

Φ

AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA NA FASE CRÔNICA

DA DOENÇA DE CHAGAS

E SUA RELEVÂNCIA EM

SAÚDE PÚBLICA



ABILIO AUGUSTO FRAGATA FILHO

**Tese de Doutorado apresentada à
Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo,
Departamento de Prática de Saúde
para obtenção de
Título de Doutor em Saúde Pública**

Orientador: Prof. Dr. JANUÁRIO DE ANDRADE

**São Paulo
1998**

AGRADECIMENTOS

À minha esposa

VERA

minhas filhas

CLÁUDIA – FERNANDA – RENATA

a razão de tudo

pela compreensão da ausência, pelo incentivo e pelo carinho

com AMOR, eternamente grato

À memória de meus PAIS

ABILIO e MARIA

Aos meus irmãos

ÉLCIO, MANOEL (*in memorian*)

IVONE, NEYD e DIONE

Muito Obrigado

**À FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Diretor: Prof. Dr. JAIR LÍCIO FERREIRA SANTOS

Ao Departamento de Prática de Saúde

Chefe Depto. Prof. Dr. PEDRO M.L. GERMANO

À Comissão de Pós-Graduação

Presidente: Prof.

Dra. ANA CRISTINA d' ANDRETTA TANAKA

Pela oportunidade do desenvolvimento deste Doutorado

**Ao INSTITUTO DANTE PAZANESE DE CARDIOLOGIA
DE SÃO PAULO**

Diretor: Prof.

Dr. JOSÉ EDUARDO MORAES REGO DE SOUZA

Pelo auxílio no desenvolvimento desta Tese

Ao Departamento de MEDICINA

UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ

Chefe de Depto. Prof.

Dr. JOSÉ CARLOS DE CARVALHO

Pela colaboração na aplicação dos ensinamentos

Ao Prof. Dr. JANUÁRIO DE ANDRADE

Pela paciência, franqueza, competência e amizade

do verdadeiro

OIENTADOR

Aos esperançosos pacientes portadores da

doença de Chagas

que estes resultados possam

melhorar seu futuro

obrigado pela confiança

Ao Saudoso Prof. Dr.

ELIAS BOAINAIN

responsável pela minha vontade de estudar esta doença

que conhecia muito

Ao sempre MESTRE

Prof. HERIBALDO LOVERSO

pelos ensinamentos de Medicina e de

VIDA

Aos Colegas e Amigos do

**INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE
CARDIOLOGIA DE SÃO PAULO**

Dr. Ricardo Manrique

Dr. Roberto D'Alessandro

Dr. Júlio Cesar Rodrigues Pereira

pelo auxílio na realização desta Tese

Aos Colegas e Amigos da Seção de Miocardiopatias

Dr. Marco Aurélio Dias da Silva -Dra. Edileide Barros Correia

Dr. Renato Borges Filho -Dr. Cícero Martins –

Dr. Marcos Vasconcelos

Lu – Ana- Mariana

pela colaboração e apoio

Aos MEMBROS do Laboratório de XENODIAGNÓSTICO

LAURA – VERA – ANTONIO – ANGELA – CRISTINA - GINA

MARGARIDA – LUCIANA – LUZIA – GERALDO -JOSÉ

LAUZINHA

pela inestimável colaboração, carinho e apoio

À amiga HELENA

*pelo auxílio na elaboração das
Referências Bibliográficas*

À amiga DORA

pelo auxílio na elaboração dos diapositivos

À Secretaria da Pós-Graduação da FSP – USP

Angela – Cidinha – Marcia – Renilde

pela paciência e atenção

MUITO OBRIGADO

ÍNDICE

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO.....	1
Aspectos Gerais.....	1
Mecanismos de Transmissão.....	2
História Natural.....	5
Tratamento Etiológico.....	10
Doença de Chagas e Agregação Plaquetária.....	11
OBJETIVO.....	14
MATERIAL E MÉTODO.....	15
RESULTADOS.....	19
Análise das características dos Pacientes	
observados no Estudo.....	19
Análise das variáveis estudadas.....	29
DISCUSSÃO.....	36
CONCLUSÕES.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
ANEXOS	
I – Dados relativos aos Pacientes estudados	
II – Modelo de declaração de Consentimento para livre	
Participação em Estudo Clínico	
III – Fluxograma da Pesquisa	

RESUMO

AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA NA FASE CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS E SUA RELEVÂNCIA EM SAÚDE PÚBLICA

O objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento da agregação plaquetária na fase crônica da doença de Chagas e sua relevância em Saúde Pública.

Foram analisados 75 chagásicos crônicos, jovens ($39 \pm 6,78$ anos), 48% de masculinos, 81,30% brancos, 18,70% negros. Em 61,34% não havia cardiopatia, 37,33% eram cardiopatas e 1,33% apresentavam a forma cárdio-digestiva. Todos eram assintomáticos, sem fatores de riscos aterosclerótico, exceto tabagismo, presente em 20%.

O índice de agregação plaquetária médio (iapm) (Manrique 1980: 50 – 140 = normoagregante; 141 – 240 = hiperagregante moderado; 241 – 400 = hiperagregante severo) era $221 \pm 65,65$, sendo aumentado em 88% dos casos e acima de 241 em 30% deles.

Em 28 pacientes hiperagregantes ($236,85 \pm 61,46$), usou-se aspirina (100mg/dia); durante seu uso, o iapm foi $139,57 \pm 38,72$ ($p= 0,000$). Suspensa medicação este índice voltou aos valores prévios.

Utilizou-se Benzonidazol, 5mg/Kg/dia por 60 dias em 32 hiperagregantes, com iapm de $211,84 \pm 53,41$, que, após $6,78 \pm 4,20$ meses da suspensão da droga, foi de $163,87 \pm 61,81$ ($p= 0,004$). Foram obtidas as seguintes conclusões: 1. Na doença de Chagas crônica há alta prevalência de hiperagregação plaquetária. 2. Com Benznidazol, o iapm diminui significativa e permanentemente, até 6 meses depois de sua suspensão.

ABSTRACT

PLATELET AGGREGATION ON CHRONIC CHAGAS' DISEASE AND IT'S RELEVANCE ON PUBLIC HEALTH

This study was made to evaluate the platelet aggregation behavior on chronic Chagas' disease and it's relevance on Public Health.

We observed 75 young patients ($39 \pm 6,78$ years) with chronic Chagas' disease, 48% male, 81,30% white, 18,70 black. There were 61,34% without cardiopathy, 37,33% with heart disease and 1,33% with cardio and digestive condition. All were asymptomatic and there were no risk factors to atherosclerosis, except cigarette smoking (20%).

The platelet aggregation rate average (P.A.R.A.) (Manrique 1980: 50 – 140 = normal; 141 – 240 = moderate hyperaggregation; 241 – 400 = severe hyperaggregation) were $221 \pm 65,65$. It was high in 88% of patients and over 241 in 30% of them.

Twenty-eight patients presenting hyperaggregation ($236,85 \pm 61,46$) used acetylsalicylic acid (A.S.A.) (100mg/day) and the P.A.R.A. became $139,57 \pm 38,72$ ($p = 0.000$). When they stopped the drug, the index returned to former baseline.

Thirty-two patients presenting hyperaggregation ($211,84 \pm 53,41$) used Benzonidazole (5mg/Kg/day/60 days). After $6,78 \pm 4,20$ months without drug the P.A.R.A. were $163,87 \pm 61,81$ ($p = 0.004$). Conclusion: 1. On chronic Chagas' disease there is high prevalence of platelet's hyperaggregation. 2. With Benzonidazole the P.A.R.A. decreases significantly and permanently, till 6 months it was stopped.

INTRODUÇÃO

**“ O desejo de ser medicado é, talvez,
a grande característica que distingue
o homem dos animais”.**
(Willian Osler)

INTRODUÇÃO

A – Aspectos gerais

A Doença de Chagas é uma enfermidade endêmica, de evolução crônica, causada por um parasita protozoário flagelado, o *Trypanosoma cruzi* e transmitida ao homem e outros animais, geralmente, através de um vetor, um inseto hematófago da família Reduviidae e subfamília Triatominae (Chagas ¹²).

Foi descrita em 1909 por Carlos Justiniano Ribeiro Chagas, ao examinar uma menina de dois anos de idade (Berenice), com suspeita clínica de malária. Pesquisando parasitas no sangue periférico desta menina, Carlos Chagas encontrou o *Trypanosoma cruzi*, identificado por ele, pouco tempo antes, no inseto vetor. Descreveu a fase aguda da doença e posteriormente a crônica, com suas manifestações. Tornou-se, assim, o único pesquisador na história da medicina a descrever a doença, seu agente etiológico e o mecanismo de transmissão, com apenas 29 anos de idade (Fragata ²⁴).

Trata-se de uma doença com alto grau de comprometimento social, conseqüência de desorganizada invasão dos ecótopos primitivos dos triatomíneos (Foratini et al. ²⁰) (Foratini ²¹).

Estende-se da latitude 42 norte à 46 sul. Estima-se que haja 16 a 18 milhões de seres humanos comprometidos pela doença na América Latina, colocando em risco de contaminação uma população de 90 milhões de pessoas, do sul dos Estados Unidos da América do Norte à província de Chubut, na Argentina (Dias ¹⁴).

A doença de Chagas representa a terceira doença tropical mais prevalente, só perdendo para a malária e para a esquistossomose. Sob o ponto de vista econômico, a perda de recursos ocasionada pela morte precoce, ou

pela improdutividade, por acometer populações jovens da América Latina, é estimada em cerca de 8 bilhões de dólares, equivalendo a 2,5% da dívida externa de todo o continente latino-americano em 1995 (Moncayo ⁵²).

B – Mecanismos de Transmissão

B1. *Transmissão Vetorial:*

A forma de transmissão mais freqüentemente encontrada é a natural (70%), em que o inseto, após alimentar-se de sangue, elimina fezes que contêm as formas metacíclicas infectantes do *Trypanosoma cruzi*. Estas penetram na corrente sanguínea, dando origem às manifestações da fase aguda (Pereira et al. ⁵⁶). A decisão política de combater eficazmente o inseto vetor, fez com que o mais importante mecanismo de transmissão da doença, perdesse sua grande importância epidemiológica. No Estado de São Paulo, a erradicação do *Triatoma infestans*, o mais importante vetor desta parasitose, foi conseguida já nos anos 70, sendo que, no restante do Brasil, na década de 80, os principais “focos” deste triatomíneo foram controlados, diminuindo significativamente a incidência da doença (Dias ¹⁵) (Dias et al. ¹⁶) (Moncayo ⁵²) (Wanderley ⁷⁶).

B2 . *Transmissão Transfusional:*

A transmissão transfusional foi aventada inicialmente por Salvador Mazza, na Argentina em 1936, sendo que os primeiros casos foram descritos

na cidade de São Paulo, por Pedreira de Freitas em 1952 (apud Wendel ⁷⁷). Atualmente, graças a campanhas severas junto aos serviços de hemoterapia, com legislação específica (portaria 1376 – Ministério da Saúde – 19/11/93), que determina a realização de duas técnicas sorológicas para o diagnóstico da doença de Chagas, este mecanismo tornou-se pouco expressivo, sob o ponto de vista epidemiológico. A simples existência de legislação não significa o abandono à vigilância, que deve permanecer indefinidamente, uma vez que estudos estimam entre 0,01 a 60% (Bolívia) de doadores infectados. (Wanderley ⁷⁶) (Wendel et al. ⁷⁷) (Wendel ⁷⁸).

B3 . Transmissão Congênita:

A transmissão congênita já fora suspeitada por Carlos Chagas em 1911, porém, só foi confirmada de maneira incontestada por Dao em 1949. Sua incidência varia de acordo com inúmeros fatores relacionados à região considerada, à prevalência de gestantes infectadas (ao redor de 50% em certas cidades da Bolívia); admite-se, no Brasil, cifras variando entre 0,5 e 3,5% (Moya et al. ⁵⁵).

A maioria das gestantes chagásicas encontra-se na forma indeterminada, ou com discreto comprometimento de órgãos-alvo, não parecendo existir relação entre o grau de parasitemia da mãe e a “passagem” transplacentária do parasita. Em não existindo contaminação fetal, não parece haver modificações na evolução da gravidez.

Os recém-nascidos podem ser assintomáticos, ou apresentarem hepatoesplenomegalia, taquicardia com ou sem insuficiência cardíaca e alterações eletrocardiográficas, sendo as alterações inespecíficas da repolarização ventricular, as mais freqüentes. (Bittencourt ⁶) (Bittencourt et al. ⁷).

A identificação do parasita no exame direto do sangue periférico, ou a presença de IgM, confirmam o diagnóstico de infecção aguda. A IgG positiva ao nascimento, pode significar infecção crônica (já ao nascer), ou “contaminação” materna, sem infecção da criança. Repetindo-se o exame após 6 meses, a manutenção da positividade identifica a doença (Moya et al. ⁵⁵).

B4 . *Outros Mecanismos:*

A possibilidade de se transmitir a doença de Chagas por transplante de órgãos tem aumentado, com o crescente número destes procedimentos (principalmente nos países endêmicos), necessitando rigorosa vigilância na seleção dos doadores (Dias ¹⁴) (Dias et al. ¹⁶)(M.S. ⁵⁰) (Wanderley ⁷⁶).

Outras formas de menor importância podem ser citadas, como:

- a) acidental, principalmente em funcionários de laboratórios que trabalham com sangue contaminado ou culturas de *T. cruzi*.
- b) oral, com casos esparsos descritos no Brasil (Rio Grande do Sul, Paraíba e possivelmente na Amazônia Brasileira) e no México.
- c) leite materno (questionável).
- d) coito (em humanos, há apenas quatro relatos discutíveis, na Argentina, de homens que poderiam ter sido contaminados por relações sexuais com mulheres chagásicas, na fase aguda da doença, durante o período menstrual) (Dias ¹⁴) (Dias et al. ¹⁶).

C – História Natural

A doença de Chagas apresenta duas fases de evolução: a aguda e a crônica, com mecanismos etiopatogênicos distintos.

C1 . *Fase Aguda*

Na a forma mais freqüente de contaminação (vetorial), após a penetração do parasita na corrente sanguínea do homem, há um período de incubação que varia de 4 a 10 dias, surgindo assim uma série de manifestações inflamatórias características desta fase. A precocidade e intensidade do aparecimento destas alterações relacionam-se à quantidade de parasitas que alcançaram a corrente sanguínea, tendo-se em mente que a multiplicação destes se dá em progressão logarítmica, razão pela qual eles podem ser facilmente identificados em exame “a fresco” do sangue periférico (Fragata²⁴).

A grande maioria dos pacientes apresenta discretas alterações nesta fase, podendo mesmo passar totalmente despercebidas; em crianças com menos de cinco anos de idade, o quadro clínico costuma ser exuberante, revestindo-se de maior gravidade.

Entre as manifestações clínicas desta fase, são mais freqüentes, a febre, mal estar, astenia, perda do apetite, edema subcutâneo não relacionado à insuficiência cardíaca, enfartamento ganglionar, hepato-esplenomegalia sem icterícia. Importante, porém mais raro, é o quadro neurológico de meningoencefalite, com convulsões generalizadas ou não.

A miocardite é freqüente; as formas amastigotas do parasita se alojam em “ninhos” no interior das células miocárdicas, multiplicando-se. Entre elas

há intenso infiltrado mononuclear, que é desproporcional à intensidade das alterações clínicas, radiológicas ou eletrocardiográficas.

A radiografia de tórax pode ser normal, ou mostrar graus variados de cardiomegalia.

O eletrocardiograma pode igualmente apresentar-se normal, com bloqueio átrio-ventricular do primeiro grau, distúrbio de condução ou bloqueio completo de ramo direito do feixe de His, baixa voltagem dos acidentes eletrocardiográficos ou alterações difusas da repolarização ventricular. As extrassístoles são raras, diferentemente do que se encontra na cardiopatia crônica.

A presença de insuficiência cardíaca representa pior prognóstico, principalmente em crianças.

As manifestações da fase aguda desaparecem em dois ou três meses, havendo uma “cura aparente”. O paciente passa então para a fase crônica (Dias ¹⁵) (Fragata ²⁴) (Laranja et al. ⁴⁰).

C2 . Fase Crônica

Nesta fase a parasitemia é escassa, sendo necessária a utilização de métodos de “enriquecimento” para identificá-la no sangue periférico. Os mais utilizados são, o xenodiagnóstico, realizado da forma natural, ou artificialmente, com resultados semelhantes (Pereira-Chioccola et al. ⁵⁸) (Pineda ⁵⁹) e a hemocultura para tripanosoma. Todos estes métodos têm baixa sensibilidade (< 50%), só tendo valor os resultados positivos (Pereira-Chioccola et al. ⁵⁷).

Identifica-se as formas clínicas:

– Forma Indeterminada

É hoje caracterizada pela presença de sorologia positiva para doença de Chagas (usa-se, geralmente, as reações de Guerreiro e Machado, imunofluorescência, hemoaglutinação e/ ou ELISA), ausência de sintomas, radiografia de tórax normal, eletrocardiograma convencional normal e estudo contrastado de esôfago e cólon normais (Fragata ²⁴).

Os pacientes podem permanecer nesta fase por tempo indefinido, havendo evidências que 50 a 70% dos indivíduos soro-positivos assim se mantenham para sempre. O restante irá apresentar sinais e sintomas de comprometimento de órgãos alvo, geralmente após algumas décadas. Quanto mais precoces forem estas alterações, pior será o prognóstico (Dias ¹⁵).

– Forma Cardíaca

A cardiopatia Chagásica crônica se apresenta com diferentes graus de comprometimento. No Estado de São Paulo, as formas graves, que requerem tratamento mais especializado e sofisticado, chegando até ao transplante de coração somam 10% do total dos casos (Wanderley ⁷⁶).

O envolvimento do coração segue curso lento e progressivo, permanecendo por longos períodos sem ocasionar sintomas. Sob o ponto de vista didático pode-se classificá-lo em:

- a) cardiopatia dilatada
- b) cardiopatia arritmogênica
- c) cardiopatia mista

Todas estas formas podem se apresentar com fenômenos tromboembólicos associados e em todas pode ocorrer morte súbita (Fragata ²⁴).

a) *Cardiopatía dilatada*: a manifestação mais importante é a insuficiência cardíaca, que é sempre global, porém, nas fases mais avançadas, tem como peculiaridade, o acometimento principal do ventrículo direito, sendo clássico o encontro de insuficiência cardíaca direita, com ausência de congestão pulmonar. O eletrocardiograma é alterado, podendo ser encontrado o padrão clássico de bloqueio de ramo direito, associado ou não a bloqueio do fascículo ântero-superior esquerdo do feixe de His, sobrecarga de câmaras ou bloqueios átrio-ventriulares de primeiro, segundo ou terceiro grau; arritmia ventricular extrassistólica pode ocorrer, porém, predominam os sintomas e sinais congestivos (Dias ¹⁵).

b) *Cardiopatía arritmogênica*: ocorre sem a concomitância obrigatória de cardiomegalia, sendo freqüente o achado de bloqueio de ramo direito, isolado ou associado a bloqueio do fascículo ântero-superior esquerdo do feixe de His, bloqueios átrio-ventriculares dos diversos graus. O bloqueio átrio-ventricular total é evento grave, principalmente se coexiste cardiomegalia e insuficiência cardíaca, sendo uma das causas de morte súbita nos chagásicos. A arritmia mais freqüente é a extrassístolia ventricular, que pode se apresentar monomorfa, com polimorfismo, isolada ou como taquicardia ventricular, sustentada ou não. A evolução para a fibrilação ventricular representa outra causa de morte súbita destes pacientes (Dias ¹⁵) (Fragata ²⁴).

c) *Cardiopatia mista*: há igual comprometimento, tanto de cardiomegalia como de arritmia, com somatória de gravidade (Dias ¹⁵) (Wanderley ⁷⁶).

– Forma Digestiva

Esta forma é devida à destruição dos plexos intramurais do tubo digestivo, produzindo os “megas”. Pode comprometer qualquer das estruturas, do esôfago ao reto, com maior prevalência nas extremidades: esôfago e cólon. Tem distribuição geográfica preferencial, sendo rara acima da linha do Equador. No Brasil, predomina na região central, em certas áreas dos estados de Goiás, Minas Gerais, São Paulo e Bahia (Vasconcelos ⁷³) (Wanderley ⁷⁶).

– Outras Formas

São raras e carecem de importância clínica e epidemiológica, todavia, a associação desta enfermidade com qualquer tipo de imunodepressão pode trazer manifestações para o sistema nervoso central (principalmente as meningoencefalites, com formação de abscessos cerebrais), não observadas em chagásicos não imunodeprimidos (Ferreira et al ¹⁹) (Gallo et al. ³¹) (Glukstein et al. ³²) (Monteverde et al. ⁵³) (Rosemberg et al. ⁶¹). Com o crescente número de transplantes de órgãos (coração e rim), realizados em países endêmicos e com o número cada vez maior de indivíduos comprometidos pelo vírus da imunodeficiência adquirida, este tipo de manifestação merece ser lembrado (Fragata ²⁹) (Stolf et al. ⁶⁶).

D – Tratamento Etiológico

O tratamento etiológico da doença de Chagas reveste-se de controvérsias quanto a indicações, resultados (face a opiniões divergentes) e no que diz respeito à importância do parasita no desenvolvimento das alterações observadas nas fases aguda e crônica.

Os esquemas tripanossomicidas de longa duração (60 dias) foram adotados no início da década de 60 (Brener ⁹), todavia, os critérios de indicação só foram normatizados em 1986, pelo GRUPO DE ESTUDO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS, reunido em Araxá (MG) (Fragata et al. ²³), a saber:

- 1) fase aguda (por qualquer mecanismo de transmissão)
- 2) infecção recente, principalmente em crianças
- 3) forma indeterminada (indicação não consensual)
- 4) formas clínicas leves (indicação não consensual)
- 5) situações de imunodepressão

A indicação para o tratamento etiológico na fase aguda é aceita por todos os pesquisadores (Cançado et al. ¹¹) (Fragata et al. ²³); também há concordância quando se indica droga parasiticida em crianças, face aos bons resultados (Andrade et al. ¹) (M.S. ⁵⁰).

Na fase crônica, na forma indeterminada, ou com comprometimento leve de órgãos alvo, a orientação terapêutica é controversa (Boainain ⁸) (Ferreira ¹⁸) (Cançado et al. ¹⁰) (Fragata et al. ^{23,25}) (Fragata ²⁶).

Recentes estudos têm valorizado a presença de *Trypanosoma cruzi* no miocárdio, na fase crônica, como fator importante na perpetuação do quadro de agressão ao órgão (Bellotti et al. ^{4,5}) (Kalil et al. ³⁹) (Higuchi ³⁴) (Higuchi et al. ³⁵) (Rossi et al. ^{62,63}).

A literatura não é concordante quanto aos resultados obtidos na evolução dos pacientes tratados. Embora estudos experimentais tenham demonstrado benefícios (Andrade et al. ²), as séries estudadas por alguns autores não mostraram diferenças na evolução após o tratamento (Ianni et al. ³⁶) (Macedo et al. ⁴²), enquanto outras publicações evidenciam melhor evolução entre os tratados (Miranda et al. ⁵¹) (Viotti et al. ⁷⁵) (Fragata et al. ^{23, 25}) (Fragata ^{26, 29}). Não há, contudo, nenhuma publicação demonstrando a piora dos pacientes que receberam droga tripanossomicida.

A única medicação disponível no Brasil, com ação parasiticida, é o Benzonidazol, apresentado em comprimidos de 100 mg, com dose recomendada de 10 a 15 mg/Kg/dia por 60 dias, em crianças e casos agudos e de 5 mg/Kg/dia por 60 dias, em pacientes crônicos. Seus principais efeitos colaterais são dermatite, polineurite e dispepsia, geralmente bem tolerados, sendo pouco frequente a leucopenia e rara a agranulocitose (Boainain ⁸) (Ferreira ¹⁸) (Fragata et al. ^{23, 25, 27}) (Fragata ^{26, 29, 30}) (Rassi et al. ⁶⁰) (Viotti et al. ⁷⁵) (Ianni et al. ³⁶) (Macedo et al. ⁴²). Teixeira et al. (⁷⁰) descreveram o aparecimento de linfomas em coelhos infectados e tratados com Benzonidazol, porém, estes achados não são descritos, usualmente, em humanos.

E – Doença de Chagas e Agregação Plaquetária

As plaquetas podem alterar suas características, produzindo trombos. Sua função depende da sua interação com as paredes dos vasos sanguíneos, da interação entre si e de sua relação com a coagulação sanguínea. A formação do trombo plaquetário é desencadeada pela aderência das plaquetas ao colágeno e das forças interplaquetárias mediadas pela trombina, pela liberação

de difosfato de adenosina (ADP) e produtos do metabolismo do ácido aracdônico (Zucker ⁷⁹).

O controle da hiperagregação plaquetária representa mecanismo preventivo dos acidentes coronarianos agudos, quer quando se analisa populações que vivem ao nível do mar ou a grandes altitudes (Manrique ⁴⁴). O estado normoagregante é ideal no pré e pós operatório, tanto em cirurgias não cardíacas, como nas do coração (Manrique ⁴⁵).

A agregação plaquetária pode ser quantificada através de ensaios laboratoriais, podendo ser reconhecidos estados hipoagregantes, normoagregantes, hiperagregantes moderados e hiperagregantes íntensos (Manrique ⁴³).

As alterações da microcirculação nas fases aguda e crônica da doença de Chagas ainda permanecem com mecanismos fisiopatológicos não esclarecidos, porém, não deixando dúvidas de sua importância (Rossi et al. ^{63, 64}).

A ação das plaquetas em modelos experimentais desta doença foi demonstrada, quer como participante dos imunocomplexos circulantes (Takehara et al. ⁶⁸), quer com atividade hiperagregante na fase aguda (Tanowitz et al. ⁶⁹), respondendo à terapêutica com salicilatos, com diminuição da formação de pseudocistos intra-miocárdicos (Duncanson ¹⁷).

A importância da hiperagregação plaquetária (observada em modelos experimentais agudos), para as alterações encontradas na fase crônica da doença, ainda permanecem sem conclusões definitivas.

Em pacientes chagásicos crônicos a hiperagregação plaquetária foi demonstrada, em estudo piloto, (Fragata et al ²²), sendo que, após a terapêutica com droga parasiticida houve normalização desta agregação, sugerindo a importância do parasita na disfunção das plaquetas (Fragata et al. ²⁸). Há

OBJETIVO

II – OBJETIVO

a. Geral:

Identificar a presença de hiperagregação plaquetária em pacientes na fase crônica da doença de Chagas.

b. Específico:

Analisar o comportamento do índice de agregação plaquetária, após uso de droga parasiticida (Benzonidazol).

MATERIAL

E

MÉTODO

III – MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho foi realizado no **Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo**, situado à Av. Dante Pazzanese 500, Ibirapuera, São Paulo, Capital, na Seção de Miocardiopatias, Laboratório de Xenodiagnóstico, com o apoio do **Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté**, situado à Av. Tiradentes 500, Taubaté (SP), durante o período de 1994 a 1997.

Foram analisados 75 pacientes jovens, de ambos os sexos, portadores de doença de Chagas, seguramente na fase crônica, comprovada por longos períodos de tempo de afastamento da zona endêmica (Anexo I), confirmada por, no mínimo, duas técnicas sorológicas (Imunofluorescência, Hemoaglutinação, ou ELISA) realizadas no Laboratório de Patologia Clínica deste Instituto, sob a responsabilidade do Dr. Roberto D'Alessandro.

Todos os pacientes foram examinados pelo mesmo pesquisador, sendo realizado:

- exame clínico completo:

1º anamnese

2º avaliação antropométrica utilizando-se balança específica Filizola

3º pressão arterial aferida com paciente em decúbito dorsal, em membro superior direito, com esfigmomanômetro aneróide Tycos

- análise de radiografia de tórax em posição pósterio-anterior.

- análise de traçado eletrocardiográfico de 12 derivações, obtido em repouso, com eletrocardiógrafo Funbec III.

- análise da determinação da dosagem sérica de glicemia, colesterol total e triglicérides, realizada no Laboratório de Patologia Clínica deste Instituto.

- análise da determinação do índice de agregação plaquetária, realizada no Laboratório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo, sob a responsabilidade do Dr. Ricardo Manrique, com técnica própria, (Manrique⁴³), utilizada neste Instituto desde a década de 80, no acompanhamento de pacientes portadores de coronariopatias. Foi realizada coleta de sangue, sempre pela manhã, em jejum, sem o conhecimento por parte da Equipe deste Laboratório, dos dados clínicos e laboratoriais dos pacientes, se estavam ou não em uso de droga parasiticida ou que interferisse na agregação plaquetária. Em 10% dos casos (aleatoriamente), o índice de agregação plaquetária foi determinado mais que uma vez, com intervalo de uma semana, para observar a constância dos resultados

Os valores de referência do método são:

50 a 140 : normoagregante

141 a 240 : hiperagregante moderado

241 a 400 : hiperagregante intenso

Os pacientes foram caracterizados segundo:

1. idade: em anos
2. sexo: masculino e feminino
3. raça: branca, negra, amarela
4. naturalidade
5. tempo de afastamento da área endêmica: em anos
6. tabagismo: sim, não

7. forma clínica:

forma não cardíaca assintomática: quando não havia evidências clínicas ou de exames complementares, de lesão de órgãos (evitamos a denominação “forma indeterminada” por não dispormos de exame contrastado do tubo digestivo em todos os pacientes).

forma cardíaca: quando havia sinais de comprometimento cardíaco.

forma digestiva: quando havia clínica compatível com megas.

8. grau funcional: classificação da New York Heart Association (NYHA)

0 – sem cardiopatia

I – com cardiopatia, sem sintomas

II – com cardiopatia e sintomas aos maiores esforços

III – com cardiopatia e sintomas aos pequenos esforços

IV – com cardiopatia e sintomas aos mínimos esforços ou repouso

9. padrão eletrocardiográfico:

- normal

- bloqueio de ramo direito

- bloqueio do fascículo ântero-superior esquerdo

- bloqueio de ramo direito e bloqueio do fascículo ântero-superior esquerdo

- outros diagnósticos

10. padrão radiológico de tórax: normal ou alterado

11. frequência cardíaca: batimentos por minuto

12. glicemia: mg%

13. colesterolemia: mg%

14. trigliceridemia: mg%

15. índice de agregação plaquetária: medida contínua com 2 casas decimais

Para a metade dos pacientes hiperagregantes foram administrados 100mg/dia de ácido acetil salicílico (AAS), por período de tempo não inferior a 1 mês, repetindo-se a determinação do índice de agregação plaquetária durante o uso desta droga. Suspendeu-se a medicação e em 20% destes pacientes, obteve-se novamente o índice de agregação das plaquetas (sem AAS).

A seguir, todos os 75 pacientes receberam Benzonidazol (via oral), 5mg/Kg/dia por 60 dias, sendo acompanhados pelo pesquisador em consultas quinzenais, ou se algum efeito colateral assim determinasse.

Após um período médio de 6 meses do término da droga parasiticida, metade dos pacientes (aleatoriamente), previamente hiperagregantes, foi submetida a nova determinação do índice de agregação plaquetária.

Os dados foram analisados no Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo, sob a responsabilidade do Dr. Júlio Cesar Rodrigues Pereira, com o “software SPSS for Windows – versão 6.0”.

As variáveis contínuas tiveram suas médias comparadas por “intervalos de confiança” e teste “t Student” para as diferenças. As variáveis discretas foram comparadas pelo “Qui quadrado” ou pelo teste exato de “Fisher”, quando aplicável.

Houve, por parte dos pacientes, consentimento voluntário, por escrito, em participar deste estudo (Anexo II).

O fluxograma da pesquisa encontra-se no Anexo III.

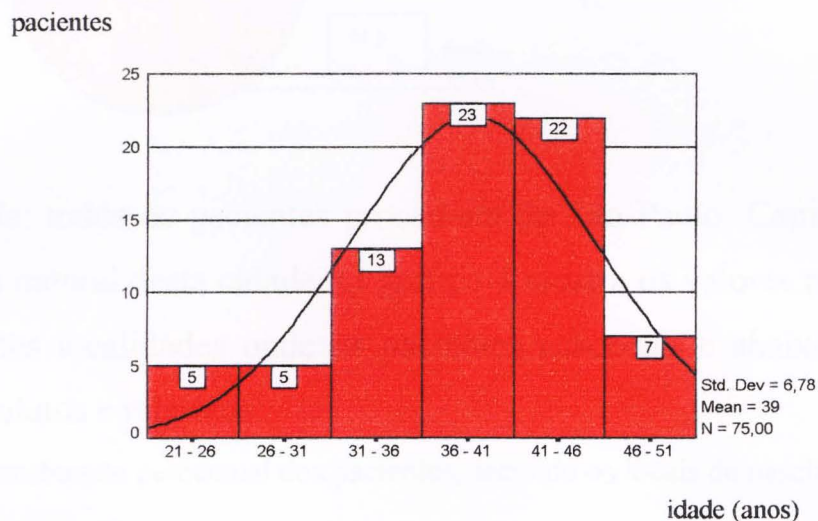
RESULTADOS

IV – RESULTADOS

A – Análise das características dos pacientes observados no estudo.

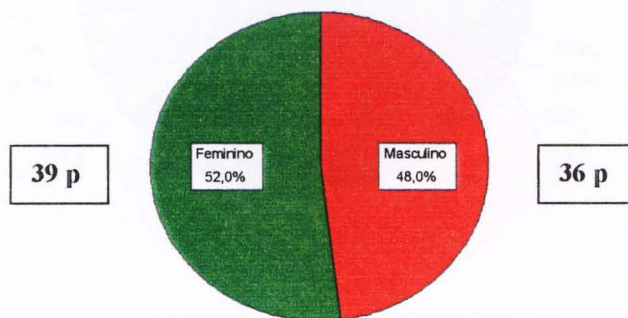
1. Idade: a idade variou de 22 a 51 anos, com média de 39 ($\pm 6,78$) anos e sua distribuição é demonstrada no gráfico 1.

Gráfico 1. Distribuição dos pacientes segundo a idade em anos:



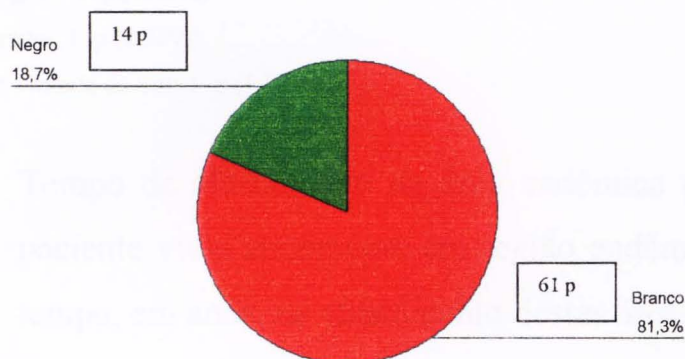
2. Sexo: a distribuição de acordo com o sexo mostra a presença do sexo masculino em 36 pacientes (48%) e do feminino em 39 (52%) e encontra-se demonstrada no gráfico 2.

Gráfico 2. Distribuição dos pacientes segundo o sexo:



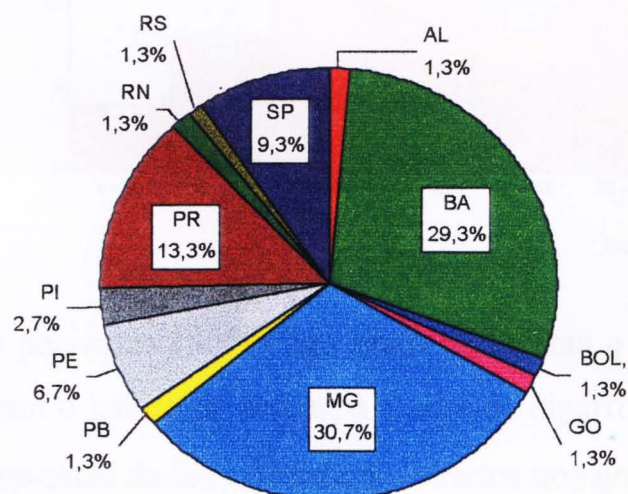
3. Raça: dos 75 pacientes, 61 eram brancos (81,30%) e 14 negros (18,70%), dados demonstrados no gráfico 3.

Gráfico 3. Distribuição dos pacientes segundo a raça:



4. Naturalidade: todos os pacientes procediam de São Paulo, Capital, porém nenhum era natural desta cidade. O gráfico 4 mostra os valores percentuais das diferentes localidades onde os pacientes nasceram e abaixo estão os valores absolutos e relativos.

Gráfico 4: Distribuição percentual dos pacientes, segundo os locais de nascimento:



Minas Gerais: 23 p (30,72%)

Paraná: 10 p (13,31%)

Pernambuco: 5 p (6,71%)

Alagoas: 1 p (1,32%)

Paraíba: 1 p (1,32%)

Rio Grande do Sul: 1 p (1,32%)

Bahia: 20 p (29,32%)

São Paulo: 9 p (9,31%)

Piauí: 2 p (2,71%)

Goiás: 1 p (1,32%)

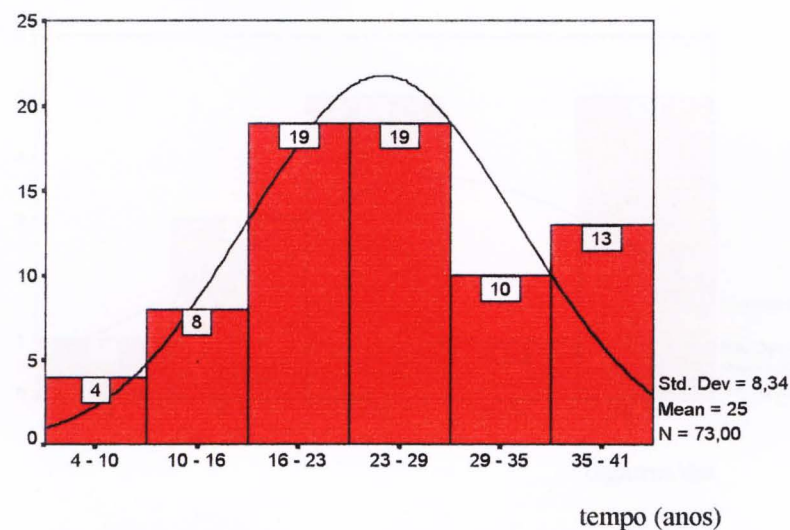
Rio Grande do Norte: 1 p (1,32%)

Bolívia: 1 p (1,32%)

5. Tempo de afastamento da área endêmica (obtido em 73 casos): nenhum paciente vivia atualmente em região endêmica para doença de Chagas e o tempo, em anos, de afastamento destas áreas, variou de 5 a 40 anos (média $25 \pm 8,34$) e sua distribuição encontra-se demonstrada no gráfico 5.

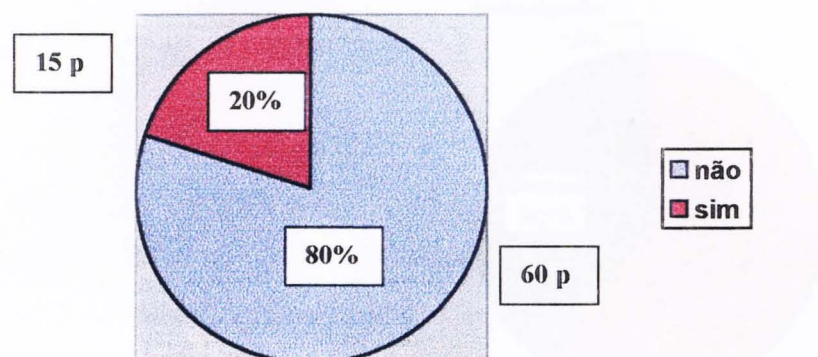
Gráfico 5: Distribuição dos pacientes de acordo com o tempo em anos de afastamento das áreas endêmicas:

pacientes

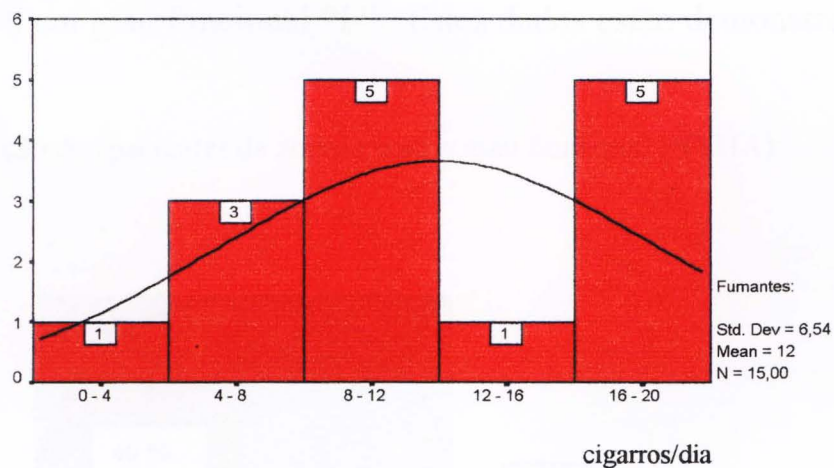


6. Tabagismo: 60 pacientes (80%) não eram tabagistas e entre os 15 (20%) que apresentavam o hábito de fumar, a média de cigarros por dia era de $12 \pm 6,54$, sendo que estes dados estão demonstrados nos gráficos 6 e 6a.

Gráfico 6: Distribuição dos pacientes segundo o hábito de fumar:

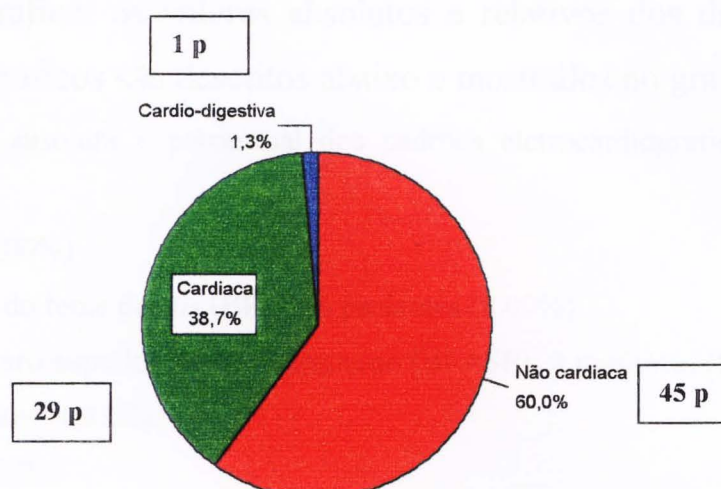
Gráfico 6 a: Distribuição do número de cigarros por dia, entre os 15 pacientes fumantes (média: $12 \pm 6,54$)

pacientes



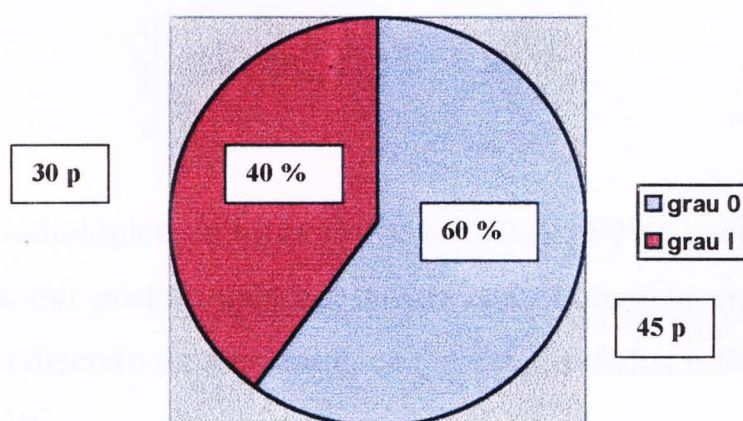
7. Forma clínica: todos os pacientes se encontravam na fase crônica da doença: na forma não cardíaca, 45 pacientes (60,00%), na forma cardíaca, 29 pacientes (38,70%), na forma cárdio-digestiva 1 paciente (1,30%). Estes dados estão demonstrados no gráfico 7.

Gráfico 7: Distribuição dos pacientes segundo a forma clínica da doença de Chagas:



8. Grau funcional : de acordo com a classificação da New York Heart Association (NYHA), 45 pacientes (60%) se encontravam em grau funcional “0” e 30 em grau funcional “I”. Estes dados estão demonstrados no gráfico 8.

Gráfico 8: Distribuição dos pacientes de acordo com o grau funcional (NYHA):



9. Padrão eletrocardiográfico: os valores absolutos e relativos dos diversos padrões eletrocardiográficos são descritos abaixo e mostrados no gráfico 9.

Gráfico 9: Distribuição absoluta e percentual dos padrões eletrocardiográficos dos pacientes do estudo:

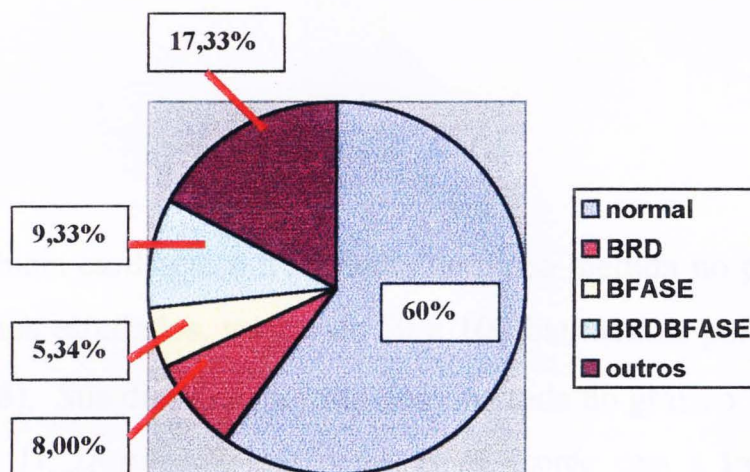
normal: 45 pacientes (60,00%)

bloqueio do ramo direito do feixe de His (BRD): 6 pacientes (8,00%)

bloqueio do fascículo ântero-superior do ramo esquerdo (BFASE): 4 pacientes (5,34%)

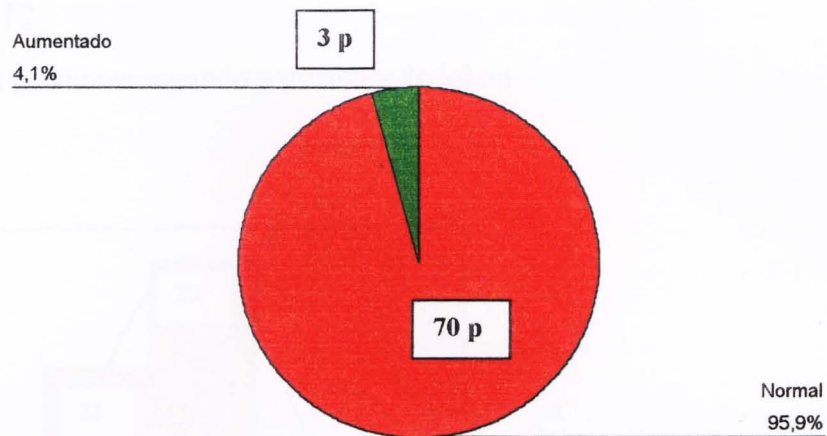
BRD + BFASE: 7 pacientes (9,33%)

outros: 13 pacientes (17,33%)



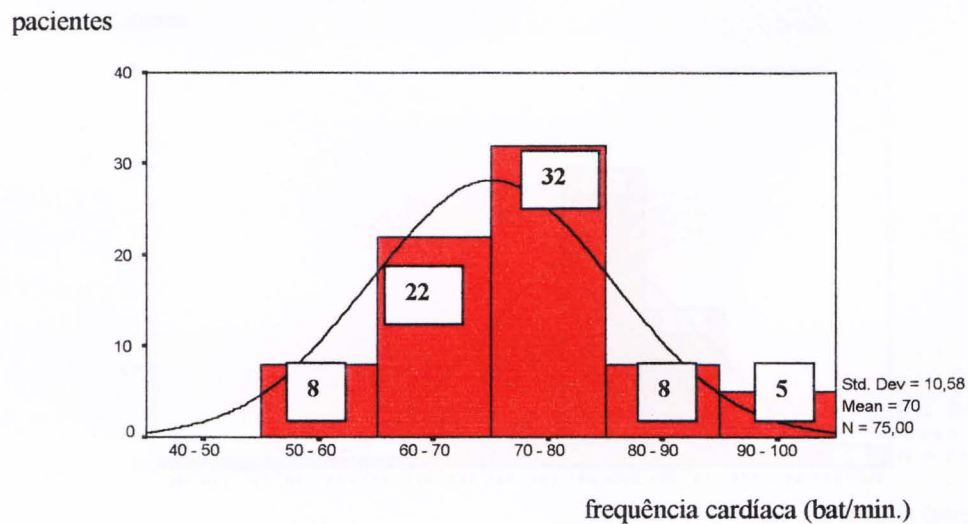
10. Padrão radiológico de tórax (PA): em 70 (95,90%) pacientes a radiografia de tórax em pósterio-anterior mostrava-se normal e em 3 (4,10%) havia aumento discreto da área cardíaca (+) e estes dados estão demonstrados no gráfico 10.

Gráfico 10: Distribuição dos pacientes de acordo com o padrão radiológico de tórax em PA.



11. Frequência cardíaca: a frequência cardíaca medida no primeiro exame dos pacientes estudados, variou de 50 a 100 batimentos por minuto (média: $70 \pm 10,58$). Sua distribuição está demonstrada no gráfico 11.

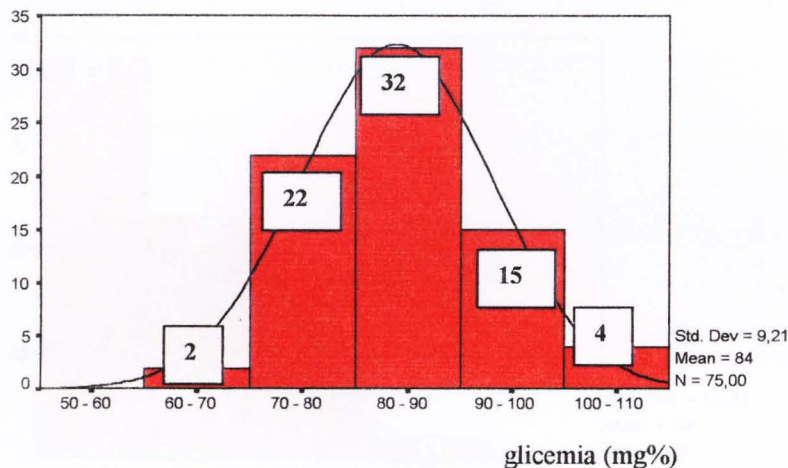
Gráfico 11. Distribuição dos pacientes de acordo com a frequência cardíaca em batimentos por minuto.



12. Glicemia de jejum: a glicemia de jejum foi avaliada em todos os pacientes e variou de 62 a 108 mg% (média: $84 \pm 9,21$). Sua distribuição está demonstrada no gráfico 12.

Gráfico 12: Distribuição dos pacientes segundo a glicemia de jejum.

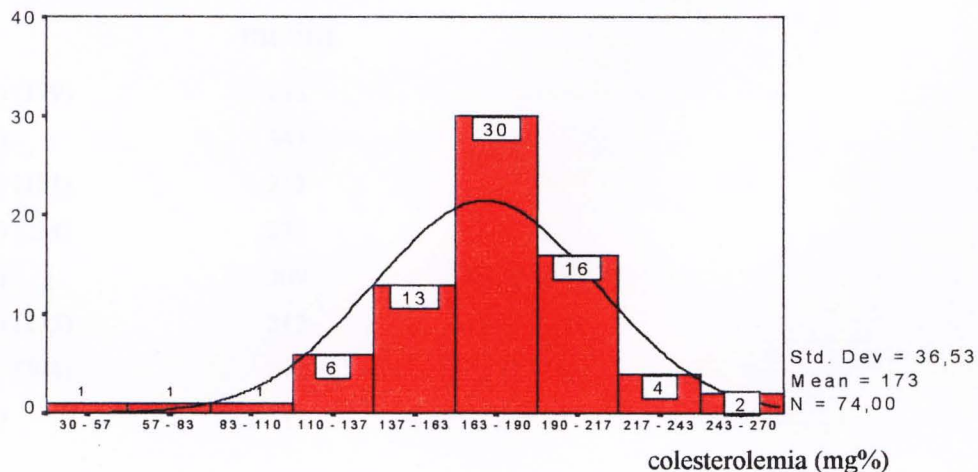
pacientes



13. Colesterolemia: a colesterolemia foi avaliada em 74 pacientes e variou de 32 a 254 mg% (média: $173 \pm 36,53$), sendo sua distribuição mostrada no gráfico 13.

Gráfico 13: Distribuição dos pacientes de acordo com a colesterolemia.

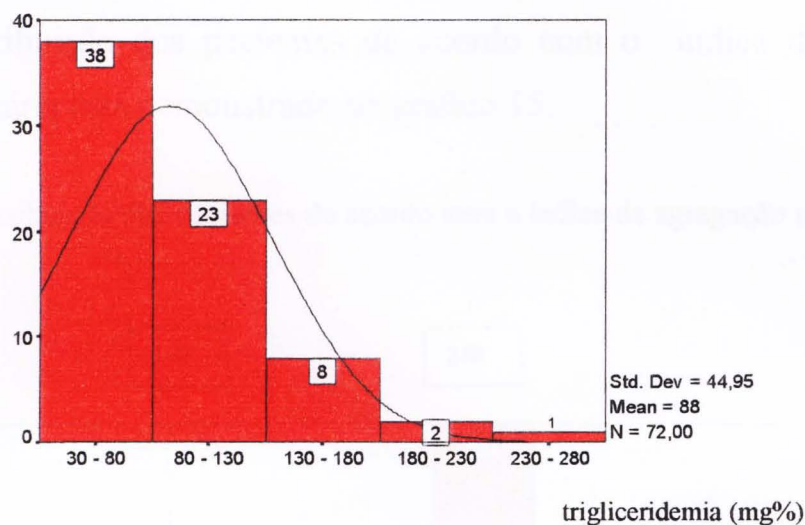
pacientes



14. Trigliceridemia: a trigliceridemia foi avaliada em 72 pacientes, variando de 30 a 249 mg% (média: $88 \pm 44,95$), sendo sua distribuição demonstrada no gráfico 14.

Gráfico 14: Distribuição dos pacientes segundo a trigliceridemia.

pacientes



15. Índice de agregação plaquetária (iap): o índice de agregação plaquetária foi obtido em todos os pacientes, variando de 82 a 356 (média: $221 \pm 65,65$). Nos casos 26, 27, 30, 34, 36, 38 e 55 (Anexo I) foi obtida mais de uma determinação deste índice, mostrando a constância dos resultados:

Caso	iap	média
26	(237) (225) (179)	213
27	(329) (353)	341
30	(292) (313) (151)	252
32	(282) (183) (254)	239
34	(320) (298)	309
36	(178) (244) (215)	212
38	(295) (217) (304)	272
55	(151) (196)	173

De acordo com os valores de referência do método, os resultados encontram-se abaixo, sendo mostrados no Anexo I:

50 a 140: 9 pacientes (12%) - normoagregantes

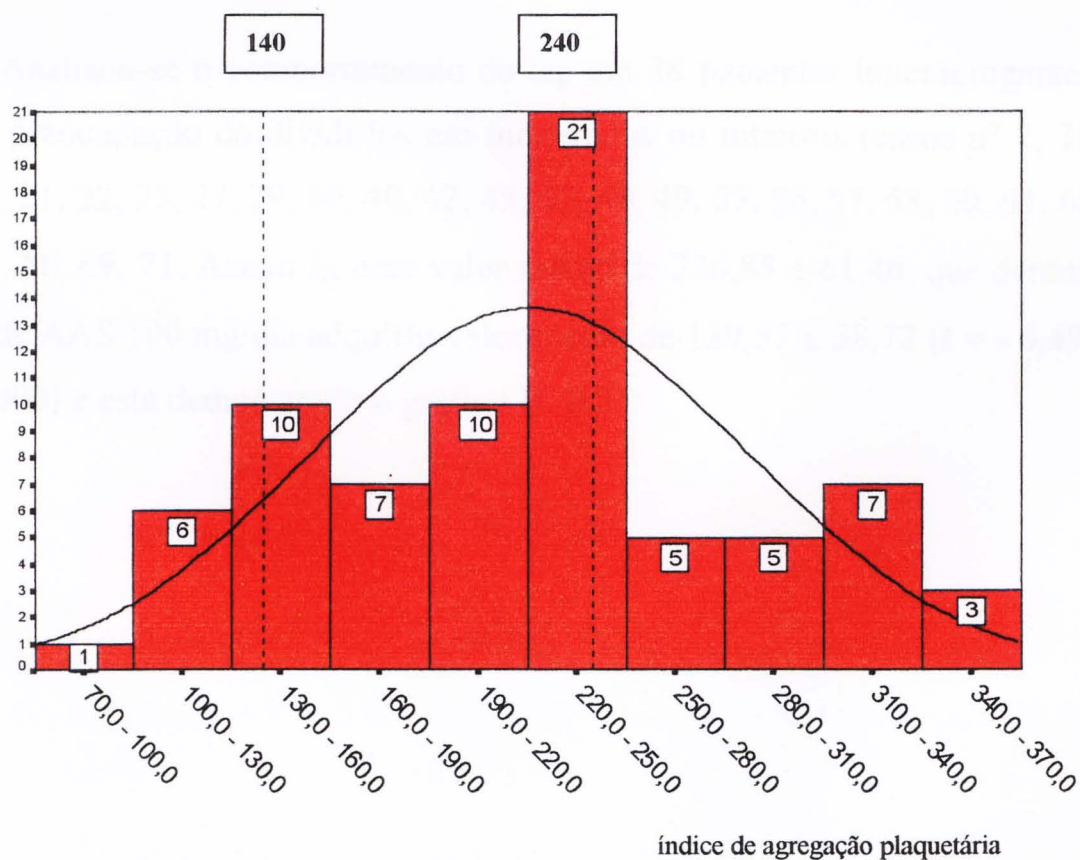
141 a 240: 44 pacientes (58%) - hiperagregantes moderados

241 a 400: 22 pacientes (30%) – hiperagregantes intensos

A distribuição dos pacientes de acordo com o índice de agregação plaquetária está demonstrada no gráfico 15.

Gráfico 15: Distribuição dos pacientes de acordo com o índice de agregação plaquetária.

pacientes



B – Análise das variáveis estudadas.

(optamos por colocar os valores de desvio padrão, ao invés do erro padrão médio, para darmos idéia da dispersão da amostra, haja vista já existir o valor de “p”)

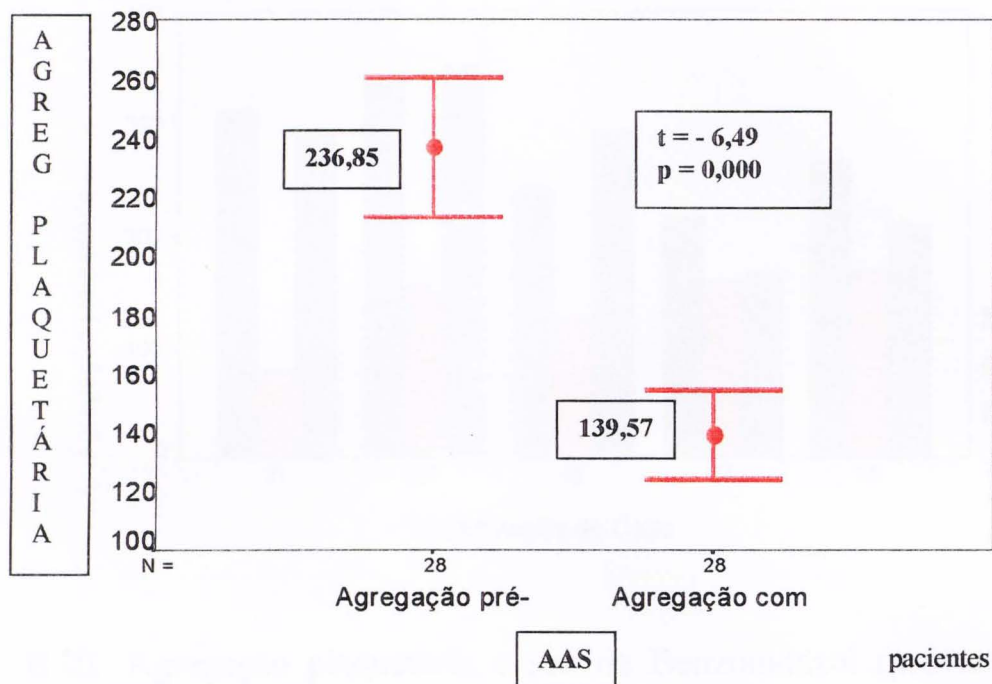
B. I. Tabagismo e índice de agregação plaquetária (iap):

Entre os 60 pacientes não fumantes o iap médio era de 224,10 (\pm 63,46) e entre os fumantes era de 207,93 (\pm 74,75) (**p = 0,397**).

B.II. Agregação plaquetária e AAS: (previsto para 50% dos casos: perdidos 5 casos)

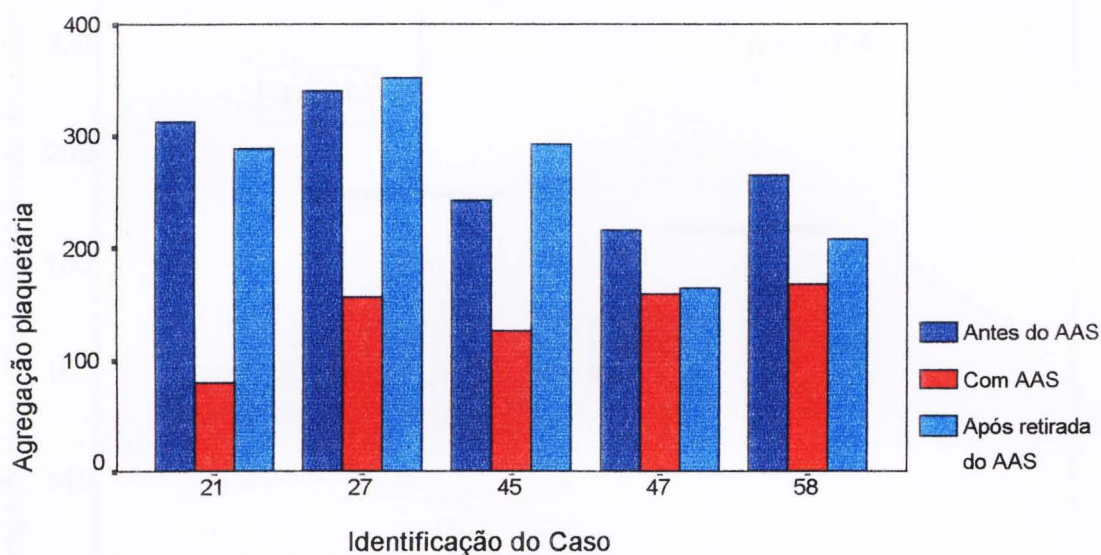
Analisou-se o comportamento do iap em 28 pacientes hiperagregantes, sem a preocupação de dividí-los em moderados ou intensos (casos nº 2, 13, 19, 20, 21, 22, 25, 27, 29, 39, 40, 42, 45, 47, 48, 49, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 65, 67, 68, 69, 71, Anexo I), com valor médio de $236,85 \pm 61,46$, que durante o uso de AAS 100 mg/dia adquiriu valor médio de $139,57 \pm 38,72$ (**t = - 6,49**, **p = 0,000**) e está demonstrado o gráfico B. II.1.

Gráfico B.II.1. Índice de agregação plaquetária antes e durante o uso de AAS (intervalo de confiança 95%):



Em 5 pacientes (15,15%: o previsto era de 20%) deste grupo de 28 (casos nº 21,27,45,47 e 58, Anexo I) foi avaliado o iap após a suspensão do AAS por período maior que uma semana e seus valores retornaram aos padrões basais (gráfico B.II.2.)

Gráfico B.II.2. Índice de agregação plaquetária antes do AAS, durante o uso do AAS e após sua suspensão:

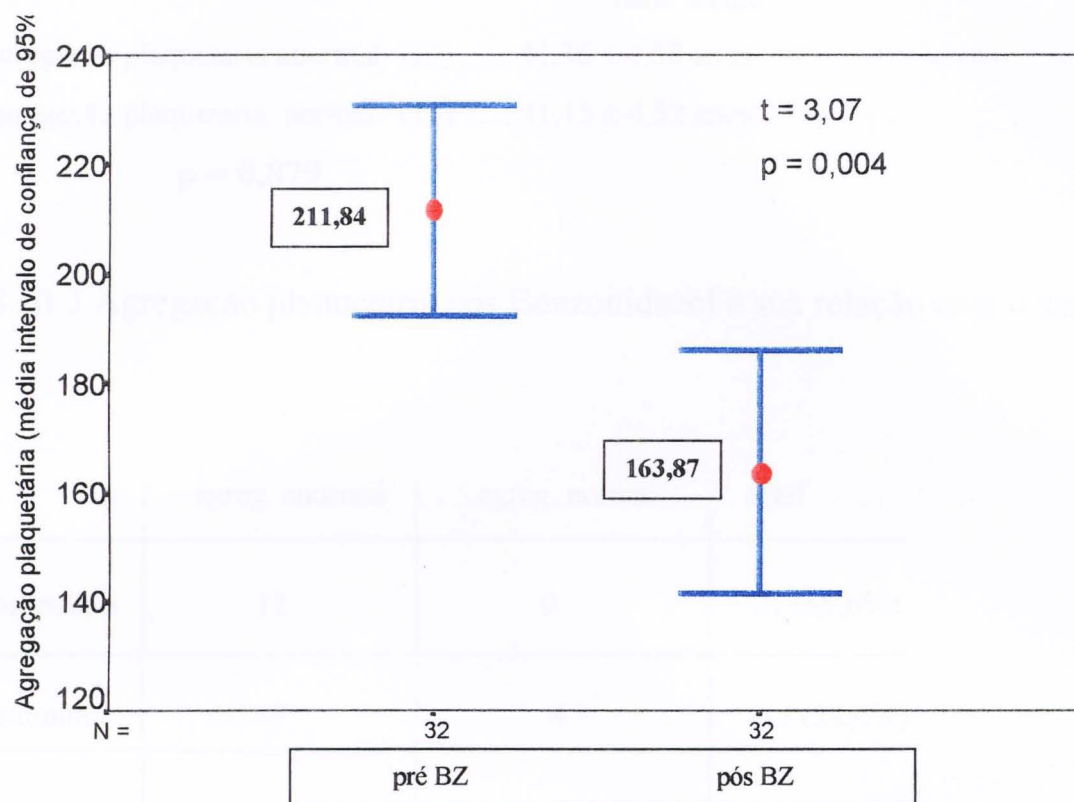


B.III. Agregação plaquetária e uso de Benzonidazol (previsto de 50% dos casos: perdido 1 caso):

B.III.1. Analisou-se o comportamento do iap em 32 pacientes hiperagregantes (sem a preocupação de dividi-los em moderados ou intensos), casos nº 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 23, 24, 26, 28, 33, 35, 36, 37, 41, 43, 44, 45, 46, 48, 51, 66, Anexo I), cujo valor médio era de $211,84 \pm 53,41$ e que após $6,78 \pm 4,20$ meses do término do esquema terapêutico com Benzonidazol 5mg/Kg/dia por 60 dias passou para $163,87 \pm 61,81$ ($t = 3,07$, $p = 0,004$).

Estes dados estão demonstrados no gráfico B.III.1.

Gráfico B.III.1. Índice de agregação plaquetária pré e pós Benzonidazol (BZ):



Após $6,78 \pm 4,20$ meses do uso de Benzonidazol, 5 mg/Kg/dia por 60 dias, foram analisados 32 pacientes hiperagregantes; 13 deles tiveram os valores de agregação plaquetária normalizados (casos nº 4, 5, 6, 7, 11, 12, 16, 23, 24, 26, 33, 35, 37), e 19 ainda permaneceram com valores acima do normal, muito embora, a maioria deles tivesse apresentado diminuição dos valores prévios (casos nº 1, 2, 3, 8, 9, 10, 14, 15, 18, 28, 36, 41, 43, 44, 45, 46, 48, 51, 66).

B.III.2 Agregação plaquetária pós Benzonidazol e sua relação com a idade:

idade média

agregação plaquetária anormal (19) $41,36 \pm 4,58$ anos

agregação plaquetária normal (13) $41,15 \pm 4,52$ anos

p = 0,879

B.III.3 Agregação plaquetária pós Benzonidazol e sua relação com o sexo:

sexo	agreg. anormal	agreg. normal	total
masculino	12	9	21 (65,6%)
feminino	7	4	11 (34,4%)
total	19 (59,4%)	13(40,6%)	32 (100%)

p = 0,722

B.III.4 agregação plaquetária pós Benzonidazol e sua relação com a raça:

raça	agreg. anormal	agreg. normal	total
branca	13	10	23 (71,9%)
negra	6	3	9 (28,1%)
total	19 (59,4%)	13 (40,6%)	32 (100%)

p = 0,455

B.III.5 agregação plaquetária pós Benzonidazol e sua relação com a forma clínica:

f. clínica	agreg. anormal	agreg. normal	total
não cardíaca	15	8	23 (71,9%)
cardíaca	3	5	8 (25,0%)
cárdio/digestiva	1	0	1 (3,1%)
total	19 (59,4%)	13 (40,6%)	32 (100%)

p = 0,272

B.III. 6 agregação plaquetária pós Benzonidazol e sua relação com o grau funcional (NYHA):

grau funcional	agreg. anormal	agreg. normal	total
0	15	8	23 (71,9%)
I	4	5	9 (28,1%)
Total	19 (59,4%)	13 (40,6%)	32 (100%)

p = 0,248

B.III.7 agregação plaquetária pós Benzonidazol e sua relação com o padrão eletrocardiográfico (ECG):

ECG	agreg. anormal	agreg. normal	total
normal	15	8	23 (71,9%)
BFASE	1	2	3 (9,4%)
BRD+BFASE	1	1	2 (6,3%)
outros	2	2	4 (12,5%)
total	19 (59,4%)	13 (40,6%)	32 (100%)

p = 0,708

B.III.8 agregação plaquetária pós Benzonidazol e sua relação com o tabagismo:

		agregação plaquetária
não fumantes	22 pacientes	170,18 ± 68,56
fumantes	10 pacientes	150,00 ± 43,35

p = 0,323

DISCUSSÃO

**“Eu prefiro ser
esta metamorfose ambulante,
do que ter aquela velha opinião
formada sobre tudo”.**
(Raul Seixas)

V – DISCUSSÃO

A doença de Chagas é uma das moléstias endêmicas mais importantes em Saúde Pública, particularmente no Brasil, onde compromete vários milhões de indivíduos. O controle de sua transmissão depende de modificações estruturais e comportamentais, envolvendo a melhoria das condições de vida.

No que tange aos mecanismos envolvidos no desenvolvimento das alterações da fase crônica, há muitas questões a serem respondidas.

O papel das plaquetas, nesta fase, ainda não está bem estabelecido e foi com esta intenção que o avaliamos neste estudo.

As plaquetas são células sangüíneas anucleadas, que se destinam às atividades de hemostasia, mas também participam na inflamação, na resposta imunológica e na hipersensibilidade (Sousa et al. ⁶⁵).

A alteração da função plaquetária já foi demonstrada em várias doenças infecto-parasitárias, como parte da reação imunológica dos organismos.

A contribuição das plaquetas humanas contra o crescimento intracelular do *Toxoplasma gondii* “in vitro”, em fibroblastos pulmonares, foi estudada por Chumpitazi et al. ⁽¹³⁾. Eles observaram que as formas taquizóides deste parasita induziam a ativação das plaquetas humanas. Demonstraram, também, que as plaquetas mediavam a inibição do crescimento intracelular de cepas virulentas do *Toxoplasma gondii*. Esta inibição poderia ser neutralizada pelo ácido acetil salicílico e pela indometacina.

Matowicka-Karna et al. ⁽⁴⁷⁾ analisaram 35 pacientes infectados por *Giardia intestinalis*, encontrando alguma diminuição no número das plaquetas e aumento da sua atividade fagocitária. Em outra observação, dos mesmos autores ⁽⁴⁸⁾, 30 pacientes infestados por *Giardia intestinalis* foram estudados,

antes e após tratamento específico. Concluíram que o parasita era capaz de ativar as plaquetas e que o tratamento anti-parasitário normalizava esta alteração. Avaliando 30 pacientes infestados por *Entamoeba histolytica*, sem tratamento e comparando-os com 23 igualmente infestados, porém, com tratamento parasiticida há duas semanas, o mesmo grupo de pesquisadores ⁽⁴⁶⁾ observou, nos pacientes não tratados, que havia ativação das plaquetas, com modificação de sua forma. Estas alterações desapareciam com o tratamento específico.

Liu et al. ⁽⁴¹⁾ analisando casos de microfilariose notaram que as plaquetas não aderiam às larvas sangüíneas e a formação de trombos intravasculares não ocorria; em observações “in vitro” constataram uma diminuição da agregação plaquetária e isto se devia à liberação parasitária, de substâncias antiagregantes.

Em modelo murino da doença de Chagas, Umekita et al. ⁽⁷²⁾ observaram uma diminuição do número de plaquetas circulantes durante o “clearance” parasitário, sendo este retardado em animais trombocitopênicos.

As alterações circulatórias, principalmente em pequenos ramos coronarianos, tiveram descrições controvertidas (Vianna ⁷⁴), admitindo-se a existência de coronarite chagásica, que poderia explicar a patogênese das lesões cardíacas (Torres ⁷¹). Estudos posteriores sugeriram tratar-se somente de lesões secundárias a processos inflamatórios (Andrade et al. ³) (Laranja et al. ⁴⁰), iguais às encontradas na rede capilar do miocárdio, onde havia extensas áreas de descapilarização, com miocitólise e infiltrado linfo-mono-histiocitário e posterior fibrose (Jorg ^{37,38}) (Suarez ⁶⁷).

A cardiomiopatia chagásica crônica se caracteriza por hipertrofia miocárdica, dilatação ventricular e adelgaçamento da ponta do ventrículo esquerdo, com focos de miocitólise, degeneração de fibras e processo

inflamatório, preferencialmente por macrófagos e linfócitos, com fibrose intersticial e pseudocistos (Morris et al. ⁵⁴). Rossi et al.^(62,63,64) analisando modelos experimentais, observaram a presença de trombos plaquetários ocluindo pequenos vasos epicárdicos e intramusculares. Associaram estes achados à injúria miocárdica, que poderia justificar, em parte, as alterações observadas neste órgão, ressaltando assim a importância da microcirculação no desenvolvimento da miocardiopatia chagásica.

Não há referências, em suas publicações, da importância da presença do parasita na perpetuação destas alterações, mas somente como agente desencadeador do processo inflamatório, ativando macrófagos e estes induzindo ao aumento da agregação plaquetária.

Para Takehara et al. ⁽⁶⁸⁾ haveria uma interação entre o parasita e a IgG anti-*T. cruzi*, com formação de microagregados, ativação de C3 e aderência das plaquetas a estes compostos, sendo estes retirados da circulação pelos mononucleares.

Em estudos “in vitro” Tanowitz et al. ⁽⁶⁹⁾ demonstraram aumento na aderência das plaquetas às células endoteliais infectadas por *T. cruzi*, sugerindo que este aumento estivesse relacionado à lesão do endotélio e não à ação direta do parasita sobre as plaquetas. Estas interagem com as células endoteliais, aumentando a produção de Tromboxane A₂, que por sua vez aumentava a aderência. Observaram também, que a presença de neuraminidase, enzima produzida pelas formas tripomastigotas do parasita, poderia remover o ácido siálico da superfície das células endoteliais, diminuindo sua resistência à fixação da trombina e destruir receptores de prostaciclina existentes nas plaquetas, tornando-as hiperativas. Estes achados poderiam explicar as alterações observadas na microcirculação na doença de Chagas.

Duncanson et al. ⁽¹⁷⁾ investigaram a ação do salicilato no tratamento da miocardite chagásica aguda experimental. Analisaram quatro grupos de camundongos, o primeiro infectado com *T. cruzi* e recebendo salicilato, o segundo, apenas infectado, o terceiro, sem infecção porém recebendo salicilato e o quarto, como controle; concluíram então, que os animais infectados e que receberam salicilatos apresentavam diminuição da parasitemia e da formação de pseudocistos, bem como diminuição da inflamação e da necrose, mas, sem interferência na mortalidade.

Os salicilatos, especificamente o ácido acetil salicílico, têm ação antiagregante plaquetária já exaustivamente demonstrada, sendo medicação presente no tratamento da coronariopatia aterosclerótica (Hennekens et al. ³³).

Todos estes estudos que analisam o comportamento das plaquetas nas fases aguda e crônica da doença de Chagas, não mencionam o uso de drogas tripanossomicidas.

Fragata et al. ⁽²²⁾ em estudo piloto, analisando a agregação plaquetária de 25 pacientes chagásicos crônicos, masculinos, jovens, sem lesões importantes de órgãos alvo, encontraram 96% de hiperagregantes, sendo 32% hiperagregantes intensos. Em 12 destes pacientes foi instituído tratamento específico, com Benzonidazol 5mg/Kg/dia por 60 dias, observando-se uma redução do índice de agregação plaquetária de $226,00 \pm 23,73$ para $153,17 \pm 55,13$ ($p=0,000$), sugerindo a importância do parasita no aumento da atividade agregante das plaquetas, na fase crônica da doença de Chagas (Fragata et al. ²⁸).

Com base nestes resultados, desenvolvemos este estudo, com 75 pacientes na fase crônica da doença de Chagas, jovens, de ambos os sexos, com o objetivo inicial de verificar a presença de hiperagregação plaquetária e posteriormente, seu comportamento após o uso de Benzonidazol. Esta droga,

segundo Boainain ⁽⁸⁾, diminui a parasitemia, ou mesmo a elimina em um número considerável de pacientes.

No grupo estudado, os valores médios de glicemia ($84 \pm 9,21$ mg%), colesterolemia ($173 \pm 36,53$ mg%) e trigliceridemia ($88 \pm 44,95$ mg%) não expressavam fatores de risco aterosclerótico que pudessem justificar aumento na agregação plaquetária.

Em nosso estudo, havia 20% de pacientes fumantes, com média de $12 \pm 6,54$ cigarros por dia, o que poderia interferir na agregação das plaquetas. Todavia, isso não foi comprovado pelo estudo estatístico, não havendo, em nosso material, relação entre o tabagismo e a hiperagregação plaquetária

Analizamos pacientes com o mínimo comprometimento sistêmico, sendo que 60% deles se apresentava em forma não cardíaca assintomática (não utilizamos a denominação “forma indeterminada”, por não dispormos de estudo contrastado de tubo digestivo proximal e distal) e aqueles com lesões de órgãos alvo estavam em grau funcional “I” (NYHA).

Em todos foi determinado o índice de agregação plaquetária, sem o conhecimento pelos membros do Laboratório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia do Estado de São Paulo, se estavam ou não em uso de droga antiagregante ou parasiticida.

Os resultados mostraram índice de agregação plaquetária de 82 a 356, com média de $221 \pm 65,65$. Em 88% dos casos (66 pacientes) havia hiperagregação plaquetária, sendo que em 30% deles, este índice era maior que 240, evidenciando hiperagregação intensa. Não nos foi possível valorizar a diferença evolutiva destes pacientes, face ao tempo de estudo.

Para observar o comportamento das plaquetas sob a ação do ácido acetil salicílico, em 28 pacientes hiperagregantes (a previsão inicial era de 33

pacientes, 50% dos casos), com índice de agregação plaquetária de $236,85 \pm 61,46$, esta droga foi usada, na dose de 100 mg/dia, durante um período não inferior a 30 dias; novamente foi determinado o índice de agregação plaquetária (durante o uso dessa droga), passando a valores de $139,57 \pm 38,72$, comprovando a ação do ácido acetil salicílico sobre a agregação das plaquetas ($p = 0,000$).

Deste grupo de 28 pacientes, em 5 casos (15,15% dos 20% previstos) obteve-se o índice de agregação plaquetária após a suspensão do AAS, com retorno aos valores prévios, evidenciando que esta droga era efetiva somente durante sua utilização, dados estes concordantes com a literatura (Hennekens³³).

Buscando analisar a relação da hiperagregação plaquetária com a presença do *Trypanosoma cruzi*, em 32 pacientes hiperagregantes (o previsto era de 33 pacientes, 50% dos casos), com índice de agregação plaquetária de $211,84 \pm 53,41$, repetiu-se esse exame, não durante o uso de Benzonidazol (5 mg/Kg/dia por 60 dias), mas após período médio de $6,78 \pm 4,20$ meses do término do esquema terapêutico parasiticida. Esta nova determinação mostrou valores de $163,87 \pm 61,81$ ($p = 0,004$).

Não se pode justificar a diminuição da agregação das plaquetas por possível ação antiagregante do Benzonidazol, haja vista, que a obtenção do índice de agregação plaquetária deu-se com intervalo de tempo que permitia garantir a total eliminação desta droga do organismo.

Para excluir outros fatores que pudessem ter interferido na diferença entre o comportamento das plaquetas pré e pós Benzonidazol, analisamos entre os 32 pacientes deste grupo, aqueles em que a função agregante se

normalizou e os que permaneceram ainda com valores acima do normal, porém inferiores aos iniciais.

As variantes observadas foram: idade, sexo, raça, forma clínica, grau funcional, padrão eletrocardiográfico e tabagismo, sendo que nenhuma delas mostrou diferença estatisticamente significativa que pudesse explicar a redução do índice de agregação plaquetária.

Estes resultados, concordantes com o estudo “piloto” que realizamos anteriormente ^(22, 28), nos mostram a relevância do parasita na fase crônica da doença de Chagas, não somente como desencadeador das alterações endoteliais que justificariam o aumento da atividade agregante das plaquetas, mas também, com a sua presença, manteria esta hiperagregação.

Estes dados poderiam acrescentar argumentos para a indicação do tratamento parasiticida nesta fase.

Nos faltam elementos para justificar de maneira cabal, o mecanismo envolvido para o aumento da agregação das plaquetas na fase crônica da doença de Chagas.

A ação da neuraminidase, produzida pelas formas circulantes do *T. cruzi*, destruindo receptores de prostaciclina existentes nas plaquetas, tornando-as hiperreativas (Tanowitz et al. ⁶⁹), poderia explicar os resultados obtidos.

O tempo de observação de 4 anos, não nos permite concluir a respeito da evolução destes pacientes. Não podemos, igualmente, responder se haverá maior gravidade nos hiperagregantes intensos, quando comparados aos moderados ou aos normoagregantes,

A tendência à normalização da hiperagregação plaquetária, após uso do Benzonidazol, assegurará melhor evolução a esses pacientes?

Muito embora não fizesse parte dos objetivos do nosso estudo, achamos importante salientar a ação antiagregante do ácido acetil salicílico, já bem estudada, mas, não agindo na causa da hiperagregação destes pacientes

Há necessidade de maior tempo de observação para definirmos se a normalização desta função das plaquetas irá ou não alterar a história natural da doença e poderá ter repercussão em Saúde Pública.

O controle da transmissão natural e pela transfusão de sangue fez com que a incidência da doença de Chagas diminuísse significativamente, porém, os indivíduos já comprometidos terão que merecer a atenção das autoridades, com providências que lhes possam oferecer melhores condições de vida e de sobrevivência.

Uma endemia tão importante para a Saúde Pública, não pode prescindir dos cuidados dispensados a outros grandes problemas no Brasil.

A meta desta nossa pesquisa esteve voltada para a atenção individual e coletiva desta população carente, discriminada e infectada pelo *Trypanosoma cruzi*.

CONCLUSÕES

**“Se não houver frutos,
valeu a beleza das flores.
Se não houver flores,
valeu a sombra das folhas.
Se não houver folhas,
valeu a intenção da semente”.**
(Henfil)

VI – CONCLUSÕES

1. Pacientes jovens, portadores da doença de Chagas, fase crônica, sem lesões de órgãos alvo, ou com discreto comprometimento sistêmico, têm alta prevalência de hiperagregação plaquetária, que independe do sexo, raça e forma clínica.
2. O Benzonidazol, droga tripanossomicida, tende a manter normalizado o índice de agregação plaquetária, mesmo quando se analisa este índice, meses após a suspensão da droga.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade, A.L.S.S.; Zicker, F.; Oliveira, R.M., et al. Randomized trial of efficacy of benzonidazole in the treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. **Lancet**, 348: 1407–13, 1996.
2. Andrade, S.G.; Stocker-Guerret, S.; Pimentel, A.S. , et al. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi* under specific chemotherapy. **Mem.Inst.Oswaldo Cruz**, 7:187–200, 1991.
3. Andrade, Z.A. & Andrade, S. A patologia da doença de Chagas. **Bol.Fund. Gonçalo Muniz**, 6:1–52, 1955.
4. Bellotti, G.; Bacchi, E.A.; Moras, A.V. , et al. “In vivo” detection of *T. cruzi* in patients with chronic Chagas’ heart disease: preliminary results. **Mem.Inst.Oswaldo Cruz**, 88 (Supl):184, 1993.
5. Bellotti, G. & Pileggi, F. *Trypanosoma cruzi* e cardiopatia Chagásica crônica. **Arq.Bras.Cardiol**, 61(4):203–5, 1993.
6. Bittencourt, A.L. Congenital Chagas’ disease: a review. **Am. J. Dis. Child**, 130: 97-110, 1976.

7. Bittencourt, A.L.; Sadigursky, M.; Barbosa, H.S. Doença de Chagas congênita: estudo de 29 casos. **Rev.Inst.Med.Trop.São Paulo**, 17:146-59, 1975.
8. Boainain, E. Tratamento etiológico da Doença de Chagas: fase crônica Goiás, 1977 [Tese de Livre Docência - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás].
9. Brener, Z. Atividade terapêutica do 5-nitro-furaldeído semicarbazona (nitrofurazona) em esquemas de duração prolongada na infecção experimental do camundongo pelo *T. cruzi*. **Rev.Inst.Med.Trop. São Paulo**, 3:4-49, 1961.
10. Cançado, J.R.; Marra U.D.; Mourão O.G., et al. Bases para a avaliação do tratamento específico da doença de Chagas humana. **Rev.Soc.Bras. Med.Tropical**, 7(3):155-66, 1973.
11. Cançado, J.R. & Brenner Z. Terapêutica. In *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1979. p.362-424.
12. Chagas, C. Nova tripanosomíase humana. **Mem.Inst.Oswaldo Cruz**, 1 (2): ago., 1909.
13. Chumpitazi, B.F.; Simon J.; Peyron F., et al. Human platelet inhibition of *Toxoplasma gondii* growth. **Clin.Exp.Immunol.**, 111(2):325-33, 1998.

14. Dias, J.C.P. Epidemiology of Chagas' disease. In: Wendel, S.; Brener, Z.; Camargo, M.E., Rassi, A. eds. **Chagas' disease (American trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine.** São Paulo, ISBT, 1992. p.49–80.
15. Dias, J.C.P. História natural da doença de Chagas. **Arq. Bras. Cardiol.** , 65 (4):359–66, 1995.
16. Dias, J.C.P. & Coura J.R. Epidemiologia. In **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral.** Rio de Janeiro, Fiocruz, 1997. p.33–65.
17. Duncanson, F.P.; Tower Jr., L.H.; Thorp, K., et al. The effect of sodium salicylate on acute chagasic myocarditis in C3H Mice. **Am.J.Trop. Med.Hyg.**, 80:52–8, 1977.
18. Ferreira, H.O. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benzonidazol. **Rev.Soc.Bras.Med.Trop.**, 23(4):209–11, 1990.
19. Ferreira, M.S.; Nishioka, S.A.; Rocha, A., et al. Acute fatal *T. cruzi* meningoencephalitis in human immunodeficiency virus–positive hemophiliac patient. **Am.J.Trop.Med.Hyg.**, 45:723-7, 1991.

20. Foratini, O.P.; Juarez, E.; Rabello, E.X., et al. Infestação domiciliar por *Triatoma infestans* e alguns aspectos epidemiológicos da Tripanossomíase Americana em área do Estado de São Paulo, Brasil. **Rev.Saúde Pública**, 3:159-72, 1969.
21. Foratini, O.P. Biografia, origem e distribuição da domiciliação de triatomíneos no Brasil. **Rev.Saúde Pública**, 14:265-99, 1980.
22. Fragata Filho, A. A.; Manrique, R.; Dias da Silva, M.A., et al. Agregação plaquetária e doença de Chagas. **Arq.Bras.Cardiol.**, 63(suppl.1):135, 1994.
23. Fragata Filho, A. A.; Silva, M.A.D.; Boainain, E. Tratamento etiológico da Doença de Chagas nas fases aguda e crônica. **Rev.Soc.Cardiol., Estado de São Paulo**, 4(2):192-7, 1994.
24. Fragata Filho, A.A. Miocardiopatia chagásica. In: Dias da Silva, M.A. **Doenças do miocárdio**. São Paulo, Sarvier, 1995. p.162-70.
25. Fragata Filho, A.A.; Boainain, E.; Dias da Silva, M.A., et al. Validade do tratamento etiológico da fase crônica da doença de Chagas com Benzonidazol. **Arq.Bras.Cardiol.**, 65(Suppl.1):71, 1995.

26. Fragata Filho, A.A. Tratamento específico da doença de Chagas fase crônica manifesta. **Rev.Soc.Bras.Med.Trop.**, 29(Suppl.2):51–3, 1996.
27. Fragata Filho, A.A.; Braga, E.S.; Ramos, M.C. O uso de Benznidazol na fase crônica da doença de Chagas e sua ação sobre o número de leucócitos circulantes. **Rev.Soc.Bras.Med.Trop.**, 29(Suppl.2):81, 1996.
28. Fragata Filho, A.A.; Manrique, R.; Dias da Silva, M.A., et al. Agregação plaquetária na fase crônica da doença de Chagas e sua relação com o *Trypanosoma cruzi*. **Rev.Soc.Cardiol.Estado de São Paulo**, 3(Suppl B):33, 1996.
29. Fragata Filho, A.A. Miocardiopatia chagásica–ainda?: novos aspectos na prevenção. **Rev.Soc.Cardiol.Estado de São Paulo**, 6(5):580–4, 1996.
30. Fragata Filho, A.A. Tratamento etiológico da doença de Chagas. In: Sousa, A.G.M.R.; Mansur, A.J. eds. **Socesp Cardiologia**. São Paulo, Atheneu, 1996. p.598–603.
31. Gallo, P.; Fabião Neto, O.M.; Suarez, J.M.M. , et al. Acute central nervous system infection by *T. cruzi* and AIDS. **Arq.Neuro-Psiq.**, 50:375-7, 1992.

32. Glukstein, D.; Ciferri, F.; Ruskin, J. Chagas' disease: another cause of cerebral mass with acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Med.**, 92:429–32, 1992
33. Hennekens, C.H.; Dyken, M.L.; Fuster, V. Aspirin as therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. **Circulation**, 96:2751–3, 1997.
34. Higuchi, M.L. O parasita e a patogenia da fase crônica da doença de Chagas. **Arq. Bras. Cardiol.**, 64(3):251–4, 1995.
35. Higuchi, M.L.; Brito, T.; Resis, M.M., et al. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. **Cardiovasc. Pathol.**, 2:101–6, 1993.
36. Ianni, M.; Arteaga, E.; Mady, C., et al. Uso de Benzonidazol em chagásicos na forma indeterminada: resultados a longo prazo. **Arq. Bras. Cardiol.**, 61(Suppl.2):130, 1993.
37. Jorg, M.E. Tripanossomiasis cruzi: anarquia angiotopográfica por descapilarización mesenquimorreactiva, cofactor patogénico de 1ª miocardiopatía crónica. **Pren. Méd. Argent.**, 61:94–106, 1974.

- 38.Jorg, M.E. Destrucion de vasos capilares, miocitolisis e aneurisma apical en 1ª cardiopatia chagastica. **Pren. Méd.Argent.**, 67:490–4, 1980.
- 39.Kalil, R.; Bocchi, E.; Rosemberg, L., et al. Ressonância nuclear magnética para avaliação do processo inflamatório do miocárdio na doença de Chagas. **Rev.Soc.Cardiol.Estado de São Paulo**, 3(Suppl.B):54, 1993.
- 40.Laranja, F.S.; Dias, E.; Nobrega, G., et al. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. **Circulation**, 14:1035–60, 1956.
- 41.Liu, L.X.& Weller, P.F. Intravascular filarial inhibit platelet agregation. Role of parasite-derived prostanoids. **J. Clin. Invest.** 89(4):1113–20, 1992.
- 42.Macedo, V.; Silveira, C.A. Perspectivas da terapêutica específica da doença de Chagas: experiências na forma indeterminada. **Rev.Soc.Bras. Med.Trop.**, 20(Suppl.2):24–6, 1987.
- 43.Manrique, R. Antiagregantes Plaquetários, In: Simpósio Internacional sobre Aterosclerose Coronária, 4^o, São Paulo, 1980. **Anais.** São Paulo, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, 1980. p.168–73.
- 44.Manrique, R. Monitoring of platelet function in the cardiovascular surgery patient. In: Pifarré, R. **Anticoagulation, hemostasis and blood preservation in cardiovascular surgery.** Philadelphia, Hanley &

- Belfus, 1993. p.201–13.
45. Manrique, R. Primary Prevention of atherosclerosis at high altitude. In: Lenzi S., Descovich G.C. eds, **Atherosclerosis and cardiovascular diseases**. Bologna, Editrice Compositori, 1984. p.63–7.
46. Matowicka-Karna, J. & Panasiuk, A. Does anti-parasitic treatment normalize platelets morphology in patients infested with *Entamoeba histolytica*? **Rocz.Akad.Med.Bialymst.**, 41(2):258–67, 1996.
47. Matowicka-Karna, J.; Panasiuk, A.; Olesiewicz, B. Phagocytic activity of blood platelets in patients infected with *Giardia intestinalis*. **Przegl. Lek.**, 53(11):785–7, 1996.
48. Matowicka-Karna, J.; Panasiuk, A.; Prokopowicz, D., et al. The assessment of functional status of blood platelets in patients infected with *Giardia intestinalis* after anti-parasitic treatment. **Rocz.Akad.Med.Bialymst.**, 40 (2):250–9, 1995.
49. Milei, J. Patogenia. In Storino R. & Milei J. **Enfermidad de Chagas** Buenos Aires, Doyma Argentina, 1994. p.103–28.
50. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Fundação Nacional de Saúde. Informe técnico. **Rev.Pat.Trop.**, 25(2):323–34, 1996.

- 51.Miranda, L.; Miranda, L.; Campos, G., et al. História natural da forma crônica da Doença de Chagas X tratamento específico. **Rev Centro-Oeste Cardiol.**, 1:25-9, 1994.
- 52.Moncayo, A. Progress towards the elimination of transmission of Chagas disease in Latin America. **Wld.Hlth.Statist.Quart.**, 50:195–8, 1997.
- 53.Monteverde, D.A.; Taratuto, A.L.; Lucatelli, N. Meningoencefalite chagásica aguda em pacientes imunodeprimidos. **Rev.Neurol. Arg.**, 2:260-6, 1976.
- 54.Morris, S.A.; Tanowitz, H.B.; Wittner, M., et al. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. **Circulation**, 82: 1900-9, 1990.
- 55.Moya, P.R.& Moretti, E.R.A. Doença de Chagas congênita. In: Dias J.C.P.& Coura J.R. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. Rio de Janeiro, Fiocruz, 1997. p.383–410.
- 56.Pereira, G.G.M.& Távora, M.E.G. Epidemiologia. In: Malta, J. **Doença de Chagas**. São Paulo, Sarvier, 1996. p.13–25.
- 57.Pereira-Chioccola, V.L.; Levy, A.M.; Boainain, E. Xenodiagnóstico, hemocultura e teste de lise mediada pelo complemento, como critérios

de seleção de pacientes chagásicos crônicos para quimioterapia.

Rev.Inst.Med.Trop.São Paulo, 31(5):301–7, 1989.

58.Pereira-Chioccola, V.L.; Maifrino, L.B.M.; Schmidt, L., et al. Artificial, natural or hemoculture, which is the best parasitological method for follow up of Chagas' disease treatment? **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, (Rio de Janeiro). 90(Suppl.1):203, 1995.

59.Pineda, J. A. P. Estudo comparativo entre o xenodiagnóstico artificial e natural na fase crônica da doença de Chagas. **Rev.Soc.Bras.Med. Trop.**, 30 (4):349–50, 1997.

60.Rassi, A.; Luquetti, A.O. Therapy of Chagas' disease. In: Wendel, S.; Brener, Z.; Camargo, M.E.; Rassi, A. eds. **Chagas'Disease (American trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine**. São Paulo, ISBT, 1992. p.237–47.

61.Rosemberg, S.; Chaves, C.J.; Higuchi, M.L. Fatal Meningoencephalitis caused by reactivation of *T. cruzi* infection in a patient with AIDS. **Neurology**, 42: 640-2, 1992.

62.Rossi, M. A.; Gonçalves, S.; Santos, R.R. dos. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in Balb/c mice: the potencial role of intravascular platelet aggregation in its genesis. **Am.J.Pathol.**, 114 (2):209–16, 1984.

63. Rossi, M.A. & Mengel, J.O. Patogênese da miocardite chagásica crônica: o papel de fatores auto imunes e microvasculares. **Rev.Inst.Med.Trop. São Paulo**, 34(6):593–9, 1992.
64. Rossi, M.A. & Ramos, S.G. Alterações microvasculares coronarianas na doença de Chagas. **Arq.Bras.Cardiol.**, 66 (3):169–72, 1996.
65. Sousa, J.R. & Palma-Carlos, A.G. Platelets and hypersensitivity. **J. Investig. Clin. Immunol.**, 5(1):12–7, 1995.
66. Stolf, N.A.G.; Higuchi, M.L.; Bocchi, E., et al. Heart transplantation in patients with Chagas' disease cardiomyopathy. **J. Heart Transplant.**, 6 (5):307–12, 1987.
67. Suarez, J.A. Coronariografia post-mortem em miocardiopatia chagásica. **Gaceta Médica de Caracas**, 75:56–93, 1967.
68. Takehara, H.A. & Mota, I. The possible mechanism of action of IgG antibodies and platelets protecting against *Trypanosoma cruzi* infection. **Braz.J.Med.Biol.Res.**, 24(8):759–65, 1991.
69. Tanowitz, H.B.; Burns, E.R.; Sinha, A.K., et al. Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas' disease: a potential pathogenic mechanism for cardiomyopathy. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, 43(3):274–81, 1990.
70. Teixeira, A.R.L.; Cordoba, J.C.; Souto Maior, I., et al. Chagas' disease:

- Lymfoma growth in rabbits treated with benznidazole. **Am.J.Trop. Med.Hyg.**, 43: 146–58, 1990.
- 71.Torres, C.B.M. Aterosclerose das finas ramificações arteriais do miocárdio (coronarite chagásica) e miocitólise focal do miocárdio, na cardiopatia chagásica crônica. **O Hospital**, 54:597–610, 1958.
- 72.Umekita, L.F.; Piazza, R.M.; Mota, I. Role of platelets and complement in the clearance of epimastigot forms of *Trypanosoma cruzi*. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, 27(10):2391–9, 1994.
- 73.Vasconcelos, D. Forma digestiva. In: Malta, J. **Doença de Chagas**. São Paulo, Sarvier, 1996. p.48–58.
- 74.Vianna,G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da “Moléstia de Carlos Chagas”. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 3:276–93, 1911.
- 75.Viotti, R.; Vigliano, C.; Armenti, H., et al. Treatment of chronic Chagas’ disease with benznidazole: clinical and serological evolution of patients with long-term follow-up. **Am.Heart J.**, 127 (1): 151 – 62, 1994.
- 76.Wanderley, D.M.V. Epidemiologia da doença de Chagas. **Rev.Soc. Cardiol.Estado de São Paulo**, 4 (2): 77–84, 1994.

77. Wendel, S. & Dias, J.C.P. Transfusion transmitted Chagas disease. In: Wendel, S.; Brener, Z.; Camargo, M.E.; Rassi, A., eds. **Chagas' disease (American trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine.** São Paulo, ISBT, 1992. p.103–34.
78. Wendel, S. Doença de Chagas transfusional. In: Dias, J.C.P.; Coura J.R. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral.** Rio de Janeiro, Fiocruz, 1997. p.411–27.
79. Zucker, M.B. Platelet function. In: Williams, J.W. , et al. **Hematology.** 3^a ed. New York, Mc Graw–Hill, 1983. p.1176–84.

ANEXO I

DADOS RELATIVOS AOS PACIENTES

ESTUDADOS

LEGENDA:

Sexo: mas = masculino

fem = feminino

id/a: idade em anos

cor: b = branca

p = negra

proc: procedência

Al = Alagoas

BA = Bahia

Bol = Bolívia

GO = Goiás

MG = Minas Gerais

PB = Paraíba

PE = Pernambuco

PI = Piauí

PR = Paraná

RN = Rio Grande do Norte

RS = Rio Grande do Sul

SP = São Paulo

S/cont/a : tempo, em anos. sem contágio com triatomíneos

Tab.: tabagismo

Patol.assoc.: doenças associadas à doença de Chagas

f.cl.: forma clínica da doença de Chagas

nc = não cardíaca

c = cardíaca

peso/altura : peso em quilogramas e altura em centímetros

pressão art. : pressão arterial em mmHg

clas.: classificação funcional de acordo com a NEW YORK HEART
ASSOCIATION

O = classificação zero (sem cardiopatia)

| = classificação I (cardiopatia assintomática)

ECG/FC: eletrocardiograma e frequência cardíaca em batimentos por minuto

nl = normal

BRD = bloqueio completo de ramo direito do feixe de His

BFASE = bloqueio do fascículo ântero-superior do ramo esquerdo do
Feixe de His

alt.STT = alterações da repolarização ventricular

V1, V2, V3 = derivações do plano horizontal

BAV 1 = bloqueio átrio-ventricular do primeiro grau

SVE = sobrecarga ventricular esquerda

SSVE = sugestiva sobrecarga ventricular esquerda

Zona inat.ant. = zona eletricamente inativa em parede anterior

Rx Tórax : radiografia de tórax em posição pósterio-anterior

nl = normal

global + = aumento discreto de todas as câmaras

agreg.pré : agregação plaquetária antes do uso de droga

os pacientes de número 26, 27, 30, 32, 34, 36, 38 e 55 fizeram mais de uma medida da agregação plaquetária antes do uso de droga, sendo colocados os valores e a média

col.pré: dosagem de colesterolemia antes do uso de drogas, em mg%

trig.pré : dosagem de trigliceridemia antes do uso de drogas, em mg%

glicemia : dosagem de glicemia antes do uso de drogas, em mg%

tto/Bz/data: uso de Benzonidazol, 5 mg/Kg/dia por 60 dias, mês e ano

ttoAAS/data : uso de Ácido Acetil Salicílico 100mg/dia, mês e ano

ign = dado não obtido

	Registro	iniciais	sexo	id/a	cor	proc.	s/cont/a	tab/cig/d	patol.assoc.	f. cl.	peso/altura	pressão art	clas.	ECG
1	346413	rp	mas	45	b	BOL	25a	não	ndn	nc	87/170	120/80	o	nl, fc= 58
2	382538	hsm	fem	35	b	RS	30a	não	ndn	nc	62/160	110/70	o	nl, fc= 60
3	396555	cbs	mas	51	b	BA	36a	20cig/dia	ndn	nc	79/165	140/80	o	nl, fc= 90
4	397649	jgc	mas	41	b	BA	22a	não	ndn	nc	78/180	120/80	o	nl; fc=50
5	402143	prm	mas	50	b	PB	ign	não	ndn	nc	68/177	130/80	o	nl, fc= 60
6	402378	ast	mas	43	b	PR	38a	não	ndn	c	67/166	120/80	l	BFASE, fc= 80
7	402848	sms	mas	40	b	PR	33a	não	ndn	c	82/178	120/80	l	BRD+BFASE,fc=60
8	404558	jcs	mas	48	p	BA	28a	8cig/dia	ndn	nc	76/178	120/80	o	nl;fc=75
9	405313	ogp	mas	38	p	MG	23a	não	ndn	nc	60/160	120/80	o	nl, fc= 90
10	407476	jmo	mas	47	b	PR	29a	não	ndn	nc	75/170	130/70	o	nl;fc=60
11	407879	mbs	mas	45	b	AL	35a	10cig/dia	ndn	nc	64/170	130/80	o	nl, fc= 60
12	410103	atb	mas	42	b	BA	28a	não	ndn	c	100/189	140/80	l	BFASE, fc=60
13	411572	adf	fem	30	b	BA	18a	não	ndn	nc	45/160	110/80	o	nl, fc=75
14	411903	jmg	mas	36	p	MG	25a	não	ndn	nc	67/165	110/70	o	nl;fc=60
15	411963	fgo	mas	39	b	BA	31a	não	ndn	c	59/155	140/80	l	BFASE, fc= 75
16	413207	bpo	mas	43	b	MG	36a	não	ndn	nc	70/165	140/80	o	nl, fc=60
17	413572	lal	mas	41	b	SP	22a	não	ndn	c	53/160	130/80	l	BRD+BFASE,fc=75
18	416609	acs	mas	45	p	BA	34a	não	ndn	nc	63/160	110/70	o	nl fc= 70
19	418959	mesc	fem	33	b	MG	21a	não	ndn	c	50/150	110/70	l	BRD/altSTTV2V3 fc=60
20	419994	aa	mas	28	b	BA	13a	não	ndn	c	63/160	130/60	l	BRD, fc= 75
21	420149	mves	fem	23	b	MG	19a	nao	ndn	c	53/160	110/70	l	BAV 1;fc=72
22	425936	acs	fem	37	b	MG	21a	não	ndn	nc	73/165	130/80	o	nl, fc=70
23	431084	sms	fem	35	b	MG	16a	08cig/dia	ndn	nc	62/155	120/80	o	nl; fc=75
24	431100	mrts	fem	36	p	BA	18a	não	ndn	nc	64/165	130/80	o	nl,fc=58
25	432320	mbr	fem	25	b	MG	17a	não	ndn	nc	55/150	130/80	o	nl/fc= 80
26	432597	jbs	mas	47	p	BA	37a	não	ndn	c	61/165	130/80	l	BAV 1; fc= 60
27	433905	vas	mas	43	b	PR	39a	não	ndn	nc	98/170	130/80	o	nl, fc=50
28	434457	rno	mas	38	b	BA	21a	não	ndn	nc	70/175	140/80	o	nl, fc=75
29	434616	res	fem	37	p	MG	21a	não	ndn	c	60/155	140/80	l	alt. STT, fc=75
30	437383	jbn	mas	35	b	MG	26a	não	ndn	c	60/165	130/80	l	BAV 1, alt. STT,fc=60
31	437878	ego	fem	38	b	BA	33a	não	ndn	c	62/155	120/80	l	BRD, fc=60
32	437958	mgs	mas	33	p	SP	ign	20cig/dia	ndn	nc	76/169	120/80	o	nl, fc= 75
33	438376	sfs	mas	40	p	PE	24a	07cig/dia	ndn	c	75/178	140/80	l	SVE, alt. STT, fc=75
34	438448	lebp	fem	46	b	SP	30a	02cig/dia	ndn	nc	64/160	110/80	o	nl, fc= 68
35	438508	gasb	fem	36	b	MG	35a	não	ndn	nc	50/160	110/80	o	nl;fc=76
36	438516	jss	mas	43	b	SP	35a	06cig/dia	megacolo/op	dc	71/175	140/80	l	BRD+BFASE+altSTTfc=75
37	439004	mtp	fem	37	b	PR	27a	20cig/dia	ndn	nc	60/164	100/70	o	nl, fc= 65
38	439005	ato	mas	32	b	PR	22a	não	ndn	nc	67/173	110/70	o	nl, fc= 60

	Registro	iniciais	sexo	id/a	cor	proc.	s/cont/a	tab/cig/d	patol. assoc.	f. cl.	peso/altura	pressão art.	clas.	ECG
39	4396,61	fbn	mas	33	b	PE	27a	não	ndn	c	73/170	130/80	I	alt. STT, lat/lat. alta; fc=80
40	440003	cts	fem	40	b	SP	07a	não	ndn	nc	70/165	140/80	o	nl, fc= 75
41	440266	mj	fem	41	p	MG	29a	não	ndn	nc	65/150	140/80	o	nl, fc= 72
42	441225	sna	fem	22	b	MG	11a	não	ndn	nc	56/160	110/70	o	nl, fc= 90
43	441332	mls	fem	42	p	BA	24a	04cig/dia	ndn	nc	51/160	130/80	o	nl, fc= 70
44	441852	cs	fem	39	b	BA	26a	não	ndn	c	72/155	120/80	I	alt. STT, fc= 75
45	442774	trbc	fem	36	b	MG	19a	não	ndn	nc	71/160	130/80	o	nl;fc=60
46	442820	sol	mas	44	b	SP	28a	20cig/dia	ndn	nc	64/170	110/70	o	nl, fc=60
47	442834	dpv	mas	38	b	MG	22a	não	ndn	c	69/182	100/60	I	BRD+BFASE, fc= 55
48	443752	crs	fem	39	b	PR	14a	20cig/dia	ndn	nc	57/155	120/80	o	nl, fc=75
49	444735	amra	fem	28	b	MG	05a	não	ndn	c	47/150	130/80	I	SSVE;fc=76
50	444832	easp	fem	46	b	SP	22a	não	ndn	nc	65/152	140/80	o	nl; fc=52
51	444915	asa	fem	44	b	PR	28a	não	ndn	nc	59/150	120/80	o	nl, fc= 80
52	445008	ims	fem	49	b	MG	35a	10cig/dia	ndn	c	58/180	120/70	I	BRD+BFASE, fc=60
53	445207	lbs	fem	31	p	MG	23a	não	ndn	c	65/150	120/80	I	BFASE; fc= 70
54	445788	fas	mas	45	b	BA	40a	não	ndn	c	51/165	120/80	I	BRD, fc= 50
55	445830	mar	fem	45	p	BA	35a	não	ndn	c	63/155	140/80	I	alt. STT DCRD, fc=75
56	445841	lbs	fem	43	b	GO	36a	não	ndn	nc	58/160	120/80	o	nl, fc=80
57	446077	jd	mas	39	b	RN	20a	não	ndn	nc	83/170	120/80	o	nl, fc= 100
58	446423	ifpo	fem	44	b	MG	28a	não	ndn	nc	47/150	130/75	o	nl, fc= 73
59	446775	grv	mas	33	b	PE	11a	não	ndn	nc	72/165	120/80	o	nl;fc=76
60	447184	maso	fem	27	b	MG	5a	não	ndn	c	48/150	110/70	I	BRD+BFASE;fc=76
61	447298	rrs	fem	40	b	MG	21a	não	ndn	c	55/165	130/80	I	BRD; fc=75
62	447690	fps	fem	45	b	BA	37a	10cig/dia	ndn	nc	65/160	110/70	o	nl; fc=72
63	447719	ems	mas	23	b	BA	15a	não	ndn	nc	60/169	110/70	o	nl; fc=70
64	447811	mgvs	fem	46	b	PR	21a	não	ndn	nc	52/167	120/80	o	nl,fc=68
65	447980	dfs	mas	40	p	BA	22a	não	ndn	nc	71/170	140/80	o	nl, fc= 64
66	449023	lgs	mas	36	b	BA	15a	não	ndn	c	70/165	130/80	I	EV, fc=55
67	449235	ep	fem	41	b	PR	23a	não	ndn	nc	56/150	120/80	o	nl; fc=88
68	450066	bgs	mas	37	b	PE	23a	não	ndn	c	60/168	130/80	I	BRD; fc=80
69	450218	mtl	fem	41	b	MG	29a	15cig/dia	ndn	c	62/160	130/70	I	BAV 1, amp"R"v1v2,fc=75
70	452114	abp	fem	46	b	BA	16a	não	ndn	nc	64/160	130/80	o	nl; fc=90
71	452854	mmg	fem	44	b	BA	29a	não	ndn	c	50/155	120/80	I	zona inat ant. EV fc=60
72	453238	mat	fem	48	b	PE	26a	não	ndn	nc	80/162	130/80	o	nl, fc= 84
73	454389	aeao	fem	24	b	MG	8a	não	ndn	nc	58/170	110/70	o	nl, fc=74
74	455341	fmm	fem	39	b	PI	24a	não	ndn	nc	51/155	110/70	o	nl, fc=65
75	457881	ecc	mas	46	b	PI	22a	não	ndn	c	87/178	120/80	I	BRD+BFASE; fc=72

	Rx Tórax	agreg.pré	col.pré	trig.pré	glicemia	tto/Bz/data	efeitos colater	ttoAAS/data	agreg.pósBz	agreg.pósAAS
1	nl	205	184	79	93	Ago/95	polineurite	ign	8m/182	ign
2	nl	161	185	123	81	Fev/96	alergia discret	ign	9m/311	2m/155
3	nl	188	166	160	83	Set/93	alergia discret	ign	7m/184	ign
4	nl	247	205	ign	84	Out/93	ndn	ign	18m/80	ign
5	nl	190	166	73	85	Mar/96	ndn	ign	6m/115	ign
6	nl	266	254	78	78	Fev/94	ndn	ign	10m/72	ign
7	nl	192	160	39	81	Mar/94	ndn	ign	8m/116	ign
8	nl	210	201	36	87	Mar/94	ndn	ign	15m/152	ign
9	nl	233	177	30	70	Jan/94	ndn	ign	8m/148	ign
10	nl	197	178	71	82	Jan/94	ndn	ign	8m/216	ign
11	nl	240	127	36	90	Set/93	ndn	ign	13m/131	ign
12	nl	240	189	126	62	Mar/94	ndn	ign	12m / 126	ign
13	nl	304	124	51	65	Dez/96	ndn	Set/96	ign	2m / 157
14	nl	217	121	49	78	Mar/94	ndn	ign	11m / 172	ign
15	nl	236	183	61	95	Abr/94	ndn	ign	2m / 282	ign
16	nl	229	207	65	75	fev/96(6m?)	ndn	ign	1m/ 122	ign
17	nl	336	169	82	78	Jun/97	ndn	ign	ign	ign
18	nl	318	182	194	80	Fev/96	ndn	ign	5m / 203	ign
19	nl	312	205	30	94	Mar/97	ndn	Out/96	ign	2m / 108
20	nl	157	159	81	86	Jan/97	ndn	Nov/96	ign	1m / 163
21	nl	314	170	99	98	Jan/97	ndn	Set/96	ign	2m / 80
22	nl	164	156	76	87	Mar/97	alergia discret	Out/96	ign	1m/ 130
23	nl	82	160	137	86	Mar/96	ndn	ign	5m/121	ign
24	nl	229	179	116	74	Jul/96	ndn	ign	5m / 119	ign
25	nl	157	177	78	80	Dez/96	ndn	Set/96	ign	2m/ 120
26	nl	237/225/179=213	226	57	84	Nov/95	ndn	ign	5m / 84	ign
27	nl	329/353=341	191	175	94	Mar/97	ndn	Nov/96	ign	1m/157
28	nl	159	164	104	81	Mar/96	ndn	Nov/96	5m/ 225	ign
29	global+	225	166	84	87	Dez/96	ndn	Set/96	ign	1m / 205
30	nl	292/313/151= 252	212	85	96	Mar/96	alergia intensa	ign	ign	ign
31	nl	125	143	43	74	Mar/96	alergia discret	ign	ign	ign
32	nl	282/183/254=239	160	143	73	Mar/96	ndn	ign	ign	ign
33	nl	222	182	92	80	Fev/96	alergia discret	ign	6m / 72	ign
34	nl	320/298= 309	190	ign	74	Fev/96	ndn	ign	ign	ign
35	nl	224	143	70	108	Mar/96	ndn	ign	10m/128	ign
36	ign	178/244/215=212	232	123	105	Fev/96	alergia discret	ign	7m / 161	ign
37	nl	353	ign	ign	77	Fev/96	distônicos	ign	7m / 106	ign
38	nl	295/217/304= 272	188	56	76	Jan/96	distônicos	ign	ign	ign

	Rx Tórax	agreg.pré	col.pré	trig.pré	glicemia	tto/Bz/data	efeitos colater	ttoAAS/data	agreg.pósBz	agreg.pósAAS
39	nl	156	131	108	87	Mar/97	ndn	Nov/96	ign	1m/192
40	nl	231	147	116	88	Jan/97	ndn	Set/96	ign	2m / 75
41	nl	229	139	91	99	Mai/96	ndn	ign	1m/ 163	ign
42	nl	326	170	59	87	Jan/97	alergia intensa	Out/96	ign	1m / 100
43	nl	167	190	75	77	Jun/96	alergia discret	Nov/96	3m / 169	ign
44	nl	161	175	89	83	Out/96	alergia discret	ign	2m /232	ign
45	nl	244	203	55	77	Fev/97	ndn	Nov/96	1m/287	1m / 127
46	nl	132	223	249	90	agos/96/3m?	ndn	ign	2m/184	ign
47	nl	217	179	53	84	Fev/97	ndn	Out/96	ign	1m / 160
48	nl	285	180	68	83	Set/96	polineurite lev	Jun/96	7m/220	2m / 123
49	nl	248	150	86	92	Jan/97	ndn	Nov/96	ign	1m / 160
50	nl	221	194	149	96	Jun/97	ndn	ign	ign	ign
51	ign	156	209	46	83	Out/96	ndn	ign	1m / 212	ign
52	nl	126	211	65	86	Set/96	ndn	ign	ign	ign
53	nl	127	164	53	76	Jun/97	ndn	ign	ign	ign
54	nl	145	180	106	79	Jan/97	ndn	ign	ign	ign
55	nl	151/ 196= 173	252	80	106	Jan/97	distônicos	Set/96	ign	1m/196
56	nl	339	169	154	86	Dez/96	ndn	Ago/96	ign	2m / 101
57	nl	224	211	127	92	Nov/96	ndn	Jul/96	ign	3m / 126
58	nl	266	173	59	84	Fev/97	dispepsia	Set/96	ign	2m / 168
59	nl	115	202	51	77	Mar/97	ndn	ign	ign	ign
60	nl	164	120	36	74	Mar/97	ndn	Nov/96	ign	1m / 106
61	nl	299	155	77	89	Abr/97	mialgia	Out/96	ign	1m/ 127
62	nl	120	204	156	100	Jan/97	ndn	ign	ign	ign
63	nl	222	174	48	82	Jun/97	ndn	Out/96	ign	1m/ 125
64	nl	122	199	60	72	Mar/97	adenomegalia	ign	ign	ign
65	nl	235	166	45	89	Jan/97	ndn	Nov/96	ign	1m / 238
66	VE+	142	157	100	90	Nov/96	ndn	ign	6m/149	ign
67	nl	157	164	109	70	Jan/97	ndn	Out/96	ign	2m / 95
68	nl	204	106	61	90	Fev/97	alergia intensa	Nov/96	ign	1m / 114
69	global+	234	157	35	76	Fev/97	ndn	Nov/96	ign	1m / 137
70	nl	240	32	ign	96	Jan/97	ndn	ign	ign	ign
71	nl	273	164	80	76	Fev/97	ndn	Out/96	ign	1m/ 163
72	nl	139	132	79	82	Jan/97	ndn	ign	ign	ign
73	nl	312	164	91	70	Abr/97	ndn	ign	ign	ign
74	nl	356	220	155	80	Fev/97	ndn	ign	ign	ign
75	nl	288	57	214	85	Jul/97	ndn	Mar/97	ign	ign

ANEXO II

MODELO DE DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO PARA LIVRE PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO CLÍNICO

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO PARA LIVRE PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO CLÍNICO

O objetivo do presente estudo é avaliar a eficácia clínica e laboratorial da medicação **BENZONIDAZOL**, no índice de agregação plaquetária de pacientes portadores da fase crônica da doença de Chagas.

Enquanto você permanecer neste estudo, será acompanhado por seu médico, em consultas regulares, analisando sua resposta ao tratamento, através de exames laboratoriais, com coleta de sangue em jejum, antes durante e após o término da medicação.

Também será utilizado por um período, o Ácido Acetil Salicílico, um medicamento com ação na agregação plaquetária. O Benzonidazol é medicação tripanossomicida.

Nenhum destes medicamentos poderá ser utilizado durante a gravidez.

O Ácido Acetil Salicílico pode causar efeitos colaterais, principalmente para o aparelho digestivo, podendo causar “queimação no estômago” e mais raramente úlcera gástrica com hemorragias digestivas.

O Benzonidazol pode causar erupções na pele, dores musculares nos membros inferiores e mais raramente alterações nos glóbulos brancos e na medula óssea.

Se durante o seu tratamento ocorrer algum destas reações, você receberá o tratamento adequado.

Sua participação no estudo será voluntária, podendo ser interrompida a qualquer momento, sob sua vontade, sem que isto lhe acarrete qualquer represália ou prejuízo no restante do tratamento.

Qualquer tratamento concomitante deverá ser comunicado previamente ao seu médico, não sendo este responsável por efeitos de associação de medicamentos que por ventura ocorrerem.

Seus dados médicos permanecerão sob sigilo e apenas poderão ter acesso a eles, você, autoridades sanitárias ou legais.

**DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO PARA LIVRE PARTICIPAÇÃO
EM ESTUDO CLÍNICO**

Fui informado pelo médico abaixo-assinado do tipo e curso do estudo com **ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO** e **BENZONIDAZOL**, bem como dos efeitos, das possíveis vantagens e das possíveis reações colaterais que se pode esperar. Tive suficiente oportunidade de fazer perguntas e não tenho mais nenhuma a fazer no momento.

Minha participação no estudo é voluntária. Posso interrompê-la a qualquer momento, sem sofrer nenhuma desvantagem. Não sou obrigado a dar motivos para minha decisão. Enquanto estiver participando, vou seguir as instruções dos médicos não devendo engravidar e caso isto aconteça, deverei comunicar meu médico imediatamente.

Fui informado que prejudico minha proteção legal, caso faça uso de qualquer outro medicamento, sem discutí-lo com o médico responsável pelo estudo e também, caso não informe imediatamente, qualquer alteração na minha saúde que venha ocorrer.

Estou de acordo que meus dados médicos sejam revisados por autoridades sanitárias ou legais. Estes dados deverão ser mantidos em sigilo.

Sob as condições mencionadas acima, concordo em participar deste estudo.

São Paulo, de de 19.....

PACIENTE:

Nome:.....

RG:.....

CPF:.....

PESQUISADOR:

.....
RG:

.....
CPF:

FLUXOGRAMA DA PESQUISA (Anexo II)

