



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA**

MONISE ANNE LIMA

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS DE PACIENTES
CHAGÁSICOS EM USO DE BENZONIDAZOL ATENDIDOS POR UM SERVIÇO DE
ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO ESTADO DO CEARÁ**

**FORTALEZA
2015**

MONISE ANNE LIMA

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS DE PACIENTES
CHAGÁSICOS EM USO DE BENZONIDAZOL ATENDIDOS POR UM SERVIÇO DE
ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO ESTADO DO CEARÁ**

Monografia submetida à Coordenação do curso de Farmácia, como parte dos requisitos necessários a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará- UFC.

Orientador: Prof. Dra. Maria de Fátima Oliveira.

Coorientador: Farmacêutico Darlan da Silva Cândido

**FORTALEZA
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

L699a Lima, Monise Anne.
Avaliação dos parâmetros laboratoriais de pacientes chagásicos em uso de benzonidazol atendidos por um serviço de atenção farmacêutica no estado do Ceará / Monise Anne Lima. – 2015.
64 f. : il. color., enc. ; 30 cm.

Monografia (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Departamento de Farmácia, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2015.

Orientação: Profa. Dra. Maria de Fátima Oliveira.

Co-Orientação: Farmacêutico Darlan da Silva Cândido.

1. Doença de Chagas. 2. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos. I. Título.

CDD 616.9363

MONISE ANNE LIMA

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS DE PACIENTES
CHAGÁSICOS EM USO DE BENZONIDAZOL ATENDIDOS POR UM SERVIÇO DE
ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO ESTADO DO CEARÁ**

Monografia submetida à Coordenação do curso de Farmácia, como parte dos requisitos necessários a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará- UFC.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria de Fátima Oliveira (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra Renata de Sousa Alves
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ms. Mônica Coelho Andrade

A quem tornou possível todas as minhas conquistas e meu maior exemplo de vida, minha mãe.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela sabedoria dada, pelas oportunidades vindas e pelas pessoas maravilhosas que Ele pôs em meu caminho.

À minha mãe Lúcia, por ser mãe e pai, por ser batalhadora e vencedora na vida. Por não me deixar faltar nada e por me apoiar em qualquer decisão. Por não ter me deixado desistir do que eu sempre quis. Nada disso teria sido possível sem você. Meu maior exemplo de vida. Devo minha vida a senhora.

À minha irmã, Ana Catarina, que apesar das brigas está sempre ao meu lado quando preciso.

Ao meu pai, mesmo que não esteja mais entre nós.

A todos da minha família que sempre torceram pela minha felicidade.

À Gui, Elaine e Eimar Júnior, por terem me adotado quando mais precisei. Me senti da família de vocês. Muito obrigada por tudo.

À família LPDC por ter me acolhido. À professora Fátima, por ter aceitado ser minha orientadora. Um exemplo de vida e de superação. À Mônica e Dudu, pelo ótimo ano de convivência em que estivemos juntos e pelos conhecimentos que vocês passaram a mim. Ao Darlan, Júnior e Arduína pela ajuda na construção desse trabalho, pela paciência que tiveram comigo e pela amizade durante todo esse tempo. À Erlane, Kátia, Laíse, Mylena e Fábria pelo convívio e amizade.

Aos grandes e bons amigos que fiz na minha turma. A Thyago, por ser meu melhor amigo e companheiro, por cuidar de mim e estar sempre ao meu lado. À Alanna Costa, pelo companheirismo no dia-a-dia, pela amizade e pela paciência. À Alana Gomes, Kalinne, Klistenes e Davi pelo companheirismo, amizade e pelas histórias durante a nossa longa jornada. Com vocês os meus dias se tornaram mais leves e alegres. Obrigada por cada momento ao lado de vocês. Vou levar vocês sempre comigo.

Aos demais amigos que fiz na universidade. À Bruna, pela imensa paciência comigo, e que mesmo com meus defeitos nunca se afastou de mim. A todos os meus amigos que me apoiaram durante a minha vida.

A todos os professores que tive em minha vida, desde o colégio até a universidade. Cada um de vocês contribuiu para a minha caminhada.

“O Altíssimo deu-lhes a ciência da medicina para ser honrado em suas maravilhas e dela se serve para acalmar as dores e curá-las; o farmacêutico faz misturas agradáveis, compõe unguentos úteis à saúde, e seu trabalho não terminará até que a paz divina se estenda sobre a face da terra.”

Ec 38, 6-8.

RESUMO

A doença de Chagas (DC) é uma parasitose causada pelo agente infeccioso *Trypanosoma cruzi*, sendo um grave problema de saúde pública. No Brasil, o tratamento específico da DC é realizado com o benzonidazol (Bz), o único fármaco disponível para esta infecção no país. O Bz pode levar ao aparecimento de reações adversas sérias em que alguns casos necessitam-se de interrupção do tratamento. Algumas dessas reações incluem alterações de parâmetros laboratoriais. O presente estudo teve por objetivo avaliar os parâmetros laboratoriais hematológicos e bioquímicos de pacientes chagásicos em uso de Bz. Tratou-se de um estudo retrospectivo onde se avaliou o perfil sociodemográfico, comorbidades, perfil farmacoterapêutico e alterações laboratoriais de 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013, atendidos no Serviço de Atenção Farmacêutica ao paciente Chagásico do Ceará. A análise foi realizada através da ficha de seguimento farmacoterapêutico e dos exames laboratoriais arquivados no LPDC, sendo este último relativo aos dias 0 (antes), 30 (durante) e 60 dias (término) do tratamento. A população estudada caracterizou-se por ser predominantemente masculina (55,0%), com média de idade de 54,0 anos, de baixa renda e escolaridade, sendo a maioria aposentado, agricultor ou dona de casa. A taxa de comorbidades encontrada foi de 71,7%, sendo a mais frequente hipertensão arterial sistêmica, e a de medicamentos utilizados foi de 65,0%, sendo mais frequentes os fármacos para o sistema cardiovascular. Relativo à séria branca, observou-se que 4 (6,7%) dos 60 pacientes avaliados apresentaram leucopenia; 1 (1,7%) apresentou neutropenia; 4 (6,7%) apresentaram eosinofilia. Quanto à série vermelha, obteve-se 5 (8,3%) pacientes com hemácias abaixo dos valores de referência; 2 (3,3%) apresentaram hemoglobina baixa; 4 (6,7%) apresentaram hematócrito baixo; 2 (3,3%) com HCM baixo; 5 (8,3%) apresentaram CHCM baixos. Quanto à bioquímica da função renal, 4 (6,7%) apresentaram valores de ureia alterados e 5 (8,3%) apresentaram valores de creatinina alterada. Dos parâmetros de função hepática, 3 (5,0%) apresentaram alterações em AST (TGO) e 6 (10,0%) apresentaram alterações em ALT (TGP). Entretanto, observou-se que todos os parâmetros laboratoriais avaliados encontraram-se dentro dos valores de referência quando analisados por média e desvio padrão para os três atendimentos. Apenas as alterações nos seguintes parâmetros (hematócrito, CHCM, linfócitos e ALT) durante o tratamento foram estatisticamente significantes. As alterações laboratoriais apesar de raras são formas importantes de seguimento do paciente chagásico em tratamento com Bz. Dessa forma vê-se a importância da

orientação do paciente chagásico em tratamento e o seu acompanhamento por um profissional de saúde qualificado.

Palavras-chaves: Doença de Chagas. Benzonidazol. Reações Adversas. Alterações Laboratoriais.

ABSTRACT

Chagas disease is a parasitic disease caused by the infectious agent *Trypanosoma cruzi*. In Brazil, the specific treatment for Chagas' disease is carried out with benznidazole (Bz), the only drug available in the country. Benznidazole can lead to the onset of serious adverse reactions and in some cases may lead to the interruption of the treatment. Some of these reactions include laboratory parameter changes. This was a retrospective study that aimed to evaluate the hematological and biochemical laboratory parameters of Chagas patients during the use of benznidazole at the Pharmaceutical Care Service for the Chagas' disease Patients of the Ceará state from January 2010 to December 2013. The analysis was performed through the following pharmacotherapeutic form and filed laboratory tests on the LPDC. The reading of the datas, provided by the treatment, was performed on days 0 (before), 30 (during) and 60 (after). The 60 patients evaluated in the study were characterized by being predominantly male (55.0%) with a mean age of 54.0 years, low income and education, mostly retired, farmer or housewife. The comorbidity rate was found to be 71.7% and hypertension was the most frequent. The medicines usage rate was 65.0% and cardiovascular drugs were the most frequent group. In relation to white blood cells, it was found that 4 (6.7%) of the 60 patients had leucopenia; 1 (1.7%) had neutropenia; 1 (1.7%) had lymphopenia; 5 (8.3%) had eosinopenia; 4 (6.7%) had eosinophilia and 3 (5.0%) had thrombocytopenia. As for the red blood cells, 5 (8.3%) patients presented red blood cells below the reference values; 2 (3.3%) had low hemoglobin; 4 (6.7%) had low hematocrit; 2 (3.3%) with low MCH; 5 (8.3%) had low MCHC. Regarding kidney function biochemistry, 4 (6.7%) showed altered urea values and 5 (8.3%) had altered serum creatinine levels. For the parameters of liver function, 3 (5.0%) presented changes in AST (SGOT) and 6 (10.0%) showed abnormal ALT (SGPT). However, it was observed that all laboratorial parameters were within the reference values when analyzed by mean and standard deviation for the three treatment fases. Changes in hematocrit, MCHC, lymphocytes and ALT were statistically significant. Thus, although considered rarer adverse reactions, laboratory findings are an important way of following Chagas' patients in treatment with benznidazole, highlighting the importance of adequate orientation and monitoring by a qualified health professional.

Keywords: Chagas' disease. Benznidazole. Adverse reactions. Laboratory changes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Sinal de porta de entrada ocasionado pelo <i>Trypanosoma cruzi</i> , denominado sinal de Romãna.....	18
Figura 2-	Estrutura química do Benzonidazol.....	20
Figura 3-	Formulações do Bz fabricado pela Roche (à esquerda) e pelo LAFEPE (à direita).....	20
Figura 4-	Estrutura química do Nifurtimox.....	21
Figura 5-	Mecanismo de ação do Bz.....	23
Gráfico 1-	Hábitos de vida de 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz-LPDC/Fortaleza – janeiro/2010 a dezembro/2013.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Valores de referência dos parâmetros hematológicos e bioquímicos pré-estabelecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do HUWC.....	31
Tabela 2-	Características sociodemográficas e econômicas de 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz- LPDC/Fortaleza – janeiro/2010 a dezembro/2013.....	33
Tabela 3-	Procedência dos 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz- LPDC/Fortaleza- janeiro/2010 a novembro/2013.....	34
Tabela 4-	Comorbidades apresentadas por 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz- LPDC/Fortaleza- janeiro/2010 a dezembro/2013.....	36
Tabela 5-	Principais medicamentos utilizados por 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz- LPDC/Fortaleza- janeiro/2010 a dezembro/2013.....	37
Tabela 6-	Alterações dos parâmetros hematológicos e bioquímicos de pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz durante o segundo e terceiro atendimento- LPDC/Fortaleza- janeiro/2010 a dezembro/2013.....	38
Tabela 7-	Parâmetros hematológicos e bioquímicos dos 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz durante o primeiro, segundo e terceiro atendimento- LPDC/Fortaleza- janeiro/2010 a dezembro/2013.....	39
Tabela 8-	Estatística aplicada aos parâmetros hematológicos e bioquímicos durante o primeiro, segundo e terceiro atendimento de 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz- LPDC/Fortaleza- janeiro/2010 a dezembro/2013.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

- AAS** - Ácido acetilsalicílico
- ALT** - Alanina Aminotransferase
- AST** - Aspartato Aminotransferase
- ATC** - Anatomical Therapeutical Chemical Code
- Bz** - Benzonidazol
- CAAE** - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
- CDC** - Centers for Disease Control
- CHCM** - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
- COMEPE** - Comitê de Ética em Pesquisa
- DACT** - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas
- DC** - Doença de Chagas
- DNA** - Ácido Desoxirribonucleico
- FFOE** - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem
- Fiocruz** - Fundação Oswaldo Cruz
- HCM** - Hemoglobina Corpuscular Média
- HUWC** - Hospital Universitário Walter Cantídio
- IgG** - Imunoglobulina G
- IgM** - Imunoglobulina M
- LAFEPE** - Laboratório Farmacêutico de Pernambuco
- LPDC** - Laboratório de Pesquisa em Doença de Chagas
- NADH** - Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
- NADPH** - Nicotinamida-Adenina-Dinucleotídeo-Fosfato
- RAM** - Reação adversa ao medicamento
- SESA-CE** - Secretaria de Saúde do Estado do Ceará
- SF 36** - The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey
- SM** - Salário mínimo
- T. cruzi* - *Trypanosoma cruzi*
- TCLE** - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TGI** - Trato gastrointestinal
- TGO** - Transaminase Glutâmico Oxalacética
- TGP** - Transaminase Glutâmico Pirúvica
- UFC** - Universidade Federal do Ceará

VCM - Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Doença de Chagas: Considerações gerais	17
1.2	Tratamento da doença de Chagas no Brasil	19
1.3	Benzonidazol: mecanismo de ação e reações adversas	22
1.4	Benzonidazol e alterações laboratoriais	24
1.5	Serviço de Atenção Farmacêutica ao Paciente Chagásico no Estado do Ceará	24
2	JUSTIFICATIVA	27
3	OBJETIVOS	28
3.1	Geral	28
3.2	Específicos	28
4	METODOLOGIA	29
4.1	Delineamento do estudo	29
4.2	Casuística e local de estudo	29
4.3	Critérios de inclusão	29
4.4	Critérios de exclusão	30
4.5	Coleta de dados	30
4.6	Avaliação do perfil hematológico e bioquímico	30
4.7	Análise estatística	31
4.8	Aspectos éticos	32
5	RESULTADOS	33
5.1	Características sociodemográficas e hábitos de vida	33
5.2	Comorbidades e perfil farmacoterapêutico	35
5.3	Perfil das alterações hematológicas e bioquímicas	37
6	DISCUSSÃO	41
6.1	Características sociodemográficas e hábitos de vida	41
6.2	Comorbidades e perfil farmacoterapêutico	43

6.3	Perfil das alterações hematológicas e bioquímicas durante o tratamento com Bz	45
7	CONCLUSÕES	52
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
	REFERÊNCIAS	54
	ANEXO A- FICHA DE SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO	59
	APÊNDICE A- FICHA DE COLETA DE DADOS	64

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Chagas: Considerações gerais

A doença de Chagas (DC), parasitose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, atinge atualmente na América Latina, cerca de 7 a 8 milhões de pessoas. Foi descrita pela primeira vez pelo pesquisador Carlos Chagas, em 1909, e mesmo há mais de um século de sua descoberta, ainda é considerada um problema de saúde pública (SANTOS, CASSIANE, DANTAS, 2009), tanto por apresentar certo grau de morbidade e letalidade, quanto pela questão social que ela representa (COLOSIO *et al.*, 2007), sendo ainda uma doença negligenciada.

A DC pode ser transmitida ao homem por diversas formas. A principal via de transmissão é a vetorial (através dos triatomíneos, insetos popularmente conhecidos como barbeiro), seguida da transfusional, vertical (placentária), oral e acidental (acidentes de laboratório) (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

A DC se apresenta sob duas fases clínicas distintas. A fase aguda, apresentando grande importância clínico-epidemiológica, onde o paciente poderá apresentar sinais de porta de entrada, como o sinal de Romaña (Figura 1) ou chagoma de inoculação (quando a infecção ocorrer por via vetorial) associados a sintomas gerais e alterações sistêmicas que aparecem de sete a dez dias após a infecção e permanecem por cerca de dois a quatro meses (COLOSIO *et al.*, 2007; PEREIRA, MARCOS, BOAINAIN, 1989). Os sintomas associados à fase aguda são inespecíficos, dentre eles temos: febre de longa duração, linfadenite satélite e hepatomegalia com ou sem esplenomegalia, porém nesta fase 90% dos pacientes pode não apresentar nenhuma sintomatologia clínica (DUTRA, GOLLOB, 2008; PEDRA *et al.*, 2011). O diagnóstico laboratorial da DC nessa fase é realizado principalmente por pesquisa do parasito por métodos parasitológicos diretos (exame de sangue a fresco, esfregaço em camada delgada e gota espessa). Os testes sorológicos não são úteis no diagnóstico dessa fase, pois, apesar da possível detecção de IgM anti-*T. cruzi*, estes ensaios não são amplamente disponíveis e padronizados (COLOSIO *et al.*, 2007).

A outra fase característica da DC, a fase crônica, é determinada pelo resultado positivo em pelo menos dois testes sorológicos de metodologias diferentes que detectem a presença de anticorpos IgG anti-*T. cruzi*. Segundo o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas de 2005 as manifestações clínicas da fase crônica geralmente ocorrem após 20-30 anos da infecção inicial. Essa fase apresenta-se sob cinco formas clínicas distintas:

indeterminada, cardíaca, digestiva, mista e nervosa. A forma indeterminada é caracterizada por infecção, confirmada por testes parasitológicos e/ou sorológicos, mas com ausência de manifestações clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas. Nesta fase os testes sorológicos geralmente são positivos. Estima-se que 60% das pessoas infectadas encontram-se nessa fase (PEDRA *et al.*, 2011).

Figura 1- Sinal de porta de entrada ocasionado pelo *Trypanosoma cruzi*, denominado sinal de Romaña.



Fonte: CDC (<http://www.cdc.gov/parasites/chagas/disease.html>)

Na forma cardíaca, os testes sorológicos associados a alterações eletrocardiográficas e raio-x do tórax podem confirmar os achados clínicos. Sinais e sintomas clínicos característicos dessa forma da doença são palpitação, dispneia, edema, dor precordial, tosse, tonturas, desmaios e alteração de raio-x do tórax revelando cardiomegalia global discreta, acentuada ou moderada. Na cardiomiopatia chagásica crônica sintomática o fato clínico principal é a insuficiência cardíaca congestiva. Essas alterações ocorrem devido ao dano imunomediado, como mecanismos autoimunes que explicam o desenvolvimento da cardiomiopatia pela reatividade cruzada com antígenos cardíacos, e a presença do parasita no tecido cardíaco levando ao desenvolvimento de problemas irreversíveis que culminam em necrose e fibrose (HIDRON *et al.*, 2010).

A forma digestiva caracteriza-se pelas alterações ao longo do trato digestivo, sendo o megaesôfago e o megacolon os mais comuns. Nessa forma da doença os testes sorológicos podem ser negativos, o que não exclui a etiologia chagásica (DIAS, COURA, 1997; MENDES, 1997), desde que haja sinais e sintomas clínicos característicos. O diagnóstico do megaesôfago é através do exame clínico associado à alteração de raio-x do esôfago e a endoscopia; já o diagnóstico do megacolon é pelo exame clínico (sendo constipação o sintoma mais comum) associado ao enema opaco e colonoscopia. Sintomas relacionados a complicações digestivas associadas à DC podem ser bastante prejudiciais ao paciente, uma vez que pode levar ao desenvolvimento de problemas nutricionais culminando em perda severa de peso.

A forma mista apresenta lesões de ambas as formas, tanto da forma cardíaca como da digestiva (OPAS, 2009). Na forma nervosa tem-se tanto o comprometimento do sistema nervoso central como o periférico. O mecanismo dessa forma clínica seria a denervação, admitindo, entretanto que na fase crônica a perda ou diminuição dos neurônios possa ser devido a isquemia consequente da insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas, como também de processos autoimunes (JARDIM, TAKAYANAGUI, 1993).

1.2 Tratamento da doença de Chagas no Brasil

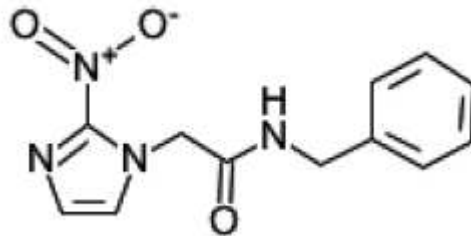
No Brasil, o tratamento específico da DC é realizado com o medicamento benzonidazol (Bz), o único fármaco disponível para esta infecção (COLOSIO *et al.*, 2007). O Bz é um fármaco da classe das drogas nitroheterocíclicas (N-benzil-2-nitroimidazole-1-acetamida) (Figura 2), que possuem atividade tanto antiprotozoária quanto antibacteriana (CANÇADO, 2000). O Bz foi sintetizado em 1972, por Wineholt e Liebman e produzido pelo laboratório Hoffman- La Roche com o nome de *Rochagan*[®] (Figura 3), e desde 2008 passou a ser produzido na forma de comprimidos pelo laboratório do Estado de Pernambuco (LAFEPE), atualmente o único fabricante mundial desse medicamento (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

O tratamento etiológico da DC tem como objetivo erradicar a infecção, prevenir o aparecimento de lesões nos órgãos ou retardar a evolução das lesões presentes para formas mais graves (PONTES *et al.*, 2010), além de interromper a cadeia de transmissão do parasito (MENEZES *et al.*, 2011). O tratamento na fase aguda deve ser realizado em todos os casos imediatamente após a confirmação parasitológica, independentemente da via de transmissão (OLIVEIRA *et al.*, 2008). O tratamento na fase crônica é recomendado para todas as pessoas com diagnóstico de DC, levando-se em consideração o potencial benefício, o curso prolongado e os efeitos adversos frequentes da droga. Em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana ou aqueles que esperam por um transplante de órgão é necessário realizar avaliação criteriosa para determinar o tratamento (BERN *et al.*, 2007). O uso do Bz é contraindicado nos casos graves de cardiomiopatia chagásica, mulheres em idade fértil sem o uso de contraceptivos, gestantes, insuficiência hepática ou renal, doenças neurológicas e outras doenças que possam ser agravadas pelo uso do fármaco devido a sua alta toxicidade (MARIN-NETO *et al.*, 2009; CONSENSO, 2005; MENEZES *et al.*, 2011).

Mesmo possuindo atividade sobre outros microrganismos, como *Entamoeba histolytica* e *Trichomonas vaginalis*, o Bz tem uso clínico apenas para o *Trypanosoma cruzi*,

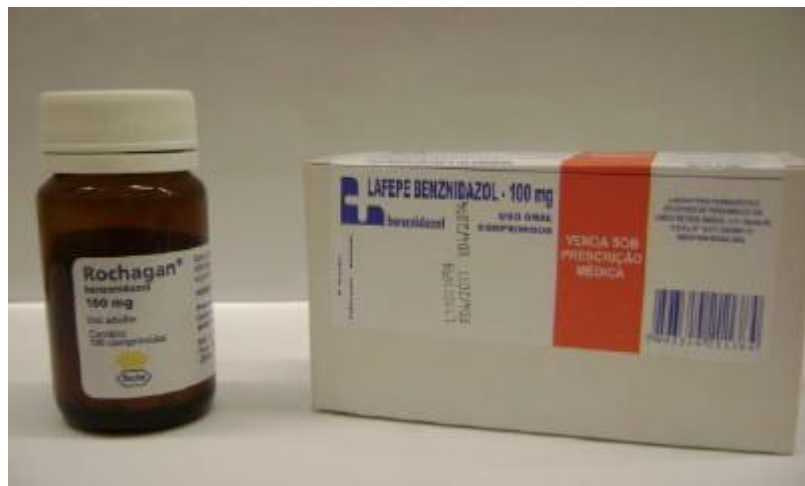
sendo este o único fármaco específico para a DC no Brasil (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2007).

Figura 2- Estrutura química do Benzonidazol.



Fonte: OLIVEIRA *et al.*, 2008.

Figura 3- Formulações do Bz fabricado pela Roche (à esquerda) e pelo LAFEPE (à direita).



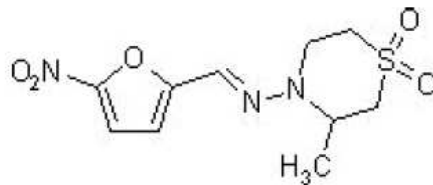
Fonte: Laboratório de Pesquisa em Doença de Chagas, 2011.

Embora não proporcione a cura da DC na fase crônica, o Bz pode melhorar o perfil de morbimortalidade, melhorando o prognóstico do paciente e, por consequência, aumentando sua sobrevivência (COLOSIO *et al.*, 2007). O medicamento pode diminuir a ocorrência de alterações eletrocardiográficas e gerar uma estabilidade na evolução da cardiomiopatia chagásica e no quadro clínico do paciente infectado (VIOTTI *et al.*, 1994).

Os estudos com Bz iniciaram entre 1971 e 1974, mostrando eficácia similar ou superior ao Nifurtimox (Figura 4) (3-metil-4-((5-nitrofurfurilidene)amino) tiomorfolina-1-dióxido), produzido pelo laboratório Bayer, lançado em 1967 com o nome comercial Lampit®, em comprimidos de 120mg de princípio ativo, sendo a primeira droga utilizada no

tratamento da fase aguda da DC, em pacientes tratados durante da fase aguda, na dose de 5 a 10mg/kg/dia durante 30 a 60 dias (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

Figura 4- Estrutura química do Nifurtimox.



Fonte: OLIVEIRA *et al.*,2008.

O tratamento etiológico com o Bz na fase aguda da DC é eficaz, com índice de cura superior a 70%. Na fase crônica tardia, a taxa de cura varia de 8% a 30% e, em crianças menores de 15 anos na fase crônica recente a taxa é de 50 a 60% (FERREIRA *et al.*, 1990). Quanto mais precoce é sua indicação, melhores são os resultados. São escassos os dados na literatura que demonstrem a eficácia do tratamento contra a infecção chagásica na fase crônica tardia em adultos, devido provavelmente às dificuldades relacionadas com o tempo de seguimento ou com o tempo de infecção do paciente (STREIGER *et al.*, 2004). Seu uso na fase crônica ainda é controverso, pois não existem métodos laboratoriais eficazes para avaliar o sucesso ou não do tratamento (LE LOUP, PIALOUX, LESCURE, 2011). Porém, apesar dos testes sorológicos na fase crônica tardia em adultos tratados não negativarem, há argumentos plausíveis ao uso desses fármacos nessa fase, visto que podem reduzir o número de parasitos e impedir a evolução da doença, melhorando assim a qualidade de vida do paciente (VIOTTI *et al.*, 2006).

Em estudo realizado por Cançado em 2002, a cura da DC ocorreu em 76% dos pacientes agudos e em 8% dos pacientes crônicos tratados com o Bz. Garcia *et al.* (2005) estudaram a eficácia do Bz em camundongos infectados com *Trypanosoma cruzi* na fase crônica onde observou-se a diminuição da parasitemia e da miocardite do grupo tratado comparado ao não tratado, sugerindo assim que na fase crônica o tratamento com Bz pode prevenir o desenvolvimento de cardiopatia chagásica crônica severa, mesmo que não haja completa eliminação do parasito.

Segundo o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas de 2005 recomenda-se o tratamento da doença tanto na fase aguda como na fase crônica, sendo a dosagem indicada de acordo com o peso do paciente; para adultos 5mg/kg/dia, por via oral durante 60 dias em duas ou três tomadas diárias e para crianças 5-10mg/kg/dia por via oral durante 60 dias em duas ou

três tomadas diárias. Para pacientes com mais de 60kg, o período de tratamento é estendido até no máximo 80 dias, para que dessa forma não se exceda a dose máxima diária permitida (300mg/dia) (BRASIL, 2005; HASSLOCHER-MORENO *et al.*, 2012).

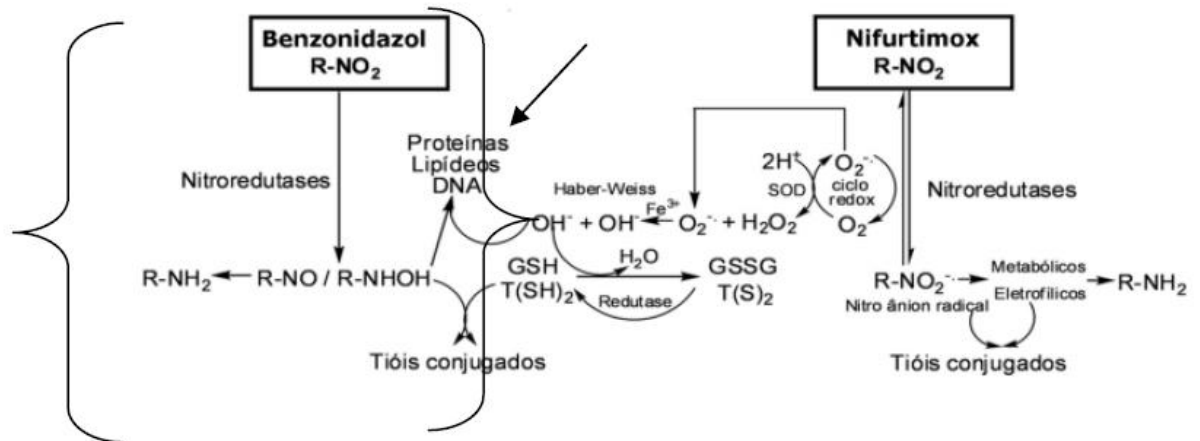
O Bz, atualmente, é disponibilizado pelo Ministério da Saúde apenas para centros de referência de tratamento para a rede pública ou para projetos de pesquisa (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2007).

1.3 Benzonidazol: mecanismo de ação e reações adversas

O mecanismo de ação do Bz é a formação de radicais livres e/ou metabólitos nucleofílicos a partir da redução do grupo nitro presente na estrutura da molécula do fármaco por ação da nitroreductase (Figura 5). Essa redução leva a formação de radicais livres intermediários e metabólitos nucleofílicos. São produzidos através das enzimas de metabolização citocromo P450, sendo as principais a NADPH- citocromo P450 reductase, xantina oxidoreductase e aldeído-oxidase (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2007). A NADPH-citocromo P450 reductase atua sobre o grupo nitro da molécula (R-NO₂), levando a produção de um radical ânion nitro intermediário (R-NO₂⁻); esse radical nitrofurano possui elevado potencial redox, sofrendo uma reação do tipo ciclo redox utilizando o oxigênio molecular, que por sua vez é reduzido a ânion superóxido (O₂⁻) pela transferência de um elétron do complexo da NADPH desidrogenase. O peróxido de hidrogênio (H₂O₂) é produzido através da dismutação do ânion superóxido (OLIVEIRA *et al.*, 2008). Ambos na presença de Fe⁺³ formam o radical livre hidroxila (OH⁻) através da reação de Haber-Weiss. Os radicais livres produzidos, principalmente o radical hidroxila, ligam-se a lipídeos, proteínas e DNA levando a lesão das células do parasito (MAYA *et al.*, 2006).

Enquanto o mecanismo de ação do Nifurtimox envolve a produção de radicais livres (o principal mecanismo de ação contra o *T. cruzi* é a produção do radical livre hidroxila), o Bz não envolve danos oxidativos, podendo agir por meio da ação de estresse redutivo. Os intermediários nitroreduzidos, como o radical ânion nitro intermediário (R-NO₂⁻), são nucleofílicos sendo, portanto, altamente reativos. A alta reatividade desses intermediários leva a modificação covalente das macromoléculas do parasito, sendo este um possível mecanismo de ação do Bz (URBINA, 2002). Além desse mecanismo, também tem sido demonstrado que o Bz incrementa a fagocitose, aumentando a destruição do *T. cruzi* por meio da indução da produção da citocina interferon gama e da inibição da NADH- fumarato reductase do *T. cruzi* (DOCAMPO, MORENO, 1984).

Figura 5- Mecanismo de ação do Bz.



Fonte: DIAS *et al.* 2009.

Como consequência da formação de radicais livres resultantes do mecanismo de ação do Bz, células do hospedeiro também podem ser lesadas, levando ao surgimento de reações adversas. Efeitos adversos sérios são relatados em adultos tratados com Bz, incluindo dermatopatia alérgica, manifestações gástricas, neuropatia periférica, neutropenia e leucopenia, ambos por depressão de medula óssea (COLOSIO *et al.*, 2007).

As reações relacionadas ao Bz podem aparecer entre o sétimo e o décimo dia de tratamento e levam muitas vezes a interrupção do mesmo. Fenômenos como dor nas articulações são raros. Outro efeito indesejável é a polineuropatia periférica, mas é pouco frequente. Nesses casos o paciente pode apresentar um aumento da sensibilidade à dor nas extremidades dos dedos ao cortar as unhas ou lavar as mãos com água fria (FIOCRUZ, 2012). Ela está relacionada com a dose de Bz administrada e é uma das reações adversas mais graves.

A depressão da medula óssea é um efeito adverso raro que pode ser induzido pelo Bz; por isso recomenda-se realizar o hemograma antes de iniciar o tratamento e nos 10º, 20º, 37º e 52º dias depois de iniciada a terapia (CANÇADO, 2002; SOSA *et al.*, 2004). Das alterações causadas pela depressão da medula óssea a neutropenia é a mais frequente. Na agranulocitose, os primeiros sintomas observados são faringite e febre. Na púrpura trombocitopênica são comuns o aparecimento de petéquias e hemorragias na mucosa da boca. A agranulocitose e a púrpura trombocitopênica são raras, porém a neutropenia pode se desenvolver rapidamente, sendo de extrema importância o alerta ao paciente caso ocorram sinais de infecção, como febre. Essas reações devem desaparecer quando a dose é reduzida ou o tratamento é interrompido (BERN *et al.*, 2007).

1.4 Benzonidazol e alterações laboratoriais

Devido ao seu mecanismo de ação, o Bz tem elevada toxicidade. Uma de suas reações adversas é a depressão da medula óssea. Mesmo sendo um efeito adverso raro recomenda-se a realização do hemograma nos pacientes que iniciam a terapia com Bz (SOSA *et al.*, 2004) durante os 60 dias de tratamento, como objetivo de acompanhar o paciente e evitar a piora do seu quadro clínico.

Segundo a bula do Bz, o tratamento não é recomendado aos pacientes com insuficiência renal ou hepática (MARIN-NETO *et al.*, 2009; CONSENSO, 2005; MENEZES *et al.*, 2011), pois o medicamento pode agravar o quadro clínico do paciente. Em pacientes com função hepática e renal normais, recomenda-se a determinação das taxas séricas de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) para acompanhamento da função hepática, e ureia e creatinina séricas para acompanhamento da função renal (CANÇADO, 2002).

Portanto, para acompanhamento do paciente chagásico em uso de Bz, preconiza-se então que o mesmo realize, durante, antes e após o tratamento, exames bioquímicos de função hepática e renal assim como também exames hematológicos para verificar precocemente reações adversas ao medicamento (RAM) a níveis de medula óssea, fígado e rins (CANÇADO, 2002; SOSA *et al.*, 2004) e assim melhorar sua qualidade de vida.

1.5 Serviço de Atenção Farmacêutica ao Paciente Chagásico no Estado do Ceará

O Projeto de Atenção Farmacêutica ao Paciente Chagásico foi criado em 2005 e é realizado pelo Laboratório de Pesquisa em Doença de Chagas (LPDC). Foi o primeiro projeto criado voltado para o paciente com DC na fase crônica em tratamento com Bz. Atualmente, o projeto é um serviço de referência em todo o Brasil. Foi criado pela professora Dra. Maria de Fátima Oliveira com o objetivo de promover a saúde dos pacientes chagásicos através da atenção farmacêutica, visando uma maior segurança na terapia com o Bz.

A atenção farmacêutica é realizada pela professora idealizadora do projeto e por alunos de graduação e pós-graduação. Além da importância do serviço para os pacientes chagásicos, há também a importância para os alunos inseridos nesse meio, proporcionando uma experiência de trabalho com pacientes, assim, como também auxiliando na pesquisa e no desenvolvimento de serviços humanizados.

Atualmente, o LPDC atende cerca de 480 pacientes provindos da capital e das demais cidades do interior do Ceará, além de pacientes vindos de outros estados, todos submetidos ao tratamento com Bz.

O serviço possui parceria com o ambulatório de cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), onde o paciente chagásico é atendido por médicos com experiência em DC, diagnosticados e encaminhados com prescrição do benzonidazol para o LPDC, onde será dispensado o medicamento e realizado o acompanhamento. O serviço também mantém parceria com a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA-CE), que fornece o Bz para o tratamento da doença (cada caixa contém 10 cartelas com 10 comprimidos de 100mg produzido pela LAFEPE).

A logística do acompanhamento dos pacientes no LPDC envolvem consultas marcadas em datas pré-determinadas onde o paciente deve comparecer ao LPDC. O primeiro atendimento é caracterizado pela apresentação do serviço prestado pelo LPDC ao paciente. Nesse primeiro momento o paciente é informado sobre a DC e seus vários aspectos, incluindo o tratamento e suas possíveis consequências. Após a explicação, se o paciente concordar em participar do serviço, é assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Dessa forma, são preenchidos a Ficha de Seguimento farmacoterapêutico, que contém informações socioeconômicas dos pacientes, assim como os medicamentos por eles utilizados e outras comorbidades, e a ficha de avaliação de qualidade de vida do paciente, a SF-36. Posteriormente é dispensado o medicamento para metade do tratamento e é dada a Ficha de Monitoramento de Efeitos Indesejáveis ao Bz, com a devida orientação de como preenchê-la. É orientado também que o paciente na próxima consulta traga de volta a ficha, para avaliação das reações adversas. Por fim, o paciente é encaminhado a sala de coleta de sangue onde será coletado o sangue para a realização dos exames hematológicos, bioquímicos e sorológicos.

O segundo atendimento é realizado 30 dias após o primeiro, quando o paciente receberá a segunda e última etapa do tratamento. Nesse atendimento o paciente deverá retornar com a Ficha de Monitoramento de Efeitos Indesejáveis ao Bz, e o mesmo receberá outra ficha para o monitoramento da segunda etapa do tratamento. É realizado o Questionário Sobre Adesão e Reações Indesejáveis e novamente a ficha de avaliação da qualidade de vida do paciente a (SF-36). Posteriormente, será realizada nova coleta para a realização dos exames hematológicos, bioquímicos e sorológicos para a avaliação de alterações que podem vir acompanhadas do uso do Bz.

O terceiro atendimento é realizado 30 dias após a dispensação da segunda etapa do tratamento, momento em que o tratamento é concluído. O paciente deverá retornar

novamente com a Ficha de Monitoramento de Efeitos Indesejáveis ao Bz, e será realizado o Questionário Sobre Adesão e Reações Indesejáveis e novamente a ficha de avaliação da qualidade de vida do paciente (SF-36). Da mesma forma é realizada coleta de sangue para realização de exames hematológicos, bioquímicos e sorológicos para a avaliação de alterações que podem vir acompanhadas do uso do Bz.

O quarto atendimento é 6 meses após o término do tratamento e envolve a aplicação da ficha de qualidade de vida do paciente (SF-36), e a continuação das coletas de sangue para realização dos exames necessários.

Do quinto atendimento em diante, são realizadas consultas de ano em ano com a aplicação da ficha de qualidade de vida do paciente (SF-36) e coletas de sangue para exames necessários.

A partir do quarto atendimento, o principal objetivo das consultas é a orientação em relação a melhoria de hábitos de vida e correto uso de medicamentos, caso os pacientes façam uso de algum.

2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, o tratamento específico da DC é realizado com o medicamento benzonidazol (Bz), o único fármaco disponível para esta infecção (COLOSIO *et al.*, 2007). É um fármaco da classe nitroheterocíclicas, que possuem atividade tanto antiprotozoária quanto antibacteriana (CANÇADO, 2000).

Está descrito na literatura que o Bz, pelo seu mecanismo de ação, pode levar ao aparecimento de reações adversas importantes que muitas vezes levam a interrupção do tratamento (CANÇADO, 2002). Para o acompanhamento do paciente, preconiza-se que sejam realizados exames hematológicos e bioquímicos durante o tratamento para verificar possíveis reações adversas ao medicamento (RAM), acompanhando possíveis alterações (CANÇADO, 2002; SOSA *et al.*, 2004).

Diante do elevado número de reações adversas que o Bz pode induzir, assim como também pela escassez de estudos voltados para as possíveis alterações laboratoriais causadas pelo medicamento, realizou-se o presente estudo a fim de avaliar até que ponto esses parâmetros laboratoriais podem ou não ser influenciados pelo uso do Bz em pacientes na fase crônica da DC, atendidos pelo LPDC.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar as reações adversas relacionadas aos parâmetros laboratoriais de pacientes chagásicos crônicos em uso de benzonidazol atendidos por um Serviço de Atenção Farmacêutica no Estado do Ceará.

3.2 Específicos

- Delinear as características sociodemográficas desses pacientes;
- Caracterizar o perfil farmacoterapêutico e comorbidades desses pacientes.
- Descrever o perfil das alterações hematológicas (série vermelha e série branca) e bioquímicas (ureia, creatinina, aspartato aminotransferase – AST e alanina aminotransferase - ALT) de pacientes em uso de Bz.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo, de caráter retrospectivo onde se avaliou as alterações nos parâmetros hematológicos e bioquímicos de pacientes chagásicos através da análise das fichas dos pacientes atendidos no Serviço de Atenção Farmacêutica ao Paciente Chagásico e arquivadas no laboratório de Pesquisa em Doença de Chagas (LPDC)- DACT- FFOE- UFC.

4.2 Casuística e local de estudo

O estudo foi realizado no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará (DACT/FFOE/UFC), local onde está situado o serviço de Atenção Farmacêutica a pacientes chagásicos em uso de Bz, com atendimento farmacoterapêutico desde 2005.

Os pacientes em uso de Bz são monitorados antes, durante e após o tratamento, realizando-se a coleta de sangue no primeiro atendimento (antes do início do uso do Bz), no segundo atendimento (30 dias após o início do tratamento) e no terceiro atendimento (60 dias após o início do tratamento).

Após coleta, as amostras são encaminhadas para o laboratório de análises clínicas do HUWC, onde são processados os exames hematológicos e bioquímicos e os resultados arquivados no LPDC.

4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes chagásicos crônicos, acima de 18 anos, de ambos os sexos, com prescrição do Bz, atendidos no Serviço de Atenção Farmacêutica ao Paciente Chagásico, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013.

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que não concluíram o tratamento com o Bz por consequência de suspensão do medicamento e pacientes cujos exames não foram arquivados.

4.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir da Ficha de Seguimento Farmacoterapêutico (Anexo A) e de exames laboratoriais, ambos arquivados no Laboratório de Pesquisa em Doença de Chagas da Universidade Federal do Ceará utilizando-se a ficha de coleta de dados (Apêndice A). Da ficha de seguimento foram coletados dados relativos a sexo, idade, procedência, escolaridade, ocupação, renda familiar, dados relativos a hábitos de vida (fumar, ingestão de bebidas alcólicas e prática de exercícios físicos), comorbidades e medicamentos em uso. Dos exames laboratoriais foram coletados dados relativos ao perfil hematológico e bioquímico dos pacientes.

4.6 Avaliação do perfil hematológico e bioquímico

O perfil hematológico e bioquímico foi analisado de acordo com os valores de referência pré-estabelecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do HUWC. Todos os valores de referência considerados encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1- Valores de referência dos parâmetros hematológicos e bioquímicos pré-estabelecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do HUWC.

Exame	Valores de referência
Eritrograma	
Hemácias (/mm ³)	4,5 a 6,5 (Homem) 4,0 a 5,5 (Mulher)
Hemoglobina (g/dL)	13,5 a 18 (Homem) 11,5 a 15,5 (Mulher)
Hematócrito (%)	40,0 a 54,0 (Homem) 36,0 a 45,0 (Mulher)
VCM (fL)	80 a 96
HCM (pg)	27 a 32
CHCM (g/dL)	32 a 36
Leucograma	
Leucócitos (/mm ³)	4.000 a 10.000
eutrófilos (/mm ³)	1.600 a 7.500
Linfócitos (/mm ³)	800 a 4.500
Monócitos (/mm ³)	80 a 1.000
Eosinófilos (/mm ³)	40 a 600
Plaquetas (/mm³)	150.000 a 500.000
AST- TGO (U/L)	13 a 39
ALT- TGP (U/L)	07 a 52
Ureia (mg/dL)	15 a 55
Creatinina (mg/dL)	0,7 a 1,3 (Homem) 0,6 a 1,2 (Mulher)

Fonte: Própria. Dados: Laboratório de Análises Clínicas do HUWC. (VCM- Volume Corpuscular Médio; HCM- Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM- Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; AST- Aspartato Aminotransferase; TGO- Transaminase Glutâmico Oxalacética; ALT- Alanina Aminotransferase; TGP- Transaminase Glutâmico Pirúvica)

4.7 Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados em forma de tabelas no *Microsoft Office Excel 2010*. Para o cálculo da análise estatística foi utilizado o programa *Graphpad Prism* versão 6.0. Para análise dos dados sociodemográficos, hábitos de vida, perfil farmacoterapêutico e medicamentos em uso realizou-se estatística descritiva. A análise dos parâmetros laboratoriais hematológicos e bioquímicos foi realizada por média e desvio padrão. Para comparação entre grupos pareados (primeiro, segundo e terceiro atendimento)

foi utilizado o teste ANOVA quando os valores seguirem a normalidade o Friedman test quando os valores não seguirem a normalidade. Uma significância de $p < 0,05$ foi adotada para todos os testes.

4.8 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (COMEPE-UFC), sob o número de parecer 1.063.105 e certificado de Apresentação para apreciação Ética (CAAE) 44163315.1.0000.5054, estando de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 466/12).

5 RESULTADOS

5.1 Características sociodemográficas e hábitos de vida

Dos pacientes atendidos entre janeiro de 2010 a dezembro de 2013, 60 pacientes foram incluídos no presente estudo, por se adequarem aos critérios de inclusão já mencionados.

Tabela 2- Características sociodemográficas e econômicas de 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz-LPDC/Fortaleza – janeiro/2010 a dezembro/2013.

Variáveis	Categorias	Nº	%
Sexo	Masculino	33	55,0
	Feminino	27	45,0
	Total	60	100
Idade	Menos de 60 anos	38	63,3
	Mais de 60 anos	22	36,7
	Total	60	100
Escolaridade	Analfabeto	12	20,0
	Fundamental incompleto	28	46,7
	Fundamental completo	5	8,3
	Médio completo	6	10,0
	Médio incompleto	3	5,0
	Superior completo	1	1,7
	Não informado	5	8,3
Total	60	100	
Ocupação	Aposentado	19	31,7
	Agricultor	14	23,3
	Dona de casa	9	15,0
	Sem ocupação	6	10,0
	Outros	12	20,0
	Total	60	100
Procedência	Interior do Ceará	53	88,3
	Fortaleza	7	11,7
	Total	60	100
Renda familiar	< 1 SM	14	23,3
	1 SM	29	48,3
	2 a 4 SM	17	28,4
	Total	60	100

Fonte: Própria.

A Tabela 2 apresenta as características sociodemográficas e econômicas dos pacientes avaliados no estudo. A população caracterizou-se por 33 homens (55,0%) e 27 mulheres (45,0%). A faixa de distribuição da idade da população foi de 24-84 anos e a média de idade foi de 54,0 anos. Dos pacientes analisados, 36,7% (22) dos pacientes possuíam 60 anos ou mais. A população também se caracterizou por uma baixa escolaridade, visto que 66,7% (40) dos pacientes possuíam apenas o fundamental incompleto ou eram analfabetos. Das ocupações, a mais frequente foi aposentado (19; 31,7%) e agricultor (14; 23,3%), destacando-se também as donas de casa (9; 15,0%) e sem ocupação (6; 10,0%). Relativo à renda familiar, a maioria afirmou ganhar um salário mínimo ou menos (43; 71,6%). Grande parte da população era proveniente do interior do estado (53; 83,3%), principalmente da região do Vale do Jaguaribe (44; 73,3% do total de pacientes), como mostra a Tabela 3.

Tabela 3- Procedência dos 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz- LPDC/Fortaleza- janeiro/2010 a novembro/2013.

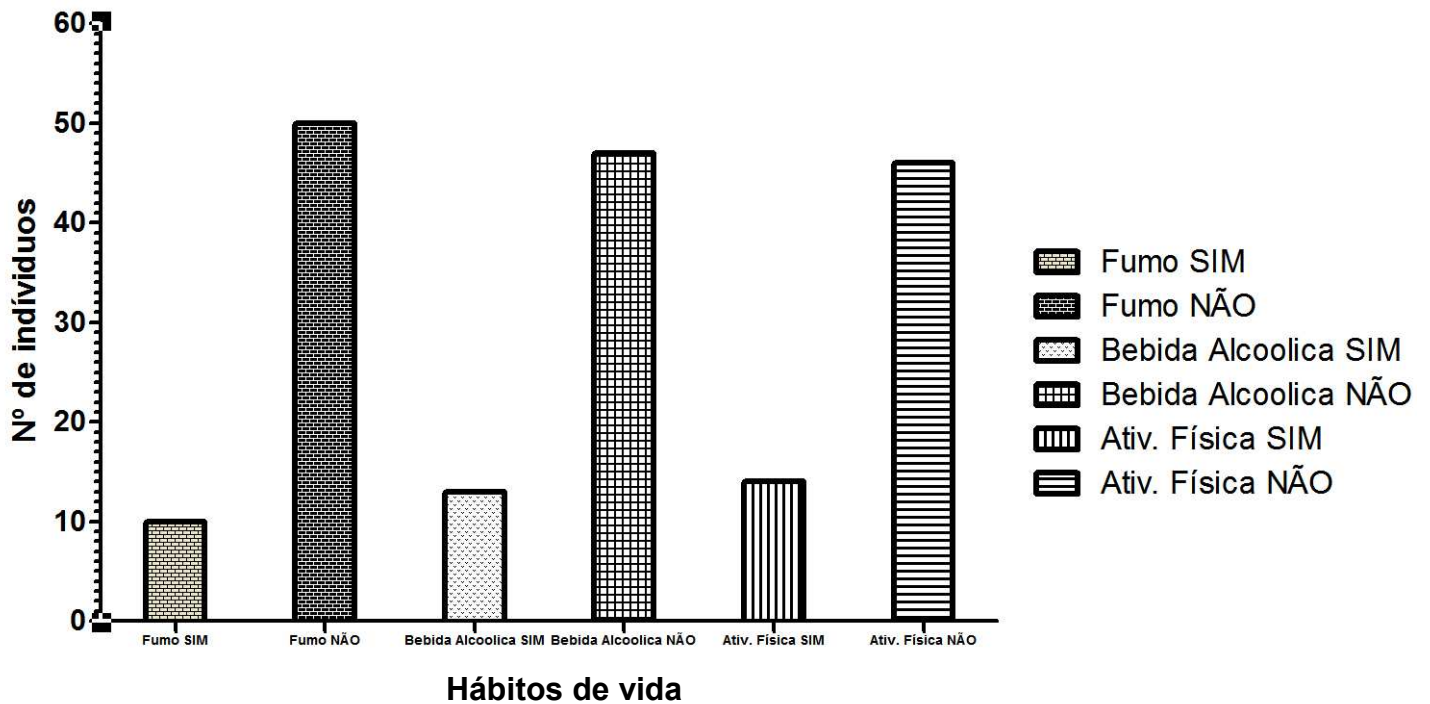
Procedência	Nº	%
Russas*	13	21,6
Quixeré*	12	20,0
Jaguaruana*	8	13,3
Limoeiro do Norte*	8	13,3
Fortaleza	7	11,6
Independência	4	6,6
Alto Santo*	1	1,7
Tabuleiro*	1	1,7
Aquiraz	1	1,7
Tauá	1	1,7
Quixadá	1	1,7
Jaguaribe*	1	1,7
Milhã	1	1,7
Ipaporanga	1	1,7
Total	60	100

*Municípios que compõe o Vale do Jaguaribe.

Fonte: Própria.

Quanto aos hábitos de vida (Gráfico 1), 50 (83,3%) pacientes referiram não fumar e 47 (78,4%) informaram não consumir bebidas alcoólicas. Em contraste, apenas 14 (23,3%) pacientes relataram praticar algum tipo de atividade física.

Gráfico 1– Hábitos de vida de 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz- LPDC/Fortaleza – janeiro/2010 a dezembro/2013.



Fonte: Própria.

5.2 Comorbidades e perfil farmacoterapêutico

Dos 60 pacientes avaliados, 43 (71,7%) relataram possuíam pelo menos uma comorbidade, sendo as mais comuns hipertensão arterial sistêmica (27; 45,0%), dislipidemias (14; 23,3%) e arritmia (6; 10,0%). A média foi de 1,2 comorbidades por paciente. A Tabela 4 apresenta as comorbidades encontradas no estudo, a frequência destas dentre o número total de comorbidades referidas e dentre o número total de pacientes.

Tabela 4- Comorbidades apresentadas por 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz- LPDC/Fortaleza-janeiro/2010 a dezembro/2013.

Comorbidades	Sistema afetado	Frequência	% por total de comorbidades	% por total de pacientes
Hipertensão	Cardiovascular	27	37,5	45,0
Dislipidemia	Cardiovascular	14	19,5	23,3
Arritmia	Cardiovascular	6	8,3	10,0
Gastrite	TGI	4	5,5	6,7
Insuficiência cardíaca	Cardiovascular	4	5,5	6,7
Asma	Pulmonar	4	5,5	6,7
Diabetes	Endócrino	3	4,2	5,0
Depressão	Nervoso	3	4,2	5,0
Artrite	Musculoesquelético	2	2,8	3,3
Outros		5	7,0	8,5
Total		72	100	

Fonte: Própria.

Quanto ao perfil farmacoterapêutico, 39 (65,0%) dos pacientes faziam uso de pelo menos um medicamento, sendo os mais utilizados o ácido acetil salicílico (AAS) (14; 23,3%), omeprazol (10; 16,7%), amiodarona (9; 15,0%) e captopril (9; 15,0%), como apresentado na Tabela 5. A média foi de 2,1 de medicamentos por paciente e o índice de polifarmácia (utilização de 5 ou mais medicamentos) foi de 18,3% (11 pacientes). Dos 127 medicamentos prescritos, 75 (59,0%) tinham sua ação voltada para o sistema cardiovascular, porém, levando-se em consideração que o AAS tenha sido prescrito como terapia complementar às doenças cardiovasculares e dislipidemias por ser um medicamento antiplaquetário auxiliando assim na prevenção a formação de trombos, esse número sobe para 89 (70,1%).

Tabela 5- Principais medicamentos utilizados por 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz-LPDC/Fortaleza- janeiro/2010 a dezembro/2013.

Medicamento	Primeiro nível ATC	Frequência	% por medicamento	% por pacientes
AAS	Sangue e órgãos formadores	14	11,0	23,3
Omeprazol	Digest./Metabolismo	10	7,9	16,7
Amiodarona	Sist.Cardiovascular	9	7,1	15,0
Captopril	Sist.Cardiovascular	9	7,1	15,0
Carvedilol	Sist.Cardiovascular	8	6,3	13,3
Hidroclorotiazida	Sist.Cardiovascular	7	5,5	11,6
Losartana	Sist.Cardiovascular	6	4,7	10,0
Furosemida	Sist.Cardiovascular	6	4,7	10,0
Espironolactona	Sist.Cardiovascular	5	3,9	8,3
Propranolol	Sist.Cardiovascular	4	3,1	6,7
Digoxina	Sist.Cardiovascular	4	3,1	6,7
Sinvastatina	Sist.Cardiovascular	4	3,1	6,7
Benzodiazepínicos	Sist. Nervoso	4	3,1	6,7
Atenolol	Sist.Cardiovascular	3	2,3	5,0
Metformina	Digest./Metabolismo	2	1,7	3,3
Enalapril	Sist.Cardiovascular	2	1,7	3,3
Antidepressivos	Sist. Nervoso	2	1,7	3,3
Outros		28	22,0	46,7
Total		127	100	

Fonte: Própria.

5.3 Perfil das alterações hematológicas e bioquímicas

Dos parâmetros hematológicos avaliados, apenas o volume corpuscular médio (VCM) e os monócitos não apresentaram alterações em seus valores de nenhum dos 60 pacientes que compõe o estudo durante o tratamento com Bz (segundo e terceiro atendimentos), como se observa na Tabela 6. Relativo à série branca, que apresenta maior importância nesse estudo, devido ao Bz possivelmente causar alterações na mesma, os parâmetros mais alterados foram os leucócitos e os eosinófilos. Em relação aos parâmetros bioquímicos todos apresentaram alterações em seus valores durante o segundo e o terceiro atendimento.

No segundo e terceiro atendimentos, só foram considerados parâmetros fora dos valores de referência aqueles cujos valores do primeiro atendimento se apresentaram dentro dos valores de referência, logo, os pacientes que apresentaram alterações no primeiro atendimento independente dos demais atendimentos não foram considerados (Tabela 6).

Tabelas 6- Alterações dos parâmetros hematológicos e bioquímicos de pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz durante o segundo e terceiro atendimento- LPDC/Fortaleza- janeiro/2010 a dezembro/2013.

Exame	2º Atendimento	3º Atendimento
Eritrograma		
Hemácias baixas	3 (5,0%)	2 (3,3%)
Hemoglobina baixa	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Hematócrito baixo	3 (5,0%)	1 (1,7%)
VCM baixo	0 (0,0%)	0 (0,0%)
HCM baixo	0 (0,0%)	2 (3,3%)
CHCM baixo	1 (1,7%)	4 (6,7%)
Leucograma		
Leucopenia	2 (3,3%)	2 (3,3%)
Neutropenia	1 (1,7%)	0 (0,0%)
Linfopenia	1 (1,7%)	0 (0,0%)
Monocitopenia	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Eosinopenia	3 (5,0%)	2 (3,3%)
Eosinofilia	1 (1,7%)	3 (5,0%)
Plaquetopenia	1 (1,7%)	2 (3,3%)
Ureia alta	1 (1,7%)	3 (5,0%)
Creatinina alta	2 (3,3%)	3 (5,0%)
AST- TGO alta	1 (1,7%)	2 (3,3%)
ALT- TGP alta	3 (5,0%)	3 (5,0%)

Fonte: Própria.

Os valores dos parâmetros hematológicos e bioquímicos também foram representados através de média e desvio padrão, como mostrado na tabela 7. Observa-se que todos os parâmetros avaliados do primeiro, segundo e terceiro atendimento encontram-se dentro dos valores de referência.

Tabela 7- Parâmetros hematológicos e bioquímicos dos 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz durante o primeiro, segundo e terceiro atendimento- LPDC/Fortaleza- janeiro/2010 a dezembro/2013.

Exame	1º Atend.	2º Atend.	3º Atend.
Eritrograma			
Hemácias (/mm ³)	4,90 ± 0,48	4,87 ± 0,55	4,92 ± 0,46
Hemoglobina (g/dL)	14,37 ± 1,27	14,33 ± 1,31	14,41 ± 1,18
Hematócrito (%)	42,87 ± 3,83	42,59 ± 4,01	43,36 ± 3,63
VCM (fL)	87,24 ± 7,18	87,27 ± 7,37	87 ± 7,19
HCM (pg)	29,47 ± 1,72	29,61 ± 17,52	29,39 ± 1,63
CHCM (g/dL)	33,52 ± 0,92	33,71 ± 0,88	33,17 ± 1,66
Leucograma			
Leucócitos (/mm ³)	6.679 ± 1.619	6.484 ± 1.551	6.793 ± 1.926
Neutrófilos (/mm ³)	3.831 ± 1.416	3.900 ± 1.419	4.100 ± 1.480
Linfócitos (/mm ³)	2.112 ± 688,1	1.775 ± 510,2	1.941 ± 785,9
Monócitos (/mm ³)	445,8 ± 133,5	446,3 ± 159,1	469,2 ± 183,8
Eosinófilos (/mm ³)	207,5 ± 263,5	248,6 ± 326,7	278,3 ± 300,9
Plaquetas(/mm³)	249.933 ± 58.139	250.567 ± 56.257	244.050 ± 54.840
AST- TGO (U/L)	22,37 ± 8,35	22,10 ± 6,65	23,00 ± 6,61
ALT- TGP (U/L)	25,68 ± 13,66	26,45 ± 20,54	26,33 ± 11,25
Ureia (mg/dL)	31,65 ± 8,60	31,08 ± 9,24	32,77 ± 11,59
Creatinina (mg/dL)	1,130 ± 1,83	0,915 ± 0,33	0,887 ± 0,30

Fonte: Própria. Os dados estão representados por média ± desvio padrão.

Na análise estatística foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre os primeiro, segundo e terceiro atendimento dos parâmetros hematológicos hematócrito, CHCM e linfócitos e do parâmetro bioquímico ALT (TGP), como apresentado na Tabela 8, estando o hematócrito, CHCM e linfócitos diminuindo entre os grupos pareados e o ALT aumentando entre os grupos pareados.

Tabela 8- Estatística aplicada aos parâmetros hematológicos e bioquímicos durante o primeiro, segundo e terceiro atendimento de 60 pacientes chagásicos crônicos tratados com Bz- LPDC/Fortaleza- janeiro/2010 a dezembro/2013.

Exame	p valor – 1° x 2° x 3° atendimento
Eritrograma	
Hemácias (/mm ³)	0,4578 ²
Hemoglobina (g/dL)	0,6860 ²
Hematócrito (%)	0,0389 ^{2*}
VCM (fL)	0,6744 ¹
HCM (pg)	0,2910 ¹
CHCM (g/dL)	0,0471 ^{1*}
Leucograma	
Leucócitos (/mm ³)	0,3114 ²
Neutrófilos (/mm ³)	0,8146 ¹
Linfócitos (/mm ³)	0,0001 ^{1*}
Monócitos (/mm ³)	0,4763 ²
Eosinófilos (/mm ³)	0,0582 ¹
Plaquetas (/mm³)	0,1698²
AST- TGO (U/L)	0,2907¹
ALT- TGP (U/L)	0,0409^{1*}
Ureia (mg/dL)	0,5609¹
Creatinina (mg/dL)	0,4724¹

Fonte: Própria

¹Friedman test

²Repeated Measures ANOVA

p<0,05

Quando estratificados por sexo, os parâmetros avaliados não foram estatisticamente significativos, exceto os linfócitos, tanto para o masculino quanto para o feminino.

6 DISCUSSÃO

6.1 Características sociodemográficas e hábitos de vida

A população desse estudo caracterizou-se pelo predomínio do gênero masculino com 33 (55,0%) homens, e 27 (45,0%) mulheres. No estudo realizado por Pontes *et al.* (2010) observou-se o mesmo perfil de gênero, onde a população estudada foi em sua maioria masculina, com 65,5% de prevalência. Em outro estudo realizado por Hasslocher-Moreno *et al.* (2012), os resultados foram semelhantes, onde 58,9% da população estudada era do sexo masculino. Silva Filho (2013) encontrou resultado homogêneo em relação a essa característica (31 homens e 31 mulheres). Cândido (2014) também encontrou esse perfil (56 homens e 56 mulheres). Já Pinazo *et al.* (2013) e Ramos *et al.* (2012) demonstraram um perfil contrário ao do presente estudo, com uma população predominantemente feminina, com prevalências de 68,5% e 63,3%, respectivamente.

A população do presente estudo apresentou uma média de idade de 54 anos, resultado semelhante foi encontrado por Cândido (2014), que ao avaliar 112 pacientes com DC tratados com Bz encontrou uma média de idade de 55,8 anos. Porém, foi relatado um perfil diferente por Viotti *et al.* (2006) que ao avaliar 566 pacientes (283 tratados e 283 não tratados) entre 1984 e 2001 na cidade de Buenos Aires, mostrou uma média de idade de 39,5 anos. Hasslocher-Moreno *et al.* (2012), que analisaram a segurança do tratamento com Bz de 190 pacientes no período de 1986 e 2008, obtiveram uma média de 30 anos. Também foram demonstrados resultados diferentes no estudo de Pontes *et al.* (2010), onde foi relatado uma média de 37 anos para 32 pacientes tratados com Bz em Fortaleza. O estudo de Carrilero *et al.* (2011) com 373 pacientes na fase crônica da DC tratados com Bz também diferiu do presente estudo, mostrando uma média de idade de 34 anos, semelhante ao perfil encontrado por Pinazo *et al.* (2013), que encontrou uma média de idade de 36 anos em 54 pacientes.

Os resultados encontrados no presente estudo corroboram com a ideia de que os pacientes com DC estão envelhecendo, assim como a população brasileira como um todo está envelhecendo (ALVES; RODRIGUES, 2005). Em estudo realizado por Viana (2014), demonstrou um aumento significativo nas médias das idades dos pacientes chagásicos atendidos no LPDC entre os anos de 2007 e 2013; onde no ano de 2010 encontrou-se uma entrada de 16,92% de idosos, em 2011, 28,94%, em 2012, 37,50% e em 2013, 46,15%, comprovando o aumento da média da idade do presente estudo. Assim, explica-se que a

elevada média da idade da população do estudo em questão foi devido ao aumento da entrada de pacientes idosos no serviço.

Em relação à escolaridade, a população desse estudo caracterizou-se por um baixo nível educacional. Os resultados corroboram com o estudo realizado por Oliveira *et al.* (2006) onde relataram que 68,6% dos pacientes possuíam ensino fundamental incompleto. Resultados semelhantes também foram encontrados no estudo realizado por Cândido (2014), onde 76,7% dos pacientes eram analfabetos ou possuíam ensino fundamental incompleto. Perfil semelhante foi encontrado também por Correia (2014) e Silva Filho (2013). Pontes *et al.* (2010) afirmaram que 53% dos entrevistados possuíam nível fundamental incompleto, corroborando também com o presente estudo que mostrou 46,7% dos pacientes possuíam ensino fundamental incompleto.

Quanto à ocupação, resultados de Cândido (2014) corroboram com os do presente estudo; que encontrou predominância de aposentados, agricultores e donas de casa com percentuais de 33,0%, 20,6% e 10,7%, respectivamente. Oliveira *et al.* (2006) e Pereira (2014) também relataram que as principais ocupações dos pacientes eram aposentados e donas de casa. Resultados semelhantes também foram encontrados por Pontes *et al.* (2010), Correia (2014) e Silva Filho (2013).

Em relação à procedência, a maioria dos pacientes provinha do interior do Estado do Ceará (83,3%), resultados que corroboram com os estudos de Cândido (2014), que relatou uma população de 86,6% de pacientes chagásicos provindos do interior do Estado do Ceará. A maioria dos pacientes do presente estudo era da região do Vale do Jaguaribe, resultado que mostra concordância com o estudo de Cândido (2014), 73,3% contra 77,7%. Borges-Pereira *et al.*, (2008) também apontam a existência da DC na cidade de Jaguaruana, assim como Coutinho (2010) em Russas e Freitas (2014) em Limoeiro do Norte. Vasconcelos (2013) mostra a presença da doença nos municípios de Alto Santo, Jaguaribe, Limoeiro do Norte, Quixeré e Tabuleiro do Norte.

Quanto à renda familiar, encontrou-se que 71,6% dos pacientes afirmou ganhar um salário mínimo ou menos, caracterizando a população como de baixa renda. Resultados semelhantes também foram encontrados também por Pontes *et al.* (2010), Correia (2014) e Silva Filho (2013). Cândido (2014) mostrou que 60,7% dos pacientes analisados ganhavam um salário mínimo ou menos e Alves *et al.* (2009) encontraram que 67,5% da população estudada recebia menos de dois salários mínimos por mês, corroborando também com os resultados desse estudo. Os resultados referentes à renda familiar e à baixa escolaridade comprovam que os pacientes com DC possuem pouco acesso a informações e ao serviço de

saúde, o que leva a uma maior importância do acompanhamento desses pacientes por um serviço especializado na busca da sua melhoria de qualidade de vida.

Dos pacientes estudados 78,4% não consumiam álcool e 83,3% não fumavam. O estudo realizado por Cândido (2014) relatou resultados semelhantes, com 80,4% dos pacientes que não consumiam álcool e 83,0% que afirmaram não fumar. O estudo de Viana (2014) também corrobora com os resultados do presente estudo. Já Silva *et al.* (2010) mostra que de 160 pacientes avaliados, 45,0% relataram ingerir bebidas alcólicas e 35,2% relataram fumar. A prevalência do uso de álcool é extremamente prejudicial, visto que a utilização do mesmo pode alterar a taxa de enzimas hepáticas, que constitui uma das RAM que podem advir da terapia com Bz, concluindo-se assim que a sua utilização pode aumentar os riscos de alteração da taxa de enzimas hepáticas. Além disso, há também aumento do risco de outras reações adversas que podem ser elevadas devido ao uso do álcool durante a terapia (MECCA; BARTEL; CASTRO, 2013). Por isso a importância de se esclarecer a população que consome álcool para não fazer seu uso durante o tratamento com Bz (PINAZO *et al.*, 2013).

Quanto à prática de exercícios físicos, foi encontrado que apenas 23,3% dos pacientes praticavam algum tipo de atividade. Cândido (2014) e Viana (2014) relataram que 33,9% e 28,1% dos pacientes, respectivamente, praticavam algum tipo de atividade física. Em todos os estudos constatou-se uma baixa prática de atividade física. A prática de atividades físicas também é um importante fator a ser considerado, visto que exercícios físicos são considerados seguros para pacientes com DC, podendo prevenir uma série de complicações e aumentar a qualidade de vida (MENDES *et al.*, 2011).

6.2 Comorbidades e perfil farmacoterapêutico

Dos 60 pacientes avaliados, 43 (71,7%) possuíam pelo menos uma comorbidade e a média encontrada foi de 1,2 comorbidades por paciente, evidenciando uma alta prevalência da mesma. Os resultados relatados neste estudo corroboram com o estudo de Cândido (2014), onde 79,5% dos pacientes possuíam pelo menos uma comorbidade e relatou hipertensão arterial sistêmica como a mais frequente (63; 56,3%), seguido de gastrite (21; 18,8%), dislipidemia (17; 15,2%) e arritmia (16; 14,3%); a média também foi semelhante, 1,7 comorbidade por paciente. Pontes *et al.* (2010) também apresentou resultados semelhantes, onde hipertensão arterial sistêmica era a mais frequente (34%). Já Souza-Júnior *et al.* (2009) que, além de gastrite (33%) e hipertensão arterial sistêmica (20%), relatou também artrite (20%), assim como no presente estudo. Bertanha *et al.* (2008) ao analisar prontuários de 125

pacientes chagásicos encontraram 55,2% dos pacientes com o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica. Alves *et al.* (2009) também encontrou prevalências semelhantes quanto às comorbidades hipertensão arterial sistêmica e dislipidemias. Bozelli *et al.* (2006) corroboram com os resultados desse estudo referentes a hipertensão arterial sistêmica. Pereira (2014) encontrou que as principais doenças crônicas associadas à DC foram hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, diabetes, depressão e artrite.

Diante dos resultados deste estudo e dos demais, observa-se uma associação entre DC e hipertensão arterial sistêmica (CÂNDIDO, 2014). Vicco *et al.* (2014) relatou a DC como um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. Outros fatores de risco associados ao desenvolvimento de hipertensão arterial são idade avançada, baixo nível socioeconômico, consumo de álcool e sedentarismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010). Todos esses fatores analisados no presente estudo explicam a alta prevalência da hipertensão arterial sistêmica na população estudada.

Quanto aos medicamentos utilizados, observou-se uma alta prevalência do uso de medicamentos em nível de sistema cardiovascular (59,0% dos medicamentos prescritos, valor que sobe para 70,1% quando se considera que o AAS foi prescrito como terapia complementar às doenças cardiovasculares e no caso de dislipidemias auxiliando na prevenção da formação de trombos). A alta prevalência da utilização desses medicamentos pode ser explicada pelo perfil de comorbidade apresentado por esses pacientes, sendo incluída hipertensão arterial sistêmica (27; 45,0%), arritmia (6; 10,0%) e insuficiência cardíaca (4; 6,7%); totalizando mais de 50,0% do total de comorbidades apresentadas. Cândido (2014) relatou resultados semelhantes, onde os medicamentos mais prescritos foram hidroclorotiazida (25; 22,3%), captopril (23; 20,5%) e AAS (22; 19,6%). Silva *et al.* (2010) apontaram os principais medicamentos utilizados pelos pacientes chagásicos sendo o captopril, hidroclorotiazida, AAS e amiodarona. Pontes *et al.* (2010) também apresentaram resultados semelhantes, com pacientes que utilizavam medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, como anti-hipertensivos, diuréticos, bloqueadores de canais de cálcio e antilipêmicos. Quanto ao uso de benzodiazepínicos (4; 6,7%) e antidepressivos (2; 3,3%), pode ser explicado devido ao fato de pacientes apresentarem depressão (3; 5,0%); e quanto a metformina (2; 3,3%) devido a presença de pacientes que apresentaram diabetes (3; 5,0%). A média de medicamentos encontrados por paciente no presente estudo foi de 2,1 e o índice de polifarmácia foi de 18,3% pacientes, resultados semelhantes aos relatados por Cândido

(2014), com uma média de 2,4 medicamentos por paciente e o índice de polifarmácia de 21,4%. Já Pereira (2014) mostrou uma média de 3,1 medicamentos por paciente e um índice de polifarmácia de 39,2%, valores maiores aos encontrados no presente estudo. Essa diferença pode ser explicada devido ao fato do estudo de Pereira (2014) avaliar pacientes idosos, uma vez que, em virtude do acúmulo de doenças crônicas, constituem o grupo mais medicalizado na sociedade (GONTIJO *et al.*, 2012).

6.3 Perfil das alterações hematológicas e bioquímicas durante o tratamento com Bz

Relativo à séria branca observou-se alguns dos pacientes avaliados apresentaram leucopenia, neutropenia e eosinofilia. O estudo realizado por Pinazo *et al.* (2013), com 54 pacientes de idade entre 18 e 50 anos infectados por *T. cruzi* tratados com Bz 5mg/kg/dia por 60 dias, encontrou vários casos de leucopenia e um caso de linfopenia grave no início do tratamento. Dos pacientes estudados por Pinazo *et al.* (2010) 3 (7,0%) apresentaram leucopenia com 30 dias de tratamento e 2 (5,0%) com 60 dias de tratamento, neutropenia em 10 (24,0%) pacientes com 60 dias tratamentos e linfopenia 3 (7,0%) com 30 dias e 1 (2,0%) em 60 dias, corroborando com os dados encontrados no presente estudo. Resultados diferentes também foram encontrados no estudo de Pinazo *et al.* (2013), onde 7 (17,0%) pacientes apresentaram eosinofilia em 30 dias e 11 (26,0%) em 60 dias. Em estudo realizado por Andrade *et al.* (1996), crianças também infectadas pelo *T. cruzi* foram tratadas com Bz em doses de 5mg/kg divididos em duas doses diárias durante 60 dias, sendo avaliados os efeitos tóxicos através da realização de exame hematológico. Este estudo também apresentou resultados semelhantes de leucopenia e neutropenia.

O estudo de Carrilero *et al.* (2011) com 373 pacientes na fase crônica da DC com média de 34 anos tratados com Bz em doses de 5-7mg/kg/dia durante 60 dias, apresentou 4 (1,1%) pacientes com leucopenia e plaquetopenia e um paciente apresentou eosinofilia grave necessitando de admissão hospitalar. Miller *et al.* (2015) realizaram estudo com 30 pacientes chagásicos tratados com Bz na dose de 5mg/kg duas vezes ao dia durante 60 dias. Destes, um (3,0%) paciente desenvolveu leucopenia grave com neutropenia após duas semanas de tratamento, sendo seu tratamento interrompido. Após a interrupção do tratamento o paciente apresentou melhora, com normalização do número de leucócitos e neutrófilos.

Hasslocher-Moreno *et al.* (2012) ao estudar 190 pacientes, com idades variando de 13 a 65 anos tratados com Bz na dose de 50 a 500mg/dia, com uma média de 60 dias de tratamento, relata que houve depressão da medula óssea sendo uma das reações adversas

apresentadas. Nesse estudo, o tratamento foi suspenso em dois pacientes e a frequência de reações adversas relacionadas à série branca foi de 1,1%.

Ramos *et al.* (2012) estudaram 128 pacientes infectados pelo *T. cruzi* de 7 países diferentes, com idade variando entre 0 e 72 anos. Destes pacientes, 39 (30,2%) apresentaram eosinofilia, sendo a estrogiloidíase a causa dessas eosinofilia em 12 pacientes. No presente estudo, a eosinofilia teve frequência de 1,7% e 5,0% no segundo e terceiro atendimentos, respectivamente (totalizando 4 pacientes), o que pode ser explicado por um provável mecanismo de hipersensibilidade associada a reações alérgicas desenvolvidas pelo paciente que não foram graves ao ponto de necessitar a interrupção do tratamento, visto que todos os 60 pacientes analisados concluíram o tratamento com Bz.

Dos 4 pacientes que apresentaram o quadro de eosinofilia no presente estudo, um relatou a presença de manchas vermelhas entre o 7º e o 13º dia de tratamento; o outro paciente referiu prurido e presença de manchas vermelhas na pele no 30º dia de tratamento, que iniciou com reações leves e posteriormente apresentou piora, conseqüentemente levando a associação do Bz a um antialérgico; o terceiro paciente apresentou prurido, manchas vermelhas, bolhas e descamação da pele, que ocorreu na primeira etapa do tratamento e persistiu durante a segunda etapa, levando também a associação de um antialérgico junto ao Bz. Os referidos dados corroboram com a teoria de que a eosinofilia foi causada por mecanismos de hipersensibilidade desenvolvidos pelos pacientes. Apenas um dos 4 pacientes não tinham os dados necessários para conclusão dessa análise.

Antinori *et al.* (2015) realizaram uma meta-análise com estudos publicados na literatura até outubro de 2008. Em estudo realizado em Milão (Itália) com 18 pacientes infectados com *T. cruzi*, 1 (5,5%) paciente apresentou leucopenia; em Los Angeles (EUA) com 30 pacientes, 1 (3,0%) apresentou leucopenia; em Barcelona (Espanha) com 54 pacientes, 3 (7%) apresentaram leucopenia; em Buenos Aires (Argentina) com 107 pacientes, 4 (3,7%) apresentaram leucopenia e Rio de Janeiro (Brasil) com 190 pacientes, 2 (1,1%) apresentaram leucopenia, corroboram com os resultados encontrados no presente estudo (que encontrou uma frequência de 3,3% de leucopenia em ambos os atendimentos).

As alterações observadas nos parâmetros hematológicos relativas à série branca provavelmente são advindos do uso do Bz, sendo classificados como reações adversas ao medicamento. Por não existir na literatura relatos de interações medicamentosas do Bz com outros fármacos, não se pode afirmar que esse tipo de reação seja devido a interações farmacológicas do Bz. Esse fato também é relatado por Pinazo *et al.* (2013), que afirma que os valores dos parâmetros analisados não pareceu ser modificado pelo uso de drogas ou de

outras condições do paciente. Porém é conhecida a interação entre Bz e álcool onde se pode aumentar as chances de aparecimento de reações adversas ao medicamento. Entretanto não se espera que essas reações observadas sejam decorrentes da interação Bz/álcool, visto que o consumo de álcool é proibido durante o tratamento com Bz (PINAZO *et al.*, 2013; CARRILERO *et al.*, 2011).

O mecanismo de ação da interação entre Bz e álcool ainda não foi bem estabelecido, porém um estudo realizado por Mecca, Bartel e Castro (2013) mostrou um possível mecanismo de ação dessa interação. O estudo demonstra que o uso crônico do álcool leva a indução das enzimas hepáticas que participam da metabolização do Bz no organismo, levando a ativação metabólica dessas enzimas e conseqüentemente a maior produção de metabólitos tóxicos. A maior produção desses metabólitos leva a efeitos adversos relevantes (MECCA; BARTEL; CASTRO, 2013).

Dessa forma, vê-se que todos os estudos apresentaram baixa frequência de alteração dos parâmetros hematológicos relacionados à série branca, o que condiz com a literatura que afirma que depressão da medula óssea é uma reação adversa rara (CARRILERO *et al.*, 2011; CANÇADO, 2002; ANTINORI *et al.*, 2015).

Em relação à média dos parâmetros da série branca dos 60 pacientes, todos se encontraram dentro dos valores de referência, mais uma vez corroborando que depressão da medula óssea é um efeito adverso raro. Foi encontrada uma redução estatisticamente significativa ao longo do tratamento apenas para o parâmetro linfócitos, mesmo estando dentro dos valores de referência. Para os outros parâmetros avaliados não foram encontradas relações estatisticamente significativas ao longo dos atendimentos, assim como Pinazo *et al.*(2013) que não observou significância nas reações adversas relacionadas aos parâmetros hematológicos.

Quanto a série vermelha, 5 pacientes apresentaram hemácias abaixo dos valores de referencia no segundo e terceiro atendimento, 3 (5,0%) e 2 (3,3%) respectivamente; 1 (1,7%) paciente com hemoglobina baixa no segundo e terceiro atendimento; 3 (5,0%) e 1 (1,7%) pacientes com hematócrito baixo no segundo e terceiro atendimentos; 2 (3,3%) pacientes com HCM baixo no terceiro atendimento; e 1 (1,7%) e 4 (6,7%) pacientes com CHCM baixos no segundo e terceiro atendimentos.

Estudos de pacientes com infecção crônica por *T. cruzi* relacionados à série vermelha são escassos, com sua maioria sem análise do eritograma, diferentemente do estudo em discussão. Pinazo *et al.* (2013) relatam que os exames de sangue dos pacientes avaliados mostraram vários casos de anemia moderada, em 54 pacientes avaliados. As alterações da hemoglobina foram detectadas em 15 dias e 60 dias de tratamento, em 6 (13,0%) e 14 (33,0%)

pacientes, respectivamente, discordando dos dados encontrados no presente trabalho. Já Andrade *et al.* (1996) mostra resultados semelhantes aos desse estudo, relatando uma baixa frequência de anemia nos pacientes avaliados, mesmo avaliando apenas o volume das células vermelhas.

Por alteração no eritrograma não ser uma das reações adversas ao Bz já descrita na literatura, não se pode afirmar que o tratamento foi a causa da anemia apresentada pelos pacientes. Porém o aparecimento da alteração apenas após o início do uso do Bz sugere uma participação do medicamento. Assim, torna-se necessária uma análise mais aprofundada de cada caso para avaliação do motivo dessa alteração.

Em relação à média dos parâmetros da série vermelha dos 60 pacientes avaliados no estudo, todos se encontraram dentro dos valores de referência, demonstrando um bom perfil dos eritogramas avaliados, e mais uma vez corroborando que foi baixa a frequência de anemia dentre os pacientes analisados. Foi encontrada uma relação estatisticamente significativa no primeiro, segundo e terceiro atendimento nos parâmetros hematológicos hematócrito e CHCM com seus valores diminuindo ao longo dos atendimentos, o que pode ser explicado devido ao fato de pequena parte dos pacientes apresentarem anemia leve ao longo da terapia com Bz.

Quanto aos parâmetros bioquímicos referentes à função renal dos 60 pacientes avaliados, 1 (1,7%) e 3 (5,0%) apresentaram valores de ureia alterados no segundo e terceiro atendimentos, respectivamente; e 2 (3,3%) e 3 (5,0%) apresentaram valores de creatinina alterados no segundo e terceiro atendimento, respectivamente. Pinazo *et al.* (2013) mostraram que alterações renais não foram encontradas nos 54 pacientes em seu estudo. Andrade *et al.* (1996) também não relataram alterações renais nos pacientes de seu estudo. Já Carrilero *et al.* (2011) demonstraram que de 373 pacientes avaliados, 1 (0,3%) paciente evoluiu com falha renal.

Nos parâmetros bioquímicos observou-se baixa frequência de alteração da função renal, condizendo com a literatura que relata que insuficiência renal não é uma reação adversa comum (CARRILERO *et al.*, 2011). Em relação à média dos parâmetros bioquímicos de função renal, ambos se apresentaram dentro dos valores de referência, mais uma vez indicando que as alterações induzidas por Bz a nível renal são raras. Não foram observadas relações estatisticamente significativas entre o primeiro, segundo e terceiro atendimentos, assim como Pinazo *et al.* (2013) que também não observou significância nas reações adversas relacionadas a bioquímica da função renal. As alterações observadas nos parâmetros bioquímicos de função renal podem advir da terapia do Bz, visto que ocorreram após o início

do tratamento. Não há relatos na literatura sobre interações medicamentosas com Bz, porém se o paciente utilizar outros medicamentos que possam alterar a função renal, os efeitos deste e do Bz podem ser cumulativos.

Dos parâmetros bioquímicos de função hepática dos 60 pacientes do estudo, 1 (1,7%) e 2 (3,3%) apresentaram alterações em AST (TGO) no segundo e terceiro atendimentos, respectivamente; e 3 (5,0%) apresentaram alterações em ALT (TGP) no segundo e terceiro atendimentos. Andrade *et al.* (1996) demonstraram alterações nos parâmetros bioquímicos de função hepática relativos a AST e ALT semelhantes aos encontrados nesse estudo. Carrilero *et al.* (2011) relataram a presença de alterações no parâmetro ALT de um paciente. Ramos *et al.* (2012) demonstraram que de 35 pacientes que desenvolveram toxicidade ao Bz, 5,7% apresentaram aumento das enzimas hepáticas.

Antinori *et al.* (2015), em meta-análise de estudos publicados na literatura até outubro de 2008, também mostrou alteração dos parâmetros bioquímicos de função hepática. O estudo realizado em Verona (Itália) com 321 pacientes onde 4 (1,2%) apresentaram alterações nos parâmetros de função hepática e em Buenos Aires (Argentina) com 107 pacientes onde 5 (4,7%) apresentaram alterações nos parâmetros de função hepática corroboram com o presente estudo. Já os estudos feitos em Milão (Itália) com 22 pacientes onde 4 (22,2%) apresentaram alteração nos parâmetros de função hepática; em Los Angeles (EUA) com 30 pacientes onde 4 (13,0%) apresentaram alteração nos parâmetros de função hepática e em Barcelona (Espanha) com 54 pacientes onde 10 (24,0%) apresentaram alteração nos parâmetros de função hepática, contrastam com os resultados encontrados no presente estudo. A diferença retratada entre os estudos pode advir da discrepância dos N representados em cada estudo, além de diferenças populacionais como idade, sexo, fatores genéticos, comorbidades e número de medicamentos utilizados.

Pinazo *et al.* (2013) relataram que 8 (17,0%) pacientes apresentaram alterações em parâmetros de função hepática no 15º dia de tratamento e 9 (21,0%) apresentaram alterações no 30º dia de tratamento, assim como Miller *et al.* (2015) que demonstraram que dos 30 pacientes avaliados, 4 (13,0%) mostraram alterações em parâmetros de função hepática, ambos contrastando com os resultados do presente estudo. Essa diferença pode ser explicada pelo fato dos estudos apresentarem uma predominância maior do sexo feminino, com 37 mulheres e 17 homens para Pinazo *et al.* (2013) e 18 mulheres e 12 homens para Miller *et al.* (2015), diferentemente do estudo em questão, cuja prevalência é do sexo masculino. Cândido (2014) apontou que as mulheres apresentam 2,77 vezes mais chances se desenvolver reações adversas do que os homens, apresentando correlação significativa quanto

a variável sexo. Hasslocher-Moreno *et al.* (2012) também encontraram a mesma correlação. Quanto ao estudo de Miller *et al.* (2015), outro ponto que também pode estar correlacionado a diferença entre os resultados é o fato do N de ambos os estudos serem distintos, onde Miller *et al.* (2015) possui uma amostra de 30 pacientes enquanto o presente estudo tem um N de 60 pacientes, sendo portanto um fator de confusão.

Os fatores que podem explicar uma maior frequência de reações adversas observadas nas mulheres são, por exemplo, modificações na farmacocinética do fármaco devido a diferenças fisiológicas entre homens e mulheres. Referentes à absorção, mulheres apresentam diferente capacidade de esvaziamento gástrico; quanto à distribuição, mulheres apresentam maior gordura corporal do que os homens, o que interfere no armazenamento de drogas lipofílicas; relativo à biotransformação, mulheres apresentam uma maior atividade das enzimas microsossomais que são responsáveis pelo metabolismo dos fármacos; e em relação à eliminação do fármaco do organismo, mulheres apresentam diferente capacidade de filtração glomerular (ALOMAR, 2014).

As alterações bioquímicas de função hepática possivelmente são devidas a terapia com Bz, visto que está descrito como sendo uma importante reação adversa ao medicamento do Bz. Nesse caso também não podemos afirmar que as alterações adviram de interações medicamentosas com o Bz, uma vez que na literatura não há relatos de casos. Quanto ao álcool, que pode mesmo sozinho alterar os níveis das enzimas hepáticas, também é descartada a possibilidade de alteração, pois além dos pacientes serem orientados a não consumirem álcool durante a terapia, aqueles que faziam uso do álcool antes do tratamento tinham seus níveis de AST e ALT normais no primeiro atendimento.

Em relação à média dos parâmetros bioquímicos de função hepática, ambos se mostraram dentro dos valores de referência, corroborando que poucos pacientes no estudo apresentaram alterações de AST e ALT. Foi observada uma relação estatisticamente significativa entre o primeiro, segundo e terceiro atendimento do parâmetro ALT, com seus valores aumentando com o passar dos atendimentos, em concordância com o relatado na literatura que afirma que o Bz pode aumentar os níveis das enzimas hepáticas e contrastando com o estudo de Pinazo *et al.* (2013) que demonstraram não haver diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros bioquímicos de função hepática.

Quando estratificados por sexo, os parâmetros avaliados não foram estatisticamente significativos, exceto os linfócitos, tanto para o masculino quanto para o feminino. O fato das populações de cada sexo possuir um N pequeno (33 homens e 27 mulheres) pode levar a viés, visto que quanto menor o N, menor a probabilidade de se

detectar uma alteração. Ramos *et al.* (2012) também não observaram significância relativa à sexo associadas a ocorrência de reações adversas.

Apesar de se tratar de reações adversas mais raras, alterações laboratoriais hematológicas e bioquímicas são uma importante forma de seguimento do paciente chagásico (CANÇADO, 2002), e caso não receba a intervenção correta no momento adequado, o quadro do paciente pode levar a internações e possíveis sequelas (CÂNDIDO, 2014). Assim vê-se a importância da orientação do paciente chagásico tornando o tratamento com Bz seguro, desde que seja acompanhado por um profissional de saúde qualificado (HASSLOCHER-MORENO *et al.*, 2012).

Por se tratar de um estudo retrospectivo a principal limitação apresentada foi a ausência de fichas ou não preenchimento correto e completo e a falta dos exames que continham informações essenciais aos objetivos desse trabalho, levando, portanto, a exclusão de alguns pacientes da análise. Porém, os dados apresentados podem ser considerados representativos, visto que o LPDC é responsável pela dispensação de mais de 50% do Bz do Estado do Ceará (CEARÁ, 2012). Além disso, o presente estudo foca apenas em alterações laboratoriais, o que não acontece nos demais trabalhos. Dessa forma, buscou-se não só a melhoria da qualidade do serviço farmacêutico prestado ao paciente chagásico, mas também a melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

7 CONCLUSÕES

- A população estudada caracterizou-se por ser predominantemente masculina, com idade média de 54,0 anos, de baixa renda e escolaridade, formada em sua maioria por aposentados, agricultores e donas de casa, procedentes em maior parte do interior do estado do Ceará, principalmente da Região do Vale do Jaguaribe.
- Foi demonstrada uma alta prevalência de comorbidades associadas à DC (71,7% possuíam pelo menos uma comorbidade), assim como uma alta prevalência do uso de medicamentos dentre esses pacientes (65,0% faziam uso de pelo menos um medicamento). Comorbidades e medicamentos relacionados com o sistema cardiovascular obtiveram predominância no estudo.
- Alterações do hemograma e parâmetros de função renal e hepática foram pouco frequentes nos pacientes analisados. Uma relação estatisticamente significativa foi encontrada durante o passar dos atendimentos para os parâmetros hematócrito, CHCM, linfócitos e para o parâmetro ALT.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo diante da baixa prevalência de alterações laboratoriais, é importante o acompanhamento do paciente chagásico, visto que essas são apenas algumas das inúmeras reações adversas que podem advir do uso de Bz. A alta prevalência de comorbidades associadas à DC, assim como o alto predomínio de uso de medicamentos, constitui um risco maior para o desenvolvimento de reações adversas ao medicamento sendo necessária a orientação de um profissional de saúde capacitado. Logo, a prática do acompanhamento farmacoterapêutico é de grande relevância, objetivando uma farmacoterapia segura e eficaz e consequentemente melhoria da qualidade de vida desses pacientes, visto que muitos têm pouco acesso a informações e ao serviço de saúde.

REFERÊNCIAS

- ALOMAR, J. M. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). **Saudi Pharm J.** v. 22, p. 83–94, 2014.
- ALVES, L. C.; RODRIGUES, R. N. Determinantes da auto percepção de saúde entre idosos do município de São Paulo, Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, v.17, p. 333-340, 2005.
- ALVES, R. M. A *et al.* Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic disease with Chagas' disease in elderly patients. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.42, n.6, p. 622-628, 2009.
- ANDRADE, A. L. S. S. *et al.* Randomised trial of efficacy of benznidazole if treatment of early *Trypanosomacruzi* infection. **The Lancet.** v. 348, p. 1407-1413, 1996.
- ANTINORI, S. *et al.* High Frequency of Adverse Reactions and Discontinuation With Benznidazole Treatment for Chronic Chagas Disease in Milan, Italy. **Clinical Infectious Diseases Advance**.p. 1-3, 2015.
- BERN, C. *et al.* Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States a Systematic Review. **(Reprinted) JAMA, American Med. Association**, v. 298, n. 18, 2007.
- BERTANHA, L. *et al.* Caracterização clínico-laboratorial de chagásicos hipertensos sem insuficiência cardíaca manifesta. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 41, n. 2, p. 163-168, 2008.
- BORGES-PEREIRA, J. *et al.* Epidemiologia da doença de Chagas em quatro localidades rurais de Jaguaruana, Estado do Ceará. Soroprevalência da infecção, parasitemia e aspectos clínicos **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.41, n.4, p345-351, 2008.
- BOZELLI, C.E. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com doença de Chagas no Hospital Universitário de Maringá, Paraná, Brasil. **Cad. Saúde Pública.** v. 22, n. 5, p. 1027-1034, 2006.
- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, (Supl. III), Brasília, 2005.
- CANÇADO, J.R. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benzonidazole. **Rev Inst Med Trop.** São Paulo 44, p. 1-20, 2002.
- CANÇADO, J.R. Tratamento etiológico da doença de Chagas pelo benznidazole. In: Brener Z, Andadre ZA, Barral-Neto M (Eds). **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas**, 2. Ed, p. 389-405, 2000.
- CÂNDIDO, D. S. **Avaliação das reações adversas ao tratamento com benzonidazol em pacientes chagásicos crônicos atendidos em um servo de atenção farmacêutica no Estado do Ceará.** 2014. 77 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.

CARRILERO, B. *et al.* Side effects of benznidazole treatment in a cohort of patients with Chagas disease in non-endemic country. **Rev Esp Quimioter.** v. 24, n. 3, p. 123-126, 2011.

CDC - Center for disease control and prevention). **Parasites – American Trypanosomiasis (also known as Chagas Disease).** 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/parasites/chagas/gen_info/detailed.html>. Acesso em: 06 jan. 2015.

CEARÁ. Secretaria de Saúde. **Dispensação de Benzonidazol no estado do Ceará-2012.** Fortaleza: SESA, 2012.

COLOSIO, R. C. *et al.* Conhecimentos e atitudes sobre a doença de Chagas entre profissionais de saúde- Paraná, Brasil. **Cien Cuid Saúde,** Paraná, p. 355-363, 2007.

CORREIA, J. P. R. **Avaliação dos problemas relacionados a medicamentos de pacientes chagásicos em uso de benznidazol acompanhados por um projeto de atenção farmacêutica em Fortaleza-ce.** 2014. 94 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.

COUTINHO, C.F.S. **Fatores associados ao risco para doença de Chagas em área rural do Município de Russas – Ceará, Brasil: abordagem especial.** 2010. 75p. Dissertação de Mestrado (Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca).

DIAS, J.C.P.; COURA, JR. Epidemiologia. In: Dias JCP, Coura JR (eds) Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas. **Uma Abordagem Prática para o Clínico Geral.** Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ, p.33-66, 1997.

DIAS, L. C. *et al.* Quimioterapia da doença de Chagas: Estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Quím Nova.** v. 2, n. 9, p. 2444-2457, 2009.

DOCAMPO, R; MORENO, S. N. Free radical metabolites in the mode of action of chemotherapeutic agente and phagocytic cell on Trypanosoma cruzi. **Rev. Infect Dis** 6. p. 223- 238, 1984.

Doença de Chagas, Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. **Organização Pan-Americana de Saúde.** Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/OPAS/OMS, 2009.

DUTRA, W.O.; GOLLOB, K.J. Current concepts in immunoregulation and pathology of human Chagas disease. **Curr Opin Infect Dis** 21, p. 287-292, 2008.

FERREIRA, H.O. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com Nifurtimox e Benznidazol. **Rev. Soc Bras Med,** p. 209-211, 1990.

FREITAS, E. C. **Inquérito soropidemiológico da doença de chagas no município de Limoeiro do Norte, Ceará em 2013.** 2014. 94p. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará), Fortaleza 2014.

Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <http://fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe.sys.htm?tpl=home>> Ministério da Saúde. Acesso em 08 de janeiro de 2015.

GARCIA, S. *et al.* Treatment with Benznidazole during the Chronic Phase of Experimental Chagas' Disease Decreases Cardiac Alterations. **Antim Agents Chemoth** 49: 1521-1528, 2005.

GONTIJO, M. F. *et al.* Uso de anti-hipertensivos e antidiabéticos por idosos: inquérito em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 7, p. 1337-1346, 2012.

HASSLOCHER-MORENO, A.M. *et al.* Safety of benznidazole use in the treatment of chronic Chagas' disease. **J Antimicrob Chemother.** v. 67, n. 5, p. 1261-67, 2012.

HIDRON, A. *et al.* Cardiac involvement with parasitic infections. **Clin Microbiol Rev.** v. 23, n. 2, p. 324-49, 2010.

JARDIM, E.; TAKAYANAGUI, O. M. Forma nervosa crônica da doença de chagas: Estudo clínico evolutivo e anatomopatológico de um caso seguido durante vinte anos. **Arq. Neuropsiquiat.**, V. 51, N. 4, P. 537-540, 1993.

LE LOUP, G.; PIALOUX, G.; LESCURE, F. X. Update in treatment of Chagas disease **Curr. Opinion in Infect. Diseases**, v.24, p.428–434, 2011.

MARIN-NETO, J. A. *et al.* The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.104, Supl. 1, p.319–324, 2009.

MAYA, J.D. *et al.* Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host (Review.) **Comp Biochem Physiol A MollIntegr Physiol** 146, p. 601-620, 2006.

MECCA, M. M; BARTEL, L. C.; CASTRO, J. A. Effect of chronic alcohol drinking on rat liver microsomal nitroreductive metabolism of Nifurtimox and Benznidazole. **Human and Experimental Toxicology**.p. 1305-1310, 2013.

MENDES, M.F.A. *et al.* Exercício físico aeróbico em mulheres com doença de Chagas. **Fisioter. Mov.** 2011, vol.24, n.4, p. 591-601, 2011.

MENDES, R.P. *et al.* Serological diagnosis of Chagas disease: a potential confirmatory assay using reserved protein antigens of *Trypanosoma cruzi*. **J Clin Microbiol** 35, p.1829-1834, 1997.

MENEZES, C. *et al.* Clinical aspects of Chagas Disease and implications for novel Therapies. **Drug Dev. Res.** v. 72, n. 6, p. 471-479, 2011.

MILLER, D. A. Tolerance of benznidazole in a United States Chagas Disease Clinic. **Brief Report.** p. 1237-1240, 2015.

OLIVEIRA, F. A. S. *et al.* Características epidemiológicas dos pacientes com Doença de Chagas. **Rev Bras Med Fam Comun.** v. 2, n. 6, p. 107-13, 2006.

OLIVEIRA, M. F. *et al.* Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, vol. 37, p. 209-228, 2008.

PEDRA, R. A. *et al.* Desafio em saúde pública: tratamento etiológico da doença de Chagas na fase crônica. **Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba.** v. 13, n. 2, p. 5-9, 2011.

PEREIRA, L. S. **Perfil clínico e epidemiológico de pacientes idosos com doença de Chagas atendidos no Serviço de Atenção Farmacêutica, entre 2005 a 2013, no Ceará.** 2014. 98 p. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará), Fortaleza, 2014.

PEREIRA, V.L.; MARCOS, A. A.; BOAINAIN, E. Xenodiagnostico, Hemocultura e teste de lise mediada pelo complemento, como critérios de seleção de pacientes chagásicos crônicos para quimioterapia. **Inst Med Trop**, São Paulo 31, p. 301-307, 1989.

PINAZO, M.J *et al.* Benznidazole-Related Adverse Drug Reactions and Their Relationship to Serum Drug Concentrations in Patients with Chronic Chagas Disease. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 57, n. 1, p. 390-395 2013.

PONTES, V.M.O. *et al.* Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 43, n. 2, Apr. 2010.

RAMOS, J.M. *et al.* Multicenter epidemiological and clinical study on imported Chagas diseases in Alicante, Spain. **Pathogens and Global Health.** v. 106, n. 6, p. 340-345, 2012.

SANTOS, C. M.; CASSIANE, R. A.; DANTAS, R. O. A difusão dos conhecimentos sobre doença de Chagas. **Rev. Bras. Clin. Med.** p 68-71, São Paulo, 2009.

SILVA, E.M. *et al.* Estudo clínico-epidemiológico da doença de Chagas no distrito de Serra Azul, Mateus Leme, centro-oeste do Estado de Minas Gerais. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 43, n. 2, p. 178-181, 2010.

SILVA FILHO, J.D. **Qualidade de vida de pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol atendidos em um serviço de atenção farmacêutica no estado do ceará.** 2013. 63 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo. **Moléstia de Chagas.** 2^a ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2007. 248 p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol.** v. 95, n.1 (1), p. 1-51, 2010.

SOSA, E.S. *et al.* Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tióctico. **Medicina** 64, p. 1-6, 2004.

SOUZA-JÚNIOR, A. S *et al.* Problemas Relacionados a Medicamentos em pacientes com doença de chagas durante tratamento com benzonidazol em Fortaleza – CE. **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 17, p.893-909, 2009.

STREIGER, M.L. *et al.* Estudo longitudinal e quimioterapia específica em crianças, com doença de Chagas crônica, residentes em área de baixa endemicidade da República Argentina. **Rev Soc Bras Med**, trop 37, p. 365-375, 2004.

URBINA, J. A. Chemotherapy of Chagas disease. **Curr Pharm**. p. 287-295, 2002.

VASCONCELOS, A.S.O.B. **Índice de infestação e infecção de triatomíneos por *Trypanosoma cruzi* na região sudeste do estado do Ceará**. 2013. 73 p. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará), Fortaleza, 2013.

VIANA, C.E.M. 2014. **Perfil socioeconômico e epidemiológico de pacientes chagásicos atendidos no serviço de atenção farmacêutica no Ceará**. 2014.56 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.

VICCO, M.H. *et al.* Chagas disease, a risk factor for high blood pressure. **Blood Press**. Publicado online em: 17 abr 2014.

VIOTTI, R. *et al.* Long-term Cardiac Outcomes of Treating Chronic Chagas Disease with Benznidazole versus no treatment. **Ann Intern Med** **144**, p. 724-734, 2006.

VIOTTI, R. *et al.* Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long- term follow-up. **Am Heart J**. v 127, p 151-2, 1994.

ANEXO A- FICHA DE SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS (DACT)
LABORATÓRIO DE PESQUISA EM DOENÇA DE CHAGAS
PROGRAMA DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA AO PACIENTE CHAGÁSICO

FICHA DE CARACTERIZAÇÃO E SEGUIMENTO DO PACIENTE

Nº do paciente: _____

Início da Entrevista__ :__

Pesquisador: _____

Data: __/__/____

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Nome do paciente:	Nº do prontuário:
Nome da mãe:	
Telefones p/ contato:	
Procedência: () Cidade () Interior. Qual? _____	Estado
OBS.: Se o paciente for idoso (≥ 60 anos): Possui cuidador? () S () N	

AGENDAMENTO DO PACIENTE

1º. At.: / / () Cumprido	() Primeira entrevista () PA () SF-36 () Coleta de sangue () Ficha conhecimentos () Massa corpórea Entregue 1ª ficha RAM () Entregue medicam.	4º. At.: / / () Cumprido	() Satisfação () PA () SF-36 () Coleta de sangue Entregue () Ficha conhecimentos () Massa corpórea
Antes do tto.		180 dias	
2º. At.: / / () Cumprido	() Contar medicamento () PA () Recebida 1ª ficha RAM () Coleta de sangue () Entregue 2ª ficha RAM () Massa corpórea () Ficha de adesão ao tto () Entregue medicam.	5º. At.: / / () Cumprido	() SF-36 () PA () Coleta de sangue () Massa corpórea
30 dias		6 meses após o 4º At.	
3º. At.: / / () Cumprido	() Contar medicamento () PA () Recebida 2ª ficha RAM () Coleta de sangue () Ficha de adesão ao tto () Massa corpórea	6º. At.: / / () Cumprido	() SF-36 () PA () Coleta de sangue () Massa corpórea
60 dias		1 ano após o 5º At.	
OBS.: _____			

DADOS SOCIO-DEMOGRÁFICOS/ECONÔMICOS

Data de nascimento	Local de nascimento:	Sexo () M () F
Trabalha? Se sim, qual a ocupação? () S () N	Escolaridade Série: _____ () AN () Fundamental inc. () Fund. cp. () Médio inc. () M. Cp. () Superior	
Renda familiar () < 1 SM () 1 SM () 2 a 4 SM () ≥ 5 SM	Estado civil: () Solteiro () Casado () Viúvo () Amigado	
Peso	Altura	IMC
Cor () Branco () Pardo () Negro	Religião: _____ Pratica? () S () N	

Plano de saúde () S () N	Onde adquire medicamentos?
-------------------------------	----------------------------

Residiu o tempo todo em um mesmo local? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se NAO, assinale as classificações abaixo: RESIDÊNCIA 1 – PERÍODO: _____ - Área: () Urbana () Rural - Tipo de Cobertura: () Palha () Telha - Tipo de casa: () Tijolo com reboco () Tijolo sem reboco () Pau-à-pique e barro - Peridomicílio: () Galinheiro () Chiqueiro () Currais - Animais domésticos: () Cães () Gatos () Pássaros Quantidade de familiares: _____	Se NAO, assinale as classificações abaixo: RESIDÊNCIA 2 – PERÍODO: _____ - Área: () Urbana () Rural - Tipo de Cobertura: () Palha () Telha - Tipo de casa: () Tijolo com reboco () Tijolo sem reboco () Pau-à-pique e barro - Peridomicílio: () Galinheiro () Chiqueiro () Currais - Animais domésticos: () Cães () Gatos () Pássaros Quantidade de familiares: _____
	Se NAO, assinale as classificações abaixo: RESIDÊNCIA 3 – PERÍODO: _____ - Área: () Urbana () Rural - Tipo de Cobertura: () Palha () Telha - Tipo de casa: () Tijolo com reboco () Tijolo sem reboco () Pau-à-pique e barro - Peridomicílio: () Galinheiro () Chiqueiro () Currais - Animais domésticos: () Cães () Gatos () Pássaros Quantidade de familiares: _____	Se NAO, assinale as classificações abaixo: RESIDÊNCIA 4 – PERÍODO: _____ - Área: () Urbana () Rural - Tipo de Cobertura: () Palha () Telha - Tipo de casa: () Tijolo com reboco () Tijolo sem reboco () Pau-à-pique e barro - Peridomicílio: () Galinheiro () Chiqueiro () Currais - Animais domésticos: () Cães () Gatos () Pássaros Quantidade de familiares: _____

ASPECTOS RELACIONADOS À DOENÇA DE CHAGAS

Há quanto tempo sabe que tem a doença (anos)? <input type="checkbox"/> Menos de 1 ano <input type="checkbox"/> 1 a 5 anos <input type="checkbox"/> 6 a 10 anos <input type="checkbox"/> 11 a 15 anos <input type="checkbox"/> 15 a 20 anos <input type="checkbox"/> Mais de 20 anos			
Como descobriu que tem a doença?		Forma de contaminação: <input type="checkbox"/> Vetorial <input type="checkbox"/> Transfusional <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Transplante de órgão <input type="checkbox"/> Congênita <input type="checkbox"/> Acidente lab.	
Você percebe algum sofrimento, desconforto ou dor física que associe a essa doença? Qual (is)? (Citar sintomas relacionados ao coração e ao TGI)			
Estágio da doença (a partir do prontuário): <input type="checkbox"/> Forma Indeterminada <input type="checkbox"/> Forma Cardíaca <input type="checkbox"/> Forma Digestiva <input type="checkbox"/> Forma Mista			
OUTROS PROBLEMAS DE SAÚDE/ PREOCUPAÇÕES DE SAÚDE			
	Problema de saúde / Preocupação	Controlado: Sim (s) Não (n)	Início
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			

HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA

--

HISTÓRIA FAMILIAR

--

ANTECEDENTES ALÉRGICOS**Alergias**

Histórico de RAM: () S () N () NS Medicamento causador:

Especificar RAM:

Alergia a algum alimento? () S () N () NS Especificar:

Outros:

MEDICAMENTOS UTILIZADOS A 15 DIAS ATRÁS

Medicamento	Indicação	Resposta	Período de uso

* Indicado por: AM- automedicação; Md- Médico; Par- Parente; ProfS- Profissional de saúde;
Ot.-Outro

INFORMAÇÕES SOBRE A PRESCRIÇÃO DO BENZONIDAZOL

Quantidade total de comp. prescritos: _____ Posologia: _____	Dose diária (mg/Kg/dia): _____ Dose total ingerida durante o tto (g): _____
---	--

REVISÃO DE SISTEMAS (Avaliação de co-morbidades)

Sistema	Aparelho/Sinais e sintomas
Geral	(1) Perda de apetite; (2) Alteração de peso; (3) Dor; (4) Tonteira; (5) Edema
Olhos/Ouvidos/ Nariz/Boca	(1) Alterações visuais; (2) Diminuição da audição; (3) Zumbidos; (4) Epistaxe; (5) Rinite alérgica; (6) Glaucoma; (7) Hemoptise
Cardiovascular	(1) Dor no peito; (2) Hiperlipidemia; (3) Hipertensão; (4) Infarto do miocárdio
Pulmonar	(1) Asma; (2) Falta de ar; (3) Chiado
TGI	(1) Queimação; (2) Dor abdominal; (3) Diarréia; (4) Náusea; (5) Constipação
Endócrino	(1) Diabetes; (2) Hipertiroidismo; (3) Sintomas da menopausa
Urinário	(1) Freqüência urinária

Geniturinário/ Reprod.	(1) Disminorréia; (2) Incontinência; (3) Impotência; (4) Diminuição do desejo sexual; (5) Corrimento vaginal/coceira; (6) Ondas de calor
Hematopoiéticos	(1) Formação de hematomas; (2) Hemorragia; (3) Anemia
Musculoesquelético	(1) Dor nas costas; (2) Artrite (osteo/reumatóide); (3) Tendinite; (4) Dor muscular
Nervoso	(1) Parestesia; (2) Tremor; (3) Perda de equilíbrio; (4) Depressão; (5) Suicídio; (6) Ansiedade/nervosismo; (7) Perda de memória
Pele	(1) Eczema/psoríase; (2) Prurido; (3) Rash
Doenças Infecciosas	(1) Malária; (2) Sífilis; (3) HPV; (4) Gonorréia; (5) Herpes; (6) Calazar

HÁBITOS DE VIDA

Prática	Prática atual	Observações
Fuma?	() S () N	Se fuma: Qual a frequência? () 1 vez/dia () 2-5 vezes/dia () Mais de 5 vezes () Esporadicamente Se já fumou: Há quanto tempo deixou de usar? _____ Motivo? _____
Toma Café?	() S () N	Se toma café: Qual a frequência? () 1 vez/dia () 2-5 vezes/dia () Esporadicamente Se tomava café: Há quanto tempo deixou de tomar? _____ Motivo? _____
Ingere bebidas alcoólicas?	() S () N	Se bebe: analisar possibilidade do paciente ser alcoólatra. Em média consome: () 1 copo/semana () 2-6 copos/semana () 7-12 copos/semana Se bebia: Há quanto tempo deixou de beber? _____ Motivo? _____
Pratica atividade física?	() S () N	Tipo de prática que realiza: _____ Frequência: _____
Você considera sua alimentação saudável?	() S () N	Tipo de alimentação: () Rica em massa () Rica em carne branca () Rica em frutas () Rica em óleos e gorduras () Rica em carne vermelha () Outros. Especificar: _____

Hemograma				
Creatinina				
Ureia				
TGP				
TGP U/L				
OUTROS EXAMES BIOQUÍMICOS	1ª. COLETA	2ª. COLETA	3ª. COLETA	OBSERVAÇÕES
	___/___/___	___/___/___	___/___/___	
Colesterol total				
Triglicerídeos				
LDL				
HDL				
Glicose				
TESTES PARA CHAGAS sorologia	1ª. COLETA	2ª. COLETA	3ª. COLETA	OBSERVAÇÕES
	___/___/___	___/___/___	___/___/___	
HAI				
IFI				

ELISA						
Xenodiagnóstico						
OUTROS PARÂMETROS	1ª. COLETA	2ª. COLETA	3ª. COLETA	4ª. COLETA	5ª. COLETA	6ª. COLETA
	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
PA (mmHg)						
Temperatura						
Massa corpórea (Kg)						

EXAMES CLÍNICOS

Eletrocardiograma (1) Normal (2) Anormal	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	OBSERVAÇÕES
Ecocardiograma (1) Normal (2) Anormal	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	OBSERVAÇÕES
Holter (1) Normal (2) Anormal	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	OBSERVAÇÕES
RX coração (1) Normal (2) Dilatação	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	OBSERVAÇÕES
RX esôfago (1) Normal (2) Dilatação	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	OBSERVAÇÕES

APÊNDICE A- FICHA DE COLETA DE DADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS
LABORATÓRIO DE PESQUISA EM DOENÇA DE CHAGAS

Número do paciente: _____

Sexo: () M () F

Idade: _____

Procedência: _____

Escolaridade: () AN () FI () FC () MI () MC () SI () SC () NI

Ocupação: _____

Renda: () <1SM () 1SM () 2 A 4 SM () > 5 SM

FUMA: () S () N

INGERE BEBIDA ALCÓOLICA: () S () N

PRÁTICA ATIVIDADE FÍSICA: () S () N

Comorbidades: _____

Medicamentos em uso: _____

Parâmetros	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA
LEUCÓCITOS			
NEUTRÓFILOS			
LINFÓNCITOS			
EOSINÓFILOS			
MONÓCITOS			
PLAQUETAS			
HEMÁCIAS			
HEMOGLOBINA			
HEMATÓCRITO			
VCM			
HCM			
CHCM			
UREIA			
CREATININA			
AST			
ALT			