

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM.
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

VÂNIA MARIA OLIVEIRA DE PONTES

**MONITORAMENTO DE REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES
CHAGÁSICOS TRATADOS COM BENZONIDAZOL**

**FORTALEZA
2007**

VÂNIA MARIA OLIVEIRA DE PONTES

MONITORAMENTO DE REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES CHAGÁSICOS
TRATADOS COM BENZONIDAZOL

Dissertação apresentada ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Farmácia Clínica

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

FORTALEZA
2007

P859m Pontes, Vânia Maria Oliveira de
Monitoramento de reações adversas em
pacientes chagásicos tratados com benzonidazol/
Vânia Maria Oliveira de Pontes. - Fortaleza, 2007.
130 f.: il.
Orientador: Prof^a Dr^a Maria de Fátima Oliveira.
Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do
Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e
Enfermagem.
1. Doença de Chagas – Terapia. 2.
Benzonidazole. 3. Tripanossomicidas – efeitos
adversos. I. Oliveira, Maria de Fátima (Orient.). II.
Título

CDD: 616.9363

VÂNIA MARIA OLIVEIRA DE PONTES

MONITORAMENTO DE REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES CHAGÁSICOS
TRATADOS COM BENZONIDAZOL.

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

Data da aprovação: 27/02/2007.

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Ivo Castelo Branco Coelho
Universidade Federal do Ceará-UFC

Profa. Dra. Cristina Souza Chaves
Universidade Federal do Ceará-UFC

*Às minhas filhas Joyce e Jéssica,
razão de todo o meu esforço e
perseverança.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida, pelas oportunidades, pela coragem e determinação nos momentos difíceis e sabedoria que me concedeu em mais uma fase da vida;

aos meus pais e irmãos por terem me incentivado e me apoiado para a concretização de mais um passo na minha vida;

aos meus amigos farmacêuticos do município de Maracanaú, pela amizade, apoio e incentivo;

aos funcionários e estagiários de farmácia de Maracanaú, Francisco Edvardo de Melo Júnior e Irven Mesquita Sampaio pelo apoio, companheirismo e dedicação em todos os momentos;

a minha orientadora profa. Maria de Fátima Oliveira pela compreensão e paciência a mim dedicadas;

ao meu amigo Alcidésio Sales S. Júnior por seu apoio, incentivo e amizade;

aos estagiários do laboratório de parasitologia Milena, Mônica, Kérzia e Luciana, que em diferentes momentos me ajudaram na coleta de dados;

a minha amiga Eudiana Vale Francelino e a todas as pessoas que compõem o CEFACE, pela disponibilidade e inestimável ajuda na classificação das reações adversas;

a Raimundinha por ser tão prestativa, amiga e profissional;

ao Dr. Marcondes Tavares Cruz, médico do ambulatório de cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, pela valiosa colaboração;

a Dra. Zirlane e demais profissionais do laboratório de análises clínicas do HUWC, que muito contribuíram para a realização deste trabalho;

a Cláudia Mendonça da Secretaria de Saúde do Estado por disponibilizar o medicamento para o tratamento dos pacientes;

ao Sr. Secretário de Saúde de Maracanaú, Dr. José Edson Pessoa Evangelista, por ter compreendido e atendido prontamente às minhas solicitações de tempo para finalizar este trabalho;

a Fundação Cearense de Amparo a Pesquisa (FUNCAP) pelo suporte financeiro na aquisição de uma leitora de ELISA.

e a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, colaboraram para que este trabalho pudesse ser concretizado.

*"Tudo posso Naquele que me fortalece".
Filipenses 4:13*

RESUMO

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, ainda representa uma das mais importantes doenças endêmicas do continente Americano e tem sido diagnosticada desde o sul dos Estados Unidos até o sul da Argentina. No Brasil, o benzonidazol é a única droga atualmente disponível para o tratamento específico desta enfermidade, porém a aplicação clínica segura do benzonidazol demanda atenção por causar várias reações adversas, principalmente em pacientes adultos. Monitorar a ocorrência de reações adversas em pacientes chagásicos em tratamento com benzonidazol em Fortaleza - Ceará. Estudo descritivo longitudinal prospectivo de avaliação da ocorrência de reações adversas durante o tratamento de pacientes chagásicos com benzonidazol. Foram incluídos no estudo, no período de 02 de janeiro de 2005 a 30 de junho de 2006, 32 pacientes chagásicos crônicos. Os dados foram coletados através de questionário, entrevista e interpretação de resultados de exames laboratoriais. As amostras de sangue foram coletadas antes, durante (30 dias) e ao final do tratamento com BZ (60 dias). Os exames laboratoriais foram bioquímicos (AST, ALT, uréia e creatinina); hematológicos (hemograma completo e contagem de plaquetas) e sorológicos (ELISA). As suspeitas de Reações Adversas a Medicamento (RAM) foram avaliadas pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE). Na análise estatística foi utilizado o programa SPSS 13 e realizado o teste t - Student considerando nível de significância $p < 0,05$. Foram registrados 20 sinais e sintomas por 28 (87,5%) pacientes. Os mais freqüentes foram: prurido (57%), parestesia (46%) e cefaléia (46%). A maioria das reações foi classificada em relação à causalidade como provável (60,7%) e quanto à severidade como leve (73%). Dos 28 pacientes que apresentaram efeitos indesejáveis durante o tratamento, 8 (29%) tiveram o tratamento suspenso e as reações mais freqüentes foram parestesia (87,5%) e rash cutâneo (62,5%). A respeito dos resultados dos exames laboratoriais, a alteração mais significativa foi eosinofilia em 6 (18%) pacientes. Embora não significativo, houve um aumento expressivo dos valores das transaminases em 3 (9,4%) pacientes. Após o tratamento, houve remissão dos sintomas e em relação às alterações laboratoriais houve regressão dos valores aos níveis anteriores ao tratamento. As reações adversas foram freqüentes em pacientes tratados com benzonidazol. O farmacêutico clínico pode ajudar os pacientes a lidar melhor com estes problemas, contribuindo para o sucesso dos resultados terapêuticos.

Palavras-Chave: Doença de Chagas – Terapia; Benzonidazole; Tripanossomicidas – efeitos adversos.

ABSTRACT

Chagas' disease, caused by protozoan *Trypanosoma cruzi*, still represents one of the most important endemic diseases in American continent and has been diagnosed from south of United States to South of Argentina. In Brazil, benznidazole is the only drug currently available for specific treatment of this disease, but its safe clinical application demands attention for causing adverse reactions, mainly in adults patients. To monitor the occurrence of adverse reactions in chagasic patients treated with benznidazole in Fortaleza, Ceará. Descriptive longitudinal prospective study of evaluation of adverse reactions occurrence during chagasic patient treatment with benznidazole. Thirty two chronics chagasic patients were included in the study since january of 2005 to june of 2006. Data were collected through questionnaire, interview and laboratorial exams results interpretation. Blood samples were collected before, during (30 days) and after treatment with benznidazole (60 days). Biochemical, hematological and serologic tests were made. The suspects Adverse Drug Reactions (ADR) were appraised for Ceará Pharmacovigilance Centre (CEFACE). In the statistical analysis were used the SPSS 13.0 and t - Student test, considering the significance level $p < 0,05$. Twenty signs and symptoms were recorded by 28 (87,5%) patients. The most frequent symptoms were: Pruritus (57%), paresthesia (46%) and headache (46%). Most of reactions were classified according to causality and severity as probable (60,7%) and slight (73%), respectively. Of the 28 patients that presented undesirable effects, 8 (29%) had treatment withdrew and the most frequent reactions were paresthesia (87,5%) and cutaneous rash (62,5%). In relation to laboratorial tests, the alteration most meaningful was eosinophilia in 6 (18%) patients. Although not significant, there was an expressive increase of the values of the transaminases levels in 3 (9,4%) patients. After treatment, the majority of symptoms and laboratorial tests results returned to the previous levels prior to medication. Adverse reactions are frequent in patients treated with benznidazole. Clinical pharmacists can help patients to deal with these problems contributing for better therapeutic results.

Keywords: Chagas Disease – Therapy; Benznidazole; Trypanosomicides - adverse effects.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	Perfil sociodemográfico dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol.....	68
TABELA 2 –	Perfil dos domicílios onde residiram os pacientes chagásicos tratados com benzonidazol em relação à presença de triatomíneos.....	69
TABELA 3 –	Distribuição de pacientes chagásicos tratados com benzonidazol segundo a procedência.....	70
TABELA 4 –	Antecedentes farmacológicos e de hipersensibilidade relatados por pacientes chagásicos tratados com benzonidazol no momento da entrevista inicial.....	72
TABELA 5 –	Classificação ATC* de outros medicamentos que foram utilizados pelos pacientes chagásicos durante o tratamento com benzonidazol.....	73
TABELA 6 –	Descrição dos antecedentes patológicos relatados pelos pacientes chagásicos no momento da entrevista inicial.....	74
TABELA 7 –	Freqüência de queixas relatadas pelos pacientes no momento da entrevista inicial.....	75
TABELA 8 –	Distribuição dos sintomas referidos pelos pacientes (n=28) no decorrer do tratamento com benzonidazol conforme a classificação da Organização Mundial da Saúde para a RAM (WHO, 1995).....	76
TABELA 9 –	Distribuição das suspeitas de reações adversas ao benzonidazol conforme a classificação de Imputabilidade e Severidade (WHO, 2002a).....	77
TABELA 10 –	Distribuição dos pacientes chagásicos que tiveram o tratamento com benzonidazol suspenso, em relação ao sexo, idade e tempo de tratamento.....	78
TABELA 11 –	Perfil hematológico obtido do Eritrograma de pacientes tratados com benzonidazol.....	81
TABELA 12 –	Teste <i>t-Student</i> de comparação de médias entre as coletas do eritrograma em pacientes do sexo feminino.....	81

TABELA 13 –	Teste <i>t-Student</i> de comparação de médias entre as coletas do eritrograma em pacientes do sexo masculino.....	82
TABELA 14 –	Perfil hematológico obtido de leucograma de pacientes tratados com benzonidazol.....	82
TABELA 15 –	Teste <i>t-Student</i> de comparação de médias entre as coletas do leucograma em pacientes do sexo feminino.....	83
TABELA 16 –	Teste <i>t-Student</i> de comparação de médias entre as coletas do leucograma em pacientes do sexo masculino.....	84
TABELA 17 –	Perfil hematológico obtido através de contagem de plaquetas de pacientes tratados com benzonidazol.....	84
TABELA 18 –	Teste <i>t-Student</i> de comparação de médias entre as coletas de plaquetas em pacientes do sexo feminino.....	85
TABELA 19 –	Teste <i>t-Student</i> de comparação de médias entre as coletas de plaquetas em pacientes do sexo masculino.....	85
TABELA 20 –	Perfil bioquímico de amostras de sangue coletadas em pacientes tratados com benzonidazol.....	86
TABELA 21 –	Teste <i>t-Student</i> de comparação de médias entre as coletas de exames bioquímicos em pacientes do sexo feminino.....	86
TABELA 22 –	Teste <i>t-Student</i> de comparação de médias entre as coletas de exames bioquímicos em pacientes do sexo masculino.....	87

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 –	Estrutura química do nifurtimox.....	42
FIGURA 2 –	Estrutura química do benzonidazol.....	45
FIGURA 3 –	Freqüência de anexos no peridomicílio de pacientes chagásicos tratados com benzonidazol, no Hospital Universitário Walter Cantídio.....	69
FIGURA 4 –	Freqüência de animais domésticos no domicílio de pacientes chagásicos tratados com benzonidazol, no Hospital Universitário Walter Cantídio.....	70
FIGURA 5 –	Distribuição dos pacientes chagásicos de acordo com o conhecimento do triatomíneo (barbeiro) como o transmissor natural da doença de Chagas.....	71
FIGURA 6 –	Distribuição dos pacientes de acordo com a realização de doação de sangue.....	72
FIGURA 7 –	Tratamentos suspensos devido a reações adversas ao benzonidazol.....	77
FIGURA 8 –	Distribuição dos sintomas que levaram a suspensão do tratamento com benzonidazol apresentados por pacientes que tiveram o tratamento com benzonidazol suspenso.....	78
FIGURA 9 –	Rash cutâneo.....	79
FIGURA 10 –	Rash cutâneo.....	79
FIGURA 11 –	Placas eritematosas.....	80
FIGURA 12 –	Dermatite exfoliativa.....	80
FIGURA 13 –	Edema nas extremidades.....	80
FIGURA 14 –	Comparativo entre os resultados do Elisa nas diluições de 1/40 e 1/80.....	88

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 –	Grupos de classificação anatômica – terapêutica – Química (ATC) (WHO, 2000).....	63
QUADRO 2 –	Classificação anatômica – terapêutica – química (ATC) do benzonidazol.....	63
QUADRO 3 –	Classificação dos Sistemas e órgãos* de acordo com a terminologia das reações adversas (WHO, 1995).....	64
QUADRO 4 –	Classificação das reações adversas ao benzonidazol conforme relação de causalidade e severidade.....	126

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Etiologia.....	18
1.2 Mecanismos de transmissão.....	20
1.2.1. Transmissão vetorial.....	20
1.2.2 Transmissão transfusional.....	22
1.2.3 Transmissão congênita.....	23
1.2.4 Transmissão oral.....	24
1.2.5 Transmissão por transplante de órgãos.....	25
1.3 Patogenia da doença de Chagas.....	26
1.3.1 Fase aguda.....	26
1.3.2 Fase crônica.....	27
1.3.2.1 Forma indeterminada.....	28
1.3.2.2 Forma cardíaca.....	29
1.3.2.2.1 Morte Súbita e doenças de Chagas.....	30
1.3.2.3 Forma digestiva.....	30
1.3.2.4 Forma crônica nervosa.....	32
1.3.2.5 Reativação da doença de Chagas na imunodepressão.....	32
1.4 Epidemiologia.....	33
1.4.1 O controle da transmissão vetorial no Brasil.....	35
1.4.2 Iniciativa de países do Cone Sul.....	36
1.5 Epidemiologia no Ceará.....	37
1. 6 O diagnóstico e a avaliação da doença de Chagas.....	38
1.6.1 Diagnóstico.....	38
1.6.2 Avaliação complementar.....	40
1.7 Tratamento.....	41
1.7.1 Aspectos Gerais.....	41
1.7.2 Benzonidazol (Rochagan®).....	45
1.8 Reação Adversa a Medicamento (RAM).....	48
1.8.1 Reações adversas ao benzonidazol.....	52
1.8.2 Monitoramento de reações adversas e exames laboratoriais.....	53

1.8.2.1 Avaliação hematológica.....	53
1.8.2.2 Avaliação bioquímica.....	54
1.8.2.3 Avaliação sorológica.....	55
1.9 A importância da comunicação paciente – farmacêutico.....	55
2 OBJETIVOS.....	57
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	59
3.1 Desenho do estudo.....	60
3.2 Amostra.....	60
3.3 Local de atendimento	60
3.4 Critérios de inclusão.....	60
3.5 Critérios de exclusão.....	60
3.6 Coleta de dados.....	61
3.7 Variáveis.....	61
3.8 Fluxograma de Seguimento.....	61
3.9 Dispensação do Medicamento (Benzonidazol).....	62
3.10 Classificação das reações adversas.....	64
3.11 Comitê de Ética.....	64
3.12 Exames Laboratoriais.....	65
3.12.1 Hematológicos: Hemograma Completo e Contagem de Plaquetas.....	65
3.12.2 Bioquímicos.....	65
3.12.3 Sorológico.....	66
3.13 Análise dos dados.....	66
4 RESULTADOS.....	67
4.1 Perfil socioeconômico, farmacológico e patológico de pacientes chagásicos tratados com benzonidazol.....	68
4.2 Perfil de reações adversas em pacientes chagásicos tratados com benzonidazol.....	76
4.3 Reações adversas que culminaram na suspensão do tratamento.....	79

4.4 Perfil dos exames laboratoriais.....	81
4.4.1 Resultados dos exames hematológicos.....	81
4.4.2 Resultados dos Exames Bioquímicos.....	86
4.4.3 Resultados dos Exames Sorológicos.....	88
5 DISCUSSÃO.....	89
5.1 Perfil sociodemográfico.....	91
5.2 Antecedentes farmacológicos, de hipersensibilidade e patológicos.....	92
5.3 Reações Adversas.....	93
5.4 Exames laboratoriais.....	96
6 CONCLUSÕES.....	99
REFERÊNCIAS.....	102
APÊNDICES.....	119
ANEXOS.....	125

1 INTRODUÇÃO

1.1 Etiologia

A doença de Chagas (DC) é causada pelo protozoário hemoflagelado, *Trypanosoma cruzi*, da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae*, que infecta os seres humanos em algumas áreas das Américas Central e do Sul (BRENER, 1992). O complexo de vida do *T. cruzi* envolve vetores naturais (triatomíneos) e hospedeiros vertebrados, inclusive o homem. A infecção natural no hospedeiro vertebrado normalmente ocorre quando as formas infectantes, presentes nos excrementos do triatomíneo, penetram nas mucosas ou locais de descontinuidade da pele do hospedeiro. Após a penetração no hospedeiro, as formas tripomastigotas metacíclicas invadem diversas células, no seu interior se diferenciam em formas esféricas denominadas amastigotas. Seguindo-se vários ciclos de divisão binária, as formas amastigotas multiplicam-se e diferenciam-se em tripomastigotas que, após ruptura das células infectadas, são liberadas podendo infectar outros tecidos e órgãos. O ciclo se completa quando o triatomíneo suga o sangue do hospedeiro vertebrado, contendo formas tripomastigotas infectantes (DIAS, 1992; LANA; TAFURI, 2000; CASTRO; PRATA; MACEDO, 2005). O indivíduo, uma vez infectado, pode permanecer como tal por toda a vida, embora já tenha sido relatada (VIOTTI et al., 1994; ANDRADE, 2000; FRANCOLINO et al., 2003) através de dados clínicos, parasitológicos e sorológicos sugestivos de cura espontânea em pacientes com doenças de Chagas crônica.

O *Trypanosoma cruzi* não é uma população de protozoários homogênea e é constituído por um pool de cepas as quais circulam em ciclos domésticos e selvagens envolvendo reservatórios humanos, vetores e animais reservatórios do parasito (BRENER, 1992). Essa heterogeneidade poderia ser uma das razões para a variabilidade nas manifestações clínicas da doença de Chagas (DC) e as diferenças regionais de sua morbidade (DEVERA et al., 2002).

Andrade e Magalhães (1997) estudaram o comportamento biológico de cepas de *T. cruzi* e seus perfis histopatológicos em animais experimentais o que permitiu agrupar os isolados em três tipos ou biodemas (I, II e III) que por sua vez

corresponderam a zimodemas específicos (Tipo I e Z2b, Tipo II e Z2, Tipo III e Z1). O biodema I é constituído por cepas com predomínio de formas delgadas e macrofagotropismo na fase inicial da infecção. Multiplicam-se rapidamente, apresentando elevada parasitemia, com 100% de mortalidade dos camundongos, que evoluíram para o óbito entre 7 e 12 dias após a inoculação. O biodema II é representado pela predominância de formas largas, miocardiotropismo, multiplicação relativamente lenta e picos de parasitemia irregulares, entre 12 e 20 dias após a infecção, período no qual também a mortalidade é máxima. O biodema III é composto por cepas, com predomínio de formas largas, baixa multiplicação, picos de parasitemia tardios entre os dias 25 e 30 após a infecção; acometimento principal da musculatura esquelética, com baixa mortalidade (30 dias após a infecção).

Através da análise do perfil eletroforético de isoenzimas do *T. cruzi*, foram reconhecidos três grupos distintos denominados Zimodemas (população que apresenta o mesmo perfil de isoenzimas): Zimodemas 1 e 3 constituídos por amostras procedentes do ciclo silvestre e Zimodema 2 representado por amostras do ciclo domiciliar (LANA; TAFURI, 2000; MACEDO et al., 2004).

O emprego de marcadores moleculares no estudo da diversidade genética do *T. cruzi*, permitiu verificar a heterogeneidade genética do parasito e em 1999 (SATELLITE MEETING, 1999) as duas maiores linhagens de *T. cruzi* foram renomeadas como *T. cruzi* I (Zimodemas I e III) e *T. cruzi* II (Zimodema II). As cepas híbridas (*T. cruzi* I e *T. cruzi* II) poderiam constituir uma terceira linhagem, nomeada *T. cruzi* III (AUGUSTO-PINTO et al, 2003). No Brasil a doença de Chagas humana está mais associada com cepas *T. cruzi* II, em pacientes, embora algumas cepas *T. cruzi* I e *T. cruzi* III possam estar envolvidas no ciclo silvestre (LANA; TAFURI, 2000; MACEDO et al., 2004).

O desafio da quimioterapia da doença de Chagas é detectar drogas que poderiam eliminar os clones mais resistentes nas cepas com alta ou média suscetibilidade como representado pelas cepas do biodema tipo II (*T. cruzi* II) e para todos os clones resistentes do biodema tipo III (*T. cruzi* I). A variabilidade da resposta ao tratamento das populações clonais das cepas de *T. cruzi* II é responsável pela grande variação na resposta terapêutica (CAMPOS et al., 2005).

Não se sabe qual a correlação entre a genética do parasito e suas propriedades biológicas e médicas (virulência, patogenicidade, morbidade, suscetibilidade a drogas, etc.) (MACEDO, 1999; LANA; TAFURI, 2000).

Em toda a América existem mais de uma centena de espécies de mamíferos silvestres infectadas com o *Trypanosoma cruzi* em áreas endêmicas. O ser humano representa um dos principais reservatórios domésticos, ao lado de cães e roedores (DIAS, 1992).

1.2 Mecanismos de transmissão

A doença de Chagas é transmitida principalmente por insetos triatomíneos, transmissão vetorial, (80-90%), transfusão de sangue (5-20%) e transplacentária (0,5-8%) (SOSA ESTANI et al., 1998; DIAS, 2000; STREIGER et al., 2004) e por transplante de órgãos (STREIGER et al., 2004). Também pode ocorrer a transmissão por via oral, por ingestão de alimentos contaminados com vetores ou excrementos de vetores parasitados (CAMANDARROBA et al., 2002). Outro mecanismo de transmissão menos freqüente é o acidental, ocorrendo em laboratórios de pesquisa ou rotina (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

Outro mecanismo existente, embora nunca tenha sido comprovado na espécie humana, é a transmissão por via sexual (LANA; TAFURI, 2000).

O controle das transmissões vetorial e transfusional está adequado em muitas regiões e deficiente em outras, como na Amazônia e florestas da América Central, que são novas áreas potenciais para a doença endêmica (COURA et al., 2002a; DIAS, 2006a).

1.2.1. Transmissão vetorial

A transmissão vetorial é o mecanismo que tem maior importância epidemiológica (LANA; TAFURI, 2000). Os vetores, hematófagos da ordem Hemiptera, família *Reduviidae*, subfamília *Triatominae*, fazem o elo entre os

reservatórios e o novo hospedeiro (BRENER, 1992). O homem se infecta através do vetor quando este faz o repasto sangüíneo e depositam juntamente com as fezes e urina as formas infectantes, que penetram nas mucosas ou locais de descontinuidade da pele do hospedeiro.

O ambiente original da doença de Chagas humana na América Latina é formado por áreas rurais com casebres cobertos por palhas de palmeira e construídos com barro, pedras ou madeira, paredes rachadas, abrigando uma população humana muito pobre, vivendo lado a lado com ratos, mosquitos, baratas e triatomíneos (DIAS, 1992).

A adaptação dos triatomíneos à vivenda humana (domiciliação e colonização) mostrou-se eficiente para várias espécies e é considerado fator primordial da ocorrência e expansão da doença de Chagas humana (VINHAES; DIAS, 2000). No Brasil existem pelo menos 44 espécies de triatomíneos identificados, a maioria deles silvestres. Destes, cinco espécies são consideradas domésticas e, portanto, de importância epidemiológica: o *Triatoma infestans*, o *Panstrongylus megistus*, o *Triatoma brasiliensis*, o *Triatoma sordida* e o *Triatoma pseudomaculata*. Essas espécies são responsáveis por mais de 80 % dos casos de doença de Chagas humana em áreas endêmicas (DIAS, 1992; SILVEIRA; VINHAES, 1999; VINHAES; DIAS, 2000).

Em regiões semi-áridas são encontradas espécies como o *T. brasiliensis* e *T. pseudomaculata* (SILVEIRA; VINHAES, 1999). O *Triatoma brasiliensis* apresenta importância epidemiológica em seis dos doze Estados (Bahia, Ceará, Paraíba, Piauí, Pernambuco e Rio Grande do Norte) de sua distribuição geográfica, onde é encontrado em altas densidades, apresentando porcentagens variáveis de infecção natural (COSTA et al., 2003). A espécie apresenta boa capacidade de adaptação aos seus hospedeiros vertebrados (GUARNERI et al., 2000). O *Triatoma brasiliensis* é a principal espécie transmissora da doença de Chagas no Ceará, tendo uma ampla distribuição. O segundo é o *T. pseudomaculata* e a terceira é o *Panstrongylus megistus* (SARQUIS et al., 2004).

Em um estudo realizado por Forattini et al (1981), relacionando os hábitos alimentares de triatomíneos de seis espécies em regiões semi-áridas do nordeste do Brasil, foi registrado elevado grau de antropofilia em *T. infestans*. Quanto a *T. brasiliensis* e *T. sordida* verificou-se considerável ornitofilia, embora com alguma

tendência a sugar mamíferos. Observou-se elevada preferência por sangue de ave em *R. nasutus* e *T. pseudomaculata*. Os autores também observaram que a tendência à domiciliação revelou-se apreciável em *P. megistus*, moderada em *T. brasiliensis*, *T. pseudomaculata*, *T. sordida* e praticamente nula em *R. nasutus* e que a distribuição geográfica confirmou o caráter autóctone de *T. brasiliensis*, *T. pseudomaculata* e *R. nasutus*, em relação à caatinga, e do *P. megistus* em relação às regiões florestais.

1.2.2 Transmissão transfusional

A segunda via de transmissão de importância epidemiológica é a transfusional. Uma pesquisa realizada no Brasil por Moraes-Souza et al (1994), cobrindo 850 municípios entre 1988 e 1989, indicou que existiam 1.525 serviços de saúde fornecedores de serviços de transfusão sanguínea. Destes, 882 realizavam sorologia para *T. cruzi*, 55% deles executavam apenas uma prova sorológica para diagnóstico, enquanto 26,8% realizavam duas provas e 12,2% realizavam três provas na triagem sorológica para detectar a infecção chagásica em bancos de sangue. Em virtude da má qualidade do sistema de saúde nas zonas endêmicas e a migração da população rural pobre dessas zonas para os centros urbanos, a doença de Chagas, transmitida por transfusão sanguínea, tornou-se um problema crescente na América Latina. Não obstante, o quadro parece estar progressivamente melhorando, pois, nos grandes centros, os bancos de sangue estão mais sujeitos ao controle em virtude da transmissão da HIV/AIDS, a par de um esforço governamental conjunto que vem sendo feito nos países do cone sul da América do Sul a partir do final da década de 80 para interromper a transmissão por eliminação do vetor (SCHMUÑIS, 1999).

Bonametti et al. (1998) encontraram uma taxa de soroprevalência de 1,3% nos bancos de sangue do município de Londrina, Paraná, sendo a soropositividade para a infecção por *Trypanosoma cruzi* nos candidatos a doador de sangue de outras localidades, maior do que a soropositividade observada em candidatos a doador nascidos no município de Londrina.

Nas áreas urbanas, a transmissão por transfusão de sangue e derivados apresenta grande importância, como consequência da migração das populações das áreas endêmicas para centros industrializados em busca de trabalho (FERREIRA; ÁVILA, 1996; CONFORTO; SUNG, 2003).

1.2.3 Transmissão congênita

A transmissão congênita da doença de Chagas constitui sério problema de saúde pública em áreas endêmicas e não endêmicas, devido à freqüente migração das populações rurais para os centros urbanos. A infecção congênita pode causar abortamento, nascimento prematuro, retardo de crescimento intra-uterino, placentite e natimortos (FERREIRA; ÁVILA, 1996; CONTRERAS et al., 1999). As manifestações peculiares à forma congênita aparecem logo ao nascer ou poucos meses após, como manifestações digestivas tipo megaesôfago, alterações oculares, paralisia cerebral, microcefalia e calcificação cerebral. Pode ocorrer em qualquer momento da gravidez e fatores como cepa do parasito e possivelmente lesões prévias da placenta facilitam a penetração do mesmo, que pode atingir a circulação fetal, chegando a qualquer célula e órgão do feto (LANA; TAFURI, 2000).

A transmissão vertical ou congênita deve ser considerada em crianças nascidas de mães com sorologia positiva para *T. cruzi*. Para confirmação de caso é necessário identificar os parasitos no sangue do recém-nascido e/ou anticorpos de origem não materna (após 6 a 9 meses de idade), desde que excluídos outros mecanismos de transmissão. A transmissão ocorre principalmente quando a mãe apresenta parasitemia. Na literatura, há registro de apenas oito gestantes com infecção aguda, três das quais não transmitiram a infecção congênita. A transmissão congênita é mais freqüente quando as mães estão na forma indeterminada. No atual estágio de controle vetorial e transfusional, a transmissão vertical passa a ser um importante mecanismo de transmissão do *T. cruzi* no Brasil (BRASIL, 2005; MORETTI et al., 2005).

A taxa de transmissão vertical da doença de Chagas (número de casos congênitos/número de mães chagásicas) nos países do Cone Sul varia de 1% no Brasil para 4 a 12% na Argentina, Bolívia, Chile e Paraguai (CARLIER; TORRICO,

2003). Bittencourt (2000) verificou que a freqüência de transmissão vertical da doença de Chagas varia de acordo com a região e a metodologia de estudo de 1,6 a 18,5%; o mesmo já havia sido observado por Andrade et al em 1994 que constataram que diferenças regionais em relação às taxas de transmissão congênita poderiam ser explicadas pelas variações nas cepas dos parasitos (ANDRADE et al., 1994).

Contreras et al. (1999), na Argentina, estudando 276 mulheres grávidas registraram 34 filhos infectados, ou seja, taxa de 8,8% de infecção congênita. Rassi et al. (2004), no Brasil, verificaram uma taxa de positividade de 0,7% em estudo de 278 filhos de 145 mães chagásicas crônicas. Moretti et al. (2005) estudaram três casos de infecção chagásica na forma aguda em mulheres grávidas e um filho nasceu com infecção congênita.

Shenone et al. (2001) após o relato de dois casos de infecção congênita no Chile, concluíram que o possível diagnóstico de doença de Chagas congênita não deveria ser realizado somente em áreas endêmicas, mas também em crianças nascidas em áreas não endêmicas, cujas mães ou avós fossem procedentes destas áreas.

1.2.4 Transmissão oral

A transmissão do *Trypanosoma cruzi* por via oral tem caráter habitual no ciclo enzoótico primitiva deste parasito, através da ingestão, por mamíferos suscetíveis, de vetores e reservatórios infectados (DIAS, 2006a). A ocorrência em humanos de microepidemias de infecção por *T. cruzi* atribuídas à ingestão de alimentos contaminados com excrementos de vetores selvagens ou de gambá é provavelmente um importante fator para a transmissão digestiva da doença de Chagas (CAMANDARROBA et al., 2002).

A transmissão oral pode ocorrer a partir de formas tripomastigotas, e provavelmente, de amastigotas e massas celulares, originárias de mamíferos ou vetores contaminados, assim como, acidentes de laboratório (DIAS, 2006a).

Os fatores responsáveis pela alta infectividade e patogenicidade dos parasitos ingeridos, mesmo após passarem pelo suco gástrico, não são bem conhecidos (CAMANDARROBA et al., 2002). Embora, o suco gástrico dos vertebrados superiores tenha a capacidade de destruir muitos parasitas, certa proporção é capaz de evadir-se desta ação, mediante mecanismos químicos de proteção externa, o que possibilita sua penetração através da mucosa intestinal (DIAS, 2006a).

Os casos humanos descritos e os estudos experimentais indicam um período de incubação similar ao da contaminação usual pelo inseto vetor, dependendo da cepa e do inóculo (DIAS, 2006a). Na transmissão por via digestiva, fenômenos de enterite, abdome agudo, sangramento fecal, choque, hepatite focal e elevação de aminotransferases (TGP e TGO) podem ocorrer e tem significado prognóstico variado, devendo ser rotineiramente pesquisados e monitorados pelo clínico (DIAS, 2006a).

1.2.5 Transmissão por transplante de órgãos

Ocorre quando um receptor suscetível recebe um órgão de um doador infectado pelo *T. cruzi*. Este mecanismo pode desencadear fase aguda grave da doença, pois o indivíduo que recebe um órgão transplantado infectado seguido de terapia imunossupressora, conseqüentemente, torna-se menos resistente à infecção (LANA; TAFURI, 2000).

Paciente chagásico, submetido ao transplante cardíaco e quimioterapia imunodepressora, exibiu reativação da infecção pelo *T. cruzi*, cuja manifestação clínica foi caracterizada com eritema nodoso. Curiosamente, em muitos casos de reativação da doença de Chagas, o parasito não foi encontrado no sangue periférico, e o diagnóstico da reativação foi realizado através do achado do parasito em exame histopatológico da pele (CANÇADO, 1999).

Nos Estados Unidos, em 2006, foram registrados dois casos de doença de Chagas aguda após transplante de coração. Os doadores dos órgãos eram provenientes de países endêmicos para a doença (CDC, 2006).

O atual panorama brasileiro é basicamente de vigilância epidemiológica e controle dos bancos de sangue, ao lado do desafio de oferecer atenção médica e previdenciária a cerca de três milhões de infectados, à qualidade do sistema de saúde (bancos de sangue e transplantes), ao ambiente (espécies vetoras secundárias e nativas, com potencial de domiciliação, em especial no Nordeste e Amazônia) (DIAS, 2001).

1.3 Patogenia da doença de Chagas

A infecção chagásica apresenta duas fases bem distintas: a fase aguda (aparente ou inaparente) e uma fase crônica (indeterminada, assintomática ou sintomática, tardia cardíaca ou digestiva). É importante o seguimento clínico dos infectados, por longo período, para conhecer a história natural desta enfermidade, também é importante o seguimento prolongado em pacientes que tenham recebido quimioterapia tripanossomicida (STREIGER et al., 2004).

1.3.1 Fase aguda

A fase aguda, mais freqüente em crianças, tem como sinais de porta de entrada o sinal de Romaña e o chagoma de inoculação, que aparecem 7 a 10 dias após o contato com os excrementos do triatomíneo infectado. Essas manifestações clínicas têm duração de 30 a 60 dias e sugerem uma reação de hipersensibilidade mediada por células (ANDRADE, 2000). O sinal de Romaña é um intumescimento geralmente unilateral das pálpebras, e quando encontrado, é considerado como patognomônico da doença. O primeiro sintoma observado no paciente chagásico é a febre. Outras manifestações clínicas eventualmente presentes são hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, miocardite, meningoencefalite, náuseas, vômitos, diarréias, anorexia e edema subcutâneo. A fase aguda permanece por

cerca de 2 a 4 meses, desaparecendo mesmo na ausência do tratamento específico (FERREIRA; ÁVILA, 1996; LANA; TAFURI, 2000).

A infecção aguda é mais grave em crianças menores de dois anos, nas quais, com a ausência de tratamento, a letalidade pode chegar a 10%, devido principalmente a meningoencefalite e mais raramente à falência cardíaca devido à miocardite aguda difusa (RIBEIRO; ROCHA, 1998; LANA; TAFURI, 2000; RASSI et al., 2000).

Os portadores da forma aguda podem falecer de insuficiência cardíaca (miocardite), de meningoencefalite ou de complicações, como a broncopneumonia (ANDRADE, 2000). O prognóstico da fase aguda da doença de Chagas depende da idade do paciente, bem como o tipo e a intensidade das manifestações (RASSI et al., 2000).

Na fase aguda, o *Trypanossoma cruzi* pode ser detectado no exame direto a fresco do sangue periférico (DIAS, 2006b), o tratamento deve ser realizado em todos os casos e o mais rápido possível, após confirmação diagnóstica, independente da via de transmissão. Devido à toxicidade das drogas disponíveis, não é recomendado o tratamento durante a gestação. A doença de Chagas aguda é de notificação compulsória (BRASIL, 2005).

1.3.2 Fase Crônica

A fase crônica da doença de Chagas é caracterizada por baixa parasitemia e classificada em três formas principais: indeterminada (intermediária), cardíaca e digestiva (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

Na fase crônica os parasitos são de difícil detecção no sangue periférico e o diagnóstico depende da detecção de anticorpos IgG. Os pacientes têm uma vida normal, a maioria deles continuará assintomática por décadas ou pelo resto de suas vidas (DIAS, 2006b).

A infecção chagásica pode causar uma doença aguda transitória autolimitada, a qual evolui para a forma indeterminada após vários anos de infecção. Vários anos após a infecção 25% a 30% dos indivíduos apresentam evidência clínica de doença cardíaca que pode levar a insuficiência cardíaca e morte súbita,

6% a 8% desenvolvem danos digestivos, principalmente megavísceras e 3% sofrerão envolvimento do sistema nervoso periférico (ZICKER et al., 1990; SOSA - ESTANI et al., 1998; MONCAYO, 2003).

1.3.2.1 Forma indeterminada

São considerados portadores da forma indeterminada da doença de Chagas os indivíduos soropositivos e/ou com exame parasitológico positivo para *T. cruzi*, que não apresentam quadro sintomatológico peculiar da doença, e com resultados de eletrocardiograma de repouso, estudo radiológico de tórax, esôfago e cólon normais (Primeira reunião anual de pesquisa aplicada em doença de Chagas, 1985). Não são necessários outros exames complementares para a classificação do portador da forma indeterminada (BRASIL, 2005).

No Brasil a forma indeterminada ou assintomática é a mais comum (60-70%) seguida das formas cardíaca e digestiva (20-30% e 8-10%, respectivamente). A forma mista cardiodigestiva é menos freqüente (DIAS, 1992).

Na forma indeterminada, inaparente ou subclínica, o paciente não apresenta alterações patológicas significativas, o diagnóstico clínico é difícil e os testes sorológicos geralmente são positivos (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

A forma indeterminada tem particular relevância por ser a forma de maior prevalência, além do evidente caráter benigno e do baixo potencial evolutivo da mesma (BRASIL, 2005). Em geral pacientes com esta forma têm bom prognóstico, excelente capacidade laborativa, desconhecendo, muitas vezes, a condição de portador da infecção chagásica (IANNI et al., 1998; RASSI et al., 2000).

Somente parte dos pacientes com a forma indeterminada desenvolve mudanças eletrocardiográficas significantes. O tempo relatado do surgimento de anormalidades eletrocardiográficas sugere que a evolução da doença nesta forma é influenciada pela idade do paciente (IANNI et al., 2001).

Anormalidades no ECG de pacientes assintomáticos com doença de Chagas crônica não indicam necessariamente danos no miocárdio (DÁVILA-SPINETTI et al., 2005) e anormalidades significativas em pacientes com a forma indeterminada, podem ser encontradas em indivíduos não chagásicos (RASSI et al., 2000).

De acordo com Ribeiro & Rocha (1998) a conduta frente ao chagásico crônico na forma indeterminada não pode continuar sendo a observação passiva dos pacientes, aguardando a instalação da cardiopatia. Estratégias, no sentido de se definir grupos de risco passíveis de intervenção terapêutica e/ou readaptação profissional, devem ser estabelecidas e obtidas através da avaliação cardíaca não - invasiva. Existem evidências significativas de que o tratamento etiológico pode prevenir a progressão da doença de Chagas.

1.3.2.2 Forma cardíaca

O acometimento cardíaco na fase crônica da doença de Chagas inclui amplo espectro de manifestações, que vai desde a presença de anormalidades silenciosas, registradas em exames complementares sofisticados, até formas graves, como a miocardiopatia inflamatória do tipo dilatada, fibrosante, de evolução fatal, que cursa com insuficiência cardíaca congestiva ou morte súbita, fenômenos tromboembólicos e arritmias variadas (ANDRADE, 2000; BRASIL, 2005). São fatores de risco para o desenvolvimento de complicações cardíacas: sexo masculino, cor negra, atividade física intensa, nível de parasitemia, cepa do parasito e fatores geográficos, idade e gravidade da infecção aguda inicial, exposição à reinfeção pelo *T. cruzi*, história familiar de doença cardiovascular, estado nutricional, alcoolismo e presença de doenças concomitantes (RASSI et al., 2000).

Na forma cardíaca geralmente são observadas alterações no eletrocardiograma convencional, nos raios X de tórax e no ecocardiograma (FERREIRA; ÁVILA, 1996; BRASIL, 2005).

O fator prognóstico mais importante na cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo. A presença de cardiomegalia e de disfunção ventricular significativas implicam incapacidade laborativa para atividades que requeiram esforço físico, e em invalidez, quando da impossibilidade de reabilitação profissional. Em toda avaliação funcional, prognóstica e da capacidade laborativa de um paciente chagásico deve-se levar em conta a grande variabilidade clínica desses pacientes, mesmo quando enquadrados em um mesmo estágio de qualquer classificação do comprometimento cardíaco (BRASIL, 2005).

1.3.2.2.1 Morte Súbita e doenças de Chagas

Insuficiência cardíaca (70%) e morte súbita (30%) são as causas mais comuns de morte em pacientes com doença de Chagas (MANZULLO; CHUIT, 1999; RASSI JR et al., 2001).

A morte súbita no chagásico ocorre, principalmente entre os 30 e 50 anos de idade e predominante no sexo masculino (RASSI JR, 2001). Pode ser a primeira manifestação clínica da doença de Chagas, retirando a vida de pessoas assintomáticas e produtivas (RASSI et al., 2000).

O principal mecanismo de morte súbita na cardiopatia chagásica crônica é a taquicardia ventricular sustentada, em geral rápida, às vezes polimórfica, degenerando para fibrilação ventricular (MARIN-NETO et al., 2000).

Alterações cardíacas são as principais causas responsáveis pela morbidade e mortalidade na doença de Chagas (CHAPADEIRO, 1999). O óbito pode ser devido a causas vasculares e não-vasculares. A morte cardiovascular, por sua vez, pode ter como mecanismo determinante um evento arritmico, freqüentemente a fibrilação ventricular, um evento não arritmico, como a falência da bomba (Insuficiência cardíaca congestiva) ou fenômenos embólicos (cerebrais, pulmonares, mesentéricos, etc.). Dentre as causas não-cardiovasculares incluem-se as complicações do megaesôfago e do megacólon (RASSI JR et al., 2001).

1.3.2.3 Forma digestiva

Na forma digestiva da doença de Chagas o paciente pode apresentar alterações como megaesôfago e megacólon (FERREIRA; ÁVILA, 1996; BRASIL, 2005), sendo a disfagia e a constipação grave os principais sintomas gastrointestinais (DIAS, 2006a).

Os megas são dilatações permanentes e difusas de vísceras ocas ou canais (ureter, por exemplo), acompanhados ou não de alongamento da parede, não provocados por obstrução mecânica, cujo substrato anatômico seria a redução da população neuronal intrínseca do órgão (LANA; TAFURI, 2000).

A aperistalse do esôfago e megacólon constituem as síndromes mais representativas do comprometimento do aparelho digestivo na doença de Chagas sendo conseqüências de lesões no sistema nervoso autônomo periférico,

principalmente, do plexo mioentérico de Auerbach (RASSI et al., 2000). Na ausência da ação moderadora do plexo mioentérico, os músculos lisos tornam-se hiperativos, contraindo-se desordenadamente, hipertrofiando-se (REZENDE; MOREIRA, 2000). O resultado final da desnervação do sistema nervoso entérico é a dilatação do órgão envolvido, a manifestação mais expressiva da forma digestiva da doença (MENEGHELLI, 2004).

A esofagopatia chagásica caracteriza-se por alteração do peristaltismo no corpo do esôfago e comprometimento do relaxamento do seu esfíncter caracterizando a acalásia (VASCONCELLOS, 1996). Os principais sintomas encontrados na esofagopatia chagásica são: disfagia, regurgitação, dor esofágica, pirose, singulto, tosse, constipação intestinal, sialose, hipertrofia das glândulas salivares e desnutrição (REZENDE; MOREIRA, 2000).

O diagnóstico do megaesôfago baseia-se no exame clínico e radiológico, enquanto o laboratorial fundamenta-se na pesquisa do parasito (xenodiagnóstico, hemocultura e PCR) ou de anticorpos específicos no sangue. Outros métodos utilizados no diagnóstico do megaesôfago são a endoscopia, manometria, teste farmacológico de desnervação e cintilografia. Os dados colhidos na anamnese, na grande maioria dos casos, são bastante sugestivos do diagnóstico de megaesôfago chagásico. Quase sempre, trata-se de um paciente procedente de zona endêmica de doença de Chagas e que refere história de disfagia de evolução lenta e progressiva, acrescido dos sintomas como dor esofágica e a regurgitação.

O raio X de Esôfago constitui o método mais usado no diagnóstico do megaesôfago, devendo ser feito sob fluoroscopia para o estudo do esôfago e de seu esvaziamento e classifica a dilatação do esôfago em grupos (I a IV) (REZENDE & MOREIRA, 2000; BRASIL, 2005).

Endoscopia digestiva alta é importante para o diagnóstico de doenças associadas e/ou complicações decorrentes da estase dos alimentos na luz esofágica (BRASIL, 2005);

Exame manométrico é realizado com o auxílio de um conjunto de tubos de polietileno ou polivinil, que é introduzido pela boca até o estômago e em seguida retirado vagarosamente, registrando – se as pressões de repouso e de deglutição desde o estômago até o esfíncter superior do esôfago (VASCONCELOS, 1996). A manometria é realizada em casos selecionados nos quais exista dúvida diagnóstica (BRASIL, 2005).

A cintilografia é um método apropriado para avaliar quantitativamente o esvaziamento do esôfago, bem como o refluxo gastroesofágico (REZENDE; MOREIRA, 2000).

As manifestações clínicas da enteropatia chagásica ocorrem depois do desenvolvimento da dilatação de um ou mais segmentos anatômicos do intestino delgado, elas são quase sempre associadas com sintomas concomitantes de megaesôfago e/ou megacólon (MENEGHELLI, 2004). Os sintomas de megacólon são obstipação, meteorismo, disquezia e dores abdominais (REZENDE; MOREIRA, 2000).

Diante de um paciente procedente de uma região endêmica para doença de Chagas e se apresentando com quadro de obstipação intestinal ou mesmo meteorismo mais acentuado, deve-se pensar em um portador de megacólon chagásico. Para diagnosticar deve-se fazer uma radiografia simples do abdome para visualizar fecaloma, seguida do enema opaco para avaliar o aumento do calibre da sigmóide em relação ao normal, sendo o elemento de definição, enquanto que a colonoscopia é importante para o diagnóstico de doenças associadas (BRASIL, 2005).

1.3.2.4 Forma crônica nervosa

O indivíduo apresenta manifestações neurológicas variadas e déficit mental, provavelmente em decorrência de seqüelas da meningoencefalite da fase aguda (ANDRADE, 2000).

O mecanismo fisiopatológico básico nesta forma clínica seria a desnervação. Admite-se que na fase crônica da doença, a perda ou diminuição dos neurônios possa ser conseqüência da isquemia devido à insuficiência cardíaca crônica e arritmias cardíacas bem como de processos auto-imunes (LANA; TAFURI, 2000).

1.3.2.5 Reativação da doença de Chagas na imunodepressão

Em pacientes imunodeprimidos, como os portadores de neoplasias hematológicas (leucemias, linfoma de Hodgkin), os usuários de drogas imunodepressoras ou os co-infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida

humana (HIV), ou seja, em todas as situações em que as defesas do organismo estão diminuídas, pode haver reativação da doença de Chagas, que deve ser confirmada por exames parasitológicos diretos no sangue periférico, em outros fluidos orgânicos ou em tecidos (IANNI; MADY, 1998; LANA; TAFURI, 2000; BRASIL, 2005).

Foram descritos aproximadamente 90 casos de reativação da doença de Chagas em pacientes com AIDS, especialmente no Brasil e na Argentina (MADALOSSO, 2004). Portadores de AIDS podem apresentar meningoencefalite, miocardite e outras lesões com alta carga parasitária (CANÇADO, 1999; FERREIRA, 2000).

A reativação da doença de Chagas que ocorre em situações de imunodepressão, traduz-se, essencialmente, por visualização do parasito no sangue periférico, líquido ou outros líquidos corporais. Assim, o diagnóstico laboratorial baseia-se na positividade dos testes diretos (BRASIL, 2005).

Lesões extensas no cérebro com ou sem meningoencefalite constituem a apresentação neurológica mais freqüente na reativação da doença de Chagas (FERREIRA; BORGES, 2002).

A letalidade da doença de Chagas reativada em pacientes com AIDS é muito alta. A maioria dos casos apresenta um curso fatal em 10 -20 dias após o diagnóstico (FERREIRA, 2000).

Rassi et al. (1999) demonstraram um efeito protetor do benzonidazol contra a reativação parasitária em pacientes chagásicos crônicos tratados com corticosteróides. Andrade et al. (2003) utilizando camundongos cronicamente infectados e tratados com benzonidazol e drogas imunossupressoras, verificaram que a combinação desses medicamentos não é determinante no aparecimento de linfomas e outras neoplasias e os resultados reforçaram a indicação do tratamento com benzonidazol como droga de escolha em pacientes imunossuprimidos que desenvolvem reativação da doença de Chagas.

1.4 Epidemiologia

A doença de Chagas ainda representa uma das mais importantes doenças endêmicas do continente Americano e tem sido diagnosticada desde o sul dos

Estados Unidos, por causa da migração de pessoas de países endêmicos, provavelmente por transfusão sanguínea ou transmissão congênita, até o sul da Argentina (DIAS, 1992; KIRCHHOFF, 1993; VINHAES; DIAS, 2000; FERREIRA; BORGES, 2002; MONCAYO, 2003). Atualmente, estima-se 16 milhões de pessoas infectadas com o *Trypanosoma cruzi* e mais de 40 milhões de pessoas estão expostos ao risco de contrair a doença (WHO, 2002; MONCAYO, 2003).

No Brasil, as estimativas atuais sugerem a existência de 2 a 3 milhões de infectados (BRASIL, 2006). A doença de Chagas ainda representa um problema de saúde pública na maioria dos países da América Latina, pois representa a primeira causa de lesões cardíacas em adultos jovens na sua fase mais produtiva em países endêmicos na América Latina (MONCAYO, 2003).

Embora a redução das taxas de letalidade seja difícil de demonstrar, devido à evolução crônica da doença de Chagas, análises preliminares indicam que, no Brasil o número de mortes atribuídas à doença caiu de 5/100.000 habitantes no início dos anos 80 para 3,5/100.000 habitantes (SILVEIRA; VINHAES, 1999). A mortalidade é geralmente alta entre indivíduos chagásicos que desenvolvem cardiopatia crônica, principalmente quando ocorre insuficiência cardíaca e/ou arritmias graves, e estima-se que 25% dos chagásicos brasileiros estão destinados a morrer por causa desta enfermidade. O serviço de registro oficial no Brasil em 1999 indicava que a mortalidade devido à doença era aproximadamente de 6.000 mortes por ano (CHAPADEIRO, 1999).

Dentre as formas excepcionais de transmissão da doença de Chagas, a oral tem sido recentemente explorada em virtude de dois surtos agudos da doença, em dois Estados do Brasil. O primeiro ocorreu em Santa Catarina em fevereiro de 2005, onde 25 pessoas foram infectadas com caldo de cana contaminado por *T. cruzi* das quais cinco vieram a falecer. O segundo ocorreu no Amapá, onde 26 pessoas foram infectadas com suco de açaí contaminado pelo *T. cruzi*. (IANNI; MADY, 2005). No Ceará, em janeiro de 2006, foi relatado um surto intra-familiar de infecção chagásica aguda em duas famílias do município de Redenção, com provável contaminação oral (CEARÁ, 2006). Microepidemias foram registradas (Teutonia, RS; Catolé do Rocha, PB; Amazônia brasileira), como transmissão oral com alta infectividade e algumas mortes. Em Catolé do Rocha (PB) foram descritos 26 casos agudos de infecção chagásica provocados por ingestão de caldo de cana contaminado por *T. cruzi*. Sabe-se que o parasito pode permanecer infectante (vivo) por 24 horas no caldo de

cana. As possibilidades aventadas foram que, durante a moagem de cana, alguns insetos teriam sido triturados ou talvez a cana estivesse contaminada com secreção das glândulas anais do gambá (SOARES et al., 1987). Na Amazônia brasileira, até 2001, foram descritos 148 casos de infecção chagásica por via oral, sendo 121 agudos com cinco mortes. Somente no Pará, 71 casos foram notificados, incluindo 17 microepidemias familiares, por infecção de suco de açaí contaminado. Nessa região é hábito alimentar consumir suco do fruto das palmeiras (açaí, bacaba e babaçu). As palmeiras são conhecidas como abrigo de triatomíneos na região norte do Brasil (IANNI; MADY, 2005).

1.4.1 O controle da transmissão vetorial no Brasil

O controle da transmissão vetorial da doença de Chagas no Brasil, institucionalizado em 1950 pelo Serviço Nacional de Malária, foi sistematizado e estruturado apenas em 1975. Foi delimitada a área onde havia risco de transmissão para o restante do país, através de inquérito de soroprevalência da população humana e de inquérito entomológico. Os resultados mostraram que a área com risco de transmissão vetorial correspondia a 36% do território nacional, com triatomíneos domiciliares em 2.493 municípios distribuídos em 18 estados (VINHAES; DIAS, 2000).

No Brasil, em 1983, 711 municípios de 11 estados estavam infestados pelo *Triatoma infestans*. Neste período foram alocados recursos do FINSOCIAL (Fundo de Investimento Social), juntamente com aqueles provenientes do Ministério da Saúde, a fim de interromper a cadeia de transmissão pelo controle do vetor, através da desinsetização domiciliar de toda a área endêmica (VINHAES; DIAS, 2000).

A partir de 1999, as ações de controle de endemias foram descentralizadas e transferidas para Estados e municípios (VILLELA et al, 2005).

Atualmente fazem parte do risco para a transmissão vetorial:

- ❖ Os Estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Goiás, Maranhão, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Paraná, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Sergipe, São Paulo, Tocantins e Distrito Federal;
- ❖ A existência de grande número de espécies comprovadamente autóctones ou potencialmente vetoras, mesmo que em alguns casos as populações

domiciliadas tenham sido intensamente reduzidas (*Panstrongylus megistus*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma pseudomaculata*);

- ❖ A emergência de “novas” espécies (*Triatoma rubrovaria*, *Panstrongylus lutzi*);
- ❖ A emergência de transmissão “endêmica” na Amazônica, com mecanismos excepcionais de transmissão (vetorial domiciliar, sem colonização vetorial, extradomiciliar, oral);
- ❖ A ocorrência de surtos episódicos de transmissão oral (BRASIL, 2005).

A emergência da doença de Chagas na Amazônia brasileira e os riscos de sua endemização é a grande preocupação dos epidemiologistas estudiosos da doença de Chagas. Os maiores riscos de estabelecimento da doença de Chagas na região Amazônica são: a migração humana e o desflorestamento incontrolado. Cresce o número de casos agudos de doença de Chagas nessa região, sendo motivo de alerta visto que esta área representa mais de dois terços do território nacional (COURA et al., 2002a, 2002b).

Apesar da adoção de medidas de prevenção, há ingresso regular de casos de doença de Chagas. As fontes que mais frequentemente contribuem para o conhecimento dos casos são: Os bancos de sangue, na triagem de doadores, quase que exclusivamente crônicos; Os inquéritos soros-epidemiológicos que, dependendo da população estudada, em especial do grupo etário, pode levar à identificação de casos agudos e/ou crônicos e a suspeita clínica que quase sempre implica também no conhecimento de casos crônicos (BRASIL, 2005).

1.4.2 Iniciativa de países do Cone Sul

Em 1991 ocorreu a iniciativa do Cone Sul que integrou sete países (Uruguai, Chile, Brasil, Argentina, Paraguai, Bolívia e Peru) para a eliminação da doença de Chagas. Ficaram estabelecidas ações de eliminação do *Triatoma infestans* domiciliar e controlar populações de outras espécies que podiam ser de importância local e reduzir a transmissão da doença de Chagas por transfusão sanguínea (DIAS; SCHOFIELD, 1998; DIAS et al., 2002; MONCAYO, 2003). Estimulados pelo sucesso dos países do Cone Sul, iniciativas similares foram realizadas em 1997 nos países Andinos e da América Central, em ambos os casos, os principais alvos foram o *R. prolixus* e *T. dimidiata* (MONCAYO, 2003).

Em países ou regiões sob atividades de controle efetivo e contínuo do vetor, *Triatoma infestans*, obteve-se um declínio significativo da incidência da doença de Chagas acompanhado de redução na prevalência da doença. O controle também está associado com uma redução marcante nas taxas de transmissão transfusional, através de doadores de sangue infectados, e transplacentária (congênita) através de mães infectadas. Também tem sido observada redução do número de internações hospitalares e da mortalidade prematura devido à doença de Chagas crônica (DIAS et al., 2002).

No Brasil, 6 dos 12 Estados endêmicos para a doença de Chagas (Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Paraíba, Rio de Janeiro e São Paulo) receberam certificados de livres de transmissão do *T. infestans* e mais recentemente Minas Gerais (DIAS et al., 2002). Em junho de 2006, o Brasil recebeu uma certificação relativa à eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo principal vetor (*Triatoma infestans*) e pela via transfusional, concedida pela OPAS/OMS (DIAS, 2006c).

1.5 Epidemiologia no Ceará

No Ceará, município de Boa Viagem, foram investigados 9.906 anexos de peridomicílios de 1.541 vivendas rurais em área infestada por *T. brasiliensis* e *T. pseudomaculata* e observou-se que os anexos mais freqüentemente colonizados foram os abrigos de animais (7%) e amontoados (4,4%) e que a grande maioria dos anexos infestados abrigavam de um a quatro triatomíneos (OLIVEIRA-LIMA et al., 2000).

Em 13 municípios da região do Cariri, Sul do Estado do Ceará foram realizadas capturas de triatomíneos no domicílio e peridomicílios (galinheiros, currais, muros de pedra, cercas e entulhos diversos) e em 3 municípios foram encontrados *Panstrongylus lutzi* no peridomicílio. Alguns espécimes examinados mostraram positividade para o parasito *T. cruzi* (FREITAS et al., 2004). Em estudo realizado no Ceará em 2001 foi encontrado *P. lutzi* em 78,5% dos 149 municípios analisados, com taxas de infecção natural por *T. cruzi* geralmente altas, com grande freqüência de invasão domiciliar (GARCIA, M. et al., 2005).

Em estudo realizado no município de Jaguaruana, Ceará, foram capturados 3.082 triatomíneos, sendo encontrados 238 *T. brasiliensis*, 6 *T. pseudomaculata*, 9 *Rhodnius nasutus* e 2 *Panstrongylus lutzi* no intradomicílio. No peridomicílio (anexos) foram encontrados 2.069 *T. brasiliensis*, 223 *T. pseudomaculata*, 121 *Rhodnius nasutus* e 1 *Panstrongylus lutzi*. Também foram encontrados 15 % de *T. brasiliensis* infectados com *T. cruzi* (SARQUIS et al., 2004).

Souza et al. (1999) relataram altos níveis de colonização intradomiciliar pelo *T. pseudomaculata* no município de Sobral, Ceará. No entanto, o índice de infecção foi baixo visto que o vetor *T. pseudomaculata* tem preferência alimentar por sangue de aves (58%).

Silva et al. (1998) realizaram um estudo nos bancos de sangue do Estado do Ceará no período de 1996 a 1997, onde foram atendidos 34.943 doadores dos quais 377 (1,1%) apresentavam soropositividade para a infecção chagásica.

Sobreira et al. (2001) ao analisarem amostras de sangue de 3.232 doadores de sangue no Hemocentro de Iguatu, Ceará, observaram que 1,9 % foram soropositivos para infecção chagásica, dos quais, 63,9% já haviam doado sangue anteriormente. Silveira et al. (2003) demonstraram uma prevalência de 1,2% de infecção por *T. cruzi* em candidatos a doadores de sangue em Nova Iguaçu, Rio de Janeiro. A transmissão transfusional tende a ser controlada pelo desenvolvimento de técnicas sempre mais sensíveis e de processamento em série de amostras de sangue na triagem de doadores em serviços de hemoterapia (SILVEIRA, 2000).

1. 6 O diagnóstico e a avaliação clínica da doença de Chagas

1.6.1 Diagnóstico

É realizado pela anamnese, por exames clínicos (radiológicos), laboratoriais (parasitológicos e sorológicos), além da epidemiologia. O diagnóstico da doença de Chagas só é possível pela demonstração do parasito ou de seus produtos nos tecidos ou fluidos biológicos do hospedeiro. Os métodos parasitológicos utilizados

no diagnóstico da doença de Chagas podem ser diretos e indiretos, empregados tanto na fase aguda quanto na crônica (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

Na fase aguda, na qual há alta parasitemia, pesquisa-se a presença de parasitos circulantes demonstráveis no exame direto do sangue periférico a fresco, com esfregaço em camada delgada e gota espessa (métodos diretos) ou através do xenodiagnóstico e da hemocultura (métodos de diagnóstico indireto); apesar de apresentarem elevada sensibilidade nesta fase, os dois últimos não são normalmente indicados, uma vez que os resultados obtidos são fornecidos após 30 dias. Um quadro clínico sugestivo junto com a detecção de anticorpos IgM - anti- *T. cruzi* também permite o diagnóstico da fase aguda. A presença de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgM no sangue periférico é considerada indicativa da fase aguda, particularmente quando associada a alterações clínicas e epidemiológicas sugestivas (FERREIRA; ÁVILA, 1996; DIAS, 1997; BRASIL, 2005).

Na fase crônica onde a parasitemia é baixa são utilizados os métodos parasitológicos indiretos (xenodiagnóstico e hemocultura). O xenodiagnóstico apresenta uma sensibilidade de cerca de 50% na fase crônica e 85 a 100% na aguda. A hemocultura, embora de sensibilidade muito baixa para diagnóstico, detecta cerca de 50% dos casos crônicos, sendo de grande importância para isolar cepas responsáveis pelas infecções no homem e animais e para estudos de caracterização bioquímica e imunoquímica do parasito (DIAS, 1997; LANA; TAFURI, 2000). Apesar da baixa sensibilidade os testes xenodiagnóstico e hemocultura, ainda são utilizados como critério de cura (CANÇADO, 1999).

O xenodiagnóstico é feito com ninfas de vetores criadas em laboratórios e alimentadas com sangue de aves. Cerca de 40 ninfas distribuídas em 4 caixas são utilizadas e após sugarem o sangue do paciente são mantidas no laboratório a 28°C com cerca de 85% de umidade. Após um período de 4 a 6 semanas, as fezes e os intestinos dos insetos, obtidos por esfregaço ou dissecção, são examinados por microscopia direta para pesquisa de *T. cruzi* (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

O diagnóstico molecular da doença de Chagas (PCR - *Polymerase Chain Reaction*), PCR acoplado à hibridização com sondas moleculares, tem apresentado resultados extremamente promissores, permitindo que esta metodologia seja utilizada como teste confirmatório (BRASIL, 2005). Pacientes que são xenonegativos e PCR positivos deveriam ser seguidos a fim de demonstrar o papel da presença do DNA circulante, mostrado pela PCR na evolução de sintomas (BRITTO, 2001).

A PCR tem sido usada para detectar *T. cruzi* em sangue de pacientes chagásicos crônicos (GOMES, 1999) e pode ser um instrumento muito útil para avaliação parasitológica e seguimento de pacientes após tratamento etiológico específico em infecções crônicas (BRITTO et al., 1995; SOLARI et al., 2001). As ferramentas utilizadas atualmente para a avaliação do tratamento são principalmente sorológicas, com uma soroconversão negativa esperada nos curados, depois de alguns anos de seguimento (GALVÃO, 2003).

A PCR na fase crônica tem indicação quando os testes sorológicos resultarem duvidosos, para o controle de cura após tratamento específico e em áreas onde também exista infecção por *T. rangeli*. A PCR é uma ferramenta adequada para fazer um diagnóstico diferencial entre *T. cruzi* e *T. rangeli* (ESPINOZA, 1996).

O diagnóstico na fase crônica é essencialmente sorológico e deve ser realizado utilizando-se um teste de elevada sensibilidade (ELISA com antígeno total ou imunofluorescência indireta) em conjunto com outro de alta especificidade. Os testes de Hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta e ELISA podem determinar o diagnóstico em 100% dos casos (BRASIL, 2005).

Conforme a sorologia considera-se indivíduo infectado na fase crônica aquele que apresenta anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG detectados por meio de dois testes sorológicos de princípios distintos ou com diferentes preparações antigênicas (BRASIL, 2005). Os testes sorológicos são amplamente utilizados na doença de Chagas para selecionar doadores nos bancos de sangue, para acompanhamento da terapêutica antiparasitária, para fins sociais na seleção de trabalhadores, para confirmar ou excluir uma suspeita clínica e para inquéritos soropidemiológicos (FERREIRA; ÁVILA, 1996). Estes testes têm alta sensibilidade, mas falta especificidade por causa da reação cruzada com tripanosomatídeos (GOMES, 1999).

1.6.2 Avaliação complementar

O eletrocardiograma é o exame mais simples e mais importante na avaliação clínica. Este teste deve ser associado com a anamnese e exame médico. A eletrocardiografia dinâmica e a ecocardiografia são técnicas apropriadas para a

avaliação de arritmias e anatomofisiologia do coração e deve ser executado por um cardiologista (COURA; CASTRO, 2002).

O ecocardiograma, por ser um método não invasivo e de fácil execução é o exame de eleição para avaliar a função miocárdica, permitindo identificar marcadores importantes para o estadiamento da cardiopatia. Constitui ferramenta útil na avaliação da função ventricular esquerda, permitindo a detecção de alterações da função sistólica, global e regional, da função diastólica, de dilatações ventriculares e atriais e o reconhecimento de aneurisma apical. A cardiopatia chagásica crônica é a principal responsável pela elevada morbimortalidade da doença de Chagas, com grande impacto social e médico-trabalhista (RIBEIRO; ROCHA, 1998; RASSI et al., 2000; BRASIL, 2005).

A ergometria é um método importante para o reconhecimento da capacidade laborativa, reproduzindo o estresse ao qual boa parte dos pacientes é submetido na sua vida cotidiana. O Holter é a ferramenta ideal para a observação do paciente durante suas atividades habituais, permitindo a detecção de arritmias potencialmente importantes nos casos em que não existam outras evidências de cardiopatia (RASSI et al., 2000).

Alterações radiográficas detectadas em pacientes chagásicos crônicos apresentam certas particularidades relativamente ao padrão mais comum em miocardiopatias de padrão hemodinâmico dilatado/congestivo. Observam-se, em fases incipientes, sinais de aumento discreto, global e homogêneo de todas as câmaras cardíacas. Em fases mais avançadas observam-se aumento muito acentuado da silhueta cardíaca e sinais de congestão venosa sistêmica (MARIN – NETO et al, 2000).

1.7 Tratamento

1.7.1 Aspectos Gerais

Dois medicamentos mostraram-se ativos e foram empregados na doença de Chagas humana: Nifurtimox (Lampit®, Bayer) e o Benzonidazol (Rochagan®, Roche) (COURA & CASTRO, 2002).

O benzonidazol (Bz) e o Nifurtimox (Nfx) são as drogas disponíveis para o tratamento específico da doença de Chagas. São indicadas para o tratamento da fase aguda e sob estrita supervisão médica e acompanhamento prolongado para pacientes na forma indeterminada da fase crônica da doença (COURA et al, 1997).

O nifurtimox (fig. 01) foi uma das primeiras drogas usadas no tratamento da doença de Chagas aguda (COURA et al, 1997; CANÇADO, 2000; CANÇADO, 2002;). O mecanismo de ação do nifurtimox (5 – nitrofurano (3 – metil – 4 – (5'nitrofurfurilideneamina) tetraidro – 4H – 1, 4 – tiazina – 1, 1 – dióxido) envolve a produção de radicais livres através da redução do grupamento nitro para radicais nitroanion muito reativos, os quais produzem metabólitos de oxigênio reduzido altamente tóxicos. O *T. cruzi* tem deficiência nos mecanismos de detoxificação de metabólitos de oxigênio, em particular o peróxido de hidrogênio, o que leva a uma intoxicação do parasito (DO CAMPO, 1990 *Apud* URBINA, 1999). Como consequência, os tecidos do hospedeiro também podem ser lesados, produzindo reações de hipersensibilidade, anorexia, vômitos, polineurite e depressão da produção de células da medula óssea (CANÇADO, 2002). Na década de 80, após ter sido amplamente utilizado no Brasil, o nifurtimox foi retirado, primeiramente, do mercado farmacêutico brasileiro, depois da Argentina, Chile e Uruguai (CANÇADO, 2000; COURA & CASTRO, 2002), ainda existente na América Central, pode ser utilizado como alternativa em caso de intolerância ao benzonidazol (BRASIL, 2005).

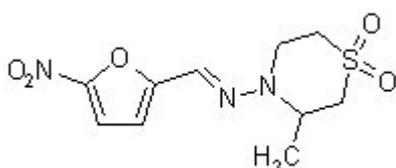


FIGURA 1 - Estrutura química do nifurtimox

A falha terapêutica observada em parte dos pacientes chagásicos pode ser explicada pela existência de cepas naturalmente resistentes às drogas. A resistência natural do *T. cruzi* a nitroderivados tem recentemente sido sugerida como um fator importante para a explicação de diferenças na eficácia da droga no tratamento de pacientes infectados com *T. cruzi*, apresentando baixas taxas de cura em pacientes chagásicos tratados. O uso de técnicas de biologia molecular pode ser possível para confirmar simultaneamente a presença do parasito no sangue de pacientes

chagásicos e caracterizar a susceptibilidade das cepas de *T. cruzi* a droga (ANDRADE et al., 1996; MURTA et al., 1998).

Pode haver diferença na eficácia dos esquemas terapêuticos em diferentes regiões geográficas (FRAGATA FILHO et al., 1994; MURTA; ROMANHA, 1998). Pacientes do Chile, Argentina e Sul do Brasil (Rio Grande do Sul), tratados com nifurtimox mostraram taxa de cura de mais de 81% enquanto que 40 % dos casos tratados com a mesma droga nos Estados de São Paulo, Minas Gerais, Bahia e Goiás – Brasil foram curados (RASSI et al., 1992).

Atualmente as indicações para o tratamento etiológico com benzonidazol são: doença aguda, infecção congênita e doença crônica recente (crianças com idade ≤ 15 anos), além de reativação da infecção em pessoas co-infectadas com HIV (BRASIL, 2005; DIAS, 2006b).

Fragata Filho et al. (1994) acompanharam por sete anos 71 pacientes tratados com benzonidazol e comparando-os com 49 controles observou que houve uma piora clínica mais freqüente no grupo controle (14%) do que no grupo tratado (7%), porém os efeitos colaterais apareceram com freqüência, sendo que apenas 30% dos pacientes permaneceram assintomáticos.

O tratamento na fase aguda resulta no desaparecimento da parasitemia com cura em mais de 80% dos casos tratados. Enquanto que na fase crônica os índices de cura foram duvidosos (RASSI et al., 1992; SILVEIRA et al., 2000).

O objetivo do tratamento na fase crônica é erradicar o parasito evitando a aparição ou progressão de lesões viscerais e interromper a cadeia de transmissão. Não existe limite de idade para indicar o tratamento, porém este é contra – indicado durante a gravidez, lactação, paciente com insuficiência hepática ou renal (OPAS, 1999).

O desenvolvimento de drogas para doenças tropicais é de interesse para a indústria farmacêutica. Depois da introdução do nifurtimox e do benzonidazol poucos compostos foram utilizados em pacientes chagásicos como allopurinol, cetoconazol, fluconazol e itraconazol (COURA; CASTRO, 2002).

Embora haja divergência quanto às percentagens de cura no tratamento etiológico da doença de Chagas, há consenso sobre a sua utilidade, a depender de circunstâncias, como: fase da doença, idade do paciente e condições associadas. A comprovação de cura, especialmente na fase crônica, depende de fatores como o

tempo de seguimento e os exames utilizados (IANNI; MADY, 1998; MURTA et al., 1998; BRASIL, 2005). A idade na qual o paciente recebe tratamento é considerada importante, ou seja, quanto menor a idade maior a porcentagem de negatificação sorológica e parasitológica (FABBRO - SUASNÁBAR et al., 2000).

Na fase crônica recente (na prática, em crianças) é válido o mesmo raciocínio quanto à recomendação do tratamento na fase aguda. Nesse sentido considera-se que devem ser tratadas todas as crianças com idade igual ou inferior a 12 anos, com sorologia positiva (BRASIL, 2005).

Para adultos, embora faltem evidências que garantam o sucesso dessa terapia nas diferentes circunstâncias, o tratamento específico pode ser instituído na forma crônica recente. Para essa finalidade considerou-se como recente o período de cinco a doze anos, após a infecção inicial (BRASIL, 2005).

Para a fase crônica de maior duração, o tratamento tem sido indicado na forma indeterminada e nas formas cardíaca e digestiva leves. Não há evidências de benefícios nas formas avançadas, quanto à evolução clínica das mesmas. A regressão de lesões inflamatórias e fibróticas, já observada em estudos experimentais, ainda não foram confirmadas na clínica (BRASIL, 2005).

Pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas que não sofrem de cardiomiopatia geralmente têm um bom prognóstico. O tratamento etiológico com benzonidazol foi o único indicador de retardo na progressão da cardiomiopatia (VIOTTI et al., 2005).

Braga et al. (2000), usando as drogas nitroderivadas no tratamento da doença de Chagas na fase crônica mostraram que o tratamento foi insatisfatório. Já na fase aguda mostrou-se eficaz uma vez que houve redução da parasitemia, sem cura parasitológica. As drogas tripanosomicidas são supressoras de parasitemia e para agir no parasito em sua forma intracelular, as doses teriam que atingir níveis tóxicos, portanto seu uso clínico não é indicado.

É difícil avaliar se são efetivos os resultados da terapia no caso de pacientes crônicos. O progresso da doença de Chagas é muito lento e o seguimento de pacientes leva longos períodos. As principais limitações na avaliação do tratamento da doença de Chagas crônica, parte da necessidade de um longo tempo de seguimento, o qual freqüentemente demanda várias décadas e a pobreza de testes confiáveis para assegurar a eliminação do parasito (CANÇADO, 1999). Segundo Coura et al. (1997) o problema mais importante no tratamento da fase

crônica da doença de Chagas é saber se o paciente será beneficiado ou não na evolução de sua doença.

1.7.2 Benzonidazol (Rochagan®)

O benzonidazol é um derivado nitroimidazólico (N-benzil-2-nitro-1-imidazol acetamida) (fig. 02). Foi revelado ativo contra a infecção pelo *T. cruzi* em 1967. A ação tripanossomicida do benzonidazol manifesta-se tanto na fase aguda quanto na fase crônica da doença de Chagas (COURA; CASTRO, 2002). Seu mecanismo de ação envolve a formação de radicais livres e/ou metabólitos eletrofílicos. O grupo nitro é reduzido por um grupo amino pela ação de nitroreduases, com a formação de vários radicais livres intermediários e metabólitos eletrofílicos (MORENO et al, 1982; DOCAMPO, 1990 *Apud* URBINA, 1999). Os metabólitos têm efeitos tripanossomicidas através de ligações covalentes a macromoléculas (DIAS DE TORANZO et al, 1988).

No Brasil, o benzonidazol é o único fármaco atualmente disponível para o tratamento específico da doença de Chagas (CANÇADO, 1999). O benzonidazol age inibindo a síntese do RNA e das proteínas do *Trypanosoma cruzi* em meios de cultura, diminuindo também a síntese de DNA. A droga distribui-se no meio extra e intracelular agindo sobre as formas circulantes (tripomastigotas) e intracelulares (amastigotas) de *T. cruzi* (SILVEIRA et al, 2000), com um efeito parasiticida variável entre 60 e 90% (CANÇADO, 2000).

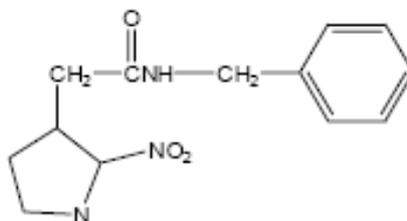


FIGURA 2 - Estrutura química do benzonidazol

O Benzonidazol (Rochagan®) é um antiparasitário com atividade específica *in vitro* e *in vivo* contra o *Trypanosoma cruzi*. A absorção por via digestiva é rápida e praticamente total. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 2 a 4

horas. O tempo de meia-vida de eliminação plasmática é de 12 horas aproximadamente. O medicamento encontra-se no organismo principalmente sob forma inalterada, sendo os metabólitos rapidamente eliminados pela urina e pelas fezes (SILVEIRA et al, 2000; ROCHE, 2006). A dose diária definida (DDD) do benzonidazol é de 400 mg/ dia (WHO, 2007). Casos de insuficiência hepática e renal podem relativamente contra-indicar o uso do benzonidazol. Durante o tratamento por 30 a 60 dias consecutivos, podem surgir reações cutâneas e gastrintestinais (OPAS, 1999). O preço de uma caixa de Benzonidazol (Rochagan®) com 100 comprimidos de 100 mg custa R\$ 20,15 (ABCFARMA, 2006). O custo total de um tratamento por paciente para o período de 60 dias varia, de acordo com a posologia, de R\$ 36,27 a 48,36.

O benzonidazol não provocou efeito tóxico embrionário em fêmeas de coelhos e ratas prenhes, mas sua segurança não está estabelecida. Por isso o tratamento etiológico não deve ser instituído em gestantes ou mulheres em idade fértil e que não estejam em uso de contraceptivos. Seu uso na gestação deve limitar-se aos casos de doença aguda sintomática, o que deve ser avaliado criteriosamente (SILVEIRA et al., 2000; BRASIL, 2005). O tratamento com benzonidazol também não está indicado em pacientes com comorbidades graves, tais como, infecções sistêmicas, insuficiência cardíaca, renal, respiratória ou hepática, hemopatias e neoplasias sem a possibilidade de tratamento, idade avançada e pessoas muito debilitadas (COURA; CASTRO, 2002).

Os pacientes agudos oligossintomáticos ou casos crônicos podem ser tratados em unidades básicas de atenção a saúde ou em unidade ambulatorial por médico generalista que conheça as particularidades do medicamento e da doença de Chagas. Casos agudos sintomáticos podem necessitar de internação hospitalar (COURA; CASTRO, 2002; BRASIL, 2005). Todos os pacientes na fase aguda devem ser tratados, independente da forma de transmissão. O esquema terapêutico do benzonidazol para pacientes até 40 quilos é de 7,5 mg/kg/dia e acima de 40 Kg administrar 5mg/kg/dia, por via oral, durante 60 dias, em duas ou três tomadas diárias (OPAS, 1999; CANÇADO, 2002; BRASIL, 2005).

O esquema terapêutico do benzonidazol para pacientes crônicos é de 5mg/kg/dia durante 60 dias, administrado a cada 8 ou a cada 12 horas, preferencialmente após alimentação (OPAS, 1999).

O benzonidazol pode induzir sorologia negativa durante os estágios crônicos e indeterminados da doença (VIOTTI et al., 1994; ANDRADE et al., 1996; SOSA ESTANI et al., 1998; FABBRO-SUASNABAR et al., 2000; CANÇADO et al., 2002).

Segundo Castro et al. (2005) a parasitemia nos diversos níveis, não tem influência na evolução da doença de Chagas crônica. Diferentemente, Garcia, S. et al. (2005) observaram em camundongos infectados, todos tratados com benzonidazol, uma correlação entre a diminuição da inflamação e parasitismo no miocárdio dos camundongos tratados com BZ, o que reforça a importância do parasitismo residual no desenvolvimento da miocardite chagásica crônica e que o tratamento com benzonidazol causou uma diminuição em disfunção cardíaca (alterações ECG) e miocardite, indicando que a persistência do parasito tem um papel importante na patogênese da cardiomiopatia chagásica crônica.

Andrade et al. (1996) observaram em seu estudo que um tratamento efetivo com benzonidazol pode prevenir a progressão da infecção da doença e suas complicações e que o tratamento na fase crônica recente deveria fazer parte das políticas de saúde pública em áreas endêmicas.

Cançado (2002) estudou 21 pacientes na fase aguda e 113 na fase crônica da doença de Chagas, tratados com benzonidazol, usando como critério de cura os testes sorológicos convencionais. Observou cura sorológica em 76% dos pacientes agudos e em 8% dos crônicos.

Vários estudos têm demonstrado que pacientes crônicos submetidos ao tratamento com benzonidazol, embora não parasitologicamente curados, mostraram um bom prognóstico clínico, como redução das alterações no eletrocardiograma, maior porcentagem de estabilização do quadro clínico com baixa frequência de deterioração clínica, quando comparados com controles não tratados, redução da geração de lesões viscerais e redução nos títulos de soro (FRAGATTA FILHO et al., 1994; VIOTTI et al., 1994; AMATO NETO, 1999; FABBRO – SUASNÁBAR et al., 2000; URBINA, 2001; VIOTTI et al., 2006).

A baixa frequência da progressão da doença com envolvimento cardíaco após tratamento com benzonidazol após 6 anos de seguimento reforça a recomendação de quimioterapia com benzonidazol para *T. cruzi* com uma política de saúde pública em áreas endêmicas (ANDRADE et al., 2004).

Segundo Silveira et al. (2000) o principal efeito que se busca com o tratamento antiparasitário é a cura, contudo se a progressão da doença puder ser evitada a terapêutica seria justificada.

Para avaliação da eficácia do tratamento se recomenda o acompanhamento da evolução clínica, através de eletrocardiograma e sorologia do paciente pelo menos uma vez ao ano (OPAS, 1999).

O sucesso terapêutico para a doença de Chagas é considerado quando há cura parasitológica e sorológica após o tratamento específico (BRASIL, 1997). A negatividade sorológica tem sido considerada como o único método tradutor de cura. O tempo necessário para a negativação é variável e depende de fase de doença, sendo de 3 – 5 anos para a fase aguda, um ano para a infecção congênita, 5 – 10 anos para fase crônica recente e acima de 20 anos na fase crônica de longa duração. Nessa fase pode ocorrer o declínio persistente e progressivo acima de 3 diluições dos títulos sorológicos, sendo sugestivo de futura negativação. Em qualquer momento da evolução do paciente, a positividade dos exames parasitológicos indica fracasso terapêutico (BRASIL, 2005).

Os principais problemas com o uso das drogas disponíveis para o tratamento da doença de Chagas são: (1) longo prazo necessário para o tratamento; (2) efeitos adversos graves; (3) eficácia parcial na maioria dos casos (FRAGATA FILHO, 1994).

1.8 Reação Adversa a Medicamento (RAM)

A reação adversa a medicamento (RAM) é definida como qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses terapêuticas utilizadas no homem para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade (GRUCHALLA, 2003; MEYBOOM et al. 2000; VERVLOET; DURHAM, 1998). Portanto, não se incluem entre as RAM as overdoses (acidentais ou intencionais) e a ineficácia do medicamento para o tratamento proposto. Todo evento adverso pode ser considerado uma suspeita de reação adversa a medicamento (NEBEKER et al., 2004).

O efeito colateral é definido como “qualquer efeito de um produto farmacêutico que seja não intencional, que ocorra nas doses normalmente utilizadas no ser humano e que seja relacionado com as propriedades farmacológicas do medicamento” (EDWARDS; BIRIELL, 1994). O efeito colateral é desvinculado da conotação de efeito desagradável e indesejado e pode até mesmo ser conveniente em determinados tratamentos.

Segundo Edwards e Biriell (1994) o evento adverso (EA) é definido como “qualquer ocorrência médica desfavorável que pode se apresentar durante o tratamento com o medicamento, mas que não tem necessariamente uma relação causal com este tratamento”.

A mais importante e efetiva medida terapêutica no manejo das reações de hipersensibilidade a medicamentos é a descontinuação do medicamento agressor, se possível. Corticosteróides tópicos e antihistamínicos orais podem melhorar os sintomas dermatológicos (RIEDL; CASILLAS, 2003). Nos casos de hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância e, até mesmo, em reações causadas por alterações na formulação farmacêutica, o tratamento deve ser suspenso (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001).

Uma variedade de mecanismos farmacológicos, imunológicos, metabólicos ou genéticos pode enfatizar o desenvolvimento de efeitos adversos de medicamentos e suas manifestações clínicas são extremamente diversas e variáveis (GRUCHALLA, 2003). Contudo, estes mecanismos não são completamente compreendidos, os quais podem explicar a dificuldade em diferenciar alergia a medicamento de outras formas de reações a medicamento (VERVLOET; DURHAM, 1998).

As reações adversas podem ser agrupadas em três categorias: A, B e C (MEYBOOM et al., 2000).

Tipo A → são reações adversas previsíveis, relacionadas com as ações farmacológicas do medicamento (MEYBOOM et al., 2000; GRUCHALLA, 2003). São comuns (>1%), são dose e tempo relacionados, reproduzíveis e sugestivos (EDWARDS; BIRIELL, 1994). Aproximadamente 80% das reações adversas a medicamentos são do tipo A (GRUCHALLA, 2003).

Tipo B → As reações do tipo B são reações imprevisíveis, incomuns e freqüentemente não relacionadas às ações farmacológicas do medicamento. As reações nesta categoria incluem intolerância ao medicamento, reações

idiossincrásicas e reações alérgicas (imunoalérgicas) ou hipersensibilidade (EDWARDS; BIRIELL, 1994; MEYBOOM et al., 2000; GRUCHALLA, 2003).

Tipo C → São reações relacionadas ao aumento estatístico da frequência de uma doença em pacientes expostos a um medicamento frente à sua frequência basal em não expostos; o mecanismo é desconhecido, há dificuldade de reproduzir experimentalmente (MEYBOOM et al., 2000).

De acordo com a severidade a RAM pode ser classificada como leve, moderada, grave e letal. Leve: Não requer tratamento específico ou antídoto e não é necessária a suspensão da droga. Moderada: exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora. Pode exigir hospitalização e tratamento específico. Grave: 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: é a reação que contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente (CAPELLÀ & LAPORTE, 1993).

A necessidade de formular questões que auxiliassem e ao mesmo tempo unificassem os critérios de diagnóstico de RAM deu origem a diversos algoritmos e tabelas de decisão, que quando adequadamente aplicados, permitem maior segurança no estabelecimento da relação causal (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001).

Na busca de métodos mais simples para uso de não-especialistas, Naranjo et al. (1981) criou uma escala de probabilidades com dez perguntas e respostas do tipo sim - não, baseadas nos critérios tradicionais de avaliação de reações adversas, conhecida como algoritmo de Naranjo, utilizado para a classificação de reações adversas.

Em relação à causalidade Karch e Lasagna (1975), de acordo com elementos como seqüência temporal apropriada, curso clínico consistente com o efeito conhecido de doenças ou de terapias não farmacológicas, curso clínico consistente com o efeito conhecido do fármaco, efeito da redução ou da suspensão da dose e efeito do reinício da terapia, classificaram as reações como definida, provável, possível, condicional ou não relacionada (ROZENFELD, 1998).

Definida – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, ocorrendo em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento, e que não pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas; a resposta à retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível e o evento deve ser farmacologicamente definido, utilizando-se um procedimento de re-introdução, se necessário (WHO, 2002a).

Provável – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável a partir da administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído à doença de base ou a outros medicamentos ou substâncias químicas, e que segue uma resposta clinicamente razoável após a retirada. A informação da reintrodução não é necessária para completar esta definição (WHO, 2002a).

Possível - Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável a partir da administração do medicamento, mas que poderia também ser atribuído à doença de base ou a outros medicamentos ou substâncias químicas, e que segue uma resposta clinicamente razoável após a retirada. A informação sobre a retirada do medicamento pode ser ausente ou não clara (WHO, 2002a).

Condicional - Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, relatados como evento adverso, sobre o qual são essenciais mais dados para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob observação (WHO, 2002a).

Duvidosa ou Não relacionada – Um evento clínico sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgada porque a informação é insuficiente ou contraditória, e que não pode ser suplementada ou verificada (WHO, 2002a).

A Organização Mundial da Saúde (1997) adota critérios para avaliação de causalidade ou imputabilidade, são eles:

1. A compatibilidade da relação temporal entre a exposição ao medicamento e o evento observado;

2. a farmacologia do fármaco (incluindo o conhecimento da ocorrência e a frequência da RAM) e se estas são compatíveis com a manifestação clínica observada;
3. a plausibilidade médica ou farmacológica (sinais e sintomas, testes de laboratório, anatomia patológica e mecanismos);
4. a possibilidade de exclusão de outras causas.

1.8.1 Reações adversas ao benzonidazol.

As reações adversas com benzonidazol podem ser classificadas em três grupos: (i) sintomas de hipersensibilidade, dermatite com erupções cutâneas (frequentemente aparecendo entre o 7º e o 10º dia de tratamento), edema generalizado, febre, linfadenopatia, dor articular e muscular. (ii) depressão da medula óssea, púrpura trombocitopênica e agranulocitose, a manifestação mais severa. (iii) polineuropatia, parestesia e polineuropatia de nervos periféricos (COURA; CASTRO, 2002; BRASIL, 2005).

Durante a 1ª ou 2ª semanas de tratamento podem surgir reações cutâneas, geralmente de caráter benigno, não havendo necessidade de interrupção do tratamento. Entretanto, às vezes elas podem ser mais intensas, acompanhadas de febre e de púrpura, e exigir a interrupção transitória do tratamento. Na maioria dos casos essas reações cutâneas não reaparecem com a reinstituição gradual do tratamento. Distúrbios gastrintestinais, principalmente náuseas, podem ocorrer na fase inicial do tratamento; quase sempre desaparecem espontaneamente após alguns dias, sem necessidade de redução da dose (FRAGATA FILHO, 1994; ANDRADE et al., 1996; STREIGER et al., 2004; ROCHE, 2006).

A intensidade e a frequência das reações adversas ao benzonidazol parecem estar diretamente relacionadas à dose e a idade dos pacientes. Em geral, a tolerância em crianças é superior a dos adolescentes e adultos (RASSI; LUQUETTI, 1992; ANDRADE et al, 1996; CANÇADO, 2002).

Podem ocorrer parestesias ou sintomas de polineurites periféricas, principalmente após tratamento prolongado, ou com doses excessivas; nesses casos é aconselhável interromper o tratamento. Outros efeitos secundários, tais como cefaléia, vertigem e fadiga, são mais raros. Leucopenia e trombocitopenia

foram observadas em alguns casos, mas desapareceram com a interrupção do tratamento (ROCHE, 2006).

Manifestações de hipersensibilidade poderiam ser resolvidas com a redução da dose ou suspensão da droga, dependendo da intensidade delas, introdução de terapia sintomática e eventualmente de antihistamínicos e corticosteróides (COURA; CASTRO, 2002). O tratamento deve ser interrompido diante do aparecimento de efeitos adversos importantes como reações alérgicas intensas, febre com adenopatia, neuropatia periférica acentuada e depressão da medula óssea (OPAS, 1999).

A aplicação clínica segura do benzonidazol demanda atenção por várias reações adversas, entre elas: Dermatites por hipersensibilidade, polineurite e depressão da medula óssea (CANÇADO, 2002).

Os efeitos adversos mais freqüentes do benzonidazol manifestam-se por náuseas, vômito, cefaléia, tontura, astenia, dor no estômago, cólica intestinal, diarreia, anorexia e perda de peso, mas raramente podem surgir erupções cutâneas, trombocitopenia, polineurites (principalmente parestesias), púrpuras e dermatite exfoliativa (ANDRADE et al, 1996; CANÇADO, 2002; COURA; CASTRO, 2002). Nas doses terapêuticas, os efeitos adversos, quando surgem costumam ser de pequena intensidade, permitindo a continuação do tratamento (CANÇADO, 1999).

1.8.2 Monitoramento de reações adversas e exames laboratoriais

1.8.2.1 Avaliação hematológica

O hemograma completo é o exame laboratorial de rotina para a avaliação quantitativa e qualitativa dos elementos formadores do sangue. É composto pelo eritrograma, leucograma e plaquetograma. No eritrograma são realizadas as contagens do número de eritrócitos (hemácias), dosagem de hemoglobina, determinação do hematócrito, etc. No leucograma é realizada a contagem diferencial de leucócitos. No plaquetograma são realizadas as contagens de plaquetas.

O número de eritrócitos (hemácias) em um indivíduo varia, principalmente, em função do sexo. Quando os valores são inferiores aos referidos, diz-se que há oligocitemia, que costuma estar presente na anemia. A anemia significa a redução da taxa de hemoglobina abaixo de um valor de referência. O hematócrito

corresponde à quantidade de eritrócitos contidos num certo volume de total de sangue (LORENZI, 1999).

Os leucócitos são divididos em: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos. A presença de inflamação e/ou infecção leva ao aumento dos leucócitos (leucocitose). A diminuição do número de leucócitos (leucopenia) quase sempre está associada a insuficiência medular, condição em que há redução da proliferação e maturação dos granulócitos da medula óssea (LORENZI, 1999).

As plaquetas atuam na hemostasia primária e na coagulação. Têm como funções básicas a adesão, agregação e secreção/liberação de substâncias dos grânulos citoplasmáticos (LORENZI, 1999).

Os medicamentos podem provocar uma ampla variedade de reações hematológicas. Dentre as reações hematológicas induzidas por medicamentos podemos citar aplasia medular com pancitopenia, reações que afetam primariamente as hemácias (hemólise), reações que afetam primariamente os leucócitos (agranulocitose e neutropenia), reações que afetam as plaquetas (púrpura trombocitopênica) e reações de hipersensibilidade (linfadenopatia e linfócitos atípicos no sangue, eosinofilia e reação lúpus like) (RAPAPORT, 1990).

1.8.2.2 Avaliação bioquímica

a) avaliação da função hepática

As enzimas Aspartato-aminotransferase (AST/TGO) e Alanina – aminotransferase (ALT/TGP) são utilizadas no diagnóstico diferencial de doenças do sistema hepatobiliar e do pâncreas. Encontram – se aumentadas em doenças hepáticas, doenças musculoesqueléticas, infarto agudo do miocárdio, pancreatite, neoplasias, uso de medicamentos, envenenamentos, queimaduras, etc. (WALLACH, 2003).

Princípio:

A atividade das transaminases é determinada medindo-se a quantidade de oxalacetato e de piruvato (LIMA et al., 2001; MOTTA, 2003).

b) avaliação da função renal

- Creatinina plasmática

A creatinina é produzida como resultado da desidratação não enzimática da creatina muscular. A creatinina difunde do músculo para o plasma, de onde é removida por filtração glomerular. Qualquer condição que reduza a filtração glomerular promove uma menor excreção urinária da creatinina, com conseqüente aumento na concentração plasmática da mesma (MOTTA, 2003).

A creatinina é utilizada no diagnóstico de insuficiência renal, sendo um indicador mais sensível e específico da doença renal do que a uréia. Pode estar aumentada em decorrência da dieta, doença muscular, azotemias pré e pós renal e dano da função renal (Perda de 50% da função renal é necessária para aumentar o nível plasmático de 1,0 a 2,0 mg/dL; dessa forma, não é sensível ao dano renal de leve a moderado) (WALLACH, 2003).

- Uréia

Os aminoácidos provenientes do catabolismo protéico são desaminados com a produção de amônia. Como esse composto é potencialmente tóxico, é convertido em uréia no fígado. Enfermidades renais com diferentes tipos de lesões causam aumento do nível de uréia no plasma, porém o uso da uréia como indicador da função renal é limitado pela variedade nos resultados causados por fatores não – renais, como dieta, teor do catabolismo protéico, estado de hidratação do paciente e presença de sangramento intestinal (MOTTA, 2003).

1.8.2.3 Avaliação sorológica

Para avaliação sorológica emprega-se o método de Elisa (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) para detecção e quantificação de anticorpos. Esse método tem como vantagens elevada sensibilidade e especificidade, além da rapidez e objetividade na leitura (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

1.9 O papel do farmacêutico clínico no seguimento de pacientes

A Farmácia Clínica é uma ciência da saúde, cuja responsabilidade é assegurar, mediante a aplicação de conhecimentos e funções relacionados ao cuidado dos pacientes, que o uso dos medicamentos seja seguro e apropriado (STORPIRTIS, 1995).

Dentre os principais objetivos da farmácia clínica estão o fornecimento de informações sobre medicamentos a outros profissionais da equipe de saúde; monitorização do tratamento farmacológico, otimização da terapia medicamentosa, com registros adequados, visando a avaliar a adequação do tratamento prescrito, verificando a presença de reações adversas e a adesão do paciente ao esquema terapêutico (BONAL DE FALGÁS; CASTRO CELS, 1989).

Hepler and Strand (1990) propuseram a adoção de um modelo de prática profissional centrado no paciente conhecido como atenção farmacêutica (*Pharmaceutical care*), que foi definida como a provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados terapêuticos definidos, que melhorem a qualidade de vida do paciente.

A Atenção Farmacêutica envolve macrocomponentes como a educação em saúde, orientação farmacêutica, dispensação, atendimento farmacêutico, acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico, registro sistemático das atividades, mensuração e avaliação dos resultados (OPAS/OMS, 2002).

O acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico (SFT) é um componente da atenção farmacêutica, pode ser definido como a prática profissional em que o farmacêutico é responsável pelas necessidades do paciente relacionadas com seu medicamento pela descoberta documentada, sistemática contínua, prevenção e resolução de Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM), em colaboração com o paciente e outros profissionais de saúde, com o objetivo de alcançar resultados concretos que melhorarão a qualidade de vida do paciente (ESPANHA, 2001).

O conceito de PRM encontra-se definido no segundo Consenso de Granada como: problemas de saúde, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados do tratamento farmacológico que, produzidos por diversas causas, tem como consequência o não alcance do objetivo terapêutico desejado ou o aparecimento de efeitos indesejáveis (PANEL DE CONSENSO, 2002).

Os requisitos para a realização de um SFT são: compromisso do farmacêutico com os resultados da farmacoterapia em cada paciente; disponibilidade de informação atualizada sobre o paciente e seu tratamento e documentação e registro das atividades, tanto das intervenções realizadas como dos resultados obtidos (ESPANHA, 2001).

Objetivos

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Monitorar a ocorrência de reações adversas em pacientes chagásicos submetidos ao tratamento com benzonidazol no Hospital Universitário Walter Cantídio em Fortaleza Ceará.

2.2 Objetivos específicos

- 1) Definir o perfil sócio demográfico de uma amostra de pacientes com doença de Chagas em sua fase crônica no ambulatório de cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio;
- 2) Descrever o perfil das reações adversas ao benzonidazol nesses pacientes;
- 3) Investigar o perfil sorológico, bioquímico e hematológico desses pacientes durante o tratamento com benzonidazol.

Material e Métodos

3 Material e Métodos

3.1 Desenho do estudo

Estudo descritivo longitudinal prospectivo de avaliação da ocorrência de reações adversas durante o tratamento de pacientes com benzonidazol.

3.2 Amostra

Durante o período de janeiro de 2005 a junho de 2006 foram monitorados 32 pacientes chagásicos crônicos em tratamento com benzonidazol. A amostragem foi feita por conveniência.

3.3 Local de atendimento

Os pacientes foram atendidos no ambulatório de cardiologia do HUWC em Fortaleza – CE. Este hospital-escola é terciário, de alta complexidade que atende pacientes de Fortaleza, como também de outros municípios. O ambulatório de cardiologia conta com um cardiologista responsável pelo atendimento de pacientes com doença de Chagas desde 1996. Atualmente são atendidos 12 pacientes por semana perfazendo um total de 48 ao mês. A maioria dos pacientes é proveniente de municípios do interior do Estado do Ceará e portadores da forma indeterminada da doença. Os pacientes com diagnóstico (clínico e laboratorial) e com prescrição de benzonidazol foram encaminhados ao laboratório de análises parasitológicas do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT) para o início do seguimento.

3.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes encaminhados pelo cardiologista, com diagnóstico positivo para Chagas e com prescrição de tratamento com benzonidazol (Rochagan®) e que concordaram em participar do estudo, assinando o termo de consentimento.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes chagásicos crônicos sem prescrição de tratamento com benzonidazol e os que não se comprometeram a participar do estudo.

3.6 Coleta de dados

Os dados foram obtidos através de questionário (dados sócio-demográficos, história pregressa, exames anteriores ao tratamento, outras patologias, uso de outros medicamentos, antecedentes de hipersensibilidade, etc.), pesquisa em prontuários, ficha de reações adversas e de resultados de exames laboratoriais.

3.7 Variáveis

- × Variáveis relacionadas com as características sociodemográficas dos pacientes e dados gerais: Idade, sexo, escolaridade, local de procedência, hábitos (alcoolismo e/ou tabagismo), antecedentes de transfusão sangüínea, doação de sangue, outras patologias, uso de medicamentos e antecedentes de hipersensibilidade a medicamentos.

- × Variáveis relacionadas com a ocorrência de reações adversas durante o tratamento: sinais e sintomas e exames laboratoriais.

3.8 Fluxograma de seguimento

- 1) Após avaliação clínica e laboratorial do paciente chagásico e prescrição do medicamento (benzonidazol), houve o encaminhamento ao laboratório de parasitologia do DACT/UFC para o início do acompanhamento farmacêutico;
- 2) Foram fornecidas informações detalhadas sobre o estudo e se o paciente aceitasse participar do mesmo, era solicitado que assinasse um termo de consentimento (Apêndice A). Foi realizada uma entrevista e aplicado um questionário (Apêndice B). Logo após foi realizada a primeira coleta de sangue para os exames hematológicos, bioquímicos e sorológicos;
- 3) O paciente recebeu, após a primeira coleta de sangue, a quantidade do medicamento suficiente para 30 dias e uma ficha (Apêndice C) para marcar com um X os sinais e sintomas de reações adversas, caso ocorressem durante este período. Também marcaram o dia em que apresentou pela primeira vez o provável efeito adverso e o tempo de duração do mesmo;

- 4) Foram fornecidos aos pacientes números de telefone para contato, caso houvesse alguma intercorrência;
- 5) Ficou estabelecido que em caso de reação indesejável o paciente contataria o farmacêutico e este o encaminharia ao médico para que fosse realizada uma avaliação;
- 6) Passado o período de 30 dias, o paciente retornou ao laboratório para realizar a segunda coleta de sangue para os exames laboratoriais. Nesse momento ele devolveu as fichas relativas ao primeiro mês de tratamento e recebeu o restante do tratamento e outras fichas para marcar os efeitos adversos durante a segunda fase do tratamento, caso ocorressem;
- 7) Após 60 dias de tratamento o paciente retornou ao laboratório para realizar a terceira coleta de sangue;
- 8) Ao término do estudo foi realizada a tabulação dos dados, análise estatística e finalização da dissertação.

3.9 Dispensação do Medicamento (Benzonidazol)

Após evidência clínica, epidemiológica e sorológica da infecção chagásica foi prescrito o benzonidazol (Rochagan®), na dose de 5 mg/kg/dia dividido em 2 ou 3 doses administradas diariamente por 60 dias.

Outros medicamentos utilizados pelos pacientes, juntamente com o benzonidazol, foram codificados segundo a *Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification* - ATC (WHO, 2000; 2007).

O código ATC varia de acordo com a forma farmacêutica e o motivo da prescrição. Os medicamentos foram classificados de acordo com o principal uso terapêutico do principal princípio ativo e divididos em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema nos quais eles atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (WHO, 2000).

Quadro 01 – Grupos de classificação anatômica – terapêutica – Química (ATC) (WHO, 2000).

A	Trato Alimentar e metabolismo
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos
C	Sistema cardiovascular
D	Dermatológicos
G	Sistema geniturinário e hormônios sexuais
H	Hormônios sistêmicos (excluindo sexuais)
J	Antiinfeciosos gerais para uso sistêmico
L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
M	Sistema músculo - esquelético
N	Sistema nervoso central
P	Antiparasitários
R	Sistema respiratório
S	Órgãos e sentidos
V	vários

Na classificação ATC, os medicamentos são classificados em cinco diferentes níveis, por exemplo:

Quadro 02 – Classificação anatômica – terapêutica – química (ATC) do benzonidazol.

Classificação	Nível	Exemplo
Grupo principal	1°	P – produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes.
Subgrupo Terapêutico	2°	P01 - Antiprotozoários
Subgrupo farmacológico	3°	P01C – agentes contra leishmaniose e tripanossomíase
Subgrupo químico	4°	P01CA – Derivados nitroimidazólicos
Substância química	5°	P01CA02 - Benzonidazol

O medicamento foi fornecido pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará e dispensado pela farmacêutica responsável, que orientou os pacientes sobre a maneira correta de administrar o fármaco, os sinais e sintomas que poderiam surgir durante o tratamento e caso surgissem qual seria o procedimento a ser adotado.

3.10 Classificação das reações adversas

A classificação das reações adversas ao benzonidazol foi realizada pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE) (Anexo 01). No CEFACE as avaliações da imputabilidade (definida, provável, possível, condicional ou não relacionada) e severidade (Leve, moderada, grave ou letal) foram feitas de acordo com a metodologia recomendada pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002a).

As reações adversas foram codificadas de acordo com a *Adverse Reaction Terminology* (WHO, 1995).

Quadro 03 – Classificação dos Sistemas e órgãos* de acordo com a terminologia das reações adversas (WHO, 1995).	
Sistemas e órgãos	Classificação
Dermatológico (Afecções da pele e distúrbios afins)	0100
Músculo-esquelético (Afecções da musculatura esquelética)	0200
Nervoso (Distúrbios dos sistemas nervoso central e periférico)	0410
Nervoso (Distúrbios do sistema nervoso autônomo)	0420
Gastrintestinal (Distúrbios do sistema gastro-intestinal)	0600
Cardiovascular (Distúrbios do sistema cardiovascular)	1010
Estado geral (Distúrbios do estado geral)	1810

* A lista completa é composta por 32 categorias.

3.11 Comitê de ética

O estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio obtendo aprovação, protocolo n° 063.06.02 (Anexo 02). Utilizou – se termo de consentimento (Apêndice A) onde os participantes deram autorização por escrito para participar do estudo.

3.12 Exames laboratoriais

Os pacientes com prescrição de tratamento com benzonidazol foram monitorados por exames laboratoriais antes, durante (30 dias) e depois do tratamento (60 dias). A coleta de sangue foi realizada na sala de coleta do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT). As amostras de sangue foram coletadas, por punção venosa, em dois tubos um com anticoagulante para exames hematológicos e outro sem anticoagulante para os exames bioquímicos e sorológicos. Os exames hematológicos e bioquímicos foram processados no laboratório do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), enquanto que a sorologia foi realizada no laboratório de parasitologia do DACT.

3.12.1 Hematológicos: Hemograma Completo e Contagem de Plaquetas

As dosagens foram realizadas no aparelho de automação CELL-DYN 3700 e foram realizadas leituras das lâminas por um farmacêutico bioquímico do laboratório de análises clínicas do HUWC.

3.12.2 Bioquímicos

Os exames bioquímicos foram realizados nos aparelhos de automação HITACHI 902 *automatic analyzer* e HITACHI 917 *automatic analyzer*.

a) Transaminases ou aminotransferases

As enzimas Aspartato-aminotransferase (AST/TGO) e Alanina-aminotransferase (ALT/TGP) foram dosadas utilizando - se método enzimático cinético UV automatizado.

b) Uréia

A uréia sérica é dosada utilizando-se o método enzimático (urease/Gldh) UV automatizado.

c) Creatinina

A creatinina sérica foi dosada utilizando-se método cinético colorimétrico (Picrato alcalino – reação de Jaffé)

3.12.3 Sorológico

Para avaliar o perfil sorológico durante o tratamento, os pacientes foram monitorados pelo método do ELISA convencional. Os soros foram diluídos de 1/40 e 1/80 para pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi* do tipo IgG. O teste ELISA (*Enzyme Linked Imuno Sorbent Assay*) foi realizado no laboratório de análises parasitológicas do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal do Ceará, utilizando-se a leitora de ELISA ELX800TM e o kit CHAGATEK ELISA.

O CHAGATEK ELISA (BIOMÉRIEUX, 2006) foi utilizado para a detecção de anticorpos anti - *Trypanosoma cruzi* no soro dos pacientes. Foi realizado em placa de poliestireno, previamente sensibilizada com os antígenos de formas epimastigotas de *T. cruzi*, incubada com o soro do paciente por 30 minutos a 37° C para formação de complexo imune. Três ciclos de lavagens com 300 µL da solução de lavagem foram realizados para a remoção de anticorpos que não se ligaram ao antígeno. Em seguida foi adicionado o conjugado anti-IgG humano marcado com peroxidase, que se ligou especificamente ao complexo antígeno-anticorpo da fase sólida. Novos ciclos de lavagens foram realizados para remover o conjugado que não se ligou. A reação foi revelada pela mistura de peróxido de hidrogênio e tetrametilbenzidina (TMB/H₂O₂), que contém DMSO (dimetilsulfóxido) um reagente cromógeno que produz coloração azul nas reações positivas. A reação enzimática foi bloqueada pela adição de ácido sulfúrico, mudando a coloração de azul para amarelo. O aparecimento de uma cor leve ou nula indica a ausência de níveis detectáveis de *T. cruzi* nas amostras. A intensidade da cor foi obtida através de leitura por densidade óptica (D.O.) em espectrofotômetro, com filtro de leitura a 450nm. O limiar de reatividade (LR) ou Cut-off foi encontrado através da média aritmética de três controles negativos acrescido de 0,100 (conforme instruções do kit). Os valores acima do LR foram considerados positivos.

3.13 Análise dos dados

Os dados coletados foram tabulados e processados por meio do software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 13.0. Foi utilizado o teste t de *Student*, considerando – se o nível de significância $p < 0,05$.

Resultados

4 Resultados

4.1 Perfil socioeconômico, farmacológico e patológico de pacientes chagásicos tratados com benzonidazol.

A Tabela 1 mostra o perfil sociodemográfico dos 32 pacientes em tratamento com benzonidazol. A idade dos pacientes variou de 23 a 51 anos, com média de 37 anos, sendo 21 (66%) do sexo masculino e 11 (34%) do feminino. Neste estudo, o maior número de pacientes foi identificado nos intervalos de 23 -30 e 31-37 anos perfazendo um total de 15 pacientes.

Quanto ao grau de escolaridade, 53% dos entrevistados possuíam o nível fundamental incompleto e a maioria trabalhava na agricultura.

Tabela 1 – Perfil sócio-demográfico dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol.

Características	N	%
Sexo		
Feminino	11	34
Masculino	21	66
Idade		
23 a 30 anos	7	22
31 a 37 anos	8	25
38 a 44 anos	5	16
45 a 51 anos	6	19
Escolaridade		
Fundamental incompleto	17	53
Fundamental completo	2	6
Médio incompleto	2	6
Médio completo	8	25
Superior completo	3	9
Profissão		
Agricultor	08	25
Doméstica	05	16
Motorista	03	9
Outros*	16	50

* Vendedor, Serviço público, Serviços gerais, auxiliar de enfermagem, professor, comerciante, garçom, mecânico, assistente administrativo, auxiliar de manutenção e aposentado.

Tabela 2 – Perfil dos domicílios onde residiram os pacientes chagásicos tratados com benzonidazol em relação à presença de triatomíneos.

Característica	N	%
Tipo de habitação		
Taipa, Pau-a-pique	11	34
Tijolo sem reboco	6	19
Tijolo com reboco	15	47
Número de cômodos		
1 - 4	9	28
5 - 8	13	41
Mais de 8	10	31

Com relação ao tipo de domicílio, 34% dos pacientes relataram morar ou ter morado em casas de taipa ou pau - a – pique e 47% relataram que sempre residiram em casas de tijolo com reboco. O número de cômodos por casa foi variável e a maioria das casas (41%) tinha de 5 a 8 cômodos.

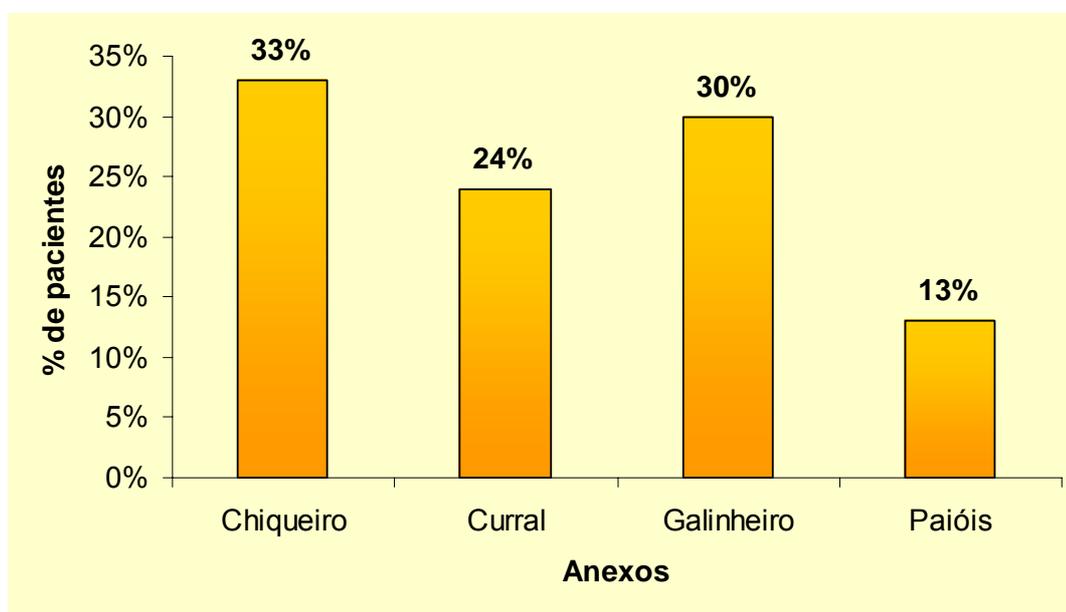


FIGURA 3 – Frequência de anexos no peridomicílio de pacientes chagásicos tratados com benzonidazol, no Hospital Universitário Walter Cantídio.

Dezenove (59%) pacientes responderam possuir anexos em seus peridomicílios e observamos que o anexo mais freqüente foi o chiqueiro (33%).

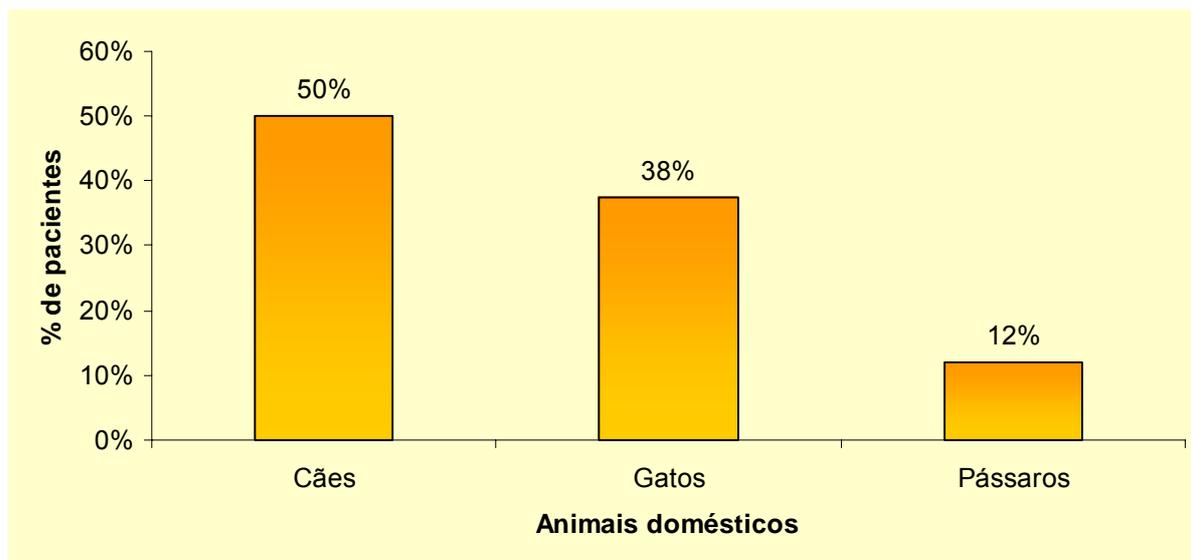


FIGURA 4 – Frequência de animais domésticos no domicílio de pacientes chagásicos tratados com benzonidazol, no Hospital Universitário Walter Cantídio.

Outro item investigado foi a presença de animais domésticos nos domicílios (figura 4). Vinte e quatro (75%) pacientes possuíam animais domésticos em suas residências. Observou-se a predominância de cães (50%) seguidos pelos gatos (38%).

Tabela 3 – Distribuição de pacientes chagásicos tratados com benzonidazol segundo a procedência

Procedência	N	%
Zona Rural	21	66
Zona Urbana	11	34
Estado do Ceará - CE		
Capital	1	3
Interior		
Alto Santo - CE	2	6
Canindé – CE	3	10
Cedro - CE	1	3
Crateús – CE	1	3
Icó – CE	1	3
Independência – CE	2	6
Jaguaribe – CE	1	3
Jaguaruana – CE	1	3
Limoeiro do Norte - CE	4	14
Madalena – CE	1	3

Procedência	N	%
Marco – CE	1	3
Pentecoste – CE	1	3
Quixadá - CE	1	3
Redenção - CE	1	3
Russas – CE	3	10
Viçosa – CE	1	3
Tauá – CE	1	3
Trairí – CE	1	3
Brasília – DF	1	3
Rio Grande do Norte - RN		
Açu – RN	1	3
Apodi – RN	1	3
Caraúbas – RN	1	3

Na tabela 3 observamos que 66% dos pacientes eram procedentes da zona rural e 34% da zona urbana, mas relataram trabalhar ou ter trabalhado na zona rural.

Em relação à naturalidade, 84% dos pacientes eram provenientes do interior do Estado do Ceará. A maior parte era proveniente do município de Limoeiro do Norte (13%); 12,5% eram provenientes de outros Estados: Distrito Federal 1 (3,1%) e Rio Grande do Norte 3 (9,4%).

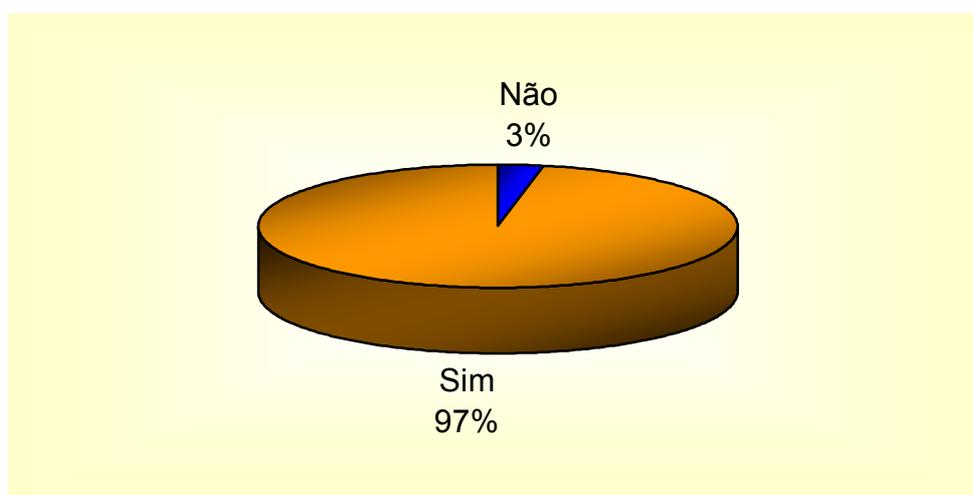


FIGURA 5 - Distribuição dos pacientes chagásicos de acordo com o conhecimento do triatomíneo (barbeiro) como o transmissor natural da doença de Chagas

Para avaliar o grau de conhecimento dos pacientes sobre o principal mecanismo de transmissão da doença de Chagas foi perguntado se eles conheciam

o barbeiro, inseto transmissor da enfermidade, 97% dos pacientes responderam que conheciam (figura 5).

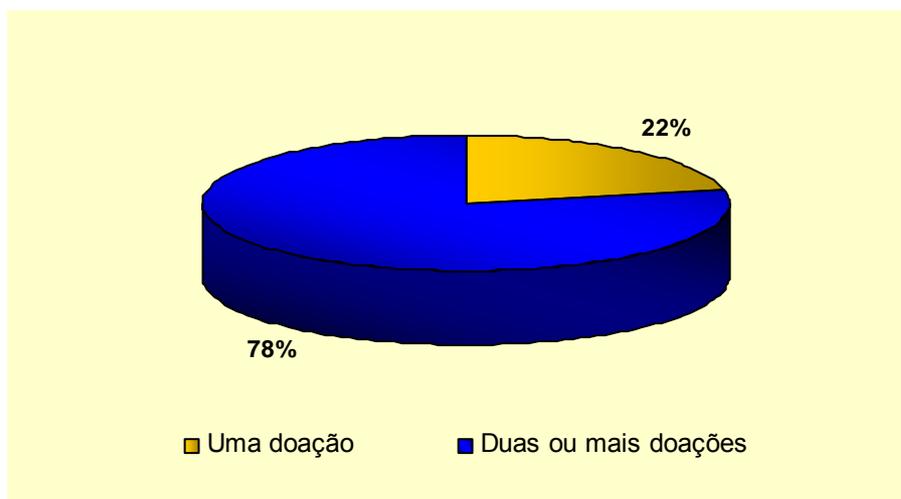


FIGURA 6 – Distribuição dos pacientes de acordo com a realização de doação de sangue.

Outro pergunta que constava no questionário foi relativa à transfusão de sangue e todos os pacientes relataram não ter realizado tal prática. Com relação à doação de sangue, 100% dos pacientes disseram que doaram sangue. Observamos que 78% dos pacientes doaram sangue mais de uma vez e 22% descobriram que eram portadores da doença de Chagas após a primeira doação de sangue (figura 6).

Tabela 4 – Antecedentes farmacológicos e de hipersensibilidade relatados por pacientes chagásicos tratados com benzonidazol no momento da entrevista inicial.

	N	%
Farmacológico (Uso de outros medicamentos)		
Não	22	69
Sim	10	31
Hipersensibilidade		
Alergia a medicamentos		
Não	27	85
Sim	3	9
Não sabe	2	6
Medicamentos aos quais apresentaram alergia		
Dipirona	1	3
Tetraciclina	2	6

Os resultados mostraram que 9% dos pacientes disseram ter tido alergia a medicamentos no decorrer de suas vidas. Os medicamentos que foram citados como causadores de alergia foram Dipirona e Tetraciclina. Com relação ao uso de

outro medicamento em concomitância com o benzonidazol foi relatado por 31% dos pacientes.

Tabela 5 – Classificação ATC* de outros medicamentos que foram utilizados pelos pacientes chagásicos durante o tratamento com benzonidazol.

Medicamentos em uso	Classe terapêutica	Código ATC	N=13	%		
Omeprazol	Trato alimentar e metabolismo	A02BC01	01	8		
AAS	Sangue e órgãos hematopoiéticos	B01AC06	02	15		
Sulfato ferroso	Sangue e órgãos hematopoiéticos	B03AA07				
Hidroclorotiazida	Sistema cardiovascular	C03AA03	06	46		
Caverdilol	Sistema cardiovascular	C07AG06				
Captopril	Sistema cardiovascular	C09AA01				
Ramipril	Sistema cardiovascular	C09AA05				
Losartan	Sistema cardiovascular	C09CA01				
Sinvastatina	Sistema cardiovascular	C10AA01				
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol (Mesigyna)®	Sistema geniturinário e hormônios sexuais	G03AA05			01	8
Diclofenaco	Sistema músculo-esquelético	M01AB05			01	8
Dipirona	Sistema nervoso	N02BB02	02	15		
Diazepam	Sistema nervoso	N05BA01				
			13	100		

*Anatomical Therapeutic Chemical Classification

Os medicamentos foram classificados conforme a *Anatomical Therapeutical Chemical Classification* (ATC) ou Classificação Anátomo – Terapêutico - Química (WHO, 2000) e foi observado que houve a predominância de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (46%).

Tabela 6 – Descrição dos antecedentes patológicos relatados pelos pacientes chagásicos no momento da entrevista inicial.

Antecedente patológico	N	%
Sim	12	37,5
Nega	20	62,5
Descrição		
Hipertensão	4	34
Dislipidemia	2	18
Desmaio	1	8
Gastrite	1	8
Hérnia de hiato	1	8
Infarto do Miocárdio	1	8
Paralisia facial	1	8
Trombose venosa	1	8

Na tabela 6 observamos que 12 (37,5%) pacientes relataram apresentar ou ter apresentado outra patologia, sendo a hipertensão arterial a patologia mais freqüente (34 %).

Tabela 7 – Frequência de queixas relatadas pelos pacientes no momento da entrevista inicial.

Queixa	f	%
Não	21	66
Sim	11	34
Sistema afetado		
Estado geral		
Cansaço	4	20
Mal estar	2	10
Cardiovascular		
Dores no peito	1	5
Palpitações	1	5
Gastrintestinal		
Azia	1	5
Constipação	1	5
Diarréia	1	5
Dificuldades de engolir	1	5
Dor no estômago	1	5
Esofagite	1	5
Nervoso		
Formigamento nos braços	1	5
Tontura	1	5
Respiratório		
Falta de ar	1	5
	20	100

Os resultados apontam que 34% dos pacientes apresentavam alguma queixa no momento da entrevista inicial. Destas 20% relataram sentir cansaço e 10% mal estar.

4.2 Perfil de reações adversas em pacientes chagásicos tratados com benzonidazol.

Tabela 8 – Distribuição dos sintomas referidos pelos pacientes (n=28) no decorrer do tratamento com benzonidazol conforme a classificação da Organização Mundial da Saúde para a RAM (WHO, 1995).

Sistemas e órgãos	Sintoma	WHO – ART*	f	(%)
Estado geral	Cefaléia	18100109	13	46
	Febre	18100725	03	11
Gastrintestinal	Náuseas	06000308	08	28
	Dor abdominal	06000268	05	18
	Dor epigástrica	06000268	04	14
	Vômito	06000228	01	4
Dermatológico	Prurido	01000024	16	57
	Dermatite exfoliativa	01001199	11	39
	Rash cutâneo	01000028	10	36
	Erupções cutâneas	01000027	04	14
	Placas eritematosas	01000028	03	11
	Erupções bolhosas	01000871	03	11
Cardiovascular	Edema nas extremidades	10100401	03	11
Nervoso autônomo	Secura oral	04200218	01	4
	Aumento do apetite	04200168	02	7
Nervoso Central e periférico	Parestesia	04100137	13	46
	Hipoestesia	04100117	04	14
	Vertigem	04100158	07	25
Músculo - esquelético	Dor articular (artralgia)	02000063	05	18
	Fraqueza muscular (astenia)	02001128	10	36
Total de sintomas		20	126	

* World Health Organization - Adverse Reaction Terminology

Dos 32 pacientes envolvidos no estudo 28 apresentaram algum tipo de reação adversa. Nesses pacientes foram registrados 20 tipos diferentes de sintomas nas fichas específicas. Alguns pacientes descreveram mais de um sintoma (f = 126).

Na tabela 08 observamos a terminologia utilizada pela Organização Mundial da Saúde (WHO-ART, 1995). O sistema dermatológico foi o mais afetado correspondendo a 30% dos sintomas.

De acordo com os sinais e sintomas registrados pelos pacientes durante o tratamento com benzonidazol verificamos que os sintomas relatados com maior frequência foram: prurido (57%); parestesia (46%); cefaléia (46%) e dermatite exfoliativa (39%).

Tabela 9 – Distribuição das suspeitas de reações adversas ao benzonidazol conforme a classificação de Imputabilidade e Severidade (WHO, 2002a).

	Frequência	%
Imputabilidade (N= 28)		
Definida	1	3,6
Possível	8	28,5
Provável	17	60,7
Condicional	1	3,6
Não relacionada	1	3,6
Severidade (N=26) *		
Leve	19	73
Moderado	7	27
Grave	0	0
Letal	0	0

*As reações que foram classificadas, quanto à imputabilidade, como condicional ou não relacionada não foram classificadas quanto à severidade.

Fonte: Centro de Farmacovigilância do Ceará - CEFACE

Conforme a avaliação de Imputabilidade (WHO, 2002a), 1 (3,6%) das RAM foram classificadas na categoria definida, 17 (60,7%) das reações adversas foram classificadas como provável, 8 (28,5%) foram classificadas como possível.

Na classificação das RAM segundo a severidade, observamos que 19 (73%) foram classificadas na categoria leve, enquanto 7 (27%) foram classificadas como moderadas. Não houve caso de reação grave ou letal.

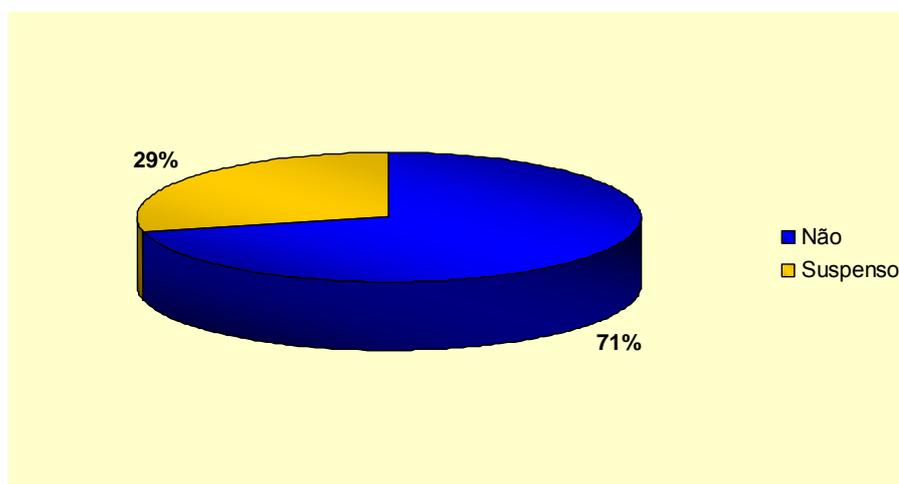


FIGURA 7 – Tratamentos suspensos devido a reações adversas ao benzonidazol.

A figura 7 mostra que 29% (8/28) dos pacientes que registraram sintomas tiveram o tratamento com benzonidazol suspenso devido ao aparecimento de reações adversas.

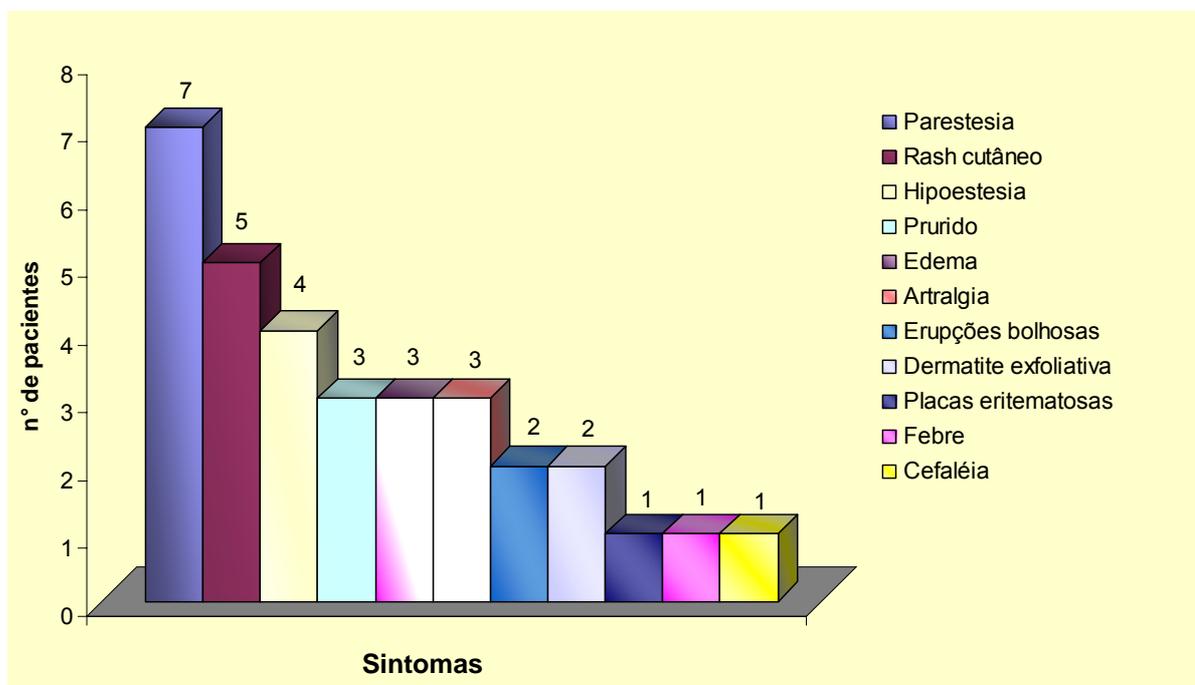


FIGURA 8 – Distribuição dos sintomas que levaram a suspensão do tratamento com benzonidazol apresentados por pacientes que tiveram o tratamento com benzonidazol suspenso

A figura 8 mostra que os sintomas mais freqüentes apresentados pelos pacientes que tiveram o tratamento suspenso foram: parestesia (87,5%) e *rash* cutâneo (62,5%).

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes chagásicos, que tiveram o tratamento com benzonidazol suspenso, em relação ao sexo, idade e tempo de tratamento.

Paciente	Sexo	Idade/ anos	Tempo de tratamento (dias)
1	F	27	40
2	F	33	50
3	F	35	45
4	F	38	30
5	M	39	15
6	F	45	30
7	M	46	25
8	F	56	15

Dos pacientes que tiveram o tratamento suspenso, 6 (75%) eram do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 39,8 anos. O tratamento com benzonidazol foi suspenso após 31 dias em média.

4.3 Reações adversas que culminaram na suspensão do tratamento.



FIGURA 9 – Rash cutâneo



FIGURA 10 – Rash cutâneo



FIGURA 11 – Placas eritematosas



FIGURA 12 – Dermatite exfoliativa



FIGURA 13 – Edema nas extremidades com bolhas

4.4 Perfil dos exames laboratoriais

4.4.1 Resultados dos exames hematológicos

Tabela 11 – Perfil hematológico obtido do Eritrograma de pacientes tratados com benzonidazol.

Eritrograma	Sexo feminino		Sexo masculino	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
Hemácias MIh/mm³				
1° Coleta Hemácias	4,43	0,33	5,17	0,27
2° Coleta Hemácias	4,38	0,37	5,20	0,39
3° Coleta Hemácias	4,38	0,27	5,12	0,32
Hemoglobina g/dL				
1° Coleta Hemoglobina	13,14	0,85	15,17	0,88
2° Coleta Hemoglobina	12,78	1,17	15,13	1,26
3° Coleta Hemoglobina	12,76	0,71	14,84	1,04
Hematócrito %				
1° Coleta Hematócrito	39,24	3,62	44,77	2,04
2° Coleta Hematócrito	38,34	3,15	45,13	3,00
3° Coleta Hematócrito	37,96	1,83	44,47	2,38

Tabela 12 – Teste *t-Student* de comparação de médias entre as coletas do eritrograma em pacientes do sexo feminino

Eritrograma	T	gl*	p-valor
1° Coleta Hemácias & 2° Coleta Hemácias	0,858	10	0,411
1° Coleta Hemácias & 3° Coleta Hemácias	-0,158	4	0,882
2° Coleta Hemácias & 3° Coleta Hemácias	-1,821	4	0,143
1° Coleta Hemoglobina & 2° Coleta Hemoglobina	1,476	10	0,171
1° Coleta Hemoglobina & 3° Coleta Hemoglobina	-0,074	4	0,945
2° Coleta Hemoglobina & 3° Coleta Hemoglobina	-2,112	4	0,102
1° Coleta Hematócrito & 2° Coleta Hematócrito	1,179	10	0,266
1° Coleta Hematócrito & 3° Coleta Hematócrito	-0,962	4	0,391
2° Coleta Hematócrito & 3° Coleta Hematócrito	-1,541	4	0,198

*gl = Graus de Liberdade

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no eritrograma de pacientes do sexo feminino.

Tabela 13 – Teste *t-Student* de comparação de médias entre as coletas do eritrograma em pacientes do sexo masculino

Eritrograma	T	gl*	p-valor
1° Coleta Hemácias & 2° Coleta Hemácias	-0,549	19	0,589
1° Coleta Hemácias & 3° Coleta Hemácias	0,509	17	0,617
2° Coleta Hemácias & 3° Coleta Hemácias	0,999	17	0,332
1° Coleta Hemoglobina & 2° Coleta Hemoglobina	-0,018	19	0,986
1° Coleta Hemoglobina & 3° Coleta Hemoglobina	1,25	17	0,228
2° Coleta Hemoglobina & 3° Coleta Hemoglobina	1,647	17	0,118
1° Coleta Hematócrito & 2° Coleta Hematócrito	-0,535	19	0,599
1° Coleta Hematócrito & 3° Coleta Hematócrito	0,445	17	0,662
2° Coleta Hematócrito & 3° Coleta Hematócrito	1,073	17	0,298

*gl = Graus de Liberdade

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no eritrograma de pacientes do sexo masculino.

Tabela 14 – Perfil hematológico obtido de leucograma de pacientes tratados com benzonidazol

Leucograma	Sexo feminino		Sexo masculino	
	Média /mm ³	Desvio Padrão	Média /mm ³	Desvio Padrão
1° Coleta Leucócitos	6080,00	1191,44	6064,76	1574,92
2° Coleta Leucócitos	5841,82	2212,14	5795,00	1922,36
3° Coleta Leucócitos	6192,00	1154,82	6770,56	1682,05
	%		%	
1° Coleta Neutrófilos	54,63	8,03	57,57	10,18
2° Coleta Neutrófilos	55,03	13,06	53,99	12,82
3° Coleta Neutrófilos	61,24	4,87	56,61	12,79
1° Coleta Linfócitos	35,24	7,40	32,38	8,86
2° Coleta Linfócitos	30,91	11,31	32,95	13,02
3° Coleta Linfócitos	27,20	7,04	29,31	11,40
1° Coleta Eosinófilos	5,07	3,83	2,96	3,38
2° Coleta Eosinófilos	6,05	6,98	4,79	5,28
3° Coleta Eosinófilos	4,32	4,27	5,92	6,43
1° Coleta Monócitos	5,99	2,66	6,47	2,24
2° Coleta Monócitos	7,15	1,93	7,51	2,54
3° Coleta Monócitos	6,46	1,51	7,38	1,99
1° Coleta Basófilos	0,71	0,44	0,63	0,38
2° Coleta Basófilos	0,77	0,43	0,77	0,57
3° Coleta Basófilos	0,82	0,46	0,76	0,46

Tabela 15 – Teste *t-Student* de comparação de médias entre as coletas do leucograma em pacientes do sexo feminino

Leucograma	T	gl*	p-valor
1° Coleta Leucócitos & 2° Coleta Leucócitos	0,403	10	0,695
1° Coleta Leucócitos & 3° Coleta Leucócitos	0,452	4	0,675
2° Coleta Leucócitos & 3° Coleta Leucócitos	-0,607	4	0,576
1° Coleta Neutrófilos & 2° Coleta Neutrófilos	-0,112	10	0,913
1° Coleta Neutrófilos & 3° Coleta Neutrófilos	-3,118	4	0,036
2° Coleta Neutrófilos & 3° Coleta Neutrófilos	0,258	4	0,809
1° Coleta Linfócitos & 2° Coleta Linfócitos	1,678	9	0,128
1° Coleta Linfócitos & 3° Coleta Linfócitos	1,305	4	0,262
2° Coleta Linfócitos & 3° Coleta Linfócitos	-0,333	4	0,756
1° Coleta Eosinófilos & 2° Coleta Eosinófilos	-0,668	10	0,519
1° Coleta Eosinófilos & 3° Coleta Eosinófilos	0,157	4	0,883
2° Coleta Eosinófilos & 3° Coleta Eosinófilos	-1,111	4	0,329
1° Coleta Monócitos & 2° Coleta Monócitos	-1,724	9	0,119
1° Coleta Monócitos & 3° Coleta Monócitos	0,211	4	0,843
2° Coleta Monócitos & 3° Coleta Monócitos	1,288	4	0,267
1° Coleta Basófilos & 2° Coleta Basófilos	-0,16	9	0,877
1° Coleta Basófilos & 3° Coleta Basófilos	0,355	4	0,741
2° Coleta Basófilos & 3° Coleta Basófilos	-0,712	4	0,516

*gl = Graus de Liberdade

Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no leucograma de pacientes do sexo feminino. Houve um aumento significativo do número de neutrófilos da 1ª coleta (antes do tratamento) para a 3ª coleta (60 dias).

Tabela 16 – Teste *t-Student* de comparação de médias entre as coletas do leucograma em pacientes do sexo masculino

Leucograma	T	gl*	p-valor
1° Coleta Leucócitos & 2° Coleta Leucócitos	1,032	19	0,315
1° Coleta Leucócitos & 3° Coleta Leucócitos	-1,597	17	0,129
2° Coleta Leucócitos & 3° Coleta Leucócitos	-2,379	17	0,029
1° Coleta Neutrófilos & 2° Coleta Neutrófilos	1,409	19	0,175
1° Coleta Neutrófilos & 3° Coleta Neutrófilos	-0,062	17	0,952
2° Coleta Neutrófilos & 3° Coleta Neutrófilos	-1,265	17	0,223
1° Coleta Linfócitos & 2° Coleta Linfócitos	-0,238	19	0,815
1° Coleta Linfócitos & 3° Coleta Linfócitos	1,318	17	0,205
2° Coleta Linfócitos & 3° Coleta Linfócitos	1,528	17	0,145
1° Coleta Eosinófilos & 2° Coleta Eosinófilos	-2,643	19	0,016
1° Coleta Eosinófilos & 3° Coleta Eosinófilos	-1,86	17	0,080
2° Coleta Eosinófilos & 3° Coleta Eosinófilos	-0,942	17	0,359
1° Coleta Monócitos & 2° Coleta Monócitos	-1,101	19	0,285
1° Coleta Monócitos & 3° Coleta Monócitos	-0,893	17	0,384
2° Coleta Monócitos & 3° Coleta Monócitos	-0,243	17	0,811
1° Coleta Basófilos & 2° Coleta Basófilos	-0,732	19	0,473
1° Coleta Basófilos & 3° Coleta Basófilos	-0,252	17	0,804
2° Coleta Basófilos & 3° Coleta Basófilos	0,282	17	0,781

*gl = Graus de Liberdade

Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no leucograma de pacientes do sexo masculino. Houve aumento significativo do número de leucócitos da 2ª coleta (30 dias) para a 3ª coleta. Observamos um aumento significativo do número de eosinófilos da 1ª coleta para a 2ª coleta e da 2ª coleta para a 3ª coleta.

Tabela 17 – Perfil hematológico obtido através de contagem de plaquetas de pacientes tratados com benzonidazol

Plaquetas/mm³	Sexo Feminino		Sexo masculino	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1° Coleta Plaquetas	232.300,00	42.653,77	227.200,00	48.633,54
2° Coleta Plaquetas	230.400,00	43.133,38	222.600,00	43.738,94
3° Coleta Plaquetas	244.600,00	56.451,75	233.388,89	52.421,53

Tabela 18 – Teste *t-Student* de comparação de médias entre as coletas de plaquetas em pacientes do sexo feminino.

Exame	T	gl*	p-valor
1° Coleta Plaquetas & 2° Coleta Plaquetas	0,113	9	0,913
1° Coleta Plaquetas & 3° Coleta Plaquetas	-0,102	3	0,925
2° Coleta Plaquetas & 3° Coleta Plaquetas	-2,997	3	0,058

*gl = Graus de Liberdade

Tabela 19 – Teste *t-Student* de comparação de médias entre as coletas de plaquetas em pacientes do sexo masculino

Exames	T	gl*	p-valor
1° Coleta Plaquetas & 2° Coleta Plaquetas	0,739	19	0,469
1° Coleta Plaquetas & 3° Coleta Plaquetas	-0,128	17	0,900
2° Coleta Plaquetas & 3° Coleta Plaquetas	-0,746	17	0,466

*gl = Graus de Liberdade

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na contagem de plaquetas de pacientes de ambos os sexos. Embora a maioria dos pacientes tenha apresentado uma pequena redução no número de plaquetas após 30 dias de tratamento e um paciente tenha apresentado valor inferior ao de referência (148.000 plaquetas /mm³)

4.4.2 Resultados dos exames bioquímicos

Tabela 20 – Perfil bioquímico de amostras de sangue coletadas em pacientes tratados com benzonidazol no período de janeiro de 2005 a junho de 2006.

Exames	Sexo feminino		Sexo masculino	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1° Coleta Uréia (mg/dL)	20,00	3,16	30,94	12,26
2° Coleta Uréia	19,10	4,18	28,18	7,40
3° Coleta Uréia	23,82	3,64	27,59	8,45
1° Coleta Creatinina (mg/dL)	0,72	0,10	0,91	0,15
2° Coleta Creatinina	0,69	0,12	1,00	0,11
3° Coleta Creatinina	0,87	0,30	0,91	0,17
1° Coleta TGO (U/L)	17,64	2,98	28,15	10,84
2° Coleta TGO	22,60	4,48	37,47	32,71
3° Coleta TGO	26,92	7,55	30,03	10,55
1° Coleta TGP (U/L)	18,64	8,76	30,45	14,68
2° Coleta TGP	20,00	5,66	56,32	71,53
3° Coleta TGP	24,32	2,88	32,06	13,85

Tabela 21 – Teste *t-Student* de comparação de médias entre as coletas de exames bioquímicos em pacientes do sexo feminino

Sexo Feminino	T	gl*	p-valor
1° Coleta Uréia & 2° Coleta Uréia	1,377	7	0,211
1° Coleta Uréia & 3° Coleta Uréia	-0,495	3	0,655
2° Coleta Uréia & 3° Coleta Uréia	-3,529	4	0,024
1° Coleta Creatinina & 2° Coleta Creatinina	1,306	9	0,224
1° Coleta Creatinina & 3° Coleta Creatinina	-0,827	4	0,455
2° Coleta Creatinina & 3° Coleta Creatinina	-0,731	4	0,505
1° Coleta TGO & 2° Coleta TGO	-3,841	9	0,004
1° Coleta TGO & 3° Coleta TGO	-2,394	4	0,075
2° Coleta TGO & 3° Coleta TGO	-1,266	4	0,274
1° Coleta TGP & 2° Coleta TGP	-0,607	9	0,559
1° Coleta TGP & 3° Coleta TGP	-6,132	4	0,004
2° Coleta TGP & 3° Coleta TGP	-2,382	4	0,076

*gl = Graus de Liberdade

Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na dosagem de uréia de pacientes do sexo feminino. Houve aumento da quantidade de uréia da 2ª coleta (30 dias) para a 3ª coleta. Também observamos um aumento significativo na dosagem de TGO da 1ª coleta para a 2ª coleta (30 dias).

Tabela 22 – Teste *t-Student* de comparação de médias entre as coletas de exames bioquímicos em pacientes do sexo masculino

Sexo Masculino	T	gl*	p-valor
1º Coleta Uréia & 2º Coleta Uréia	0,194	12	0,849
1º Coleta Uréia & 3º Coleta Uréia	-0,974	12	0,349
2º Coleta Uréia & 3º Coleta Uréia	0,117	13	0,909
1º Coleta Creatinina & 2º Coleta Creatinina	-3,224	18	0,005
1º Coleta Creatinina & 3º Coleta Creatinina	-0,111	17	0,913
2º Coleta Creatinina & 3º Coleta Creatinina	2,408	16	0,028
1º Coleta TGO & 2º Coleta TGO	-1,155	17	0,264
1º Coleta TGO & 3º Coleta TGO	-0,566	16	0,579
2º Coleta TGO & 3º Coleta TGO	-0,486	16	0,633
1º Coleta TGP & 2º Coleta TGP	-1,591	17	0,130
1º Coleta TGP & 3º Coleta TGP	-0,604	15	0,555
2º Coleta TGP & 3º Coleta TGP	0,593	15	0,562

*gl = Graus de Liberdade

Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na dosagem de creatinina de pacientes do sexo masculino. Houve aumento da quantidade de creatinina da 1ª coleta para a 2ª coleta (30 dias) e da 2ª coleta para a 3ª coleta.

4.4.3 Resultados dos exames sorológicos

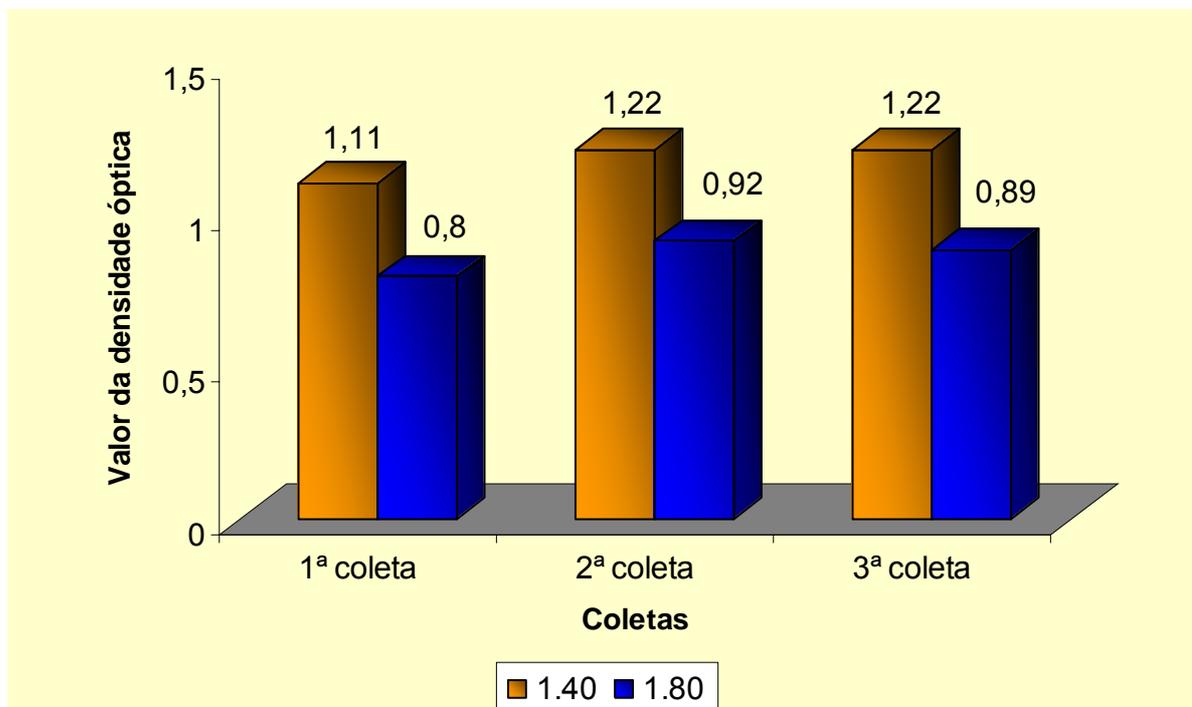


FIGURA 14 – Comparativo entre os resultados do Elisa nas diluições de 1/40 e 1/80

Observamos que a média dos valores dos títulos de anticorpos da 2ª coleta (30 dias) foi maior que a média dos valores dos títulos de anticorpos da 1ª coleta (antes do tratamento) e houve redução da média dos valores na 3ª coleta (60 dias) na diluição de 1/80.

Discussão

5 Discussão

O acompanhamento farmacêutico dos pacientes chagásicos tratados com benzonidazol representou um marco inicial no cuidado dessas pessoas em relação a sua terapia medicamentosa. A entrevista além de garantir a privacidade do paciente com relação às questões pessoais, também possibilitou o esclarecimento sobre todos os aspectos da doença e do seu tratamento. Durante a entrevista, o paciente teve liberdade para falar sobre seus sentimentos, atitudes e as formas de convivência com sua enfermidade.

Com relação à aplicação dos instrumentos (questionário e entrevista) pode-se considerar que houve boa aceitabilidade dos pacientes, na medida em que todos responderam ao questionário, adicionando outras informações de forma espontânea e estabelecendo uma boa relação de amizade com o farmacêutico.

Como pontos positivos estabelecidos nesse estudo, citamos em primeiro lugar o desejo dos pacientes em obter a cura, pois todos concordaram em participar do estudo de acompanhamento farmacoterapêutico, mesmo sabendo dos possíveis efeitos adversos do benzonidazol e da baixa taxa de cura em pacientes na fase crônica;

A maioria dos nossos pacientes era procedente do interior do Ceará e muitos deles costumavam viajar a noite inteira para chegar cedo em Fortaleza para a consulta previamente marcada. Apesar dos obstáculos os pacientes não faltavam nas datas marcadas para o retorno.

Devido à difícil condição econômica desses pacientes, o transporte foi disponibilizado pelas prefeituras e secretarias de saúde dos municípios. Para isso foi realizado um agendamento com antecedência e cada paciente agendava uma viagem por mês, com exceção daqueles que necessitassem da realização de outros procedimentos por solicitação médica. A confiança e a segurança no farmacêutico, fato atribuído aos contatos freqüentes por telefone ou retorno agendado, gerou no paciente um aumento da auto-estima e valorização do tratamento;

O permanente contato do farmacêutico com o médico foi considerado de extrema importância para o sucesso do seguimento farmacoterapêutico desses pacientes.

Observamos como limitações do nosso estudo, a questão do deslocamento dos pacientes provenientes do interior do Estado, devido às difíceis condições financeiras da maioria; o baixo grau de instrução dos pacientes dificultou o preenchimento de algumas fichas de forma mais precisa e mais clara; o fato de alguns pacientes não lembrarem com certeza de alguns detalhes, por exemplo, a época em que alguns fatos ocorreram, os medicamentos que estavam tomando, etc.

5.1 Perfil sociodemográfico

Nesse estudo observamos predominância do sexo masculino (66%) entre os portadores da doença de Chagas em tratamento com benzonidazol. A maioria dos pacientes estava compreendida na faixa etária entre 23 e 37 anos (47%). De acordo com o grau de escolaridade, 53% dos entrevistados tinham o ensino fundamental incompleto e 25% tinham como atividade principal a agricultura.

O ambiente onde se dá a transmissão da doença de Chagas é aquele em que a população vive em condições precárias, com casas construídas de taipa sem reboco, expressão da baixa condição econômica e social da população. Assim, o mapa da distribuição da doença de Chagas coincide, quase sempre, com o da pobreza (SILVEIRA, 2000). De acordo com o tipo de casa, observou-se que 34% responderam morar em casa taipa, 19% em casas de tijolo sem reboco e 47% em casas de tijolo com reboco, mas exibindo rachaduras nas paredes. A maioria das residências (41%) apresentava entre cinco e oito cômodos, o que representa bem a estrutura das casas do interior do nosso Estado, ou seja, casas grandes e nem sempre bem acabadas.

De acordo com Oliveira Filho et al. (2000), o peridomicílio é o principal local de infestação das unidades domiciliares e do total de áreas infestadas por triatomíneos, 80% corresponde ao peridomicílio. Analisando os relatos dos pacientes podemos observar que havia a presença de anexos como galinheiro, chiqueiro, paióis e curral no peridomicílio de suas residências, principalmente chiqueiros (33%).

O cachorro e o gato são considerados importantes reservatórios domésticos, com taxas de infecção que variam de 4,5% a 100% nos cães e de 0,5 a 60,9% nos felinos (PEREIRA; TÁVORA, 1996). Percebemos que, dos pacientes que tinham animais domésticos em suas residências, a maior parte (50%) tinha cães e 38% gatos.

Fabbro Suasnábar et al. (2000) em estudo realizado na Argentina no período de 1970 a 1998, com pacientes chagásicos crônicos, observou que 88% da população nasceu ou viveu em áreas altamente endêmicas. Araújo et al (2000) ao acompanharem pacientes chagásicos verificaram que a maior parte dos infectados eram procedentes de zonas rurais e apresentavam baixas condições sócio-econômicas. No nosso estudo observamos que 84% dos pacientes eram provenientes do interior do Estado do Ceará e 66% procedentes da zona rural.

Um dado que chamou atenção foi que 100% dos pacientes relataram ter descoberto a infecção chagásica após recorrerem a bancos de sangue para se candidatarem a doação de sangue; o que está de acordo com Dias (2006b) que verificou que a maioria dos casos de doença de Chagas são detectados na fase crônica e na triagem em bancos de sangue (DIAS, 2006b).

Em estudo realizado por Sobreira et al. (2001) no hemocentro de Iguatu, Ceará, no período de 1996 a 1997, foi observado que dos 61 doadores soropositivos para infecção chagásica 39 (63,9%) já haviam doado sangue anteriormente, 22 (36,1%) nunca haviam doado e 45 (73,7%) dos doadores conheciam o barbeiro, o vetor da infecção chagásica. Observamos no nosso trabalho que 78% dos pacientes já haviam doado sangue no passado e alguns relataram ter doado sangue mais de uma vez, 22% nunca doaram sangue e 97% conheciam o triatomíneo (barbeiro).

Fabbro Suasnábar et al. (2000) em estudo realizado na Argentina com 198 pacientes chagásicos crônicos verificou que 24% dos pacientes tinham recebido transfusão sangüínea. Em nosso trabalho 100% dos pacientes relataram nunca terem recebido transfusão sangüínea.

5.2 Antecedentes patológicos, farmacológicos e de hipersensibilidade.

Guariento et al. em 1993, em estudo sobre doença de Chagas e hipertensão arterial sistêmica, comparando indivíduos chagásicos e indivíduos não chagásicos, observou que esta alteração clínica tinha uma alta prevalência na primeira população. De acordo com estudo de Bozelli et al. (2006) após análise de 95 prontuários de pacientes chagásicos, 56,8% dos pacientes apresentavam comorbidades. No nosso estudo 20 (62,5%) pacientes negaram ter outra patologia

(comorbidade). Dentre os pacientes que apresentavam outras patologias, 34% relataram apresentar hipertensão arterial.

Em relação aos antecedentes de hipersensibilidade, 9% dos pacientes relataram ter alergia a medicamentos (dipirona e tetraciclina). Dentre eles, um apresentou reação adversa ao benzonidazol e o tratamento foi suspenso.

Em relação aos antecedentes farmacológicos, no início do tratamento com benzonidazol 31% dos pacientes estavam usando algum tipo de medicamento. Esses medicamentos e o benzonidazol foram codificados em várias classes terapêuticas de acordo com a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) (WHO, 2000; 2007) e observamos que 46% dos pacientes estavam tomando medicamentos relacionados ao sistema cardiovascular (antihipertensivos, diurético, bloqueador de canais de cálcio e antilipêmico).

Segundo Wonca (1995), um problema de saúde é qualquer queixa, observação ou fato percebido pelo paciente ou pelo médico como desvio da normalidade que afetou, pode afetar ou afeta a capacidade funcional do paciente. No momento da entrevista inicial com o farmacêutico 34% (11) dos pacientes se queixaram de problemas de saúde. Dentre as queixas, 20% relataram cansaço, 10% mal estar e 10% dores nas pernas, porém são sintomas inespecíficos que podem ou não estar relacionados com a doença de base.

5.3 Reações adversas

O registro espontâneo de eventos adversos é um dos melhores meios para se detectar novas reações adversas a medicamentos uma vez que o fármaco já está sendo comercializado.

No presente estudo foi relatado a presença de eventos adversos por 28 (87,5%) pacientes. Cada paciente registrou em média quatro sintomas. Os eventos adversos registrados com maior frequência foram: prurido (57%), parestesia (46%) e cefaléia (46%).

Segundo o consenso brasileiro de doença de Chagas (BRASIL, 2005) a dermatite por hipersensibilidade é a manifestação adversa mais freqüente do tratamento com benzonidazol, surgindo por volta do 9º dia, às vezes mais precoce ou mais tardiamente. No presente estudo os sintomas relacionados ao sistema dermatológico surgiram com maior freqüência na segunda semana de tratamento

entre o 8° e o 10° dia, com exceção do prurido, que surgiu com maior frequência na primeira semana. Cinco pacientes que tiveram o tratamento suspenso apresentaram rash cutâneo.

A polineuropatia periférica é de regressão muito lenta, com parestesia, nas regiões plantares e menos frequentemente, palmares e surge no final do tratamento (BRASIL, 2005). Sintomas como formigamento e dormência nas extremidades, principalmente na região palmar, com sensação de calor, surgiram com maior frequência na segunda semana de tratamento e evoluíram para uma forma mais intensa que culminou com a suspensão do tratamento de sete pacientes, a fim de evitar seqüelas.

Em relação aos sistemas e órgãos, as reações adversas foram codificadas segundo a terminologia das reações adversas ou *adverse reaction terminology* (WHO-ART, 1995) e foi verificado que o sistema dermatológico (Afecções da pele e distúrbios afins) foi o mais afetado correspondendo a 30% dos sintomas, seguido pelo sistema nervoso (Distúrbios dos sistemas nervoso central e periférico) com 22% dos relatos de reações adversas.

Dos 32 pacientes que começaram o tratamento, 24 (75%) o finalizaram. Dos pacientes que iniciaram o tratamento, 28 (87,5%) apresentaram pelo menos um tipo de evento adverso independente da gravidade e intensidade e 8 (29%) desses pacientes tiveram que suspendê-lo devido a reações adversas, sendo 6 (75%) do sexo feminino. As causas principais dessas suspensões foram formigamento (parestesia) 7 (87,5%) e rash cutâneo em 5 (62,5%) pacientes. Em nosso estudo não foram detectadas reações adversas graves que levassem o paciente a internação ou pusesse em risco a vida do paciente.

Nossos resultados diferem do observado por Sosa - Estani et al em 2004, que avaliaram 249 pacientes chagásicos de ambos os sexos na faixa etária de 15 a 44 anos em tratamento com Bz (5mg/kg/dia) por 30 dias. Destes, 70,3% (175/249) chegaram a finalizar o tratamento e 17,7% (44/249) tiveram que suspendê-lo por apresentarem eventos adversos relacionados ao benzonidazol. As principais reações que levaram a suspender o tratamento foram exantema mobiliforme, prurido e febre, enquanto que no nosso estudo as principais causas foram formigamentos (parestesia) e *rash* cutâneo.

Em relação à imputabilidade, as reações adversas foram classificadas como definida (3,6%), provável (60,7%), possível (28,5 %), condicional (3,6%) e não relacionada (3,6%).

Em relação à severidade, 73% das reações apresentadas foram consideradas na categoria leve, isto é, não interferiram nas atividades diárias dos pacientes nem necessitaram de outro medicamento para a melhoria dos sintomas. Foram consideradas moderadas em 27% dos pacientes, nesse caso os pacientes apresentaram modificações em suas atividades por conta das reações, necessitaram utilizar antihistamínicos e/ou corticosteróides e tiveram o tratamento suspenso.

Em vários estudos foram observadas reações adversas do tipo neuropatia periférica, dermatite alérgica, erupções cutâneas, artralgia, prurido, distúrbios gastrointestinais (náusea, anorexia, vômito, diarreia, cólica intestinal) *rash* cutâneo maculopapular, cefaléia, parestesia, astenia ou leve tremor das mãos nos pacientes tratados com benzonidazol (FERREIRA, 1990; VIOTTI et al., 1994; ANDRADE et al., 1996; COURA et al., 1997; SOSA-ESTANI, 1998; FABBRO-SUASNÁBAR et al., 2000; CANÇADO, 2002; ANDRADE et al., 2004; VIOTTI et al., 2006).

Sosa-Estani et al. (2004), avaliaram a tolerância ao tratamento com benzonidazol em 249 pacientes chagásicos e classificaram o grau de tolerância como: excelente, quando os pacientes não apresentavam efeitos adversos relacionados ao medicamento em estudo; boa, quando os efeitos adversos eram considerados leves; regular, quando os efeitos adversos eram considerados moderados; ruim, quando os efeitos adversos eram considerados graves. Em nosso estudo não foi demonstrada uma boa tolerância dos pacientes ao benzonidazol, tendo em vista que 87,5% (28/32) dos pacientes registraram pelo menos um sintoma nas fichas específicas e desses 29% (8/28) tiveram o tratamento suspenso.

Viotti et al. (1994), estudaram 131 pacientes chagásicos, sendo 59 homens e 72 mulheres com média de 46 anos de idade no grupo tratado com benzonidazol (5mg/kg/dia) durante 30 dias. Dos 131 pacientes que concluíram o tratamento 105 (80%) não apresentaram reações adversas. O tratamento foi suspenso em 12% dos pacientes por causa de efeitos adversos, a maioria dos casos (77%) apresentou dermatite alérgica moderada que desapareceu após o tratamento com anti-histamínicos, outras causas foram intolerância gastrointestinal (16%) e em poucos casos (7%) dermatite alérgica generalizada que respondeu ao tratamento com

corticóide. Em 13,7% dos casos apareceu dermatite alérgica leve. Outros efeitos de menor significância foram cefaléia, prurido e edema nas extremidades inferiores. Os nossos resultados diferem do trabalho dos autores supracitados, no qual 80% dos pacientes não apresentaram reações adversas. Nossos achados mostram que apenas 12,5% dos pacientes não registraram sinais e/ou sintomas de reações adversas durante o tratamento. O nosso esquema terapêutico foi de 60 dias em relação ao referido estudo (30 dias). É provável que o tratamento prolongado possa influenciar no aparecimento das reações adversas.

Fabbro Suasnabar et al (2000) verificaram que do grupo de 36 pacientes tratados com benzonidazol (5mg/Kg/dia) por 30 dias na faixa etária de 13 a 60 anos, 5 (13,8%) dos pacientes apresentaram intolerância ao Bz, ou seja, apresentaram reações adversas, sendo as reações mais freqüentes o eritema maculopapular e náuseas.

Viotti et al. (2006) acompanharam 283 pacientes chagásicos crônicos tratados com benzonidazol. O tratamento foi finalizado por 22% dos pacientes e suspenso em 37 (13%) dos pacientes, tendo como principal causa a dermatite alérgica severa em 33 pacientes e desordem gastrointestinal em 4 pacientes, dos 33 pacientes que tiveram o tratamento suspenso 30 (90%) tomaram antihistamínicos e 3 (10%) tomaram corticosteróides. Esses resultados diferem dos nossos resultados, cuja causa principal foi sensação de formigamento e *rash* cutâneo.

5.4 Exames laboratoriais

Andrade et al. (1996) acompanharam 64 crianças tratadas com benzonidazol e 65 crianças com placebo. Amostras de sangue foram coletadas para dosagem de hemoglobina, contagem de leucócitos, plaquetas, aspartato e alanina aminotransferases, uréia e creatinina. Não houve diferença nos resultados desses exames entre os dois grupos. Os mesmos exames foram realizados por Sosa - Estani et al. (1998) em 55 crianças tratadas com benzonidazol e 51 crianças com placebo; os autores observaram que não houve diferença nos resultados dos exames laboratoriais. No presente estudo, 14 (44%) pacientes apresentaram algum tipo de alteração nos exames laboratoriais, sendo 10 (71%) do sexo masculino e 4 (29%) do sexo feminino.

Segundo Cançado (2002) a depressão da medula óssea (neutropenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica) é um efeito adverso significativo que pode ocorrer em pacientes tratados com benzonidazol. No nosso estudo 1 (3,1%) paciente, 51 anos, sexo feminino, apresentou valores do hemograma e da contagem de plaquetas, abaixo dos valores de referência (Hemoglobina = 11,4 g/dL; Hematócrito = 33,4%; Leucócitos = 1.850/mm³ e plaquetas = 148.000/mm³), após 30 dias de uso do benzonidazol, porém permaneceu assintomática e ao final do tratamento (60 dias) os valores dos exames laboratoriais voltaram ao normal. Um (3,1%) paciente, 49 anos, sexo feminino, apresentou anemia (Hemoglobina = 10,5 g/dL e Hematócrito = 34,3%), após 30 dias de tratamento com benzonidazol e ao final do tratamento (60 dias) os resultados dos exames normalizaram.

A contagem de eosinófilos no sangue circulante constitui recurso diagnóstico e prognóstico de valor e se encontram aumentados em quadros de reações alérgicas (LIMA, 2001). No leucograma foi observado, nas amostras de sangue após 30 e 60 dias de tratamento, que dos 14 pacientes que tiveram alterações nos exames laboratoriais, 6 (43%) apresentaram eosinofilia, sendo 5 (83%) do sexo masculino, portanto, um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) nos valores de eosinófilos nesses pacientes. Outros dados chamaram atenção como: 2 (6%) pacientes do sexo masculino que apresentaram monocitose após 30 dias de tratamento e 2 (6%) pacientes que tiveram leve leucocitose e neutrofilia.

Além do caso citado anteriormente, não foram observadas outras alterações significativas na contagem de plaquetas nos dois sexos. Houve uma pequena diminuição do número de plaquetas na metade do tratamento, mas não ultrapassou os limites de normalidade e ao final do tratamento os valores estavam recuperados.

Enfermidades renais com diferentes tipos de lesões causam aumento do nível de uréia no plasma, porém o uso da uréia como indicador da função renal é limitado pela variedade nos resultados causados por fatores não – renais, como dieta, teor do catabolismo protéico, estado de hidratação do paciente e presença de sangramento intestinal (MOTTA, 2003). Os valores de uréia não mostraram alterações estatisticamente significativas ($p < 0,05$) em pacientes do sexo feminino, embora tenha ocorrido aumento da quantidade de uréia da 2ª coleta (30 dias) para a 3ª coleta (60 dias).

A creatinina é utilizada no diagnóstico de insuficiência renal, sendo um indicador mais sensível e específico da doença renal do que a uréia. Pode estar aumentada em decorrência da dieta, doença muscular, azotemias pré e pós renal e dano da função renal (Perda de 50% da função renal é necessária para aumentar o nível plasmático de 1,0 a 2,0 mg/dL; dessa forma, não é sensível ao dano renal de leve a moderado) (WALLACH, 2003). A análise dos valores da dosagem de creatinina mostrou que houve aumento significativo dos valores no sexo masculino, porém tal variação não ultrapassou os valores de referência.

Sosa-Estani et al. (2004) em estudo com 249 pacientes chagásicos em tratamento com benzonidazol observaram elevação das transaminases hepáticas em 7,6% dos pacientes. No presente estudo constatamos aumento estatisticamente significativo dos níveis das enzimas TGO e TGP no sexo feminino, tal variação não ultrapassou os valores de referência. No sexo masculino foi constatado que 03 (9%) tiveram aumento, embora não estatisticamente significativo, dos níveis de TGO e TGP e 07 (22%) apresentaram discreto aumento de TGO.

No nosso estudo foi realizado o parasitológico de proliferação (xenodiagnóstico) em todos os 32 pacientes antes do tratamento; foi observado xenodiagnóstico negativo em todos eles. Segundo Gomes et al. (1999), as técnicas atuais parasitológicas têm baixa sensibilidade e um resultado negativo no xenodiagnóstico não significa necessariamente que o indivíduo esteja livre da infecção, pois durante o curso da infecção chagásica crônica, baixos níveis de parasitemia dificultam a detecção de parasitas por essa técnica.

Com relação à sorologia, foram realizadas diluições de 1/40 e 1/80 e observamos que a média dos valores dos títulos de anticorpos da 2ª coleta (30 dias) foi maior que a média dos valores dos títulos de anticorpos da 1ª coleta (antes do tratamento) e na 3ª coleta (60 dias) os valores começaram a diminuir. Esse acompanhamento continuará sendo realizado por outros pesquisadores, portanto, não faz parte da discussão deste estudo. Esse aumento discreto nos títulos de anticorpos durante o tratamento pode ser usado como um indicador da ação do benzonidazol sobre os parasitos.

Em nosso estudo observamos pequeno aumento dos níveis de anticorpos durante o tratamento. É provável que ocorra a fragmentação do parasito, devido a ação do benzonidazol, originando vários antígenos, o que poderia justificar esse aumento.

Conclusões

6 Conclusões

O monitoramento de pacientes chagásicos durante o tratamento com benzonidazol foi de grande importância e nos permitiu avaliar o perfil sociodemográfico, a ocorrência e o perfil das reações adversas ao benzonidazol através de sinais e/ou sintomas e exames laboratoriais. Com base nos resultados obtidos pode-se concluir que:

1. O perfil sociodemográfico dos pacientes em estudo revelou que: são de zona rural, provenientes do Estado do Ceará (84%), possuem o ensino fundamental incompleto (53%), a maioria trabalha na agricultura, o sexo masculino predominou (66%) e a faixa etária predominante foi a de 23 e 51 anos.
2. Os 32 pacientes em estudo tomaram conhecimento de serem portadores da infecção chagásica através da doação de sangue, 78% deles chegaram a doar sangue mais de uma vez e 22% tiveram conhecimento da doença na primeira doação.
3. Reações de hipersensibilidade a medicamentos, anterior ao uso do Benzonidazol, foram relatadas em 9% dos pacientes.
4. Dos pacientes em estudo, 31% disseram usar algum medicamento em concomitância com o Benzonidazol, sendo 46% relativos ao sistema cardiovascular. A hipertensão arterial foi considerada a patologia de maior ocorrência associada à infecção chagásica (34%).
5. O benzonidazol induziu reações adversas em 87,5% dos pacientes, com registro de 20 tipos diferentes de sinais e/ou sintomas. O tratamento foi concluído por 75% (24/32) dos pacientes e suspenso em 29% (8/28) dos casos.
6. Os sinais e sintomas registrados com maior frequência durante o tratamento com benzonidazol foram: prurido (57%); parestesia (46%); cefaléia (46%); dermatite exfoliativa (39%), sendo o sistema dermatológico o mais afetado correspondendo a 30% dos sintomas.

7. A maioria (60,7%) das reações adversas registradas nesse estudo foi classificada como provável, segundo a classificação da imputabilidade das RAM e quanto à severidade, 73% foram classificadas como leves.
8. Dos pacientes que tiveram o tratamento suspenso, a maioria foi do sexo feminino e os sintomas que levaram a suspensão do benzonidazol foram: parestesia (87,5%) e rash cutâneo (62,5%).
9. Nos parâmetros hematológicos não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no eritrograma, no leucograma e na contagem de plaquetas de pacientes em ambos os sexos.
10. Nos parâmetros bioquímicos os resultados mostram que houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na dosagem de uréia no sexo feminino e na dosagem de creatinina no sexo masculino.
11. O estudo favoreceu o estabelecimento de uma comunicação efetiva entre farmacêutico e paciente, desse modo gerou uma oportunidade do farmacêutico exercer a farmácia clínica. As percepções dos pacientes sobre os efeitos adversos causados pelo medicamento foram relevantes.
12. Os pacientes foram beneficiados ao receberem informações essenciais sobre a conduta medicamentosa e uma atenção especial favorecendo o cumprimento da terapia e a adesão ao tratamento prescrito, além da dispensação gratuita do benzonidazol. Esse estudo representou um marco inicial de um serviço de acompanhamento farmacêutico a pacientes chagásicos.

Referências

Referências

AMATO NETO, V. Etiological treatment for infection by *Trypanosoma cruzi*. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 41, n. 4, p. 211–213, 1999.

ANDRADE, A. L. S. S.; ZICKER, F.; MARTELLI, C. M. T. Método epidemiológico na investigação da infecção congênita pelo *Trypanosoma cruzi*. **Cad. Saúde Pública**, v. 10, suppl. 2, p. 345–351, 1994.

ANDRADE, A. L. S. S.; ZICKER, F.; OLIVEIRA, R. M.; SILVA, A. S.; LUQUETTI, A.; TRAVASSOS, L. R. et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. **Lancet**, v. 348, n. 23, p. 1407-1413, 1996.

ANDRADE, A. L.; MARTELLI, C. M.; OLIVEIRA, R. M.; SILVA, S. A.; AIRES, A. I.; SOUSSUMI, L. M. et al. Short report: Benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi* infected adolescents after a six year follow – up. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** v. 71, n. 5, p. 594–597, 2004.

ANDRADE, A. Z. Patologia da doença de Chagas. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.; BARRAL–NETO, M. **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 12, p. 201-230.

ANDRADE, S. G.; MAGALHÃES, J. B. Biodemes and zymodemes of *Trypanosoma cruzi* strains: correlations with clinical data and experimental pathology. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, n. 1, p. 27-35, 1997.

ANDRADE, S. G.; MESQUITA, I. M. O.; JAMBEIRO, J. F.; SANTOS, I. F. M.; PORTELLA, R. S. Tratamento com benznidazol em associação com drogas imunossupressoras em camundongos cronicamente infectados com *Trypanosoma cruzi*: investigação sobre a possibilidade de desenvolvimento de neoplasias. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 36, n. 4, p. 441-447, 2003.

ARAÚJO, S. M.; ANDÓ, M. H.; CASSAROTTI, D. J.; MOTA, D. C. G. I.; 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, 2000.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO COMÉRCIO FARMACÊUTICO. **Revista ABCFARMA**, ano 14, v. 1, n. 178, p.188, 2006.

AUGUSTO-PINTO, L.; PIMENTA, J. R.; TEIXEIRA, S.M.R.; MACEDO, A.M.; FERNANDES, O.; CHIARI, E.; PENA, S.D.J.; MACHADO, C.R. Multilocus genotype data provide evidences that hybrid *Trypanosoma cruzi* strains constitute a third major lineage. In: XXX Anual Meeting on Basic Research in Chagas Disease; XIX Anual Meeting of Brazilian Society of Protozoology, Caxambú. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**. v. 45. suppl. 13, p. 183-183, 2003.

BIOMÉRIEUX. **Manual Chagatek Elisa**. [S.l.], 2006. 19 p.

BITTENCOURT, A. L. Transmissão vertical da doença de Chagas. **Rev. Patologia Tropical**, v. 29, suppl. 1, p. 101-113, 2000.

BONAL DE FALGÁS, J.; CASTRO CELS, I. **Manual de formación para farmacéuticos clínicos**. Madrid: Díaz de Santos, 1989. 291p.

BONAMETTI, A. M.; CASTELO FILHO, A.; RAMOS, L. R.; BALDY, J. L. S.; MATSUO, T. Infecção por *Trypanosoma cruzi* em candidatos a doador de sangue. **Rev. Saúde Pública**, v. 32, n. 6, p. 566-571, 1998.

BOZELLI, C. E.; ARAÚJO, S. M.; GUILHERME, A. L. F.; GOMES, M. L. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com doença de Chagas no Hospital Universitário de Maringá, Paraná, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 5, p. 1027-1034, 2006.

BRAGA, M. S.; LAURIA-PIRES, L.; ARGANARAZ, E. R.; NASCIMENTO, R. J.; TEIXEIRA, A. R.; Persistent infections in chronic Chagas' disease patients treated with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivates. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 42, n. 3, p. 157-161, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento etiológico da doença de Chagas**. 2. ed. Brasília, 1997. 32 p.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Oficina de prioridades de pesquisa em doenças negligenciadas. **Bol. Informativo**, ano 1, n. 2, p. 6-10, 2006. Disponível em: <<http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/novomodelonegligenciadas.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2006.

BRENER, Z. *Trypanosoma cruzi*: Taxonomy, morphology and life cycle. In: WENDEL, S.; BRENER, Z.; CAMARGO, M. E.; RASSI, A. **Chagas' disease (American Trypanosomiasis and Clinical Medicine)**. São Paulo: ISBT BRAZIL, 1992. cap. 3, p. 13–30.

BRITTO, C.; CARDOSO, M. A.; VANNI, C. M.; HASSLOCHER-MORENO, A.; XAVIER, S. S.; OELEMANN, W. Polymerase chain reaction detection of *Trypanosoma cruzi* in human blood samples as a tool for diagnosis and treatment evaluation. **Parasitology**, v. 110, p. 241–247, 1995.

BRITTO, C.; SILVEIRA, C.; CARDOSO, M. A.; MARQUES, P.; LUQUETTI, A. O.; MACEDO, V. et al. Parasite persistence in treated Chagasic patients revealed by xenodiagnosis and polymerase chain reaction. **Cad. Saúde Pública**, v. 96, n. 6, p. 823–826, 2001.

CAMANDAROBA, E. L.; PINHEIRO LIMA, C. M.; ANDRADE, S. Oral transmission of Chagas' disease: importance of *Trypanosoma cruzi* bioedeme in the intragastric experimental infection. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 44, p. 97–103, 2002.

CAMPOS, R. F.; GUERREIRO, M. L. S.; SOBRAL K. S. C.; LIMA, R. C. P. C.; ANDRADE, S. G. Response to chemotherapy with benznidazole of clones isolated from the 215F Strain of *Trypanosoma cruzi* (bioedeme Type II, *Trypanosoma cruzi* II). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, n. 2, p. 142–146, 2005.

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

CANÇADO, J. R. Tratamento etiológico da doença de Chagas pelo benznidazol. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.; BARRAL-NETO, M. **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 19, p. 389–405.

CANÇADO, J. R. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas' disease with benznidazole. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 44, n. 1, 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.

CARLIER, Y.; TORRICO, F. Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 6, p. 767-771, 2003.

CASTRO, C.; PRATA, A.; MACEDO, V. Influência da parasitemia na evolução da doença de Chagas crônica. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, n. 1, p. 1–6, 2005.

CEARÁ. Secretaria de Saúde. **Doença de Chagas aguda**: surto de doença de Chagas em Redenção. Nota técnica, 2006. Disponível em: <<http://www.saude.ce.gov.br/internet/publicacoes/notastecnicas/notatecnicachagas.pdf>>. Acesso em: 28 jan. 2007.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Chagas' disease after organ transplantation. **MMWR**, Atlanta, v. 55, n. 29, p. 798-800, July 2006.

CHAPADEIRO, E. Clinical evaluation and morbi-mortality in Chagas disease. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 94, suppl. 1, p. 309–310, 1999.

COELHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A. P. Ceará State Pharmacovigilance System: a year of experience. **Cad. Saúde Pública**, v. 15, n. 3, p. 631-640, 1999.

CONFORTO, A.; SUNG, J. D. Chagas' disease. **Top. Emerg. Med.**, v. 25, n. 3, p. 262–272, 2003.

CONTRERAS, S.; FERNANDEZ, M.R.; AGÜERO, F.; DESSE, J.D.; ORDUNA, T.; MARTINO, O. Enfermedad de Chagas-Mazza congênita em Salta. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 32 n. 6, p. 633-636, 1999.

COSTA, J.; ALMEIDA, C. E.; DOTSON, E. M.; LINS, A.; VINHAES, M.; SILVEIRA, A. C. et al. The epidemiologic importance of *Triatoma brasiliensis* as a Chagas' disease vector in Brazil: a revision of domiciliary captures during 1993–1999. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 4, p. 443–449, 2003.

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, 1997.

COURA, J. R.; CASTRO, S. L. A critical review on Chagas' disease chemotherapy. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 1, p. 3–24, 2002.

COURA, J. R.; JUNQUEIRA, A. C. V.; FERNANDES, O.; VALENTE, S. A. S.; MILES, M. A. Emerging Chagas disease in Amazonian Brasil. **Trends in Parasitology**, v. 18, p. 171-176, 2002a.

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, 2002b.

DÁVILA–SPINETTI, D. F.; COLMENAREZ MENDOZA, H. J.; LOBO–VIELMA, L. Mechanisms responsible for myocardial damage progression in chronic Chagas disease. **Rev. Esp. Cardiol.**, v. 58, n. 9, p. 1007–1009, 2005.

DEVERA, R.; ILLARRAMENDI, X.; MONTOYA–ARAÚJO, R.; PIRMEZ, C.; FERNANDES, O.; COURA, J. R. Biodemas de cepas do *Trypanosoma cruzi* isoladas de humanos de três áreas endêmicas de Minas Gerais. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 4, p. 323–330, 2002.

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

DIAS, J. C. P. Epidemiology of Chagas disease. In: WENDEL, S.; BRENER, Z.; CAMARGO, M. E.; RASSI, A. **Chagas disease (American Trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine**. São Paulo: ISBT BRAZIL, 1992. cap. 4, p. 49–80.

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, 1997. p. 33-66.

DIAS, J. C. P.; SCHOFIELD, C. J. Controle da transmissão transfusional da doença de Chagas na iniciativa do cone sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 31, n. 4, p. 373–383, 1998.

DIAS, J.C.P. Epidemiologia. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.; BARRAL– NETO, M. **Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 48-74.

DIAS, J. C. P. Doença de Chagas, ambiente, participação e Estado. **Rev. Saúde Pública**, v. 17, supl., p. S165-S169, 2001.

DIAS, J. C. P.; SILVEIRA, A. C.; SCHOFIELD, C. J. The impact of Chagas' disease control in Latin America—A review. **Med. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 5, p. 603–612, 2002.

DIAS, J. C. P. Notes about of *Trypanosoma cruzi* and yours bio-ecology characteristics with agents of the transmission by meals. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 39, n. 4, p. 370-375, 2006a.

DIAS, J. C. P. The treatment of Chagas disease (South American Trypanosomiasis). **Ann. Intern. Med.**, v. 144, n. 10, p. 772–774, 2006b.

DIAS, J. C. P. Doença de Chagas: sucessos e desafios. **Cad. Saúde Pública**. v. 22, n.10, p. 2020 - 2021, 2006c.

DOCAMPO, R. *apud* URBINA, J. A. Parasitological cure of Chagas disease: Is it Possible? Is it Relevant? **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 94, supl., p. 349-355, 1999.

EDWARDS, I. R.; BIRIELL, C. Harmonisation in pharmacovigilance. **Drug Saf.**, v. 10, p. 93–102, 1994.

ESPANHA. Ministerio de Sanidad y Consumo. **Consenso sobre Atención Farmacéutica**. Madrid, 2001.

ESPINOZA, A. G.; TAIBI, A.; BILLAUT–MULOT, O.; OUAISSI, A. PCR–based detection of *Trypanosoma cruzi* useful for specific diagnosis of human Chagas' disease. **J. Clin. Microbiol.**, v. 34, n. 2, p. 485–486, 1996.

FABBRO-SUASNÁBAR, D.; ARIAS, E.; STREIGER, M.; PLACENZA, M.; INGARAMO, M.; DEL BARCO, M.; AMICONÉ, 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, 2000.

FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

FERREIRA, H.O. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benzonidazol. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 23, n. 4, p. 209 –211, 1990.

FERREIRA, M. S. Infections by protozoa in immunocompromised hosts. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 95, supl. 1, p. 159-162, 2000.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients: a review. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 443-457, 2002.

FORATTINI, O.P.; BARATA, J.M.S.; SANTOS, J.L.F.; SILVEIRA, A.C. Hábitos alimentares, infecção natural e distribuição de triatomíneos domiciliados na região Nordeste do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 15, p.113-64, 1981.

FRAGATA FILHO, A. A.; SILVA, M. A. D.; BOAINAIN, E. Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase aguda e crônica. **Rev. Soc. Cardiol. S. Paulo**, v. 4, p. 192-197,1994.

FRANCOLINO, S. S.; ANTUNES, A. F.; TALICE, R.; ROSA, R.; SELANIKIO, J.; et al. New evidence of spontaneous cure in human Chagas' disease. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, p. 103 –107, 2003.

FREITAS, S. P. C.; FREITAS, A. L. C.; GONÇALVES, T. C. M. Ocorrência de *Panstrongylus lutzi* no peridomicílio, Estado do Ceará, Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 38, n. 4, p. 578-580, 2004.

GALVÃO, L. M. C.; CHIARI, E.; MACEDO, A. M.; LQUETTI, A. O.; SILVA, S. A.; ANDRADE, A. L. S. S. PCR Assay for monitoring *Trypanosoma cruzi* parasitemia in childhood after specific chemotherapy. **J. Clin. Microbiol.**, v. 41, n. 11, p. 5066–5070, 2003.

GARCIA, M. H. H. M.; SOUZA, L.; SOUZA, R. C. M.; PAULA, A. S.; BORGES, E. C.; BARBOSA, S. E. et al. Ocorrência de *Panstrongylus lutzi* no Estado do Ceará, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, n. 5, p. 410-415, 2005.

GARCIA, S.; RAMOS, C.O.; SENRA, J. F. V.; VILAS BOAS, F.; RODRIGUES, M. M., CAMPOS DE CARVALHO, A.C. et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 49, n. 4, p. 1521–1528, 2005.

GOMES, M. L.; GALVÃO, L. M. C.; MACEDO, A. M.; PENA, S. D. J.; 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, 1999.

GRUCHALLA, R. S. Drug allergy. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 111, n. 2, supl. 2, p. S548–559, 2003.

GUARIENTO, M. E.; RAMOS, M. C.; GONTIJO, J. A. R.; CARVALHAL, S. S. Doença de Chagas e hipertensão arterial primária. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 60, p. 71–75, 1993.

GUARNERI, A. A.; CARVALHO, M. G.; PEREIRA, M. H.; DIOTAIUTI, L. Potencial biológico do *Triatoma brasiliensis*. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, supl. 2, p. 101–104, 2000.

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

IANNI, B. M.; MADY, C. Terapêutica da forma crônica da doença de Chagas. É eficaz o tratamento etiológico? **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 70, n. 1, p. 59–61, 1998.

IANNI, B. M.; MADY, C.; ARTEAGA, E.; FERNANDES, F. Doenças cardiovasculares observadas durante o seguimento de um grupo de pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 71, n.1, p. 21–24, 1998.

IANNI, B. M.; ARTEAGA, E.; FRIMM, C. C.; BARRETO, A. C. P.; MADY, C. Chagas' heart disease: evolutive evolution of electrocardiographic echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 77, n. 1, p. 59–62, 2001.

IANNI, B. M.; MADY, C. Como era gostoso o meu caldo de cana. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 85, n. 6, p. 379 – 381, 2005.

KARCH, F. E.; LASAGNA, L. Adverse drug reactions: a critical review. **JAMA**, v. 234, n. 12, p. 1236-1241, 1975.

KIRCHHOFF, L. V. American trypanosomiasis (Chagas' disease) a tropical disease now in the United States. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, n. 9, p. 639-644, Aug. 1993.

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, 2000. cap. 11, p. 73–96.

LIMA, A. O.; SOARES, J. B.; GRECO, J. B.; GALIZZI, J.; CANÇADO, J. R. **Métodos de laboratório aplicados à Clínica: técnica e interpretação**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 2. ed. São Paulo: MEDSI, 1999.

MACEDO, A. M.; MACHADO, C. R.; OLIVEIRA, R. P.; PENA, S. D. J. *Trypanosoma cruzi*: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of Chagas' disease. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 1, p. 1–12, 2004.

MACEDO, V. Indeterminate form of Chagas' disease. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 94, supl. 1, p. 311–316, 1999.

MADALOSSO, G.; PELLINI, A. G.; VASCONCELOS, M. J.; RIBEIRO, A. F.; WEISSMANN, L.; OLIVEIRA FILHO, G. S. et al. Chagasic meningoencephalitis: case report of a recently included AIDS-defining illness in Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 46, n. 4, p. 199-202, 2004.

MAGALHÃES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. Reações adversas a medicamentos. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em Farmácia Hospitalar**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. cap. 7, p. 125 -145.

MANZULLO, E. C.; CHUIT, R. Risk of death due to chronic Chagasic cardiopathy. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 94, supl. 1, p. 317-320, 1999.

MARIN-NETO, J. A.; SIMÕES, M. V.; SARABANDA, A. V. L. Forma crônica cardíaca. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.; BARRAL-NETO, M. **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 15, p. 266-296.

MENEGHELLI, U. G. Enteropatia chagásica. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 37, n. 3, p. 252-260, 2004.

MEYBOOM, R. H. B.; LINDQUIST, M.; EGBERTS, A. C. G. An ABC of drug related problems. **Drug Saf.**, v. 22, n. 6, p. 415–423, 2000.

MONCAYO, A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the southern cone countries. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 5, p. 577-591, 2003.

MORAES-SOUZA, H.; WANDERLEY, D.M.; BRENER, S. NESCIMENTO, R.D.; ANTUNES, C.M.; DIAS, J.C. Hemoterapia e doença de chagas transfusional no Brasil. **Bol. Ofic. Sanit. Panam.** v. 116, p. 406-418, 1994.

MORENO, S.N.; DOCAMPO, R.; MASON, R.P.; LÉON, W.; STOPPANI, A.O. Different behaviors of benznidazole as free radical generator with mammalian and *Trypanosoma cruzi* microsomal preparations. **Arch. Biochem. Biophys.** v. 218, p. 585-591, 1982.

MORETTI, E.; BASSO, B.; CASTRO, I.; PAEZ, M.C.; CHAUL, M.; BARBIERI, G. et al. Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, n. 1, p. 53-55, 2005.

MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações.** 4. ed. São Paulo: Robe Editorial, 2003. 419 p.

MURTA, S. M. F.; GAZZINELLI, R. T., BRENER, Z.; ROMANHA, A. J. Molecular characterization of susceptible and naturally resistant strains of *Trypanosoma cruzi* to benznidazole and nifurtimox. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 93, p. 203–214, 1998.

MURTA, S. M. F.; ROMANHA, A. J. *In vivo* selection of a population of *Trypanosoma cruzi* and clones resistant to benznidazole. **Parasitology**, v. 116, p. 165–171, 1998.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELIERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.

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

OLIVEIRA-FILHO, A. M.; MELO, M. T. V.; SANTOS, C. E.; FARIA FILHO, O. F.; CARNEIRO, F. C. F.; OLIVEIRA-LIMA, J. W. et al. Tratamentos focais e totais com

inseticidas de ação residual para o controle de *Triatoma brasiliensis* e *Triatoma pseudomaculata* no Nordeste brasileiro. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, suppl. 2, p. S105-S111, 2000.

OLIVEIRA-LIMA, J. W.; FARIA FILHO, O. F.; VIEIRA, J. B. F.; GADELHA, F. V.; OLIVEIRA FILHO, A. M. Alterações do peridomicílio e suas implicações para o controle do *Triatoma brasiliensis*. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, suppl. 2, p. S75-S81, 2000.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta**. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde. 2002. 24 p.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). **El monitoreo de la seguridad de los productos medicinales**: guía para el establecimiento y funcionamiento de Centros de Farmacovigilancia. Buenos Aires, 1997.

ORGANIZACIÓN PAN-AMERICANA DE LA SALUD; ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas: conclusiones de reunión de especialistas. **Rev. Patol. Trop.**, v. 28, n. 2, p. 247 –279, 1999.

PANEL DE CONSENSO. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com Medicamentos. **Ars Pharmaceutica**, n. 43, v. 3-4, p. 175-184, 2002.

PEREIRA, G. J. M.; TÁVORA, M. E. G. Epidemiologia. In: MALTA, J. **Doença de Chagas**. São Paulo: Sarvier, 1996. cap. 2, p. 13-25.

PRIMEIRA REUNIÃO DE PESQUISA APLICADA EM DOENÇA DE CHAGAS. Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 18, p. 46, 1985.

RAPAPORT, S.I. **Hematologia**. 2. ed. São Paulo: ROCA, 1990.

RASSI, A.; LUQUETTI, A. O. Therapy of Chagas disease. In: WENDEL, S., BRENER, Z.; CAMARGO, M. E.; RASSI, A. **Chagas disease (American Trypanosomiasis)**: its Impact on transfusion and clinical medicine. São Paulo: ISBT Brasil, 1992. p. 237–247.

RASSI, A.; AMATO NETO, V. A.; 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, p. 475-482, 1999.

RASSI, A.; RASSI JR, A.; RASSI, G. G. Fase aguda. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.; BARRAL-NETO, M. **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 13, p. 231-245.

RASSI, A.; AMATO NETO, V.; RASSI, G. G.; AMATO, V. S.; RASSI JR, A.; LUQUETTI, A. O.; RASSI, S. G. Busca retrospectiva da transmissão materna da infecção chagásica em pacientes na fase crônica. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**; v. 37, n. 6, p. 485-489, 2004.

RASSI, J. R.; RASSI, S. C.; RASSI, A. Morte súbita na doença de Chagas. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 76, n. 1, p. 75-85, 2001.

REZENDE, J. M.; MOREIRA, H. Forma digestiva da doença de Chagas. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.; BARRAL-NETO, M. **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 16, p. 297-343.

RIBEIRO, A. L. P.; ROCHA, M. O. C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 31, n. 3, p. 301-314, 1998.

RIEDL, M. A.; CASILLAS, A. M. Adverse drug reactions: Types and treatment options. **Am. Fam. Physician**, v. 68, n. 9, p. 1781-1790, 2003.

ROCHE. **ROCHAGAN®**. Disponível em: <<http://www.roche.com/rochagan.pdf>>. Acesso em: 2 dez. 2006.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 2, p. 237-263, 1998.

SARQUIS, O.; BORGES-PEREIRA, J.; CORD, J. R. M.; GOMES, T. F.; CABELLO, P. H.; LIMA, M. M. Epidemiology of Chagas disease in Jaguaruana, Ceará, Brazil. I. Presence of Triatomines and index of *Trypanosoma cruzi* infection in four localities of a rural area. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 3, p. 263-270, 2004.

SATELLITE MEETING. Recommendations from a satellite meeting. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** v. 94, suppl.1, p. 429-432, 1999.

SCHMUÑIS, G. A. Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** v. 94, suppl.1, p. 93-101, 1999.

SHENONE, H.; GAGGERO, M.; SAPUNAR, J.; CONTRERAS, M. C.; ROJAS, A. Congenital Chagas disease of second generation in Santiago, Chile. Report of two cases. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo,** v. 43, n. 4, p. 231-232, 2001.

SILVA, V. C.; FIGUEIREDO, A. A.; QUEIROZ, J. A. N.; ANDRADE, F. B. Análise da prevalência de anticorpos anti – *T. cruzi* em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE). In: ENCONTRO UNIVERSITÁRIO DE INICIAÇÃO A PESQUISA, 17., 1998, Fortaleza. **Resumos...** Fortaleza: UFC, 1998. p. 368.

SILVEIRA, A. C. Situação de controle da transmissão vetorial da doença de Chagas nas Américas. **Cad. Saúde Pública,** v. 16, supl., p. S35–S42, 2000..

SILVEIRA, A. C.; VINHAES, M. C. Elimination of vector borne transmission of Chagas' disease. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz,** v. 94, supl., p. 405-411, 1999.

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.

SILVEIRA, H. J.; MOZART, O. N.; NORBERG, A. N.; PILE, E. A. Prevalência e formas clínicas de *Trypanosoma cruzi* em candidatos a doadores de sangue no Brasil. **Rev. Saúde Pública,** v. 37, n. 6, p. 807-809, 2003.

SOARES, V. A.; DIAS, J. C. P.; MARSDEN, P. D. et al. Soroprevalência do *T.cruzi* em caldo da cana: resultados preliminares. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 20, supl. 2, p. 38, 1987.

SOBREIRA, A. C. M.; GOMES, F. V. B. A. F.; SILVA, M. A.; OLIVEIRA, M. F. Prevalência de infecção chagásica em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Iguatu, CE. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.,** v. 34, n. 2, p. 193-196, 2001.

SOLARI, A.; ORTIZ, S.; SOTO, A.; ARANCIBIA, C.; CAMPILLAY, R.; CONTRERAS, M. et al. Treatment of *Trypanosoma cruzi* – infected Children with nifurtimox: a 3 Year follow – up by PCR. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 48, p. 515–519, 2001.

SOSA-ESTANI, S.; SEGURA, E. L.; RUIZ, A. 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.

SOSA-ESTANI, S.; ARMENTI, A.; ARAÚJO, G.; VIOTTI, R.; LOCOCO, B.; VERA, B.R. et al. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tioctico. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 64, n.1, p. 1 - 6, 2004.

SOUZA, L. C.; FROTA, F. C. C.; SOUZA, J. A.; ZUZA, C. A. S.; LIMA, J. W. O. Descrição de um foco urbano de *Triatoma pseudomaculata* (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae) na cidade de Sobral, norte do Ceará. Resultados preliminares. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 32, p.84-85, 1999.

STORPIRTIS, S. Farmácia Clínica: reflexões sobre capacitação profissional e prestação de serviços a comunidade. **Rev Med HU-USP.** v. 5, p. 49-53, 1995.

STREIGER, M. L.; DELBARCO, M. L.; FABBRC, D. L.; ARIAS, E. D.; AMICONE, N. A. Estudo Longitudinal e quimioterapia específica em crianças com doença de Chagas crônica residentes em área de baixa endemicidade da República Argentina. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 37, n. 5, p. 365 – 375, 2004.

URBINA, J. A. Specific treatment of Chagas' disease: current status and new developments. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 14, n. 6, p. 733–741, 2001.

VASCONCELOS, D. Forma digestiva. In: MALTA, J. **Doença de Chagas.** São Paulo: Sarvier, 1996. cap. 4, p. 48-58.

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

VILLELA, M.M.; SOUZA, J.B.; MELLO, V.P.; AZEREDO, B.V.M.; DIAS, J.C.P. Vigilância entomológica da doença de Chagas na região centro-oeste de Minas Gerais, Brasil, entre os anos de 2000 e 2003. **Cad. Saúde Pública.** v. 21, n. 3, p. 878-886, 2005.

VINHAES, M. C.; DIAS, J. C. P. Doença de Chagas no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, suppl. 2, p. 7-12, 2000.

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. 151–162, 1994.

VIOTTI, R.; VIGLIANO, C.; LOCOCO, B.; PETTI, M.; BERTOCCHI, G.; ALVAREZ, M. G.; ARMENTI, A. Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression. **Rev. Esp. Cardiol.**, v. 58, n. 9, p. 1037–1044, 2005.

VIOTTI, R.; VIGLIANO, C.; LOCOCO, B.; BERTOCCH, G.; PETTI, M.; ALVAREZ, M. G. et al. Long – term cardiac out comes of treating chronisc Chagas disease winth benznidazole versus no treatment. **Ann. Intern. Méd.**, v. 144, p. 724–734, 2006.

WALLACH, J. **Interpretação de exames laboratoriais**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1068 p.

WONCA Classification Committee. An international glossary for general/family practice. **Fam Pract**, n. 12, v. 3, p. 341-369, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Adverse reaction terminology**. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Anatomical therapeutical chemical classification**. Uppsala: Nordic Council on Medicines, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Safety of medicines: a guide to detecting reporting adverse drug reaction**. Geneva, 2002a. 20p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products**. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre, 2002b. 48p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Control of Chagas disease**. second report of the WHO Expert Committee. (WHO Technical Report series, nº 905). Geneva, 2002c.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. **Completed ATC Index 2007**. Disponível em: <<http://www.whooc.no/atcddd/>>. Acesso em: 7 Jan. 2007.

ZICKER, F.; SMITH, P. G.; ALMEIDA NETTO, J. C.; OLIVEIRA, R. M.; ZICKER, E. M. S. Physical activity, opportunity for reinfection, and sibling history of heart disease as risk factors for Chagas' cardiopathy. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 43, p. 498 – 505, 1990.

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1 – Eu, **Vânia Maria Oliveira de Pontes**, Farmacêutica, estou realizando um projeto de pesquisa chamado “Monitoramento de reações adversas em pacientes Chagásicos crônicos tratados com benzonidazol”, que tem por objetivo monitorar reações adversas em pacientes ambulatoriais com doença de Chagas na fase crônica submetidos ao tratamento com benzonidazol no Hospital Universitário Walter Cantídio em Fortaleza - Ceará.

2 – Reações adversas ao medicamento são efeitos indesejáveis decorrentes do uso do medicamento, tais como: coceira, manchas, tontura, dor de cabeça, etc.

3 - Se concordar em participar da pesquisa, você será entrevistado e responderá um questionário sócio-demográfico. Serão coletadas também amostras sanguíneas (5 mL) antes do tratamento com benzonidazol, após 30 e 60 dias.

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

5 – Com os resultados da pesquisa busca-se a obtenção de um perfil das reações adversas em pacientes com doença de Chagas em tratamento com benzonidazol.

6 – “É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição”;

7 – Direito de confidencialidade – “As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente”;

8 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

9 - Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há

compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

10 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

11- Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

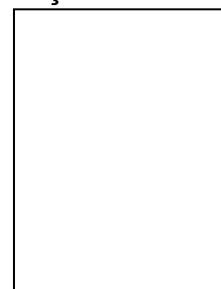
12 - Garantia de acesso: “em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a farmacêutica Vânia Maria Oliveira de Pontes, que pode ser encontrada no endereço R. Capitão Francisco Pedro, 1210; telefone(s) 3366-8265”

“Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo acima. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

----- Data / /

Assinatura do paciente/representante legal



APÊNDICE B

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO

Nome: _____ Prontuário: _____

Sexo: M () F () Idade: _____ Local de Nascimento: _____

Profissão: _____ Grau de escolaridade: _____

Endereço: _____ Bairro: _____

Cidade: _____ Estado: _____ Telefone: _____

Área: Urbana (); Rural ()

Tipo de casa: Tijolo com reboco (); Tijolo sem reboco (); pau-a-pique e barro ()

Tipo de cobertura: Palha (); Telha () Quantidade de cômodos: _____

Peridomicílio: Galinheiro (); Chiqueiro (); Paióis (); Currais ()

Animais domésticos: Cães (); Gatos (); Pássaros (); Outros () _____

Conhece o barbeiro? Sim () Não () NS/NR ()

Como descobriu a doença? () doação de sangue () outros _____

Já recebeu transfusão sanguínea? Sim () Não () NS/NR ()

PERFIL FARMACOLÓGICO E DE HIPERSENSIBILIDADE

O Sr.(a) é alérgico a algum medicamento? Sim () Não ()

Qual(is)? _____

O Sr.(a) está tomando outro tipo de medicamento?

Qual(is)? _____

PERFIL PATOLÓGICO

Apresenta outros problemas de saúde? Sim () Não ()

Qual(is)? _____

Nesse momento o(a) Sr.(a) apresenta alguma queixa? Sim () Não ()

Qual(is)? _____

APÊNDICE C
FICHA SOBRE AS REAÇÕES ADVERSAS

1) Marque com **X** na tabela os efeitos colaterais que aparecerem durante o tratamento, anotando o dia e o tempo de duração do sintoma.

Sintomas	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia	Duração
Coceira								
Descamação da pele								
Dor de barriga								
Dor de cabeça								
Fastio e perda de peso								
Feridas na pele								
Formigamento								
Fraqueza muscular								
Hematomas								
Manchas vermelhas								
Náuseas								
Tontura								

Nome do paciente: _____

Peso: _____ Kg

Procedência: _____

Semana de tratamento: _____

ANEXO 01

Quadro 4 – Classificação das reações adversas ao benzonidazol conforme relação de causalidade e severidade

Paciente	Sintomas	Medicamento Suspeito	Causalidade	Severidade
01	Prurido, manchas vermelhas, náusea, tontura e mal estar gástrico.	Benzonidazol Valeriane	Possível	Leve
02	cefaléia fraqueza muscular pústulas, descamação da pele e manchas avermelhadas.	Benzonidazol Sinvastatina Ácido Acetil Salicílico	Possível	Leve
03	cefaléia fraqueza muscular hematomas náusea, tontura.	Benzonidazol Mesigyna (enantato de noretisterona + valerato de estradiol)	Possível	Leve
04	Prurido descamação de pele	Benzonidazol	Provável	Leve
05	prurido formigamento fraqueza muscular edema inflamações articulares náuseas e vômito	Benzonidazol Omeprazol Diclofenaco Sódico	Possível	Leve
06	Dormência nas extremidades, dor articular, formigamento, prurido, manchas vermelhas.	Benzonidazol hidroclorotiazida captopril	Possível	Moderada
07	febre boca seca náuseas fraqueza muscular	Benzonidazol Sulfato Ferroso	Possível	Leve
08	prurido descamação de pele formigamento manchas vermelhas	Benzonidazol Losartan Carvedilol	Possível	Leve

Paciente	Sintomas	Medicamento Suspeito	Causalidade	Severidade
09	prurido descamação de pele formigamento manchas vermelhas náuseas, tontura cefaléia, febre	Benzonidazol Dipirona	condicional	-
10	Feridas na pele dor de cabeça manchas vermelhas descamação de pele	Benzonidazol	Provável	Leve
11	Descamação de pele	Benzonidazol	Definida	Leve
12	Cefaléia, náuseas, fraqueza muscular, dormência nas mãos, hematomas e bolhas.	Benzonidazol	Provável	Moderada
13	fraqueza muscular	Benzonidazol Diazepam e Ramipril	Não - relacionada	-
14	coceira(prurido) formigamento fraqueza muscular dor de cabeça dormência calor nas mãos.	Benzonidazol	Provável	Moderada
15	Coceira (prurido) dor de cabeça	Benzonidazol	Provável	Leve
16	prurido manchas vermelhas	Benzonidazol	Provável	Leve
17	Febre manchas vermelhas	Benzonidazol	Provável	Moderada
18	prurido fraqueza muscular cefaléia dores articulares cansaço.	Benzonidazol Dipirona	Provável	Leve
19	Dor de cabeça Aumento do apetite	Benzonidazol	Possível	Leve

Paciente	Sintomas	Medicamento Suspeito	Causalidade	Severidade
20	Dor no estômago, fraqueza muscular, náusea, tontura, formigamento, dormência	Benzonidazol	Provável	Moderada
21	Erupções bolhosas prurido (mãos e pés)	Benzonidazol	Provável	Leve
22	Coceira (prurido) dor de barriga dor de cabeça tontura(vertigem) formigamento	Benzonidazol	Provável	Leve
23	Fraqueza muscular descamação de pele cefaléia formigamento dores articulares	Benzonidazol Vita E	Provável	Moderada
24	coceira(prurido)	Benzonidazol	Provável	Leve
25	Manchas vermelhas coceira (prurido) descamação de pele formigamento edema na região anal	Benzonidazol	Provável	Moderada
26	Coceira (prurido) descamação de pele formigamento manchas vermelhas	Benzonidazol	Provável	Leve
27	Cefaléia dor de barriga náuseas, tontura fraqueza muscular prurido descamação de pele Aumento do apetite dores articulares	Benzonidazol Dipirona	Provável	Leve
28	Coceira (prurido)	Benzonidazol	Provável	Leve