



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FARMÁCIA CLÍNICA.

ALCIDÉSIO SALES DE SOUZA JÚNIOR

AVALIAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES CHAGÁSICOS USUÁRIOS DE
BENZONIDAZOL

FORTALEZA

2008

ALCIDÉSIO SALES DE SOUZA JÚNIOR

AVALIAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES CHAGÁSICOS USUÁRIOS DE
BENZONIDAZOL

Dissertação submetida ao Mestrado em Ciências Farmacêuticas, área de concentração em Farmácia Clínica, do Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria de Fátima Oliveira

FORTALEZA

2008

S713a Souza Júnior, Alcidésio Sales de
Avaliação de problemas relacionados a medicamentos
e qualidade de vida em pacientes chagásicos usuários de
benzonidazol/ Alcidésio Sales de Souza Júnior. 2008.
148 f.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria de Fátima Oliveira
Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem,
Fortaleza, 2008.

1. Doença de Chagas. 2. Uso de Medicamentos. 3.
Qualidade de Vida. I. Oliveira, Maria de Fátima (orient.). II.
Título.

CDD 615.1

ALCIDÉSIO SALES DE SOUZA JÚNIOR

AVALIAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES CHAGÁSICOS USUÁRIOS DE
BENZONIDAZOL

Dissertação submetida ao Mestrado em Ciências Farmacêuticas, área de concentração em Farmácia Clínica, do Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Fernando Schmelzer Moraes Bezerra
Universidade Federal do Ceará-UFC

A Deus, pelo dom da vida.

**Aos meus queridos pais, pelo amor,
exemplo, incentivo e dedicação.**

**Aos meus irmãos, pelo exemplo de
família.**

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, amor, ânimo, coragem e força para trilhar esse percurso.

Aos meus queridos pais, Alcidésio e Terezinha, pelo amor, dedicação, incentivo e por me ensinarem a ser humano.

Aos meus irmãos, pelo carinho, amor, incentivo e exemplo de família.

Aos meus sobrinhos, razão do meu encantamento pela vida.

Aos pacientes, Dr. Marcondes e demais profissionais do laboratório de análises clínicas do HUWC, razão desse trabalho.

À Secretaria de Saúde do Ceará por ter cedido benzonidazol aos pacientes.

À professora Maria de Fátima, pela orientação e compreensão.

À professora Helena Lutécia, pelo exemplo de compromisso e dedicação para com o conhecimento.

Aos professores do mestrado, Marta Fonteles, Aparecida Nagao, Augusta Drago e todos que nos acompanharam durante essa etapa, pelo conhecimento, coleguismo e dedicação.

Aos estagiários, Laíse, Milena, Joel, Mônica e Samara, pelo apoio na coleta de dados.

Ao CEFACE, pela classificação das reações adversas.

Aos colegas e amigos, Elton e Alex, pela classificação dos PRM.

À Raimundinha, pelo carinho especial e atenção nos dada.

Aos meus amigos queridos que fiz durante essa jornada, Alex, Nadja, Grazi, Elton, Wivy, André e Priscila, por todos os momentos que passamos juntos e pela amizade linda que fizemos no mestrado.

Aos colegas do mestrado, pela enriquecimento dado nas discussões durante todo esse período.

Aos amigos que me fazem entender que a cada passo novo dado há sempre com quem contar.

A todos que ajudaram de alguma forma durante esse período.

Ninguém pode construir em teu lugar as pontes que precisarás passar, para atravessar o rio da vida - ninguém, exceto tu, só tu. Existem, por certo, atalhos sem números, e pontes, e semideuses que se oferecerão para levar-te além do rio; mas isso te custaria a tua própria pessoa; tu te hipotecarias e te perderias. Existe no mundo um único caminho por onde só tu podes passar. Onde leva? Não perguntes, segue-o!

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) são responsáveis por causar morbidade e mortalidade em todo o mundo, e também, afetar resultados clínicos esperados e a qualidade de vida (QV) de pacientes. O tratamento etiológico da Doença de Chagas (causada pelo *Trypanosoma cruzi*) conta apenas com o benzonidazol (BNZ). Este medicamento pode produzir toxicidade (hipersensibilidade, aplasia medular, etc.) e tem eficácia parcial. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos provocados na saúde dos pacientes em uso de BNZ, medidos a partir de índices QV e PRM. Dezenove pacientes foram incluídos em um estudo observacional, descritivo e de seguimento que ocorreu de novembro de 2006 a outubro de 2007. Estes pacientes, após prescrição de BNZ e consentimento, foram acompanhados por 6 meses por um farmacêutico e estagiários treinados. O Método Dáder foi utilizado, excetuando-se a etapa de intervenção. Os PRM foram classificados por juízes utilizando-se o Segundo Consenso de Granada (2002). As reações adversas foram classificadas pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE). Utilizou-se o questionário *Short-Form Health Survey* (SF-36) para avaliar a QV dos pacientes antes e após o seguimento. Realizou-se análise descritiva para os dados. Além disso, os testes de McNemar e Wilcoxon foram feitos para análise inerencial, considerando o nível de significância de $p < 0,05$. A maioria dos pacientes era homem (58%), possuía escolaridade até o ensino fundamental (57,9%) e encontrava-se na forma indeterminada da doença de Chagas (74%). Cerca de 42% dos pacientes fizeram uso de dois ou três medicamentos durante o tratamento com BNZ, havendo média de consumo de 1,3 medicamento por paciente, sendo os anti-hipertensivos e diuréticos os mais usados durante o tratamento com BNZ (22%). Em relação à adesão ao BNZ, 47,4% não foram aderentes ao BNZ. Suspenderam o tratamento, 36,8%, a maioria devido à presença de RAM (Coeficiente de Correlação = 0,415, p-valor bicaudal = 0,047). Somou-se um total de 148 PRM nas três etapas de avaliação. Destes 41,9% estavam relacionados à necessidade, 33,1% à efetividade e 25% à segurança. Verificou-se que a quantidade de PRM estava associada ao número de medicamentos usados (Coeficientes de Correlação Kendall = 0,438, p-valor bicaudal = 0,018). Comprovou-se que a quantidade de PRM após o término do tratamento (60 dias) foi maior em relação ao início (Teste de Wilcoxon: $Z = -3,725$, $p < 0,05$). Cerca de 17 pacientes (10 homens e 7 mulheres) afirmaram apresentar alguma RAM, que variou desde prurido a parestesia. A maioria destas foi classificada como provável e leve. Demonstrou-se que os pacientes com RAM leves têm um conhecimento maior em relação àqueles com reações moderadas (Coeficiente de Correlação = 0,523; p-valor bicaudal = 0,028). Não foi detectada alteração da QVRS após o seguimento. Entretanto, mostrou-se que os PRM afetaram a QVRS (Teste de Wilcoxon: $Z = -3,724$, $p < 0,05$). Não houve diferença entre QVRS antes e depois, no entanto houve piora da QVRS em relação aos PRM.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Uso de medicamentos; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Drug Related Problems (DRP) are responsible to cause morbidity and mortality in all world, and can affect expected clinical results and quality of life (QoL) of patient. Etiologic treatment for Chagas' disease (caused by *Trypanosoma cruzi*) have only a drug, the benznidazole (BNZ). This medicine may produce toxicity (hipersensibility, bone medular aplasy, etc.) and have partial efficacy. The aim was to estimate the effects in the health of patients in use of BNZ, mensured by QoL and DRP. Nineteen patients included in a observational, descriptive and follow-up study in the period from November of 2006 to October of 2007. These patients, after prescription of BNZ and consent, were followed by 6 months by pharmacist and pharmacist students. Dader Method was utilized except intervention procediment. DRP were classified by judges utilizing the Second Granada Consensus (2002). The adverse reaction were classified by Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE). The QoL was mensuread by *Short-Form Health Survey* (SF-36) questionnaire before and after the follow-up. Were realized by descriptive analysis to study the result. Also, Mcnemar and Wilcoxon tests were made for inferential analysis, considering the significance level $p < 0,05$. The majority of patients were men (58%), had until primary school level (57,9%) and they were in a indeterminate form of Chagas disease (74%). About 42% from patients used 2 or 3 medicines with BNZ treatment, with an average from 1,3 medicine per patient. Antihypertension and diuretics were the most utilized in BNZ treatment (22%). In relation to adherence, 47,4% from patients were not adhere to BNZ. The use of BNZ was suspended in 36,8% of patients, the major reason was adverse reaction (Correlation Coefficient = 0,415, p -value = 0,047). In three steps of analysis was founded a total of 148 DRP (41,9% related to necessity, 33,1% to effectiveness and 25% to security). DRP were associated to number of medicines (Kendall Coefficient = 0,438, p -value = 0,018). The number of DRP were high after than the start of treatment with BNZ (Wilcoxon test: $Z = -3,725$, $p < 0,05$). Seventeen patients (10 men and 7 women) showed adverse reaction, to pruritus until parestesia. These majority reactions were classified as probable and soft. Patients with soft adverse reaction have more knowledge level in relation to patients with moderate adverse reaction (Correlation Coefficient = 0,523; p -value = 0,028). It wasn't detected alterations in QoL after follow-up, but it was showed that DRP affected QoL levels (Wilcoxon test: $Z = -3,724$, $p < 0,05$). There wasn't difference between QoL before and after, however DRP affected QoL.

Keywords: Chagas Disease; Medicine Use; Quality of Life.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Descrição de etapas e procedimentos do estudo.....	54
QUADRO 2 - Classificação de PRM, segundo Consenso de Granada (2002)...	59

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Estrutura molecular do nifurtimox e benzonidazol.....	29
FIGURA 2 - Mecanismo de metabolização de nitrocompostos.....	30
FIGURA 3 - Estado civil dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	64
FIGURA 4 - Renda familiar em SM dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	65
FIGURA 5 - Estatísticas Descritivas dos Linfócitos dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	72
FIGURA 6. PRM X Quantidade de Medicamentos usados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	82
FIGURA 7. Medidas Estatísticas Descritivas da PRM A e PRM D em pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	85
FIGURA 8. RAM X Nível de Conhecimento sobre BNZ dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	89
FIGURA 9. Medidas Estatísticas Descritivas da QVRS dos pacientes em tratamento com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	93
FIGURA 10. Medidas Estatísticas Descritivas da Razão 1 e Razão 2 - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	98

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características sociodemográficas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	63
TABELA 2 - Distribuição de pacientes chagásicos tratados com benzonidazol segundo a procedência - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	65
TABELA 3 - Nível de conhecimento sobre Benzonidazol e doença de Chagas x Sexo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	66
TABELA 4 - Nível de conhecimento sobre Benzonidazol e doença de Chagas x Faixa etária dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	67
TABELA 5 - Nível de conhecimento sobre Benzonidazol e doença de Chagas x Anos de estudo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	67
TABELA 6 - Nível de conhecimento sobre Benzonidazol e doença de Chagas x Renda dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	67
TABELA 7 - Características clínicas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	68
TABELA 8 – Descrição dos hábitos dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	69
TABELA 9 – Co-morbidades relatadas pelos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	70
TABELA 10 - Resultados do Eletrocardiograma dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	70
TABELA 11 - Queixas iniciais relatadas pelos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	70
Tabela 12 - Prova de Wilcoxon: Exames sorológicos, hematológicos, bioquímicos dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	71
TABELA 13 - Parâmetros Laboratoriais: exames sorológicos, hematológicos e bioquímicos dos pacientes chagásicos em uso de benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	72
TABELA 14 - Características farmacológicas dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	73
TABELA 15 - Classe farmacológica dos outros medicamentos utilizados pelos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	74
TABELA 16 - Classificação ATC* dos outros medicamentos utilizados pelos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	75
TABELA 17 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Faixa etária dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	76
TABELA 18 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Presença de reações adversas ao medicamento dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	76

TABELA 19 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Anos de estudo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	77
TABELA 20 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Sexo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	77
TABELA 21 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Renda dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	77
TABELA 22 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Severidade das reações adversas ao medicamento dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	77
TABELA 23 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Uso concomitante de mais de um medicamento dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	78
TABELA 24 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Conhecimento sobre a doença de Chagas e benzonidazol dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	78
TABELA 25 - Problemas relacionados aos medicamentos apresentados pelos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	79
TABELA 26 - Medidas Descritivas do Número de Problemas Relacionados aos Medicamentos dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	80
TABELA 27 - Coeficientes de Correlação Spearman e Kendall: PRM x Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	81
TABELA 28 - Problemas relacionados a medicamentos x Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	81
TABELA 29 - Problemas relacionados a medicamentos x Adesão ao medicamento benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	83
TABELA 30 - Problemas relacionados a medicamentos x Conhecimento sobre a doença de Chagas e benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	83
TABELA 31 - Problemas relacionados a medicamentos x Sexo de pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	83
TABELA 32 - Problemas relacionados a medicamentos x Faixa etária de pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	83
TABELA 33 - Problemas relacionados a medicamentos x Anos de estudo de pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	84
TABELA 34 - Problemas relacionados a medicamentos x Antecedente de hipersensibilidade em pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	84
TABELA 35 - Problemas relacionados a medicamentos x Frequência de comorbidades em pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	84
TABELA 36 - Teste de Wilcoxon: PRM A x PRM D em pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	85

TABELA 37 – Reações adversas classificadas pelo CEFACE pelos pacientes chagásicos em uso de BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	86
TABELA 38 – Distribuição da classificação de imputabilidade e severidade das reações indesejáveis relatadas pelos pacientes durante o uso de BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	87
TABELA 39 – Reações adversas relatadas pelos pacientes que suspenderam o uso de BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	88
TABELA 40 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Sexo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	90
TABELA 41 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Faixa etária dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	90
TABELA 42 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Anos de estudo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	90
TABELA 43 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Nível de conhecimento sobre Benzonidazol e doença de Chagas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	91
TABELA 44 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Antecedente de hipersensibilidade dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	91
TABELA 45 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	91
TABELA 46 - Coeficientes de Correlação Spearman e Kendall: Severidade das reações adversas ao medicamento x Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol.....	92
TABELA 47 - Teste de Mcnemar para mudança na qualidade de vida antes e após o tratamento com benzonidazol.....	92
TABELA 48 – Resumo estatístico dos domínios de qualidade de vida medidos pelo SF-36 antes e depois do tratamento com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	93
TABELA 49 - Medidas descritivas da dos domínios de qualidade de vida medidos pelo SF-36 antes e depois do tratamento com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	94
TABELA 50 - Coeficientes de Correlação Spearman e Kendall: Classificação de Severidade x Qualidade de Vida (depois).....	95
TABELA 51 - Coeficiente de Contingência C Qualidade de Vida x Suspensão do Tratamento de BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	97
TABELA 52 - Teste de Wilcoxon ^p : Razão 1 x Razão 2.....	98
TABELA 53 - Estatísticas dos escores: Razão 1 x Razão 2.....	98
TABELA 54 - Coeficientes de Correlação Spearman e Kendall: Problemas relacionados a medicamentos (depois) x Qualidade de vida (depois) - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.....	99
TABELA 55 - Coeficientes de Correlação Spearman e Kendall: Qualidade de vida depois do tratamento x PRM 5.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS

ACHEI	-	Programa de Atenção ao Paciente Chagásico
AtenFar	-	Atenção Farmacêutica
BNZ	-	Benzonidazol
CEFACE	-	Centro de Farmacovigilância do Ceará
DACT	-	Departamento de Análises Clínicas
HAS	-	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUWC	-	Hospital Universitário Walter Cantídio
ICC	-	Insuficiência Cardíaca Congestiva
MLHFQ	-	Minnesota Living with Heart Failure questionnaire
MS	-	Ministério da Saúde
OMS	-	Organização Mundial De Saúde
OPAS	-	Organização Panamericana de Saúde
PRM	-	Problemas Relacionados a Medicamentos
PRUM	-	Problemas Relacionados ao Uso de Medicamentos
PWDT	-	Pharmaceutical Workup Drug Therapy
QV	-	Qualidade de Vida
QVRS	-	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RAM	-	Reações Adversas a Medicamentos
SAME	-	Setor de Arquivo Médico
SF-36	-	Questionário Short-Form Health Survey
SFT	-	Seguimento Farmacoterapêutico
SIDA	-	Síndrome da Imunodeficiência Humana
TOM	-	Therapeutic Outcomes Monitoring
VERBS	-	Ventricular Endocardial Right Bifocal Stimulation
WHO	-	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
2.1	Considerações Gerais sobre Doença de Chagas.....	19
2.1.1	Ciclo evolutivo.....	19
2.1.2	Transmissão.....	20
2.1.3	Manifestações da Doença de Chagas.....	21
2.1.4	Epidemiologia.....	22
2.2	Tratamentos para doença de Chagas.....	25
2.2.1	Tratamento etiológico da doença de Chagas.....	25
2.2.2.1	Reações adversas causadas pelo benzonidazol.....	28
2.3	Qualidade de vida.....	31
2.3.1	Qualidade de vida e Doença de Chagas.....	33
2.4	Morbimortalidade relacionada aos medicamentos e o profissional farmacêutico.....	36
2.4.1	A profissão farmacêutica no contexto da morbimortalidade relacionada ao medicamento.....	39
2.4.2	Atenção Farmacêutica: definições, metodologias e impacto.....	41
2.4.2.1	Seguimento farmacoterapêutico (SFT).....	45
2.4.2.2	Estudos de avaliação dos resultados de Atenção Farmacêutica.....	46
3	OBJETIVOS.....	50
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	51
4.1	Delineamento e período do estudo.....	51
4.2	Aspectos éticos.....	51
4.3	Local e Casuística.....	51
4.4	Amostragem, critérios de inclusão e exclusão.....	52
4.5	Descrição do atendimento aos pacientes em uso de BNZ.....	53
4.5.1	Primeiro atendimento.....	53
4.5.2	Segundo atendimento.....	53
4.5.3	Terceiro atendimento.....	54
4.5.4	Quarto atendimento.....	54
4.6	Instrumentos.....	55
4.7	Classificação dos Problemas Relacionados a Medicamento (PRM).....	59
4.8	Classificação das reações adversas.....	60
4.9	Classificação dos medicamentos.....	61
4.10	Análise estatística.....	61
5	RESULTADOS.....	63
5.1	Características sociodemográficas.....	63
5.1.1	Análise de fatores interferentes do nível de conhecimento sobre doença de Chagas e benzonidazol.....	66
5.2	Características clínicas.....	68
5.2.1	Avaliação dos exames bioquímicos, hematológicos e sorológicos dos pacientes chagásicos durante o tratamento.....	71
5.3	Características farmacológicas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol.....	73

5.3.1	Análise de fatores associados à não adesão ao benzonidazol.....	75
5.4	Características dos problemas relacionados a medicamentos (PRM) durante o tratamento com benzonidazol.....	78
5.4.1	Análise da associação de fatores predisponentes aos PRM.....	80
5.5	Características das reações adversas durante o tratamento com benzonidazol.....	85
5.5.1	Análise da associação de fatores predisponentes às RAM.....	88
5.6	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde dos pacientes chagásicos em uso de BNZ mensurada pelo SF-36.....	92
5.6.1	Análise da interferência das RAM na Qualidade de Vida.....	94
5.6.2	Qualidade de Vida e Suspensão de tratamento do BNZ.....	97
5.6.3	Análise da interferência dos PRM na Qualidade de Vida.....	97
6	DISCUSSÃO.....	101
6.1	Características sociodemográficas, clínicas e farmacológicas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol.....	101
6.1.1	Características sociodemográficas.....	101
6.1.2	Características clínicas.....	102
6.1.3	Características farmacológicas.....	103
6.2	Características dos problemas relacionados a medicamentos durante o tratamento com benzonidazol.....	106
6.3	Características das reações adversas durante o tratamento com benzonidazol.....	109
6.4	Qualidade de Vida dos pacientes chagásicos em uso de BNZ....	112
6.5	Considerações sobre o estudo.....	114
7	CONCLUSÕES.....	116
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	118
	REFERÊNCIAS.....	119
	APÊNDICES.....	135

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é considerada uma das principais doenças parasitárias que ocorre endemicamente na América Latina devido à mortalidade, absenteísmo, incapacidade laboral e custos médico-sociais associados a essa morbidade. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 13 milhões de pessoas encontram-se infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* na América Latina, e mais de 40 milhões estão exposto ao risco de contrair a doença (WHO, 2002). No Brasil, a estimativa é de 2 a 3 milhões de pessoas infectadas, com uma incidência de 100 casos por ano. No que diz respeito à morbidade e mortalidade, a doença foi considerada como um dos principais problemas de saúde pública na América Latina (DIAS, 2001; SILVEIRA; CASTILLO; CASTRO, 2000).

A incidência de pessoas infectadas vem diminuindo depois de várias medidas tomadas para evitar a transmissão da doença, como o controle vetorial e triagens em bancos de sangue. De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS), o número de casos agudos notificados aumentou nesses últimos 5 anos. Em 2006 foram notificados 381 casos da doença na sua fase aguda (BRASIL, 2008). Entretanto, a maioria do infectados encontra-se na fase crônica na forma indeterminada da doença, geralmente assintomática e que pode durar vários anos sem apresentar sintomatologia (CALABRESE, 1999; CANÇADO, 2000).

A terapêutica farmacológica para doença de Chagas apresenta atividade clínica reconhecida para a fase aguda e estágios iniciais da doença, próximos de 76% de cura em 4 semanas de tratamento (REYES *et al.*, 2006). No Brasil, assim como em outros países, apenas o benzonidazol (BNZ) é disponibilizado para tratamento etiológico. Mesmo apresentando eficácia duvidosa em outras formas da doença, o MS recomenda tratar indivíduos tanto na fase aguda como na crônica (BRASIL, 2005). Autores afirmam que a utilização de BNZ durante 60 dias pode levar à cura, reduzir níveis de parasitemia e impedir a progressão da doença (ANDRADE *et al.*, 1996; CANÇADO, 2002; MORETTI *et al.*, 1998; SEGURA *et al.*, 1994).

Além da eficácia parcial, outro inconveniente é a ocorrência de reações adversas (RAM) classificadas em três grupos de acordo com Coura e De Castro (2002): a) sintomas e/ou sinais de hipersensibilidade, dermatite com erupção cutânea (entre o 7^o ao 10^o dia), febre com edema generalizado, linfadenopatia,

dores musculares e articulares; b) depressão da medula óssea (púrpura trombocitopênica e agranulocitose), a mais severa manifestação; c) polineuropatia (parestesia e polineurite dos nervos periféricos).

Eventos adversos severos, previsíveis ou imprevisíveis, provocados pelo BNZ, tais como citotoxicidade e genotoxicidade, podem limitar a dose e duração do tratamento podendo afetar adversamente a qualidade de vida do paciente e também pôr em risco a vida do usuário de medicamento (POLI *et al.*, 2002).

A presença de RAM pode comprometer a saúde do usuário de medicamento causando distúrbios que podem ser previsíveis, quando relacionadas à atividade farmacológica do medicamento (reações adversas do tipo A), ou imprevisíveis, que são inesperadas e dependem das características intrínsecas do usuário de medicamento (VERVLOET; DURHAM, 1998; MEYBOM; LINDQUIST; EGBERSTS, 2000).

As RAM são causas comuns de morbidade e mortalidade em todo mundo e são consideradas grandes problemas de saúde pública. Em sua grande maioria são preveníveis. Para exemplificar a proporção disso, na Inglaterra as RAM são responsáveis por cerca de 6,5% das internações hospitalares e 5.000 mortes por ano (PIRMOHAMED *et al.*, 2004).

Entretanto, há outras causas importantes a observar em um tratamento, como aderência ao tratamento, o uso de polifarmácia entre outros fatores que podem contribuir para o surgimento de problemas relacionados a medicamentos (PRM), definidos como “*problemas de saúde, vinculado à farmacoterapia e que interfere ou pode interferir nos resultados esperados do paciente*” (PANEL DE CONSENSO, 2002). A ocorrência de PRM pode afetar os resultados clínicos esperados, bem como afetar a qualidade de vida do usuário de medicamento.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Considerações Gerais sobre Doença de Chagas

A Doença de Chagas tem como agente etiológico o parasito *Trypanosoma cruzi* transmitido, principalmente, por meio de picadas de vetores hematófagos da ordem Hemiptera, da família Reduviidae e da subfamília Triatominae (por exemplo, *Triatoma infestans* e *Rhodnius prolixus*) (ANDRADE; ANDRADE, 1996).

O parasito se caracteriza por ser um protozoário flagelado pertencente à família Trypanosomatidae. Em seu ciclo de vida apresenta três formas distintas:

a) Forma tripomastigota, encontrada no intestino do triatomínio e ao fim do desenvolvimento do parasito no interior da célula do mamífero, bem como na corrente sanguínea;

b) Forma amastigota, encontrada no interior das células dos hospedeiros mamíferos e possivelmente no sangue;

c) Forma epimastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e também na maior parte das culturas axênicas.

O *T. cruzi* apresenta uma grande diversidade de hospedeiros vertebrados, mais de uma centena de espécies de mamíferos silvestres encontradas infectadas pelo parasito. Aves e répteis, que servem de repasto aos vetores, não podem ser infectados pelo parasito (o complemento desses animais lista as formas tripomastigotas).

2.1.1 Ciclo evolutivo

A forma tripomastigota do *T. cruzi* é considerada a forma infectante da doença, encontrada no sangue circulante dos hospedeiros vertebrados (reservatórios e no homem) e quando encontrada no intestino posterior do vetor recebe o nome de tripomastigota metacíclica (PEREIRA; TÁVORA, 1996). Sua entrada na célula hospedeira envolve a ligação das formas tripomastigotas à célula através de receptores. O mecanismo de entrada parece ser essencialmente igual em fagócitos profissionais ou em células não-fagocíticas: a internalização se dá de forma análoga à fagocitose, ficando o parasito no interior de um vacúolo. Em poucas

horas a membrana deste vacúolo se desfaz e o parasito reside, então, no citoplasma da célula hospedeira até sua lise (ANDRADE; ANDRADE, 1996).

Dentro da célula, os tripomastigotas se diferenciam em amastigotas, forma que se multiplica por divisão binária. Antes da lise, estas formas se transformam em tripomastigotas que irão para a circulação sangüínea. Encontram-se, também, formas amastigota na circulação juntamente com as formas citadas anteriormente, entretanto aparecem em pequena proporção não sendo encontradas no sangue periférico, o que torna impossível o diagnóstico.

Quando o inseto vetor se alimenta de um animal infectado, as formas tripomastigotas sangüíneas se diferenciam para epimastigota no estômago do inseto. Entretanto, no intestino médio as formas epimastigotas se multiplicam por divisão binária longitudinal e colonizam todo o intestino do inseto. E no intestino posterior os epimastigotas se diferenciam para tripomastigota metacíclica (infectante). Esse ciclo se completa em torno de 20 dias.

2.1.2 Transmissão

As formas de transmissão do parasito ocorrem em sua grande maioria por meio de transmissão vetorial, responsável por cerca de 70% dos casos (DIAS, 1993). Nesse caso, o inseto ao fazer o repasto sangüíneo, defeca ao se intumescer de sangue do hospedeiro. No local da picada ocorre irritação devida há uma reação de hipersensibilidade fazendo com que o indivíduo coce o local. Com isso, o tripomastigota existente nas fezes do inseto penetra na derme lesada ou na mucosa íntegra, atingindo a circulação.

A incidência de infectados pela transmissão vetorial têm decrescido nesses últimos 25 anos, isto devido a medidas de controle para interrupção da transmissão da Doença de Chagas pelo *T. infestans* (GAZIN *et al.*, 2004).

Há também outras formas de transmissão, de menor prevalência, como a vertical, transfusional e oral.

A transmissão oral ocorre eventualmente, no entanto nos últimos anos há relatos desse tipo de transmissão em regiões do Brasil, como em Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Amazonas e Ceará (mais recentemente em março de 2006). Geralmente ocorre devido à ingestão de cana-de-açúcar e açaí, quando triturados com o próprio vetor ou pelas fezes do vetor. Este tipo de transmissão provoca alta

taxa de mortes e é mais severa em jovens (GUS; MOLON; BUENO, 1993; CEARÁ, 2006).

A transmissão por transfusão sangüínea ou por transplante de órgãos tem sido, após a vetorial, o foco das ações de combate à transmissão da Doença de Chagas.

A transmissão vertical, a partir de mães infectadas aos fetos, acidentes de laboratório e outras rotas também têm sido descritas (REYES; VALLEJO, 2006).

2.1.3 Manifestações da Doença de Chagas

A doença de Chagas se apresenta em duas fases clínicas bem distintas: a fase aguda e crônica. A fase aguda, fase autolimitada, tem como característica o sinal de Romaña e o chagoma de inoculação, que aparecem 7 a 10 dias após a infecção. Caracteriza-se por ser assintomática na maior parte dos casos ou sintomática em menos indivíduos. Durante esse período pode haver morte por meningoencefalite e falência cardíaca (miocardite difusa) (LANA; TAFURI, 2002).

A fase crônica é classificada nas formas: indeterminada, cardíaca e digestiva e mista, na qual os indivíduos apresentam características das formas cardíaca e digestiva. Há, também, a forma nervosa (alterações psicológicas, comportamentais, perda de memória e síndrome epiléptica) que apresenta poucos casos (JARDIM, 1996; LANA; TAFURI, 2002).

A forma indeterminada é definida por apresentar sorologia e/ou xenodiagnóstico positivo para a doença, apresenta-se inaparente ou por ausência de manifestações clínicas, quer sejam cardíacas, digestivas ou nervosas, bem como pela ausência de alterações eletrocardiográficas e radiológicas do coração e do tubo digestivo. O paciente não apresenta alterações patológicas significativas, o diagnóstico clínico é difícil e os testes sorológicos geralmente são positivos (JARDIM, 1996; LANA; TAFURI, 2002).

Na forma cardíaca há um processo inflamatório a ocorrer predominantemente no miocárdio, podendo-se estender a áreas focais do endocárdio, pericárdio, bem como alcançar a base das válvulas cardíacas. Os sintomas encontrados nessa forma estão relacionados principalmente a quadros de insuficiência cardíaca, arritmias e tromboembolismo. Geralmente são observadas alterações no eletrocardiograma convencional, nos raios X de tórax e no ecocardiograma, tendo-se

como fator prognóstico a disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo (BRASIL, 2005).

Na forma digestiva há alterações como o megacolon e megaesôfago, sendo conseqüências de lesões no sistema nervoso autônomo periférico, principalmente, do plexo mioentérico de Auerbach (RASSI JR; RASSI; RASSI, 2001).

Dois mecanismos são propostos para explicar a patogênese na fase crônica. Acredita-se que seja decorrente de duas lesões inflamatórias, uma focal ou difusas. A lesão focal decorre da ação do parasito nas células do hospedeiro, quando há rompimento dessas. Já a difusa decorre de respostas imunológicas decorrentes da presença do parasito (COURA; DE CASTRO, 2002). Durante a infecção aguda ocorrem lesões difusas no coração e lesões focais em outros órgãos. Na fase crônica cardíaca há lesões fibrosas e inflamatórias decorrentes tanto da presença do *T. cruzi* quanto da forte resposta de hipersensibilidade retardada e de lesões isquêmicas (ANDRADE *et al.*, 1989; ANDRADE; ANDRADE, 1996; HIGUCHI *et al.*, 1997). Relatos clínicos corroboram a primeira hipótese, quando o segundo é justificado pela ocorrência de sinais da doença em tecidos aparentemente sem presença de parasitos. A progressão do dano cardíaco, além desses dois mecanismos relatados anteriormente (TALERTON, 2001; LEON; ENGMAN, 2001), também é justificada pela cardiotoxicidade causado pelas catecolaminas (DAVILA *et al.*, 2002).

2.1.4 Epidemiologia

A doença de Chagas, causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, é considerada como uma protozoose que é mantida por ciclos enzoóticos, isto é, exclusivamente em animais. No entanto, com o desmatamento e mudança do habitat de vários animais silvestres (prevalentes em marsupiais), houve adaptação desse ciclo para animais domésticos (cães, gatos, entre outros) e incluiu-se o homem como reservatório. A infecção é transmitida por meio de vetores encontrados em todo o continente americano. Estes são artrópodes alados, hematófagos, da ordem Hemiptera, da família *Reduviidae* e da subfamília *Triatominae*. (PEREIRA; TÁVORA, 1996). A espécie mais comum no Cone Sul é o *Triatoma infestans*, no entanto, a prevalência na região Norte e Nordeste é devido ao *T. brasiliense* e o *Triatoma pseudomaculata* (DIAS, 1990).

A infecção humana ocorre do sul dos Estados Unidos até a província argentina de Chubut. É considerada endêmica em várias regiões da América Latina (PEREIRA; TÁVORA, 1996, DIAS; COURA, 1997; KRETTLI; CANÇADO; BRENER, 1982).

Na década de 1980, estimou-se que havia uma prevalência de 5 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi* (FERREIRA *et al.*, 1996). Em um inquérito sorológico nacional realizado entre 1975 a 1981, constatou-se uma soroprevalência de 4,2% de infectados pelo parasito. Ainda nesse inquérito, algumas regiões do Brasil foram classificadas como endêmicas, dentre elas a região nordeste do país (destacando-se o estado da Bahia por ter uma prevalência de 5,4% de infectados) (CAMARGO *et al.*, 1984). Entretanto com medidas de controle adotadas, tais como a Iniciativa do Cone Sul (medidas de controle vetorial da doença de Chagas) e rastreamento sorológico em bancos de sangue, esse quantitativo vem decrescendo ao longo dos anos (DIAS, 2001; SILVEIRA; CASTILLO; CASTRO, 2000).

Alguns autores constataram que há um crescimento do número de pessoas infectadas em áreas urbanas, provavelmente devido a migrações de pessoas de zonas rurais (WANDERLEY; CORREA, 1995) para essas regiões e de transfusões sanguíneas (SALLES *et al.*, 1996).

Os casos agudos são cada vez mais raros após medidas de controle vetorial realizadas desde a década de 1940, situação a qual levou a um decréscimo de vetores da doença que proporcionaram, conseqüentemente, uma diminuição da transmissão para humanos (SCHMUNIS, 1997). É plausível a constatação da diminuição de novos casos, porém há necessidade de manter essas iniciativas em funcionamento. Dados recentes do MS apontam um aumento no número de infectados pelo *T. cruzi* nesses últimos 5 anos chegando-se a atingir um quantitativo de 381 novos casos, incluindo-se os surtos de transmissão por via oral, no Brasil em 2006 (BRASIL, 2008).

Somente em 2007, foram notificados 100 novos casos com 4 óbitos. A maioria destes casos ocorreu devido à ingestão de açaí contaminado. Todos ocorreram na região Norte (um município do estado do Amazonas, um município do estado do Amapá e nove municípios do estado do Pará). Além dos surtos, também, foram registrados 12 casos isolados da doença (BRASIL, 2007).

A região amazônica não é considerada uma região endêmica, no entanto, há uma preocupação, devido ao desmatamento, que provoca o deslocamento dos

hospedeiros silvestres e em conseqüência os triatomíneos silvestres migram para o peridomicílio e domicílio à procura de alimento. Inquérito Sorológico Nacional, realizado entre 1975-1980, indicava a inusitada prevalência de 1,88% da população humana no Estado do Amazonas com sorologia (imunofluorescência indireta) positiva para infecção chagásica, o que, na época, não foi considerado, tendo-se em vista a possibilidade de reação cruzada com leishmaniose e *Trypanosoma rangeli* e a migração de pessoas de regiões endêmicas (CAMARGO *et al.*, 1984).

Algumas áreas do rio Negro chegaram a apresentar uma soroprevalência de 6,3 a 6,8% (SILVEIRA; PASSOS, 1986). Coura *et al.* (1995), realizaram inquérito sorológico em 1991 na cidade de Barcelos (estado do Amazonas), onde registraram soroprevalência de 12,8% de 628 amostras de soro. Em 1993, outro inquérito sorológico realizado no Estado do Amazonas mostrou uma prevalência para 13,7% de 658 amostras de soro. Os autores afirmaram que o fato de se encontrar anticorpos anti-*T. cruzi* não significava que as pessoas estivessem infectadas pelo parasito dada a possibilidade de reação cruzada com *Leishmania* ou *Trypanosoma rangeli* presente na região. No entanto, havia uma correlação entre os dados sorológicos e epidemiológicos, em que foi demonstrado que o fato de trabalhar em piaçavas ou possuir vassouras de piaçava em casa possibilitaria que os vetores se hospedassem nesses locais. Alguns autores alertam para a possibilidade de que a região amazônica se transforme em área endêmica (COURA; NARANJO; WILLCOX, 1995; COURA *et al.*, 2002; LUITGARDS-MOURA *et al.*, 2005).

O Estado do Ceará foi considerado uma região endêmica para doença de Chagas. No Inquérito Sorológico Nacional de 1975-1980, foi constatada uma prevalência de apenas 0,84% de infectados pelo parasito descartando essa afirmação anterior (CAMARGO *et al.*, 1984). Não foram encontrados dados mais recentes na literatura sobre a soroprevalência no Ceará, mas se pode citar o estudo realizado por Pereira em 2006, que realizou um inquérito sorológico no município de Acopiara, interior do Ceará, havendo-se uma prevalência de 5,8% de uma amostra de 342 pessoas. Esses achados mostram a necessidade de se realizar novos estudos a fim de se ter dados atualizados.

Em março de 2006, foi notificado um surto intra-familiar, envolvendo 8 pessoas, que apontou uma provável transmissão oral no município de Redenção – CE. A idade dos pacientes variou de 2 a 35 anos. Em relação ao gênero, 6 eram do sexo feminino e 2 masculino. Todos apresentaram quadro clínico de febre

prolongada, náuseas, vômitos, mialgia, dor abdominal, rash cutâneo, hepatoesplenomegalia e edema de fase e membros inferiores, além de hemograma com linfocitose acentuada (CEARÁ, 2006).

Outra problemática associada à doença é a presença de baixo nível educacional, baixo poder aquisitivo e más condições de habitação (GUARIENTO; CAMILO; CAMARGO, 1999). Goldbaum *et al.* (2004) corroboram com os autores anteriores a partir de estudo realizado associando-se a ocorrência da infecção com baixas condições sócio-econômicas e baixo nível educacional.

2.2 Tratamentos para doença de Chagas

Desde o primeiro caso descrito, tem-se tentado inserir terapêuticas farmacológicas capazes de eliminar o parasito causador da doença de Chagas. Além do tratamento etiológico, outras medidas interventivas são utilizadas e, mesmo não curando o infectado, minimizam possíveis danos ao coração e sistema digestivo quando cronicamente afetados. Tais medidas vão desde tratamento farmacológico de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), arritmias, bradiarritmias, quando do acometimento cardíaco, a modificações da dieta alimentar, uso de medicamentos e intervenções cirúrgicas que melhorem as funções do trato digestivo do infectado (BRASIL, 2005).

Outra técnica que está em estudo é o uso de células-tronco de medula óssea em pacientes chagásicos acometidos por ICC. Estudos sobre o uso de células-tronco de medula óssea no tratamento da cardiomiopatia chagásica crônica experimental demonstraram que camundongos chagásicos crônicos apresentaram uma significativa diminuição da inflamação e regressão da fibrose após dois meses de tratamento com células de medula óssea adultas, em comparação com animais controle. O estudo em seres humanos tem demonstrado resultados promissores revelou melhora da função ventricular, qualidade de vida e capacidade funcional (VILAS-BOAS *et al.*, 2006).

2.2.1 Tratamento etiológico da doença de Chagas

Carlos Chagas descobriu a doença de Chagas em 1909, descreveu o agente etiológico, a biologia do *T. cruzi* no hospedeiro vertebrado e invertebrado, seus

reservatórios e diversos aspectos da patogenia da doença e só não descobriu o tratamento. Em 1936, um derivado quinoleínico (Bayer 7.602), com discreta atividade parasiticida, foi empregado pela primeira vez no tratamento da forma aguda da doença. A partir de 1937, vários medicamentos testados (arsênico, fucsina, tártaro emético, entre outros) na fase aguda da doença, no entanto, sem comprovar o valor terapêutico dos fármacos. Em 1961, foi sugerido o uso do composto 5-nitrofurano, considerado ativo contra a forma circulante de *T. cruzi*, para interromper o ciclo do parasito no hospedeiro. Em 1962 agentes quimioterápicos derivados da quinoleína, antimaláricos, sais de ouro, anti-histamínicos, anfotericina B e outros foram empregados no combate ao *T. cruzi*, no entanto não apresentaram sucesso (COURA; CASTRO, 2002).

Nessa mesma década alguns pesquisadores introduziram nitrofuranos obtendo-se resultados parcialmente satisfatórios. Nestes experimentos foram constatados efeitos adversos relacionados à dose do medicamento, tais como: polineuropatias, anorexia, perda de peso e outros eventos (COURA; CASTRO, 2002).

Um desses medicamentos é o nifurtimox (3- metil-N-[(5 -nitro-2 furanil)-metileno]-4-morfolinamina 1,1 dióxido) e BNZ (2-nitro-N-[fenilmetil]-1H-imidazol-1-acetamida) (REYES; VALLEJO, 2006) (FIGURA 1).

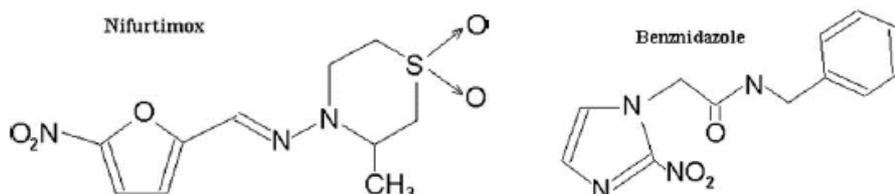


Figura 1 - Estrutura molecular do nifurtimox e benzonidazol

O possível mecanismo de ação desses medicamentos ocorre devido à produção de radicais livres que lisam o *T. cruzi* (FIGURA 2). O nifurtimox age a partir da geração do radical nitroânion por nitrorredutases levando à formação de intermediários reativos na presença de oxigênio, que atacam o *T. cruzi* (parcialmente deficiente em mecanismos de detoxificação). Já o BNZ liga-se covalentemente ou através de outras interações de intermediários da nitrorredução com componentes do parasito (POLAK; RICHLE, 1978) ou pela ligação ao DNA, lipídios e proteínas

(DIAZ DE TORANZO *et al.*, 1988; CASTRO; MECCA; BARTEL, 2006). Alguns autores consideram que os mecanismos envolvidos em tais reações não estão bem definidos. Em estudos realizados por Kubata *et al.* (2002), que corroboram o mecanismo de ação exposto pelos autores acima, detectou-se uma enzima que reduzia metabólitos prostanóides além de naftoquinona e fármacos nitroheterocíclicas. Essa redução resulta em intermediários derivados de quinona como uma fonte de radicais livres que causam danos em organelas de parasitos. Acredita-se, também, que o metabolismo por nitrorredução seja responsável pelos efeitos adversos ocasionados por esses medicamentos (CASTRO; MECCA; BARTEL, 2006).

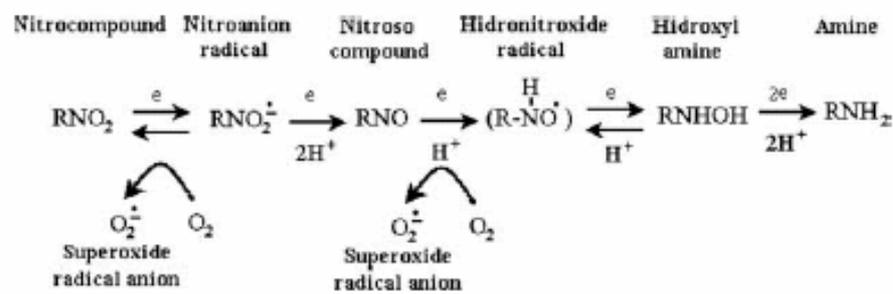


Figura 2 - Mecanismo de metabolização de nitrocompostos

O nifurtimox foi retirado do mercado brasileiro na década de 1980. Essa medida também foi realizada em outros países do continente sul-americano, como Argentina, Chile e Uruguai. A razão para descontinuar o tratamento com tal medicamento deveu-se às reações adversas graves provocadas por ele (COURA; DE CASTRO, 2002). O nifurtimox, existente na América Central, pode ser utilizado como alternativa em caso de intolerância ao BNZ. No caso de falha terapêutica com uma das drogas, apesar de eventual resistência cruzada, a outra pode ser tentada (BRASIL, 2005).

Os resultados, tanto do nifurtimox quanto do BNZ, dependem do estágio da infecção (fase da doença), da cepa, da idade, do tempo de tratamento e da dosagem. Ambos possuem maior efetividade em crianças infectadas e na fase aguda da doença, chegando a taxas de cura de 76% após 4 semanas de tratamento. Seu uso em outras situações é considerado como controverso (BRASIL, 2005). Entretanto, há indícios de que o uso na fase crônica traz benefícios, no que

diz respeito à cura sorológica (7 a 8% de cura em pacientes na fase indeterminada da doença por 40 dias). Ainda nessa fase, há diminuição da parasitemia entre 58 a 95% (ANDRADE, 1996; CANÇADO, 2002). Outro benefício decorrente do uso na fase crônica tardia (digestiva e cardíaca) é o fato de que há diminuição dos níveis parasitológicos, havendo evidências de redução de alterações eletrocardiográficas em pacientes tratados quando comparados com não tratados. Isso pode ser devido a uma diminuição do dano ao tecido (MORETTI; RASPI; BASOMBRI, 1998; SEGURA *et al.*, 1994). Há necessidade de estudos adicionais a fim de ter-se comprovação de eficácia desses medicamentos na fase crônica tardia.

De acordo com o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005), a dose dos medicamentos varia com a idade:

- a) BNZ (comprimidos com 100 mg): para crianças varia de 5-10 mg/kg/dia por via oral durante 60 dias, em duas ou três tomadas diárias; em adultos 5 mg/kg/dia, por via oral, durante 60 dias, em duas ou três tomadas diárias.
- b) Nifurtimox (comprimidos de 120 mg): para crianças varia de 15mg/kg/dia, por via oral, durante 60 a 90 dias, em três tomadas diárias; em adultos, 8-10 mg/kg/dia, por via oral, durante 60 a 90 dias, em três tomadas diárias.

Segundo a OPAS/OMS (1998), deve-se considerar a fase na qual o indivíduo se encontra. Para a fase aguda é recomendado usar 8 a 10 mg/kg/dia de nifurtimox ou 5 a 7,5 mg/kg/dia de BNZ por 30 a 60 dias consecutivamente divididos em 2 a 3 doses diárias. Pacientes com menos de 40 kg podem tomar 12 mg/kg/dia de nifurtimox e 7,5 mg/kg/dia de BNZ por 30 a 60 dias. Para infecções crônicas recentes (crianças abaixo de 12 anos ou indivíduos infectados com menos de 10 anos), o tratamento deve ser feito com 15 mg/kg/dia de nifurtimox (60 a 90 dias em três tomadas diárias) ou 5-10 mg/kg/dia de BNZ (durante 60 dias em duas ou três tomadas diárias). Em casos de acidentes, o tratamento deve começar imediatamente e seguir de 10 a 15 dias.

2.2.1.1 Reações adversas causadas pelo benzonidazol

As reações adversas ao BNZ podem ser classificadas em três grupos: a) sintomas de hipersensibilidade, dermatite com erupção cutânea (entre o 7º ao 10º dia), febre generalizada com edema, linfadenopatia, dores musculares e articulares;

b) depressão da medula óssea, púrpura trombocitopênica e agranulocitose, a mais severa manifestação; c) polineuropatia, parestesia e polineurite dos nervos periféricos (COURA; DE CASTRO, 2002). Dentre essas reações, apenas as duas últimas podem ser evitáveis.

Vários estudos demonstram a ocorrência dessas reações. Andrade *et al.* (1996), em ensaio clínico, cujo foco do trabalho foi examinar a segurança e eficácia do tratamento com BNZ em crianças na fase inicial da doença, observaram que os usuários apresentaram boa tolerância ao medicamento. Algumas reações adversas produzidas foram relatadas em menos de 5% dos participantes do estudo (n= 129), tais efeitos foram: náuseas, anorexia, dor de cabeça, dor de estômago e artralgia, não havendo diferença entre grupo tratado e placebo. Rash cutâneo maculopapular e prurido apresentaram uma maior incidência em pacientes tratados do que naqueles não tratados (8 e 2, respectivamente, $p= 0,05$). Nenhum sinal de toxicidade foi detectado. Não houve alterações hematológicas (leucopenia, neutropenia, anemia) ou das funções hepática e renal.

Em outro estudo realizado por Sosa-Estani *et al.* (1998), tratando-se crianças na fase indeterminada com BNZ, viu-se que 20% de 106 participantes da pesquisa apresentaram reações adversas (cólicas intestinais, rash cutâneo maculopapular, náusea, dor de cabeça, anorexia, vômitos, diarreia, vertigem, parestesia e calafrios). As crianças tratadas com BNZ tiveram mais cólicas intestinais e rash cutâneo maculopapular do que as não tratadas ($p<0,05$), que surgiram nos dias 11,3 (DP = 9,6) e 19,5 (DP = 16,7), respectivamente. Não foram encontrados eventos severos. Dos tratados, 6 apresentaram reações adversas moderadas. Todas as reações adversas desapareceram após suspensão do tratamento. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos nos resultados dos exames laboratoriais.

Streiger *et al.* (2004), acompanhando 95 crianças infectadas pelo *T. cruzi* em Santa Fé na Argentina, supervisionaram o tratamento de 71 delas, sendo que 49 dos participantes do estudo tiveram seguimento superior a 4 anos. Das 60 crianças que tiveram pelo menos um controle pós-tratamento (7 com nifurtimox e 53 com BNZ) apenas 2 (3,8%) apresentaram intolerância ao BNZ (vômitos, eritema generalizado com edema e prurido), o que levou à suspensão do medicamento. Enquanto que em crianças tratadas com nifurtimox que apresentaram intolerância (anorexia, diminuição de peso, hepatomegalia levemente dolorosa e transaminase levemente

elevada, traços de proteínas e pigmentos biliares na urina) não houve necessidade de interrupção do tratamento.

Coura *et al.* (1997), estudando o efeito de BNZ e nifurtimox em pacientes chagásicos na fase crônica, detectaram a presença de efeitos colaterais. Apesar da baixa dose, foram mais intensos e diversificados nos pacientes tratados com nifurtimox, principalmente a intolerância digestiva, as parestesias e as manifestações neuropsíquicas, enquanto que com o BNZ as manifestações, discretas ou moderadas, mais freqüentes foram: erupção cutânea, neuropatia periférica e distúrbios gastrointestinais. Também no grupo placebo sete pacientes (29,1%) apresentaram manifestações do tipo aerofagia, plenitude pós-prandial, anorexia, cefaléia, sonolência e lassidão, manifestações possivelmente de ordem psíquica por saberem que estavam recebendo medicamento para tratar doença de Chagas. Ainda foi visto que, pacientes em tratamento com nifurtimox tiveram maior índice de abandono de tratamento por apresentarem maior número de reações adversas do que aqueles que receberam BNZ (29,6%, n=8, vs 11,5%, n=3; p<0,05).

Levi *et al.* (1996) em estudo com 49 pacientes que receberam tratamento (41 foram tratados com BNZ e 8 com nifurtimox), relataram que 17 de 41 pacientes tratados com BNZ descontinuaram o tratamento devido apresentarem rash vesicular, polineurite periférica e manifestações psiquiátricas.

Rassi *et al.* (1999), ao estudarem o efeito de corticóide com BNZ, tiveram uma casuística de 18 pacientes divididos em dois grupos (12 receberam corticóide com BNZ concomitantemente e 6 receberam BNZ após o 16° dia de tratamento com corticóides). Afirmaram que a tolerância ao BNZ pôde ser considerada satisfatória. Registraram reações em apenas 4 pacientes, devido apresentarem polineuropatia (n=2) e dermatopatia (n=2).

Fabro de Suasnábar *et al.* (2000) verificaram que 5 de 36 pacientes tratados com BNZ não toleraram o medicamento, sendo eritema maculopapular e náusea os eventos mais freqüentes.

Viotti *et al.* (1994), em estudo com 131 pacientes que iniciaram uso de BNZ (5 mg/kg/dia por 30 dias), detectaram que 16 (12%) tiveram que suspender o medicamento por apresentarem reações adversas. Desses casos, 77% apresentaram dermatite alérgica moderada, que desapareceram após uso de anti-histamínicos. Outras causas foram relatadas pelos pacientes que suspenderam o tratamento, tais como: distúrbios gastrointestinais (16%) e dermatite alérgica (7%)

que responderam a tratamento com corticosteróide. Dos 131 pacientes que concluíram o tratamento, 105 não apresentam nenhum efeito adverso. No entanto, 18 pacientes (13,7%) relataram dermatite atenuada e 1 com dermatite moderada. Outros efeitos foram relatados, como dor de cabeça (3 de 131), prurido (2 de 131) e edema dos membros inferiores (1 de 131).

Viotti *et al.* (2006) relataram que 37 de 283 pacientes em uso de BNZ descontinuaram o tratamento por apresentaram dermatite alérgica severa (n=33) e distúrbios gastrintestinais (n=4). Daqueles que apresentaram a primeira reação, 30 receberam tratamento com anti-histamínicos, e 3 corticosteróides. Naqueles que completaram o tratamento, 55 apresentaram alguma reação adversa, que variou de média dermatite alérgica (n=36), moderada (n=2), dor de cabeça (n=3), febre (n=1) e prurido (n=2).

Há consenso que as reações adversas ocorram em cerca de 30% dos pacientes que usam BNZ, no entanto a suspensão só é indicada quando a reação é muito intensa impedindo suas atividades de rotina. As crianças toleram melhor o tratamento em relação aos adultos. Os efeitos carcinogênicos têm sido desacreditados por pesquisadores em experimentos clínicos bem conhecidos em pacientes chagásicos (GONTIJO; GALVÃO; ELOI-SANTOS, 1999). Acredita-se que decorram, provavelmente, do dano redutivo causado pelo fármaco em tecidos do usuário de medicamento (CASTRO; MECCA; BARTEL, 2006).

Como tratamento sintomático dessas reações, usa-se desde anti-histamínicos a corticóides a depender do dano e extensão do problema causado. Em reações mais severas, indica-se a suspensão do tratamento etiológico. Dentre essas reações, encontram-se: agranulocitose, iniciada por neutropenia, edema de glote, febre e septicemia, e a púrpura trombocitopênica (redução de plaquetas, petéquias, vesículas hemorrágicas e sangramento da mucosa). Aos primeiros sinais deve-se suspender o medicamento e pode-se iniciar tratamento sintomatológico com antibióticos (septicemia) mais corticosteróides para controle da agranulocitose e da púrpura trombocitopênica (COURA; DE CASTRO, 2002).

2.3 Qualidade de vida

A expressão qualidade de vida (QV) tem sido bastante utilizada nas últimas décadas, principalmente após a Segunda Guerra Mundial. Trata-se de um conceito

multidimensional, subjetivo e dinâmico, podendo ser influenciado por aspectos culturais, religiosos, éticos e valores pessoais (MUSSCHENGA, 1997; PASCHOAL, 2000; MINAYO; HARTZ; BUSS, 2000).

Esse termo ganhou destaque na área da saúde devido aos custos atribuídos aos tratamentos médicos em geral, da necessidade de alocar recursos de modo que contribuísse para melhoria da saúde e QV de uma população (MUSSCHENGA, 1997).

Devido à diferença de significados, tanto para pessoas quanto para áreas de atuação, na área de saúde os pesquisadores têm interesse em avaliar como a QV é afetada por tratamentos e pelas doenças. Visto isso, enfatiza-se a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Em contraste com a QV, que se refere a uma avaliação de todos os aspectos da vida pessoal, a QVRS abrange e avalia somente aqueles aspectos que são dominados ou significativamente influenciados pela saúde pessoal (FAYERS; MACHIN, 2000; ANDERSON; BURCKHARTED, 1999).

Para avaliar a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) é necessário considerar vários aspectos, como: estado emocional/ mental, saúde geral, saúde física, função social e aspectos da doença. É complexo, visto que seu conceito está relacionado estreitamente ao de saúde ou bem-estar, que difere de pessoa para pessoa (FAYERS; MACHIN, 2000; ANDERSON; BURCKHARTED, 1999).

Devido à necessidade de se mensurar como o indivíduo reage mediante à doença e tratamento, bem como para que sejam melhor alocados recursos, deve-se aplicar instrumentos que possam tornar cientificamente analisáveis fatos subjetivos. Para tanto, dispõe-se de instrumentos psicométricos compostos de domínios e dimensões (VALDERRÁBANO; JOFRE; LÓPEZ-GOMES, 2001).

Estes instrumentos podem ser tanto globais como específicos. Os globais ou genéricos avaliam a percepção de saúde que representa valores humanos básicos e relevantes para o estado de saúde e bem-estar. Podem ser aplicados a diferentes pessoas, saudáveis ou não, em situações de doenças crônicas ou agudas. Estão inclusos nessa categoria o Short-Form Health Survey (SF-36), Sickness Impact Profile, entre outros.

Já os instrumentos específicos avaliam percepções e estado de saúde com foco nos problemas associados em doenças específicas, grupos de pacientes, etc. São mais responsivos e, por isso, mensuram de melhor forma intervenções em avaliações terapêuticas e ensaios clínicos. No entanto, apresentam como

desvantagem o fato de não poderem ser comparáveis com outras doenças ou situações distintas (VALDERRÁBANO; JOFRE; LÓPEZ-GOMES, 2001). Como exemplo desse grupo de questionários pode-se citar o Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) utilizado para avaliar a QVRS em portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (RECTOR; KUBO; COHN, 1987).

Em estudos de utilização de medicamentos e ensaios clínicos é necessário utilizar tanto instrumentos genéricos quanto específicos a fim de tornar o estudo comparável a outras condições existentes (outras patologias, utilização de outros instrumentos para avaliar qualidade de vida, etc.) (GUYATT; JAESCHKE, 2002).

2.3.1 Qualidade de vida e Doença de Chagas

Considerando-se QV como um conceito multifatorial, complexo e dinâmico, no qual se inserem aspectos relacionados a propriedades culturais, religiosas, éticas e valores pessoais, ainda, que se aproxima do conceito de saúde e bem-estar (MUSSCHENGA, 1997; PASCHOAL, 2000; MINAYO; HARTZ; BUSS, 2000), apresentar uma visão sobre a QV em pacientes com Doença de Chagas deve envolver a visão do próprio doente, além de fatores externos que podem contribuir ou interferir.

Em geral, os chagásicos apresentam más condições de vida, quando relacionados ao nível de educação e outras condições socioeconômicas do indivíduo (renda mensal, condições habitacionais e outras), ainda que esse fato seja controverso, como detectado em indivíduos usuários de BNZ por Pontes em 2007. Pode-se inserir, ainda, nesse contexto, a estigmatização que os doentes enfrentam frente à população, caracterizando a doença de Chagas como doença social. Tal fato pode interferir em sua condição laboral, bem como em características psicológicas (UCHÔA *et al.*, 2002). O comprometimento de aspectos psicológicos pode provocar desde uma simples ansiedade à síndrome de alexítima (incapacidade de verbalizar ou demonstrar emoções). Jörg, Storino e Sapino (1994) acreditam que este processo seja desencadeado pelo temor oculto da evolução maligna e pela impossibilidade de deter a doença.

Todos esses fatores interferem na QV do paciente chagásico. No entanto, poucas referências sobre o assunto encontram-se disponíveis em banco de dados

indexados. Talvez devido ao fato de a doença ser negligenciada e não haver interesse em desenvolver pesquisa nessa área.

Em pesquisa realizada no banco de artigos PubMed, em abril de 2007, com as palavras-chave “*quality of life*” e “*Chagas disease*”, foram encontrados 11 artigos.

Desses artigos, a maioria não apresentava métodos que analisassem QV em pacientes chagásicos. Muitos desses artigos citavam QV não mensurando de fato por meio de instrumentos válidos cientificamente ou metodologias apropriadas para tal. Alguns informavam que medidas interventivas (controle vetorial da doença; apoio psicossocial; transplante cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca) poderiam promover a melhoria da QV desses pacientes (LORCA *et al.*, 2001; ARAÚJO *et al.*, 2000; AMATO; AMATO NETO; UIP, 1997).

Amato, Amato Neto e Uip (1997) relataram os efeitos do transplante cardíaco em pacientes chagásicos com ICC. Realizaram pesquisa por meio de entrevista semi-estruturada em 11 pacientes vivos, nos meses de fevereiro e março de 1996, no qual foram analisadas as condições de vida de cada paciente após transplante cardíaco. A média de tempo de sobrevida dos pacientes transplantados foi de 52,81 meses de sobrevida após transplante. Ao final do estudo, observou-se que houve melhora quanto aos limites de ações e perspectivas de vida desses pacientes.

Em outro estudo, Araújo *et al.* (2000) fazendo abordagem qualitativa, relataram a implantação de um programa de apoio ao paciente chagásico, o Programa de Atenção ao Paciente Chagásico (programa ACHEI). Esse consistia de atenção ao paciente de uma forma multiprofissional (serviço social, psicologia, laboratório de análises clínicas, etc.) contendo 131 pacientes no programa. Os autores focam seu trabalho nas ações psicossociais com a metodologia de pesquisa-ação, relatando os sentimentos (medo) e percepções do paciente (redução da auto-estima e de estigma frente à doença) sobre sua vida e tenta, a partir de terapias de grupo, motivá-los à prática de uma vida saudável e educá-los sobre o processo da Doença de Chagas. Ainda, trazem à tona como esses fatos interferem na QV e na convivência com a família e o grupo social.

Outros estudos (PACHÓN *et al.*, 2001; QUIROS *et al.*, 2006; SCHMID *et al.*, 2005; VILAS-BOAS *et al.*, 2006), a maioria ensaios clínicos controlados, avaliaram aspectos relacionados a intervenções terapêuticas realizadas em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, nos quais se incluíram pacientes chagásicos na amostra.

Dentre os instrumentos validados e pré-formulados, destaca-se o MLHFQ para avaliar a qualidade de vida em pacientes com ICC. Este instrumento foi delineado para pacientes com tal disfunção.

Pachón *et al.* (2001) compararam o uso de marcapasso original com um molde de estimulação alternativo (Ventricular Endocardial Right Bifocal Stimulation – VERBS) em pacientes com ICC (17 de 39 tinham Doença de Chagas). Aplicaram o MLHFQ a esses pacientes como questionário para avaliar a qualidade de vida. Evidenciaram que o VERBS na cardiomiopatia dilatada, melhora a diástole, uma condição que contribuiu para QV desses pacientes.

Outro protocolo proposto por Quiros *et al.* (2006), tem o objetivo de avaliar os efeitos do bisoprolol na mortalidade cardiovascular, readmissão hospitalar devido à progressão da insuficiência cardíaca e estatus funcional em pacientes com insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia chagásica. Como desfecho secundário, eles propuseram analisar a QVRS pelo MLHFQ.

Schmid *et al.* (2005) investigaram a eficácia de um implante em pacientes com ICC. Dentro dessa amostra (n=15), apenas 1 paciente tinha doença de Chagas. Utilizaram o MLHFQ para avaliar a QVRS de pacientes após intervenção como desfecho secundário.

Vilas-Boas *et al.* (2006) avaliaram a qualidade de vida pelo MLHFQ e 31 pacientes chagásicos com cardiomiopatia após transplante de células-tronco. No estado inicial encontrou a QV gravemente afetada. A avaliação da qualidade de vida através do questionário MLHFQ revelou melhora significativa do escore global, também com 1 mês, mantida ao longo do período observado. Um achado que chamou a atenção é a melhora de QV e capacidade funcional. Os pacientes desse estudo estavam em tratamento otimizado, em uso de múltiplos fármacos, em doses otimizadas e persistiam com severa limitação de capacidade funcional e de QV. De forma consistente, os pacientes apresentaram melhora da QV avaliada pelo questionário MLHFQ, que reflete não apenas parâmetros de dispnéia, mas também aspectos emocionais, psicológicos, econômicos e profissionais. Sugeriram, ao final do estudo, que o transplante de células-tronco de medula óssea para o miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica é possível de ser executado, potencialmente seguro e eficaz, trazendo alívio sintomático e melhora de qualidade de vida a uma significativa parcela da população brasileira com Doença

de Chagas. No entanto, são necessários estudos de seguimento a fim de avaliar os possíveis efeitos a longo prazo.

2.4 Morbimortalidade relacionada aos medicamentos e o profissional farmacêutico

Os medicamentos são utilizados com a finalidade para que sejam obtidos resultados concretos (cura de enfermidade, redução ou eliminação de sintomas, evitar progressão da morbidade, prevenir a enfermidade ou sintomas) de modo que haja melhorias da QV do usuário de medicamento (HEPLER; STRAND, 1990). São substâncias estranhas ao organismo (xenobióticos) que alteram a fisiologia de modo controlado. De acordo com a resposta, são considerados como tóxicos se provocarem alterações incontroladas (CONSENSO DE GRANADA, 1999).

A ocorrência de eventos relacionados à segurança, devido ao uso de substâncias terapêuticas, é relatada desde a Antigüidade, como exemplo: os efeitos do mercúrio sobre o sistema nervoso em 900 d.C. e perigos de sua ingestão relatados pelos árabes (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 1998). O aparecimento de toxicidade está relacionado ao emprego do medicamento (superdose, erros de administração, de seleção, de indicação, entre outros), bem como ao usuário de medicamento (hipersensibilidade; doenças associadas, como insuficiência renal; não cumprimento da prescrição, entre outros fatores) (HEPLER; STRAND, 1990).

Com o avanço da indústria farmacêutica houve um crescimento exponencial na descoberta de novos fármacos e medicamentos. A inclusão dessas substâncias terapêuticas no mercado traz consigo outra problemática, a ocorrência de morbidades relacionadas à toxicidade e ao uso indiscriminado e irracional desses produtos, que pode acarretar em aumento dos custos para a saúde pública (hospitalizações, gastos com medicamentos e outras tecnologias para sanar morbidades decorrentes do uso de medicamentos, entre outros) (HOLLAND; NIMMO, 1999; NISHIYAMA *et al.*, 2002).

Hepler e Strand (1990) afirmam que “é difícil generalizar o custo da morbimortalidade prevenível relacionada com medicamentos”. Isso pode ser explicado pelo fato de haver dados subestimados, quando se relaciona a morbimortalidade à ocorrência de reações adversas, devido ao surgimento dessas em pacientes não hospitalizados (ADKINSON *et al.*, 2002).

Pode-se, ainda, afirmar que a ocorrência de reações adversas e eventos adversos são causas de consultas em urgências e admissões hospitalares, além de aumentar o tempo de internação de pacientes em ambiente hospitalar. Com isso, há aumento de custos relacionados direta e indiretamente com as RAM (NEBEKER; BARACH; SAMORE, 2004; EDWARDS; ARONSON, 2000).

Machado-Alba e Moncada-Escobar (2006) descreveram o atendimento em setores de urgência em hospital da Colômbia em 2005. Detectaram que a prevalência de consulta por RAM, em 91 casos atendidos, foi de 0,42%, dentre os quais a maioria era mulher (62,6%) e a média de idade foi de $36,3 \pm 22,4$ (intervalo de 0-85). Os antibióticos (24,2 %) e DAINES (17,6%) corresponderam à maioria dos medicamentos que estavam relacionados à prevalência de RAM. As mais comuns foram urticária (31,9%), hipoglicemia (8,8%), gastrite (6,6%), angioedema (5,5%) e anafilaxia (4,4%). Destas, 54,9% poderiam ser evitadas. Ainda, 14,3% foram classificadas como definidas e 75,8% prováveis. A média de custo estimado foi de US\$ 78,1 dólares.

Para ilustrar o problema, estima-se que cerca de 10% das internações hospitalares nos EUA decorram de PRM, sendo as RAM as mais prevalentes (ERWIN, 1999; CERULLI, 2001; CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000). Além disso, ao analisar o impacto econômico devido à ocorrência de RAM, nos EUA, lesões não intencionais associadas à farmacoterapia têm afetado 2,5 milhões de pessoas por ano e o custo relacionado à hospitalização do paciente devido ao efeito adverso chega a atingir, anualmente, US\$ 177 bilhões (CERULLI, 2001).

As RAM não só podem ocasionar problemas de saúde e financeiros, como também, podem ocasionar impactos negativos em valores humanísticos. Baiardini Jr *et al.* (2004) apontam a necessidade de haver estudos que mensurem o impacto de RAM na QVRS. Afirmam que há ausência de dados na literatura e propuseram um novo questionário (ADR-QoL) com a finalidade de analisar as implicações de RAM nos domínios emocionais, práticos e sociais na vida diária dos pacientes. Afirmaram que tal instrumento seria capaz de observar as reações emocionais frente aos medicamentos proporcionando aderência dos pacientes ao tratamento.

Bousquet *et al.* (1994), com o intuito de analisar o efeito da cetirizina na qualidade de vida (mensurada pelo SF-36) de 274 pacientes com rinite alérgica, observaram que não houve diferença entre a incidência de RAM entre o grupo

tratado e não tratado. Afirmaram, ainda, que houve melhora da qualidade de vida dos pacientes tratados.

Baseando-se no exposto, vê-se que há uma necessidade social frente a essa problemática. Como decorrência disso, alguns países tentam estabelecer mecanismos, como a farmacovigilância, de modo que se garanta tratamento seguro e racional.

Um fato marcante para o desenvolvimento dessa ciência, definida pela WHO (1972) como “*a detecção registro, análise e prevenção da reação adversa a medicamento*”, deveu-se à ocorrência de fetos mal-formados em decorrência da utilização de talidomida por volta de 1961. Com isso, em 1962, o governo americano ampliou poderes da *Food and Drug Administration* com a emenda Kefauver-Harris, a qual estabelece critérios mais rigorosos no licenciamento de medicamentos passando a exigir estudos que comprovassem a segurança e eficácia de medicamentos novos e dos já existentes no mercado (SEVALHO, 2003).

Mesmo com avanços nessa área, ainda se percebe a necessidade de serem implementadas ações junto ao paciente, visto que cada indivíduo apresenta características peculiares, desde aspectos fisiológicos aos psicológicos. Citando-se Cipolle (1986), para justificar o exposto acima, no qual relata que “*os medicamentos não têm doses, são os pacientes que os têm*”.

É necessário, também, abordar o fato de que os ensaios clínicos, necessários para que os medicamentos sejam aprovados pelas agências reguladoras antes de serem lançados no mercado, possuem limitações devido utilizarem métodos controlados, geralmente com um pequeno número de sujeitos, selecionados para a finalidade do estudo, além de terem indicações de uso restritas e duração limitada, o que nem sempre detecta reações adversas que ocorrem num longo período de tempo após exposição (LAPORTE; TOGNONI, 1993).

Cipolle, Strand e Morley (1998) definem bem a problemática da morbimortalidade relacionada ao uso de medicamentos, centrando-se no paciente como partida para resolução desses problemas. Esses autores citam:

Em uma distribuição populacional, a morbidade, e mortalidade relacionada com medicamentos são constituídas de diversos problemas associados ao tratamento farmacológico que ocorrem em paciente individual. Em nossa opinião, o atual problema social causado pela morbidade e mortalidade relacionadas ao medicamento só pode ser resolvido em uma situação individual, paciente a paciente. Este problema é formado por um conjunto único de dificuldades de vários tipos, problemas farmacológicos, científicos, ético-sociais, econômicos, culturais, étnicos e comunicativos. Qualquer solução elaborada para analisar os

problemas desta natureza fundamenta-se em uma observação com múltiplas facetas.

Na visão desses mesmos autores, o farmacêutico é o profissional que têm habilidades para identificar, resolver e prevenir os problemas relacionados aos produtos farmacêuticos, visto que é tido como primeiro e último elo na cadeia do medicamento (CIPOLLE; STRAND; MORLEY,1998). Faus (2000) também justifica que, diante da necessidade social de que haja um melhor controle da farmacoterapia, o perfil de profissional mais adequado a essa situação se baseia no farmacêutico, visto que possui formação específica, acessibilidade aos pacientes e por sua necessidade atual de incrementar sua utilidade profissional.

Para responder a essa necessidade social, Hepler e Strand (1990) propuseram uma prática profissional farmacêutica, a Atenção Farmacêutica, na qual o profissional se responsabiliza pela provisão da farmacoterapia do paciente de modo que atinja resultados definidos (cura da enfermidade, eliminação ou redução dos sintomas, interrupção ou estagnação do processo patológico, prevenção de uma enfermidade ou sintomatologia) que melhorem a qualidade de vida do paciente.

2.4.1 A profissão farmacêutica no contexto da morbimortalidade relacionada ao medicamento

A profissão farmacêutica é marcada de mudanças constituídas de vários episódios que vão desde ao processo de manufatura de medicamentos até à prática dos dias atuais. Holland e Nimmo (1999) resumem a prática farmacêutica em 5 grupos principais: manufatura; industrialização de medicamentos; dispensação e distribuição de medicamentos; funções clínicas; atenção farmacêutica. Esse processo de mudanças foi incentivado pelos avanços na tecnologia, economia, legislação, além de mudanças na formação acadêmica desse profissional.

Até o início do século XX, a principal prática farmacêutica era de manufatura. O farmacêutico desempenhava o papel de produtor do medicamento, o qual manipulava medicamentos de acordo com cada paciente, além de produzir a uma pequena escala os medicamentos. Ainda, o profissional tinha íntima ligação com a sociedade a qual buscava o profissional para obter seus medicamentos e conselhos sobre o uso desses e de outros assuntos relacionados à doença. Nesse contexto, o farmacêutico tinha um papel social claramente evidenciado.

Em decorrência da industrialização do processo de produção de medicamentos, os farmacêuticos concorriam com grandes empresas, que os levou a cessarem suas atividades como produtores passando a manipularem de acordo com a prescrição médica e dispensarem o medicamento industrializado. Muitas farmácias, após esse processo, passaram apenas a vender medicamentos. Ainda, em decorrência da caracterização do medicamento como bem de consumo, a farmácia vai perdendo seu papel de ambiente provedor de saúde passando-se a enfatizar o produto e não a promoção, prevenção e proteção da saúde. Observa-se que o profissional passa a perder seu contexto social, além disso, torna-se comum a prática do uso irracional de medicamento que pode levar a vários danos à saúde dos usuários de medicamento (intoxicações medicamentosas, hipersensibilidades, até morte).

Em decorrência da busca da retomada do papel social do profissional farmacêutico e da necessidade frente aos problemas decorrentes do uso irracional de medicamentos, farmacêuticos hospitalares dos Estados Unidos e Reino Unido iniciam a prática da farmácia clínica (ALMARSDOTTIR; TRAUlsen, 2005). Definida pela Sociedade Europeia de Farmácia Clínica (ESCP, 2004), como: “uma especialidade de saúde, que descreve as atividades e serviços do farmacêutico clínico para desenvolver e promover o uso racional e apropriado de medicamentos e correlatos. Farmácia Clínica inclui todos os serviços executados pelo farmacêuticos em hospitais, farmácias comunitárias, ambulatórios, domicílios, clínicas e qualquer outro cenário onde medicamentos são prescritos e usados. Na Farmácia Clínica o foco da atenção vai do medicamento em um único paciente ou populações recebendo medicamentos”.

De acordo com Holland e Nimmo (1999), a farmácia clínica é definida como uma prática que aprimora a habilidade do médico para fazer boas decisões sobre medicamentos. Ao médico cabe a responsabilidade pelos resultados da farmacoterapia e ao farmacêutico fornecer serviços de suporte adequados e conhecimentos especializados sobre a utilização do medicamento.

Dentro dessa prática incluem-se atividades que provêm informações sobre o medicamento através de recomendações e conselhos sobre o medicamento aos prescritores e usuários, além de ações voltadas à farmacovigilância, estudos de utilização de medicamentos na população, farmacocinética clínica, monitorização terapêutica, entre outras atividades.

Em conseqüência de vários fatores (aumento da complexidade do mecanismo de ação de medicamentos, elevados custos e danos trazidos à saúde da população em decorrência do uso indevido de medicamentos) essas práticas farmacêuticas são difundidas no cenário mundial, principalmente em países desenvolvidos (EUA, Inglaterra, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Espanha, etc.) (BAJCAR; KENNIE; EINARSON, 2005).

Hepler e Strand (1990) vão mais além, para eles dever-se-ia reorientar a prática farmacêutica, mudando-se o foco do produto para o paciente, o qual seria o principal beneficiado das ações do farmacêutico. A partir daí, surge e difunde-se o conceito de Atenção Farmacêutica. Nessa prática as habilidades, destrezas e referenciais técnico-científicos necessários são os mesmos requeridos pela farmácia clínica. Entretanto as atitudes profissionais e os valores morais são totalmente diferentes. O profissional assume a responsabilidade pelos resultados da terapia medicamentosa e pela qualidade de vida do paciente (HOLLAND; NIMMO, 1999).

2.4.2 Atenção Farmacêutica: definições, metodologias e impacto

O conceito de Atenção Farmacêutica surge a partir da Farmácia Clínica. Mikeal (1975) define pela primeira vez como “*o cuidado que um determinado paciente requer e recebe assegurando-se a segurança e uso racional*”.

Brodie *et al.* (1980) delinearão essa prática profissional com mais sentido e resultados sociais: “Atenção farmacêutica inclui a determinação da necessidade de medicamento para um dado paciente e a provisão não apenas de medicamentos requeridos, mas também de serviços necessários para assegurar uma terapia segura e efetiva. Incluindo mecanismos de controle que facilitem a continuidade da assistência”.

Hepler e Strand (1990) definem a Atenção Farmacêutica como “a provisão responsável da farmacoterapia com o objetivo de alcançar resultados definidos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes”. Nesta definição há uma mistura da visão filosófica de Strand sobre a prática farmacêutica com o pensamento de Hepler sobre a responsabilidade do farmacêutico no cuidado ao paciente. Os resultados concretos são: 1) cura de uma doença; 2) eliminação ou redução dos sintomas do paciente; 3) interrupção ou retardamento do processo patológico, ou prevenção de uma enfermidade ou de um sintoma.

Esses mesmos autores ainda relatam que as três principais funções da Atenção Farmacêutica são: 1) identificar PRM potenciais e reais; 2) resolver PRM reais; e 3) prevenir PRM potenciais. Para que se consiga alcançar esses objetivos é necessário que haja enfoque no paciente e, ainda, desenvolva-se uma relação terapêutica entre profissional e paciente. Nesse processo, o farmacêutico torna-se responsável pela farmacoterapia do paciente e este dá autoridade ao profissional para tomar decisões pelo paciente. Em um plano de Atenção Farmacêutica, o paciente deve ser informado sobre todos os procedimentos em que a última decisão é tomada pelo usuário do serviço. Nota-se que há tendência em tornar o paciente ativo em suas decisões terapêuticas. Não obstante, todo esse processo depende da formação e inter-relação de uma equipe multiprofissional (médico, farmacêutico, enfermeiro e outros profissionais) de modo que haja planejamento, implementação e monitorização gradativa de uma farmacoterapia segura e efetiva.

Organização Mundial de Saúde (OMS, 1993) reconhece o papel do farmacêutico no sistema de saúde com vistas à racionalidade do uso do medicamento e passa a adotar a AtenFar como prática profissional, conceituada como:

Conjunto de atitudes, valores éticos, funções, conhecimentos, responsabilidades e habilidades do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, com o objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e qualidade de vida da população. Além disso, o paciente é o principal beneficiário das ações do farmacêutico.

Strand (1997) entende que a definição feita por Hepler e Strand estava incompleta. Na visão dessa autora, não se deve basear uma prática em resultados, mas deve-se ter uma filosofia um processo de cuidado ao paciente e um sistema de manejo. Com isso, passa a definir Atenção Farmacêutica como:

Prática profissional na qual o paciente é o principal beneficiário das ações do farmacêutico. A atenção farmacêutica é o compêndio das atitudes, os comportamentos, os compromissos, as inquietudes, os valores éticos, as funções, os conhecimentos, as responsabilidades e as habilidades do farmacêutico na prestação da farmacoterapia com o objetivo de obter resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente.

Essa autora, juntamente com Cipolle e Morley, formam um grupo de pesquisas em Atenção Farmacêutica estabelecido na Universidade de Minnesota, o Pharmaceutical Workup Drug Therapy (PWDT). O grupo trabalhou com o conceito e redefiniu em termos de relação entre provedor-paciente na prática da farmácia

comunitária a partir do projeto *Minnesota Pharmaceutical Care Project* (ALMARSDOTTIR; TRAUlsen, 2005).

Na visão desses autores, a AtenFar deve ser ofertada a todo e qualquer paciente de uma forma global. Para tanto, propuseram uma metodologia sistemática que deve ser aplicada a diversas situações, com os seguintes objetivos: 1) resolver os PRM existentes identificados na análise de situação; 2) alcançar os objetivos do tratamento para cada uma das condições clínicas do paciente, obtendo-se os resultados definidos; 3) prevenir PRM potenciais (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000).

Strand *et al.* (2000) propuseram uma classificação de PRM, dividindo-os em 8 categorias, que vão desde ao uso não necessário do medicamento às interações medicamentosas. Na visão desses autores, PRM é definido como “uma experiência indesejável do paciente que envolve a farmacoterapia e que interfere real ou potencialmente com os resultados desejados do paciente”.

O mesmo grupo modificou a classificação de PRM para 7 categorias, divididas em 4 grupos: necessidade, efetividade, segurança e adesão. Para eles, os PRM deveriam ser baseados no paciente (problemas relacionados a aspectos psicológicos, socioculturais, fisiológicos ou econômicos) e não no medicamento em si, portanto definem como sendo “qualquer evento indesejável apresentado pelo paciente que envolve ou suspeita-se que tenha sido causado pelo medicamento e que interfere real ou potencialmente nos resultados desejados do paciente” (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000; STRAND *et al.*, 2000).

Para que sejam identificados os PRM, os farmacêuticos necessitam ter habilidade para identificá-los e associá-los com a farmacoterapia, deve-se, também, criar um planejamento para responder às necessidades dos pacientes individuais em relação aos medicamentos. O farmacêutico deve identificar e diferenciar as necessidades para que consiga atender àquelas que sejam de sua competência. Além disso, deve-se ter uma relação terapêutica com o paciente para que se consiga estabelecer e alcançar propósitos terapêuticos desejados (STRAND *et al.*, 2000).

Para Hepler e Grainger-Rosseau (1995) a AtenFar deve ser orientada para doenças crônicas, como diabetes, hipertensão, asma entre outras. Esses autores propuseram um método, *Therapeutic Outcomes Monitoring* (TOM), aplicando-se a pacientes asmáticos.

Houve uma disseminação da AtenFar para outros países, como Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Espanha, Chile, Inglaterra, etc. Sentindo essa necessidade de mudanças, grupos de pesquisa foram e estão sendo estabelecidos em determinados países (Universidade de Granada, na Espanha; Universidade de Auckland, na Nova Zelândia; Universidade de Alberta, no Canadá, etc.).

Em 1998, farmacêuticos propuseram um consenso sobre PRM em Granada, Espanha. Definindo PRM como: “um problema de saúde, vinculado à farmacoterapia e que interfere ou pode interferir nos resultados esperados do paciente” (CONSENSO DE GRANADA, 1999). Os PRM foram classificados em 6 tipos, separando-se em grupos de necessidade, efetividade e segurança.

Em 2000, o grupo de pesquisa, a partir da identificação de problemas para implantação da AtenFar na Espanha, propôs o método Dáder de Implantação do Seguimento Farmacoterapêutico. Esse método ocorre de forma sistemática aplicado a qualquer enfermidade (FAUS, 2000).

O Consenso de Granada (PANEL DE CONSENSO, 2001) definiu atenção farmacêutica como:

Participação ativa do farmacêutico na assistência ao paciente na dispensação e seguimento do tratamento farmacoterápico, cooperando com o médico e outros profissionais de saúde, a fim de conseguir resultados que melhorem a qualidade de vida dos pacientes. Também prevê a participação do farmacêutico em atividades de promoção à saúde e prevenção de doenças.

Em 2002 houve o Segundo Consenso de Granada (PANEL DE CONSENSO, 2002), que centralizou suas discussões nos conceitos e nas propostas de modificações resultantes do primeiro Consenso de Granada. Para tanto, definiu-se PRM como sendo:

Problemas de saúde, entendendo-se como resultados clínicos negativos derivados da farmacoterapia que são produzidos por diversas causas, têm como consequência o não alcance do objetivo terapêutico desejável ou do aparecimento de efeitos indesejáveis.

Os PRM continuaram agrupados em necessidade, efetividade e segurança, no entanto, modificaram-se seus aspectos para qualitativos e quantitativos, no que condiz à efetividade e segurança.

O termo AtenFar estava sendo erroneamente utilizado no Brasil devido a diferentes vertentes e interpretações (LYRA JR, 2005). Em 2001, a Organização

Panamericana de Saúde, entidades representativas da classe farmacêutica e os profissionais propuseram uma oficina, realizada em Fortaleza e finalizada em Brasília, que discutiu as diversidades de conceitos e práticas que estavam sendo denominadas AtenFar no Brasil (JARAMILLO *et al.*, 2001). A partir daí propuseram um Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, que conceituou AtenFar como:

Modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da assistência farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais sob a ótica da integralidade das ações de saúde.

Este conceito diferencia-se dos demais por incluir o conceito de promoção à saúde, tendo-se a educação em saúde, como componente da atenção farmacêutica. Além desse macrocomponente, há inclusão de outros, tais como: orientação farmacêutica; dispensação; atendimento farmacêutico; acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico; registro sistemático das atividades, mensuração e avaliação dos resultados.

Ainda de acordo com a proposta de Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica (JARAMILLO *et al.*, 2001), os PRM são caracterizados como: “problema de saúde, relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário”.

2.4.2.1 Seguimento farmacoterapêutico

No processo de AtenFar é necessário que se tenha uma metodologia a fim de buscar, identificar e resolver, de forma sistemática e documentada, todos os problemas de saúde relacionados aos medicamentos, de forma que se avalie periodicamente todo esse processo (CIPOLLE *et al.*, 1998). Constitui-se, de forma básica, de três elementos: análise de situação, plano de seguimento e avaliação do seguimento. Cada componente tem seus objetivos e as entrevistas realizadas devem facilitar esses processos (CAELLES *et al.*, 2002).

De acordo com o Panel de Consenso (2001), seguimento farmacoterapêutico (SFT) como:

prática profissional na qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do paciente relacionadas com os medicamentos. Isto se realiza mediante a detecção, prevenção e resolução de problemas relacionados com os medicamentos (PRM). Este serviço implica um compromisso, e deve ser fornecido de forma continuada, sistematizada e documentada, em colaboração com o próprio paciente e com os demais profissionais do sistema de saúde, com o objetivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente.

O SFT, aplicado aos sistemas de saúde, minimiza de forma efetiva os PRM e custos associados à morbimortalidade devidas aos medicamentos, a qual mostra-se relevante tanto a nível individual quanto ao coletivo (ERNST; GRIZZLE, 2001; PEYRIERE et al, 2003). Para isso é necessário que seja realizado com o máximo de eficiência, com procedimentos protocolados e validados, de modo que os resultados e processos possam ser avaliados (MACHUCA; FERNÁNDEZ-LLIMÓS; FAUS, 2003).

2.4.2.2 Estudos de avaliação dos resultados de Atenção Farmacêutica

Um dos primeiros estudos a avaliar os benefícios da AtenFar ocorreu entre junho de 1992 a novembro de 1995, através do estudo *Minnesota Pharmaceutical Care Project* conduzido por Strand, Cipolle e Morley. Contou-se com a colaboração de 54 farmacêuticos de 20 farmácias comunitárias do estado de Minnesota nos Estados Unidos, além da indústria farmacêutica, organizações do setor farmacêutico entre outros. O estudo envolveu uma população, após um ano, de 5480 indivíduos alocados em dois grupos diferentes, os mais jovens (com idade maior ou igual a 21 anos) e os mais velhos (igual ou superior a 65 anos). Após um ano da aplicação, constatou-se que a maioria dos pacientes alcançou seus resultados farmacoterapêuticos e, ainda, mostrou uma relação custo-benefício favorável (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000).

Outro estudo de importância foi o de Hepler e Grainger-Rosseau (1995), em que aplicou o *Therapeutic Outcomes Monitoring (TOM)* a pacientes com asma. Os pacientes responderam de maneira positiva ao processo de AtenFar.

Muitos estudos têm sido publicados na literatura desde a publicação de Hepler e Strand (1990). Llimós, Faus e Martin (2001), em artigo de revisão,

analisaram a evolução dos estudos promovidos em Atenfar durante a década de 90. Cerca de 2.510 trabalhos foram achados com o verbete “*pharmaceutical care*”. Os países que mais contribuíram com publicações foram: EUA (1.984), Reino Unido (139), Holanda (107), Canadá (92), Alemanha (61), Espanha (40) entre outros.

Várias condições clínicas são estudadas em AtenFar, desde ao acompanhamento de pacientes em condições clínicas especializadas (por exemplo, pacientes com asma) ao atendimento global, entendendo-se como prestação de AtenFar a pacientes com diferentes condições clínicas em um mesmo grupo de estudo (COSTA; DUGAN; Van MIL, 2004). É importante ressaltar, também, a contribuição dos estudos para os diversos níveis de atuação do farmacêutico, que pode ser realizado em ambulatórios, domicílios, hospitais, entre outros.

Um estudo realizado por Armando *et al.* (2001) na província de Córdoba, Argentina, envolveu 31 farmacêuticos atendendo a 129 pacientes. Foi realizado um treinamento com esses profissionais, utilizando-se a metodologia Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico, dividindo-os em grupos com reuniões de casos clínicos realizados a cada 3 semanas. Constatou-se que 81 PRM ocorreram em 34% desses pacientes, dos quais 80% foram resolucioneados por meio das intervenções realizadas frente aos prescritores e pacientes.

Castro *et al.* (2004), acompanhando 22 pacientes ingressos em um hospital de Córdoba, detectaram 108 PRM (1 PRM para cada 2,6 paciente-dia ingresso). Desses, 64 eram evitáveis o que levou a 97 intervenções farmacêuticas (89,8% dos casos), atuando com a equipe médica em 63 (58%) dos PRM detectados e resolvendo 46 PRM (42%).

Morancho Echevarría *et al.* (2004) avaliaram o impacto de um programa de AtenFar na adesão aos anti-retrovirais. Tratou-se de um estudo multicêntrico observacional e prospectivo, o qual captou pacientes de 19 hospitais espanhóis incluindo-se 541 pacientes. Concluem, com dados estatisticamente significativos, que os pacientes em estudo apresentaram uma boa evolução virológica e imunológica, além de haver uma tendência à adesão ao tratamento com anti-retrovirais.

Clifford *et al.* (2005) acompanharam 198 pacientes diabéticos tipo II na Austrália, demonstrando que, após 12 meses de acompanhamento por um programa de AtenFar, pode-se constatar reduções benéficas de fatores de risco cardiovascular, mais notadamente, do controle glicêmico e pressão arterial

sangüínea. Concluíram, ainda, que a AtenFar pode promover melhorias dos níveis de hemoglobina glicada nesses pacientes mesmo sem alterações na farmacoterapia desses pacientes.

Amariles e Giraldo (2003) relataram o impacto de um programa de AtenFar promovido na Colômbia. Utilizando a metodologia Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico, acompanharam 498 pacientes em duas etapas: a primeira, de fevereiro a junho de 2002; a segunda, de fevereiro a junho de 2003. Foram detectados 92 PRM (0,2 PRM por paciente), além de 508 problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRUM), que é relativo a causas preveníveis de PRM (prescrição, dispensação, administração ou uso por parte do paciente ou cuidador, incluindo-se falhas no sistema de abastecimento e distribuição de medicamentos). Resolveram-se 90,2% dos PRM e 87,2% dos PRUM. Esses autores avaliaram, também, que houve uma redução de U\$ 8.959,7 dólares em gastos de saúde com os pacientes do programa, quando comparado ao mesmo período de tempo do ano anterior.

Embora muitos estudos tenham demonstrado resultados positivos, essa nova prática necessita ser mais explorada e estudada, com metodologias apropriadas que dêem maior consistência e acurácia aos resultados. Propõe-se que sejam delineados estudos experimentais, controlados a fim de comprovar a eficácia da AtenFar, baseando-se em resultados clínicos, humanísticos e econômicos. Essa prática, no entanto, é complexa e de acordo com Wong e equipe colaboradora (2004) pode-se estudá-la seguindo-se as etapas propostas para ensaios clínicos.

Diante dessa proposta, vários autores realizaram ensaios clínicos a fim de mensurar, mediante estudos controlados e randomizados, a eficácia de programas de AtenFar a diferentes pacientes com diversas morbidades, tais como: hipertensão arterial sistêmica, depressão, insuficiência cardíaca congestiva, entre outras condições clínicas (CASTRO *et al.*, 2006; BROOK *et al.*, 2003; SADIK; YOUSIF; MCELNAY, 2005).

No Brasil, há uma evolução dos estudos promovidos nessa área, pode-se citar os estudos promovidos por Castro *et al.* (2006), Lyra (2005) envolvendo pacientes hipertensos. O primeiro baseou-se em ensaio clínico, o qual demonstrou que a atuação do farmacêutico mostrou significância clínica dos resultados. O segundo, acompanhou 30 pacientes por um ano mostrando resultados clínicos e humanísticos favoráveis.

Um fato marcante para pesquisa em AtenFar no Brasil decorre da publicação do edital lançado no final de 2005, o Edital MCT-CNPq/MS-SCTIEDECIT-DAF – N° 54/2005, que contemplou 11 projetos de pesquisa na área em diferentes aplicabilidades, incluindo-se Doença de Chagas. Além disso, em maio de 2006 foi realizado o 1º. Seminário Internacional para Implementação da AtenFar no SUS (BRASIL, 2006). Nesse foram apresentados vários trabalhos realizados em todo Brasil, enfatizando-se que há uma disseminação da prática profissional e uma preocupação em pesquisá-la.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Analisar os agravos à saúde provocados pelo tratamento com BNZ em pacientes chagásicos a partir de índices de qualidade de vida e da prevalência de problema relacionado a medicamento (PRM)

3.2 Específicos

- Descrever as características sociodemográficas, clínicas e farmacológicas dos usuários de BNZ;
- Analisar a prevalência de PRM e verificar suas causas e conseqüências na qualidade de vida desses pacientes;
- Analisar a ocorrência e causas de RAM durante o tratamento com BNZ;
- Comparar os resultados de qualidade de vida antes e após o tratamento com BNZ.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento e período do estudo

Tratou-se de um estudo descritivo observacional de seguimento, no qual cada paciente foi seu próprio controle. Pretendeu-se avaliar os efeitos do BNZ sobre escores de QVRS de pacientes chagásicos além de analisar os PRM durante o tratamento no período de novembro de 2006 a outubro de 2007.

4.2 Aspectos éticos

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) recebendo parecer favorável em outubro de 2006 (Protocolo n° 053.06.02 de 23 de outubro de 2006). Após isso, iniciou-se o estudo.

Os requisitos básicos da bioética (autonomia, não-maleficência, beneficência e justiça) previstos na Resolução n° 196/96 foram seguidos. Todos os participantes foram informados sobre a finalidade da pesquisa, e todos os pacientes deram seu consentimento escrito (APÊNDICE A), após terem sido informados sobre os objetivos do estudo.

4.3 Local e Casuística

O estudo foi desenvolvido no departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará (DACT/FFOE/UFC) onde já havia projeto, desde o ano de 2004, que monitora o tratamento de pacientes em uso de BNZ. Até outubro de 2006, cerca de 80 pacientes chagásicos que usaram BNZ foram acompanhados pelo laboratório de parasitologia do DACT.

Os pacientes foram encaminhados pelo ambulatório de cardiologia especializada em doença de Chagas do HUWC para o DACT. Trata-se de um hospital terciário de alta complexidade que atende pacientes de Fortaleza e de outros municípios. As consultas médicas são realizadas no ambulatório de cardiologia às terças-feiras atendendo-se em torno de 12 pacientes chagásicos nas

diferentes fases e formas da doença, a maioria proveniente do interior do Ceará. O ambulatório foi instituído há cerca de 10 anos pelo departamento de Parasitologia da Faculdade de Medicina da UFC e atendeu em torno de 1000 pacientes durante esse período.

Os pacientes que receberam prescrição de BNZ eram encaminhados ao DACT, sempre após a consulta médica nas terças-feiras no período da manhã, para que fosse dispensado o medicamento e realizado o acompanhamento farmacoterapêutico. O medicamento foi cedido pelo Núcleo de Endemias da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

No DACT há uma sala para atendimento dos pacientes onde foram realizadas as entrevistas e dispensação de BNZ. Conta-se ainda com sala equipada para realização de coleta de material sangüíneo.

Após coleta desse material, as amostras foram encaminhadas para o laboratório de análises clínicas do HUWC, onde foram processados os exames hematológicos e bioquímicos, enquanto que a sorologia para Chagas foi realizada no laboratório de parasitologia do DACT.

4.4 Amostragem, critérios de inclusão e exclusão

Os estudos que analisavam QVRS em pacientes chagásicos geralmente incluem uma amostra pequena de pacientes, como relatado anteriormente. Por se tratar de um estudo inovador e no qual não há uma grande frequência de usuários de BNZ, decidiu-se fazer amostra convencional não probabilística.

Durante o período de novembro de 2006 a abril de 2007 foram recrutados 20 pacientes para o estudo. Foram incluídos aqueles que tinham infecção chagásica crônica de ambos os sexos, com faixa etária acima de 18 anos e com prescrição de BNZ e que concordassem em participar do estudo e assinassem o termo de consentimento. Os pacientes chagásicos que não compareceram por 2 vezes consecutivas ao atendimento foram excluídos do estudo. Durante o estudo, um paciente foi excluído por não ter retornado, totalizando-se 19 participantes.

4.5 Descrição do atendimento aos pacientes em uso de BNZ

4.5.1 Primeiro atendimento

Após ser prescrito o medicamento no ambulatório de doença de Chagas do HUWC, o paciente foi encaminhado ao DACT para realizar acompanhamento farmacoterapêutico. Convidou-se o paciente a participar do estudo e, após seu consentimento ao assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), iniciou-se a primeira entrevista com o objetivo de traçar um perfil do paciente antes do acompanhamento. Nesse primeiro contato foram aplicados alguns instrumentos: questionário de avaliação nível de informação sobre tratamento prescrito (APÊNDICE F), questionário de avaliação nível de informação sobre doença de Chagas (APÊNDICE E), SF-36 (APÊNDICE C).

Posteriormente à aplicação desses questionários, iniciou-se o seguimento farmacoterapêutico com auxílio da ficha de seguimento farmacoterapêutico (APÊNDICE B) contendo informações relativas às características sociodemográficas, econômicas, clínicas e perfil farmacoterapêutico.

Concluída esta etapa realizou-se coleta sanguínea, realizada por um técnico do Laboratório do DACT ou pelo pesquisador, a fim de verificar as taxas bioquímicas, sorológica e hematológica do paciente.

Depois de coletar dados dos pacientes, dispensou-se BNZ para 30 dias de tratamento. Os pacientes foram informados sobre como preencher a LISTA DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS AO BENZONIDAZOL (APÊNDICE G) durante esta etapa.

Os prontuários foram consultados no Setor de Arquivo Médico do HUWC (SAME) a fim de avaliar a história clínica de cada paciente (pág. 58).

4.5.2 Segundo atendimento

Solicitou-se aos pacientes que retornassem após 30 dias de tratamento. Nesta etapa, deu-se continuidade ao seguimento farmacoterapêutico e, também, aplicou-se questionário para avaliar o nível de adesão ao tratamento e cumprimento da prescrição médica e ocorrência de reações indesejáveis (APÊNDICE D). Após isso, repetiram-se os procedimentos relatados no primeiro atendimento (dispensação

de BNZ para 30 dias juntamente com ficha de reações indesejáveis e coleta de amostra sangüínea) (QUADRO 1).

4.5.3 Terceiro atendimento

Nesta etapa, solicitou-se a cada paciente que retornasse após 60 dias do início do tratamento ao DACT para dar continuidade ao seguimento farmacoterapêutico. Foram aplicados os mesmos procedimentos do segundo atendimento, excetuando-se a dispensação de BNZ e instruções para preenchimento da ficha de reações indesejáveis (QUADRO 1).

4.5.4 Quarto atendimento

Nessa etapa foi finalizado o seguimento farmacoterapêutico após 4 meses do término do tratamento. Para tanto, teve-se a finalidade de aplicar o questionário SF-36 bem como coletar amostras de sangue para o acompanhamento sorológico dos participantes da pesquisa (QUADRO 1).

QUADRO 1 - Descrição de etapas e procedimentos do estudo

Etapa	Descrição dos procedimentos
1º Atendimento	T.C.L.E. Aplicação de questionários: - SF-36 (QVRS) - Nível de conhecimento sobre BNZ - Nível de conhecimento sobre DC - Ficha de Seguimento Farmacoterapêutico Procedimentos: - Coleta de amostra sangüínea - Dispensação de BNZ - Instruções para preenchimento da ficha de reações indesejáveis - Revisão de prontuários no SAME-HUWC
2º Atendimento	Aplicação de questionários: - Aderência ao BNZ Procedimentos: - Seguimento Farmacoterapêutico - Coleta de amostra sangüínea - Dispensação de BNZ - Instruções para preenchimento da ficha de reações indesejáveis
3º Atendimento	Aplicação de questionários: - Aderência ao BNZ Procedimentos: - Seguimento Farmacoterapêutico - Coleta de amostra sangüínea - Dispensação de BNZ - Instruções para preenchimento da ficha de reações indesejáveis
4º Atendimento	Aplicação de questionários: - SF-36 (QVRS) Procedimentos: - Seguimento Farmacoterapêutico - Coleta de amostra sangüínea

4.6 Instrumentos

a) Ficha de seguimento farmacoterapêutico (SFT)

O instrumento, adaptado a partir da metodologia Dáder (MACHUCA; FERNANDEZ-LLIMÓS; FAUS, 2003), contém basicamente as etapas de primeira entrevista, análise de situação e fase de intervenção, que não foi realizada nesse protocolo. Ele contém espaços para preenchimento de dados do paciente pelo entrevistador, como: nome, número de prontuário, dados demográficos (sexo, data de nascimento, procedência, entre outros), questões sobre características clínicas do paciente, medicamentos em uso, dados dos exames clínicos e laboratoriais e outras informações (APÊNDICE B).

b) Ficha da percepção do indivíduo a reações indesejáveis ao BNZ

Instrumento (APÊNDICE G) utilizado pelo paciente que contém as reações indesejáveis citadas na literatura com linguagem coloquial apropriada para o entendimento dos usuários desse medicamento aplicado no segundo e terceiro atendimento. Esse instrumento foi adaptado a partir de um estudo aplicado anteriormente no estudo “**MONITORAMENTO DE REAÇÕES ADVERSAS AO BNZ**” por Pontes (2007).

No caso em que o paciente era semi-analfabeto ou analfabeto, o preenchimento da ficha foi realizado pelo farmacêutico mediante perguntas direcionadas de maneira que sejam registradas essas informações.

c) Questionário *Short-Form Health Survey* (SF-36)

Para avaliar a QVRS, aplicou-se o questionário (SF-36) (APÊNDICE C) no primeiro e último atendimento. Esse questionário foi traduzido e validado para a língua portuguesa por Ciconelli (1997) e se caracteriza por ser um instrumento multidimensional, composto por 36 itens reunidos em dois grandes grupos denominado físico e mental. Cada grupo é formado por quatro domínios, que por

sua vez, constituem-se de itens que avaliam uma mesma área da vida dos pacientes. O grupo dos componentes físicos é constituído pelos seguintes domínios: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (5 itens); já o grupo dos componentes mental abrange domínios como vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens), saúde mental (5 itens). Existe, ainda, uma questão de avaliação comparativa entre as condições atuais de saúde e as de um ano atrás. As opções de respostas são também apresentadas em escala tipo likert. O escore final de cada domínio varia de 0 a 100, quanto maior a pontuação, melhor é o estado de saúde avaliado (CICONELLI *et al.*, 1999; WARE; SHERBOURNE, 1992).

d) Questionário para avaliar adesão ao tratamento

Adaptou-se um questionário a partir do proposto por Moreira (2005) para medir aderência (APÊNDICE D). Esse autor, ao estudar esse fenômeno em doentes renais crônico, utilizou uma pergunta sobre o comportamento adotado pelo paciente no período de 30 dias anteriores à entrevista para cada medicamento prescrito. Para tanto, o paciente deveria informar quantas vezes não ingeriu o medicamento de acordo com a prescrição médica e quais as razões que o teria levado a não cumprir a prescrição médica.

No questionário constam perguntas no sentido de obter informações sobre adesão do paciente à prescrição médica do BNZ, quantas vezes deixou de ingerir o medicamento e quantos comprimidos não foram ingeridos. No caso dos resultados indicarem que o paciente não foi aderente, pergunta-se o motivo de tal fato. Além disso, há no instrumento perguntas sobre a ocorrência de reações adversas.

Esse questionário foi aplicado com 30 e 60 dias do início do tratamento. Para definir o paciente como aderente, utilizou-se a equação proposta por Moreira (2005), que define aderência como a razão entre o total de comprimidos ingeridos pelo paciente e o total prescrito para uso durante os últimos 30 dias. De acordo com o cálculo, o paciente foi classificado como aderente ao tratamento quando a ingestão for no mínimo de 80% dos comprimidos para uso nos 30 dias após início do tratamento. Abaixo desse valor, o paciente foi considerado como não-aderente. Como não há nenhum dado especificado na literatura consultada sobre a classificação do paciente chagásico como aderente ou não, preferiu-se seguir a

recomendação da OMS (WHO, 2003) para pacientes em uso de terapia a longo termo. A classificação do paciente como aderente ou não aderente decorreu da concordância entre o autorelato e da contagem da quantidade de comprimidos restantes, como relatado acima. Na ausência de um dado, o outro foi considerado.

e) Questionário sobre nível de informação sobre o tratamento

Nesse estudo foi utilizado o questionário utilizado por Moreira (2005) que verificou o nível de informação sobre o tratamento de doentes renais crônicos. No nosso estudo, apenas foram feitas perguntas relacionadas ao BNZ. O questionário (APÊNDICE F) consta das seguintes perguntas:

- Nome do medicamento: considerou-se como correto caso houvesse concordância entre o nome dito pelo paciente e o nome genérico ou algum nome comercial do medicamento prescrito que esteja disponível no Brasil. A fonte de informação sobre o medicamento foi a prescrição médica;
- Indicação terapêutica: considerou-se correta caso o paciente fizesse alguma menção à doença de Chagas ou para a indicação daquele medicamento. A fonte de informação foi o prontuário médico;
- Dose: considerou-se correta caso a quantidade administrada em cada horário dita pelo paciente estiver coerente com a prescrição médica;
- Frequência de administração: considerou-se correta caso houvesse concordância entre os intervalos da dose que o paciente informou e os descritos pela prescrição médica;
- Intervalo de doses: considerou-se correta caso houvesse concordância entre os intervalos de dose que o paciente disse que deveria cumprir e os descritos na prescrição médica;
- Duração do tratamento: foi considerada correta caso o paciente dissesse que tomara o medicamento por 60 dias;
- Efeitos adversos: considerou-se correta caso o paciente dissesse “sim” e citasse ao menos um efeito adverso descrito na monografia do medicamento constante na literatura.

O julgamento das respostas dos pacientes às perguntas relativas ao nível de informação sobre o tratamento farmacológico foi realizado por 2 revisores de forma

independente. Caso houvesse discordância, um terceiro revisor seria consultado para decidir. Os 3 revisores eram farmacêuticos.

De acordo com o julgamento das respostas, empregou-se uma escala de pontuação para quantificar o nível de informação sobre o medicamento prescrito como proposto por Moreira (2005). A fim de pontuar as respostas corretas de cada paciente, utilizou-se o proposto: 2 pontos para nome do medicamento, dose e frequência e 1 ponto para indicação, intervalo de doses, duração do tratamento e efeitos adversos, totalizando um total de 10 pontos. De acordo com a pontuação adquirida, o nível de informação do paciente será classificado por: I) Insuficiente (menos de 6 pontos); II) Regular (6 a 8 pontos); Bom (mais de 8 pontos).

f) Questionário sobre nível de informação sobre a doença de Chagas

Esse questionário (APÊNDICE E) foi elaborado e validado por meio de concordância entre revisores farmacêuticos. O instrumento contém perguntas sobre:

- Conceito da doença: a resposta foi considerada correta se estivesse de acordo com o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (2005);
- Meios de transmissão: a resposta foi considerada correta quando o paciente informasse os mecanismos que se pode adquirir a doença também de acordo com o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005);
- Sintomas da doença: a resposta foi considerada correta quando o paciente dissesse os sinais e sintomas da doença, também de acordo com o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005);
- Tratamento: a resposta foi considerada correta quando o paciente disser os tratamentos sintomatológicos e etiológicos da doença, também de acordo com o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005);
- Cura: a resposta foi considerada correta quando o paciente disser se a doença tem cura de acordo com o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005).

O julgamento das respostas dos pacientes às perguntas relativas ao nível de informação sobre o tratamento farmacológico, foi realizado por 2 revisores farmacêuticos de forma independente. No caso de discordância, um terceiro revisor farmacêutico seria consultado para decidir.

De acordo com o julgamento das respostas, uma escala de pontuação foi utilizada para quantificar o nível de informação sobre a doença de Chagas. A fim de pontuar as respostas corretas de cada paciente, foi utilizado o proposto: 1 ponto para meios de transmissão (caso seja correto), sintomas da doença, e tratamento; 2 pontos para conceito da doença e cura; para meios de transmissão, haverá uma pontuação para cada resposta correta de acordo com cada meio de transmissão (1 ponto para transmissão vetorial, congênita, transfusão sanguínea/ transplante de órgãos, oral e acidental) totalizando-se 5 pontos, também incluiu-se essa forma de pontuação para tratamentos utilizados (1 ponto para medicamento para impedir/curar a evolução da doença e cirurgias para evitar complicações da doença) totalizando-se 3 pontos; a pontuação máxima foi de 14 pontos. De acordo com a pontuação adquirida, o nível de informação do paciente foi classificado em: I) Insuficiente (menos de 8 pontos); II) Regular (8 a 11 pontos); Bom (mais de 11 pontos).

4.7 Classificação dos Problemas Relacionados a Medicamento (PRM)

Os PRM foram classificados de acordo com o Segundo Consenso de Granada (QUADRO 2) em necessidade (PRM 1 e 2), efetividade (PRM 3 e 4), segurança (PRM 5 e 6) (PANEL DE CONSENSO, 2002). Os PRM foram julgados por 2 revisores farmacêuticos com especialização em AtenFar de forma independente, no caso de discordância um terceiro revisor foi consultado para decidir. Os 3 revisores eram farmacêuticos.

QUADRO 2 – Classificação de PRM, segundo Consenso de Granada (2002).

Necessidade
PRM 1: O paciente apresenta um problema de saúde por não utilizar um medicamento que necessita.
PRM 2: O paciente apresenta um problema de saúde por utilizar o um medicamento que não necessita.
<i>Efetividade</i>
PRM 3: O paciente apresenta um problema de saúde por uma inefetividade não quantitativa do medicamento.
PRM 4: O paciente apresenta um problema de saúde por uma inefetividade quantitativa do medicamento.
<i>Segurança</i>
PRM 5: O paciente apresenta um problema de saúde por uma insegurança não quantitativa de um medicamento.
PRM 6: O paciente apresenta um problema de saúde por uma insegurança quantitativa de um medicamento.

Fonte: (PANEL DE CONSENSO, 2002)

4.8 Classificação das reações adversas

A classificação das reações adversas ao BNZ foi realizada pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE).

A classificação de severidade de RAM pelo CEFACE leva em conta o preconizado por Capellà e Laporte (1993), que classifica as RAM em:

- Leve – reação a qual não requer tratamento específico ou antídoto e não é necessária a suspensão da droga;
- Moderada – a qual exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora; podendo exigir hospitalização e tratamento específico;
- Grave – reação potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolonga a estada de pacientes já internados;
- Fatal – reação que contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.

Em relação à classificação de imputabilidade, as RAM baseiam-se no proposto pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002a) em:

- Definida – evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais; ocorre em um espaço de tempo aceitável em relação à administração do medicamento, logo após a infusão ou durante; padrão conhecido de resposta para o medicamento suspeito; não pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos; há melhora com a retirada do medicamento; reaparece com a reexposição ao medicamento;
- Provável – evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais; seqüência temporal razoável a partir da administração da droga; padrão conhecido de resposta para o medicamento suspeito; não pode ser explicada pela doença de base ou por outros medicamentos; há melhora após a retirada do medicamento; não há reexposição ao medicamento;

- Possível – evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais; apresenta um tempo de seqüência razoável da administração do medicamento; pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos; possivelmente apresentou padrão de resposta conhecido em relação à droga;
- Condicional – evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais; relatados como um evento adverso; são essenciais mais dados para uma avaliação apropriada; relação temporal não existente ou muito duvidosa;
- Não classificável – RAM que não pode ser julgada devido à informação ser insuficiente ou contraditória, que não pode ser verificada.

4.9 Classificação dos medicamentos

Os medicamentos foram classificados de acordo com o primeiro nível da classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde, *Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification* - ATC. Essa classificação baseia-se no principal uso terapêutico do principal princípio ativo, e é dividido em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema nos quais eles atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (WHO, 2000).

4.10 Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados em forma de tabela no programa *Excel* para *Windows versão XP* e processados pelo programa *SPSS versão 15*.

Do ponto de vista estatístico, o quantitativo amostral utilizado, por ser reduzido, traz prejuízo à análise dos dados. Entretanto, tentando superar essa limitação, foram dados tratamento descrito e inferencial, esse último, do tipo não-paramétrico, especialmente apropriado a pesquisas cujas variáveis são mensuradas a nível ordinal ou nominal e que não disponham de grandes amostras.

A análise descritiva dos dados buscou apresentar a distribuição das principais variáveis da pesquisa, bem como contribuiu para o cumprimento dos objetivos específicos estabelecidos nessa dissertação. Foram então realizadas tabulações

que resultaram nos quadros, gráficos e medidas de posição e dispersão apresentadas ao longo do presente trabalho.

Tendo em vista que o instrumento de coleta utilizado na pesquisa foi construído utilizando, na sua maioria, variáveis do tipo nominal e ordinal¹ e que o experimento adotou um procedimento de mensuração dessas variáveis na forma “antes e depois”, ou seja, cada paciente era controle dele mesmo, a análise inferencial adotou as provas de McNemar e Wilcoxon (SIEGEL, 1975), específicas para situações desse tipo, isto é, para avaliar a significância de mudanças em experimentos do tipo “antes e depois”.

Também foram utilizadas medidas de associação, juntamente com as provas de McNemar e Wilcoxon, com o objetivo de auxiliar na comprovação das hipóteses desse trabalho. Essas medidas, também do tipo não-paramétricas, foram o Coeficiente de Contingência C, os Coeficientes de Correlação por Postos de Spearman e Kendall (SIEGEL, 1975), respectivamente. As referidas estatísticas de associação calculam a correlação entre as variáveis observadas, na forma bivariada, mensurando o quanto, em cada par, as variáveis são dependentes e, em caso positivo, qual o sentido dessa dependência (direta ou indiretamente proporcional).

Por fim, é importante mencionar que todos os testes foram realizados ao nível de 5% de significância.

¹ Variáveis nominais são aquelas cujas respostas se apresentam na forma de atributos, cuja finalidade única é classificar as categorias da variável sob investigação. As variáveis ordinais têm as mesmas características, no entanto, além de classificar, cria uma ordenação perfeita das categorias da variável investigada.

5 RESULTADOS

5.1 Características sociodemográficas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol

Os participantes da pesquisa apresentaram características sociodemográficas heterogêneas em relação à maioria das variáveis observadas na pesquisa.

Fizeram parte, 19 pacientes chagásicos, dos quais a maioria era do sexo masculino (57,9%), com idade média de 40,4 anos, massa corpórea média de 73 Kg, altura média de 1,66 m e 5 pessoas em cada família. Além disso, referiam-se como brancos (52,6%), possuíam escolaridade até o ensino fundamental (57,9%), tinham união estável (73,7%), com ocupação variada, procedentes de zona rural, com renda de até 2 salários mínimos (SM) (47,4%) (TABELA 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Variáveis	Categorias	N	%
Sexo	Masculino	11	57,9
	Feminino	8	42,1
	Total	19	100,0
Escolaridade	Analfabeto	2	10,5
	Fundamental incompleto	5	26,3
	Fundamental completo	4	21,1
	Médio incompleto	1	5,3
	Médio completo	5	26,3
	Superior	2	10,5
	Total	19	100,0
Estado civil	Casado (a) / União consensual	14	73,7
	Solteiro (a)	3	15,8
	Viúvo (a)	2	10,5
	Divorciado (a) / Separado (a)		
	Total	19	100,0
Ocupação	Aposentado	1	5,3
	Analista químico	1	5,3
	Comerciante/ Autônomo	4	21,1
	Desempregado	2	10,5
	Do lar	2	10,5
	Vigilante	1	5,3
	Auxiliar técnico	1	5,3
	Estudante	2	10,5
	Agricultor	1	5,3
	Outros*	4	21,1

	Total	19	100,0
Procedência	Rural	19	100,0
	Urbana	0	0
	Total	19	100,0
Renda Familiar (salário mínimo)**	Menos de um Salário Mínimo (S.M.)	4	21,1
	Um S.M.	2	10,5
	2 S.M.	3	15,8
	3 S.M.	4	21,1
	4 S.M.	2	10,5
	Mais de 4 S.M.	3	15,8
	Não informado	1	5,3
	Total	19	100,0
Etnia	Branco	10	52,6
	Não branco	9	47,4
	Total	19	100,0

*Outros: Militar, moto taxista, manut. Geral, Professor.

**SM – Salário mínimo (equivalente a R\$ 350,00 reais no período da pesquisa)

Características sociodemográficas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

A maioria dos indivíduos afirmou ser casado ou estar em união consensual (73%) (FIGURA 3). No que diz respeito aos rendimentos auferidos por essas pessoas, verificou-se uma grande variabilidade, ficando mais evidente os casos em que o paciente recebia menos de um salário mínimo e três salários mínimos, no qual, em ambos os casos, esse quantitativo representou 21% dos entrevistados (FIGURA 4).

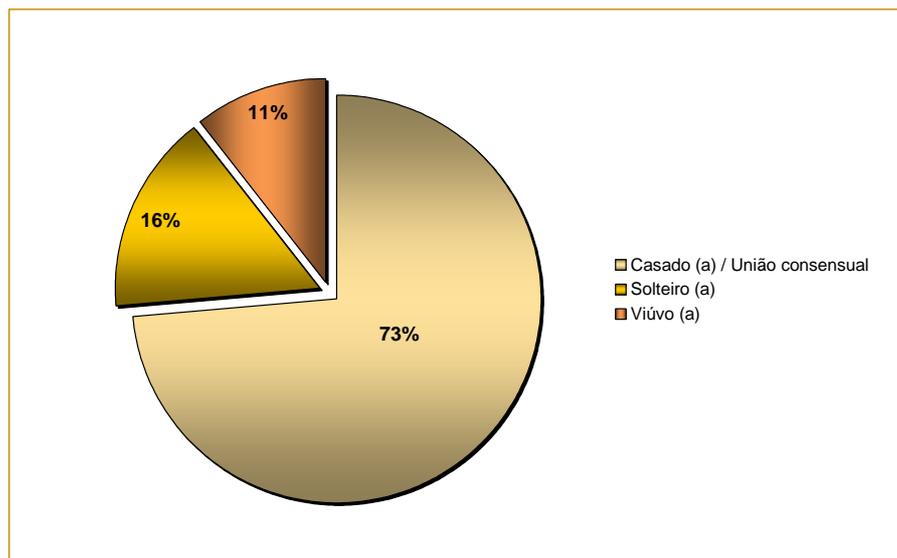


Figura 3 - Estado civil dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007

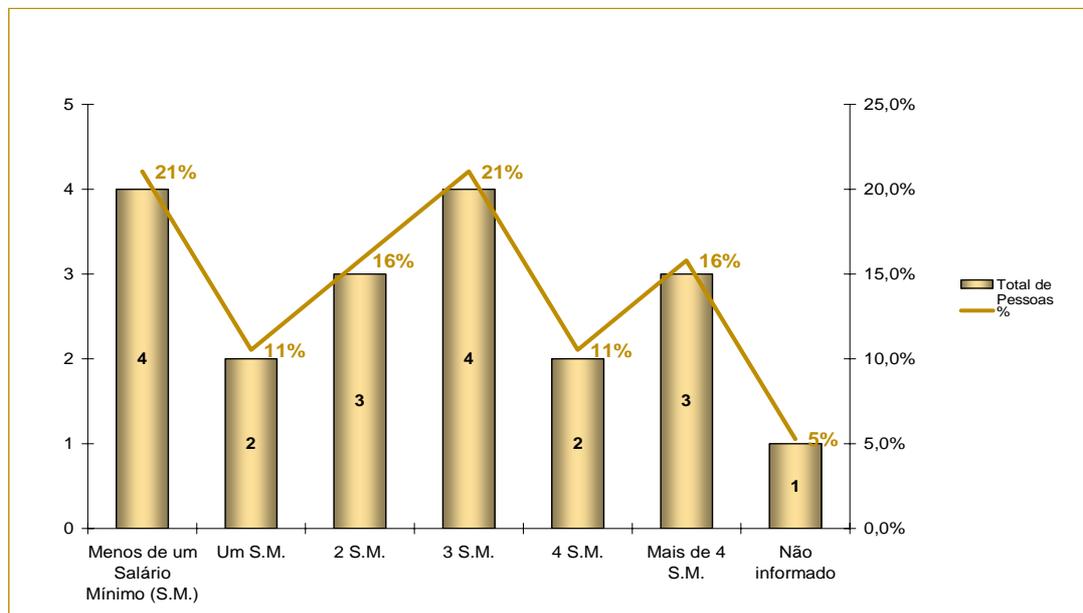


Figura 4 - Renda familiar em SM dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007

Na TABELA 2 abaixo estão descritas as cidades dos quais são procedentes os pacientes.

Tabela 2 – Distribuição de pacientes chagásicos tratados com benzonidazol segundo a procedência - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Procedência	Número de pacientes	%
Limoeiro do Norte – CE	3	15
Afogado – CE	2	10
Russas – CE	2	10
Quixeramobim – CE	2	10
Ipu – CE	1	5
Itapajé	1	5
Canindé – CE	1	5
Morada Nova – CE	1	5
Crateús – CE	1	5
Jaguaruana – CE	1	5
Quixadá – CE	1	5
Tauá – CE	1	5
São Joao do Jaguaribe – CE	1	5
Pitombeira – CE	1	5
Total	19	100

5.1.1 Análise de fatores interferentes do nível de conhecimento sobre doença de Chagas e benzonidazol

Na tentativa de encontrar alguma associação entre o nível de conhecimento da doença de Chagas, nível de informação sobre BNZ e algumas variáveis (sexo, faixa etária, anos de estudo, renda), utilizou-se o coeficiente de contingência C, que é uma medida de associação não-paramétrica apropriada para variáveis mensuradas em nível nominal ou ordinal. Adotou-se o nível de 5% de significância para testar a significância das correlações.

Os valores não foram significantes para a associação entre nível de conhecimento sobre a doença de Chagas e as variáveis: sexo (Coef. de Correlação = 0,045; p- valor bicaudal= 0,845), faixa etária (Coef. de Correlação = 0,088; p- valor bicaudal= 0,701), anos de estudo (Coef. de Correlação = 0,276; p- valor bicaudal= 0,210), renda (Coef. de Correlação = 0,036; p- valor bicaudal= 0,876).

Em relação ao nível de conhecimento sobre BNZ, também não foram encontradas associações significantes com as variáveis: sexo (Coef. de Correlação = 0,250; p- valor bicaudal= 0,260), faixa etária (Coef. de Correlação = 0,364; p- valor bicaudal= 0,089), anos de estudo (Coef. de Correlação = 0,148; p- valor bicaudal= 0,515), renda (Coef. de Correlação = 0,036; p- valor bicaudal= 0,876). Os resultados estão descritos nas tabelas abaixo (TABELAS 3 a 6).

Tabela 3 - Nível de conhecimento sobre Benzonidazol e doença de Chagas x Sexo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Variáveis	Categorias	Masculino		Feminino		Total	
		Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Conhecimento sobre a doença de Chagas	Insuficiente / Ausente	6	54,5	4	50,0	10	52,6
	Bom / Regular	5	45,5	4	50,0	9	47,4
	Total	11	100,0	8	100,0	19	100,0
Conhecimento sobre o benzonidazol	Insuficiente / Ausente	4	36,4	5	62,5	9	47,4
	Bom / Regular	7	63,6	3	37,5	10	52,6
	Total	11	100,0	8	100,0	19	100,0

Tabela 4 - Nível de conhecimento sobre Benzonidazol e doença de Chagas x Faixa etária dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Variáveis	Categorias	20 a 49 anos		50 anos ou mais		Total	
		Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Conhecimento sobre a doença de Chagas	Insuficiente / Ausente	7	50,0	3	60,0	10	52,6
	Bom / Regular	7	50,0	2	40,0	9	47,4
	Total	14	100,0	5	100,0	19	100,0
Conhecimento sobre o benzonidazol	Insuficiente / Ausente	5	35,7	4	80,0	9	47,4
	Bom / Regular	9	64,3	1	20,0	10	52,6
	Total	14	100,0	5	100,0	19	100,0

Tabela 5 - Nível de conhecimento sobre Benzonidazol e doença de Chagas x Anos de estudo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Variáveis	Categorias	0 a 3 anos de estudo		4 ou mais anos de estudo		Total	
		Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Conhecimento sobre a doença de Chagas	Insuficiente / Ausente	5	71,4	5	41,7	10	52,6
	Bom / Regular	2	28,6	7	58,3	9	47,4
	Total	7	100,0	12	100,0	19	100,0
Conhecimento sobre o benzonidazol	Insuficiente / Ausente	4	57,1	5	41,7	9	47,4
	Bom / Regular	3	42,9	7	58,3	10	52,6
	Total	7	100,0	12	100,0	19	100,0

Tabela 6 - Nível de conhecimento sobre Benzonidazol e doença de Chagas x Renda dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Variáveis	Categorias	1 S.M. ou menos		2 S.M. ou mais		Total	
		Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Conhecimento sobre a doença de Chagas	Insuficiente / Ausente	3	50,0	7	53,8	10	52,6
	Bom / Regular	3	50,0	6	46,2	9	47,4
	Total	6	100,0	13	100,0	19	100,0
Conhecimento sobre o benzonidazol	Insuficiente / Ausente	3	50,0	6	46,2	9	47,4
	Bom / Regular	3	50,0	7	53,8	10	52,6
	Total	6	100,0	13	100,0	19	100,0

5.2 Características clínicas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol

De acordo com as características clínicas, a maioria dos pacientes chagásicos apresentava-se na forma indeterminada da doença (74%). A presença da co-morbidade foi observada em 53% dos pacientes. Em relação ao xenodiagnóstico, 84% possuíam resultados negativos, enquanto que, 16% não apresentavam este exame no prontuário médico (TABELA 7).

Observou-se que a maioria dos indivíduos apresentava reação positiva para hemaglutinação indireta (HI) (73,7%). Os resultados referentes ao esofagograma mostram que a maioria (68%) não apresentou esse tipo de exame nos prontuários, contudo, daqueles que tinham exame em seus prontuários, 4 tiveram resultados normais (TABELA 7).

Tabela 7 - Características clínicas* dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Variáveis	Categorias	N	%
Forma da doença de Chagas	Forma Cardíaca	2	10,5
	Forma Indeterminada	14	73,7
	Forma Digestiva	2	10,5
	Forma Cardíaca e Digestiva	1	5,3
	Total	19	100,0
Presença de co-morbidade	Não	9	47,4
	Sim	10	52,6
	Total	19	100,0
Xenodiagnóstico	Negativo	16	84,2
	Positivo	0	0
	Resultado ausente	3	15,8
	Total	19	100,0
Hemaglutinação Indireta	Reag (1:160)	4	21,1
	Reag (1:320)	1	5,3
	Reag (1: 640)	4	21,1
	Reag (1: 128)	3	15,8
	Reag (1:32)	2	10,5
	Resultado ausente	5	26,3
	Total	19	100,0
Esofagograma	Normal	4	21,1
	Gastrite antral crônica ativa e morerada sem indícios p/ DCD**	1	5,3
	Disfagia/ Constipação	1	5,3
	Resultado ausente	13	68,4
	Total	19	100,0

*Resultados obtidos a partir dos prontuários médicos dos pacientes no SAME/HUWC.

**DCD- Doença de Chagas na forma digestiva

Quando perguntados sobre como descobriram que tinham a doença, 13 afirmaram que foi através de doação de sangue, 2 por exames sorológicos, 2 por exames de rotina e 1 por ECG. Um paciente não respondeu a esta questão. Foram calculadas, ainda, medidas estatísticas descritivas para as variáveis: número de co-morbidade, tempo de descoberta da doença e quantidade de queixas iniciais. Em média obteve-se os seguintes resultados para as variáveis mencionadas: cerca de 0,8 co-morbidade, 47,2 meses e 9,3 queixas, respectivamente.

Na Tabela 8, a maioria dos pacientes afirmou usar cafeína (70%) e 12 afirmaram usar chás (60%). Esse valor excede o valor de 100% devido alguns pacientes relatarem possuir mais de um hábito.

Tabela 8 – Descrição dos hábitos dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Hábitos	Número de respostas	%
Tabagismo	4	20
Etilismo	11	55
Cafeína (café)	14	70
Sedentarismo	11	55
Uso de chás	12	60
Total	52	260

Em relação à presença de co-morbidade, 9 pacientes afirmaram não tê-los. Quanto ao eletrocardiograma (ECG), não havia o exame no prontuário de 2 pacientes. Todos relataram ter alguma queixa no início. As Tabelas de 9 a 11 sumarizam as características dos pacientes relacionadas às co-morbidades, resultados do ECG e tipos de queixas iniciais, respectivamente. Nesse contexto, observou-se que 5 pacientes apresentaram a gastrite como principal tipo de co-morbidade, 8 deles tiveram ECG normal, enquanto que queixas iniciais ocorreram em 9 pacientes (afecções da musculatura esquelética, nervosismo e distúrbios do sistema cardiovascular).

Em relação ao ECG, é importante ressaltar que os pacientes que se apresentavam na forma cardíaca e cardíaca/digestiva (n=3) apresentaram as seguintes alterações: Bradiarritmia sinusal, Bloqueio Completo do Ramo Direito (BRD), Bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo (BDASRE). Houve também algum distúrbio detectado pelo ECG para os pacientes que estavam na forma indeterminada da doença (6 de 14 pacientes na forma indeterminada). Estes distúrbios foram: Bradiarritmia sinusal, BRD, Bloqueio Incompleto do ramo direito

(BIRD), Distúrbio coronário do Ramo Direito, Distúrbio de condução p/ baixa Diástole (TABELA 10).

Tabela 9 – Co-morbidades relatadas pelos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Tipo da Co-morbidade	Número de respostas	%
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	3	20,0
Artrite (osteo/reumatóide)	3	20,0
Gastrite	5	33,4
Depressão	2	13,4
Cálculo renal	1	6,6
Síndrome do pânico	1	6,6
Total	15	100,0

Tabela 10 - Resultados do Eletrocardiograma* dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Resultados do Eletrocardiograma	Número de respostas	%
Normal	8	34,8
Bradiarritmia sinusal	1	4,3
BRD ¹	5	21,8
BDASRE ²	4	17,4
BIRD ³	1	4,3
Distúrbio coronário do Ramo Direito	1	4,3
Distúrbio de condução p/ baixa Diástole	1	4,3
Ausência	2	8,8
Total	23	100,0

¹BRD – Bloqueio Completo do Ramo Direito; ²BDASRE: Bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo; ³BIRD: Bloqueio Incompleto do ramo direito.

*As alterações podem ocorrer mais de uma vez em um mesmo paciente.

Tabela 11 - Queixas iniciais* relatadas pelos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Queixas Iniciais	Número de respostas	%
Dermatológico (Afecções da pele e distúrbios afins)	6	13,3
Músculo-esquelético (Afecções da musculatura esquelética)	9	20,0
Nervoso	9	20,0
Gastrointestinal (Distúrbios do sistema gastro-intestinal)	2	4,4
Cardiovascular (Distúrbios do sistema cardiovascular)	9	20,0
Estado geral (Distúrbios do estado geral)	5	11,1
Outros	5	11,1
Total	45	100,0

*As queixas iniciais podem ocorrer mais de uma vez em um mesmo paciente.

5.2.1 Avaliação dos exames bioquímicos, hematológicos e sorológicos dos pacientes chagásicos durante o tratamento

Quanto aos parâmetros laboratoriais, resultantes dos exames sorológicos, hematológicos e bioquímicos, inicialmente aplicou-se a Prova de Wilcoxon (SIEGEL, 1975) para avaliar diferenças entre os momentos *antes e depois* desses parâmetros em relação aos referidos exames. Os testes estatísticos foram realizados ao nível de 5%, sendo significativo para linfócitos e basófilos, não tendo significância clínica para este último. A Tabela 12 apresenta os resultados dos testes, a Figura 5 ilustra os resultados para os linfócitos e a TABELA 13 detalha as estatísticas descritivas para todos os exames sorológicos, hematológicos e bioquímicos.

Tabela 12 - Prova de Wilcoxon: Exames sorológicos, hematológicos, bioquímicos dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Variável	Estatística Teste	p-valor (5%)
ELISA 3ª coleta 01/40 - ELISA 1ª coleta 01/40	-1,127(a)	0,26
ELISA 3ª coleta 01/80 - ELISA 1ª coleta 01/80	-1,449(a)	0,15
Hemácias Depois - Hemácias Antes	-1,830(a)	0,07
Hb Depois - Hb Antes	-1,672(a)	0,09
Hematócrito Depois - Hematócrito Antes	-1,345(a)	0,18
Leucócitos Depois - Leucócitos Antes	-,402(a)	0,69
Linfócitos Depois - Linfócitos Antes	-2,052(a)	0,04
Neutrófilos Depois - Neutrófilos Antes	-,644(b)	0,52
Eosinófilos Depois - Eosinófilos Antes	-,584(a)	0,56
Monócitos Depois - Monócitos Antes	-,684(a)	0,49
Basófilos Depois - Basófilos Antes	-2,096(a)	0,04
Plaquetas Depois - Plaquetas Antes	-1,503(a)	0,13
Uréia Depois - Uréia Antes	-,369(b)	0,71
Creatinina Depois - Creatinina Antes	-,920(a)	0,36
TGO Depois - TGO Antes	-,584(b)	0,56
TGP Depois - TGP Antes	-1,469(b)	0,14

- a. Baseado em escores positivos.
 b. Baseado em escores negativos.
 c. Prova de Wilcoxon.

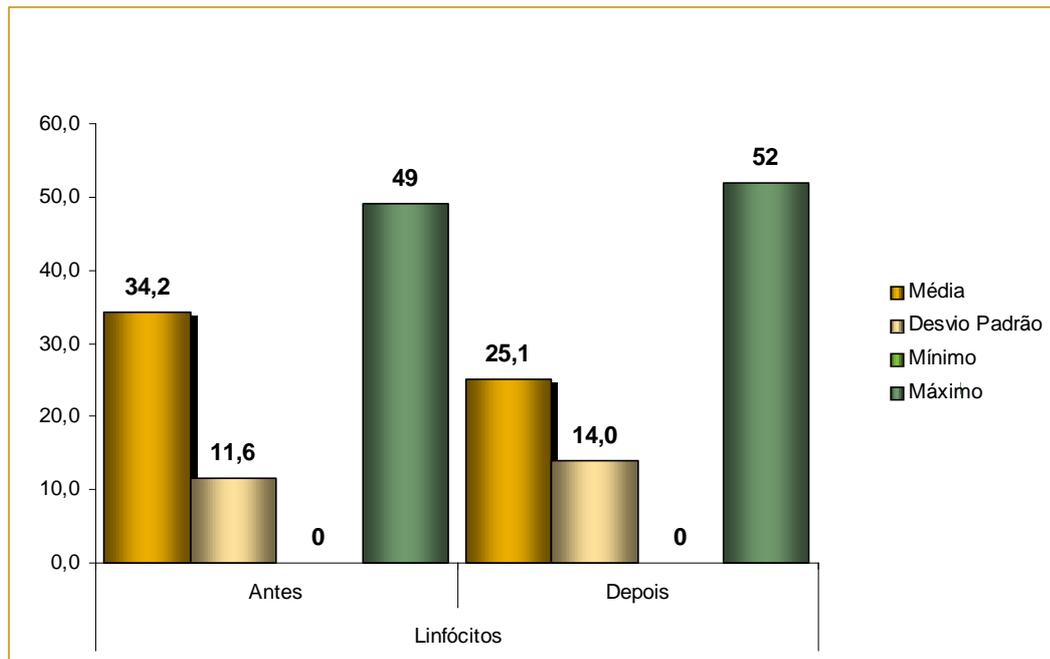


Figura 5 - Estatísticas Descritivas dos Linfócitos dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007

Tabela 13 - Parâmetros Laboratoriais: exames sorológicos, hematológicos e bioquímicos dos pacientes chagásicos em uso de benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Parâmetros Clínicos	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
ELISA 01/40: Antes, Durante e Depois	1,4	0,6	0,10	2,22
ELISA 01/80: Antes, Durante e Depois	1,1	0,5	0,08	1,84
Hemácias: Antes, Durante e Depois	4,3	1,0	1,53	5,37
Hb: Antes, Durante e Depois	12,5	2,9	4,47	15,37
Hematócrito: Antes, Durante e Depois	39,0	8,6	13,70	49,80
Leucócitos: Antes, Durante e Depois	5.322,4	1.623,6	2.033,33	8.040,00
Linfócitos: Antes, Durante e Depois	29,6	8,5	10,00	46,50
Neutrófilos: Antes, Durante e Depois	49,1	14,0	21,00	69,17
Eosinófilos: Antes, Durante e Depois	2,9	1,7	0,33	6,20
Monócitos: Antes, Durante e Depois	6,8	2,1	2,00	11,20
Basófilos: Antes, Durante e Depois	1,2	0,7	0,00	3,20
Plaquetas: Antes, Durante e Depois	206.505,1	80.661,1	263,67	318.333,33
Uréia: Antes, Durante e Depois	20,6	10,9	0,00	40,67
Creatinina: Antes, Durante e Depois	0,7	0,2	0,27	1,08
TGO: Antes, Durante e Depois	19,4	7,0	7,00	35,33
TGP: Antes, Durante e Depois	17,9	6,8	8,00	30,33

5.3 Características farmacológicas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol

Dos participantes do estudo, 10 afirmaram ter usado algum medicamento 30 dias antes do início do estudo. Relataram ter tido alguma reação indesejável ao medicamento no passado, 3 pacientes. Estas reações foram desde hipersensibilidade generalizada com edema de glote devido o uso de benzetacil a sintomas gastrointestinais (acidez estomacal) relacionados ao uso de AAS. Um paciente afirmou ter usado um medicamento, do qual não recordava o nome, e que esse provocava sintomas desagradáveis como acidez estomacal.

Fizeram uso de dois ou três medicamentos durante o tratamento com BNZ, cerca de 42% dos pacientes.

No que diz respeito à adesão ao tratamento com BNZ, 47% dos pacientes foram aderentes ao medicamento. Aproximadamente 37% dos pacientes suspenderam o tratamento (TABELA 14).

Tabela 14 - Características farmacológicas dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Variáveis	Categorias	N	%
Uso de medicamentos 30 dias antes	Não usou	9	47,4
	Sim	10	52,6
	Total	19	100,0
Presença de reações indesejáveis a algum medicamento antes	Não	16	84,2
	Sim	3	15,8
	Total	19	100,0
Medicamento responsável pelos antecedentes de RAM	Não apresentou	16	84,2
	AAS	1	5,3
	Benzetacil	1	5,3
	Não recorda nome do medicamento	1	5,3
	Total	19	100,0
Reação responsável no período antes	Não apresentou	16	84,2
	Dor abdominal	1	5,3
	Edema nas extremidades e corpo	1	5,3
	Sonolência	1	5,3
	Total	19	100,0
Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol	Nenhum medicamento	8	42,1
	Um medicamento	2	10,5
	Dois medicamentos	4	21,05
	Três medicamentos	4	21,05
	Quatro medicamentos	1	5,3
	Total	19	100,0
Aderência (30 dias de tratamento com benzonidazol)	Não aderente	10	52,6
	Aderente	9	47,4

	Total	19 100,0
Aderência (60 dias de tratamento com benzonidazol)	Não aderente	10 52,6
	Aderente	9 47,4
	Total	19 100,0
Suspensão de tratamento com benzonidazol	Não	12 63,2
	Sim	7 36,8
	Total	19 100,0

Características farmacológicas dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Em relação aos pacientes que suspenderam o tratamento, 6 o suspenderam nos primeiros 30 dias, enquanto que apenas 1 o fez na segunda etapa do tratamento.

Durante o tratamento com BNZ, 11 pacientes afirmaram usar outros medicamentos além do BNZ (TABELA 15). Os medicamentos utilizados em associação com BNZ foram classificados de acordo com o primeiro nível do Código ATC (TABELA 16).

Tabela 15 - Classe farmacológica dos outros medicamentos utilizados pelos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Classe Farmacológica	Número de respostas	%
Ansiolítico	2	7,7
Diurético	3	11,5
Anti-hipertensivo	3	11,5
Antibiótico	2	7,7
Medicamento para reposição hormonal	1	3,9
Corticóide de uso sistêmico	1	3,9
Antiinflamatórios não-esteroidais (AINES)	2	7,7
Anti-histamínico	2	7,7
Inibidor de bomba de prótons	1	3,9
Vitamina	2	7,7
Medicamento para sintomas de gripe	4	15,3
Fitoterápicos	3	11,5
Total	26	100,0

Tabela 16 - Classificação ATC* dos outros medicamentos utilizados pelos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Medicamento	Nome Genérico	Classificação ATC (1° nível)	f
Hidroclorotiazida	Hidroclorotiazida	C	3
Captopril	Captopril	C	1
Metildopa	Metildopa	C	1
Omeprazol	Omeprazol	A	2
Tiamina	Tiamina	A	1
Dexametasona	Dexametasona	H	1
Prednisona	Prednisona	H	1
Hidroxizina	Hidroxizina	N	3
Diazepam	Diazepam	N	1
Engov	AAS	N	1
	Alumínio	A	
	Cafeína	N	
	Mepiramina	D	
Paracetamol	Paracetamol	N	2
Sulfametoxazol+Trimetoprima	Sulfametoxazol+Trimetoprima	J	1
Ciprofloxacino	Ciprofloxacino	J	1
Premarim	Estrogênios conjugados	G	1
Benegripe	Ácido Ascórbico, cafeína, clorfeniramina, salicilamida	R	1
Coristina D	AAS, Dexclorfeniramina, felinefrina, cafeína	R	1
Fluviral	Cafeína, fenilpropanolamina, dipirona, mepiramina	R	1
Outros**			3
Total			26

*ATC – Anatomical Therapeutical Chemical Classification (WHO, 2000); **Fitoterápicos

5.3.1 Análise de fatores associados à não adesão ao benzonidazol

A fim de analisar se havia interferência de algumas variáveis (anos de estudo; faixa etária; sexo; renda; presença de RAM, severidade de RAM; uso concomitante de mais de um medicamento; conhecimento sobre doença e tratamento) na não adesão, utilizou-se o coeficiente de contingência *C* como estatística teste, ao nível de 5% de significância, evidenciando-se que as respectivas variáveis são independentes, não guardando qualquer tipo de relação entre elas.

No entanto, a adesão ao BNZ estava relacionada à faixa etária, ou seja, os pacientes acima de 50 anos eram menos aderentes em relação àqueles com idade inferior (Coeficiente de Correlação = 0,493, p-valor bicaudal = 0,013) (TABELA 17).

Tabela 17 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Faixa etária dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Aderência ao Benzonidazol	20 a 49 anos		50 anos ou mais		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Não Aderente	5	35,7	5	100,0	10	52,6
Aderente	9	64,3	0	0	9	47,4%
Total	14	100,0	5	100,0	19	100,0

Em relação à presença de reações adversas a medicamento e adesão, mostrou-se uma associação significativa (Coeficiente de Correlação = 0,415, p-valor bicaudal = 0,047), demonstrando-se que os pacientes que apresentavam RAM eram menos aderentes ao BNZ (TABELA 18).

Tabela 18 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Presença de reações adversas ao medicamento dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Aderência ao Benzonidazol	Ausência de RAM		Presença de RAM		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Não Aderente	0	0	10	62,5	10	52,6
Aderente	3	100,0	6	37,5	9	47,4
Total	3	100,0	16	100,0	19	100,0

De acordo com os testes de correlação, não foi possível determinar a associação entre a variável resposta (adesão ao benzonidazol) e as variáveis: anos de estudo (Coeficiente de Correlação = 0,276, p-valor bicaudal = 0,210); faixa etária; sexo (Coeficiente de Correlação = 0,357, p-valor bicaudal = 0,096); renda (Coeficiente de Correlação = 0,188, p-valor bicaudal = 0,405); severidade das reações adversas (Coeficiente de Correlação = 0,488, p-valor bicaudal = 0,051). Os resultados foram apresentados nas tabelas abaixo (TABELAS de 19 a 22).

Tabela 19 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Anos de estudo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Aderência ao Benzonidazol	0 a 3 anos de estudo		4 ou mais anos de estudo		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Não Aderente	5	71,4	5	41,7	10	52,6
Aderente	2	28,6	7	58,3	9	47,4
Total	7	100,0	12	100,0	19	100,0

Tabela 20 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Sexo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Aderência ao Benzonidazol	Masculino		Feminino		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Não Aderente	4	36,4	6	75,0	10	52,6
Aderente	7	63,6	2	25,0	9	47,4
Total	11	100,0	8	100,0	19	100,0

Tabela 21 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Renda dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Aderência ao Benzonidazol	1 S.M. ou menos		2 S.M. ou mais		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Não Aderente	4	66,7	6	46,2	10	52,6
Aderente	2	33,3	7	53,8	9	47,4
Total	6	100,0	13	100,0	19	100,0

Tabela 22 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Severidade das reações adversas ao medicamento dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Aderência ao Benzonidazol	Não Apresentou		Leve		Moderada		Total	
	Número de Pacientes	%						
Não Aderente	0	0,0	4	40,0	6	85,7	10	52,6
Aderente	2	100,0	6	60,0	1	14,3	9	47,4
Total	2	100,0	10	100,0	7	100,0	19	100,0

Além das variáveis anteriormente citadas, procurou-se mostrar alguma associação da adesão com as seguintes variáveis: uso concomitante de mais de um

medicamento (Coeficiente de Correlação = 0,297, p-valor bicaudal = 0,303); conhecimento sobre doença de Chagas (Coeficiente de Correlação = 0,055, p-valor bicaudal = 0,809); conhecimento sobre BNZ (Coeficiente de Correlação = 0,258, p-valor bicaudal = 0,245) (TABELAS 23 e 24). Tais associações não apresentaram significância estatística.

Tabela 23 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Uso concomitante de mais de um medicamento dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Aderência ao Benzonidazol	1 medicamento		2 ou mais medicamentos		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Não Aderente	3	50,0	4	80,0	7	63,6
Aderente	3	50,0	1	20,0	4	36,4
Total	6	100,0	5	100,0	11	100,0

Tabela 24 - Adesão ao medicamento benzonidazol x Conhecimento sobre a doença de Chagas e benzonidazol dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Variáveis	Categorias	Não Aderente		Aderente		Total	
		Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Conhecimento sobre a doença de Chagas	Insuficiente / Ausente	5	50,0	5	55,6	10	52,6
	Bom / Regular	5	50,0	4	44,4	9	47,4
	Total	10	100,0	9	100,0	19	100,0
Conhecimento sobre benzonidazol	Insuficiente / Ausente	6	60,0	3	33,3	9	47,4
	Bom / Regular	4	40,0	6	66,7	10	52,6
	Total	10	100,0	9	100,0	19	100,0

5.4 Características dos problemas relacionados a medicamentos (PRM) durante o tratamento com benzonidazol

A análise de PRM foi mensurada em três momentos: antes do tratamento; após 30 dias de tratamento; e, após 60 dias de tratamento. O número de PRM pode variar, visto que cada paciente pode apresentar mais de um PRM.

De acordo com o Segundo Consenso de Granada (PANEL DE CONSENSO, 2002), os PRM são classificados em três categorias relacionadas à necessidade do medicamento (PRM 1 – paciente não usa medicamento necessário para tratar um problema de saúde; PRM 2 – paciente usa um medicamento não necessário), efetividade (PRM 3 – paciente apresenta problema de saúde em decorrência da inefetividade não quantitativa do medicamento; PRM 4 – paciente apresenta

problema de saúde em decorrência da inefetividade quantitativa do medicamento) e segurança (PRM 5 - problema de saúde em decorrência da insegurança não quantitativa do medicamento; PRM 6 - problema de saúde em decorrência da insegurança quantitativa do medicamento).

Observou-se que, antes do tratamento, 44,73% dos problemas estavam relacionados ao PRM 4 e 34,22% ao PRM 1. Após 30 dias de tratamento 29,5% dos problemas estavam relacionados ao PRM 1 e 31,14% ao PRM 5. Tomando-se como base o período de 60 dias após o tratamento, a maioria dos PRM estava relacionada ao PRM 1 (32,65%), seguido do PRM 5 (28,57%) (TABELA 25).

Tabela 25 - Problemas relacionados aos medicamentos apresentados pelos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Problemas Relacionados Medicamentos	a	Número de PRM (antes)	%	Número de PRM (30 dias depois)	%	Número de PRM (60 dias depois)	%
PRM 1*		13	34,22	18	29,50	16	31,65
PRM 2*		3	7,90	7	11,47	5	10,20
PRM 3**		1	2,63	1	1,64	2	4,10
PRM 4**		17	44,73	16	26,25	12	24,48
PRM 5***		4	10,52	19	31,14	14	28,57
PRM 6***		0	0	0	0	0	0
Total		38	100,00	61	100,00	49	100,00

*PRM relacionado à necessidade; **PRM relacionado à efetividade; ***PRM relacionado à segurança

Em relação ao número de PRM antes do tratamento, após 30 dias de tratamento e após 60 dias de tratamento, os resultados mostraram que, em média, o quantitativo foi da ordem de 4,1, 10,6 e 6,5 PRM, respectivamente.

Ainda em relação aos PRM, 10% dos pacientes tiveram no máximo 1, 4 e 1 PRM antes, após 30 dias e após 60 dias de tratamento, respectivamente. Na outra ponta da distribuição, 10% dos pacientes tiveram pelo menos 11, 21 e 15 PRM antes, após 30 dias e após 60 dias de tratamento, respectivamente. A Tabela 26 mostra os resultados e a detalha outras medidas estatísticas descritivas.

Tabela 26 - Medidas Descritivas do Número de Problemas Relacionados aos Medicamentos dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Medidas Descritivas	Estatísticas	Total de PRM antes	Total de PRM 30 dias depois	Total de PRM 60 dias depois
Média		4,1	10,6	6,5
Desvio Padrão		3,6	6,2	6,0
Mínimo		0	2	1
Maximo		12	27	24
Percentil 10%		1	4	1
Percentil 30%		2	7	3
Percentil 50%		3	8	5
Percentil 70%		5	13	9
Percentil 90%		11	21	15

5.4.1 Análise da associação de fatores predisponentes aos PRM

Algumas características podem favorecer o surgimento de PRM, como o uso de mais de um medicamento, sexo, grau de instrução sobre medicamento e doença entre outros fatores. Tais fatores foram testados utilizando-se estatísticas de correlações por postos de Kendall e Spearman para verificar a correlação entre PRM e estes fatores.

Tais testes mostraram-se significantes apenas para as associações entre PRM e número de medicamentos utilizados (TABELAS 27 e 28). Neste caso, como as correlações foram positivas, significa dizer que os referidos PRM serão maiores à medida que a quantidade de diferentes medicamentos aumentarem. A Figura 6 ilustra esse resultado.

É importante lembrar que os PRM apresentados nos 30 e 60 dias foram agregados e foram categorizados utilizando-se o seguinte critério: Pequeno / Moderado (até 10 problemas) e Alto (11 problemas ou mais).

Tabela 27 - Coeficientes de Correlação Spearman e Kendall: PRM x Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007

Método	Variáveis	Estatísticas	Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol	PRM Depois (30 e 60 dias)
Kendall	Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol	Coef. de Correlação	1,000	0,438
		p-valor bicaudal	-	0,018
		Número de Pacientes	19	19
	PRM Depois (30 e 60 dias)	Coef. de Correlação	0,438	1,000
		p-valor bicaudal	0,018	-
		Número de Pacientes	19	19
Spearman	Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol	Coef. de Correlação	1,000	0,560
		p-valor bicaudal	-	0,013
		Número de Pacientes	19	19
	PRM Depois (30 e 60 dias)	Coef. de Correlação	0,560	1,000
		p-valor bicaudal	0,013	-
		Número de Pacientes	19	19

Tabela 28 - Problemas relacionados a medicamentos x Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol	Pequeno / Moderado		Alto		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Nenhum medicamento	3	60,0	5	35,7	8	42,1
Um medicamento	0	0,0	2	14,3	2	10,5
Dois medicamentos	2	40,0	2	14,3	4	21,1
Três medicamentos	0	0,0	4	28,6	4	21,1
Quatro medicamentos	0	0,0	1	7,1	1	5,3
Total	5	100,0	14	100,0	19	100,0

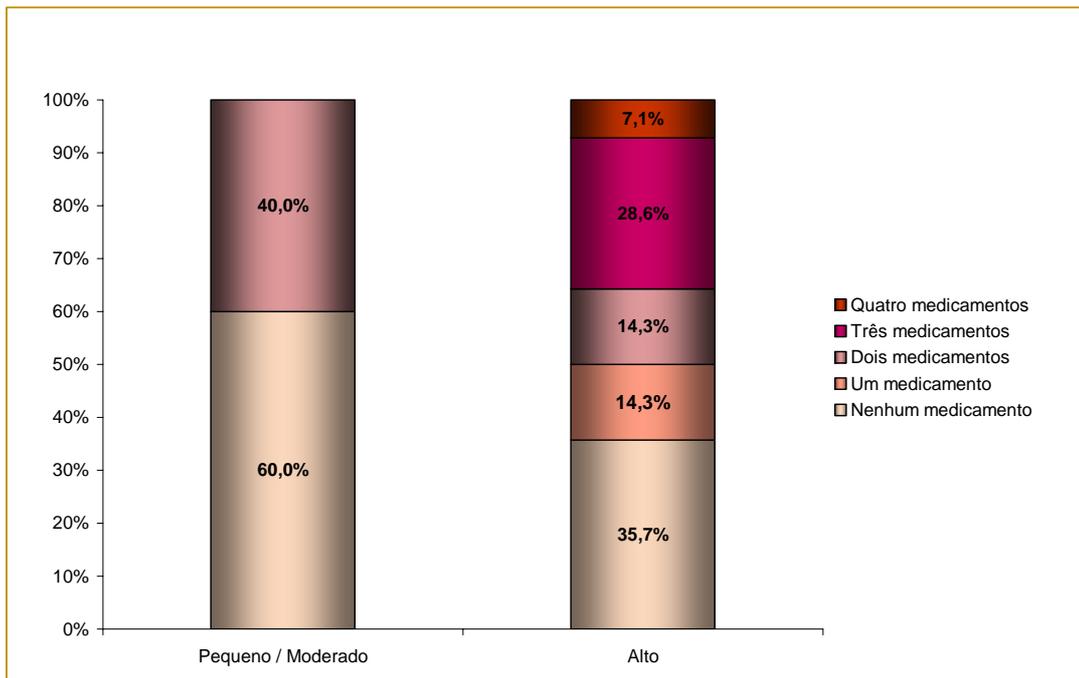


Figura 6 - PRM X Quantidade de Medicamentos usados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007

Em contrapartida, os PRM não foram afetados pelas variáveis: adesão ao BNZ (Coeficiente de Correlação = 0,088; p-valor bicaudal = 0,701), nível de conhecimento sobre doença de Chagas (Coeficiente de Correlação = 0,088; p-valor bicaudal = 0,701), conhecimento sobre BNZ (Coeficiente de Correlação = 0,149; p-valor bicaudal = 0,510), sexo (Coeficiente de Correlação = 0,025; p-valor bicaudal = 0,912), faixa etária (Coeficiente de Correlação = 0,183; p-valor bicaudal = 0,418), anos de estudo (Coeficiente de Correlação = 0,039; p-valor bicaudal = 0,865), antecedente de hipersensibilidade (Coeficiente de Correlação = 0,251; p-valor bicaudal = 0,259) e presença de mais de uma co-morbidade (Coeficiente de Correlação = 0,015; p-valor bicaudal = 0,946). Tais dados foram demonstrados nas tabelas abaixo (TABELAS 29 a 35).

Tabela 29 - Problemas relacionados a medicamentos x Adesão ao medicamento benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Número de Problemas Relacionados ao Medicamento	Não aderente		Aderente		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Pequeno / Moderado	3	30,0	2	22,2	5	26,3
Alto	7	70,0	7	77,8	14	73,7
Total	10	100,0	9	100,0	19	100,0

Tabela 30 - Problemas relacionados a medicamentos x Conhecimento sobre a doença de Chagas e benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Variáveis	Categorias	Pequeno / Moderado		Alto		Total	
		Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Conhecimento sobre a doença de Chagas	Insuficiente / Ausente	3	60,0	7	50,0	10	52,6
	Bom / Regular	2	40,0	7	50,0	9	47,4
	Total	5	100,0	14	100,0	19	100,0
Conhecimento sobre o benzonidazol	Insuficiente / Ausente	3	60,0	6	42,9	9	47,4
	Bom / Regular	2	40,0	8	57,1	10	52,6
	Total	5	100,0	14	100,0	19	100,0

Tabela 31 - Problemas relacionados a medicamentos x Sexo de pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Sexo	Pequeno / Moderado		Alto		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Masculino	3	60,0	8	57,1	11	57,9
Feminino	2	40,0	6	42,9	8	42,1
Total	5	100,0	14	100,0	19	100,0

Tabela 32 - Problemas relacionados a medicamentos x Faixa etária de pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Faixa Etária	Pequeno / Moderado		Alto		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
20 a 49 anos	3	60,0	11	78,6	14	73,7
50 anos ou mais	2	40,0	3	21,4	5	26,3
Total	5	100,0	14	100,0	19	100,0

Tabela 33 - Problemas relacionados a medicamentos x Anos de estudo de pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Anos de Estudo	Pequeno / Moderado		Alto		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
0 a 3 anos de estudo	2	40,0	5	35,7	7	36,8
4 ou mais anos de estudo	3	60,0	9	64,3	12	63,2
Total	5	100,0	14	100,0	19	100,0

Tabela 34 - Problemas relacionados a medicamentos x Antecedente de hipersensibilidade em pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Antecedente de Hipersensibilidade	Pequeno / Moderado		Alto		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Não apresentou	5	100,0	11	78,6	16	84,2
Apresentou	0	0,0	3	21,4	3	15,8
Total	5	100,0	14	100,0	19	100,0

Tabela 35 - Problemas relacionados a medicamentos x Frequência de co-morbidades em pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Frequência de Co-morbidades	Pequeno / Moderado		Alto		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
0 ou 1 co-morbidade	4	80,0	11	78,6	15	78,9
2 ou mais co-morbidades	1	20,0	3	21,4	4	21,1
Total	5	100,0	14	100,0	19	100,0

Dando continuidade à análise inferencial dos PRM por meio do teste não-paramétrico de Wilcoxon, foi realizada uma comparação entre os referidos problemas antes (PRM A) e depois (PRM D – 30 e 60 dias) na tentativa de encontrar diferenças significativas entre os mesmos antes e após o tratamento com BNZ. Foi testado ao nível de 5% de significância o seguinte cruzamento: PRM antes do tratamento (PRM A) *versus* PRM depois (PRM D – 30 e 60 dias).

A hipótese estatística de nulidade é que não houve alteração entre os problemas mencionados acima em relação aos momentos antes e após o tratamento com BNZ.

A Tabela 36 mostra que o teste foi significativo em nível de 5% (p-valor < 0,05), evidenciando que os PRM após 30 e 60 dias de tratamento com BNZ aumentaram. Esse resultado pode ser ilustrado na Figura 7.

Tabela 36 - Teste de Wilcoxon(b): PRM A x PRM D em pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Estatísticas Teste	PRM Depois (30 e 60 dias) - Total de PRM (Problemas Relacionados a Medicamentos) antes
Z	-3,725(a)
p-valor bicaudal	0,000

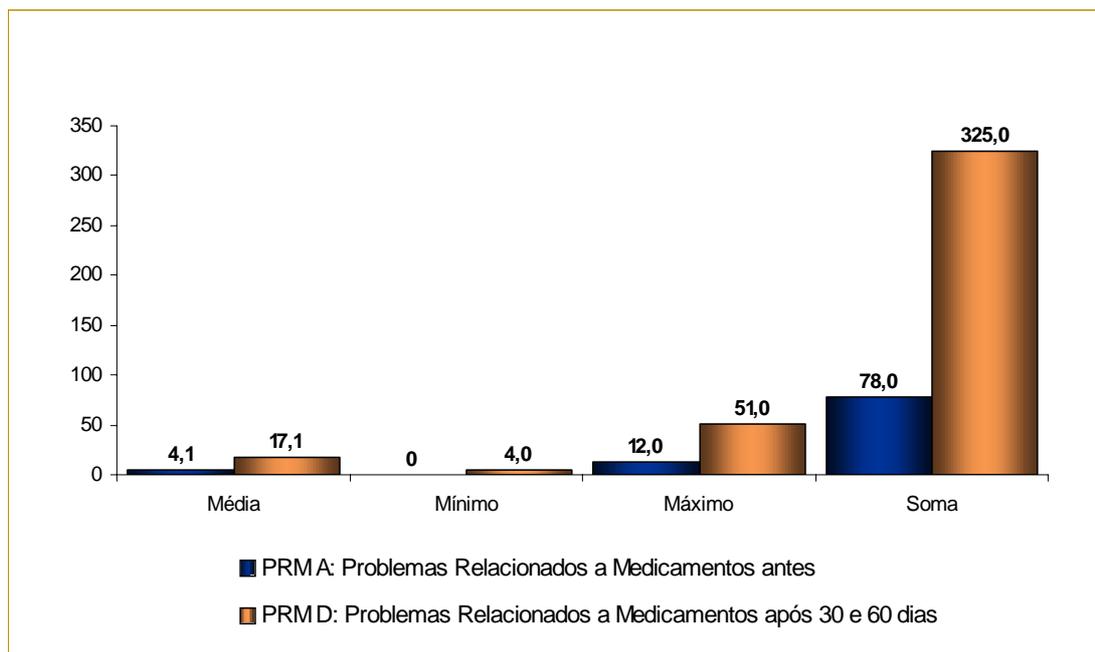


Figura 7 - Medidas Estatísticas Descritivas da PRM A e PRM D em pacientes tratados com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007

5.5 Características das reações adversas durante o tratamento com benzonidazol

Durante o tratamento com BNZ, 17 pacientes (10 homens e 7 mulheres) afirmaram ter apresentado alguma reação indesejável, que variaram desde prurido a parestesia. O sistema dermatológico foi o mais afetado (32,6%), sendo prurido (14,44%) a reação mais relatada pelos pacientes. As RAM classificadas pelo CEFACE estão descritas na TABELA 37.

Tabela 37 – Reações adversas classificadas pelo CEFACE pelos pacientes chagásicos em uso de BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Sistemas e órgãos	Sintoma	f	(%)
<i>Estado geral</i>	Febre	4	4,44
	Dor lombar	1	1,11
	Dor nas pernas	1	1,11
	Astenia (fraqueza muscular)	8	8,88
<i>Gastrointestinal</i>	Dor abdominal	1	1,11
	Vômito	3	3,33
	Ânsia de vômito	1	1,11
<i>Dermatológico</i>	Manchas vermelhas na pele	3	3,33
	Rash cutâneo	6	6,66
	Erupções bolhosas	1	1,11
	Prurido	13	14,44
	Sensação de queimadura na pele	2	2,22
	Dermatite esfoliativa	4	4,44
	<i>Cardiovascular</i>	Edema nos MMII	1
	Edema do restante do corpo (generalizado)	1	1,11
<i>Nervoso Autônomo</i>	Fastio	7	7,85
<i>Nervoso Central e Periférico</i>	Tontura	5	5,55
	Cefaléia	9	10
	Parestesia (formigamento nas mãos e nos pés)	7	7,85
<i>Psiquiátrico</i>	Insônia	2	2,22
<i>Aparelho coclear e vestibular</i>	Enjôo	6	6,66
<i>Órgãos e sentidos</i>	Perda do paladar	1	1,11
<i>Respiratório</i>	Edema da laringe	2	2,22
	Dispnéia (dificuldade para respirar)	1	1,11
Total		90	100

* World Health Organization - Adverse Reaction Terminology

De acordo com a classificação de imputabilidade e severidade, a maioria das suspeitas de reações indesejáveis foi considerada como prováveis (81,12%) e leves (60%), respectivamente (TABELA 38). O perfil de RAM não envolveu reações definidas, condicionais ou não relacionadas, quando classificadas de acordo com a

imputabilidade. Além disso, não foram observadas reações graves ou letais, quando classificadas de acordo com a severidade.

Tabela 38 – Distribuição da classificação de imputabilidade e severidade das reações indesejáveis relatadas pelos pacientes durante o uso de BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007

	Freqüência	%
<i>Imputabilidade</i>		
Definida	0	0
Possível	17	18,88
Provável	73	81,12
Condicional	0	0
Não relacionada	0	0
Total	90	100
<i>Severidade</i>		
Leve	54	60
Moderado	36	40
Grave	0	0
Letal	0	0
Total	90	100

Em relação aos pacientes que suspenderam o tratamento (n=7), 6 deles apresentaram todas as reações classificadas como moderadas e 4 eram mulheres. A média de idade em relação a esses pacientes foi de 46,84 anos (20-61 anos), com média de RAM de 5,85 (4-9 reações). Das 41 reações apresentadas por esses pacientes, prurido (14,3%) foi citado com maior freqüência (TABELA 39).

Tabela 39 – Reações adversas relatadas pelos pacientes que suspenderam o uso de BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Suspeita de reação adversa	Frequência	%
Prurido	6	14,63
Cefaléia	4	9,76
Rash cutâneo	4	9,76
Hiperemia	3	7,32
Vômito	3	7,32
Fastio	2	4,87
Insônia	2	4,87
Edema de laringe	2	4,87
Edema generalizado	1	2,44
Tontura	1	2,44
Perda de paladar	1	2,44
Edema dos MMII	1	2,44
Dispneia	1	2,44
Sensibilidade à luz solar	1	2,44
Parestesia	1	2,44
Febre	1	2,44
Astenia	1	2,44
Enjôo	1	2,44
Erupções bolhosas	1	2,44
Ânsia de vômito	1	2,44
Dor lombar	1	2,44
Dor nas pernas	1	2,44
Dermatite exfoliativa	1	2,44
Total	41	100

5.5.1 Análise da associação de fatores predisponentes às RAM

Com a finalidade de avaliar se a presença de RAM seria afetada pelas variáveis, sexo, faixa etária, anos de estudo, nível de conhecimento sobre a doença e BNZ, antecedente de hipersensibilidade, uso concomitante de outro medicamento, buscou-se a comprovação dessa hipótese por meio do cálculo de correlações não-paramétricas, apropriadas para pequenas amostras².

Dentre as variáveis que, supostamente, estariam relacionadas à severidade das RAM, apenas em relação à variável conhecimento do medicamento BNZ foi possível encontrar, ao nível de 5%, uma correlação estatisticamente significativa (Coeficiente de Correlação = 0,523; p-valor bicaudal = 0,028). O resultado mostra que pacientes com RAM leves têm um conhecimento maior em relação àqueles com reações moderadas. A Figura 8 ilustra as diferenças da severidade das RAM em função do conhecimento do BNZ.

² Coeficiente de Contingência C e Correlações por Postos (Kendall e Spearman).

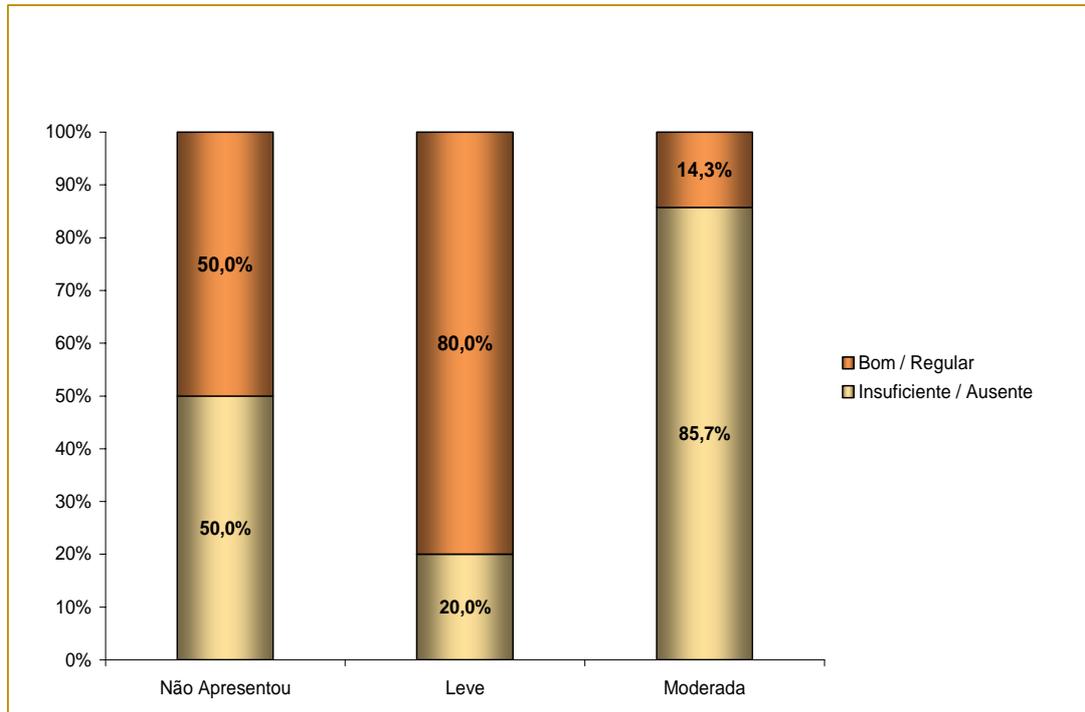


Figura 8 - RAM X Nível de Conhecimento sobre BNZ dos pacientes tratados com benzonidazol – HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre RAM e as seguintes variáveis: sexo (Coeficiente de Correlação = 0,253; p-valor bicaudal = 0,522), idade (Coeficiente de Correlação = 0,474; p-valor bicaudal = 0,063), escolaridade (Coeficiente de Correlação = 0,347; p-valor bicaudal = 0,271), nível de conhecimento da doença de Chagas (Coeficiente de Correlação = 0,451; p-valor bicaudal = 0,089), antecedentes de hipersensibilidade (Coeficiente de Correlação = 0,031; p-valor bicaudal = 0,891). Os testes foram realizados ao nível de 5% e que os mesmos não foram significantes a esse nível (p-valor > 0,05). Os resultados encontram-se nas tabelas abaixo (TABELAS 40 a 44).

Tabela 40 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Sexo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Gravidade e intensidade das reações adversas ao medicamento	Masculino		Feminino		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Não Apresentou	1	9,1	1	12,5	2	10,5
Leve	7	63,6	3	37,5	10	52,6
Moderada	3	27,3	4	50,0	7	36,8
Total	11	100,0	8	100,0	19	100,0

Tabela 41 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Faixa etária dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Severidade das reações adversas ao medicamento	20 a 49 anos		50 anos ou mais		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Não Apresentou	2	14,3	0	0,0	2	10,5
Leve	9	64,3	1	20,0	10	52,6
Moderada	3	21,4	4	80,0	7	36,8
Total	14	100,0	5	100,0	19	100,0

Tabela 42 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Anos de estudo dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Severidade das reações adversas ao medicamento	0 a 3 anos de estudo		4 ou mais anos de estudo		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Não Apresentou	1	14,3	1	8,3	2	10,5
Leve	2	28,6	8	66,7	10	52,6
Moderada	4	57,1	3	25,0	7	36,8
Total	7	100,0	12	100,0	19	100,0

Tabela 43 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Nível de conhecimento sobre Benzonidazol e doença de Chagas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Variáveis	Categorias	Não Apresentou		Leve		Moderada		Total	
		Número de Pacientes	%						
Conhecimento sobre a doença de Chagas	Insuficiente / Ausente	2	100,0	3	30,0	5	71,4	10	52,6
	Bom / Regular	0	0,0	7	70,0	2	28,6	9	47,4
	Total	2	100,0	10	100,0	7	100,0	19	100,0
Conhecimento sobre o benzonidazol	Insuficiente / Ausente	1	50,0	2	20,0	6	85,7	9	47,4
	Bom / Regular	1	50,0	8	80,0	1	14,3	10	52,6
	Total	2	100,0	10	100,0	7	100,0	19	100,0

Tabela 44 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Antecedente de hipersensibilidade dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Presença de Reações Indesejáveis	Não apresentou		Apresentou		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Não	10	83,3	6	85,7	16	84,2
Sim	2	16,7	1	14,3	3	15,8
Total	12	100,0	7	100,0	19	100,0

Cerca de 58% dos pacientes afirmavam usar um ou mais medicamentos juntamente com o BNZ, enquanto que 42% usavam apenas o BNZ (TABELA 45). Na Tabela 46 encontram-se os valores das Correlações de Spearman e Kendall para a associação entre o uso de mais de um medicamento e a severidade de RAM, os quais demonstraram não haver significância estatística.

Tabela 45 - Severidade das reações adversas ao medicamento x Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol	Não Apresentou		Leve		Moderada		Total	
	Número de Pacientes	%						
Nenhum medicamento	0	0	6	60	2	29	8	42
Um medicamento	1	50	1	10	0	0	2	11
Dois medicamentos	1	50	1	10	2	29	4	21
Três medicamentos	0	0	2	20	2	29	4	21
Quatro medicamentos	0	0	0	0	1	14	1	5
Total	2	100	10	100	7	100	19	100

Tabela 46 - Coeficientes de Correlação Spearman e Kendall: Severidade das reações adversas ao medicamento x Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol.

Método	Variáveis	Estatísticas	Nº de RAM (Gravidade e intensidade das reações adversas ao medicamento)	Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol
Kendall	Classificação Imputabilidade / Severidade	Coef. de Correlação	1,000	0,206
		p-valor bicaudal	-	0,321
		Número de Pacientes	19	19
	Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol	Coef. de Correlação	0,206	1,000
		p-valor bicaudal	0,321	-
		N	19	19
Spearman	Classificação Imputabilidade / Severidade	Coef. de Correlação	1,000	0,254
		p-valor bicaudal	-	0,293
		Número de Pacientes	19	19
	Quantidade de medicamentos usados com benzonidazol	Coef. de Correlação	0,254	1,000
		p-valor bicaudal	0,293	-
		Número de Pacientes	19	19

5.6 Qualidade de Vida Relacionada à Saúde dos pacientes chagásicos em uso de BNZ mensurada pelo SF-36

Para avaliar a qualidade de vida antes e após o tratamento com BNZ, foram utilizadas estatísticas descritivas e a prova de McNemar para significância de mudanças (SIEGEL, 1975), particularmente aplicável a experimentos do tipo “antes e depois”, ou seja, quando cada indivíduo é controle dele mesmo.

O teste foi realizado em nível de 5% de significância, onde a hipótese de nulidade é que não existem mudanças na qualidade de vida antes e após o tratamento. Os resultados do teste mostram que não existem mudanças significativas entre a qualidade de vida antes e após o tratamento com BNZ (TABELA 47).

Tabela 47 - Teste de McNemar para mudança na qualidade de vida antes e após o tratamento com benzonidazol.

Estatísticas Teste	Qualidade de Vida Antes & Qualidade de Vida Depois
N	19
p-valor bicaudal	0,508(a)

a. Foi usada a Distribuição Binomial

b. Teste de McNemar

De modo geral a qualidade de vida é semelhante antes e após o tratamento, já que seus escores médios são da ordem de 110,5 e 115,2, respectivamente (FIGURA 9).

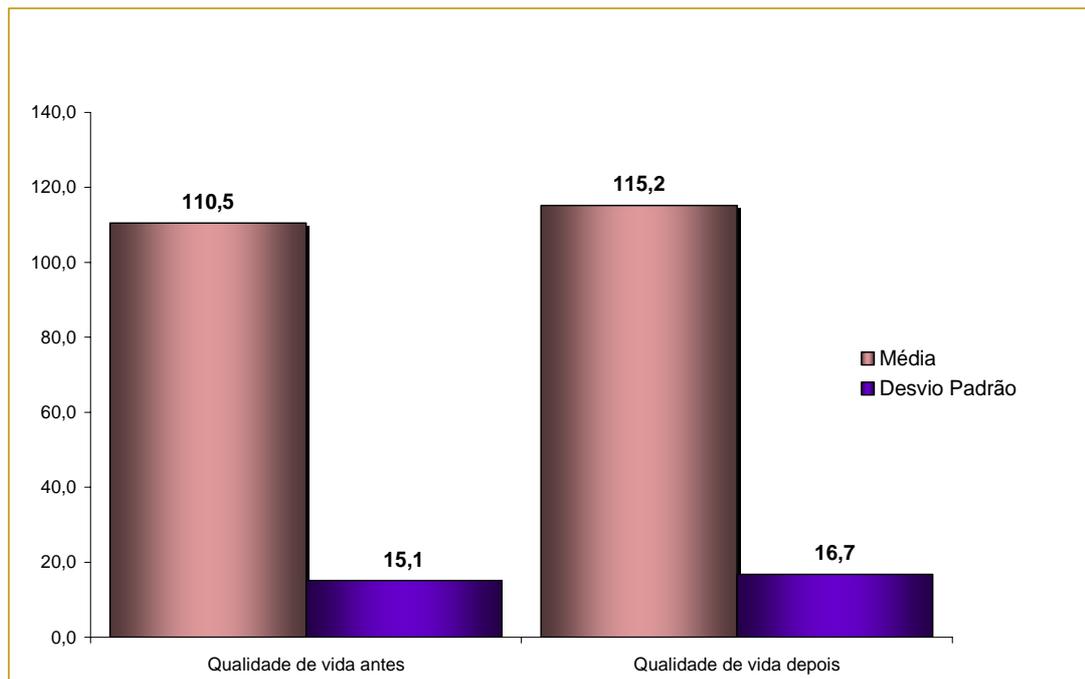


Figura 9 - Medidas Estatísticas Descritivas da QVRS dos pacientes em tratamento com BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007

A fim de analisar se houve diferença antes e depois do tratamento com BNZ dos diferentes domínios do questionário SF-36 antes e depois do tratamento com BNZ, apresentou-se a Tabela 48 com o detalhamento das estatísticas descritivas e os testes de McNemar para a significância de mudanças antes e depois do referido tratamento. Na Tabela 49 encontram-se outras medidas descritivas.

Tabela 48 – Resumo estatístico dos domínios de qualidade de vida medidos pelo SF-36 antes e depois do tratamento com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Indicadores de Qualidade	ANTES			DEPOIS			p-valor (5%) ¹
	Média	Desvio Padrão	Total de Pontos	Média	Desvio Padrão	Total de Pontos	
Qualidade de Vida	110,5	15,1	2.100	115	17	2.188	0,508
CF	25,5	3,4	484	26	4	492	1,000
Aspectos Físicos	6,6	1,3	125	7	1	136	1,000
Dor	8,0	1,6	152	8	2	156	1,000
EGS	17,3	3,9	329	19	3	355	0,344
Vitalidade	17,3	3,2	329	18	4	351	0,219
Aspectos Sociais	8,5	1,8	161	9	2	164	1,000
AE	4,7	1,3	90	5	1	99	0,688
Saúde Mental	22,6	4,0	430	23	5	435	0,453

¹ Prova de McNemar para Significância de Mudanças

CF – Capacidade Funcional; AE – Aspectos Emocionais; EGS – Estado Geral de Saúde

Tabela 49 - Medidas descritivas da dos domínios de qualidade de vida medidos pelo SF-36 antes e depois do tratamento com benzonidazol - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Indicadores de Qualidade	Desvio				Percentil					Total de Pontos
	Média	Padrão	Mínimo	Máximo	10%	30%	50%	70%	90%	
QV antes	110,5	15,1	84	132	84	104	112	122	129	2.100
QV depois	115,2	16,7	81	138	90	107	120	125	134	2.188
CF Antes	25,5	3,4	19	30	20	25	26	27	30	484
CF Depois	25,9	4,3	18	30	19	23	27	30	30	492
AF Antes	6,6	1,3	4	8	5	6	7	8	8	125
AF Depois	7,2	1,2	5	8	5	7	8	8	8	136
Dor Antes	8,0	1,6	6	11	6	7	8	8	11	152
Dor Depois	8,2	2,3	3	11	5	7	9	9	11	156
EGS Antes	17,3	3,9	10	23	11	15	17	19	23	329
EGS Depois	18,7	3,3	11	25	14	17	19	20	23	355
Vitalid. Antes	17,3	3,2	12	23	12	15	18	20	21	329
Vitalid. Depois	18,5	4,2	9	24	10	17	20	21	24	351
AS Antes	8,5	1,8	5	10	5	7	9	10	10	161
AS Depois	8,6	1,8	5	10	5	8	10	10	10	164
AE Antes	4,7	1,3	3	6	3	4	5	6	6	90
AE Depois	5,2	1,2	3	6	3	5	6	6	6	99
SdMt Antes	22,6	4,0	15	28	17	20	23	26	28	430
SdMt Depois	22,9	5,0	12	29	15	21	24	26	29	435

QV – Qualidade de vida; CP – Capacidade Funcional; AF – Aspectos Físicos; EGS – Estado Geral de Saúde; Vitalid. – Vitalidade; AS – Aspectos Sociais; AE – Aspectos Emocionais; SdMt – Saúde Mental.

5.6.1. Análise da interferência das RAM na Qualidade de Vida

Com a finalidade de avaliar se RAM moderada e grave afetavam índices de qualidade de vida após o tratamento com BNZ, utilizou-se uma medida de associação não-paramétrica (Coeficientes de Correlação Spearman e Kendall). A comprovação dessa hipótese passa necessariamente pela relação entre a qualidade de vida depois do tratamento e as reações adversas ao medicamento, ou seja, pela associação direta entre essas variáveis e, em que medida, caso exista, se dá essa associação (SIEGEL, 1975).

Constatou-se que, em nível de 5% de significância, a correlação não foi significativa ($p\text{-valor} > 0,05$). Em outras palavras, não é possível afirmar estatisticamente que reações adversas ao medicamento menos ou mais severas estejam relacionadas a menores (ou maiores) escores de qualidade de vida. A Tabela 50 apresenta os resultados do referido coeficiente, juntamente com o respectivo teste.

Tabela 50 - Coeficientes de Correlação Spearman e Kendall: Classificação de Severidade x Qualidade de Vida (depois)

Método	Variáveis	Estatísticas	Classificação de Severidade
Kendall	Capacidade Funcional Antes	Coef. de Correlação	-0,056
		p-valor bicaudal	0,780
		N	19
	Capacidade Funcional Depois	Coef. de Correlação	0,055
		p-valor bicaudal	0,781
		N	19
	Aspectos Físicos Antes	Coef. de Correlação	0,194
		p-valor bicaudal	0,348
		N	19
	Aspectos Físicos Depois	Coef. de Correlação	0,019
		p-valor bicaudal	0,929
		N	19
	Dor Antes	Coef. de Correlação	-0,055
		p-valor bicaudal	0,780
		N	19
	Dor Depois	Coef. de Correlação	-0,102
		p-valor bicaudal	0,606
		N	19
	EGS Antes	Coef. de Correlação	-0,146
		p-valor bicaudal	0,452
		N	19
	EGS Depois	Coef. de Correlação	-0,240
		p-valor bicaudal	0,220
		N	19
	Vitalidade Antes	Coef. de Correlação	-0,086
		p-valor bicaudal	0,663
		Número de Pacientes	19
	Vitalidade Depois	Coef. de Correlação	-0,211
		p-valor bicaudal	0,284
		N	19
Aspectos Sociais Antes	Coef. de Correlação	-0,179	
	p-valor bicaudal	0,387	
	N	19	
Aspectos Sociais Depois	Coef. de Correlação	-0,009	
	p-valor bicaudal	0,967	
	N	19	
Aspectos Emocionais Antes	Coef. de Correlação	0,200	
	p-valor bicaudal	0,340	
	N	19	
Aspectos Emocionais Depois	Coef. de Correlação	0,147	
	p-valor bicaudal	0,493	
	N	19	
Saúde Mental Antes	Coef. de Correlação	0,373	
	p-valor bicaudal	0,057	
	N	19	
Saúde Mental Depois	Coef. de Correlação	0,054	
	p-valor bicaudal	0,782	

	N	19
Capacidade Funcional Antes	Coef. de Correlação	-0,073
	p-valor bicaudal	0,767
	N	19
Capacidade Funcional Depois	Coef. de Correlação	0,073
	p-valor bicaudal	0,766
	N	19
Aspectos Físicos Antes	Coef. de Correlação	0,232
	p-valor bicaudal	0,340
	N	19
Aspectos Físicos Depois	Coef. de Correlação	0,021
	p-valor bicaudal	0,931
	N	19
Dor Antes	Coef. de Correlação	-0,041
	p-valor bicaudal	0,867
	N	19
Dor Depois	Coef. de Correlação	-0,121
	p-valor bicaudal	0,622
	N	19
EGS Antes	Coef. de Correlação	-0,181
	p-valor bicaudal	0,459
	N	19
EGS Depois	Coef. de Correlação	-0,268
	p-valor bicaudal	0,267
	N	19
Vitalidade Antes	Coef. de Correlação	-0,089
	p-valor bicaudal	0,718
	Número de Pacientes	19
Vitalidade Depois	Coef. de Correlação	-0,229
	p-valor bicaudal	0,346
	N	19
Aspectos Sociais Antes	Coef. de Correlação	-0,197
	p-valor bicaudal	0,418
	N	19
Aspectos Sociais Depois	Coef. de Correlação	-0,002
	p-valor bicaudal	0,995
	N	19
Aspectos Emocionais Antes	Coef. de Correlação	0,217
	p-valor bicaudal	0,373
	N	19
Aspectos Emocionais Depois	Coef. de Correlação	0,151
	p-valor bicaudal	0,536
	N	19
Saúde Mental Antes	Coef. de Correlação	0,427
	p-valor bicaudal	0,068
	N	19
Saúde Mental Depois	Coef. de Correlação	0,061
	p-valor bicaudal	0,806
	N	19

Coefficientes de Correlação Spearman e Kendall: Classificação de Severidade x Qualidade de Vida (depois).

5.6.2. Qualidade de Vida e Suspensão de tratamento do BNZ

Novamente a comprovação da hipótese de que “Os *pacientes que suspenderam o tratamento têm níveis de qualidade de vida menores que aqueles que não suspenderam*” passa pela mensuração da associação entre a qualidade de vida depois do tratamento e, nesse caso, a suspensão do tratamento com BNZ. A estatística utilizada foi o Coeficiente de Contingência C (SIEGEL, 1975), que avalia a associação de duas variáveis categóricas mensuradas a nível nominal. Não foi possível afirmar que, estatisticamente, a suspensão do tratamento leva a níveis de QV inferiores, ou seja, que diminua a QV (TABELA 51).

Tabela 51 - Coeficiente de Contingência C Qualidade de Vida x Suspensão do Tratamento de BNZ - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Estatísticas	Valores
Coef. De Correlação	0,139
p-valor bicaudal	0,539
Número de Pacientes	19

5.6.3. Análise da interferência dos PRM na Qualidade de Vida

Para mensurar as conseqüências dos PRM na qualidade de vida do pacientes, inicialmente foi calculada a razão entre a qualidade de vida e o PRM³. Considerando-se que, maiores escores da QV significa melhoria da QV, a idéia é que quanto maior for essa razão, menor será a influência dos PRM na QV do paciente.

Com isso, pôde-se, então utilizar o teste não-paramétrico de Wilcoxon (SIEGEL, 1975), cujo objetivo foi comparar a qualidade de vida antes e depois do tratamento em função dos PRM. Para tanto, foi testado, em nível de 5% de significância, o seguinte cruzamento Razão 1 (antes) *versus* Razão 2 (após 30 e 60 dias).

A hipótese estatística de nulidade para o teste é que a qualidade de vida não sofreu alteração em decorrência de problemas relacionados a medicamentos.

Os testes realizados mostraram ser significante (p-valor < 0,05) e que essa hipótese deve ser rejeitada em nível de 5% de significância (TABELA 52 e 53). Em

³ A razão é calculada pela divisão da qualidade de vida pelo PRM. As razões foram assim obtidas: Razão 1 (qualid. vida antes/PRM antes); Razão 2 (qualid. vida depois/PRM depois – 30 e 60 dias).

outras palavras, pode-se afirmar que a qualidade de vida após o tratamento com BNZ piorou em relação ao período anterior ao medicamento, isto quando se levou em conta os PRM. A explicação para isto deve-se à diminuição da Razão 2 em relação à Razão 1 (FIGURA 10).

Tabela 52 - Teste de Wilcoxon^b: Razão 1 x Razão 2

Estatísticas Teste	Razão entre a Qualidade de Vida Depois e o PRM Depois (30 e 60) dias - Razão entre a Qualidade de Vida Antes e o PRM Antes
Z	-3,724
p-valor bicaudal	0,000

a. Baseado nos Escores Negativos.

b. Teste dos Sinais dos Escores de Wilcoxon

Tabela 53 - Estatísticas dos escores: Razão 1 x Razão 2.

Cruzamentos	Escore	N	Média dos Escores	Soma dos Escores
Razão entre a Qualidade de Vida Depois e o PRM Depois (30 e 60) dias - Razão entre a Qualidade de Vida Antes e o PRM Antes	Escores Positivos	18(d)	9,50	171,00
	Escores Negativos	0(b)	0,00	0,00
	Empates	0(c)		
Total		18		

a. Razão entre a Qualidade de Vida Depois e o PRM Depois (30 e 60) dias < Razão entre a Qualidade de Vida Antes e o PRM Antes

b. Razão entre a Qualidade de Vida Depois e o PRM Depois (30 e 60) dias > Razão entre a Qualidade de Vida Antes e o PRM Antes

c. Razão entre a Qualidade de Vida Depois e o PRM Depois (30 e 60) dias = Razão entre a Qualidade de Vida Antes e o PRM Antes

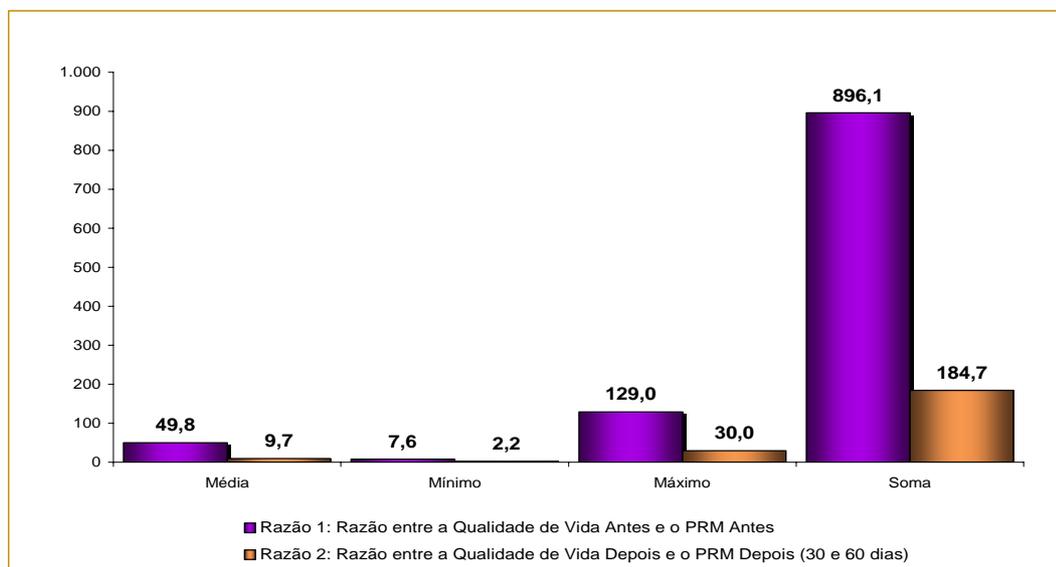


Figura 10 - Medidas Estatísticas Descritivas da Razão 1 e Razão 2 - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Em relação aos domínios do SF-36, constatou-se que a Capacidade Funcional, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Emocionais e Saúde Mental estavam correlacionados com os PRM, de acordo com o teste de Kendall. Enquanto

	N	0	19	19	19	19	19	19	19	19
	Coef. de Correlação	-	,688(*)	0,332	0,215	1,000	,822(*)	0,244	0,377	,547(*)
	p-valor bicaudal	-	0,001	0,165	0,378	-	0,000	0,314	0,111	0,015
EGS d	N	0	19	19	19	19	19	19	19	19
	Coef. de Correlação	-	,715(*)	0,259	0,211	,822(*)	1,000	0,378	0,423	,682(*)
	p-valor bicaudal	-	0,001	0,284	0,386	0,000	-	0,111	0,071	0,001
Vit d	N	0	19	19	19	19	19	19	19	19
	Coef. de Correlação	-	0,127	-0,175	0,423	0,244	0,378	1,000	0,199	,462(*)
	p-valor bicaudal	-	0,604	0,474	0,071	0,314	0,111	-	0,414	0,047
AS d	N	0	19	19	19	19	19	19	19	19
	Coef. de Correlação	-	0,373	0,243	0,440	0,377	0,423	0,199	1,000	,529(*)
	p-valor bicaudal	-	0,116	0,316	0,060	0,111	0,071	0,414	-	0,020
AE d	N	0	19	19	19	19	19	19	19	19
	Coef. de Correlação	-	,553(*)	0,088	0,372	,547(*)	,682(*)	,462(*)	,529(*)	1,000
	p-valor bicaudal	-	0,014	0,720	0,117	0,015	0,001	0,047	0,020	-
SdMt d	N	0	19	19	19	19	19	19	19	19

PRM d – Problemas Relacionados a Medicamentos depois; CP d – Capacidade Funcional depois; AF d – Aspectos Físicos depois; EGS d – Estado Geral de Saúde depois; Vit d – Vitalidade depois; AS d – Aspectos Sociais depois; AE d – Aspectos Emocionais depois; SdMt d – Saúde Mental depois
(*)Significância de 5%.

Coefficientes de Correlação Spearman e Kendall: Problemas relacionados a medicamentos (depois) x Qualidade de vida (depois) - HUWC/ Fortaleza (CE) – novembro/2006 a abril/2007.

Por fim, foram calculados os Coeficientes de Correlação por Postos de Spearman e Kendall, para avaliar se existia alguma associação entre PRM 5 e qualidade de vida após o início do tratamento. Os referidos coeficientes foram muito baixos e os respectivos testes, em nível de 5%, evidenciaram que os mesmos não eram significantes, ou seja, não existe nenhuma relação entre os PRM 5 e a qualidade de vida (TABELA 55).

Tabela 55 - Coeficientes de Correlação Spearman e Kendall: Qualidade de vida depois do tratamento x PRM 5

Método	Variáveis	Estatísticas	RAM	Qualidade de Vida Depois
Kendall	Qualidade de vida depois	Coef. de Correlação	1,000	-0,116
		p-valor bicaudal	-	0,501
		Número de Pacientes	19	19
	PRM 5	Coef. de Correlação	-0,116	1,000
		p-valor bicaudal	0,501	-
		N	19	19
Spearman	Qualidade de vida depois	Coef. de Correlação	1,000	-0,216
		p-valor bicaudal	-	0,375
		Número de Pacientes	19	19
	PRM 5	Coef. de Correlação	-0,216	1,000
		p-valor bicaudal	0,375	-
		Número de Pacientes	19	19

6 DISCUSSÃO

6.1 Características sociodemográficas, clínicas e farmacológicas dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol

6.1.1 Características sociodemográficas

A amostra estudada foi caracterizada por ter maioria de homens, com escolaridade até o ensino fundamental, idade média de 40 anos, ocupação variada (desde comerciante/autônomo a estudante), procedente de zona rural, com renda de até 2 salários mínimos e de etnia caucasiana.

Levi *et al.* (1996), ao estudar as ações do BNZ em 49 pacientes, constataram que os usuários apresentavam idade média de 37 anos. Em contrapartida, Fabro de Suasnábar *et al.* (2000), ao analisar 198 pacientes em uso de BNZ, demonstraram que os participantes da pesquisa tinham idade inferior a 42 anos.

Pontes (2007) demonstrou que, dos 32 pacientes usuários de BNZ, a idade média foi de 37 anos; 66% eram homens, e 66% provinham de zona rural. Entretanto, vê-se uma diferença em relação à ocupação dos pacientes, segundo a qual 25% trabalhavam na agricultura.

Essas características também foram descritas por vários estudos, como o feito por Oliveira-Marques e cols. (2005), os quais ao fazer um inquérito sorológico em 163 voluntários em Londrina, afirmaram que o perfil achado foi de homens (65%), com idade média de 42 anos, caucasianos (84%), baixo nível de escolaridade, baixa renda familiar, agricultores (26%), provindos de zona rural (85%).

Guariento, Camilo e Camargo (1999), ao estudar a situação trabalhista de chagásicos em um grande centro urbano, afirmaram que de 250 indivíduos, 84% situavam-se na faixa entre 31-60 anos, 76% eram homens, 69% tinham ensino fundamental incompleto, 22% eram analfabetos e 54,8% recebiam em torno de US\$ 224,00 na época.

Outro tópico abordado foi o nível de informação sobre a doença de Chagas e BNZ. Procurou-se verificar se havia relação entre estes níveis de conhecimento e as seguintes variáveis: sexo, faixa etária, anos de estudo e renda salarial, não se obtendo significância de acordo com os testes estatísticos.

Os resultados relacionados com nível de conhecimento sobre a doença foram considerados insuficiente/ausente para 10 pacientes, sendo que o restante obteve a classificação de bom/regular. O inverso ocorreu para o nível de conhecimento sobre BNZ. Não foram encontradas correlações entre elas.

Ainda que não tenham sido observadas, dadas às condições socioeconômicas dos pacientes, pode-se levantar a hipótese de que aqueles pacientes que apresentam idade avançada, poucos anos de estudo e com renda baixa tenham conhecimento insuficiente sobre sua doença e medicamento em uso.

Outras condições, não analisadas no estudo, podem levar a essa condição, tais como: acesso à atenção primária, acesso à informação pelos profissionais de saúde (serviços de educação em saúde) entre outras.

O conhecimento do usuário sobre sua doença e dos medicamentos que utiliza são necessários por vários aspectos. Um deles é torná-lo ativo e participante na relação profissional de saúde-usuário de medicamento. Pacientes mais esclarecidos podem favorecer o autocuidado, a adesão ao tratamento, além de monitorarem RAM (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 1998). Para tanto, a caracterização da amostra de acordo com o nível de informação se faz necessário a fim de verificar se tal fato afeta o objeto a ser estudado.

6.1.2 Características clínicas

Os dados referentes à forma clínica da amostra estudada demonstraram que a maioria encontrava-se na forma indeterminada da doença.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Guariento, Camilo e Camargo (1999): 57,1% tinham a forma indeterminada da doença e 42,9% encontravam-se na forma cardíaca.

Esses dados diferem de outros autores, os quais relataram a maior prevalência de doença de Chagas na forma cardíaca. Cançado (2002), por exemplo, relatou, em seu estudo envolvendo 113 pacientes que usaram BNZ, a prevalência de 57 indivíduos na forma cardíaca, 41 na forma indeterminada, 7 na cardíaca e digestiva, 6 na digestiva e 2 na fase aguda da doença. Além disso, Oliveira-Marques *et al.* (2005) afirmaram que, dos pacientes em estudo (n=163), 38% encontravam-se na forma cardíaca e 21% foram classificados como forma cardíaca sugestiva. Levi *et*

al. (1996) afirmaram que dos 41 pacientes, 19 estavam na forma indeterminada, 28 na forma cardíaca e 4 na forma digestiva.

No entanto, há de se considerar que, a maioria do infectados encontra-se na fase crônica na forma indeterminada da doença, geralmente assintomática e que pode durar vários anos sem apresentar sintomatologia (CALABRESE, 1999; CANÇADO, 2000).

A maioria dos pacientes chagásicos do presente estudo afirmou ter descoberto ser infectado pelo *T. cruzi* quando da primeira doação de sangue e a média do tempo de descoberta de que tinham doença de Chagas foi de 47 meses, fato corroborado por Pontes (2007).

Em relação à presença de co-morbidade, afirmaram tê-las, 10 pacientes, sendo em média 1 por paciente, predominando a gastrite (33%), HAS (20%) e artrite (20%). Quando perguntados sobre as queixas iniciais, apenas 2 queixaram-se de sintomas gastrointestinais. Boa parte destas queixas estava relacionada ao sistema nervoso, músculo-esquelético e cardíaco. Tal fato pôde ser demonstrado por Pontes (2007), a qual afirmou que a maioria dos 32 pacientes chagásicos em uso de BNZ apresentava como principal co-morbidade a HAS (34%), seguido de dislipidemia (18%).

Alguns prontuários dos pacientes não apresentavam dados de exames, como ECG, HI e esofagograma.

Em relação às alterações encontradas no ECG, há algumas semelhanças com o estudo de Araújo *et al.* (2000), que demonstraram a presença de BRD em 9 pacientes, BDASRE em 1, BIRD em 3, além de bradicardia sinusal e outras alterações detectadas pelo ECG.

Viotti *et al.* (1994) afirmaram que o ECG é uma importante contribuição para avaliar a doença de Chagas, no entanto, encontraram em seu estudo que as alterações do ECG estavam relacionadas a pacientes com mais de 50 anos. Justificam que estes achados devem-se a outras causas que não a doença de Chagas, como a HAS, doença arterial coronária não manifestada, *diabetes mellitus*, entre outras.

Em relação ao xenodiagnóstico apresentado nos prontuários médicos, todos tiveram resultado negativo. O mesmo fato pôde ser observado no estudo de Pontes (2007), já que dos 32 xenodiagnósticos encontrados nos prontuários dos pacientes apresentaram-se negativos.

Cançado (1999) afirma que, apesar da baixa sensibilidade, os testes xenodiagnóstico e hemocultura, ainda são utilizados como critério de cura. Porém, de acordo com Gomes *et al.* (1999), essas técnicas têm baixa sensibilidade e um resultado negativo não significa necessariamente que o indivíduo esteja livre da infecção.

No decorrer do tratamento, constatou-se uma tendência à diminuição nos números de linfócitos de antes em relação ao final do tratamento. Embora esses achados não tenham sido caracterizados como graves, é notório que a diminuição de células brancas detectáveis no sangue pode representar reações tóxicas devido ao uso do BNZ. A depressão da medula óssea (neutropenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica) é considerada um efeito adverso significativo em decorrência do uso de BNZ, no entanto não ocorre com frequência (CANÇADO, 2002).

Excetuando-se os valores encontrados para linfócitos, não foram encontradas diferenças estatísticas significantes para outros exames (hematológico, bioquímico e sorológico). Andrade *et al.* (1996), ao realizar ensaio clínico randomizado em 130 crianças recentemente infectadas pelo *T. cruzi* tratadas com BNZ, verificaram que não houve diferenças nos exames laboratoriais entre grupo controle e de estudo. Fato observado também por Sosa-Estani *et al.* (1998), que ao realizar ensaio clínico em 106 crianças infectadas pelo *T. cruzi* (55 do grupo tratado e 51 do grupo placebo), também não encontraram tais diferenças nos exames hematológicos e bioquímicos entre os dois grupos.

Ainda que os dados não tenham significância para a sorologia, nota-se uma tendência à diminuição dos valores após o tratamento, o que não foi visto por Pontes (2007), a qual observou um aumento dos níveis sorológicos durante o estudo.

Embora tenha se notado essa tendência, é importante ressaltar a necessidade de acompanhamento sorológico dos pacientes tratados por mais de 5 anos, como recomendado pelo Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (BRASIL, 2005).

Cançado (2002), ao acompanhar 21 pacientes na forma aguda e 113 na forma crônica por um período de 6 a 18 anos, para os agudos, e 13 a 21 anos para os pacientes crônicos, afirma que foi necessário um seguimento de 10 anos para que houvesse soroconversão em pacientes na forma crônica e que não há uma explicação para o achado.

6.1.3 Características farmacológicas

Analisando os dados acerca da suspeita de hipersensibilidade a medicamentos, 3 (15,7%) dos participantes afirmaram ter sentido reação indesejada atribuída a algum medicamento no passado. Pontes (2007), ao estudar 32 pacientes, viu que 3 (9%) tiveram hipersensibilidade a algum fármaco.

Dos 19 pacientes em estudo, 11 afirmaram usar outros medicamentos durante o tratamento com BNZ, apresentando uma média de 1,3 medicamentos/paciente, sendo que a maioria (n=5, 19,2%) apresentava indicação para HAS. Semelhantemente, Pontes (2007) observou que 6 de 13 pacientes usavam anti-hipertensivos. Miziara e cols. (2006), ao estudar a modulação autonômica cardíaca em pacientes hipertensos com doença de Chagas, relataram que dos 30 pacientes hipertensos e chagásicos, 7 usavam inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), 2 diuréticos e 7 associavam IECA com diuréticos.

Verificou-se que a maioria dos pacientes aderiu ao tratamento com BNZ. Entre os não aderentes, a ocorrência de RAM foi a principal causa de não adesão, sendo o esquecimento outro fator.

A não adesão está relacionada a baixo poder aquisitivo, idosos, uso de polifarmácia, presença e intensidade de RAM, conhecimento sobre tratamento farmacológico e doença pela qual o paciente é acometido (LEITE; VASCONCELLOS, 2003; ALFONSO *et al.*, 2003; TÉLLEZ, 2004). Considerando-se tal afirmativa, procurou-se analisar a interferência desses fatores com a não adesão ao BNZ. Contudo, apenas a presença de RAM e faixa etária acima de 50 anos estavam associados à não adesão. Este achado reforça a hipótese de que as RAM são causa da não adesão, como mostrado pelos autores acima referidos. Além disso, os pacientes em idade avançada podem não aderir ao medicamento devido ao esquecimento, comum em pessoas idosas. Em relação aos outros, talvez não tenham sido demonstrados em decorrência do número de participantes da pesquisa, bem como dos instrumentos utilizados.

6.2 Características dos problemas relacionados a medicamentos durante o tratamento com benzonidazol

Somando-se o total de PRM apresentado nas três etapas de avaliação, observou-se que o perfil de PRM estava relacionado à necessidade, com 41,9% (n=62), efetividade, 33,1% (n=49), e segurança, 25% (n=37).

Nota-se que, antes da utilização do BNZ, houve predominância do PRM 4 (*inefetividade não quantitativa do medicamento*) seguido pelo PRM 1 (*paciente apresenta um problema de saúde por não utilizar um medicamento que necessita*) havendo alteração deste quadro no decorrer do estudo.

Grande parte destes PRM esteve relacionada à não adesão, tanto ao BNZ como a outros medicamentos (por exemplo: hidroclorotiazida). Esse valor também demonstra que muitos pacientes possuíam algum problema de saúde não tratado, como HAS descontrolada. Além disso, reforça-se o fato de que, como a grande maioria apresenta baixas condições de vida e são procedentes de zona rural, os pacientes podem não ter acesso aos serviços básicos de saúde em relação àqueles que residem em zonas metropolitanas (STORINO *et al.*, 1998).

Para a OMS (2003), a não adesão é umas das principais razões para que os objetivos do tratamento não sejam alcançados. Além disso, causa complicações psicológicas e médicas, reduz a QV e desperdício dos gastos assistenciais à saúde.

Os casos referentes ao PRM 4, devem-se principalmente ao fato de grande parte dos usuários de BNZ terem usado o medicamento em doses prescritas abaixo do recomendado pelo Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005), que é de 5mg/kg (BRASIL, 2005).

Partindo-se do pressuposto do conceito de adesão da OMS (2003) em que um tratamento atinge suas metas clínicas desejadas (cura, controle de uma enfermidade, entre outras) quando 80% desse é cumprido, a maioria foi considerado por não ser aderente e, conseqüentemente, o tratamento não apresenta efetividade. Contudo, a mensuração da efetividade do BNZ é dificultada, dada à necessidade de seguimento do paciente por longo tempo a fim de verificar soroconversão, como relatado por Cançado (2002) e pelo Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005).

Vale ressaltar, ainda, que a apresentação farmacêutica do BNZ encontrada no Brasil é comprimido com 100mg. Fica, portanto, o médico impossibilitado em

prescrever a dose correta do medicamento, visto que no local de dispensação não há estrutura nem equipamentos adequados para fracionamento.

Os PRM 5 apresentaram-se mais notáveis durante o tratamento, principalmente nos primeiros 30 dias. Além do BNZ, outros medicamentos usados durante o tratamento provocaram este tipo de PRM. Dentre eles, encontram-se o omeprazol, hidroclorotiazida, estrogênios conjugados, captopril, etc. As RAM relacionadas a esses medicamentos foram tontura, dor abdominal, enjôo, prurido, respectivamente.

De acordo com o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005), cerca de 30% dos usuários de BNZ apresentam RAM. Esse fato é demonstrado pela capacidade do BNZ provocar toxicidade dada à sua estreita janela terapêutica. As reações de hipersensibilidade ocorrem nos primeiros 9 dias, polineuropatia periférica e depressão da medula óssea podem surgir a partir do 20º dia de tratamento. Destas RAM, apenas as últimas são preveníveis.

Na literatura, encontra-se uma variabilidade em relação aos perfis de PRM a depender do objeto de estudo.

Relativo ao perfil de PRM, Amariles & Giraldo (2003) demonstraram semelhanças com o nosso estudo. Ao estudarem 498 pacientes ambulatoriais na Colômbia, detectaram um total de 92 PRM. Destes, 42 (45,7%) eram de necessidade (37 PRM-1 e 5 PRM-2), 22 (23,9%) de efetividade (9 PRM-3 e 13 PRM-4) e 28 (30,4%) de segurança (21 PRM-5 e 7 PRM-6).

Armando *et al.* (2001), ao estudar 129 pacientes em Córdoba, detectaram 81 PRM (12% necessidade, 35% efetividade, 53% segurança), observaram que insegurança ao medicamento foi o PRM mais identificado pelos farmacêuticos do estudo.

Castro *et al.* (2006) identificaram algum PRM em 50 pacientes hipertensos (78,1% de 71 pacientes) tanto no grupo controle como no grupo de intervenção. Destes PRM, 41 (62,1%) estavam associados a medicamentos anti-hipertensivos. As RAM ocorreram em 7 pacientes. Um total de 37 PRM foi identificado no grupo intervenção, sendo a inefetividade a mais relatada (n=7). Enquanto que, no grupo controle, foi observada a ocorrência de 29 PRM, sendo a insegurança o mais prevalente (n=17).

Neste estudo, foi encontrada correlação de PRM com *número de medicamentos*. Não sendo encontradas correlações de PRM com as variáveis

adesão ao BNZ, nível de conhecimento sobre doença e BNZ, sexo, faixa etária, anos de estudo, antecedente de hipersensibilidade, presença de co-morbidades e severidade de RAM. Essas últimas, não significantes, podem ser devido ao tamanho da amostra e uso de questionários não específicos para a população em estudo.

Castro *et al.* (2004), ao estudar 22 pacientes hospitalizados em um serviço de cirurgia de um hospital de Córdoba, detectaram que o PRM mais prevalente (29 de 108 PRM) estava relacionado do tipo 5, que, conseqüentemente era devido às RAM. Os autores, ainda, afirmam que em virtude de já existirem serviços de farmacovigilância no hospital em estudo, provavelmente tenha levado os pesquisadores, que já atuavam neste hospital, a identificar mais RAM e, conseqüentemente, PRM 5. Além dos PRM estarem implicadas na ocorrência de RAM, os autores acima afirmaram que o surgimento de 4,9 PRM por paciente é relacionado à polimedicação. Este fato é corroborado por Caamano e cols. (2005), os quais afirmaram que a polimedicação traz como conseqüência o uso desnecessário de medicamento e RAM.

A correlação entre PRM e número de medicamento descritos anteriormente é corroborada por Hajjar, Cafiero e Hanlon (2007), os quais afirmam que o uso de mais de um medicamento pode trazer conseqüências para o usuário de medicamento, tais como RAM, interações medicamento-medicamento, duplicidade terapêutica, não adesão ao tratamento, além de aumentar o risco de morbimortalidade. Estes fazem parte de classes de PRM, como detalhado anteriormente.

Finalizando a análise de PRM, observou-se que o número de PRM aumentou em relação ao primeiro momento, em que os pacientes não haviam sido tratados. Este fato era esperado devido à capacidade do BNZ provocar RAM, como relatado anteriormente, bem como devido à ocorrência destas RAM, os pacientes tiveram que usar medicamentos sintomatológicos (anti-histamínicos e corticosteróides). Ainda, alguns pacientes apresentavam condições que necessitavam ser tratadas e outros usaram medicamentos não necessários, geralmente por automedicação, como o sulfametoxazol+trimetoprima para tratar sintomas da gripe.

6.3 Características das reações adversas durante o tratamento com benzonidazol

A maioria dos pacientes (89,4%) apresentou alguma suspeita de RAM durante o tratamento com BNZ, ressaltando-se que 57,8% dos pacientes fizeram uso concomitante de outros fármacos.

No que tange a classificação das RAM, o presente estudo apresentou resultados semelhantes aos de Pontes (2007), o qual identificou as RAM como provável (60,7%) quanto à imputabilidade, e leve (73%) quanto à severidade, ao monitorá-las durante o tratamento com BNZ.

Em relação à severidade, não foram encontradas RAM graves ou fatais, uma vez que não houve necessidade de hospitalização e que os sintomas apresentados cessaram após a suspensão do BNZ e o uso de medicamentos sintomatológicos (anti-histamínicos e corticosteróides de uso sistêmico).

Tal resultado também pode ter sido influenciado pelas informações fornecidas pelo farmacêutico ao paciente no ato da dispensação do medicamento, orientado também a entrar em contato com o médico que o prescreveu caso apresentasse RAM, levando à prevenção de ocorrência de reações mais graves, por suspensão do tratamento pelo prescritor. Alguns pacientes suspenderam o tratamento por conta própria, alegando não suportar as RAM, mesmo com o uso de medicamentos sintomáticos.

Ressalta-se que alguns casos de RAM apresentavam complicações clínicas (edema de glote, parestesia, entre outras) ainda que não fossem classificadas como graves de acordo com o padrão utilizado, demonstrando a necessidade de revisão no atual método de classificação de RAM.

A maioria das RAM relatadas estava relacionada ao sistema dermatológico, levando a suspensão do tratamento em 37% dos pacientes. Andrade e cols. (1996) relataram que, dos 58 pacientes em uso de BNZ, apenas 5% apresentaram reações indesejáveis, sendo rash cutâneo maculopapular e prurido as mais comuns. Um destes pacientes suspendeu o tratamento devido às RAM apresentadas por ele.

Sosa-Estani *et al.* (1998) relataram que 20% de 106 crianças tratadas com BNZ apresentaram reações adversas (cólicas intestinais, rash cutâneo maculopapular, náusea, dor de cabeça, anorexia, vômitos, diarreia, vertigem, parestesia e calafrios), sendo cólica intestinal e rash cutâneo as mais prevalentes

que surgiram nos 20 primeiros dias de tratamento, não sendo relatados eventos graves. Contudo, houve suspensão por parte de 6, desaparecendo os sintomas após suspensão de uso do BNZ.

Fabro de Suasnábar *et al.* (2000) verificaram a ocorrência de intolerância ao BNZ em 5 pacientes de 36 tratados com BNZ. Dentre os eventos relatados por estes pacientes, foram mais freqüentes eritema maculopapular e náusea.

Mesmo que as RAM ocorram em cerca de 30% dos pacientes que usam BNZ, a suspensão só é indicada quando a reação é muito intensa impedindo suas atividades de rotina, as quais podem ser tratadas com anti-histamínicos e corticosteróides (GONTIJO; GALVÃO; ELOI-SANTOS, 1999).

Em relação aos sintomas apresentados em pacientes que suspenderam o tratamento, a maioria deles estava relacionada ao sistema dermatológico (39%).

Achados semelhantes foram vistos por Viotti *et al.* (1994), que relataram a suspensão de BNZ em 16 (12%) pacientes em uso de 5 mg/kg/dia por 30 dias. Destes casos, 77% apresentaram dermatite alérgica moderada, que desapareceram após uso de anti-histamínicos.

Também Levi *et al.* (1996) relataram a suspensão do tratamento devido à presença de rash vesicular, polineurite periférica e manifestações psiquiátricas por 17 de 41 tratados com BNZ.

Viotti *et al.* (2006) observaram que 37 de 283 pacientes em uso de BNZ descontinuaram o tratamento por apresentaram dermatite alérgica severa (n=33) e distúrbios gastrintestinais (n=4).

Fabbro e cols. (2007) relataram a suspensão do tratamento de BNZ em 4 de 33 pacientes devido à presença de reações adversas, como eritema maculopapular, prurido e edema.

No presente estudo não foram demonstradas correlações de RAM com os fatores sexo, faixa etária, anos de estudo, nível de conhecimento sobre a doença, antecedente de hipersensibilidade e uso concomitante de outro medicamento. Entretanto, mostrou-se que o nível de conhecimento sobre BNZ estava relacionado à severidade das reações adversas ao medicamento.

Em relação com nível de conhecimento sobre BNZ, os pacientes que possuíam conhecimento bom/regular apresentavam menos reações moderadas, enquanto que naqueles com conhecimento ausente/insuficiente as RAM estavam relacionadas à severidade moderada.

É provável que os dados achados devem-se ao conhecimento sobre o modo de usar o medicamento (finalidade de uso, posologia diária, tempo de tratamento e a ocorrência de RAM). O conhecimento sobre o uso pode diminuir a frequência de RAM, por exemplo: o uso de BNZ deve ser precedido de alimentação a fim de não provocar reações indesejáveis no trato gastrointestinal.

Tais variáveis possivelmente podem não ter interferido na ocorrência de RAM devido ao número de indivíduos. Além disso, é importante lembrar que algumas características da amostra estudada favoreceram ao não surgimento de RAM, como a idade média de 40 anos e o fato de consumir poucos medicamentos.

Para justificar o emprego dessa correlação e pela ausência de estudos relacionados aos pacientes chagásicos, citam-se dois estudos realizados em pacientes idosos que analisam alguns fatores de risco associados à ocorrência de RAM.

Caamano *et al.* (2005), em estudo transversal, analisaram a prevalência de RAM nas admissões hospitalares de 19.070 idosos na Itália. Esses autores investigaram associação de RAM com características sociodemográficas, hábitos de saúde e estado de saúde dos pacientes estudados. Relataram que, em análise multivariada, fatores associados a RAM foram condição nutricional pobre (ODR, 1.39; IC 95%, 1.17-1.64), número de medicamentos consumidos em um mês antes da admissão hospitalar (ODR, 1.74; IC 95%, 1.47-2.08) e presença de doença renal (ODR, 1.76; IC 95%, 1.41-2.55). Interessantemente, notaram que um baixo nível cognitivo estava associado com uma razão baixa de RAM (ODR, 0.74; IC 95%, 0.60-0.93). As características sociodemográficas e hábitos de vida não influenciaram a ocorrência de RAM.

Passarelli, Jacob-filho e Figueras (2005), ao estudar as RAM em 186 idosos em um hospital-escola, considerou como fator de risco para RAM o número de medicamentos (RC, 1,20; IC 95%: 1,03-1,17), uso de medicamentos inapropriados (RC, 2,32; IC 95%: 1,17-4,58) e número de diagnósticos (RC, 1,41; IC 95%: 1,06-1,86). No entanto, não encontrou significância para faixa etária, sexo, etilismo, história de reação prévia, escolaridade e outros fatores.

6.4 Qualidade de Vida dos pacientes chagásicos em uso de BNZ

Diante da problemática da doença de Chagas, nota-se que vários fatores podem contribuir ou interferir na QV dos infectados. O fato de o paciente apresentar baixas condições de vida, da estigmatização da doença, acometimento psicológico do paciente (depressão, apreensão), além de atitudes e comportamentos de discriminação por parte da sociedade, interferem de maneira significativa na QV do chagásico (UCHÔA *et al.*, 2002).

Esse quadro pode se reverter diante da possibilidade de uso de medicamento para tratar a doença de Chagas e, conseqüentemente, cura. No entanto, o BNZ, único utilizado no Brasil, possui efetividade parcial e elevada toxicidade o que pode não modificar ou até agravar o estado de QV do tratado (CANÇADO, 2002). A QVRS pode ser útil na monitorização do tratamento do ponto de vista da efetividade versus efeitos indesejáveis. No entanto, não foram encontradas publicações que relacionassem o uso de BNZ em pacientes chagásicos e sua interferência na QVRS.

Escolheu-se o instrumento SF-36 para avaliar a QVRS na população estudada por ser aplicável em uma grande variedade de doenças, além da possibilidade de ser utilizado em pacientes ambulatoriais e de ser validado para a língua portuguesa (CICONELLI, 1997; VIVIAN, 2002). Entretanto, seria útil e necessário aplicar outro instrumento específico a fim de mensurar dados relacionados a esse tipo de amostra, como proposto por Guyatt e Jaeschke (2002) para estudos de eventos relacionados ao uso de medicamentos. Não foi encontrado, no entanto, na literatura instrumento que se adequasse ao objeto de estudo.

Analisando-se a QVRS, após seis meses de tratamento com BNZ, vê-se que não houve mudanças nas médias encontradas para cada domínio do SF-36, notando-se uma tendência ao aumento dos escores, porém este fator não é relevante devido ao desvio-padrão encontrado.

Se, no entanto, forem consideradas as pontuações acima de 80% como qualidade de vida boa, vê-se que 26% dos pacientes apresentaram Capacidade Funcional ruim antes do tratamento, enquanto que 32% tiveram esse resultado após o tratamento, caracterizando assim uma piora; 47% dos pacientes tiveram um Estado Geral de Saúde ruim antes do tratamento, no entanto, esse percentual passou a ser de 68% após o tratamento caracterizando; e, 63% dos pacientes

tiveram Vitalidade ruim antes do tratamento, passando para 84% o percentual de pacientes com mesmo resultado após o tratamento.

De acordo com essas medidas descritivas, supõe-se que os pacientes chagásicos usuários de BNZ apresentaram escores de qualidade de vida inferiores nos domínios Capacidade Funcional, Estado Geral de Saúde, que fazem parte do campo que avalia a Capacidade Física, e Vitalidade, que avalia o estado mental.

Embora sejam feitas essas considerações, não é possível afirmar que os níveis de QVRS tenham piorado ou aumentado após o tratamento com BNZ, visto que não apresentaram diferenças significantes nos testes estatísticos. É necessário citar que, o tempo de seis meses e o número de pacientes foram insuficientes para que se tivesse algum nível de significância. Volume *et al.* (2001) e Vivian (2002) confirmam o relato anterior, visto que, a amostra pequena e o tempo de seis meses inviabilizaram obter resultados plausíveis em seus estudos.

Com a finalidade de observar se os fatores RAM, suspensão de BNZ, ocorrência de PRM e PRM 5 diminuía escores de QVRS após o tratamento com BNZ, procedeu-se com análises estatísticas as quais demonstraram que, apenas os PRM reduziram esses níveis. Essa última constatação confirma a definição dada pela proposta de Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica (IVAMA *et al.*, 2002) aos PRM, que são caracterizados como: *“problema de saúde, relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário”*.

Nossos achados são corroborados por Ernst, Iyer e Doucette (2003) que, ao usar os domínios físicos e mentais do SF-36 para avaliar se os PRM apresentados por pacientes com desordens músculo-esqueléticas atendidos ambulatorialmente afetavam a QVRS, constataram que os PRM relacionados ao “medicamento inadequado” e “necessita de medicamento adicional” estavam associados à redução dos escores de Aspectos Físicos, enquanto que apenas o PRM “necessita de medicamento adicional” estava associado com a redução dos escores de Saúde Mental.

Tais autores explicam que usaram apenas dois domínios do SF-36 para verificar a relação de PRM e QVRS, devido à possibilidade de acharem significância estatística aberrantes ao fazer testes múltiplos requeridos para examinar cada domínio do SF-36 como uma variável dependente. Além disso, explicam que, ao

sumarizar a QVRS nestes dois domínios, pode refletir numa visão compreensiva da QVRS dos pacientes (ERNST; IYER; DOUCETTE, 2003).

Ernst, Iyer e Doucette (2003) afirmaram que o número de medicamentos pode indicar um baixo estado geral de saúde, além de estarem associados a uma saúde física baixa. Em relação a esta última afirmativa, explicam que a polifarmácia está implicada com as RAM e, conseqüentemente, à saúde física baixa. Analisaram, ainda, que o nível educacional estava positivamente associado a mudanças no escores da Saúde Mental. Ou seja, pacientes com níveis elevados de instrução poderiam ter acesso aos serviços de saúde ou tinham ocupações que estão associadas com melhor saúde mental. No nosso estudo, foi vista uma forte associação do nível de conhecimento sobre BNZ com a severidade de RAM, no qual foi possível associar as reações moderadas com baixo grau de instrução.

Outros estudos abordaram a prática da AtenFar e seu impacto sobre a QVRS como medida de indicador humanístico, visto que faz parte da filosofia dessa prática, como descrita inicialmente por Hepler e Strand (1990). A maior parte, dos que foram encontrados na literatura, buscou relacionar a presença do farmacêutico no manejo de medicamentos sobre indicadores clínicos e humanísticos, contudo não questionavam o efeito dos PRM sobre a QVRS (BROOK *et al.*, 2003; SADIK; YOUSIF; MCELNAY, 2005; LYRA JR, 2005; CASTRO *et al.*, 2006).

Diante da dificuldade de analisar o efeito desta prática profissional sobre a QVRS, alguns autores utilizaram o SF-36 devido à sua aplicabilidade sobre diferentes situações. No entanto, deparam-se com a limitação deste instrumento, como foi relatado anteriormente (MALONE *et al.*, 2001; VOLUME *et al.*, 2001; VIVIAN, 2002).

6.5 Considerações sobre o estudo

O presente estudo apresentou limitações em relação ao tema abordado. Primeiramente é necessário salientar o tamanho limitado da amostra. Dada à especificidade do objeto de estudo, obtiveram-se dificuldades em recrutar pacientes que se encontravam nos critérios de inclusão deste estudo. Outro inconveniente foi fazer o seguimento desses pacientes à distância com alguns encontros presenciais. Seria necessário, acompanhá-los em um intervalo de tempo menor.

Vale ressaltar que, além da maioria provir do interior do Estado em que foi necessário o deslocamento dos pacientes para a capital, grande parte dos indivíduos tinha condições socioeconômicas desfavoráveis e baixo grau de instrução. Em virtude da baixa escolaridade, acredita-se que o entendimento da maioria dos pacientes pode ter dificultado o preenchimento de algumas fichas de forma mais precisa e clara. Outro ponto é relacionado à memória, visto que alguns pacientes podem não ter lembrado de forma exata de alguns detalhes ocorridos no passado ou durante o tratamento.

Outro aspecto a ser observado é a escassez de publicações sobre o tema em estudo. Encontrou-se dificuldade em definir e adaptar instrumentos capazes de mensurar resultados mais precisos e apropriados à população estudada. Tal limitação foi contornada ao serem utilizados instrumentos adaptados de outros eventos, como o questionário para avaliar adesão e nível de informação sobre medicamento aplicado a pacientes que tinham doença renal crônica (MOREIRA, 2005). Também foram formulados questionários apropriados, como o questionário que avaliou o nível de conhecimento sobre doença de Chagas.

Talvez uma das maiores dificuldades encontradas foi utilizar um instrumento adequado à avaliação da QVRS. Guyatt e Jaeschke (2002) afirmam que, para avaliar a QVRS em estudos de utilização de medicamentos, devem-se aplicar dois tipos de instrumento, um geral e outro específico, a fim de ter maior especificidade em detectar alterações do evento estudado sobre a QVRS dos indivíduos estudados. Como não foi encontrado nenhum questionário específico para avaliar a QVRS em pacientes chagásicos, decidiu-se utilizar um instrumento geral (SF-36).

Mesmo diante das limitações encontradas, ressalta-se o conteúdo apresentado em virtude do estudo ter caráter inovador. Dada à escassez de publicações sobre QVRS em pacientes chagásicos usuários de BNZ, os dados mostram-se relevantes, visto que poderá auxiliar outros pesquisadores no desenvolvimento de instrumentos e de outros trabalhos da linha de pesquisa estudada.

7 CONCLUSÕES

Diante dos resultados desse estudo, é possível afirmar que:

- Em relação às características sociodemográficas, a maioria dos usuários de BNZ era do sexo masculino (58%), com baixa escolaridade (62% com ensino fundamental ou formação inferior), tem uma relação estável (73%), com rendimentos iguais ou menores a três salários mínimos (69%), brancos (53%) e faixa etária de 40 anos.
- A maioria encontrava-se na forma indeterminada da doença de Chagas (74%), manifestaram co-morbidades (53%), enquanto que para 84% destes o xenodiagnóstico foi negativo. Houve redução significativa dos linfócitos e basófilos após o tratamento.
- Das características farmacológicas, cerca de 42% utilizaram dois ou três medicamentos em conjunto com o BNZ; a maioria destes medicamentos eram para tratar HAS (23%); 47% foram aderentes ao BNZ e 39% suspenderam o tratamento; mostrou-se que a não adesão está associada à presença de RAM.
- Os pacientes apresentaram 148 PRM no total, sendo que 41,9% estavam relacionados à necessidade, 33,1% à efetividade e 25% à segurança; a média de PRM foi da ordem de 4 (antes), 11 (30 dias depois) e 7 (60 dias após); os PRM estavam fortemente correlacionados com a severidade das RAM e com o número de medicamentos ($p < 0,05$); a quantidade de PRM aumentou após o tratamento com BNZ ($p < 0,05$).
- Durante o tratamento com BNZ, 89% afirmaram ter apresentado alguma RAM; o sistema dermatológico foi o mais afetado (32,6%), sendo prurido (14,44%) a reação mais relatada pelos pacientes; a maioria das RAM foi classificada como provável (81,12%) e leve (60%); o nível de conhecimento estava associado às RAM ($p < 0,05$), enquanto que não foi encontrada associação estatisticamente significativa para RAM e as variáveis: sexo, faixa etária, anos de estudo, nível de conhecimento sobre a doença e BNZ, antecedente de hipersensibilidade, uso concomitante de outro medicamento.
- Não houve alteração da QVRS após o tratamento com BNZ; mostrou-se que os PRM diminuem escores de QVRS, medidos pelo SF-36 ($p < 0,05$);

Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Emocionais e Saúde Mental estavam correlacionados com os PRM ($p < 0,05$), de acordo com o teste de Kendall, enquanto que, pelo teste de Spearman, os domínios Capacidade Funcional, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental estavam correlacionados com os PRM ($p < 0,05$).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstrados no presente estudo permitem levantar um diagnóstico situacional de necessidades dos pacientes chagásicos frente ao uso de BNZ. Poderão ser propostas intervenções que modifiquem tal situação, como a prática da AtenFar. Tal prática, integrada a uma equipe multiprofissional, poderá beneficiar o paciente chagásico possibilitando atenção integral à sua saúde. Também seria necessário integrar essa prática às atividades do Sistema Único de Saúde (SUS).

REFERÊNCIAS

ADKINSON JR, N. F.; ESSAYAN, D.; GRUCHALLA, R.; HAGGERTY, H.; KAWABATA, T.; SANDLER, J. D.; UPDYKE, L.; SHEAR, N. H.; WIERDA, D. Task force report: future research needs for prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. **J. All. Clin. Immunol.**, v. 109, n. 3, p. S461-S468, Mar. 2002.

ALFONSO, L.M.; AGRAMONTE, M.S.; VEA, H.D.B. Frecuencia de cumplimiento del tratamiento médico en pacientes hipertensos. **Rev. Cub. Med. Gen. Integ.**, v. 2, n.19, mar./abr. 2003.

ALMARSDOTTIR, A.B.; TRAUlsen, J.M. Rational use of medicines – an important issue in pharmaceutical policy. **Pharm. World Sci.**, v. 27, p. 76–80, 2005.

AMARILES, P.; GIRALDO, N. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes y problemas relacionados con la utilización de medicamentos en el contexto de Colombia. **Seguim Farmacoter.**, v. 1, n. 3, p. 99-104, 2003.

AMATO, M.S.; AMATO NETO, V.; UIP, D.E. Avaliação da Qualidade de Vida de Pacientes com Doença de Chagas submetidos a Transplante de Coração. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, n. 2, p. 159-160, mar./abr. 1997.

ANDERSON, K. L.; BURCKHARTED, C.S. Conceptualization and measurement of quality of life as an outcome variable for health care intervention and research. **J. Adv. Nurs.**, v. 29, n. 2, p. 298-306, 1999.

ANDRADE, A. L. S. S.; MARTELLI, C. M. T.; PINHEIRO, E. D.; SANTANA, C. L.; BORGES, F. P.; ZICKER, F.; Rastreamento sorológico para doenças infecciosas em banco de sangue como indicador de morbidade populacional. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 20-25, 1989.

DE ANDRADE, A. L.; ZICKER, F.; DE OLIVEIRA, R. M.; ALMEIDA SILVA, S.; LUQUETTI, A.; TRAVASSOS, L. R.; ALMEIDA, I. C.; DE ANDRADE, S. S.; DE ANDRADE, J. G.; MARTELLI, C. M. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. **Lancet**, v. 348, n. 9039, p. 1407-1413, Nov. 1996.

ANDRADE, P.P.; ANDRADE, C.R. Etiologia. *In*: MALTA, J. **Doença de Chagas**. São Paulo: Sarvier, 1996.

ARAÚJO, S. M.; ANDO, M. H.; CASSAROTTI, D. J.; MOTA, D. C. G. A.; BORGES, S. M. R.; GOMES, M. L. Programa ACHEI: Atenção ao Chagásico com Educação Integral no Município de Maringá e Região Noroeste do Paraná, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 33, n. 6, p. 565-572, nov./dez. 2000.

ARMANDO, P. D.; SEMERÍA, N.; TENLLADO, M. I.; SOLÁ, N. Programa Dáder en Argentina: Resultados del primer trimestre de actividades Dáder Program in Argentina: Results of the first trimester activities. **Pharm. Care Esp.**, v. 3, n. 3, p. 196-203, 2001.

BAJCAR, J. M.; KENNIE, N.; EINARSON, T. R. Collaborative medication management in a team-based primary care practice: An explanatory conceptual framework. **Soc. Adm. Pharm.**, v. 1, p. 408–429, 2005.

BAIARDINI JR, I.; GUERRA, L.; PASQUALI, M.; BONADONNA, P.; PASSALAUQA, G.; CANONICA, G. W. Quality of Life in Patients With Adverse Reactions to Drugs: Preliminary Results From a New Questionnaire. **J. Allergy Clin. Immunol.** V. 113, n. 2, p. S70, Feb. 2004

BOUSQUET, J.; BULLINGER, M.; FAYOL, C.; MARQUIS, P.; VALENTIN, B.; BURTIN, B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status questionnaire. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 94, pt. 1, p. 182-188, Aug. 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *In*: SEMINÁRIO INTERNACIONAL PARA IMPLEMENTAÇÃO DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO SUS: Semeando o cuidado ao paciente e o uso racional de medicamentos, 1., 2006, Brasília. **Anais...** Brasília, DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doença de Chagas Aguda**: nota técnica. Brasília, DF, 2007. Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_chagas_091007.pdf>. Acesso em: 2 out. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, Supl. 3, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. **Doença de Chagas aguda**: casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação: Sinan. Brasília, DF, 2004. Disponível em:<<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinan/chagas/bases/chagasbr.de>>. Acesso em: 14 fev. 2008.

BRODIE, D. C.; PARISH, P. A.; POSTON, J. W. Societal needs for drugs and drug-related services. **Am. J. Pharm. Educ.**, v. 44, p. 276–278, 1980.

BROOK, O.H.; VAN HOUT, H. P.; NIEUWENHUYSEA, H.; DE HAAN, M. Effects of coaching by community pharmacists on psychological symptoms of antidepressant users; a randomised controlled trial. **Eur. Neuropsychopharmacol.**, v. 13, n. 5, p. 347–354, Oct. 2003.

CAAMANO, F.; PEDONE, C.; ZUCCALÀ, G.; CARBONIN, P. Socio-demographic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. **Arch. Gerontol. Geriatr.**, v. 40, n. 1, p. 45-52, Jan./Feb. 2005.

CAELLES, N.; IBÁÑEZ, J.; MACHUCA, M.; MARTÍNEZ-ROMERO, F.; FAUS, M. J. Entrevista farmacéutico-paciente en el Programa Dáder de seguimiento farmacoterapéutico. **Pharm. Care España**. v. 4, p. 55-59, 2002.

CALABRESE, K. S. Immunosuppressive Drugs as a Tool to Explore Immunopathology in Experimental Chagas Disease. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 94, Suppl. 1, p. 273-276, 1999.

CAMARGO, M. E.; SILVA, G. R.; CASTILHO, E. A.; SILVEIRA, A. C. Inquérito sorológico de prevalência de infecção chagásica no Brasil - 1975/1980. **Rev. Ins. Med. Trop. S. Paulo**, v. 26, p. 192-204, 1984.

CANÇADO, J. R. Criteria of Chagas disease cure. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 94, suppl.1, p. 331-335, 1999.

_____. Tratamento etiológico da doença de Chagas pelo benznidazole. *In*: BRENER, Z.; ANDADRE, Z. A.; BARRAL-NETO, M. **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas**. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000. p. 389-405.

_____. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v. 1, n. 44, p. 29-37, 2002.

CAPELLÀ, D.; LAPORTE, J. R. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. *In*: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. **Principios de epidemiología del medicamento**. 2. ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993. cap. 8, p. 147–170.

CASTRO, J. A.; MECCA, M. M.; BARTEL, L. C. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). **Hum. Exp. Toxicol.**, v. 25, n. 8, p. 471-479, Aug. 2006.

CASTRO, M. M. S.; HERNÁNDEZ, M. A. C.; VALLS, L.T. I.; CAPARRÓS, B. F.; SÁINZ, J. G.; DADER, M. J. F. Seguimiento del tratamiento farmacológico en pacientes ingresados en un Servicio de Cirugía. **Farm. Hosp. (Madrid)**, v. 28, n. 3, p. 154-169, 2004.

DE CASTRO, M. S.; FUCHS, F. D.; SANTOS, M. C.; MAXIMILIANO, P.; GUS, M.; MOREIRA, L. B.; FERREIRA, M. B. Pharmaceutical Care Program for Patients With Uncontrolled Hypertension. Report of a Double-Blind Clinical Trial With Ambulatory Blood Pressure Monitoring. **Am. J. Hypertens.**, v. 19, n. 5, p. 528–533, May 2006.

CEARÁ. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Coordenadoria de Políticas em Saúde. Núcleo de Epidemiologia. Núcleo de Controle em Endemias. **Doença de Chagas Aguda**. Fortaleza, 2006.

CERULLI, J. The role of the community pharmacist in identifying, preventing and resolving drug-related problems. **Med. Pharm.**, New York, v. 2, n. 2. p.1-5, Feb. 2001.

CICONELLI, R.M. **Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação da qualidade de vida “Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36®)”**. 1997. 170 f. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1997.

CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B.; SANTOS, W.; MEINÃO, I.; QUARESMA, M. R. Tradução para a Língua Portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev. Bras Reumatol.**, v. 39, n. 3, p. 143-150, maio/jun. 1999.

CIPOLLE, R. J. Drugs don't have doses – people have doses! A clinical educator's philosophy. **Drug Intell. Clin. Pharm.**, v. 20, n. 11, p. 881-882, Nov. 1986.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **El ejercicio de la atención farmacéutica**. Madrid: Mc Graw Hill. 2000. 352 p.

_____. **Pharmaceutical care practice**. New York: McGraw- Hill, 1998.

CLIFFORD, R. M.; DAVIS, W. A.; BATTY, K. T.; DAVIS, T. M. E. Effect of a Pharmaceutical Care Program on Vascular Risk Factors in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 771-776, 2005.

CONSENSO de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. **Pharm. Care Esp.**, v. 1, p. 107-112, 1999.

COSTA, F. P. C. A.; DUGGAN, C.; VAN MIL, J. W. F. Assessing the pharmaceutical care needs of asthmatic patients. **Pharm. World Sci.**, v. 26, p. 313–318, 2004.

COURA, J. R.; ABREU, L. L.; WILLCOX, H. P. F.; PETANA, W. Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, n. 2, p. 139–144, mar./abr. 1997.

COURA, J. R.; De CASTRO, S. L. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n.1, p. 3-24, jan., 2002.

COURA J. R.; JUNQUEIRA, A. C. V.; BÓIA, M. N.; FERNANDES, O.; BONFANTE, C.; CAMPOS, J. E. *et al.* Chagas disease in the Brazilian Amazon. IV. A new cross-sectional study. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v. 44, n. 3, p. 159-165, 2002.

COURA, J. R.; NARANJO, M. A.; WILLCOX, H. P. F. - Chagas' disease in the Brazilian Amazon. II. A serological survey. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 37, p. 103-107, 1995.

DAVILA, D. F.; BELLABARBA, G.; HERNANDEZ, L.; CALMON, G.; TORRES, A.; DONIS, J. H.; BARBOZA, J. S.; LEMORVAN, C.; GONZALEZ, J. G. Plasma norepinephrine, myocardial damage and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease. **Int. J. Cardiol.**, v. 52, n. 2, p. 145–151, Nov., 1995.

DIAS, J. C. P. **Doença de chagas e terapêutica**. Brasília: Ministério da Saúde. SUCAM, 1990. 94 p.

_____. Doença de Chagas. Ambiente, participação e Estado. **Cad Saúde Pública**, v. 17, Supl, p. 165-169, 2001.

_____. A Doença de Chagas e seu Controle na América Latina. Uma Análise de Possibilidades. **Cad. Saúde Pública**, v. 9, n. 2, p. 193-197, abr./jun. 1993.

DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. Epidemiologia. *In*: DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. (Ed.). **Clínica e terapêutica da doença de chagas**: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ Editora, 1997. p. 33-66.

DÍAZ DE TORANZO, E. G.; CASTRO, J. A.; FRANKE DE CAZZULO, B. M.; CAZZULO, J. J. Interaction of benznidazole reactive metabolites with nuclear and kinetoplastic DNA, proteins and lipids from *Trypanosoma cruzi*. **Experientia**. v. 44, n. 10, p. 880-881, Oct. 1988.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management [see comment]. **Lancet**. v. 356, p. 1255 – 1259, 2000.

ERNST, F. R.; GRIZZLE, A. J. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. **J. Am. Pharm. Assoc.**, v. 41, p. 192-199, 2001.

ERWIN, W. G. The role of consultant pharmacist. **Consult. Pharm.**, Norfolk, v. 14, n.12, p.1342-1351, Dec. 1999.

ESCP. What is clinical pharmacy?Disponível:<<http://www.escpweb.org/site/cms/contentViewArticle.asp?article=1712>>. Acesso em: 22 Nov. 2004.

FABBRO, D. L.; STREIGER, M. L.; ARIAS, E. D.; BIZAI, M. L.; DEL BARCO, M.; AMICONE, N. A. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe City (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 40, n. 1, p. 1-10, jan./fev. 2007.

FABBRO DE SUASNÁBAR, D.; ARIAS, E.; STREIGER, M.; PIACENZA, M.; INGARAMO, M.; DEL BARCO, M.; AMICONE, N. Evolutive Behavior Towards Cardiomyopathy Of Treated (Nifurtimox Or Benznidazole) And Untreated Chronic Chagasic Patients. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 42, n. 2, p. 99-109, Mar./Apr., 2000.

FAUS, M. J. El Programa Dáder. **Pharm. Care-Espanha**, Granada, v. 2, p. 73-74, mar./abr. 2000.

FAYERS, P. M.; MACHIN, D. **Quality of life**: assessment, analysis and interpretation. Chichester: John Wiley, 2000.

FERREIRA, M. S. *et al.* Doença de Chagas. In: VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 1175-1213.

GAZIN, P.; MELO, G.; ABUQUERQUE, A.; OLIVEIRA, W.; SOULA, G.; AUDRY, P. Chagas disease in a rural area of Northeast Brazil. **Bull. Soc. Pathol. Exot.**, v. 97, n. 3, p. 189–192, 2004.

GOLDBAUM, M.; AJIMURA, F. Y.; LITVOC, J.; CARVALHO, S. A.; ELUF-NETO, J. American trypanosomiasis and electrocardiographic alterations among industrial workers in São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v. 46, n. 6, p. 299-302, 2004.

GOMES, M. L.; GALVAO, L. M.; MACEDO, A. M.; PENA, S. D.; CHIARI, E. Chagas' disease diagnosis: Comparative analysis of parasitologic, molecular and serologic methods. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 60, n. 2, p. 205–210, Feb. 1999.

GONTIJO, E. D.; GALVÃO, L. M. C.; ELOI-SANTOS, S. Chagas Disease: Criteria of Cure and Prognosis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 94, suppl. 1, p. 357-362, 1999.

GUARIENTO, M. E.; CAMILO, M. V. F.; CAMARGO, A. M. A. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 381-386, abr./jun. 1999.

GUS, I.; MOLON, M. E.; BUENO, A. P. Chagas disease: review of 8 simultaneous cases of acute Chagas myocarditis: 25years later. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 60, v. 2, p. 99–101, 1993.

GUYATT, G. H.; JAESCHKE, R. Using quality of life mesearuments in pharmacoepidemiology research. *In*: STROM, B. L. **Pharmacoepidemiology**. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2002. p. 603-611.

HAJJAR, E. R.; CAFIERO, A.C.; HANLON, J. T. Polypharmacy in Elderly Patients. **Am. J. Geriatr. Pharm.**, v. 5, n. 4, p. 345-351, Dec. 2007.

HEPLER, C. D.; GRAINGER-ROUSSEAU, T. J. Pharmaceutical care versus traditional drug treatment. Is there a diference? **Drugs**, v. 49, p. 1-10, 1995.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Oportunidades y responsabilidades en la Atención Farmacêutica. **Pharm. Care Esp.**, v. 1, n. 1, p. 35-47, 1990.

HIGUCHI, M. L.; RIES, M. M.; AIELLO, V. D.; BENVENUTI, L. A.; GUTIERREZ, P. S.; BELLOTTI, G.; PILEGGI, F. Association of an increase in CD8+ T cells with the presence of Trypanosoma cruzi antigens in chronic, human, chagasic myocarditis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 56, n. 5, p. 485-489, May 1997.

HOLLAND, R.; NIMMO, C.M. Transitions, part I: pharmaceutical care. **Am. J. Health-System Pharm.**, v. 56, n. 17, p. 1758-1764, 1999.

IVAMA, A. M. *et al.* **Consenso brasileiro de atenção farmacêutica**: proposta. Brasília, DF: OPAS, 2002. 20 p.

JARAMILLO, N. M. *et al.* **Atenção farmacêutica no Brasil**: trilhando caminhos. Fortaleza: Organização Pan-americana de Saúde, 2001. 25 p. Relatório de Oficina de Trabalho.

JARDIM, E. Forma nervosa. Comprometimento do Sistema Nervoso na Doença de Chagas. *In*: MALTA, J. **Doença de Chagas**. São Paulo: Sarvier, 1996. 202 p.

JÖRG, M.; STORINO, R.; SAPINO, R. V. Participación encefalopática em la enfermedad de Chagas crónica. Reflexiones derivadas de experiencia personal. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 27, p. 31-37, 1994.

KRETTLI, A.U.; CANÇADO, J. R.; BRENER, Z. Effect of specific chemotherapy on the levels of lytic antibodies in Chagas' disease. **Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 76, n. 3, p. 334-340, 1982.

KUBATA, B. K.; KABUTUTU, Z.; NOZAKI, T.; MUNDAY, C. J.; FUKUZUMI, S.; OHKUBO, K.; LAZARUS, M.; MARUYAMA, T.; MARTIN, S. K.; DUSZENKO, M.; URADE, Y. A key role for old yellow enzyme in the metabolism of drugs by *Trypanosoma cruzi*. **J. Exp. Med.**, v. 196, n. 9, p. 1241-1251, Nov. 2002.

LANA, M.; TAFURI, W. L. *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas. *In*: NEVES, D.P.; MELO, A. L.; GENARO, O.; LINARDI, P. M. **Parasitologia humana**. 10. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. 429 p.

LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. Estudios de utilización de medicamentos y de la farmacovigilância. *In*: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. **Princípios de epidemiologia del medicamento**. 2. ed., Barcelona: Masson-Salvat, 1993. p.12-13.

LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C. Adesão à terapêutica: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciênc. Saúde Col.**, v. 8, n. 3, p.775-782, 2003.

LEON, J. S.; ENGMAN, D. M. Autoimmunity in Chagas heart disease. **Int. J. Parasitol.**, v. 31, n. 5/6, p. 555-561, May 2001.

LEVI, G. C.; LOBO, I. M.; KALLÁS, E. G.; AMATO NETO, V. Etiological drug treatment of human infection by *Trypanosoma cruzi*. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 1, n. 38, p. 35-38, jan./fev. 1996.

LLIMÓS, F. F.; FAUS, M. J.; MARTIN, C. M. **Análisis de la literatura sobre Pharmaceutical Care: 10 años**. Granada: Universidad de Granada, 2001. 20 p.

LORCA H., M.; GARCIA C., A.; BAHAMONDE M.; M. I.; FRITZ M.; A.; TASSARA O., H. Certificación serológica de la interrupción de la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas en Chile. **Rev. Méd. Chile**, Santiago, v. 129, n. 3, p. 264-269, mar. 2001.

LUITGARDS-MOURA, J. F.; BORGES-PEREIRA, J.; COSTA, J.; ZAUZA, P. L.; ROSA-FREITAS, M. G. On the possibility of autochthonous chagas disease in roraima, amazon region, Brazil, 2000-2001. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 1, n. 47, p. 45-54, jan./feb. 2005.

LYRA JR, D.P. **Impacto de um programa de atenção farmacêutica no cuidado de um grupo de idosos atendidos na Unidade Básica Distrital de Saúde Dr. Ítalo Barruffi. Ribeirão Preto**. 2005. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

MACHADO-ALBA, J. E.; MONCADA-ESCOBAR, J. C. Adverse drug reactions in patients attending in emergency service. **Rev. Salud Pública**, Bogotá, v. 8, n. 2, p. 200-208, May/Aug. 2006.

MACHUCA, M.; FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F. F.; FAUS, M. J. **Método Dáder: guía de seguimiento farmacoterapéutico**. Granada: [s.n.], 2003. 43 p.

MALONE, D. C.; CARTER, B. L.; BILLUPS, S. J.; VALUCK, R. J.; BARNETTE, D. J., SINTEK, C. D. *et al.* Can Clinical Pharmacists Affect SF-36 Scores in Veterans at High Risk for Medication-Related Problems? **Med. Care**, v. 39, n. 2, p. 113-122, 2001.

MEYBOM, R. H. B.; LINDQUIST, M.; EGBERSTS, A. C. C. An ABC of drug regulated problems. **Drug. Saf.**, v. 22, n. 6, p. 415-423, 2000.

MIKEAL, R. L.; BROWN, T. R.; LAZARUS, H. L.; VINSON, M. C.. Quality of pharmaceutical care in hospitals. **Am. J. Hosp. Pharm.**, v. 32, n. 6, p. 567-574, June, 1975.

MINAYO, M.C.S.; HARTZ, Z. M. A.; BUSS, P. M. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. **Cad. Saúde Col.**, v. 5, p. 7-18, 2000.

MIZIARA, A.N.; MOLINA, R. J.; FERREIRA, B. D.; BARBOSA, C. J.; DIAS DA SILVA, V. J.; PRATA, A.; CORREIA, D. Cardiac autonomic modulation in hypertensive patients with Chagas' disease. **Acta Tropica**, v. 97, n. 2, p. 188–195, Feb. 2006.

MORANCHO ECHEVARRÍA, O.; Tuset CREUS, M.; GARCÍA DÍAZ, B.; IBARRA BARRUETA, O.; DELGADO SÁNCHEZ, O.; CODINA JANÉ, C. Evaluación de un programa de atención farmacéutica dirigido a mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. **Farm. Hosp. (Madrid)**, v. 28, n. 6, p. 19-26, 2004.

MOREIRA, L. B. **Adesão ao tratamento farmacológico em doentes renais crônicos atendidos pelo ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio**. 2005. 198 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.

MORETTI, E.; CERVETTA, L.; BASSO, B.; CASTRO, I.; SANTAMARINA, N. Chronic Chagas' disease: effects of treatment on the levels of antibodies to crude and partially purified *Trypanosoma cruzi* antigens. **Bol. Chil. Parasitol.**, v. 53, n. ½, p. 3-9, Jan./June 1998.

MUSSCHENGA, A. W. The relation between concepts of quality-of-life, health and happiness. **J. Med. Philos.**, v. 22, n. 1, p. 11-28, Feb. 1997.

NEBEKER, J. R.; BARACH, P.; SAMORE, M. H. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting [see comment]. **Ann. Intern. Med.**, v. 140, n. 10, p. 795 – 801, May 2004.

NISHIYAMA, P.; BONETTI, M. F. S.; BOHM, A. C. F.; MARGONATO, F. B. Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 24, n. 3, p. 749-755, 2002.

OLIVEIRA-MARQUES, D. S.; BONAMETTI, A. M.; MATSUO, T.; GREGORI JR, F. The Epidemiologic Profile and Prevalence of Cardiopathy In *Trypanosoma cruzi* Infected Blood Donor Candidates, Londrina, Paraná, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 47, n. 6, p. 321-326, Nov./Dec. 2005.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). **El papel del farmacéutico en el sistema atención de la salud**: Declaração de Tokio. Genebra, 1993. 37p.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas**: conclusiones de una consulta técnica. Washington, D.C., 1998. 32 p. (OPS/HCP/HCT/140/99).

PACHÓN, J. C.; PACHÓN, E. I.; ALBORNOZ, R. N.; PACHÓN, J. C.; KORMANN, D. S.; GIMENES, V. M. *et al.* Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. **J. Pacing Clin. Electrophysiol.**, v. 24, n. 9, pt 1, p. 1369-1376, Sept. 2001.

PANEL de Consenso ad hoc. **Consenso en Atención Farmacéutica**. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.

_____. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com Medicamentos. **Ars Pharm.**, v. 43, n. 3/4, p. 175-184, 2002.

PASCHOAL, S. M. P. **Qualidade de vida do idoso**: elaboração de um instrumento que valoriza sua opinião. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

PASSARELLI, M. C. G.; JACOB-FILHO, W.; FIGUERAS, A. Adverse Drug Reactions in an Elderly Hospitalised Population. Inappropriate Prescription is a Leading Cause. **Drugs Aging**, v. 22, n. 9, p. 767-777, 2005.

PEREIRA, C. M. **Estudo soroepidemiológico de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* no município de Acopiara – CE**. Monografia (Graduação) Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006.

PEREIRA, G. J. M.; TÁVORA, M. E. G. Epidemiologia. *In*: MALTA, J. **Doença de Chagas**. São Paulo: Sarvier, 1996.

PEYRIERE, H.; CASSAN, S.; FLOUTARD, E.; RIVIERE, S.; BLAYAC, J. P.; HILLAIRE-BUYS, D.; LE QUELLEC, A.; HANSEL, S. Adverse Drug Events Associated with Hospital Admission. **Ann. Pharm.**, v. 37, n. 1, p. 5-11, Jan. 2003.

PIRMOHAMED, M.; JAMES, S.; MEAKIN, S.; GREEN, C.; SCOTT, A. K.; WALLEY, T. J. *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. **BMJ**, v. 329, n. 7456, p. 15-19, July 2004.

POLAK, A.; RICHLE, R. Mode of action of 2-nitroimidazole derivative benznidazole. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 72, n. 1, p. 45-54, Feb. 1978.

POLI, P.; ALINE DE MELLO, M.; BUSCHINI, A.; MORTARA, R. A.; NORTHFLEET DE ALBUQUERQUE, C.; DA SILVA, S. *et al.* Citotoxic and genotoxic effects of megalol, an anti-Chagas' disease drug, assessed by different short-term tests. **Biochem. Pharmacol.**, v. 64, n. 11, p. 1617-1627, Dec. 2002.

PONTES, V. M. O. **Monitoramento de reações adversas em pacientes chagásicos tratados com benzonidazol.** 2007. 130 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

QUIROS, F.R.; MORILLO, C. A.; CASAS, J. P.; CUBILLOS, L. A.; SILVA, F. A. CHARITY: Chagas cardiomyopathy bisoprolol intervention study: a randomized double-blind placebo force-titration controlled study with Bisoprolol in patients with chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy [NCT00323973]. **Trials**, v. 7, p. 21, June 2006.

RASSI JR, A.; AMATO NETO, V.; SIQUEIRA, A. F.; FERRIOLLI FILHO, F.; AMATO, V. S.; RASSI JUNIOR, A. Efeito protetor do benznidazol contra a reativação parasitária em pacientes cronicamente infectados pelo *Trypanosoma cruzi* e tratados com corticóide em virtude de afecções associadas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 32, n. 5, p.475-82, set./out. 1999.

RASSI JR, A.; RASSI, S. G.; RASSI, A. Morte súbita na doença de Chagas. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 76, p. 75-85, 2001.

RECTOR, T. S.; KUBO, S. H.; COHN, J. N. Patients self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. **Heart Failure**, v. 3, p. 198-209, Oct./Nov. 1987.

REYES, P. A.; VALLEJO, M. Trypanocidal drugs for late stage, symptomatic Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection) (Cochrane Review). **Cochrane Library**, Oxford, n. 1, 2006.

SADIK, A.; YOUSIF, M.; MCELNAY, J.C. Pharmaceutical care of patients with heart failure. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 2, n. 60, p. 183-193, 2005.

SALLES, N. A.; SABINO, E. C.; CLIQUET, M. G.; ELUF-NETO, J.; MAYER, A.; ALMEIDA-NETO, C.; MENDONÇA, M. C. Risk of exposure to Chagas' disease among seroreactive Brazilian blood donors. **Transfusion**, v. 36, n. 11-12, p. 969-973, Nov./Dec. 1996.

SCHMID, C.; TJAN, T. D.; ETZ, C.; SCHMIDT, C.; WENZELBURGER, F.; WILHELM, M.; ROTHENBURGER, M.; DREES, G.; SCHELD, H. H. First clinical experience with the incor left ventricular assist device. **J. Heart Lung Transplant.**, v. 24, n. 9, p. 1189-1194, Sept. 2005.

SCHMUNIS, G. A. Tripanossomíase americana: seu impacto nas Américas e perspectivas de eliminação. *In*: DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas**. Rio de Janeiro, FIOCRUZ, 1997. p. 11-23.

SEGURA, M. A.; MOLINA DE RASPI, E.; BASOMBRIIO, M. A. Reversibility of muscle and heart lesions in chronic, *Trypanosoma cruzi* infected mice after late trypanomicidal treatment. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 89, n. 2, p. 213-216, Apr./June 1994.

SEVALHO, G. Farmacovigilância: bases históricas, conceituais e operacionais. *In*: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2003.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica: para ciências do comportamento**. São Paulo: McGraw-Hill, 1975.

SILVEIRA, A. C.; PASSOS, A. D. C. Altos índices de prevalência sorológica de infecção chagásica em área da Amazônia. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 19, supl., p. 45, 1986.

SILVEIRA, C.A.N.; CASTILLO, E.; CASTRO, C. Avaliação do tratamento específico para o *Trypanosoma cruzi* em crianças, na evolução da fase indeterminada. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 33, n. 2, p. 191-196, 2000.

SOSA-ESTANI, S.; SEGURA, E. L.; RUIZ, A. M.; VELAZQUEZ, E.; PORCEL, B. M.; YAMPOTIS, C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 59, n. 4, p. 526-529, 1998.

STORINO, R.; AUGER, S.; WOJDYLA, D.; URRUTIA, M. I.; JÖRG, M. Análisis descriptivo multivariado de la enfermedad de Chagas en 2260 pacientes. **Rev. Argent. Cardiol.**, v. 66, n. 1, p.17-39, enero/feb.1998.

STRAND, L. M. Re-visioning the professions. **J. Am. Pharm. Assoc.**, v. 4, n. 37, p. 474-478, 1997.

STRAND, L. M. et al. Forum Madrid Pharmacists Association/Peters Institute. **Pharm. J.**, London, v. 264, n. 7093, p. 627-632, Apr. 2000.

STREIGER, M. L.; BARCO, M. L. Del; FABBRO, D. L.; ARIAS, E. D.; AMICONE, N. A.; STREIGER, M. L. Estudio 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.**, v. 37, n. 5, p. 365-375, set./out. 2004.

TALERTON, R. L. Parasite persistence in aetiology of Chagas disease. **Int. J. Parasitol.**, v. 31, n. 5/6, p. 550-554, May 2001.

TÉLLEZ, A. Prevención y adherencia: dos claves para el enfrentamiento de las enfermedades crónicas. **Rev. Med. Chil.**, v. 132, n. 12, p. 1543-1555, dic. 2004.

UCHÔA, E.; FIRMO, J. O. A.; DIAS, E. C.; PEREIRA, M. S. N.; GONTIJO, E. D. Signos, significados e ações associados à doença de Chagas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 71-79, jan./fev. 2002.

VALDERRÁBANO, F.; JOFRE, R.; LÓPEZ-GOMES, M. Quality of life in end-stage renal disease patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 38, n. 3, p. 443-464, 2001.

VERVLOET, D.; DURHAM, S. ABC of allergies: adverse reactions to drugs. **BMJ**, v. 316, n. 7143, p.1511-1514, May 1998.

VILAS-BOAS, F.; VILAS-BOAS, F.; FEITOSA, G. S.; SOARES, M. B. P.; MOTA, A., PINHO-FILHO, J. A.; ALMEIDA, A. J. G. *et al.* Resultados Iniciais do Transplante de Células de Medula Óssea para o Miocárdio de Pacientes com Insuficiência Cardíaca de Etiologia Chagásica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 87, n. 2, ago. 2006.

VIOTTI, R.; VIGLIANO, C.; ARMENTI, H.; SEGURA, E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. **Am. Heart J.**, v. 127, n. 1, p. 152-162, 1994.

VIOTTI, R.; VIGLIANO, C.; LOCOCO, B.; BERTOCCHI, G.; PETTI, M.; ALVAREZ, M. G.; POSTAN, M.; ARMENTI, A. Long-Term Cardiac Outcomes of Treating Chronic Chagas Disease with Benznidazole versus No Treatment A Nonrandomized Trial. **Ann. Intern. Med.**, v. 144, n. 10, p. 724-734, May 2006.

VIVIAN, E.M. Improving pressure control in a pharmacist-managed hypertension clinic. **Pharmacotherapy**. v. 22, n. 12, p. 1533-1540, Dec. 2002.

VOLUME, C. I.; FARRIS, K. B.; KASSAM, R.; COX, C. E.; CAVE, A. Pharmaceutical care research and education project: patient outcomes. **J. Am. Pharm. Assoc.**, v. 41, n. 3, p. 411-420, May/June 2001.

WANDERLEY, D. M.; CORREA, F. M. Epidemiology of Chagas' heart disease. **Rev. Paul. Med.**, v. 113, n. 2, p. 742-749, Mar./Apr. 1995.

WARE, J. E.; SHERBOURNE, C. D. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. **Med. Care**, v. 30, n. 6, p. 473-483, June 1992.

WONG, I.C.K. Randomised controlled trials (RCTs) to evaluate complex healthcare interventions: a case study. **Pharm World Sci**. v. 26, n. 5, p 247–252, Oct. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **International drug monitoring**: the role of national centers. Geneva, 1972. (Technical Report Series, n° 498).

_____. **Anatomical therapeutical chemical classification**. Uppsala: Nordic Council on Medicines, 2000.

_____. **Safety of medicines**: a guide to detecting reporting adverse drug reaction. Geneva, 2002a. 20p.

- _____. **Control of Chagas disease.** Geneva, 2002. (Technical Report Series, 905).
- _____. **Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action.** Geneva, 2003. 198 p.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa – -----, no caso de você concordar em participar, favor assinar ao final do documento. Sua participação não é obrigatória, e a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do (a) pesquisador(a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e da sua participação, bem como do Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC.

NOME DA PESQUISA: AVALIAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES CHAGÁSICOS USUÁRIOS DE BENZONIDAZOL

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: Alcidésio Sales de Souza Júnior

ENDEREÇO: Rua Alexandre Baraúna, 1128 – ap 203, Rodolfo Teófilo - Fortaleza

TELEFONE: (85) 33668265/ (85) 91722966/ (83) 91246391

PESQUISADORES PARTICIPANTES: Maria de Fátima Oliveira, Mônica Coelho

TELEFONES PARA CONTATO: (85) 33668058

CONTATO DO COMITÊ DE ÉTICA DO HUWC/UFC: (85) 33668589/ 40118213/ cephuwc@huwc.ufc.br

PATROCINADOR: CNPq

OBJETIVOS: Analisar os agravos à saúde provocados pelo tratamento com benzonidazol em pacientes chagásicos a partir de índices de qualidade de vida e da prevalência de problema relacionado a medicamento (PRM)

PROCEDIMENTOS: Se concordar em participar da pesquisa, você terá que responder a um questionário sobre informações pessoais relativas ao conhecimento da doença e sobre sua qualidade de vida. Serão coletadas amostras sanguíneas (5 mL), que vão ser utilizadas única e exclusivamente para fins de pesquisa, antes do tratamento com benzonidazol, após 1 e 2 meses. Você poderá ser colocado em qualquer um dos dois grupos de pesquisa a qualquer tempo, podendo ou não receber atenção farmacêutica, quando definidos pelo pesquisador principal.

RISCOS: Com a retirada de sangue podem ocorrer lesões podendo levar a dores, inchaço e aparecimento de hematomas. Caso ocorram essas situações você receberá atendimento de primeiros socorros e, em seguida, encaminhado ao médico.

BENEFÍCIOS: Com os resultados pretende-se formatar um modelo de Atenção Farmacêutica que atenda às reais necessidades do paciente com doença de Chagas em tratamento com benzonidazol que propicie melhoria da qualidade de vida desse paciente.

CUSTO/ REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: Não haverá nenhum gasto com a sua participação, como também nenhum pagamento se concordar em participar da pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os dados coletados são confidenciais.

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado(a) pelo pesquisador(a) – _____ dos procedimentos que serão utilizados, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia do Termo de Consentimento.

LOCAL E DATA:

Fortaleza, ____/____/____

NOME E ASSINATURA DO PACIENTE:

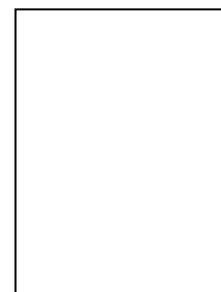
NOME POR EXTENSO

ASSINATURA

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL LEGAL:

NOME POR EXTENSO

ASSINATURA



APÊNDICE B

**PROGRAMA DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA A PACIENTES CHAGÁSICOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

FICHA DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

N° do paciente: _____

N° do protocolo: _____

Pesquisador: _____

Data: ___/___/___

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Nome			
Endereço			
Cidade		Estado	CEP
Telefone (residência)	Celular	Trabalho	E-mail
Médico (s)/ Telefone:			

AGENDAMENTO

1º. At.: / / () Cumprido Tempo zero	() Primeira entrevista () PA () SF-36 () Conhecimentos () Coleta de sangue () Massa corpórea	5º. At.: / / () Cumprido 60 dias após	() Contar medicamento () Massa corpórea () Ficha de RAM () PA () Coleta de sangue
2º. At.: / / () Cumprido 15 dias após	() Telefonar (medic.; RAM; Adesão)	6º. At.: / / () Cumprido 75 dias após	() Telefonar (medic.; RAM; Adesão)
3º. At.: / / () Cumprido 30 dias após	() Contar medicamento () Massa corpórea () Ficha de RAM () PA () Coleta de sangue	7º. At.: / / () Cumprido 180 dias após	() Massa corpórea () SF-36 () Coleta de sangue () PA
4º. At.: / / () Cumprido 45 dias após	() Telefonar (medic.; RAM; Adesão)	Observações:	

ASPECTOS RELACIONADOS À DOENÇA DE CHAGAS

Há quanto tempo sabe que tem a doença?			
Como descobriu que tem a doença?			
Estágio da doença (a partir do prontuário)	(1) Forma Indeterminada	(2) Forma Cardíaca	(3) Forma Digestiva
OUTROS PROBLEMAS DE SAÚDE/ PREOCUPAÇÕES DE SAÚDE			
	Problema de saúde / Preocupação	Controlado: Sim (s) Não (n)	Início
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA

--

HISTÓRIA FAMILIAR

--

ALERTAS

Alergias		
Medicamentos: (1) S (2) N (3) NS Especificar:		
Alimentos: (1) S (2) N (3) NS Especificar:		
Outros:		
Reações adversas relacionadas a medicamentos no passado		
Medicamento	Reação Adversa	Período
Outras considerações (considerar incapacidades físicas, mentais e outras relacionadas ao paciente)		

MEDICAMENTOS UTILIZADOS A 15 DIAS ATRÁS

Medicamento	Indicação	Resposta	Período de uso

MEDICAMENTOS QUE UTILIZA

No.	Medicamento	Posologia	Indicado por	Indicação de uso	Início	Modo de uso	Resposta	Efeitos indesejáveis
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								

Legenda: 1) Indicado por: AM- automedicação; Md- Médico; Par- Parente; ProfS- Profissional de saúde; Ot- Outro

REVISÃO DE SISTEMAS

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) Dismenorréia; (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

DADOS DEMOGRÁFICOS

Data de nascimento	Estado civil () Casado(a) () Solteiro(a) () Viúvo(a) () Outra:	Gênero (1) M (2) F	Local de nascimento
Ocupação	Escolaridade Série: _____ (1) AN (2) Fundamental inc.(3) Fund. completo. (4) Médio inc. (5) M. Cp. (6) Superior		
Renda familiar R\$ _____ (1) Menos de um salário mínimo (SM) (2) Um SM (3) 2 SM (4) 3 SM (5) 4 SM (6) Mais de 5 SM			
Peso	Altura	IMC	
Cor (1) Branco (2) Pardo (3) Negro	Religião: _____ Pratica? (1) S (2) N		
Plano de saúde (1) S (2) N	Onde adquire medicamentos		

HÁBITOS DE VIDA

Prática	Prática atual	Prática anterior	Quantidade	Observações
Uso de tabaco	(1) S (2) N	Tempo de uso e que parou? Quantidade:	(1) 0-10 cigarros/dia (2) 10-20 cigarros/dia (3) Acima de cigarros/dia	
Consumo de café	(1) S (2) N	Tempo de uso e que parou? Quantidade:	(1) 1 xícara/dia (2) 2-3 xícaras/dia (3) 4-6 xícaras/dia (4) Acima de 6/dia	

Consumo de álcool	(1) S (2) N	Tempo de uso e que parou? Quantidade:	tipo de bebida? (1) 1 copo/semana (2) 2-6 copos/semana (3) 7-12 copos/semana (4) Acima de 12/semana	
Uso de chás e plantas medicinais	(1) S (2) N	Tempo de uso e que parou? Quantidade:	tipo de chá/planta? (1) 1 xícara/dia (2) 2-3 xícaras/dia (3) 4-6 xícaras/dia (4) Acima de 6/dia	
Outros				
Prática de atividade física	(1) S (2) N	Tipo de prática:	Freqüência: (1) 1-2 vezes/semana (2) 3-4 vezes/semana (3) 5-7 vezes/semana	Observações
Alimentação	Tipo: (1) Rica em massa (2) Rica em frutas (3) Rica em verduras (4) Rica em carne vermelha (5) Rica em carne branca (6) Rica em óleos e gorduras		Freqüência (1) 1 vez/dia (2) 2-3 vezes/dia (3) 4-6 vezes/dia (4) Acima de 6 vezes/dia	Observações

EVOLUÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS

HEMOGRAMA	1ª. COLETA	2ª. COLETA	3ª. COLETA	OBSERVAÇÕES
Hemácias Mlh/mm ³	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
Hb g/dL				
Hc %				
Leuc. /mm ³				
Neut. %				
Linf. %				
Eosin. %				
Monóc. %				
Basóf. %				
Plaq. /mm ³				
FUNÇÃO RENAL	1ª. COLETA	2ª. COLETA	3ª. COLETA	OBSERVAÇÕES
Uréia mg/dL	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
Creat. mg/dL				
FUNÇÃO HEPÁTICA	1ª. COLETA	2ª. COLETA	3ª. COLETA	OBSERVAÇÕES
TGO U/L	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
TGP U/L				
TESTES PARA CHAGAS	1ª. COLETA	2ª. COLETA	3ª. COLETA	OBSERVAÇÕES
HI	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
IFI				
Xenod.				
ELISA				

OUTROS PARÂMETROS	1ª. COLETA _ / _ / _	2ª. COLETA _ / _ / _	3ª. COLETA _ / _ / _	4ª. COLETA _ / _ / _	5ª. COLETA _ / _ / _	6ª. COLETA _ / _ / _
PA (mmHg)						
Massa corpórea (Kg)						
EXAMES CLÍNICOS	DATA / VALOR	DATA / VALOR	DATA / VALOR	DATA / VALOR	OBSERVAÇÕES	
Eletrocardiograma						
Ecocardiograma						
Raios X (tórax)						
Raios X (aparelho digestivo)						
Holter						
Observações:						

MINUTOS: _____

ASSINATURA DO FARMACÊUTICO: _____

ANÁLISE DO ESTADO DE SITUAÇÃO

PACIENTE:	DATA:
------------------	--------------

SEXO: IDADE: MASSA CORPÓREA (Kg):	ALERGIAS
--	-----------------

<i>ESTADO DE SITUAÇÃO</i>								<i>AVALIAÇÃO</i>				<i>I.F.</i>
PROBLEMAS DE SAÚDE				MEDICAMENTOS				N	E	S	Suspeita de PRM	(Data)
Problemas de Saúde	Início	Controlado	Preocupa	Início	Medicamento (p.a)	Data	Co / Ad					

OBSERVAÇÕES

APÊNDICE C

SF-36

Nº do pesquisado: _____

Nome: _____

Nº do protocolo: _____ Data: ___/___/___

Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1-Em geral, você diria que a sua saúde é ;

(1) Excelente (2)Muito Boa (3)Boa (4)Ruim (5)Muito Ruim

2- Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora ?

- (1) Muito melhor agora do que a um ano atrás
 (2) Um pouco melhor agora do que a um ano atrás
 (3) Quase a mesma de um ano atrás
 (4) Um pouco pior agora do que a um ano atrás
 (5) Muito pior agora do que a um ano atrás

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades ? Neste caso, quanto?

Atividades	Sim. Dificulta Muito	Sim. Dificulta Pouco	Um	Não. Não Dificulta De Algun Modo
a) Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2		3
b) Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2		3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2		3
d) Subir vários lances de escada	1	2		3
e) Subir um lance de escada	1	2		3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2		3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2		3
h) Andar vários quarteirões	1	2		3
i) Andar um quarteirão	1	2		3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2		3

4- Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física ?

	SIM	NÃO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades ?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra) ?	1	2

5- Durante as **últimas 4 semanas**, você teve alguns dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso) ?

	SIM	NÃO
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c) Não trabalhou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

6- Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo ? **Usar Cartão 4**

- (1) De forma alguma
 (2) Ligeiramente

- (3) Moderadamente
- (4) Bastante
- (5) Extremamente

7- Quanta dor **no corpo** você teve durante as últimas **4 semanas** ? **Usar Cartão 5**

- (1) Nenhuma
- (2) Muito Leve
- (3) Leve
- (4) Moderada
- (5) Grave
- (6) Muito Grave

8- Durante as **últimas 4 semanas** , quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora e dentro de casa) ? **Usar Cartão 6**

- (1) De maneira alguma
- (2) Um pouco
- (3) Moderadamente
- (4) Bastante
- (5) Extremamente

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação as **4 últimas semanas**. **Usar Cartão 7**

	TODOTEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	UMA BOA PARTE DO TEMPO	ALGUMA PARTE DO TEMPO	UMA PEQUENA PARTE DO TEMPO	NUNCA
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força ?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo ?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo ?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia ?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido ?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado ?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz ?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado ?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas **4 semanas** , quanto do seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc) ? **Usar Cartão 8**

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Alguma parte do tempo
- (4) Uma pequena parte do tempo
- (5) Nenhuma parte do tempo

11- O quanto **verdadeiro ou falso** é cada uma das afirmações para você ? **Usar Cartão 9**

	DEFINITIVAM ENTE VERDADEIRO	A MAIORIA DAS VEZES VERDADEIRO	NÃO SEI	A MAIORIA DAS VEZES FALSA	DEFINITIVAM- ENTE FALSA
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço.	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

AVALIAÇÃO:

Capacidade Funcional (3 : a+b+c+d+e+f+g+h+i+j) = _____

Aspectos Físicos (4 : a+b+c+d) = _____

Dor (7+8) = _____

Estado Geral de Saúde (1+11) = _____

Vitalidade (9: a+e+g+i) = _____

Aspectos Sociais (6+10) = _____

Aspecto Emocional (5: a+b+c) = _____

Saúde Mental (9: b+c+d+f+h) = _____

APÊNDICE D

**PROGRAMA DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA A PACIENTES CHAGÁSICOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

QUESTIONÁRIO SOBRE ADESÃO E REAÇÕES INDESEJÁVEIS

Nº do paciente: _____

Nº do protocolo: _____

Pesquisador: _____

Data: ___/___/___

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Nome

ADERÊNCIA AO TRATAMENTO

1. Nos últimos 30 dias o sr. (a) deixou de tomar o medicamento (dizer o nome do medicamento) alguma vez ou tomou menos comprimidos receitados pelo médico?

Medicamento 1:

() Sim 001 () Não 100 () Não sabe = 777 () Não respondeu = 999 () Não se aplica = 888

Aproximadamente quantas vezes? _____

Por que?

() Não quis tomar = 00 () Não conseguiu adquirir = 01 () Para durar mais = 02
() Dose alta = 03 () Reação desagradável = 04 () Não sabe tomar = 05 () Sente-se bem = 06
() Esquecimento = 07 () Outro = 08 () Não sabe = 77 () Não se aplica = 88 () NR = 99

Medicamento 2:

() Sim 001 () Não 100 () Não sabe = 777 () Não respondeu = 999 () Não se aplica = 888

Aproximadamente quantas vezes? _____

Por que?

() Não quis tomar = 00 () Não conseguiu adquirir = 01 () Para durar mais = 02
() Dose alta = 03 () Reação desagradável = 04 () Não sabe tomar = 05 () Sente-se bem = 06
() Esquecimento = 07 () Outro = 08 () Não sabe = 77 () Não se aplica = 88 () NR = 99

Medicamento 3:

() Sim 001 () Não 100 () Não sabe = 777 () Não respondeu = 999 () Não se aplica = 888

Aproximadamente quantas vezes? _____

Por que?

() Não quis tomar = 00 () Não conseguiu adquirir = 01 () Para durar mais = 02
() Dose alta = 03 () Reação desagradável = 04 () Não sabe tomar = 05 () Sente-se bem = 06
() Esquecimento = 07 () Outro = 08 () Não sabe = 77 () Não se aplica = 88 () NR = 99

Medicamento 4:

() Sim 001 () Não 100 () Não sabe = 777 () Não respondeu = 999 () Não se aplica = 888

Aproximadamente quantas vezes? _____

Por que?

() Não quis tomar = 00 () Não conseguiu adquirir = 01 () Para durar mais = 02
() Dose alta = 03 () Reação desagradável = 04 () Não sabe tomar = 05 () Sente-se bem = 06
() Esquecimento = 07 () Outro = 08 () Não sabe = 77 () Não se aplica = 88 () NR = 99

Medicamento 5:

() Sim 001 () Não 100 () Não sabe = 777 () Não respondeu = 999 () Não se aplica = 888

Aproximadamente quantas vezes? _____

Por que?

() Não quis tomar = 00 () Não conseguiu adquirir = 01 () Para durar mais = 02
() Dose alta = 03 () Reação desagradável = 04 () Não sabe tomar = 05 () Sente-se bem = 06
() Esquecimento = 07 () Outro = 08 () Não sabe = 77 () Não se aplica = 88 () NR = 99

Medicamento 6:

() Sim 001 () Não 100 () Não sabe = 777 () Não respondeu = 999 () Não se aplica = 888

Aproximadamente quantas vezes? _____

Por que?

() Não quis tomar = 00 () Não conseguiu adquirir = 01 () Para durar mais = 02
() Dose alta = 03 () Reação desagradável = 04 () Não sabe tomar = 05 () Sente-se bem = 06
() Esquecimento = 07 () Outro = 08 () Não sabe = 77 () Não se aplica = 88 () NR = 99

Medicamento 7:

() Sim 001 () Não 100 () Não sabe = 777 () Não respondeu = 999 () Não se aplica = 888

Aproximadamente quantas vezes? _____

Por que?

() Não quis tomar = 00 () Não conseguiu adquirir = 01 () Para durar mais = 02
 () Dose alta = 03 () Reação desagradável = 04 () Não sabe tomar = 05 () Sente-se bem = 06
 () Esquecimento = 07 () Outro = 08 () Não sabe = 77 () Não se aplica = 88 () NR = 99

Medicamento 8:
 () Sim 001 () Não 100 () Não sabe = 777 () Não respondeu = 999 () Não se aplica = 888
 Aproximadamente quantas vezes? _____
 Por que?
 () Não quis tomar = 00 () Não conseguiu adquirir = 01 () Para durar mais = 02
 () Dose alta = 03 () Reação desagradável = 04 () Não sabe tomar = 05 () Sente-se bem = 06
 () Esquecimento = 07 () Outro = 08 () Não sabe = 77 () Não se aplica = 88 () NR = 99

2. Paciente aderente
 () Sim = 1 () Não = 0 () Não se aplica = 8

REAÇÕES INDESEJÁVEIS
 1. Sentiu alguma reação indesejável nesses últimos 30 dias?
 () Sim = 1 () Não = 0 () Não se aplica = 8
 Se sim, qual (is)?
 RAM 1: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 2: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 3: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 4: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 5: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 6: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 7: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 8: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 9: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 10: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 11: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 12: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 13: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 14: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 15: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 16: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 17: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 18: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 19: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não
 RAM 20: _____
 Qual o dia? _____ Continua? () Sim () Não

Quantidade de minutos: _____ (entrevista por telefone)
 Quantidade de comprimidos: _____ (entrevista com o paciente presente)

APÊNDICE E

**PROGRAMA DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA A PACIENTES CHAGÁSICOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

NÍVEL DE INFORMAÇÃO SOBRE DOENÇA DE CHAGAS

N° do paciente: ____

N° do protocolo: _____

Pesquisador: _____

Data: __/__/____

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Nome

1. O que é doença de Chagas?

() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

2. Como a doença de Chagas pode ser transmitida

() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

OBS.: Marque 1 ponto para cada alternativa citada pelo entrevistado

() Vetorial () Congênita () Transplante de órgãos
() Transfusão sanguínea () Oral

3. Que sintomas a doença de Chagas pode causar (pergunta-lhe e, então, colocar as causas a que atribui ter adquirido)?

() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

OBS.: Marque 1 ponto para cada alternativa citada pelo entrevistado

(1) Sinal de Romana (2) Chagoma de inoculação (3) Aumento dos linfonodos (4) Hepatomegalia
(5) Edema localizado ou generalizado (6) Cardiomegalia (7) Insuficiência Cardíaca (8) Arritmias
(9) Dor precordial (10) Morte súbita (11) Dificuldade de deglutir (12) Empachamento
(13) Dificuldade de defecar (14) Megavíceras

4. Acha que a doença pode ser tratada?

() Sim = 2 () Não = 1 () Não sabe = 9 () Não se aplica = 8

4.1. Se sim, quais os tratamentos podem ser usados?

OBS.: Marque 1 ponto para cada alternativa citada pelo entrevistado

(1) Medicamento para tratar a doença
(2) Medicamento para evitar complicações da doença
(3) Cirurgias para evitar complicações (implantes de marcapasso, dilatação de esôfago, etc.)

5. Sabe se a doença de Chagas tem cura?

() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

APÊNDICE F

**PROGRAMA DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA A PACIENTES CHAGÁSICOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

NÍVEL DE INFORMAÇÃO SOBRE TRATAMENTO PRESCRITO

N° do paciente: _____

N° do protocolo: _____

Pesquisador: _____

Data: ___/___/___

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Nome _____

1. Qual o nome do medicamento que o sr. (a) vai usar?

Medicamento 1: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 2: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 3: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 4: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 5: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 6: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 7: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 8: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

2. Para que esse medicamento foi receitado?

Medicamento 1: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 2: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 3: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 4: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 5: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 6: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 7: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 8: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

3. Quantos comprimidos desse medicamento o sr. (a) tem que tomar de cada vez?

Medicamento 1: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 2: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 3: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 4: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 5: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 6: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 7: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 8: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

4. Quantas vezes por dia o sr. (a) tem que tomar esse medicamento?

Medicamento 1: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 2: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 3: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 4: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

Medicamento 5: _____ comprimido(s) Outro: _____
() Sabe = 1 () Não sabe = 0 () Não respondeu = 9 () Não se aplica = 8

<p>Medicamento 6: _____ comprimido (s) Outro: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 7: _____ comprimido (s) Outro: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 8: _____ comprimido (s) Outro: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p>
<p>5. Em que horas o sr. (a) tem que tomar esse medicamento?</p> <p>Medicamento 1: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 2: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 3: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 4: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 5: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 6: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 7: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 8: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p>
<p>6. Por quanto tempo o sr. (a) tem que tomar esse medicamento?</p> <p>Medicamento 1: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 2: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 3: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 4: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 5: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 6: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 7: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 8: _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p>
<p>7. Esse medicamento pode causar reações desagradáveis ou efeitos tóxicos?</p> <p>Medicamento 1: _____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Quais? _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 2: _____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Quais? _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 3: _____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Quais? _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 4: _____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Quais? _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 5: _____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Quais? _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 6: _____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Quais? _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 7: _____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Quais? _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p> <p>Medicamento 8: _____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Quais? _____ <input type="checkbox"/> Sabe = 1 <input type="checkbox"/> Não sabe = 0 <input type="checkbox"/> Não respondeu = 9 <input type="checkbox"/> Não se aplica = 8</p>

