não validadas. Portanto, seria incorreto dizer que o uso do medicamento está associado à reação, neste estudo, mas sim uma associação entre a queixa ao medicamento suspeito e as notificações de suspeitas de RAM realizadas.

7. CONCLUSÃO

Sugere-se que a poliquimioterapia padrão, empregada mundialmente para o tratamento da hanseníase e nesta população especificamente, demonstrou ser segura, uma vez que apesar do número elevado de notificações de suspeitas de RAM, a maioria apresentou resolução no curso da terapia, com um percentual reduzido de substituições. Não foi possível comparar o perfil de segurança entre os esquemas, visto que a prevalência de uso dos tratamentos alternativos encontrada foi muito inferior.

O estudo agregou valores em relação ao perfil de segurança do tratamento para hanseníase frente à escassez de achados na literatura para tal população. Resultados estes, que contribuirão para um maior cuidado com os pacientes assistidos.

Portanto, é preciso realizar estudos que auxiliem no manejo do tratamento e da doença e efetuar todas as validações das suspeitas notificadas, com intuito de confirmação dos achados encontrados.

A identificação e notificação de várias suspeitas de reações adversas atribuídas aos esquemas padronizados, além do reduzido arsenal terapêutico para substituição em casos de contraindicação, intolerância e RAMs graves aos regimes de primeira linha, demandam uma contínua monitorização dos pacientes e a realização de novos estudos que contribuam para uma mudança significativa no cenário da hanseníase.

REFERÊNCIAS

1. CUNHA, A. Z. S. Hanseníase: aspectos da evolução do diagnóstico, tratamento e controle. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 2, p. 235-242, 2002.
2. LEVÍTICO. In: **A BÍBLIA**. Antigo e Novo Testamento, cap. 14, ed. brasileira, São Paulo: Loyola, Brasil, 1995.
3. GOULART, I. M. B. et al. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, p. 453-460, 2002.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. **Hanseníase: Situação Epidemiológica - Dados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/705-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/hanseniaze/11298-situacao-epidemiologica-dados>. Acessado em: 01 de novembro de 2015.
5. EIDT, L. M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. **Saúde e Sociedade**, v. 13, n. 2, p. 76-88, 2004.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leprosy. Fact sheet no. 101. **Global leprosy situation**. Geneva: World Health Organization, v. 90, 36 p. 461-476, 04 set 2015. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2014/wer8936/en/>. Acessado em: 01 de novembro de 2015.
7. BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 1, 2010.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion**. Weekly Epidemiological Record, 2 september 2016, v. 91, n. 35, p. 461-74.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. [Operational Manual. Global Leprosy Strategy 2016–2020: accelerating towards a leprosy-free world. 2016, 62 p.](#)
10. HEINECK, I.; CAMARGO, A. L. Reações Adversas a Medicamentos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica**. Fundamentos da Terapêutica Racional. 4 ed., unidade 2, cap. 13, 2010.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública**: manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2016, 58 p.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Serviço Nacional de Lepra. **Manual de leprologia**. Rio de Janeiro: Departamento Nacional de Saúde, 1960, 192 p.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o Controle da hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
14. GOMES, C. C. D. et al. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em um centro de referência na região nordeste do Brasil*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, supl. 3, p. 283-288, 2005.

15. TALHARI, C.; TALHARI, S.; PENNA, G. O. Clinical aspects of leprosy. **Clinics in Dermatology**, n. 33, p. 26-37, 2015.
16. ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 373-382, 2003.
17. HINRICHSEN, S. L. et al. Aspectos epidemiológicos da hanseníase na cidade de Recife, PE em 2002*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 4, p. 413-421, 2004.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. **Manifestações Clínicas da Hanseníase**. Disponível em: www.dive.sc.gov.br/conteudos/agrivos/publicacoes/manifestacoes-clinicas-da-hanse-niase.pdf. Acesso em: 20 de dezembro de 2016.
19. MATSUOKA, M. Drug resistance in leprosy. **The Journal Infectious Diseases**, v. 63, p. 1-7, 2010.
20. WOROBEK, S. M. Treatment of leprosy/Hansen's disease in the early 21st century. **Dermatologic Therapy**, v. 22, p. 518-537, 2009.
21. COSTA, V. H. M. V. et al. Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase: Um Estudo sobre a Avaliabilidade do Programa e das suas Ações em Âmbito Estadual e Municipal. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 34, n. 3, p. 450-467, 2010.
22. BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em nível municipal 2006-2010**. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hanseniase_plano.pdf. Acesso em: 20 de dezembro de 2016.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Integrado de Ações Estratégicas de Eliminação da Hanseníase, Filariose, Esquistossomose e Oncocercose como Problema de Saúde Pública, Tracoma como Causa de Cegueira e Controle das Geohelmintíases – Plano de Ação 2011-2015**. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategic_as_2011_2015.pdf. Acesso em: 20 de dezembro de 2016.
24. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 149, de 03 de Fevereiro de 2016**. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/index.php/legislacoes/gabinete-do-ministro/6337-149>. Acesso em: 03 de Abril de 2016.
25. JOLLOW, D. J.; BRADSHAW, T. P.; MCMILLAN, D. C. Dapsone-induced hemolytic anemia. **Drug Metabolism Reviews**, v. 27, n. 1-2, p. 107-24, 1995.
26. PRASAD, P. V. S.; KAVIARASAN, P. K. Leprosy therapy, past and present: can we hope to eliminate it? **Indian Journal of Dermatology**, v. 55, n. 4, p. 316-324, 2010.
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. **Taxa de Prevalência da Hanseníase, estados, Brasil, 2015**. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/julho/07/Taxa-de-Prevalencia-da-Hansen-ase-estados-Brasil-2015..pdf>. Acesso em: 04/11/2016.
28. FAJARDO, T. T. et al. A Comparative Clinical Trial in Multibacillary Leprosy with Long-Term Relapse Rates of Four Different Multidrug Regimens. **American Journal of Tropical Medicine Hygiene**, v. 81, n. 2, p. 330-334, 2009.

29. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 338, de 06 de Maio de 2004.** Disponível em: http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/338.pdf. Acesso em: 21 de Dezembro de 2016.
30. HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Oportunidades y responsabilidades en la Atención Farmacéutica. **American Journal Hospital Pharmacy**, v. 47, p. 533-543, 1990.
31. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Organização Mundial da Saúde. **Interface entre Atenção Farmacéutica e Farmacovigilância.** Atenção Farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos. 2002. 28 p.
32. PEREIRA, M. G. **Epidemiologia teoria e prática.** Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, parte 4, metodologia, p. 298-300, 2001.
33. SILVA, D. C. et al. Itinerário terapêutico: tendência em teses e dissertações da enfermagem no Brasil. **Saúde (Santa Maria)**, Santa Maria, v. 40, n. 1, p.21-30, 2014.
34. SILVA, M. E. G. C. et al. Epidemiological aspects of leprosy in Juazeiro-BA, from 2002 to 2012*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 6, p. 799-805, 2015.
35. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2016 **Leprosy:** fact sheet no. 101. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/en/>. Acesso em: 03/11/2016.
36. CAMUSET et al. Leprosy on Reunion Island, 2005-2013: Situation and Perspectives. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 4, 2016.
37. SAHA, G.; MANDAL, N. K.; DUTTA, R. N. Current Perceptions and Practices (KAP) about Leprosy among Leprosy Patients: A Comparative Study between High Prevalent & Low Prevalent Districts of West Bengal. **Indian Journal Leprosy**, 87, p. 1-16, 2015.
38. LIMA et al. Leprosy in a University Hospital in Southern Brazil*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 5, p.654-9, 2015.
39. MELÃO, S. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no extremo sul de Santa Catarina, no período de 2001 a 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p. 79-84, 2011.
40. SOUSA, M. W. G. et al. Epidemiological Profile of Leprosy in the Brazilian state of Piauí between 2003 and 2008*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 3, p. 389-395, 2012.
41. PORTO, A. C. S. et al. Evaluation of the social, clinical and laboratorial profile of patients diagnosed with leprosy in a reference center in São Paulo*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 2, p. 169-177, 2015.
42. PINTO, R. A. et al. Perfil Clínico e Epidemiológico dos Pacientes Notificados com Hanseníase em um Hospital Especializado em Salvador, Bahia. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.34, n.4, p.906-918, 2010.
43. HACKER, M. A. et al. A profile of patients treated at a national leprosy outpatient referral clinic in Rio de Janeiro, Brazil, 1986–2007. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 31, n. 6, 2012.

44. OLIVEIRA, M. H. P.; ROMANELLI, G. Os efeitos da hanseníase em homens e mulheres: um estudo de gênero. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 51-60, 1998.
45. RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **Lancet Infectious Diseases**, n. 11, p. 464-470, 2011.
46. AQUINO, D. M. C. et al. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 57-64, 2003.
47. HACKER, M. A. V. B. et al. Pacientes em centro de referência para Hanseníase: Rio de Janeiro e Duque de Caxias, 1986-2008. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 9, p. 2533-2541, 2012.
48. IMBIRIBA et al. Hanseníase em populações indígenas do Amazonas, Brasil: um estudo epidemiológico nos municípios de Autazes, Eirunepé e São Gabriel da Cachoeira (2000 a 2005). **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 972-984, 2009.
49. MOREIRA, S. C.; BATOS, C. J. C.; TAWIL, L. Epidemiological situation of leprosy in Salvador from 2001 to 2009. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 1, p. 107-117, 2014.
50. RAPOSO, M. T.; NEMES, M. I. B. Assessment of integration of the Leprosy Program into primary health care in Aracaju, State of Sergipe, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 2, p. 203-208, 2012.
51. ARANTES, C. K. Avaliação dos serviços de saúde em relação ao diagnóstico precoce da hanseníase*. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 19, n. 2, p. 155-164, 2010.
52. PEIXOTO, B. K. S. et al. Aspectos epidemiológicos dos contatos de hanseníase no Município de São Luís-Ma. **Hansenologia Internationalis**, v. 36, n.1, p. 23-30, 2011.
53. SANTOS, D. J. S. et al. Raça versus etnia: diferenciar para melhor aplicar. **Dental Press Journal of Orthodontics**, v. 15, n. 3, p. 121-124, 2010.
54. ROBERTS, W. E. SkinType Classification Systems Old and New. **Dermatologic Clinics**, v. 27, p. 529-533, 2009.
55. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Portal da Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Classificação dos fototipos de pele**. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/cuidados/por-que-as-pessoas-tem-tons-de-pele-diferentes/>. Acessado em: 12 de outubro de 2016.
56. RIBEIRO, G. C.; LANA, F. C. F. Hanseníase e Escolaridade: Influência dos Anos de Estudo para o Desenvolvimento de Incapacidades Físicas na Microrregião de Diamantina – Minas Gerais. **Hansenologia Internationalis**, v. 36, n. 1, 2011.
57. LUSTOSA, A. A. et al. The impact of leprosy on health-related quality of life. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 5, p. 621-626, 2011.
58. FIGUEIREDO, I. A.; SILVA, A. A. M. Aumento na detecção de casos de hanseníase em São Luís, Maranhão, Brasil, de 1993 a 1998. A endemia está em expansão? **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 439-445, 2003.
59. WHITE, C.; FRANCO-PAREDES, C. Leprosy in the 21st Century. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 1, p. 80-94, 2015.

60. NERY et al. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 5, p. 787-792, 2013.
61. VOOREND, C. G. N.; POST, E. B. A Systematic Review on the Epidemiological Data of Erythema Nodosum Leprosum, a Type 2 Leprosy Reaction. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 10, 2013.
62. KAUFMAN, D. W., SHAPIRO, S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. **Lancet**, v. 356, p. 1339-1343, 2000.
63. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products**. Geneva: WHO; 2002. 52 p.
64. EDWARDS, R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **The Lancet**, v. 356, p. 1255-1259, 2000.
65. CASTRO, C. G. S. O. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 92 p.
66. DIAS, M. F. et al. Fontes de notificação em farmacovigilância. **Fármacos & medicamentos**. Especial de capa. Instituto Racine. Disponível em: <http://docplayer.com.br/10661813-Fontes-de-notificacao-emfarmacovigilancia-murilo-freitas-dias-nair-ramos-de-souza-milena-oliveirabittencourt-e-marcia-santos-noqueira.html>. Acesso em: 03 de outubro de 2016.
67. BRASIL, M. T. L. R. F. et al. Results of a Surveillance System for Adverse Effects in Leprosy's WHO/MDT. **International Journal of Leprosy**, v. 64, n. 2, 1996.
68. DEPS, P. D. et al. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. **Leprosy Review**, n. 78, p. 216-222, 2007.
69. DEPS, P. et al. Hemolytic anemia in patients receiving daily dapsone for the treatment of leprosy. **Leprosy Review**, n. 83, p. 305-307, 2012.
70. SCHALCHER, T. R. et al. Clinical Oxidative Stress during Leprosy Multidrug Therapy: Impact of Dapsone Oxidation. **Plos One**, v. 9, n. 1, 2014.
71. POIROT, E. et al. Risks of Hemolysis in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficient Infants Exposed to Chlorproguanil-Dapsone, Mefloquine and Sulfadoxine-Pyrimethamine as Part of Intermittent Presumptive Treatment of Malaria in Infants. **PLOS ONE**, 2015.
72. LUZZATTO, L.; SENECA, E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. **British Journal of Haematology**, n. 164, p. 469-480, 2014.
73. YOUNGSTER, I. et al. Medications and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency An Evidence-Based Review. **Drug safety**, v. 33, n. 9, p. 713-726, 2010.
74. SINGH, H. et al. Adverse effects of Multi-drug therapy in leprosy, a two years' experience (2006– 2008) in tertiary health care centre in the tribal region of Chhattisgarh state (Bastar, Jagdalpur). **Leprosy Review**, v. 82, n. 1, p. 17-24, 2011.
75. MAIA, M. V.; CUNHA, C. S.; CUNHA, M. G. S. Adverse effects of alternative therapy (minocycline, ofloxacin, and clofazimine) in multibacillary leprosy patients in a recognized health care unit in Manaus, Amazonas, Brazil*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 2, p. 205-210, 2013.

76. LORENZ, M.; WOZEL, G.; SCHMITT, J. Hypersensitivity Reactions to Dapsone: A Systematic Review. **Acta Dermato-Venereologica**, n. 92, p. 194-199, 2012.
77. BUCARETCHI, F. et al. Dapsone Hypersensitivity Syndrome in an Adolescent During Treatment of Leprosy. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 46, n. 6, p. 331-334, 2004.
78. GONÇALVES, H. S. et al. Brazilian clinical trial of uniform multidrug therapy for leprosy patients - the correlation between clinical disease types and adverse effects. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107(Suppl. I), p. 74-78, 2012.
79. GURFINKEL, P.; PINA, J. C.; SILVA, M. R. Use of clofazimine in dermatology. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 8, n. 9, 2009.
80. HOLDINESS, M. R. Clinical Pharmacokinetics of Clofazimine A Review. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 16, p. 74-85, 1989.
81. HWANG, T. J. et al. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies. **BMJ Open**, 2014.
82. SILVA, L. C. P. Factors that intervene in the patients records use in paper support. **RAS**, v. 13, n. 50, 2011.
83. COUTINHO, L. M. S.; SCAZUFCA, M.; MENEZES, P. R. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, n. 6, p. 992-998, 2008.
84. DUQUIA, R. P.; BASTOS, J. L. D. Medidas de efeito: existe associação entre exposição e desfecho? Qual a magnitude desta associação? **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 3, p. 171-174, 2007.

ANEXO A – Ficha de seguimento farmacêutico

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD
SANTOS
SERVIÇO DE FARMÁCIA**

FICHA DE SEGUIMENTO FARMACÊUTICO

HANSENÍASE

Nome: _____		Pront.: _____	Data: ____ / ____ / ____
Endereço: _____			
Bairro: _____		Cidade: _____	
Fone: () _____	Data de Nasc.: ____ / ____ / ____	Peso: _____	
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino	Raça: <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Negra	<input type="checkbox"/> Mulata <input type="checkbox"/> Amarela	<input type="checkbox"/> Outra: _____
Estado Civil: _____		Profissão: _____	
Escolaridade: <input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> 1º Grau incompleto <input type="checkbox"/> 1º Grau completo	<input type="checkbox"/> 2º Grau incompleto <input type="checkbox"/> 2º Grau completo <input type="checkbox"/> Superior incompleto	<input type="checkbox"/> Superior completo <input type="checkbox"/> Pós Graduação	
Ambulatório: _____	Farmacêutico Responsável: _____ _____ CRF _____		
Médico Responsável: _____ _____ CRM _____			

Dados do caso:

Tipo de entrada: <input type="checkbox"/> caso novo <input type="checkbox"/> retratamento	
Data do diagnóstico: ____ / ____ / ____	Início do tratamento: ____ / ____ / ____
Patologia de indicação: _____	
Tempo de tratamento: _____	

Alergias/História de RAM

Tratamento atual:

Medicamento	Frequência	Início	Término

Interações Medicamentosas

Medicamento	Resultado Terapêutico	Início	Término

Aderência ao tratamento:		Doador de sangue:
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não: <hr/>		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Vida sexual ativa:	Uso de métodos contraceptivos:	Amamentação:
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <hr/> Beta - HCG	<input type="checkbox"/> DIU <input type="checkbox"/> Anticoncepcivo oral <input type="checkbox"/> Vasectomia <input type="checkbox"/> Ligadura de trompas <input type="checkbox"/> Preservativo de látex <input type="checkbox"/> Diafragma	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

Exames Laboratoriais:

EXAME	VALOR DE REFERÊNCIA/UND	DATA	VALORES

Problemas relacionado ao medicamento:


- Focomelia
- Outros: _____

Problema relacionado ao medicamento	Classificação	Resultado terapêutico desejado	Alternativa terapêutica	Intervenção

Evolução (avaliação do seguimento)


Data	Histórico e evolução	Retorno

ANEXO B – Ficha de notificação de suspeita de reações adversas



Universidade Federal da Bahia
 Centro de Farmacovigilância do Hospital Universitário Prof^o Edgard Santos

FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÕES ADVERSAS



FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÕES ADVERSAS

1. NOME DO PACIENTE: _____ Nº DO PRONTUÁRIO: _____
 DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ OU IDADE: _____ SEXO: M F PESO (Kg): _____
 RAÇA/COR: BRANCA MULATA NEGRA OUTRA: _____ ENFERMARIA: _____

2. MEDICAMENTO SUSPEITO*	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE DIÁRIA	DATA		INDICAÇÃO TERAPÊUTICA
			INÍCIO	TÉRMINO	

* Escreva o nome comercial e lote se conhecidos.

3. REAÇÃO ADVERSA SUSPEITA	DATA	
	INÍCIO	TÉRMINO

OUTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NOS ÚLTIMOS 3 MESES (INCLUINDO AUTO-MEDICAÇÃO) **	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE DIÁRIA	DATA		INDICAÇÃO TERAPÊUTICA
			INÍCIO	TÉRMINO	

** Escreva o nome comercial se conhecido (excluir os usados no tratamento da reação)
 INFORMAÇÕES ADICIONAIS: (História clínica relevante, alergias, exposição prévia a estes medicamentos)

4. TRATAMENTO DA REAÇÃO ADVERSA _____
 RESULTADO: RECUPERADO SIM NÃO RISCO DE VIDA: SIM NÃO FATAL (DATA DO ÓBITO ____/____/____)
 NÃO NÃO DESCONHECIDO

SEQÜELAS: SIM (DESCREVER): _____
 NÃO

NOTIFICADO POR: MÉDICO FARMACÊUTICO ENFERMEIRO OUTROS: _____
 NOME: _____ TEL/FAX: _____ E-MAIL _____
 ENDEREÇO: _____
 ASSINATURA: _____ REGISTRO PROFISSIONAL: _____ DATA: ____/____/____

GOSTARIA DE ALGUMA INFORMAÇÃO SOBRE RELATOS ASSOCIADOS AO MEDICAMENTO SUSPEITO? SIM NÃO

5. NOTIFICAÇÃO DE QUEIXA TÉCNICA (OU SUSPEITA DE DESVIO DE QUALIDADE)

MEDICAMENTO: _____ (NOME COMERCIAL E DENOMINAÇÃO GENÉRICA)
 N.º REGISTRO M.S.: _____ FALTA DE EFEITO TERAPÊUTICO
 FABRICANTE: _____ ALTERAÇÃO: _____
 NÚMERO DE LOTE: _____ COR ODOR TURBIDEZ SABOR
 VALIDADE: _____ FALSIFICAÇÃO RÓTULO EMBALAGEM
 FABRICAÇÃO: _____ OUTROS (ESPECIFICAR): _____



HUPES

ORIENTAÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO

OBS.: OS DADOS NOTIFICADOS SÃO ESTRITAMENTE CONFIDENCIAIS

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)

Qualquer efeito nocivo, não intencional e indesejado de um medicamento utilizado em doses terapêuticas habituais em seres humanos, para o tratamento, profilaxia ou diagnóstico OMS, 1991.

O QUE NOTIFICAR?

Toda suspeita de reação adversa a qualquer medicamento notifique mesmo se:

- Não existir a certeza de relação entre tomar a medicação e o desenvolvimento da reação.
- Não dispor de todos os detalhes do caso.

COMO NOTIFICAR:

Preencha o formulário com letra legível (letra de forma ou imprensa)

1. DADOS DO PACIENTE

Nome (Se preferir indique só as iniciais para proteger a identidade do paciente), n° do registro, data de nascimento, e/ou idade (<1 ano/meses), sexo, peso (considere os decimais em crianças) e a raça/cor.

2. MEDICAMENTO(S) SUSPEITO(S) DE CAUSAR RAM

Notificar o medicamento que considere o mais possível de ter produzido a reação, observando o nome comercial. Via de administração, dose diária, data do início e fim da terapêutica (dia/mês/ano) e a indicação terapêutica: causa ou sintomatologia que motivou a medicação. Notificar todos os medicamentos suspeitos.

3. DESCREVER O DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Na sua ausência, os sinais e sintomas (ex. náuseas, vômitos, tontura, choque anafilático, etc.). Assinale a data (dia/mês/ano) do início e fim da reação, bem como a duração aproximada (em dias ou horas). Favor incluir dados laboratoriais relevantes.

Escreva o nome comercial, se conhecido, de outros medicamentos utilizados nos últimos 3 meses (incluindo auto-medicação), via de administração, dose diária, data do início e fim do tratamento e a indicação terapêutica: causa ou sintomatologia que motivou a medicação.

4. DESCREVA O TRATAMENTO UTILIZADO PARA O CONTROLE DA RAM

Marque com "X" se recuperado, risco de vida, óbito ou desconhecido. Seqüelas, decore se positivo (+), assinale a sua categoria profissional e preencha os dados referente ao notificador. A sua identidade será o vínculo para contatos internos para remessa de material bibliográfico e avaliação de caso notificado.

Assinale com um "X" se quiser receber informações sobre relatos associados ao medicamento suspeito.

5. QUEIXAS TÉCNICAS (OU SUSPEITAS DE DESVIOS DE QUALIDADE)

Notifique problemas de qualidade de medicamentos tendo ou não ocorrência de eventos adversos associados.

ANEXO C – Parecer consubstanciado do CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise do perfil de segurança da farmacoterapia para o tratamento da Hanseníase em Hospital Universitário de Salvador: esquemas terapêuticos padronizados e alternativos

Pesquisador: Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51583715.8.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.373.684

Apresentação do Projeto:

O estudo em questão irá analisar o perfil de segurança da farmacoterapia utilizada no tratamento da hanseníase, desde o emprego dos esquemas terapêuticos padronizados até os esquemas terapêuticos alternativos, preconizados pela Organização Mundial de Saúde, em um hospital universitário de Salvador, a partir da mensuração da prevalência das suspeitas de reações adversas aos esquemas utilizados no período de janeiro de 2009 a maio de 2015. Analisar o perfil de segurança da farmacoterapia disponível para o tratamento da hanseníase, esquemas terapêuticos padronizados e os esquemas alternativos, através do cálculo da frequência (prevalência) das suspeitas de reações adversas aos esquemas utilizados no período de janeiro de 2009 a maio de 2015, em hospital universitário de Salvador. Trata-se de um estudo observacional, transversal, retrospectivo no período de 19 de janeiro de 2009 a 10 de maio de 2015. A pesquisa será realizada no Ambulatório de Referência para Tratamento da Hanseníase, no Serviço de Dermatologia do Ambulatório Professor Magalhães Neto, do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, na cidade de Salvador/Ba. No Ambulatório de Hanseníase, no período acima citado, a população de indivíduos com diagnóstico de hanseníase é compreendida por 446 pacientes. Destes, será estudada uma amostra com 348 pacientes, os quais estavam em tratamento poliquimioterápico com esquema padronizado ou alternativo. Serão utilizados os

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela CEP: 40.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.373.684

dados da primeira, segunda e terceira consulta, prazo suficiente para a conclusão de diagnóstico de hanseníase e início da terapia preconizada, o que já permite demonstrar aparecimento ou não de queixa sugestiva de reação adversa ao medicamento no paciente. Será calculada a prevalência de todas as suspeitas de reações adversas aos esquemas propostos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar o perfil de segurança da farmacoterapia disponível para o tratamento da hanseníase, esquemas terapêuticos padronizados e os esquemas alternativos, através do cálculo da frequência (prevalência) das suspeitas de reações adversas aos esquemas utilizados no período de janeiro de 2009 a maio de 2015, em hospital universitário de Salvador.

Objetivo Secundário:

Descrever a frequência (prevalência) das reações adversas para os esquemas de tratamento. Comparar o perfil de segurança entre os esquemas de tratamento padronizado e o alternativo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não haverá risco direto ao paciente, uma vez que se trata de pesquisa observacional, retrospectivo, com busca de informação em prontuários.

Benefícios:

O presente estudo é relevante na medida em que analisa o perfil de segurança da farmacoterapia disponível para hanseníase, distinguindo as particularidades de cada esquema terapêutico, padronizado ou alternativo, demonstrando os riscos e garantindo uma melhor segurança ao paciente. A hanseníase está longe de ser eliminada como um problema de saúde pública, pela não erradicação e necessidade de controle da doença, portanto, a realização de mais pesquisas referentes à patologia e suas formas de tratamento torna-se necessária frente o potencial incapacitante desta enfermidade.

A vigilância pós-comercialização tem papel fundamental para a saúde pública e para o uso racional, seguro e custo-efetivo de medicamentos, desse modo, a farmacovigilância pode detectar e evitar danos relacionados ao uso de medicamentos.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (2010), mais de um bilhão de pessoas estão infectadas com uma ou mais doenças negligenciadas, o que representa um sexto da população mundial, contudo, o reduzido potencial de retorno lucrativo contribui para a falta de

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela CEP: 40.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.373.684

investimentos, desinteresse e manutenção do quadro de desigualdade.

É consenso que a poliquimioterapia é a principal estratégia na atualidade para interrupção da cadeia de transmissão e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. Considerando-se que um dos motivos de abandono do tratamento, seja a ocorrência de efeitos colaterais e suspeita de reações adversas relativas à poliquimioterapia, torna-se necessário conhecer tais efeitos com o propósito de identificação, manejo e principalmente possibilidade de prevenção das suspeitas de reação adversa ao medicamento, permitindo o tratamento completo, a alta por cura e contribuindo para a eliminação da hanseníase.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide conclusões.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente estudo atendeu as solicitações proposta na Resolução CNS 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela CEP: 40.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.373.684

normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_614023.pdf	03/12/2015 16:51:23		Aceito
Folha de Rosto	FolhaR.pdf	03/12/2015 16:48:41	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Outros	Prontuarios.jpg	03/12/2015 16:43:37	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Outros	FolhaR.jpg	03/12/2015 16:43:09	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Outros	Encaminhamento.jpg	03/12/2015 16:42:32	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Outros	Compromisso.jpg	03/12/2015 16:40:47	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Outros	Dispensa.jpg	03/12/2015 16:39:22	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Outros	Equippe.jpg	03/12/2015 16:38:15	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Outros	Equipe.jpg	03/12/2015 16:37:28	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Outros	Anuencia.jpg	03/12/2015 16:37:02	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	03/12/2015 16:29:42	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela CEP: 40.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.373.884

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 17 de Dezembro de 2015

Assinado por:
REGINA SANTOS
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **Município:** SALVADOR **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

APÊNDICE A

Análise do perfil de segurança do tratamento para hanseníase em um Hospital Universitário de Salvador, Bahia, Brasil.

Carla, J. Santos^a, Paulo, R. L. Machado^b, Lúcia, A. C. B. Noblat^c

^aMestranda pelo Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Farmacêutica no Serviço de Assistência Farmacêutica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Rua Augusto Viana, s/n, Canela, 40110-060, Salvador, Bahia, Brasil.

^b Professor Doutor Adjunto de Dermatologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Coordenador do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Rua Augusto Viana, s/n, Canela, 40110-060, Salvador, Bahia, Brasil.

^c Professora Doutora Associada da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia e Gerente de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Rua Augusto Viana, s/n, Canela, 40110-060, Salvador, Bahia, Brasil.

Resumo

A hanseníase é uma das doenças mais antigas da humanidade, conhecida anteriormente como lepra e encontrada em registros de antes de Cristo. É uma doença infecciosa, de evolução crônica, que acomete predominantemente a pele, os nervos periféricos e as mucosas, além de outros órgãos e estruturas, seu agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*. A Organização Mundial de Saúde propõe o uso dos esquemas terapêuticos padronizados ou substitutivos para controle desta doença. É pressuposto, que um dos motivos de abandono do tratamento, seja a ocorrência de reações adversas relativas à terapia. Com o objetivo de analisar o perfil de segurança da farmacoterapia utilizada no tratamento da hanseníase, foi realizado um estudo observacional, transversal, retrospectivo com a população de pacientes em tratamento para hanseníase, com esquemas padrão ou substitutivo, em Hospital Universitário de Salvador/BA, 2009 a 2015. Dos 292 pacientes eleitos, 68,8% dos indivíduos eram procedentes da capital; 70,5% pertenciam à faixa etária de adultos; 52,7% eram do gênero feminino; 47,6% eram de cor parda; 40,1% dos indivíduos eram casados; 15,4% tinham apenas ensino fundamental incompleto; 64,4% apresentaram resultado de baciloscopia negativo; 60,3% classificados como paucibacilares; 30,5% dos pacientes com forma clínica predominante tuberculóide e 59,9% das pessoas não desenvolveram surto reacional durante a poliquimioterapia. Foram notificados 114 indivíduos com suspeita de pelo menos uma reação adversa a medicamento, resultando em 150 notificações. A suspeita de reação mais frequente foi anemia (57%), seguida de xerose cutânea (6%), hiperpigmentação (3%) e cefaleia (4%), dentre outras. Em 75,4% dos casos notificados, a dapsona foi o medicamento suspeito. A razão de prevalência foi calculada para as notificações de suspeita realizadas e 52% dos pacientes com resultado normal para deficiência da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase, foram notificados com suspeita de anemia, além de 31,6% de substituições de esquema dentre os notificados com suspeita de reação adversa. A pesquisa agregou resultados em relação ao perfil de segurança do tratamento para hanseníase frente à escassez de achados na literatura para tal população. Resultados estes, que contribuirão para um maior cuidado com os pacientes assistidos, ratificando a necessidade de vigilância contínua do uso da poliquimioterapia.

Palavras-chave: Hanseníase. Poliquimioterapia. Reação adversa a medicamento.

*Autor correspondente: Carla J. Santos. Endereço atual: Rua Manoel Barreto, nº 315, Graça, CEP 40150360, Salvador, Bahia, Brasil. Tel: +55-71-32353931. Endereço de email: carla.santos1983@hotmail.com
(P. R. L. MACHADO), prlmachado@hotmail.com
(L. A. C. B. NOBLAT), lucianoblat@gmail.com

1. Introdução

A hanseníase é uma das doenças mais antigas da humanidade, conhecida anteriormente como lepra e encontrada em registros de antes de Cristo. Atravessando gerações, foi responsável pelo isolamento social de milhares de indivíduos, vítimas de preconceitos, estigmas, a exemplo dos leprosários/lazaretos, vestimentas diferenciadas, da conotação de pecado e por fim, das incapacidades físicas limitantes¹.

A hanseníase é uma doença infecciosa, de evolução crônica que acomete predominantemente a pele, os nervos periféricos e as mucosas, além de outros órgãos e estruturas. O seu agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*. A hanseníase apresenta longo período de incubação, em média de 2 a 7 anos, sendo transmitida, principalmente, pelas vias respiratórias superiores de pacientes multibacilares não tratados^{2,3}.

A infecção ativa pelo bacilo é caracterizada por uma grande variabilidade no curso clínico, variando de uma enfermidade paucibacilar, na qual poucos bacilos estão presentes, a uma doença multibacilar, na qual uma grande carga bacilar está presente nas lesões. Como em outras patologias infecciosas, a conversão da infecção em doença depende de interações entre fatores individuais do hospedeiro, ambientais e do próprio agente³.

A terapia farmacológica permitiu o alívio, se não do sofrimento moral, mas do sofrimento físico oriundo da sintomatologia da doença. Através do emprego de combinações farmacoterapêuticas foi

2. Materiais e Método

É um estudo epidemiológico observacional, analítico, transversal e retrospectivo que foi realizado utilizando toda a população de pacientes em tratamento para hanseníase com esquemas padrão ou substitutivo, no período de 19 de janeiro de 2009 a 10 de maio de 2015. A pesquisa foi realizada em ambulatório de referência para tratamento da hanseníase, no Serviço de Dermatologia de um Hospital Universitário, na cidade de Salvador/Ba.

No estudo foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de hanseníase paucibacilar ou multibacilar, independente do gênero e da idade, e que estiveram em

possível obter a alta por cura e prevenir as incapacidades físicas⁴.

A Organização Mundial de Saúde propõe o uso dos esquemas terapêuticos padronizados ou substitutivos para controle desta doença que, apesar de milenar, ainda é, hoje, um problema de saúde pública no âmbito nacional. Várias reações adversas são atribuídas ao tratamento poliquimioterápico recomendado⁵.

A vigilância pós-comercialização tem papel fundamental para a saúde pública e para o uso racional, seguro e custo-efetivo de medicamentos. Desse modo, a farmacovigilância pode detectar e evitar danos relacionados ao uso de medicamentos⁶. É considerada como um dos motivos de abandono ao tratamento, a ocorrência de suspeitas de reações adversas a medicamento (RAM), dentre estas, os efeitos colaterais relativos à poliquimioterapia, sendo necessário conhecer tais efeitos com o propósito de identificação, manejo e principalmente possibilidade de prevenção dos mesmos, permitindo o tratamento completo, a alta por cura e contribuindo para a eliminação da hanseníase.

O objetivo deste estudo, portanto, foi analisar o perfil de segurança da farmacoterapia utilizada no tratamento da hanseníase, descrevendo as características sociodemográficas e clínicas da população analisada e as frequências (prevalências) das suspeitas de reações adversas para os esquemas de tratamento empregados.

tratamento poliquimioterápico padrão ou alternativo (substitutivo) durante o período do estudo. E como critérios de exclusão, os pacientes que apresentaram problema de adesão e/ou abandono do tratamento, transferência para outras unidades de tratamento, óbito, que iniciaram a terapia num período anterior ao do estudo e prontuários incompletos.

Como fonte de dados para a coleta, foram utilizados os prontuários dos pacientes incluídos no estudo, assim como, as fichas de seguimento farmacoterapêutico. A partir destas informações, foram coletados os dados dos

pacientes e realizadas em ficha específica, todas as notificações de suspeita de RAM. Todos os prontuários foram solicitados ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística, após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética do Hospital, e contou com o auxílio de duas estudantes concluintes da graduação em Farmácia, devidamente treinadas para a coleta dos dados.

As variáveis coletadas foram as seguintes: a identificação do paciente; data de início de tratamento; procedência; data de nascimento; idade em anos e categorizada por faixa etária; gênero; cor da pele; estado civil; escolaridade; baciloscopia; classificação da hanseníase; forma clínica; esquema terapêutico inicialmente empregado; se houve suspeita de reação adversa e qual suspeita identificada e notificada; e as queixas apresentadas pelos pacientes referentes a suspeita de RAM; qual o medicamento suspeito; se apresentou substituição no esquema e qual medicamento novo empregado; e por fim a coleta dos resultados de exames de hemoglobina e da

3. Resultados

A população eleita para a realização do estudo constava inicialmente de 348 indivíduos, entretanto, foram excluídos 14 pacientes que solicitaram transferência da unidade de tratamento para uma unidade mais próxima da sua residência ou município, 05 pacientes que abandonaram o tratamento para hanseníase, 01 indivíduo que foi a óbito antes da conclusão do tratamento, 25 pacientes que embora tenham tratado no ano de 2009, iniciaram a terapia num período anterior (ano 2008) ao da pesquisa, 07 pacientes com prontuários incompletos e 05 sem a localização dos respectivos prontuários, no período da coleta. Como também, 01 paciente foi contabilizado duas vezes, por ter realizado o tratamento em dois períodos distintos e com medicamentos diferentes, portanto, restaram 292 pacientes para compor a população em questão.

enzima glicose 6-fosfato desidrogenase, antes e depois do início do tratamento.

A análise dos dados foi realizada a partir da construção do banco em planilhas auxiliares da Microsoft Office Excel e utilização do programa estatístico SPSS 20.0. Foram calculadas as frequências absoluta e relativa dos dados, além da razão de prevalência como medida de associação, a fim de estimar a associação entre o fator de exposição e o desfecho na população investigada.

Para contemplar os critérios éticos, os pesquisadores assinaram um termo de compromisso assegurando que os participantes da pesquisa incluídos no estudo tenham a sua confidencialidade resguardada pela equipe envolvida na condução do mesmo e que em nenhum momento a identidade dos participantes seja revelada, conforme disposto na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e demais normas legislativas vigentes.

As características sociodemográficas e clínicas da população em tratamento para hanseníase, com poliquimioterapia padrão ou substitutiva, no período de 2009 a 2015, estão descritas, logo abaixo, nas formas de frequências absoluta e relativa, nas Tabelas 1 e 2.

Todos os 292 pacientes utilizaram a poliquimioterapia padrão ou substitutiva para o tratamento da hanseníase, sendo a PQT PB adulto a de maior frequência de uso, seguida da PQT MB adulto. Assim como, no público adulto, nas crianças o emprego do esquema padrão paucibacilar infantil foi o de maior frequência. Somente em 1,4% dos pacientes foi prescrito e administrado o esquema alternativo com ofloxacino desde o início da terapia (tabela 3).

TABELA 1 - FREQUÊNCIAS DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO EM TRATAMENTO PARA HANSENÍASE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR/BA, 2009 A 2015.

VARIÁVEL	CATEGORIA	FREQUÊNCIA ABSOLUTA (N=292)	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)
PROCEDÊNCIA¹	CAPITAL	201	68,8
	INTERIOR	82	28,1
FAIXA ETÁRIA	CRIANÇAS	16	5,5
	ADOLESCENTES	6	2,1
	ADULTOS	206	70,5
GÊNERO	IDOSOS	64	21,9
	MASCULINO	138	47,3
	FEMININO	154	52,7
COR DA PELE	BRANCA	42	14,4
	NEGRA	70	24
	MULATA	4	1,4
	AMARELA	1	0,3
	PARDA	139	47,6
	NÃO INFORMADO	36	12,3
ESTADO CIVIL²	SOLTEIRO	66	22,6
	CASADO	117	40,1
	DIVORCIADO	18	6,2
	VIÚVO	13	4,4
ESCOLARIDADE	ANALFABETO	7	2,4
	FUNDAMENTAL INCOMPLETO	45	15,4
	FUNDAMENTAL COMPLETO	11	3,8
	MÉDIO INCOMPLETO	9	3,1
	MÉDIO COMPLETO	27	9,2
	TÉCNICO INCOMPLETO	0	0
	TÉCNICO COMPLETO	3	1
	SUPERIOR INCOMPLETO	9	3,1
	SUPERIOR COMPLETO	9	3,1
	PÓS-GRADUAÇÃO INCOMPLETA	0	0
PÓS-GRADUAÇÃO COMPLETA	2	0,7	
	NÃO INFORMADO	170	58,2

FONTE: DADOS OBTIDOS DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.
 NOTAS: 1-NÃO INFORMADO N=09 (3,1%); 2-NÃO INFORMADO N=78 (26,7%).

TABELA 2- FREQUÊNCIAS DOS ASPECTOS CLÍNICOS DA POPULAÇÃO EM TRATAMENTO PARA HANSENÍASE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR/BA, 2009 A 2015.

VARIÁVEL	CATEGORIA	FREQUÊNCIA ABSOLUTA (N=292)	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)
BACILOSCOPIA	NEGATIVA	188	64,4
	POSITIVA	78	26,7
	NÃO INFORMADO	26	8,9
CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL	PAUCIBACILAR	176	60,3
	MULTIBACILAR	116	39,7
FORMA CLÍNICA	INDETERMINADA	50	17,1
	TUBERCULÓIDE	89	30,5
	BORDERLINE BORDERLINE	31	10,6
	BORDERLINE TUBERCULÓIDE	45	15,4
	BORDERLINE VIRCHOWIANA	23	7,9
	VIRCHOWIANA	44	15,1
	NEURAL	9	3,1
	NODULAR DA INFÂNCIA	1	0,3
ESTADO REACIONAL DURANTE A POLIQUIMIOTERAPIA¹	SURTO1 RR*	47	16,1
	SURTO2 ENH**	26	8,9
	NEURITE	20	6,8
	SEM SURTO	175	59,9
	SURTO2+NEURITE	6	2,1
	SURTO1+NEURITE	12	4,1
	SURTO1+SURTO2	2	0,7
	SURTO1+SURTO2+NEURITE	2	0,7

FONTE: DADOS OBTIDOS DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

NOTAS: 1-MISSING N=2 (0,7%). * REAÇÃO REVERSA. ** ERITEMA NODOSO HANSÊNICO.

TABELA 3 - FREQUÊNCIAS DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS EMPREGADOS NA POPULAÇÃO EM TRATAMENTO PARA HANSENÍASE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR/BA, 2009 A 2015.

VARIÁVEL	FREQUÊNCIA ABSOLUTA (N=292)	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)
PQT PB*	159	54,5
PQT MB**	113	38,7
PQT PB INFANTIL	13	4,4
PQT MB INFANTIL	3	1
ALTERNATIVO COM OFLOXACINO	4	1,4

FONTE: DADOS OBTIDOS DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

NOTAS: * POLIQUIMIOTERAPIA PAUCIBACILAR; ** POLIQUIMIOTERAPIA MULTIBACILAR.

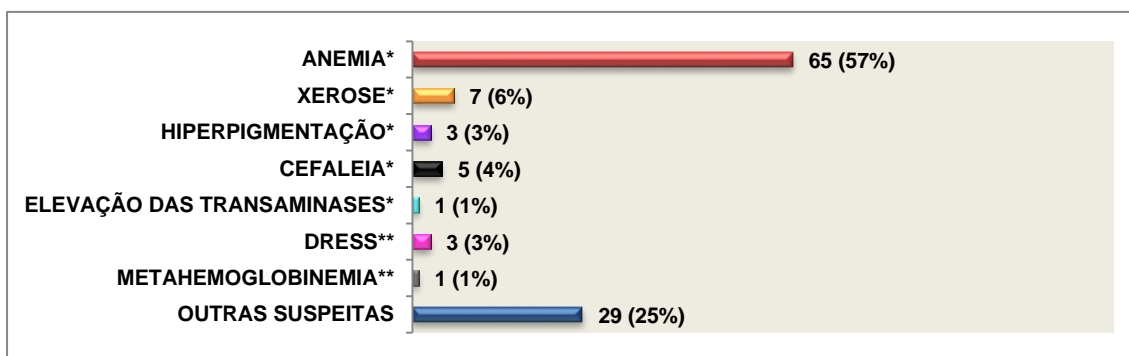
Da população compreendida em 292 pacientes estudados, 114 indivíduos foram identificados e notificados com pelo menos uma suspeita de reação adversa a um dos medicamentos empregados no tratamento da hanseníase, sendo então realizadas as notificações de todas as suspeitas observadas durante o estudo. No estudo foram encontrados 87 pacientes somente com uma única suspeita de RAM e 27 pessoas com mais de uma suspeita, totalizando 150 notificações.

No decorrer do estudo, 65 pacientes foram identificados e notificados somente por suspeita de anemia representando a maior frequência de suspeita de reação adversa encontrada, tanto na população

como um todo (22,3%), quanto dentro do universo de pacientes notificados (57%) (gráfico 01). Logo abaixo, o gráfico 1, descreve as frequências das RAMs mais prevalentes ou de maior gravidade.

Dentre as suspeitas de reação adversa identificadas, foram notificadas, inclusive mais de uma suspeita por paciente, sendo observados pelo menos 03 casos de suspeita de eritrodermia, taquicardia (n=02), tontura (n=1), ressecamento ocular (n=01), redução da hemoglobina (n=02), fadiga (n=02), náusea (n=03), êmese (n=03), leucopenia (n=01) e diarréia (n=01), dentre outras combinações destas suspeitas acima citadas.

GRÁFICO 1- FREQUÊNCIAS DE PACIENTES EM TRATAMENTO PARA HANSENÍASE, NOTIFICADOS POR SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR/BA, 2009 A 2015.



FONTE: DADOS ELABORADOS A PARTIR DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

NOTAS: * NOTIFICADOS SOMENTE POR UMA SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA; ** NOTIFICADOS POR MAIS DE UMA SUSPEITA ASSOCIADA.

Do total de 114 pacientes que tiveram alguma suspeita de reação adversa ao tratamento empregado para hanseníase, em 75,4% dos indivíduos, somente a dapsona foi o medicamento suspeito. A clofazimina, exclusivamente, esteve envolvida em 10,5% dos casos, o ofloxacino em 1,7% (uma suspeita de eritrodermia e outra de diarréia), a rifampicina em 1%

(estando presente em um caso de suspeita de cefaleia associada à fadiga) e a clofazimina conjuntamente com a dapsona, estiveram presentes em 11,4% dos casos suspeitos.

Com intuito de responder se existiu associação entre quem utilizou o medicamento suspeito e a notificação

realizada por suspeita de reação adversa ao medicamento investigado, foi calculada a razão de prevalência. Portanto, para os indivíduos que apresentaram alguma queixa ao utilizar a dapsona para tratamento da hanseníase e foram notificados por suspeita de eritrodermia, a razão de prevalência encontrada foi igual a 4,8, demonstrando que os pacientes que se queixaram da dapsona tiveram uma prevalência 4,8 vezes maior de serem notificados por suspeita de eritrodermia, do que os que não apresentaram alguma queixa ao uso da dapsona em seu esquema de tratamento. A razão de prevalência para os pacientes que apresentaram queixa ao uso da dapsona e foram notificados por suspeita de cefaleia foi igual a 9,6 e para aqueles em uso de clofazimina e notificação por xerose cutânea foi igual a 23,3.

Observou-se que, 36 indivíduos que iniciaram o tratamento para hanseníase, precisaram mudar de esquema em função de apresentar alguma suspeita de RAM, sem possibilidade de manutenção do esquema poliquimioterápico inicialmente proposto. Considerou-se que 31,6% dos pacientes tiveram pelo menos uma notificação de suspeita de reação adversa a medicamento, sendo necessária a substituição no esquema. O medicamento ofloxacino foi a principal alternativa terapêutica para os pacientes que não toleraram o tratamento padrão.

No estudo foram coletados também, os resultados dos valores dos níveis de

4. Discussão

A introdução dos esquemas poliquimioterápicos na década de 80 para tratamento da hanseníase foi responsável pela redução da prevalência global de 5,4 milhões de casos na época para quase 176 mil atualmente⁷. As frequências de uso dos esquemas terapêuticos empregados nos casos paucibacilares e multibacilares encontradas no estudo, estão de acordo com o tratamento proposto pela Organização Mundial da Saúde e as Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, do Ministério da Saúde.

É evidente que, em cada esquema poliquimioterápico empregado, tanto o esquema padrão ou o substitutivo, em cada prescrição realizada, não somente para o tratamento de hanseníase, sempre existirá um risco potencial implícito de

hemoglobina e da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase e classificados de acordo com os valores de referência utilizados nos laboratórios de realização dos mesmos. A pesquisa verificou que, dos 292 pacientes que iniciaram tratamento para hanseníase, 126 pacientes apresentaram resultado do hemograma, após início dos esquemas terapêuticos, com alteração no nível de hemoglobina, estando este valor abaixo dos valores mínimos de normalidade esperado.

No que concerne à obtenção dos resultados da glicose 6-fosfato desidrogenase, somente 1% dos indivíduos apresentaram resultado deficiente para a mesma, contra 17,1% de pacientes com resultados dentro dos valores de referência. Contudo, 81,2% dos prontuários não apresentavam descritos os resultados da dosagem de glicose 6-fosfato desidrogenase e 15,1% não informavam também sobre os níveis de hemoglobina.

Vale ressaltar que, dos 03 pacientes que apresentaram deficiência da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase, somente 01 paciente foi notificado com suspeita de anemia, os outros apresentaram valores normais de hemograma no período do tratamento. Enquanto que, dos 50 indivíduos com resultado normal para o exame de deficiência de tal enzima, 26 pessoas foram notificadas com suspeita de anemia durante o estudo.

desenvolvimento de uma reação adversa ao medicamento⁸. Reação esta, definida pela OMS, “como uma resposta a um medicamento que é nociva e não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença ou para a modificação de uma função fisiológica”⁹. Sendo tal contexto observado ao longo do presente estudo, com as suspeitas de RAMs identificadas após início da poliquimioterapia.

A farmacovigilância estuda principalmente as reações adversas aos medicamentos e o seu conceito abrange a “identificação e avaliação dos efeitos de uso, agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos”, através da

monitorização das suspeitas de reação, por meio de estudos epidemiológicos clássicos, descritivos ou analíticos, e por meio de sistema de notificação espontânea¹⁰.

O sistema de notificação espontânea, principal método de coleta de informações sobre a segurança dos medicamentos na pós-comercialização, reconhecido internacionalmente para detecção e quantificação de reação adversa a medicamento, determina que toda suspeita deve ser notificada em ficha específica e encaminhada para centros regionais ou nacionais, que por sua vez realizarão o estabelecimento da relação causal, a partir do emprego de algoritmos, sendo a resultante registrada em banco de dados e enviada periodicamente aos centros coletores. Caso o país pertença ao Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS), o conjunto de notificações é encaminhado para o centro internacional, situado em Uppsala, Suécia, coordenado pela OMS. Este é responsável pelo recebimento dos dados sobre RAM e divulgação das novas informações periodicamente⁶.

Por sua vez, a escolha por um estudo epidemiológico, observacional, analítico e transversal, como o aplicado no presente estudo, permite obter um retrato da situação, com a mensuração da frequência (prevalência) de ocorrência de eventos de saúde, determinando simultaneamente, o fator de interesse e o desfecho, numa população bem definida em um determinado momento. É utilizado para avaliar se existe relação entre as variáveis, com baixo custo, rapidez, menor complexidade operacional quando comparado aos estudos de caso-controle e coorte, como também, gerador de hipóteses de associação. A principal desvantagem do estudo transversal é que a relação temporal entre a exposição e o desfecho não pode ser diretamente verificada, sendo frequentemente difícil separar causa e efeito, porque as medidas são realizadas ao mesmo tempo^{11,12}.

Independente do método escolhido para analisar o perfil de segurança da população observada, com suas vantagens e limitações, é de extrema importância que estas suspeitas de reação adversa sejam identificadas, de preferência, prevenidas, nos casos das reações evitáveis e conduzidas para evitar ou aliviar o sofrimento desencadeado ao paciente. Estando o presente estudo em

conformidade, a partir da realização de todas as notificações de suspeitas de RAM observadas.

No estado de São Paulo, durante o período de implementação da poliquimioterapia (PQT), 127 casos foram considerados como reações adversas, sendo que 78,7% necessitaram de mudança para regime alternativo¹³. Embora o percentual encontrado em São Paulo para substituição de terapia, tenha sido superior aos achados do estudo, houve conformidade na necessidade de mudança para tratamento substitutivo, em pacientes acometidos por RAMs graves. A maioria dos pacientes no presente estudo utilizou a PQT padrão até a alta, com ou sem tratamento sintomático, mesmo após surgimento de suspeita de RAM, devido à redução ou desaparecimento da queixa ou normalização do parâmetro laboratorial, após manutenção do esquema.

Em estudo epidemiológico, analítico, retrospectivo, realizado em unidade de referência em hanseníase no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia/MG, para determinar a magnitude dos efeitos adversos da PQT, foram revisados os prontuários no período de 1995 a 2000². Dos 187 pacientes, 37,9% dos indivíduos foram notificados com suspeita de RAM, totalizando 113 notificações. A dapsona foi responsável pelo maior número de suspeitas, 70,8% de notificações em 54 pacientes em uso de PQT, seguida da clofazimina, a qual gerou 23% de notificações de RAM em 21 pacientes, enquanto a rifampicina apenas 6,2% de relatos em 07 pacientes². Estando alinhado com os achados do presente estudo, uma vez que a dapsona foi evidenciada como o principal alvo de queixas à terapia padrão, seguida da clofazimina.

Embora a dapsona tenha causado mais suspeitas de reação adversa, em Uberlândia, a suspeita de reação de maior prevalência foi a gastrite (22,5%). A anemia hemolítica foi a segunda suspeita de reação adversa mais frequente (18,8%) dos casos, seguida de cefaleia (16,3%), astenia (13,8%), metahemoglobinemia (7,5%), insônia (6,3%), e dermatite esfoliativa (5%)³. Enquanto que, a clofazimina teve maior percentual de ictiose/xerose (69,2%), aproximando-se dos dados da pesquisa em questão. A rifampicina esteve associada a 02 casos de febre, 02 de cólica renal, 01

caso de enjôo, 01 de dermatite alérgica e 01 de diarreia². Por fim, 32,5% dos pacientes sofreram mudança de tratamento e apenas 06 indivíduos dos que desenvolveram anemia hemolítica, realizaram hemograma no diagnóstico e durante o tratamento². Demonstrando falha na monitorização de suspeita de reações adversas, enquanto que na população investigada, o número de exames de hemograma realizados foi superior.

Outro estudo, também descritivo e retrospectivo, aplicado em Vitória do Espírito Santo, em 2004, com população com perfil epidemiológico e clínico similar ao analisado, inclusive com predomínio de pacientes do gênero feminino, paucibacilares e com faixa etária adulta, encontrou 88 pacientes com pelo menos uma reação adversa de um total de 194 pacientes, representando, portanto, 45% dos pacientes em tratamento com PQT. Na pesquisa foram identificadas 185 reações, sendo que 48% dos casos aconteceram nos primeiros 03 meses de tratamento¹⁴.

Analogamente, mais de uma reação adversa foi encontrada em 58% dos pacientes e 40% tinham reação associada a mais de um medicamento. A dapsona também esteve associada no acometimento da maioria dos pacientes com reação adversa: a anemia hemolítica esteve presente em 56,5% dos casos, seguida de 5,9% de metahemoglobinemia, 2,4% de leucopenia, 27,1% de manifestações gastrointestinais, 9,5% de distúrbios psiquiátricos, 23,5% de anormalidades hepáticas, 13% de cefaleia, 16,5% de tontura, dentre outras. Já a clofazimina, acometeu 18 pacientes, com 94% de manifestações gastrointestinais, enquanto que a rifampicina causou em 24 pacientes, 41,7% de anormalidades hepáticas e 33,3% de anemia hemolítica¹⁴.

Também em Vitória, Espírito Santo, uma segunda análise em outro período, verificou em 48 pacientes de um total de 194, redução dos níveis de hemoglobina de 12,8 para 10,3 unidades de referência e também diminuição dos níveis de hematócrito, em indivíduos hansênicos, em tratamento com dapsona¹⁵. Ratificando a redução do nível de hemoglobina encontrada na população investigada. Estudos apontam para estresse oxidativo, mediado pelo uso da dapsona e a formação de metabólito N-hidroxilado, além de toxicidade dose-dependente, relacionados à

anemia hemolítica e metahemoglobinemia, tornando necessária a monitorização terapêutica destes pacientes³².

Em pesquisa observacional, retrospectiva, também baseada em revisão de prontuários, desenvolvida pelo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, a hemólise foi a reação mais comum com a administração da dapsona, em pacientes atendidos com hanseníase no período de 2005 a 2010. E esta foi observada em pacientes sem deficiência da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase¹⁶. Divergindo da associação frequente na literatura desta deficiência e a destruição dos eritrócitos, ao desencadeamento de anemia hemolítica e formação de metahemoglobina, principalmente quando houver exposição a agentes, como o medicamento dapsona^{17,18,19,20}. Resultado semelhante à população analisada, embora como limitação do estudo, o número de resultados do exame de G6PD descrito nos prontuários tenha sido muito baixo, em população do Ambulatório de Hanseníase do Hospital Universitário de Salvador, naquele período investigado, refletindo talvez a baixa solicitação de realização do mesmo ou documentação insuficiente nos prontuários.

Corroborando com os achados, a literatura identifica a dapsona como responsável por anemia hemolítica, eritrodermia, dermatite esfoliativa, reações psicóticas, síndrome de hipersensibilidade, DRESS, icterícia, agranulocitose e metahemoglobinemia^{21,22,23,24,25}. Erupção cutânea, púrpura trombocitopênica, hepatite, síndrome gripal, anemia hemolítica, choque, insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda podem ser observadas após o uso da rifampicina²³. Em estudo realizado no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Dona Libânia, em Fortaleza, reações adversas foram observadas e agrupadas de acordo com o medicamento mais provável de causar a reação adversa, observando redução de hemoglobina, de hematócrito, de células sanguíneas, leucopenia, náusea, cefaleia, tontura, dentre outros efeitos relacionados à dapsona e/ou rifampicina. Sendo a anemia hemolítica a mais frequente das reações observadas²⁶.

Os efeitos mais frequentes da clofazimina, que incluem ressecamento cutâneo, descamação e hiperpigmentação da pele, podem desencadear

consequências emocionais para os pacientes. Haja vista que, alterações no tom da pele podem alertar os outros para o fato de que o paciente está sendo tratado para hanseníase, afetando a autopercepção dos pacientes, a autoestima, gerando estigmas e potencialmente interferindo nas relações que perpassam pelo âmbito pessoal, social, familiar e profissional de cada paciente^{22,27}. Esta coloração avermelhada é devido ao acúmulo de pigmento nos macrófagos, aparecendo geralmente com 10 semanas de início de uso e desaparecendo após alguns meses de término do tratamento^{28,29,30}. Sendo tal situação observada, na descrição das evoluções clínicas dos prontuários, caracterizada pela queixa do paciente ao respectivo escurecimento da pele, de forma difusa ou localizada, principalmente na face, o que no mínimo gera questionamentos ao paciente, no seu meio social, à cerca do quadro.

A ofloxacina, que pode ser administrada a pacientes com intolerância, resistência ou falência clínica a agentes de primeira linha, aparece na literatura associada mais frequentemente a manifestações gástricas, tais como, náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal²³. No presente estudo, a ofloxacina foi o medicamento de escolha preferencial nas substituições de esquema poliquimioterápico, visto que a minociclina, no período da pesquisa, não estava disponibilizada pelo Ministério da Saúde, por falta no estoque.

A descrição das suspeitas de reações notificadas e do perfil epidemiológico apresentou resultados similares com os achados na literatura, que não são observados em inúmeras publicações, face o contexto de ser uma doença curável, prevalente em países com menos recursos, e que não desperta o interesse das indústrias farmacêuticas.

É observada uma escassez de trabalhos relacionados à segurança dos pacientes em tratamento para hanseníase, uma vez que só foram identificados, durante a revisão de literatura, duas publicações que citam ao longo do texto a realização de notificações de suspeitas de RAMS, em hanseníase, contudo, não detalham a realização ou ausência, da validação de tais suspeitas, enquanto os outros estudos nem se quer informam a realização das notificações, apenas citam denominações como efeitos adversos ou reações

adversas, atribuídas ao uso do medicamento, sem maiores detalhes. Nenhum estudo com cálculo de razão de prevalência em pacientes notificados com suspeita de RAM em hanseníase foi observado. Resultados estes que agregam valores e permitirão um maior cuidado com os pacientes assistidos daquele ambulatório, ratificando a necessidade de vigilância contínua do uso da poliquimioterapia.

Nesta população específica foi observado um número superior de suspeitas de RAMs nos pacientes em esquema padrão, embora não seja possível fazer comparações, uma vez que o número de pacientes em esquema substitutivo foi consideravelmente menor.

São limitações deste estudo, a ausência de informações nos prontuários, tais como, 12,3% de indivíduos identificados sem a classificação da cor, além da maioria verificada não estar de acordo com a classificação Fitzpatrick, orientada pelo Serviço de Dermatologia; 58,2% dos pacientes identificados sem a respectiva documentação do nível de escolaridade, o que poderia impactar no entendimento da patologia e do seu manejo, caso não fosse aplicada linguagem adequada ao nível de compreensão de cada paciente; 8,9% de prontuários sem a informação do resultado de baciloscopia, fundamental para composição do diagnóstico e direcionamento na escolha da terapia; 15,1% dos indivíduos sem a documentação do resultado de hemoglobina e 81,2% sem o resultado do exame de deficiência da enzima G6PD. Exames estes relacionados com a identificação de anemia, principalmente, após o uso do medicamento dapsona, levantando questionamentos sobre a solicitação, a necessidade de realização ou ausência dos pedidos de exames pelos profissionais de saúde, dificuldades de realização por parte dos pacientes e por fim a documentação incompleta dos prontuários.

Vale ressaltar que a qualidade dos registros existentes nos prontuários das instituições de saúde reflete e caracteriza a qualidade dos serviços prestados. Os registros têm valor imprescindível para identificação das necessidades de saúde, tomada de decisão e a garantia da continuidade do cuidado prestado ao paciente³¹. Além disso, não deve ser esquecido o papel e a responsabilidade dos

hospitais universitários na formação dos profissionais de saúde, por serem locais de ensino-aprendizagem e de educação em serviço, devendo desempenhar a função de centro de referência, ofertando serviços de atenção à saúde de excelência e em harmonia com o Sistema Único de Saúde. Portanto, é evidenciada a importância e a responsabilidade de uma documentação completa e regular pela equipe de saúde.

Outra limitação do estudo foi a indisponibilidade do medicamento minociclina, pelo Ministério da Saúde, por

falta no estoque, em grande parte do período estudado, o que não permitiu a análise do seu emprego nos esquemas substitutivos, como também, as dificuldades anteriormente citadas dos estudos transversais para investigar condições de baixa prevalência e principalmente, em estabelecer a relação causal entre os eventos, por ser realizado em um único momento no tempo. Embora tenha sido calculada a razão de prevalência, medida utilizada em estudos transversais para demonstrar associação entre exposição e desfecho.

5. Conclusão

Diante do exposto, pressupõe-se que a poliquimioterapia padrão, empregada mundialmente para o tratamento da hanseníase, nesta população especificamente, demonstrou ser segura, uma vez que apesar do número elevado de notificações de suspeitas de RAM, a maioria apresentou resolução no curso da terapia, com um percentual reduzido de substituições. Não foi possível comparar o perfil de segurança entre os esquemas, visto que a prevalência de uso dos tratamentos alternativos encontrada foi muito inferior.

O estudo agregou valores em relação ao perfil de segurança do tratamento para hanseníase frente à escassez de achados na literatura para tal população. Resultados estes, que contribuirão para um maior cuidado com os pacientes assistidos.

Portanto, é preciso realizar estudos que auxiliem no manejo do tratamento e da doença e efetuar todas as validações das suspeitas notificadas, com intuito de confirmação dos achados encontrados.

A identificação e notificação de várias suspeitas de reações adversas atribuídas aos esquemas padronizados, além do reduzido arsenal terapêutico para substituição em casos de contraindicação, intolerância e RAMs graves aos regimes de primeira linha, demandam uma contínua monitorização dos pacientes e a realização de novos estudos que contribuam para uma mudança significativa no cenário da hanseníase.

*A pesquisa foi desenvolvida com recursos próprios e os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

REFERÊNCIAS

1. CUNHA, A. Z. S. Hanseníase: aspectos da evolução do diagnóstico, tratamento e controle. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 2, p. 235-242, 2002.
2. GOULART, I. M. B. et al. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.35, n. 5, p. 453-460, 2002.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. **Hanseníase: Situação Epidemiológica - Dados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/705-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/hanseniasse/11298-situacao-epidemiologica-dados>. Acessado em: 01 de novembro de 2015.
4. EIDT, L. M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. **Saúde e Sociedade**, v. 13, n. 2, p. 76-88, 2004.
5. 5WORLD HEALTH ORGANIZATION. [Operational Manual. Global Leprosy Strategy 2016-2020: accelerating towards a leprosy-free world. 2016. 62 p.](#)
6. HEINECK, I.; CAMARGO, A. L. Reações Adversas a Medicamentos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica**. Fundamentos da Terapêutica Racional. 4 ed., unidade 2, cap. 13, 2010.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion**. Weekly Epidemiological Record. 2 september 2016, v. 91, n. 35, p. 461-74.
8. KAUFMAN, D. W., SHAPIRO, S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. **Lancet**, v. 356, p. 1339-1343, 2000.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products**. Geneva: WHO; 2002. 52 p.
10. CASTRO, C. G. S. O. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 92 p.
11. PEREIRA, M. G. **Epidemiologia teoria e prática**. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, parte 4, metodologia, p. 298-300, 2001.
12. DIAS, M. F. et al. Fontes de notificação em farmacovigilância. **Fármacos & medicamentos**. Especial de capa. Instituto Racine. Disponível em: <http://docplayer.com.br/10661813-Fontes-de-notificacao-emfarmacovigilancia-murilo-freitas-dias-nair-ramos-de-souza-milena-oliveirabittencourt-e-marcia-santos-noqueira.html>. Acesso em: 03 de outubro de 2016.
13. BRASIL, M. T. L. R. F. et al. Results of a Surveillance System for Adverse Effects in Leprosy's WHO/MDT. **International Journal of Leprosy**, v. 64, n. 2, 1996.
14. DEPS, P. D. et al. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. **Leprosy Review**, n. 78, p. 216-222, 2007.
15. 15DEPS, P. et al. Hemolytic anemia in patients receiving daily dapsone for the treatment of leprosy. **Leprosy Review**, n. 83, p. 305-307, 2012.
16. LIMA et al. Leprosy in a University Hospital in Southern Brazil*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 5, p.654-9, 2015.
17. SCHALCHER, T. R. et al. Clinical Oxidative Stress during Leprosy Multidrug Therapy: Impact of Dapsone Oxidation. **Plos One**, v. 9, n. 1, 2014.
18. POIROT, E. et al. Risks of Hemolysis in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficient Infants Exposed to Chlorproguanil-Dapsone, Mefloquine and Sulfadoxine-Pyrimethamine as Part of Intermittent Presumptive Treatment of Malaria in Infants. **PLOS ONE**, 2015.
19. LUZZATTO, L.; SENECA, E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with ongoing clinical implications. **British Journal of Haematology**, n. 164, p. 469-480, 2014.
20. YOUNGSTER, I. et al. Medications and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency An Evidence-Based Review. **Drug safety**, v. 33, n. 9, p. 713-726, 2010.
21. SINGH, H. et al. Adverse effects of Multi-drug therapy in leprosy, a two years' experience (2006- 2008) in tertiary health care centre in the tribal region of Chhattisgarh state (Bastar, Jagdalpur). **Leprosy Review**, v. 82, n. 1, p. 17-24, 2011.
22. MOREIRA, S. C.; BATOS, C. J. C.; TAWIL, L. Epidemiological situation of leprosy in Salvador from 2001 to 2009. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 1, p. 107-117, 2014.
23. MAIA, M. V.; CUNHA, C. S.; CUNHA, M. G. S. Adverse effects of alternative therapy (minocycline, ofloxacin, and clofazimine) in a recognized health care unit in Manaus, Amazonas, Brazil*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 2, p. 205-210, 2013.
24. LORENZ, M.; WOZEL, G.; SCHMITT, J. Hypersensitivity Reactions to Dapsone: A Systematic Review. **Acta Dermatovenereologica**, n. 92, p. 194-199, 2012.
25. BUCARETCHI, F. et al. Dapsone Hypersensitivity Syndrome in an Adolescent During Treatment of Leprosy. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.46, n. 6, p. 331-334, 2004.
26. GONÇALVES, H. S. et al. Brazilian clinical trial of uniform multidrug therapy for leprosy patients - the correlation between clinical disease types and adverse effects. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107(Suppl. I), p. 74-78, 2012.
27. WHITE, C.; FRANCO-PAREDES, C. Leprosy in the 21st Century. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 1, p. 80-94, 2015.
28. GURFINKEL, P.; PINA, J. C.; SILVA, M. R. Use of clofazimine in dermatology. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 8, n. 9, 2009.

29. HOLDINESS, M. R. Clinical Pharmacokinetics of Clofazimine A Review. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 16, p. 74-85, 1989.
30. HWANG, T. J. et al. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies. **BMJ Open**, 2014.
31. SILVA, L. C. P. Factors that intervene in the patients records use in paper support. **RAS**, v. 13, n. 50, 2011.
32. SCHALCHER, T. R. et al. Clinical Oxidative Stress during Leprosy Multidrug Therapy: Impact of Dapsone Oxidation. **Plos One**, v. 9, n. 1, 2014.

