



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**Maria Katarine Costa Lucas Gontijo**

**CARACTERIZAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS AO  
BENZNIDAZOL EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS  
NO DISTRITO FEDERAL, BRASIL**

**Brasília – DF**

**2018**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**CARACTERIZAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS AO  
BENZNIDAZOL EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS  
NO DISTRITO FEDERAL, BRASIL**

Trabalho apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade de Brasília, como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Inês de Toledo**

**Brasília – DF**

**2018**

**Maria Katarine Costa Lucas Gontijo**

13/0033065

**CARACTERIZAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS AO  
BENZNIDAZOL EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS  
NO DISTRITO FEDERAL, BRASIL**

Brasília, 30 de novembro de 2018

**BANCA EXAMINADORA:**

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Maria Inês de Toledo / UnB (orientadora)

Matrícula FUB: 1051474

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Elza Ferreira de Noronha/ UnB

Matrícula FUB: 1010476

Dra. Hilda Maria Benevides da Silva de Arruda

Matrícula FUB: 01008641

## **APRESENTAÇÃO**

O presente trabalho foi apresentado em formato de artigo enviado para a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Desta forma, segue o texto em português e a versão do manuscrito em inglês além dos documentos de comprovação de envio e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

## Caracterização de reações adversas ao benznidazol em pacientes com doença de Chagas no Distrito Federal, Brasil

Maria Katarine Costa Lucas Gontijo<sup>1</sup>; Hilda Maria Benevides da Silva de Arruda<sup>2,3</sup> Elza Ferreira Noronha<sup>2,3</sup> e Maria Inês de Toledo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. <sup>2</sup>Hospital Universitário de Brasília, <sup>3</sup>Programa Pós-Graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

Reações adversas de benznidazol

### RESUMO

**Introdução:** O benznidazol, um antiparasitário altamente citotóxico, é o principal medicamento disponível para tratamento da doença de Chagas (DC), importante doença tropical causada pelo *Trypanosoma cruzi*. O objetivo deste trabalho é caracterizar as reações adversas em pacientes tratados com benznidazol atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB), Distrito Federal (Brasil). **Métodos:** Foi realizado estudo transversal a partir de corte clínica incluindo 68 pacientes em tratamento para DC, no período entre dezembro de 2015 e março de 2016. Após levantamento da literatura de reações adversas a medicamentos (RAM) relacionadas ao benznidazol, os prontuários dos pacientes e o banco de dados da coorte clínica foram revisados para identificar suspeitas de reações as quais foram classificadas quanto ao tipo, severidade, gravidade e causalidade de acordo com o algoritmo de Naranjo. **Resultados:** Quarenta e um (66%) dos 62 pacientes incluídos no estudo apresentaram 105 suspeitas de RAM (média de 2,7 reações/paciente) atribuídas ao uso de benznidazol. As RAM foram apontadas como causa de descontinuidade do tratamento de 23 (37%) pacientes. A maioria das reações foram classificadas como possíveis (81%), intensas (63%), graves (67%) e do tipo A, ou dose dependentes (56%). **Conclusão:** A caracterização das RAMs do benznidazol descritas neste estudo, bem como, suas alta incidência e relevância como causa de interrupção do tratamento, evidenciam a necessidade de alternativas mais seguras para tratamento da DC.

**Palavras-chaves:** doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, benznidazol, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos.

## INTRODUÇÃO

Há cerca de sete milhões de pessoas vivendo com DC no mundo das quais 80% não têm acesso a diagnóstico ou tratamento e estima-se que ocorrem 12 mil mortes ao ano associadas a doença<sup>1,2</sup>.

O tratamento de primeira escolha recomendado é o benznidazol, um fármaco nitroimidazólico<sup>3,4</sup>. Seu efeito se dá pela supressão das formas circulantes de *T. cruzi* (possivelmente age nos tripomastigotas extracelulares e nos amastigotas intracelulares), reduzindo ou negativando a parasitemia<sup>5,6</sup>. Mundialmente é considerado primeira escolha de tratamento por apresentar reações adversas medicamentosas mais toleráveis que o nifurtimox, que é a segunda escolha<sup>7</sup>.

Para o tratamento da forma aguda da doença, e em algumas situações na forma crônica, recomenda-se 5 mg/kg/dia, por 60 dias de benznidazol<sup>1</sup>. Por se tratar de fármaco citotóxico, pode ocasionar efeitos adversos dermatológicos, gastrointestinais, nervosos, osteomusculares, hematológicos, entre outros<sup>8-11</sup>.

Desde 2008, o Brasil tem sido detentor da patente e o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco seu único produtor até 2012<sup>4,12</sup>. Com meia vida de cerca de 12 horas é administrado por via oral sendo muito bem absorvido no trato gastrointestinal. Atinge concentração plasmática máxima entre 2 e 4 horas, tem distribuição extra e intracelular, inclusive no líquido cefalorraquidiano. A excreção é realizada tanto por via hepática (30%) quanto renal (60 a 70%) e o benznidazol é contraindicado para pacientes com doenças hepáticas e renais graves<sup>1,3,13,14</sup>.

Estudos anteriores demonstraram que as reações adversas e o longo período de tratamento com doses altas são responsáveis pela baixa adesão que associada a outros problemas de acesso ao medicamento dificultam a avaliação da resposta ao tratamento<sup>2,4,11</sup>.

Embora já descritas na literatura as RAM do benznidazol são fatores que limitam a adesão e o sucesso do tratamento. Conhecer sua incidência, características e impacto sobre a população tratada pode contribuir para melhorar o conhecimento quanto ao tratamento da doença e para manejar adequadamente as reações adversas.

O presente trabalho teve como propósito caracterizar as suspeitas de reações adversas ao benznidazol em pacientes com DC atendidos no ambulatório de um hospital universitário do Distrito Federal.

## **MÉTODOS**

Foi realizado estudo observacional do tipo transversal baseado em coorte clínica de pacientes com DC tratados no HUB-UnB. Os dados foram coletados no período de dezembro de 2015 a março de 2016 referentes aos tratamentos realizados no ano anterior.

### **População de estudo e critérios de inclusão e exclusão**

Os pacientes considerados para estudo eram portadores da doença de Chagas tratados com benznidazol. Os critérios de inclusão foram terem realizado seguimento após um mês, aos seis meses e após um ano, tendo sido excluídos aqueles que não realizaram seguimento ou com informações insuficientes.

### **Coleta de dados**

Para auxílio na identificação das suspeitas de reações adversas foi utilizada tabela de rastreadores de RAM elaborada a partir da literatura (Tabela 1)<sup>1-3, 9-11, 15-23</sup>.

Foram colhidas informações do banco de dados da coorte de DC e dos prontuários dos pacientes referentes a variáveis sociodemográficas (idade, etnia, naturalidade, residência), clínicas (fase da doença, data de diagnóstico) e farmacoepidemiológicas (posologia, reações adversas, outras doenças associadas) além do manejo e evolução das RAM.

As RAM foram classificadas de acordo com os conceitos da OMS<sup>24</sup> quanto ao tipo de reação, gravidade, severidade. Para definição da causalidade entre a administração do medicamento e a reação adversa, foi aplicado o algoritmo de Naranjo<sup>25</sup>.

### **Métodos Estatísticos**

Os dados foram transcritos para planilhas do Excel 2017®, onde as variáveis foram organizadas em tabelas e exportados para o software SPSS 22.0 para a análise estatística descritiva de frequência e tabela de reações cruzadas.

### **Aspectos Éticos**

O projeto foi aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CEP/FM-UnB) sob o número de protocolo 1.521.680.

## RESULTADOS

Do total de 68 pacientes, seis não atenderam aos critérios de inclusão porque não havia informação disponível sobre o tratamento. Trinta e quatro (54,8%) pacientes fizeram o tratamento completo sem nenhuma alteração na dose, cinco (8,1%) completaram o tratamento após ajuste de dose e 23 (37,1%) interromperam o tratamento (Figura 1).

A média de idade dos 62 pacientes incluídos no estudo foi de 45,4 anos, sendo que 46 (74,2%) eram do sexo feminino, 35 (56,5%) declararam-se pardos, 39 (62,9%), era oriunda da região Nordeste e 35 (56,4%) residiam no Distrito Federal. Quanto à forma clínica da DC registrada durante o período de tratamento, 38 (61,3%) apresentaram a forma indeterminada e 16 (25,8%) a forma cardíaca. O ano de diagnóstico da doença variou entre 1980 e 2015.

Com relação a comorbidades e medicamentos de uso contínuo, 35 (56,4%) possuía algum tipo de comorbidade, sendo as doenças mais referidas hipertensão arterial sistêmica (15) e dislipidemia (10), e 31 (50%) faz uso de medicação contínua, inclusive durante tratamento com benznidazol. As classes dos anti-hipertensivos e antidepressivos foram as mais citadas (Tabela 2).

A maioria dos pacientes (37) fez uso de benznidazol na dose de 300 mg/dia. A média de duração do tratamento foi de 47 dias, embora o medicamento tenha sido prescrito por 60, 90 ou 180 dias, conforme anotação dos prontuários.

Quarenta e um (66,1%) pacientes reportaram durante o tratamento suspeitas de reações adversas que foram associadas ao uso do benznidazol. Para esses pacientes a média da duração do tratamento foi de 36 dias, variando de um a 90 dias de tratamento.

Foram identificadas 105 suspeitas de RAM, sendo 41 reações diferentes. O número de suspeitas de RAM por paciente variou entre uma e 10, com média de 2,7 reações. Prurido, náusea, reação alérgica não especificada, exantema e epigastria foram as mais citadas. As suspeitas de reações mais frequentes foram as dermatológicas, que estiveram presentes em 18 dos 22 pacientes com reações adversas que interromperam tratamento, mas outros sistemas foram também afetados (Tabela 3)

Treze pacientes dos 41 que apresentaram suspeita de RAM fizeram tratamento sintomático. Os principais medicamentos utilizados foram os antialérgicos,

principalmente da classe dos anti-histamínicos (12 medicamentos diferentes citados por sete pacientes), seguido pelos corticoides (4).

A maioria (56,2%) das 105 suspeitas de reações adversas identificadas foram classificadas como do tipo A (dose dependente). Quanto a causalidade 85 foram classificadas como prováveis, quanto a gravidade, 31 (75,6%) foram classificadas como graves e quanto a severidade, 26 (63,4%) foram definidos como intensas (Tabela 4).

A média de idade dos pacientes com suspeita de RAM que interromperam o tratamento foi de 44 anos e o tempo médio para a suspensão do tratamento foi de cerca de 15 dias. Esses pacientes apresentaram média de 2,3 suspeitas de RAM, sendo prurido (9), náusea, reação alérgica não especificada (5) e exantema (3) as principais causas. Houve um paciente que não referiu reações adversas, mas interrompeu o tratamento por falta de acesso ao medicamento.

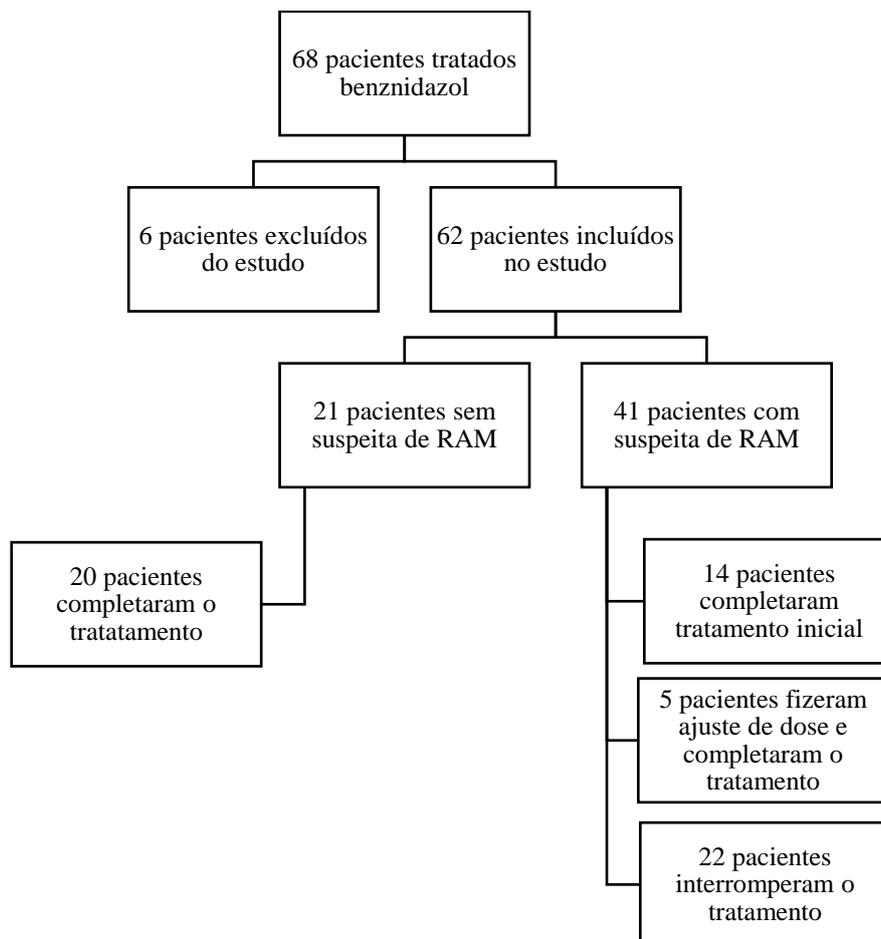


Figura 1 – Fluxograma dos pacientes portadores da doença de Chagas tratados com benznidazol no HUB no período de dezembro de 2015 a março de 2016.

Tabela 1 – Reações adversas ao benznidazol descritas na literatura.

<b>Sistema</b>	<b>Grupos</b>	<b>RAM</b>
<b>Dermatológico</b>	Rash Maculopapular Cutâneo	Exantema; Eritema; Pápula; Pústula;
	Dermatite alérgica	Eritema; Hipersensibilidade; Edema;
	Outros	Prurido; Descamação; Xerose cutânea;
<b>Gastrointestinal</b>	Distúrbios Gastrointestinais	Náusea; Êmese; Epigastralgia; Anorexia; Disfagia;
		Anemia (V.R: 13,00 a 17,00 g/dL); Palidez; Fadiga; Dispneia; Taquicardia
<b>Hematológico</b>	Mielossupressão	Leucopenia (V.R: 4.000 a 11.000/mm <sup>3</sup> );
		Agranulocitose; Febre; Infecções; Trombocitopenia (V.R: 140 a 450 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ); Hemorragia em Mucosas; Petéquias; Equimose; Hiperemia
<b>Nervoso</b>	Neuropatia Periférica	Parestesia; Fasciculações; Hipoestesia, Hiperestesia; Sialorreia;
	Outros	Cefaleia; Pré-síncope; Vertigem; Turvação visual; Insônia;
<b>Osteomuscular</b>	Distúrbios osteomusculares	Astenia; Artralgia; Mialgia

V.R. = valor de referência g=grama dL= decilitro mm<sup>3</sup> = milímetro cúbico

Tabela 2 – Dados sociodemográficos e clínicos de pacientes portadores da doença de Chagas tratados com benznidazol no HUB no período de dezembro de 2015 a março de 2016.

		<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
<b>Idade (anos)</b>	30 a 45	37	71,4
	> 45	25	28,6
<b>Sexo</b>	Feminino	46	74,2
	Masculino	16	25,8
<b>Etnicidade</b>	Pardo	35	56,4
	Branco	13	21,0
	Preto	8	12,9
	Amarelo	1	1,6
<b>Naturalidade</b>	Centro-oeste	7	11,3
	Nordeste	39	62,9
	Sudeste	15	24,2
<b>Residência</b>	Distrito Federal	35	56,4
	Outros	24	38,7
<b>Forma Clínica</b>	Indeterminada	38	61,3
	Cardíaca	16	25,8
	Digestiva	4	6,5
	Mista	1	1,6
<b>Medicamentos de Uso Contínuo</b>	Sim	31	50
	Não	24	38,7
<b>Outras Doenças</b>	Sim	35	56,4
	Não	20	32,3

Tabela 3 – Frequência de sistemas afetados e principais reações adversas ao benznidazol em pacientes com DC tratados no HUB no período de dezembro de 2015 a março de 2016.

<b>Sistema</b>	<b>Frequência % (n)</b>	<b>Principais reações</b>	<b>Frequência % (n)</b>
<b>Dermatológico</b>	48,4 (30)	Prurido	25,8 (16)
		Reação alérgica não especificada	14,5 (9)
<b>Gastrointestinal</b>	22,6 (14)	Náusea	14,5 (9)
		Epigastralgia	9,6 (6)
<b>Nervoso</b>	30,0 (13)	Vertigem	8,1 (5)
		Dispneia	4,8 (3)
<b>Osteomuscular</b>	14,5 (9)	Mialgia	4,8 (3)
		Astenia	4,8 (3)
<b>Outros</b>	8,1 (5)	Cefaleia	4,8 (3)
		Febre	3,2 (2)

Tabela 4 – Classificação de suspeitas de RAM ao benznidazol quanto à causalidade de acordo com algoritmo de Naranjo, e quanto a severidade e gravidade, em pacientes com DC tratados no HUB no período de dezembro de 2015 a março de 2016.

		<b>Frequência(%)</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Provável</b>	80,9
	<b>Possível</b>	12,4
	<b>Definida</b>	3,8
	<b>Duvidosa</b>	2,9
<b>Severidade</b>	<b>Intensa</b>	63,4
	<b>Leve</b>	19,5
	<b>Moderada</b>	12,2
<b>Gravidade</b>	<b>Grave</b>	67,6
<b>Tipo</b>	<b>A</b>	56,2
	<b>B</b>	43,8

## DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou relação entre a maioria das suspeitas de reações adversas a medicamentos e o uso do benznidazol, através da aplicação do algoritmo de Naranjo. As reações adversas foram frequentes e abrangentes, afetando os diversos sistemas e apresentaram gravidade e severidade relevantes para os pacientes, já que foram a principal causa de descontinuidade do tratamento.

Os dados do presente estudo evidenciam que a maioria dos pacientes são provenientes de regiões consideradas zonas de risco de transmissão vetorial<sup>2,26,27</sup>, sendo que o município mais citado como local de procedência foi Carinhanha que, segundo o censo de 2010<sup>28</sup>, possui 56% de sua população total vivendo na zona rural.

A cardiopatia chagásica é descrita como a forma crônica sintomática de maior prevalência<sup>2,29</sup>, afetando 26% dos pacientes no presente estudo. A hipertensão arterial sistêmica foi a principal doença associada. De fato, no Brasil cardiopatias e doenças circulatórias foram as principais doenças associadas à DC que levaram a óbito no período entre 1999 e 2007<sup>3</sup>.

As principais reações adversas ao benznidazol descritas na literatura e utilizadas na identificação de suspeitas neste trabalho (Tabela 1) foram dermatite alérgica, prurido, exantemas, distúrbios gastrointestinais (como náuseas, vômito, epigastralgia, anorexia), mielossupressão (incluindo dispneia, taquicardia, infecções, linfadenopatia) e neuropatia periférica (parestesia, dormência, pré-síncope) e problemas osteomusculares (astenia, artralgia). A frequência de suspeitas de reações no presente estudo foi de 66% e a taxa de suspensão do tratamento foi de 37%, sendo o sistema dermatológico o mais afetado.

Viotti et al.<sup>17</sup>, em revisão sistemática de efeitos adversos do benznidazol, relatam cerca de 50% de incidência de RAM de qualquer severidade em pacientes crônicos. Dermatites alérgicas foram as reações mais comuns. Também afirmam que a suspensão do tratamento ocorre entre 12 e 18% dos casos. Já Pinazo et al.<sup>18</sup> relatam que, de um total de 57 pacientes com média de idade de 37 anos avaliados durante 60 dias, 98% apresentaram reações adversas. Destes, cerca 20,5% suspenderam o tratamento por conta de efeitos adversos. Além disso 89% das reações adversas relatadas foram classificadas como gerais (dor de cabeça, anorexia e astenia), os quais estão entre os menos frequentes neste estudo.

Sosa-Estani et al.<sup>19</sup> avaliou 249 pacientes divididos em quatro grupos com esquemas terapêuticos diferentes por 30 dias. Não houve variação significativa entre os

resultados dos grupos e uma média de 57% dos pacientes apresentou reação adversas associadas ao benznidazol sendo exantema mobiliforme, prurido, cefaleia e epigastralgia as mais comuns. Do total, 17,7% dos pacientes interromperam o tratamento. Pinazo et al.<sup>20</sup> em estudo realizado com 105 pacientes, encontrou dado semelhante com 57,1% dos pacientes apresentando RAM e 83,8% de pacientes que completaram o tratamento, sendo que cefaleia (56,2%) e prurido (43,4%) foram as principais reações adversas identificadas. Já Fabbro et al.<sup>21</sup> relatam que no tratamento de 33 pacientes com benznidazol 5mg/kg/dia por 30 dias as principais reações adversas foram eritema maculopapular e prurido presentes em 27% dos pacientes. Pontes et al.<sup>30</sup> avaliaram a ocorrência de reações adversas ao benznidazol em 32 pacientes tratados durante 60 dias. Vinte e oito (87,5%) dos pacientes apresentaram RAM e 25% não terminaram o tratamento. A principal reação adversa descrita foi prurido (50%), seguida de parestesia (43,8%).

As RAM contribuíram de forma importante para interrupção do tratamento, o que foi observado no presente estudo. Dos pacientes que apresentaram alguma reação adversa, 53,7% interromperam o tratamento.

Neste estudo a causalidade, de acordo com a aplicação do algoritmo de Naranjo, mostrou que a maioria (80,9%) das RAM foi classificada como provável e apenas 2,9% como definida. Quanto a severidade e gravidade 63,4% foram classificadas como intensas e 67,6% foram consideradas graves. Não foram observadas reações letais para o uso do benznidazol. Pontes et al., em análise do Centro de Farmacovigilância do Ceará, relatam que 60,7% das RAM foram classificadas como provável, 28,5% possível, 3,6% foram classificadas como definida. O mesmo estudo classificou 73% das RAM como leve e 27% como moderada, não sendo observadas reações graves ou letais.

[19]

Quanto ao tipo, 54,3% das reações eram do tipo A, dose dependentes. No entanto, as RAM mais comuns foram dermatológicas e o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas<sup>2</sup> define dermatopatias por hipersensibilidade como reações não dependente da dose.

Devido ao tipo de delineamento, retrospectivo transversal, esta pesquisa possui limitações quanto ao registro das suspeitas de RAM em prontuário, embora os dados tenham sido revisados utilizando banco de dados da coorte clínica. Isso pode afetar a comparação com estudos prospectivos que podem identificar maior número de reações. O mesmo ocorre quanto a classificação de RAM que diverge em vários estudos da

literatura que não utilizam os critérios da OMS (severidade e gravidade) e o algoritmo de Naranjo (causalidade).

A caracterização das RAMs do benznidazol descritas neste estudo, bem como, a alta incidência e importância como causa de interrupção do tratamento evidenciam a necessidade de alternativas mais seguras para tratamento da DC.

## **CONFLITO DE INTERESSE**

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2018:1–144.
2. Dias JCP, Ramos Jr AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25(esp):7-86.
3. Dias LC, Dessoy MA, Silva JJN, Thiemann OH, Oliva G, Andricopulo AD. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Quim Nov* 2009;32(9):2444–57.
4. Davanço MG, Campos ML, Rosa TA, et al. Benznidazole Extended-Release Tablets for Improved Treatment of Chagas Disease: Preclinical Pharmacokinetic Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(4):2492-8
5. Castro SL, Meirelles MNL. Effect of drugs on *Trypanosoma cruzi* and on its interaction with heart muscle cell in vitro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1987;82(2):209-218
6. Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 3. ed. rev. e atual. São Paulo: Editora Atheneu; 2014. 746 p.
7. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Marin-neto JA, Maguire JH, Acquatella H, et al. Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States A Systematic Review. *American Medical Association*. 2007;298(18):2171–81.
8. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol* 2006; 22:583-588.
9. Micromedex, Truven Health Analytics. Benznidazole: Adverse effects. [Internet]. Micromedex Solutions: Micromedex, Truven Health Analytics. 2011 [updated 2018 May 03; cited 2018 June 10]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>
10. Dynamed Plus, Ipswich (MA): EBSCO Information Services. Benznidazole: Adverse Effects [Internet]. Dynamed Plus: Dynamed Plus, Ipswich (MA): EBSCO. 2016 [updated 2018 May 03; cited 2018 June 10]. Available from: <http://www.dynamedplus.com/>
11. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002;44(1):29–
12. Dias JCP, Coura JR, Yasuda MAS. The present situation, challenges, and perspectives regarding the production and utilization of effective drugs against human Chagas disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2014;47(1):123–5.
13. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, et al. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5):1–9.

14. Raaflaub J, Ziegler WH. Single-dose pharmacokinetics of the trypanosomide benznidazole in man. *Arzneimittelforschung*. 1979; 29:1611– 1614.
15. 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* 1994;127(1):151–62.
16. Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: Insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104(SUPPL. 1):167–80.
17. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: Fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(2):157–63.
18. Pinazo M-J, Guerrero L, Posada E, Rodriguez E, Soy D, Gascon J. Benznidazole-Related Adverse Drug Reactions and Their Relationship to Serum Drug Concentrations in Patients with Chronic Chagas Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(1):390–5.
19. Sosa-Estani S, Armenti A, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Vera BR, Vigliano C, et al: Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tióctico. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 1-6.
20. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gállego M, Ayala E, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(11):4896–9.
21. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, Del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe City (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: Parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007;40(1):1–10.
22. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: An overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(9):767–76.
23. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic Side Effects of Drugs Used to Treat Chagas' Disease (American Trypanosomiasis). *Hum Exp Toxicol*. 2006;25(8):471-9
24. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. *Anvisa* 2005:1-20.
25. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. 0 1981. *Clin Pharmacol Titer* 1981:661–4.
26. Ministério de Saúde. Boletim Epidemiológico. Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. *Secr Vigilância Em Saúde* 2015;46(2358–9450):1–9.
27. Martins-Melo FR, Ramos AN, Alencar CH, Lange W, Heukelbach J. Mortality of Chagas' disease in Brazil: Spatial patterns and definition of high-risk areas. *Trop Med Int Heal* 2012;17(9):1066–75.

28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População residente em 2000 e população residente em 2010, por situação do domicílio, com indicação da população urbana residente na sede municipal, área total e densidade demográfica. Censo Demográfico 2010: IBGE. 2010 [citado em 04 de maio de 2018]. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/>
29. Coura JR, Dias JCP. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104(i):31–40.
30. Pontes VMO de, Souza Júnior AS de, Cruz FMT da, Coelho HLL, Dias ATN, Coêlho ICB, et al. Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(2):182–7.

**PROVA DO MANUSCRITO ENVIADO À REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL**

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical



**Revista da Sociedade Brasileira  
de Medicina Tropical**  
*Journal of the Brazilian Society  
of Tropical Medicine*

**Characterization of adverse reaction of benznidazole on  
patients with Chagas disease in the Federal District, Brazil**

Journal:	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Major Article
Keyword:	Tripanossoma cruzi, benznidazole, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Chagas disease

SCHOLARONE™  
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/sbmt-scielo>



# COMPROVANTE DE ENVIO

19/11/2018

ScholarOne Manuscripts



Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

🏠 Home

✍ Author

📄 Review

## Submission Confirmation

🖨 Print

---

Thank you for your submission

---

**Submitted to**

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

**Manuscript ID**

RSBMT-2018-0496

**Title**

Characterization of adverse reaction of benznidazole on patients with Chagas disease in the Federal District, Brazil

**Authors**

Gontijo, Maria Katarine

Arruda, Hilda Maria

Noronha, Elza

Toledo, Maria Inês

**Date Submitted**

19-Nov-2018

## **PARECER DO CEP**