

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Ariela Mota Ferreira

Doença de Chagas: Predição de morte, determinação social da autopercepção em saúde e do prognóstico dos portadores, conhecimento médico e reações adversas ao tratamento.

Montes Claros
2021

F383d Ferreira, Ariela Mota.
Doença de Chagas [manuscrito] : predição de morte, determinação social da
autopercepção em saúde e do prognóstico dos portadores, conhecimento médico e
reações adversas ao tratamento / Ariela Mota Ferreira. – Montes Claros, 2021.
172 f. : il.

Inclui Bibliografia.

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde /PPGCS, 2021.

Orientadora: Profa. Dra. Desirée Sant’Ana Haikal.

Coorientadora. Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes.

1. Doença de Chagas. 2. Aprendizado de máquina. 2. Autopercepção. 3.
Prognóstico. 4. Atenção Primária à Saúde. 5. Revisão sistemática. I. Haikal, Desirée
Sant’Ana. II. Nunes, Maria do Carmo Pereira. III. Universidade Estadual de Montes
Claros. IV. Título. V. Título: Predição de morte, determinação social da
autopercepção em saúde e do prognóstico dos portadores, conhecimento médico e
reações adversas ao tratamento.

Ariela Mota Ferreira

Doença de Chagas: Predição de morte, determinação social da autopercepção em saúde e do prognóstico dos portadores, conhecimento médico e reações adversas ao tratamento.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde Coletiva

Orientadora: Profa. Dra. Desirée Sant'Ana Haikal

Coorientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes

Montes Claros
2021

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS-UNIMONTES

Reitor: Magnífico Prof. Dr. Antônio Avilmar Souza

Vice-reitor: Excelentíssima Senhora Prof^ª. Dra Ilva Ruas de Abreu

Pró-reitor de Pesquisa: Prof^ª. Dr^ª. Clarice Diniz Alvarenga Corsato

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Prof. Dr. Virgílio Mesquita Gomes

Coordenadoria de Iniciação Científica: Prof^ª Dr^ª Sônia Ribeiro Arruda

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Prof^ª Dr^ª Sara Gonçalves Antunes de Souza

Pró-reitor de Pós-graduação: Prof. Dr. André Luiz Sena Guimarães

Coordenadoria de Pós-graduação Lato-sensu: Prof. Dr. Luiz Ricardo Fernandes da Costa

Coordenadoria de Pós-graduação Stricto-sensu: Prof. Dr. Marcelo Perim Baldo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenador: Prof. Dr. Alfredo Maurício Batista de Paula

Coordenador Adjunto: Prof. Dr. Renato Sobral Monteiro Júnior

*Dedico este trabalho ao meu marido,
meu maior apoiador nessa trajetória.*

AGRADECIMENTOS

Meu principal agradecimento é sempre ao meu Senhor, dono da minha vida e do meu caminhar, o único Deus, que me guia e cuida de mim com tanto zelo.

Agradeço à minha orientadora, Desirée Haikal, que me ensinou tanto, com carinho e amor. Ela, com certeza, é o maior exemplo de pessoa e profissional que conheço. Compartilhou comigo todo o seu conhecimento com paciência e maestria únicas e me inseriu no meio da pesquisa com toda a integridade possível a um ser humano. Além de tudo, é uma amiga maravilhosa!

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Unimontes, pela oportunidade e por me proporcionar tamanho aprendizado.

Aos pesquisadores Ester Sabino, Cláudia D’Lorenzo, Clareci Cardoso, Antônio Ribeiro e Léa Campos, por me permitirem conhecer e vivenciar o mundo da pesquisa científica e me inspirarem nesse caminho. Eles acreditaram em mim antes mesmo que eu o fizesse.

À toda equipe de campo do SaMi-Trop, que executou perfeitamente toda a coleta de dados, foram parceiros e exemplares em tudo! Tenho muito orgulho de cada um.

À minha mãe, por construir um caminho sólido onde eu pude caminhar.

Ao meu irmão e sua família, que me apoiam, e são um grande porto seguro em minha vida.

Ao meu esposo, pela compreensão dos dias difíceis e companheirismo nos dias felizes. Por me incentivar a continuar quando pensava em desistir, por ser meu apoio quando precisava me ausentar de outros papéis da minha vida, e por ser esse homem íntegro e parceiro em tudo! Sem ele, eu nunca teria chegado até aqui!

Ao meu amado e alegre filho, uma benção que Deus permitiu que eu cuidasse, por ser meu maior motivo em tentar um futuro melhor.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

“O homem não é nada além daquilo que a educação faz dele”.

Immanuel Kant

RESUMO

A Doença de Chagas (DC), causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), é considerada uma das treze principais doenças tropicais negligenciadas que ainda hoje aflige muitos países da América Latina, incluindo o Brasil. Esta tese, apresenta cinco diferentes estudos acerca da DC. 1) O primeiro estudo objetivou desenvolver modelos e avaliar diferentes técnicas de aprendizado de máquina (AM) para prever a morte em dois anos de pacientes com DC. Os dados foram provenientes de um estudo de coorte multicêntrico denominado SaMi-Trop (Centro de Pesquisa de Medicina Tropical São Paulo-Minas Gerais). Cerca de 2000 indivíduos portadores de DC provenientes de 21 municípios endêmicos do Norte de Minas e Vale do Jequitinhonha, têm sido acompanhados desde 2014 pelo SaMi-Trop. As variáveis preditoras foram provenientes da linha de base e o desfecho, que foi a morte, proveniente do primeiro seguimento. A predição do desfecho foi realizada com três configurações diferentes de AM: somente com variáveis de entrevista, somente com variáveis de exames complementares e, por fim, com variáveis de entrevista e variáveis de exames complementares. Todos os modelos foram avaliados em termos de Sensibilidade, Especificidade e G-Mean. Entre os 1959 indivíduos portadores de DC considerados, 134 (6,8%) faleceram em dois anos de seguimento. As diferentes técnicas de AM atingiram um acerto na predição de morte de 62% à 78%. 2) O segundo estudo objetivou investigar a influência de fatores contextuais e individuais na autopercepção em saúde de portadores da DC. Trata-se de um estudo transversal multinível. Os dados individuais foram provenientes do 1º seguimento do estudo de coorte SaMi-Trop. Dados contextuais relativos aos 21 municípios incluídos no SaMi-Trop, foram também coletados de bases de dados públicas do governo brasileiro. A variável dependente foi a *autopercepção em saúde* (positiva vs negativa). Regressão logística multinível hierarquizada foi conduzida. Observou-se 22% dos portadores de DC com autopercepção negativa. Houve menor chance de autopercepção negativa entre aqueles que residiam em municípios com população menor (OR=0,600), e maior chance entre os que residiam em municípios com menor número de médicos/habitantes (OR=1,512) e que residiam em municípios com maior taxa de analfabetismo (OR=1,558). Dentre as variáveis individuais, houve maior chance de autopercepção negativa entre aqueles com limitações funcional (OR=2,000), que apresentavam nível de NT-pró BNP alterado (OR=1,911), com hipertensão arterial (OR=1,500), com menor renda (OR=1,523), que residiam há mais de 100 km da Unidade Básica de Saúde- (UBS) (OR=2,529), que declararam acompanhamento irregular da Estratégia Saúde da Família (ESF) (OR=1,752), que não praticavam atividade física

(OR=1,853) e que fumavam (OR=2,261). 3) O terceiro estudo objetivou investigar a contribuição do contexto social na ocorrência de eventos cardiovasculares na DC, também utilizando modelagem multinível. Os dados individuais foram provenientes da coorte SaMi-Trop e os contextuais das plataformas de acesso público do governo. O desfecho foi a *ocorrência de eventos cardiovasculares* (morte, fibrilação atrial e/ou implantação de marcapasso) considerando dois anos de seguimento. Regressão logística multinível hierarquizada foi conduzida. Observou-se que 12,5% dos portadores de DC manifestaram novos eventos cardiovasculares no período de 2 anos de seguimento. Houve proteção para eventos cardiovasculares entre aqueles que residiam em municípios com maior população rural (OR=0,509); e maior chance entre os que residiam em municípios com menor número de médicos/habitantes (OR=1,698) e que residiam em municípios com menor cobertura de ESF (OR=1,468). Maior chance de eventos cardiovasculares também foi observada entre os mais velhos (OR=1,474), sem união estável (OR=1,420), que não fizeram uso prévio de Benzimidazol (BZN) (OR=1,599), com pior classe funcional (OR=2,007), que apresentaram duração do complexo QRS maior (OR=1,583) e apresentavam nível de NT-pró BNP alterado (OR=6,424). 4) O quarto estudo dessa tese objetivou conhecer a prática médica e o manejo de pacientes com DC no âmbito da Atenção primária em saúde (APS) de regiões endêmicas. Estudo transversal descritivo realizado com 104 médicos provenientes de 39 diferentes municípios das macrorregiões Norte e Vale do Jequitinhonha em Minas Gerais. Os médicos apresentaram idade média de 33(\pm 9,88) anos, 4(\pm 7,26) anos de atuação na APS, 49% relataram que a graduação não ofereceu formação suficiente em DC. Observou-se insegurança, desconhecimento e carência de capacitações sobre DC. 5) Este último estudo abordou efeitos adversos relacionados ao tratamento da DC com BZN. Foi conduzida revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados. Foram incluídos cinco estudos e houve registro de reações adversas ao BZN em todos. As reações adversas variam de acordo com a idade do paciente e esquema terapêutico adotado (dose e duração). A taxa de reação adversa chegou a 38% e o desfecho mais comum foi o rash cutâneo. Conclusão: Essa tese mostrou que é possível alcançar modelos com alta predição de morte em portadores de DC, através de técnicas de AM. Verificou também que as condições individuais não são protagonistas isoladas de condições relacionadas a saúde de portadores de DC, sendo que o contexto onde os indivíduos vivem também configura como determinante. Observou também que existe falha na formação médica quanto a DC e que a prescrição do BZN foi infrequente e permeada de insegurança. E por fim revelou que as reações adversas ao uso do

BZN variam de acordo com a idade do paciente e esquema terapêutico de dose e tempo adotado.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Aprendizado de Máquina. Autopercepção. Prognóstico. Atenção Primária à Saúde. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Chagas Disease (CD), caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), is considered one of the thirteen main neglected tropical diseases that still afflicts many Latin American countries, including Brazil. This thesis presents five different studies about CD. 1) The first study aimed to develop models and evaluate different machine learning (ML) techniques to predict death within two years of patients with CD. The data came from a multicenter cohort study called SaMi-Trop (Research Center for Tropical Medicine São Paulo-Minas Gerais). About 2000 individuals with CD from 21 endemic municipalities in the North of Minas and Vale do Jequitinhonha, have been monitored since 2014 by SaMi-Trop. The predictor variables came from the baseline and the outcome, which was death, came from the first follow-up. The outcome prediction was performed with three different ML configurations: only with interview variables, only with complementary exam variables and, finally, with interview variables and complementary exam variables. All models were evaluated in terms of Sensitivity, Specificity and G-Mean. Among the 1959 individuals with CD considered, 134 (6.8%) died within two years of follow-up. The different ML techniques achieved an accuracy in predicting death from 62% to 78%. 2) The second study aimed to investigate the influence of contextual and individual factors on self-perceived health in CD patients. This is a cross-sectional multilevel study. Individual data came from the 1st follow-up of the SaMi-Trop cohort study. Contextual data relating to the 21 municipalities included in the SaMi-Trop were also collected from public databases of the Brazilian government. The dependent variable was self-perceived health (positive vs negative). Hierarchical multilevel logistic regression was conducted. It was observed that 22% of patients with CD had negative self-perception. There was a lower chance of negative self-perception among those who lived in cities with a smaller population (OR=0.600), and a greater chance among those who lived in cities with fewer physicians/inhabitants (OR=1.512) and who lived in cities with a higher rate of illiteracy (OR=1.558). Among the individual variables, there was a greater chance of negative self-perception among those with functional limitations (OR=2,000), who had an altered NT-pro BNP level (OR=1.911), with arterial hypertension (OR=1,500), with lower income (OR=1.523), who lived more than 100 km from the Health Unit (OR=2.529), who reported irregular monitoring of the Family Health Strategy (FHS) (OR=1.752), who did not practice physical activity (OR=1.853) and who smoked (OR=2.261). 3) The third study aimed to investigate the contribution of the social context in the occurrence of cardiovascular events in CD, also using multilevel modeling. Individual

data came from the SaMi-Trop cohort and contextual data from government public access platforms. The outcome was the occurrence of cardiovascular events (death, atrial fibrillation and/or pacemaker implantation) considering two years of follow-up. Hierarchical multilevel logistic regression was conducted. It was observed that 12.5% of patients with CD manifested new cardiovascular events within a 2-year follow-up period. There was protection for cardiovascular events among those who lived in municipalities with a larger rural population (OR=0.509); and greater chance among those residing in municipalities with fewer physicians/inhabitants (OR=1.698) and residing in municipalities with lower FHS coverage (OR=1.468). A greater chance of cardiovascular events was also observed among the elderly (OR=1.474), without stable union (OR=1.420), who had not previously used Benznidazole (BZN) (OR=1.599), with worse functional class (OR= 2,007), who had a longer QRS complex duration (OR=1.583) and had an altered NT-proBNP level (OR=6.424). 4) The fourth study of this thesis aimed to understand the medical practice and management of patients with CD in the scope of Primary Health Care (PHC) in endemic regions. Descriptive cross-sectional study conducted with 104 physicians from 39 different municipalities in the North and Vale do Jequitinhonha macro-regions in Minas Gerais. Physicians had a mean age of 33(\pm 9.88) years, 4(\pm 7.26) years of experience in the PHC, 49% reported that their graduation did not offer sufficient training in CD. Insecurity, lack of knowledge and lack of training on CD were observed. 5) This last study addressed adverse effects related to the treatment of CD with BZN. A systematic review of randomized controlled clinical trials was conducted. Five studies were included and there were reports of adverse reactions to BZN in all. Adverse reactions vary according to the patient's age and therapeutic regimen adopted (dose and duration). The adverse reaction rate reached 38% and the most common outcome was skin rash. Conclusion: This thesis showed that it is possible to achieve models with a high prediction of death in patients with CD, through LM techniques. It was also found that individual conditions are not isolated protagonists of conditions related to the health of patients with CD, and the context in which individuals live is also a determining factor. He also observed that there is a failure in medical training regarding CD and that the prescription of BZN was infrequent and permeated with insecurity. And finally, it revealed that adverse reactions to the use of BZN vary according to the patient's age and therapeutic dose regimen and adopted time.

Keywords: Chagas Disease. Machine Learning. Self Concept. Prognosis. Primary Health Care. Systematic Review.



CANDIDATA: ARIELA MOTA FERREIRA

TÍTULO DO TRABALHO: "Doença de Chagas: Predição de morte, determinação social da autopercepção em saúde e do prognóstico dos portadores, conhecimento médico e reações adversas ao tratamento"

BANCA (TITULARES)

PROF^a. DR^a. Desirée Sant´Ana Haikal - ORIENTADOR
PROF^a. DR^a Maria do Carmo Pereira Nunes - COORIENTADOR

PROF^a. DR^a. Ester Cerdeira Sabino
PROF. DR Israel Molina
PROF. DR Henrique Silveira Costa
PROF. DR Alfredo Mauricio Batista de Paula
PROF. DR Renato Sobral Monteiro Júnior

ASSINATURAS

Desirée Sant´Ana Haikal

Maria

Dr Esterina Sabino

Israel Molina

Henrique Silveira Costa

Alfredo

Renato Sobral Monteiro

BANCA (SUPLENTES)

PROF.^a DR.^a Léa Campos de Oliveira Silva
PROF. DR Marcelo Perin Baldo
PROF.^a DR.^a Marise Fagundes Silveira

ASSINATURAS

APROVADO(A)

REPROVADO(A)

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|--|
| ACS | Agente Comunitário de Saúde |
| AIS | Ações Integradas de Saúde |
| AM | Aprendizado de máquina |
| APS | Atenção Primária em Saúde |
| BZN | Benzonidazol |
| CCC | Cardiomiopatia Chagásica Crônica |
| DC | Doença de Chagas |
| ECG | Eletrocardiograma |
| IgG | Imunoglobulina G |
| MG | Minas Gerais |
| NIH | National Institute of Health |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OPAS | Organização Pan-americana de Saúde |
| PCR | Reação em Cadeia da Polimerase |
| PRISMA | Preferred Reporting Items is Systematic Reviews and Metanalyses |
| PROVAB | Programa de Valorização do Profissional da Atenção Básica |
| RTMG | Rede de Telessaúde de Minas Gerais |
| SaMi-Trop | Centro de Pesquisa de Medicina Tropical São Paulo-Minas Gerais |
| SES | Secretarias de Estado da Saúde |
| SESP | Serviço Especial de Saúde Pública |
| SUDS | Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| <i>T. cruzi</i> | <i>Trypanosoma cruzi</i> |

APRESENTAÇÃO

A minha trajetória para chegar até aqui começou depois da graduação onde fui exercer a função de enfermeira assistencial e gerencial por 6 anos na Estratégia Saúde da Família em Montes Claros MG. A maior parte desse tempo estava locada no pólo rural onde convivi com uma sociedade simples, carente e rica em cultura e ensinamentos. Comecei a perceber o quanto a população rural é abandonada pelos serviços melhor ofertados na cidade, principalmente a saúde.

Ao deixar o cargo em 2013, fui trabalhar como supervisora de campo em um projeto de pesquisa originalmente da Universidade de São Paulo. Fiquei mais feliz quando soube que seria realizado com a população portadora de Doença de Chagas, sabidamente uma população predominantemente rural e ainda marcada pelo pior contexto social. Assim, comecei a conhecer o mundo da pesquisa e criar em mim outra paixão. Trabalhei ao lado de pessoas como a Prof^a Dr^a Ester Sabino, Prof^a Dr^a Cláudia D' Lorenzo, Prof^a Dr^a Clareci Cardoso, Prof^o Dr^o Antônio Luiz Ribeiro, Dr^a Léa Oliveira dentre outros profissionais incríveis, e eles acreditaram em mim antes mesmo que eu o fizesse e sou eternamente grata por isso. Me incentivaram à ingressar na carreira acadêmica, e foi quando, com o apoio do meu amado marido Alan Paulino, procurei o Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros.

Nesse momento conheci a pessoa que foi fundamental para minha trajetória, a Prof^a Dr^a Desirée Haikal. Que com sua maestria e paixão me guiou brilhantemente pelo caminho árduo do mestrado deixando marcas eternas de seu ensinamento, que levarei não só na minha carreira mas para a minha vida. O mestrado foi difícil, quase uma montanha russa emocional. Sempre falo que ele é muito mais uma preparação psicológica do que intelectual. Aprendi a me descobrir, aprendi que não sabia quase nada e precisei me desconstruir para reconstruir.

Assim, a entrada no doutorado me trouxe escolhas mais fáceis. Sabia que queria continuar com minha orientadora, pois ela foi essencial para manter meu pé no chão e ela sabia, exatamente, como me ensinar. Sabia que queria continuar na mesma linha de pesquisa. Foi no doutorado que aprendi a lidar com outras pesquisas, a ser professora, e a conduzir uma equipe.

A vida é um eterno processo de construção, e o meu tem sido incrível!

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|-----|
| 1 | CONSIDERAÇÕES INICIAIS | 16 |
| 1.1 | A Doença de Chagas..... | 16 |
| 1.1.1 | Histórico..... | 16 |
| 1.1.2 | Agente etiológico e o ciclo da doença..... | 16 |
| 1.1.3 | Caracterização da doença..... | 17 |
| 1.1.4 | A forma cardíaca da DC..... | 18 |
| 1.1.5 | Epidemiologia da DC..... | 19 |
| 1.1.6 | O diagnóstico..... | 21 |
| 1.1.7 | Tratamento da DC..... | 21 |
| 1.2 | A Atenção Primária em Saúde (APS) e o profissional médico no contexto da DC..... | 23 |
| 1.3 | A autopercepção em saúde..... | 25 |
| 1.4 | Análise contextual/ multinível..... | 27 |
| 1.5 | Modelo teórico | 28 |
| 1.6 | Revisão Sistemática..... | 29 |
| 1.7 | Aprendizado de máquina..... | 30 |
| 2 | JUSTIFICATIVA..... | 31 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 33 |
| 2.1 | Objetivo Geral | 33 |
| 2.2 | Objetivos Específicos..... | 33 |
| 4 | METODOLOGIA | 34 |
| 5 | PRODUTOS | 38 |
| 5.1 | Artigo 1: Desenvolvimento de modelo de previsão de morte em dois anos entre portadores de Doenças de Chagas usando métodos baseados em aprendizado de máquina..... | 39 |
| 5.2 | Artigo 2: Influência contextual na autopercepção em saúde de portadores de Doença de Chagas de região endêmica brasileira: Estudo multinível..... | 62 |
| 5.2 | Artigo 3: Impact of the social context on the prognosis of Chagas disease patients: multilevel analysis of a Brazilian cohort..... | 86 |
| 5.4 | Artigo 4: Avaliação do conhecimento acerca do manejo clínico de portadores da Doença de Chagas em regiões endêmicas no Brasil..... | 112 |
| 5.5 | Artigo 5: Reações adversas ao Benznidazol no tratamento de Doença de Chagas: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados..... | 127 |
| 6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 147 |
| | REFERÊNCIAS | 151 |
| | APÊNDICES..... | 158 |
| | APÊNDICE A – Outras atividades e produtos desenvolvidas durante o Doutorado..... | 158 |
| | ANEXOS..... | 165 |
| | ANEXO A – Comprovação de submissão do produto 2..... | 165 |
| | ANEXO B – Parecer CEP Projeto SaMi-Trop..... | 166 |
| | ANEXO C – Parecer CEP do produto 4..... | 170 |

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 A Doença de Chagas

1.1.1 Histórico

A descoberta da Doença de Chagas (DC) é um dos mais importantes e retumbantes sucessos na história da biologia parasitária e patologia parasítica humana. Ocorrido em 1907, onde pela primeira vez, um único pesquisador, o Doutor Carlos Chagas, então diretor do Instituto Oswaldo Cruz e o chefe do programa de controle da malária, descobriu um novo parasita, seu vetor, animais susceptíveis de serem infectados pelo parasita, fases e ciclo da doença (COURA, 2013). A partir de então, a doença se tornou conhecida pelo nome daquele que a descreveu.

Apesar de ter sido descoberta há mais de cem anos, ainda constitui grande problema de saúde social e pública nos países endêmicos, e representa um problema de saúde emergente nos países não endêmicos (DIAS, JOÃO CARLOS PINTO *et al.*, 2016; NUNES *et al.*, 2013).

O Brasil iniciou, em 1950, o Programa Nacional de Controle da DC. Em meados dos anos 80, com o programa consolidado, o impacto foi positivo, com redução do número de jovens infectados, assim, estabeleceu-se um rigoroso controle transfusional, e, conseqüentemente, a prevalência baixou. Em 2006, o Brasil recebeu uma certificação da Organização Pan-Americana da Saúde relativa à eliminação da transmissão da doença pelas vias vetorial e transfusional (DIAS, 2006). É importante ressaltar que essa certificação não significou o controle efetivo da doença no Brasil, mas representou em caráter momentâneo, a exclusão da transmissão típica pelo vetor (FERREIRA, *et al.* 2006).

1.1.2 Agente etiológico e o ciclo da doença

A doença é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), cujo o ciclo de vida do pode ocorrer em mais de 100 mamíferos que são os reservatórios, e em mais de 150

espécies de triatomíneos (WHO, 2015). Os triatomíneos hematófagos são insetos, popularmente conhecidos no Brasil como “barbeiro”, “chupão” ou “chupança”. Existem 15 espécies que transmitem a infecção para os humanos, principalmente *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius* (WHO, 2015).

O ciclo evolutivo do *T. cruzi* no vetor começa quando o barbeiro ingere o sangue de mamíferos infectados, o inseto defeca, e o *T. cruzi* tem como porta de entrada a pele lesionada do ser humano pela picada, ou a conjuntiva dos olhos ou mucosa da boca (BERN, 2015).

As formas habituais de transmissão da DC para o homem são: a vetorial (pelos triatomíneos), a transfusional, a transplacentária (congenita) e, mais recentemente, a transmissão pela via oral, pela ingestão de alimentos contaminados pelo *T. cruzi*. Mecanismos de transmissão menos comuns envolvem acidentes de laboratório, manejo de animais infectados e transplante de órgãos sólidos (BRASIL, 2009a).

1.1.3 Caracterização da doença

A história natural da DC é caracterizada por duas fases bem estabelecidas (Figura 01). A fase aguda, com parasitemia de alto grau, dura de 4 a 8 semanas e geralmente é oligossintomática e é diagnosticada em apenas 1-2% dos casos. A taxa de mortalidade é de cerca de 1% no período agudo, geralmente devido a miocardite grave ou tecidos de meningoencefalite (ROCHA, 2003; BRASIL, 2005).

A fase crônica é caracterizada por duas formas clínicas distintas. A forma indeterminada, que geralmente é instalada 4-10 semanas após a infecção, é definida pela soropositividade e falta de manifestações radiológicas, eletrocardiográficas e clínicas de doenças cardíacas e digestivas (BRASIL, 2015). Embora a maioria dos pacientes permaneça com a forma indeterminada ao longo da vida, outros evoluem para uma forma determinada da doença 10 a 30 anos após a infecção aguda, afetando órgãos específicos, como coração, esôfago e cólon, que caracterizam distintos problemas cardíacos, digestivos, ou formas mistas (COURA, 2007). A progressão da

forma indeterminada para a cardíaca ocorre a uma taxa média de cerca de 2% ao ano (RIBEIRO, 1998; SABINO, 2013).

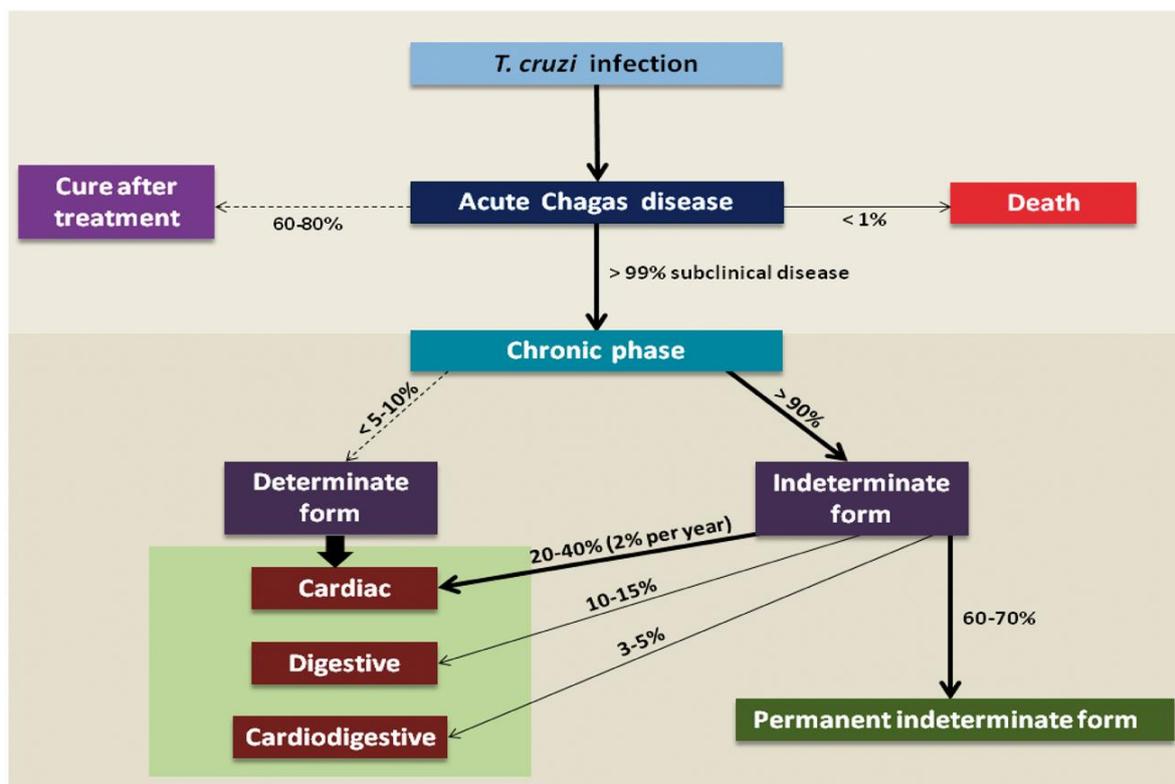


Figura 01 –História natural da doença de Chagas.

Fonte: Pereira Nunes, 2017

Nas áreas endêmicas, atualmente predominam os casos crônicos decorrentes de infecção por via vetorial (RAMOS, 2009). Tem sido sugerido que fatores genéticos do hospedeiro humano, fatores ambientais e a variabilidade entre os isolados de *T. cruzi* seriam os principais determinantes da prevalência da doença e de suas manifestações (CRUZ-ROBLES *et al.*, 2004).

1.1.4 A forma cardíaca da DC

A forma cardíaca da DC, conhecida como cardiopatia chagásica crônica (CCC), geralmente é definida inicialmente pela presença de anormalidades eletrocardiográficas típicas que abrangem um amplo espectro de apresentações, desde pequenas alterações eletrocardiográficas com

função sistólica do ventrículo esquerdo normal, a várias formas de arritmia e cardiomiopatia dilatada com insuficiência cardíaca (PEREIRA NUNES, 2017)

A CCC é a mais importante consequência da DC e ocorre em 20-40% das pessoas infectadas (SABINO 2013; MARIN-NETO 2007), com uma taxa de incidência de 1,85% pessoa-ano (SABINO, 2013). Ela é a principal responsável pela elevada morbimortalidade da DC, com grande impacto social e médico-trabalhista (BRASIL, 2005), pois está associada a um pior prognóstico com taxas de mortalidade mais altas em comparação com outras causas de insuficiência cardíaca (NUNES, 2010; BRAGA, 2008). Um estudo mostrou que os pacientes com CCC tiveram pior sobrevida do que aqueles com outra cardiomiopatia, independentemente do prognóstico bem estabelecido de desfecho em insuficiência cardíaca (NUNES, 2010).

Existem várias anormalidades cardíacas na DC, mas abordaremos as condições utilizadas nessa tese. A fibrilação atrial é uma anormalidade apresentada no exame de eletrocardiograma (ECG) e é significativamente associadas à infecção por *T. cruzi*. Trata-se do distúrbio de ritmo cardíaco mais comum e sua presença está associada a prognóstico desfavorável (RIBEIRO, 2014). O implante de marcapasso representa também importante evento na forma cardíaca da doença, pois um portador de DC tem 13 vezes mais chance de ter um marcapasso implantado quando comparado à população em geral (NUNES *et al*, 2018).

Frente a um paciente chagásico com CCC descompensada deve, de início, procurar possíveis fatores precipitantes reversíveis, que poderiam causar ou exacerbar a descompensação. O tratamento da insuficiência cardíaca no chagásico cardiopata visa reduzir os sintomas, retardar a evolução da disfunção ventricular e prolongar a sobrevida. Nos estádios assintomáticos ou brandos da CCC, pretende-se retardar a evolução da doença; nos estádios mais avançados, tem-se por objetivo a melhora da qualidade de vida e da sobrevida dos pacientes (BRASIL, 2005).

1.1.5 Epidemiologia da DC

A DC é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das treze principais doenças tropicais negligenciadas, e continua a ser um problema econômico e social relevante

em muitos países da América Latina (RASSI JUNIOR, 2010). É endêmica nos 21 países do bloco, e 100 milhões de pessoas estão sob risco de serem contaminadas, com cerca de 5,7 milhões de pessoas contaminadas. Tem incidência anual de 55.000 novos casos e mortalidade anual de 12 mil casos. A maior prevalência atualmente é na Bolívia (6,10%) e a menor no Brasil (0,03%), mas em valor absoluto, o Brasil fica em 2º lugar (1.156.821), perdendo apenas para a o número de indivíduos infectados na Argentina (1.505.235 pessoas) (WHO, 2015).

No Brasil, entre 1999 e 2007 foram notificados 54 mil óbitos pela DC, o que representa cerca de 6 mil mortes anuais. A maioria dos óbitos ocorreu em indivíduos do sexo masculino e idosos (MARTINS-MELO *et al.*, 2012). Apesar de ser observar uma diminuição dos óbitos pela doença na população brasileira, o Nordeste do país não segue esse padrão (BRAZ *et al.*, 2011). Em um levantamento feito entre 2000 e 2013 no Brasil, pelo Ministério da Saúde, a forma de transmissão mais frequente em todos os anos foi a via oral (69,9% na média total) (BRASIL, 2015).

Estima-se que, em 2020, entre 1,3 e 3,2 milhões de pessoas estão infectadas pelo *T. cruzi* no Brasil (DIAS *et al.*, 2016). No entanto, o país não possui dados sobre a prevalência da DC crônica. Embora a notificação dos casos crônicos da DC tornar-se obrigatória em 2020 (MANDETTA, 2020), o programa de controle da DC encontra-se desarticulado e com ações descontínuas (SILVEIRA, 2006).

A América Latina fez um enorme progresso em direção ao controle da DC. A estimativa da prevalência global na região caiu de 18 milhões em 1991, quando o primeiro controle regional começou, para 5,7 milhões em 2010. A Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) certificou a interrupção da transmissão por vetores domésticos, no Uruguai em 1997, Chile em 1999, Brasil em 2006 e na região oriental do Paraguai em 2008. Em toda a América Central ocorreu a interrupção da transmissão vetorial no ano de 2010 (BERN, 2015; MOLINA, 2016).

A DC constituiu por vários anos, desde sua descrição, uma endemia predominantemente rural, de distribuição exclusiva nas Américas, atingindo áreas específicas, intimamente associadas ao subdesenvolvimento social e econômico (SCHMUNIS, 2007). Migrações para áreas urbanas durante as três últimas décadas do século XX mudaram o padrão epidemiológico tradicional,

passando a ser a doença também uma endemia urbana. Atualmente, a DC é considerada um problema de saúde pública mundial, (RASSI JR, 2010) e por isso é evidente que os desafios da DC tornaram-se global (TANOWITZ, 2011).

1.1.6 O diagnóstico

Na fase aguda da DC, o diagnóstico etiológico é baseado na detecção do parasita através de métodos parasitológicos diretos (GOMES, 1996). O diagnóstico parasitológico na fase crônica torna-se comprometido em virtude da escassez de parasitas (GOMES, 1997), assim, o diagnóstico deve ser realizado através de métodos imunológicos. Esses métodos se baseiam na detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* do isotipo Imunoglobulina G (IgG) que se ligam a antígenos do parasita (GOMES, 1996). Segundo o Consenso Brasileiro em DC, para um diagnóstico sorológico confiável, é necessário obter resultados concordantes em pelo menos 2 testes sorológicos de princípios metodológicos ou preparações antigênicas diferentes (BRASIL, 2005).

O diagnóstico molecular, através da reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction - PCR) vem sendo padronizado, como um método de pesquisa do DNA do parasita no sangue. O diagnóstico através da PCR se baseia na amplificação de seqüências de DNA específicas do *T. cruzi*. Apesar do número de parasitas circulantes nos indivíduos chagásicos crônicos ser extremamente baixo, a técnica de PCR tem se demonstrado eficaz para o diagnóstico da infecção chagásica nesta fase da doença. A maior vantagem de se estabelecer a PCR como método para o diagnóstico da DC é a possibilidade de sua posterior utilização como critério de cura terapêutica, visto que as técnicas imunológicas convencionais não permitem esta aplicação (BRITTO, 2009).

1.1.7 O Tratamento da DC

Há apenas duas drogas disponíveis com perfil antiparasitário contra a DC, dotadas de comprovada ação sobre *T. cruzi*: o Nifurtimox e o Benzonidazol (BZN), mas somente o BZN é

liberado para uso no Brasil (ANDRADE, 2011). Quando prescrito, pode ser obtido gratuitamente pelo Sistema Público de Saúde brasileiro, não sendo comercializado. (BRASIL 2010). Os comprimidos do BZN têm 100 mg da substância ativa, a dose recomendada é de 10 mg/kg/dia em crianças ou quadros agudos e 5 mg/kg/dia em crônicos, por 60 dias, dividindo-se em duas tomadas. A dose máxima diária recomendada é de 300 mg. Para adultos com peso acima de 60 kg, deve ser calculada a dose total esperada, estendendo-se o tempo de tratamento para além dos 60 dias (ANDRADE, 2011).

O efeito colateral ao uso do BZN mais frequente é a dermatite urticariforme, que ocorre em até 30% no final da primeira semana de tratamento, com boa resposta terapêutica a anti-histamínicos ou corticosteroides. Quando há febre e adenomegalia, deve-se suspender a medicação, bem como na presença de leucopenia e agranulocitose (raras). Outros efeitos adversos incluem polineuropatia (geralmente ao final do tratamento de 60 dias), com dor e/ou formigamento nos membros inferiores, anorexia. Foi descrito aparecimento de linfomas em coelhos e ratos, sem correspondência em humanos. É contraindicado em gestantes, na insuficiência renal e hepática (ANDRADE, 2011).

A prescrição do BZN é consenso na fase aguda (ANDRADE, 2011; BRASIL, 2005) mas muito controversa na fase crônica. O Consenso Brasileiro em DC recomenda que, nessa fase, o BZN seria eficaz apenas em formas indeterminada, cardíacas leves e digestivas (BRASIL, 2005). A Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica diz que em pacientes adultos com a forma indeterminada ou com CCC estabelecida, a indicação para o tratamento parasiticida permanece controversa entre os próprios autores (ANDRADE, 2011). Entretanto alguns estudos observacionais têm demonstrado que o tratamento com BZN é capaz de diminuir a progressão da doença em proporção expressiva dos casos e é responsável por menor prevalência de marcadores de cardiomiopatia grave e menor mortalidade (RASSI, 2010; FABBRO et al 2007; CARDOSO et al. 2018; FERREIRA, 2020)

Uma revisão sistemática e metanálise que buscou avaliar as evidências publicadas sobre o tratamento da DC crônica com BZN e sobre os benefícios potenciais desse medicamento na fase crônica da doença identificou 696 estudos, dos quais escolheu 9: 3 ensaios clínicos e 6 estudos observacionais. O desfecho primário foi a resposta à terapia (seja ela serológica,

parasitológica ou clínica), conforme medida em cada um dos estudos incluídos. A resposta clínica à terapia também foi analisada. Comparado com placebo ou nenhum tratamento, o BZN aumenta 18 vezes a probabilidade de uma resposta à terapia [OR= 18,8; IC 95%= 5,2-68,3]. Os pacientes tratados com BZN tiveram um risco significativamente menor de eventos clínicos (OR= 0,29; IC de 95%= 0,16-0,53). Apesar disso, o estudo conclui que a eficácia do tratamento na infecção crônica tardia é duvidosa (PÉREZ-MOLINA *et al.*, 2009).

Para tentar diminuir o dilema foi realizado um ensaio clínico, randomizado, duplo-mascarado e controlado por placebo, avaliando a evolução clínica por 6 anos de pacientes com CCC tratados com BZN (estudo BENEFIT). Esse estudo avaliou 2854 pacientes com CCC, e evidenciou maior taxa de conversão negativa da expressão plasmática da PCR no grupo tratado com o BZN do que no grupo tratado com placebo, tanto imediatamente, dois e cinco anos após o término do tratamento. Entretanto, a taxa de conversão negativa da PCR não mostrou significativa redução da deteriorização clínica cardíaca (MORILO, 2015).

1.2 A Atenção Primária em Saúde (APS) e o profissional médico no contexto da DC

A APS caracteriza-se por um conjunto de ações de saúde, no âmbito individual e coletivo, que abrangem a promoção e a proteção da saúde, a prevenção de agravos, o diagnóstico, o tratamento, a reabilitação e a manutenção da saúde. É desenvolvida por meio do exercício de práticas gerenciais e sanitárias democráticas e participativas, sob forma de trabalho em equipe, dirigidas a populações de territórios bem delimitados, pelas quais assume a responsabilidade sanitária, considerando a dinamicidade existente no território em que vivem essas populações (BRASIL, 2006).

No Brasil, desde o surgimento dos Centros de Saúde Escola, nos anos 1920 até a atualidade, observou-se várias tentativas de se organizar a APS que foram a criação do Serviço Especial de Saúde Pública (SESP) em 1960, a expansão dos centros de saúde vinculados às Secretarias de Estado da Saúde (SES) durante a década de 1960. A SES tinha a atuação voltada predominantemente para a atenção materno- infantil e para o desenvolvimento de ações de saúde pública, incluindo o enfrentamento das grandes endemias e as primeiras experiências de

medicina comunitária da década de 1970, sob influência do movimento de reforma sanitária e com o apoio das Universidades que marcaram o início de participação dos municípios no desenvolvimento da APS. Já no início da década de 1980, com o processo de redemocratização no país foram propostas as Ações Integradas de Saúde (AIS), seguidas pelo Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde (SUDS), até que em 1988 foi instituído o Sistema Único de Saúde (SUS) com a nova Constituição. (LAVRAS, 2011)

Em 1994, com uma avaliação positiva do Programa de Agentes Comunitários de Saúde, foi proposto pelo Ministério da Saúde o Programa de Saúde da Família, que logo depois passou a ser entendido como uma estratégia de reorientação do modelo assistencial (BRASIL, 1998).

Parte-se do princípio, que para o bom funcionamento de qualquer sistema de saúde, é imprescindível que as ações e as atividades de APS sejam resolutivas, visando assegurar a redução das iniquidades e garantir um cuidado em saúde de qualidade. Desse modo, a APS deve responsabiliza-se pela atenção à saúde de seus usuários, constituindo-se na principal porta de entrada do sistema (LAVRAS, 2011).

A APS se encontra numa posição mais vantajosa para gerenciar a DC quando comparado a outros seguimentos da saúde pública (BOE, 2010), isso devido sua aproximação da população, melhor capacidade de resposta a medicina familiar e comunitária, adaptabilidade e natureza generalista (ARYA *et al*, 2017). A importância desse serviço promove aos pacientes que se encontram em áreas remotas e menos favorecidas acesso facilitado ao atendimento médico, ainda que tenha limitações e má distribuição dos serviços (DAMASCENO, *et al.*, 2019).

Para o controle da DC, as equipes responsáveis pela APS devem realizar treinamentos, capacitações e atualizações dos profissionais da Saúde e da Educação para implementação das ações de vigilância e controle. Os agentes comunitários de saúde (ACS) e os agentes de controle de endemias têm papel fundamental na orientação à população e no envolvimento das Unidades Básicas de Saúde no fluxo de encaminhamento de notificações de insetos suspeitos. Para tanto é indispensável capacitá-los sobre DC. (BRASIL, 2009b).

As atribuições do médico da APS em relação ao paciente com DC devem ser diagnosticar e iniciar o tratamento dos casos de DC; solicitar os exames complementares conforme rotina e os adicionais quando forem necessários; encaminhar, quando necessário, os casos graves para a unidade de referência, respeitando os fluxos locais e mantendo-se responsável pelo acompanhamento; realizar assistência domiciliar nos casos em que seja necessária; solicitar exames para contatos de casos de DC; orientar os auxiliares e técnicos de enfermagem e ACS para o acompanhamento dos casos em tratamento ou tratamento supervisionado (BRASIL, 2009b). Entretanto, ainda há incertezas no que tange ao manejo da DC, em particular na APS (PDCT,2018), visto que o tratamento da DC depende da intervenção de profissionais munidos de conhecimento e abordagem multidisciplinar sobreposta ao envolvimento do usuário, passível de amenizar complicações da DC (SANTOS *et al*, 2018). O perfil da maioria dos médicos na APS de regiões endêmicas para DC é caracterizado por recém-formados com pouco tempo de atuação no serviço, sugerindo pouca experiência clínica (FERREIRA *et.al*,2018). A ausência de métodos de diagnóstico acessíveis e manejo clínico da DC, associado ao desconhecimento dos profissionais de saúde, fazem com que indivíduos infectados não sejam identificados e, portanto, tratados (BALOUZ *et al*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2019).

Para quebrar o ciclo existente de descuido e negligência que envolve a DC, é imprescindível a atuação do sistema público de saúde, através da APS, que também deve contar com protocolos de manejo clínico atualizados, profissionais de saúde capacitados, disponibilidade de materiais para a oferta de diagnóstico e tratamento da doença, pelo menos nas áreas endêmicas (MSFB, 2015).

1.3 A autopercepção em saúde

Desde a década de 1950, a autoavaliação da saúde tem sido uma das variáveis mais frequentemente utilizadas em gerontologia e pesquisa em saúde. A autoavaliação da saúde é particularmente interessante devido ao seu papel mediador entre a biologia humana e psicologia. Embora a autoavaliação da saúde seja um indicador geral subjetivo, também foi

considerado um forte preditor de mortalidade entre idosos e adultos (IDLER, 1990; KAPLAN, 1983)

A saúde percebida é também um indicador da qualidade de vida percebida. Refere-se à avaliação subjetiva que cada pessoa faz sobre a qualidade do funcionamento de sua saúde física e mental, feita sob uma perspectiva temporal e comparativa (LAWTON, 1983). A literatura fala sobre a avaliação subjetiva da saúde e tem demonstrado que este item é consistente quando associado à avaliação clínica e seu resultado pode ser considerado um preditor de mortalidade mais adequado do que outras medidas de avaliação de saúde (NERI, 2002).

Dessa forma, a autopercepção da saúde é uma medida global útil que, pelo menos nos países ocidentais, se correlaciona com vários indicadores de saúde física e prediz mortalidade. Entretanto, seu uso em populações heterogêneas ou como substituto de indicadores clínicos de saúde requer uma compreensão da natureza especial da medida. Primeiro, a autopercepção da saúde não pode ser reduzida a simplesmente um preditor de mortalidade ou qualquer outro indicador objetivo de saúde mensurável, da mesma forma que a saúde não pode ser equiparado apenas à sobrevivência. Deve ser entendido como uma medida sumária de todas as dimensões da saúde relevantes para o respondente individual. Segundo, fatores culturais e linguísticos podem afetar as maneiras pelas quais as pessoas usam a escala ao fazer suas avaliações. Portanto, comparações diretas do nível de autoavaliação da saúde entre culturas e sexos devem ser feitos com cautela (JYLHA, 1998).

A associação entre a autopercepção e o prognóstico foi demonstrada para a população em geral (IDLER, 1997; KAPLAN, 1983), mas percebe-se que, a literatura tem privilegiado, a população portadora de DC idosa e as suas diferenças apenas individuais, deixando de lado o contexto (LIMA-COSTA *et al*, 2004).

Em estudo realizado com a população idosa e chagásica de Bambuí- Minas Gerais (MG), demonstrou-se que, entre os chagásicos, houve uma pior autopercepção de saúde, que foi classificada como ruim ou muito ruim por 32,8% dos entrevistados, enquanto que entre os não chagásicos essa taxa foi de 21,9%. Entre aqueles que a consideraram boa ou muito boa também

houve discrepância: os chagásicos incluídos nessa categoria foram 17,3% e os não chagásicos foram 28,8% (LIMA-COSTA, BARRETO & GUERRA, 2001).

1.4 Análise contextual/ multinível

Os estudos dos efeitos de características das coletividades ou grupos nos desfechos do nível individual foram denominados de análise contextual ou análise multinível. Dessa forma podem ser investigadas, tanto variações entre indivíduos, quanto entre grupos e a contribuição de cada um desses níveis no desfecho de interesse. No Brasil, há poucos estudos sobre o tema (DACHS, 2002; LIMA-COSTA, 2005).

O contexto é tido como os aspectos inerentes a determinada situação que permitem entender o seu todo, descobrindo seus significados por meio de uma relação mútua, proposital e sistemática existente entre os elementos envolvidos com os fenômenos estudados (HINDS, 1992). Na última década, muitas áreas de investigação em ciências sociais e epidemiologia têm buscado refinar a pesquisa sobre as relações entre indivíduos e o contexto em que vivem. Há muitas evidências de que a saúde individual varia entre diferentes contextos, áreas e países. Alguns autores questionam se essas variações são determinadas por fenômenos que atuam em níveis ecológicos (características contextuais comuns a um conjunto de pessoas, que condicionam sua localização) ou apenas por efeitos composicionais (características relacionadas ao sexo, idade e posição social dos indivíduos que compõem o conjunto de pessoas estudado) (DIEZ-ROUX, 2000).

A análise multinível, que pode contemplar a contextual, é um tipo de análise de regressão que contempla simultaneamente múltiplos níveis de agregação, tornando corretos os erros-padrão, os intervalos de confiança e os testes de hipóteses. A adoção de modelos de desenho multinível para a compreensão de um determinado fenômeno implica o reconhecimento da existência de elementos explicativos provenientes de diferentes níveis. O aspecto diferencial da análise multinível, se comparada com a regressão, é que pelo menos uma das variáveis explicativas deve ser do segundo nível, o que permite testar, de maneira adicional, interações entre níveis. São contemplados, no mínimo, dois níveis e três variáveis. Isto significa que o pesquisador tem

à disposição uma ferramenta que lhe permite verificar se o comportamento de uma variável, ou as relações entre as variáveis do modelo, são sistemáticas ou diferem de um grupo para outro (PUENTE-PALACIOS & LAROS, 2009).

1.5 Modelo teórico

Como qualquer tipo de análise multivariada, a análise de dados sem um modelo teórico é problemática. A construção de modelos multinível guiada por uma teoria levará aos modelos mais frutíferos e com uma maior validade externa, em comparação com modelos construídos com pouca ou nenhuma noção teórica (PUENTE-PALACIOS & LAROS, 2009).

A associação entre variáveis de diferentes níveis deve ser não apenas sugerida, mas explicitada. Por esta razão, é imprescindível que o pesquisador conte com um modelo teórico subjacente que sustente tais interações. Assim, o modelo teórico deve estabelecer a importância de um determinado tipo de interação hierárquica, na compreensão do fenômeno de interesse (PUENTE-PALACIOS & LAROS, 2009).

O modelo Comportamental desenvolvido desde a década de 1960 por Ronald Max Andersen e colaboradores foca os efeitos dos determinantes contextuais e dos individuais sobre os desfechos (Andersen & Davidson, 2007). (Figura 02)

As características predisponentes, os fatores capacitantes e as necessidades afetam os comportamentos em saúde e o estado geral do indivíduo ou os resultados em saúde, e são afetados por esses domínios. Em relação aos desfechos obtidos, os fatores contextuais indicam a importância da comunidade, da estrutura e dos processos de provisão de cuidado; e as características individuais indicam as realidades pessoais de um ambiente de cuidados de saúde (ANDERSEN & DAVIDSON, 2007).

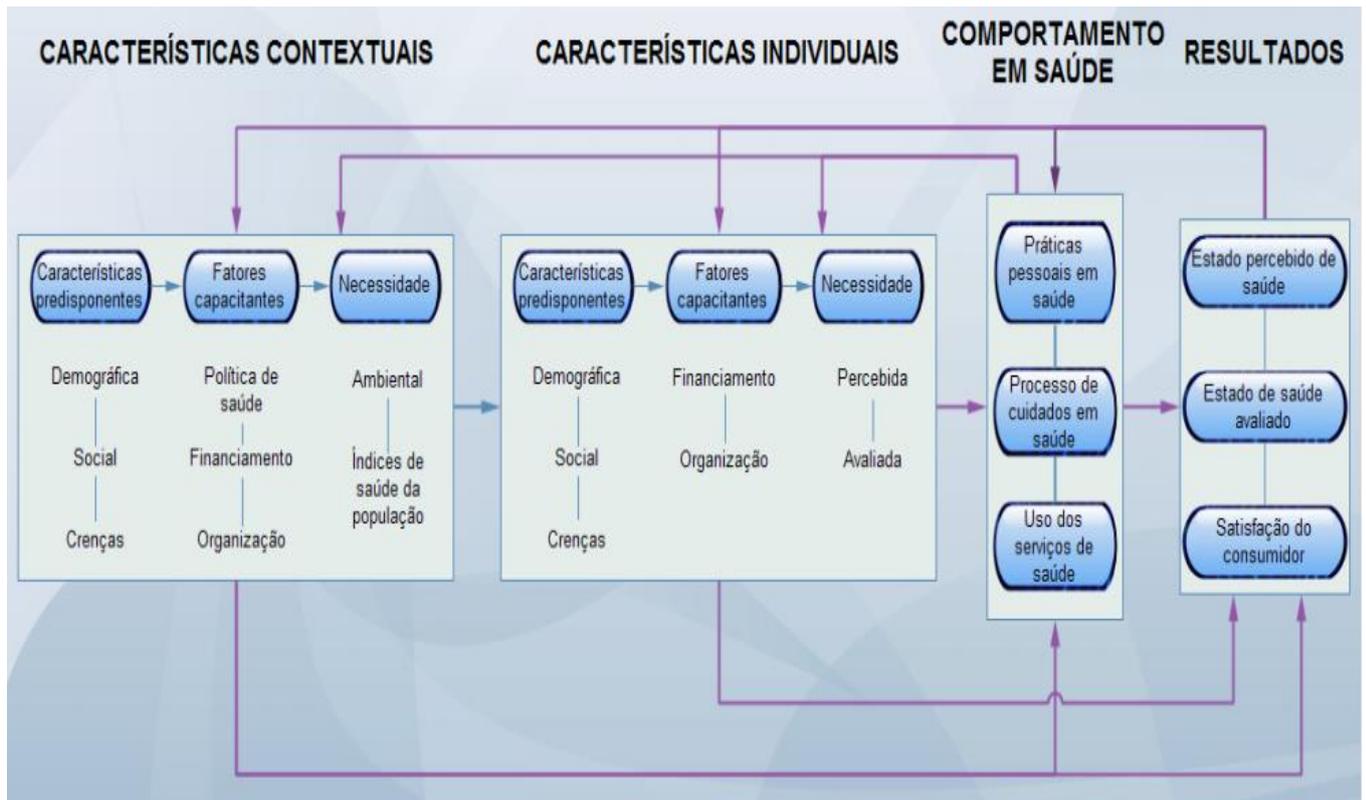


Figura 02 – Representação gráfica do modelo Comportamental do Uso de Serviços de Saúde

Fonte: (Andersen & Davidson, 2007) (tradução do autor)

Os resultados em saúde correspondem a desfechos em saúde, sendo eles o estado de saúde percebido pelos usuários, o estado de saúde avaliado pelos profissionais e a satisfação dos usuários com o serviço recebido. Os desfechos podem influenciar o comportamento em saúde, características individuais e contextuais (ANDERSEN & DAVIDSON, 2007).

1.6 Revisão Sistemática

Revisões sistemáticas são investigações científicas, com metodologia definida “a priori” por um protocolo, empregando estudos originais com sua população (COOK & SPITZER, 1995). Elas identificam, dentre os inúmeros estudos publicados sobre determinado tema, aqueles com superior qualidade metodológica e têm grande importância como ferramenta de investigação

científica para a tomada de decisão, com custos bem menores do que os exigidos para a realização de estudos de larga escala (COOK *et al.*, 1997; DIXON *et al.*, 2005).

As revisões de literatura tradicionais ou revisões narrativas, há muito são criticadas, uma vez que o método de busca bibliográfica e seleção dos estudos não são padronizados e explicitados. Os resultados obtidos com tais revisões são tendenciosos, não esgotam toda a literatura disponível sobre o tema pesquisado e geralmente são inconclusivos (SANTOS *et al.* 2007).

As revisões sistemáticas são ferramentas essenciais para resumir as evidências com precisão e confiabilidade. Eles ajudam os médicos a se manterem atualizados; fornecer evidências para os formuladores de políticas julgarem riscos, benefícios e malefícios dos comportamentos e intervenções em saúde; reunir e resumir pesquisas relacionadas a pacientes e seus cuidadores; fornecer um ponto de partida para os desenvolvedores de diretrizes de prática clínica; fornecer resumos de pesquisas anteriores para financiadores que desejam apoiar novas pesquisas (CANADIAN INSTITUTES OF HEALTH RESEARCH, 2006); e ajudar os editores a julgar os méritos da publicação de relatórios de novos estudos (YOUNG & HORTON, 2005).

1.7 Aprendizado de máquina

O aprendizado de máquina (AM) é um campo da inteligência artificial responsável pelo desenvolvimento dos métodos que tornam os computadores capazes de aperfeiçoar seu desempenho, em determinada tarefa, por meio de exemplos ou experiências anteriores. (FACELI *et al.*, 2011). Esses métodos são baseados em algoritmos computacionais que permitem aos computadores aprenderem diretamente com os dados, sem serem programados explicitamente (MINCHOLE, 2019).

Dessa forma, AM pode ser definido como um conjunto de ferramentas e métodos para identificar padrões em dados. Esses padrões podem ser usados para aumentar nossa compreensão de um problema específico ou fazer previsões sobre o futuro. Nessas configurações, o objetivo é encontrar um modelo que explique melhor o conjunto de dados. Assim, dizemos que o algoritmo aprende a partir dos dados (WIENS, 2018).

2- JUSTIFICATIVA

A DC tem sido relacionada a pobreza, por acarretar morbidade e mortalidade relevantes em pessoas de idade ativa e provocar danos prevalente a populações desfavorecidas (LIMA et al., 2019). As estimativas mais recentes no Brasil relativas ao número de pessoas infectadas por *T. cruzi* variam de 1,9 milhão a 4,6 milhões de pessoas (MARTINS-MELO et al. 2014; BERN et al., 2011), onde entre os anos de 2007 e 2017 foram registrados 51.293 óbitos como consequência da DC (BRASIL, 2020). No ano de 2017, dos 4.543 óbitos registrados, 1.062 (23,4%) pertenciam ao estado brasileiro de Minas Gerais, sendo a região norte do estado a mais afetada (BRASIL 2020; MARTINS-MELO, 2014). O estado é citado ainda como fator de risco independente para óbito por DC (MARTINS-MELO, 2012).

Soma-se a esse cenário um déficit substancial de conhecimento sobre a DC entre os profissionais de saúde, o que poderia ter um efeito negativo na saúde do paciente se a DC não for reconhecida e tratada adequadamente (FERREIRA, 2019). Os desafios ampliam-se quando se têm estimativas em 2015 de mais de 80% das pessoas atingidas pela DC no mundo sem acesso a diagnóstico e tratamento sistemáticos, o que sustenta o elevado impacto de morbimortalidade e o custo social da enfermidade (DIAS, 2015).

Nesta perspectiva, torna-se essencial o maior conhecimento relativo a cenários epidemiológicos da DC. Este conhecimento integrado representa fator central para a busca de ações consistentes e sustentáveis de gestão, vigilância, controle e atenção à saúde e social, coerentes, eficazes, efetivas e eficientes (DIAS, 2015). Assim, esse estudo justifica-se pela escassez de relatos e literatura do cenário da DC sobre a influência do contexto na autopercepção em saúde e no prognóstico, além de dados acerca conhecimento médico sobre a DC e das reações adversas do uso de BZN, de forma sistemática, entre os portadores de DC. Outra justificativa importante desse trabalho é a relevância de levantamento de dados utilizando ferramentas úteis e práticas como o aprendizado de máquina para melhorar o manejo clínico dos portadores de DC.

O estudo proposto poderá inspirar novas pesquisas mais abrangentes e atuais sobre a DC, analisando o ponto de vista do paciente e do médico. E poderá também nortear a prática existente na saúde pública para melhoria do manejo da DC. Ele trará a realidade do contexto

para a saúde individual, levantando questionamentos sobre sua importância, além de trazer inovação sobre a avaliação do prognóstico de morte entre os portadores de DC. Essa possibilidade de identificar, de forma global, a saúde e o atendimento médico de uma população de municípios com elevados índices de vulnerabilidade econômica e social, configura como uma importante contribuição deste estudo e pode colaborar na formulação e implementação de políticas públicas voltadas para os portadores de DC.

3- OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver modelos de aprendizado de máquina para prever a morte, aprofundar no conhecimento relativo a influência contextual sobre a autopercepção em saúde e o prognóstico, e avaliar fatores relacionados a assistência e as reações adversas ao tratamento de pacientes com Doença de Chagas.

3.2 Objetivos específicos

- Desenvolver modelos e avaliar diferentes técnicas de AM para prever a morte em dois anos de pacientes com DC.
- Investigar a influência de fatores contextuais e individuais na autopercepção em saúde entre os portadores da Doença de Chagas em região endêmica de Minas Gerais- Brasil.
- Investigar a contribuição do contexto social na ocorrência de eventos cardiovasculares na DC entre os portadores da Doença de Chagas em região endêmica de Minas Gerais- Brasil
- Conhecer como tem se dado a prática médica e o manejo do paciente com DC no âmbito da Atenção primária em saúde em regiões endêmica.
- Identificar, através de revisão sistemática os efeitos adversos, a proporção de ocorrência e a que estão relacionados durante o tratamento da DC com BZN.

4- METODOLOGIA

Essa tese foi composta de cinco estudos para atingir seu objetivo de desenvolver modelos de aprendizado de máquina para prever a morte, aprofundar no conhecimento relativo a influência contextual sobre a autopercepção em saúde e o prognóstico, e avaliar fatores relacionados a assistência e as reações adversas ao tratamento de pacientes com Doença de Chagas.

O estudo SaMi-Trop (Centro de Pesquisa de Medicina Tropical São Paulo-Minas Gerais), financiado pelo National Institute of Health (NIH), de onde foram extraídos dados individuais dos três primeiros produtos citados, consiste numa rede de cientistas colaboradores dos estados de Minas Gerais e São Paulo que foi estabelecida com o propósito de conduzir projetos de pesquisa na busca de novos biomarcadores e validação de outros existentes para a DC.

O SaMi-Trop realizou uma pesquisa de coorte que acompanha a evolução da DC em infectados com DC. A coorte foi estabelecida com pacientes sob os cuidados Rede de Telessaúde de Minas Gerais (RTMG) que realiza o suporte aos cuidados de saúde primários com teleconsulta e telediagnóstico. No RTMG todos os ECG dos pacientes e dados clínicos são enviados a uma central de unidades de leitura que também coleta dados como o histórico de DC (CARDOSO *et al.*, 2016).

A convocação e inclusão dos pacientes na linha de base foram realizadas no período de 2013 a 2014. O estudo está sendo realizado em 21 municípios do norte de Minas Gerais, Brasil, e inclui dois seguimentos de 2 anos. A linha de base incluiu informações da entrevista, de coleta de sangue e ECG. Como um dos resultados, os dados confirmam a morbidade residual importante de DC em áreas remotas (CARDOSO *et al.*, 2016). O seguimento incluiu as mesmas informações acrescidas do ecocardiograma. Um dos resultados apresentados relata que pacientes tratados anteriormente com BZN apresentam parasitemia significativamente reduzida, menor prevalência de marcadores de cardiomiopatia grave e menor mortalidade (CARDOSO *et al.*, 2018). A coleta do segundo seguimento iniciou no segundo semestre de 2019 incluindo as mesmas informações do primeiro.

Para essa tese, primeiramente, realizou-se separadamente 5 técnicas de aprendizado de máquina supervisionado para prever o óbito dos participantes da coorte SaMi-Trop. A predição do desfecho “Morte” foi realizada com três configurações diferentes: somente com variáveis de entrevista, somente com variáveis de exames complementares e, por fim, com variáveis de entrevista e variáveis de exames complementares. Dentre as variáveis preditores provenientes da entrevista, foram consideradas 33 variáveis. Já dentre as variáveis preditores provenientes de exames complementares, foram consideradas 15 variáveis, contemplando informações provenientes do ECG e do exame de marcador de insuficiência cardíaca (NT-proBNP) e de DC (PCR quantitativo). Para cada experimento inicialmente selecionamos as 10 variáveis preditores mais importantes. Todos os modelos foram avaliados em termos de Sensibilidade, Especificidade e G-Mean.

Em um segundo momento, realizou-se um estudo transversal multinível que considerou dados individuais e contextuais. Os dados individuais foram provenientes do estudo de coorte com SaMi-Trop. Os dados contextuais foram apresentados para os 21 municípios incluídos no SaMi-Trop, e foram coletadas 13 variáveis contextuais nas plataformas e sistemas de informação institucionais de acesso público do governo brasileiro. Adotou-se como desfecho (variável dependente) *autopercepção em saúde*, construída a partir do autorelato do participante durante a entrevista, sendo adotada escala Likert como opções de respostas e posteriormente dicotomizada em *Negativa* (ruim e muito ruim) vs. *Positiva* (boa, muito boa e média). A organização de variáveis nesse estudo seguiu o modelo teórico conceitual de Andersen & Davidson (Andersen & Davidson, 2007). Foi realizada análise descritiva de todas as variáveis individuais envolvidas. Foram estimadas as frequências simples (n) e relativas (%). Sequencialmente, foram conduzidas análise bivariadas através do teste Qui-Quadrado de Pearson. As variáveis com p valor $\leq 0,20$ foram selecionadas para o modelo multivariado. O modelo foi ajustado a cada nível introduzido, de forma hierarquizada, mantendo-se apenas variável com significância estatística.

Posteriormente, também realizou-se um estudo multinível que considerou dados individuais e contextuais. Os dados individuais foram provenientes de um estudo prospectivo de coorte com 2 anos de follow-up denominado SaMi-Trop (Centro de Pesquisa de Medicina Tropical São Paulo-Minas Gerais), idealizado de forma multicêntrica por quatro universidades públicas

brasileiras e financiado pelo NIH (n° 1P50AI098461). Os dados contextuais foram apresentados para os 21 municípios incluídos no SaMi-Trop, e foram coletadas 13 variáveis contextuais nas plataformas e sistemas de informação institucionais de acesso público do governo brasileiro. Adotou-se como desfecho (variável dependente) a *ocorrência de eventos cardiovasculares*, dicotomizado em duas categorias (*ausente ou presente*). Essa variável foi construída a partir do agrupamento de três eventos incidentes possíveis entre o baseline e o follow up: Morte, obtida a partir da perda de seguimento por esse motivo; desenvolvimento de fibrilação atrial (ausente no *baseline* e presente no *follow up*) obtida pela análise do ECG; e necessidade de marcapasso (ausente no *baseline* e presente no *follow up*) obtida pelo autorrelato do participante e confirmada pelo ECG realizado no seguimento. A construção da variável dependente objetivou captar alteração do estado de saúde do indivíduo com DC, caracterizado pelo seu agravamento no período de 2 anos. A organização de variáveis nesse estudo seguiu o modelo teórico conceitual de Andersen & Davidson (Andersen & Davidson, 2007). Foi realizada análise descritiva de todas as variáveis individuais envolvidas. Foram estimadas as frequências simples (n) e relativas (%). Sequencialmente, foram conduzidas análise bivariadas através do teste Qui-Quadrado de Pearson. As variáveis com p valor $\leq 0,20$ foram selecionadas para o modelo multivariado. O modelo foi ajustado a cada nível introduzido, de forma hierarquizada, mantendo-se apenas variável com significância estatística.

Também, realizou-se um estudo epidemiológico do tipo transversal que contou com a participação de 104 médicos atuantes na APS distribuídos em 39 municípios das macrorregiões Norte e Vale do Jequitinhonha em Minas Gerais- Brasil. A coleta de dados ocorreu durante uma capacitação ofertada aos médicos das APS promovido pelo SaMi-Trop. Nesse momento, obteve-se a participação de 79 médicos. Em um segundo momento, médicos participantes dos curso de Pós-graduação em Saúde da Família dos Programa de Valorização do Profissional da Atenção Básica (PROVAB) e do Programa “Mais Médicos”, do Governo Federal, realizada sob responsabilidade da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), foram também convidados a participar do estudo respondendo ao questionário. Dessa forma, obteve-se a participação de mais 25 profissionais médicos. Um questionário autoaplicável foi entregue aos profissionais médicos antes do início das atividades do Simpósio, e antes do início da aula, no caso do Curso de Pós Graduação, ele era composto por 19 questões, agrupadas em dois blocos: 1) “Perfil Sócio demográfico e Formação acadêmica” e; 2) “Práticas Relativas a DC”. Foi

conduzida estatística descritiva, com apresentação de frequências simples (n) e relativas (%) para as variáveis categóricas. Para as variáveis numéricas foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão.

A fim de se aprofundar a temática, no último estudo apresentado foi conduzida uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados, de acordo com os padrões estabelecidos pelo Preferred Reporting Items in Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (Moher, 2015), acerca das reações adversas ao BZN no tratamento da DC. Foram considerados elegíveis para o presente estudo somente ensaios clínicos randomizados controlados realizados em humanos sobre o uso isolado do BZN (sem estar associado a outra medicação) na quimioterapia da DC, publicados nos últimos 25 anos. Os artigos foram pesquisados, de março de 2017 a janeiro de 2018, nas bases de dados SCIELO, LILACS, Portal de Periódicos da CAPES, MEDLINE, PubMed e Cochrane Library por meio de descritores listados nos Descritores de Ciências em Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH), buscando-os no título e/ou resumo dos artigos. Na busca dos artigos, utilizou-se de forma combinada os termos: “doença de chagas”, “trypansomocidas”, “ensaio clínico”, “chagas disease”, “trypanosomicides” e “clinical trial”, sendo que as chaves de busca foram elaboradas de acordo com cada base de dados. . A sumarização das informações coletadas foi organizada em tabelas e os dados das mesmas foram todos apresentados conforme foram disponibilizados nas publicações originais.

Detalhes das análises conduzidas estão descritos na metodologia de cada um dos produtos apresentados a seguir.

5- PRODUTOS

5.1 Produto 1: Artigo intitulado *Desenvolvimento de modelo de previsão de morte entre portadores de Doenças de Chagas usando métodos baseados em aprendizado de máquina*, ainda em fase de construção.

5.2 Produto 2: Artigo intitulado *Influência contextual na pior autopercepção em saúde de portadores de Doença de Chagas: Estudo multinível*, submetido ao periódico Ciência & Saúde Coletiva em 20 de fevereiro de 2021, e reapresentado após adequações recomendadas em 15/05/2021.

5.3 Produto 3: Artigo intitulado *Impact of the social context on the prognosis of Chagas disease patients: multilevel analysis of a Brazilian cohort*, publicado no periódico PLOS Neglected Tropical Diseases em 12 de outubro de 2019. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008399

5.4 Produto 4: Artigo intitulado *Avaliação do conhecimento acerca do manejo clínico de portadores da Doença de Chagas em regiões endêmicas no Brasil*, publicado no periódico Revista de APS em julho de 2018. DOI: 10.34019/1809-8363.2018.v21.16230

5.5 Produto5: Artigo intitulado *Reações adversas ao Benznidazol no tratamento de Doença de Chagas: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados*, publicado no periódico Cadernos Saúde Coletiva em 10 de fevereiro de 2019. DOI: 10.1590/1414-462X201900030456

Outros produtos obtidos durante o doutorado, não diretamente relacionados à essa tese, estão listados no Apêndice A (pág. 167).

5.1 Produto 1 – Em fase de construção.

Desenvolvimento de modelo de previsão de morte em dois anos entre portadores de Doenças de Chagas usando métodos baseados em aprendizado de máquina

Ariela Mota Ferreira¹, Laércio Ives Santos², Ester Cerdeira Sabino³, Antonio Luiz Pinho Ribeiro⁴, Léa de Oliveira Campos Silva³, Renata Fiúza Damasceno¹, Maria do Carmo Pereira Nunes⁴, Marcos Flávio Silveira Vasconcelos D'Angelo⁵, Desirée Sant'Ana Haikal¹

¹ Graduate Program in Health Sciences, State University of Montes Claros (Universidade Estadual de Montes Claros), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

² Instituto Federal do Norte de Minas Gerais, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

³ Institute of Tropical medicine, University of São Paulo (Universidade de São Paulo), São Paulo, São Paulo, Brazil

⁴ Department of Internal Medicine, Federal University of Minas Gerais (Universidade Federal de Minas Gerais), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁵ Department of Computer Science, State University of Montes Claros (Universidade Estadual de Montes Claros), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

RESUMO

A Doença de Chagas (DC) é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma das treze doenças tropicais mais negligenciadas do mundo. Mais de 80% das pessoas acometidas pela DC no mundo não terão acesso ao diagnóstico e tratamento continuado, o que sustentará a elevada taxa de morbimortalidade. O Aprendizado de Máquina (AM) pode identificar padrões em dados que podem ser usados para aumentar nossa compreensão de um problema específico ou fazer previsões sobre o futuro. Assim, o objetivo desse estudo foi desenvolver modelos e avaliar diferentes técnicas de AM para prever a morte em dois anos de pacientes com DC. Foram analisados dados de um estudo de coorte com portadores de DC denominada SaMi-Trop e realizada no estado de Minas Gerais. As variáveis preditoras foram provenientes da linha de base e o desfecho, que foi a morte, proveniente do primeiro seguimento. A predição do desfecho foi realizada com três configurações diferentes: somente

com variáveis de entrevista, somente com variáveis de exames complementares e, por fim, com variáveis de entrevista e variáveis de exames complementares. Para cada experimento inicialmente selecionamos as 10 variáveis preditoras mais importantes. Utilizou-se, separadamente, 5 técnicas de AM supervisionado para prever o óbito dos participantes da coorte. Todos os modelos foram avaliados em termos de Sensibilidade, Especificidade e G-Mean. Entre os 1959 indivíduos portadores de DC considerados, 134 (6,8%) faleceram em dois anos de seguimento. Utilizando as variáveis preditoras provenientes da entrevista, as diferentes técnicas atingiram um acerto na predição de morte de no máximo 62%. Já dentre as variáveis provenientes de exames complementares, observou-se um acerto de até 78%. Neste modelo, ficou evidente o protagonismo do NT-proBNP, onde foi possível observar que o modelo de AM utilizando somente esta única variável atingiu acerto de 76%. Ao excluir a variável NT-proBNP do modelo somente com exames complementares, o acerto chegou ao máximo de 66%. O modelo que mesclou variáveis de entrevista e de exames complementares alcançou um acerto de 76%. No geral, as cinco configurações de AM adotadas mostraram valores aproximadamente semelhantes. Modelo de AM com informações provenientes somente da entrevista são úteis em cenários com pouco acesso à exames complementares, mas o uso do exame complementar NT-proBNP de forma isolada pode melhorar significativamente a predição.

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC) é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma das treze doenças tropicais mais negligenciadas do mundo, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*) e continua sendo um problema de saúde pública apesar do controle parcial de sua transmissão [1-3]. A maioria dos pacientes com DC permanece na “forma crônica indeterminada”, definida como infecção persistente assintomática, sem envolvimento cardíaco ou do trato gastrointestinal [4]. No entanto, até 30% das pessoas cronicamente infectadas poderão vir a apresentar alterações cardíacas, que é a complicação mais grave da DC [5]. Essa condição está associada ao pior prognóstico, com maiores taxas de mortalidade em comparação com outras causas de insuficiência cardíaca [2, 6].

A DC foi a principal causa de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY) entre todas as doenças tropicais negligenciadas [7]. Estudos prévios estimam que mais de 80% das pessoas acometidas pela DC no mundo não terão acesso ao diagnóstico e tratamento

continuado, o que sustentará a elevada taxa de morbimortalidade e o custo social da enfermidade [4, 8].

Uma das estratégias que podem ser utilizadas para definição de intervenções a fim de reduzir o impacto da DC seria o Aprendizado de Máquina (AM). O AM é um campo da Inteligência Artificial baseado em algoritmos computacionais que permitem aos computadores aprenderem diretamente com os dados, sem serem programados explicitamente [9]. Algoritmos de AM analisam grandes volumes de dados representados por muitas características em tempo razoável, podem tratar relações complexas entre os dados, o que os tornam tão ou mais precisos que especialistas humanos em algumas situações [10]. Dessa forma, AM pode ser definido como um conjunto de ferramentas e métodos para identificar padrões em dados. Esses padrões podem ser usados para aumentar nossa compreensão de um problema específico ou fazer previsões sobre o futuro. Nessas configurações, o objetivo é encontrar um modelo que explique melhor o conjunto de dados. Assim, dizemos que o algoritmo aprende a partir dos dados [11].

O objetivo desse estudo foi desenvolver modelos e avaliar diferentes técnicas de AM para prever a morte em dois anos de pacientes com DC.

MÉTODO

Aprovação ética

A aprovação ética foi concedida de um comitê de ética (Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – número do protocolo: 042/2012; Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros- número do protocolo: 2.393.610, e o Conselho Nacional de Revisão Institucional (CONEP), número: 179.685/2012). Todos os sujeitos concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento informado antes de iniciar a coleta.

População estudada

O SaMi-Trop é um estudo multicêntrico financiado pelo *National Institute of Health* (NIH) (grant: P50AI098461-02 and U19AI098461-06) idealizado por cientistas de quatro universidades públicas brasileiras dos estados de Minas Gerais e São Paulo que estabeleceu uma coorte com portadores de DC recrutados em 21 municípios do estado de Minas Gerais endêmicos para DC.

Nessa coorte, a linha de base aconteceu nos anos de 2013 e 2014 e incluiu 2.161 participantes. E posteriormente aconteceu um primeiro seguimento nos anos de 2015 à 2016 com a permanência de 1.709 participantes. Detalhes sobre o recrutamento e metodologias dessa coorte podem ser acessadas em um estudo prévio [12].

Coleta de dados

As visitas da linha de base e do seguimento foram realizadas nas unidades de saúde pública da Atenção Primária à saúde, onde os participantes foram entrevistados, tiveram amostras de sangue coletadas e exames de eletrocardiograma (ECG) realizados. A entrevista abordou questões sociodemográficas, hábitos de vida, história clínica, tratamento da DC, atividade física e qualidade de vida. No seguimento, dentre outras questões, abordou-se também o motivo da perda de acompanhamento do paciente, onde as alternativas eram: falecimento, desistência e não localização.

A presente investigação foi conduzida com dados da coorte SaMi-Trop, sendo que as variáveis predictoras foram provenientes da linha de base e o desfecho proveniente do primeiro seguimento.

Desfecho

O desfecho “Morte” foi adotado para esse estudo (não vs sim). Ele foi coletado através da perda de seguimento por esse motivo.

Critérios de inclusão e configuração dos experimentos

Nesse estudo, a predição do desfecho “Morte” foi realizada com três configurações diferentes: somente com variáveis de entrevista, somente com variáveis de exames complementares e, por fim, com variáveis de entrevista e variáveis de exames complementares. Dos 2161 participantes da linha de base, foram excluídos 202 com sorologia negativa ou indeterminada para DC, assim todos os participantes incluídos nesse estudo (n= 1959) apresentavam sorologia confirmada. Além desses, em cada configuração, exclusões adicionais

ocorreram por perda de informação (missing). A tabela 1 apresenta a quantidade de participantes perdidos, o total de participantes incluídos, além do percentual de óbito verificado em cada configuração.

Tabela 1: Número de participantes excluídos, incluídos e percentual de óbito verificado em cada tipo de configuração adotada (n=1959).

| Tipo de Configuração | Participantes excluídos (missing) | Participantes incluídos | Percentual de óbito (%) |
|--|--|--------------------------------|--------------------------------|
| Somente com variáveis de entrevista | 54 (2.75%) | 1905 | 6,88 |
| Somente com variáveis de exames complementares | 172 (8.77%) | 1787 | 6,99 |
| Com variáveis de entrevista e de exames complementares | 172 (8.77%) | 1787 | 6,99 |

Pré-processamento dos dados

As variáveis preditoras de entrevista e de exames complementares inicialmente considerados nas análises, bem como a forma como foram coletadas e trabalhadas, estão apresentados no material suplementar (Suplemento 01). Dentre as variáveis preditoras provenientes da entrevista, foram consideradas 33 variáveis. Já dentre as variáveis preditoras provenientes de exames complementares, foram consideradas 15 variáveis, contemplando informações provenientes do ECG e do exame de marcador de insuficiência cardíaca (NT-proBNP) e de DC (PCR quantitativo).

Para a escolha da categorização do NT-proBNP, testou-se 3 medidas: numérico, categorizado pela idade [13] e categorizados com ponto de corte de ≥ 300 pg/dL, sendo esse último o formato que teve o melhor poder de predição para o desfecho.

Suplemento 01- Material suplementar (variáveis preditoras inicialmente consideradas nas análises e a forma como foram trabalhadas)

| Variáveis preditoras provenientes da entrevista | Pergunta e opções de resposta |
|--|---|
| Idade | Calculada em anos pela data de nascimento |

| | |
|---|---|
| Sexo | Sexo Masculino Feminino |
| Cor da pele autodeclarada | Qual sua cor? Branca (Branca) Parda/Preta/ Amarela/ Indígena (Não Branca) |
| Alfabetizado | O senhor(a) sabe ler e escrever? Não Sim |
| Estado civil | Qual é o seu estado civil? Solteiro/ Viúvo (com união estável) Casado/ Não casado, mas coabita com parceiro(a) (com união estável) |
| Renda <i>per capita</i> | Calculada dividindo-se a renda familiar (Qual é a renda de sua família?) pelo número de pessoas residentes no domicílio (Quantas pessoas moram na sua casa incluindo o senhor(a)) |
| Tabagismo | Qual das seguintes frases define melhor seus hábitos em relação ao uso de cigarro? Nunca fumei/Já fumou, mas não fuma mais (não) Atualmente fumo (sim) |
| Etilismo | Quantas vezes, nos últimos 30 dias, o senhor(a) bebeu? Não bebeu nos últimos 30 dias/ Menos de 1 vez por semana/ 1 a 2 vezes por semana (sim) 3 a 5 vezes por semana/ Todos os dias (não) |
| Atividade física | O senhor(a) pratica alguma atividade física? Não Sim |
| Colesterol alto | Algun médico ou profissional de saúde disse que o senhor(a) estava com o colesterol alto? Não Sim |
| Leishmaniose | Algun médico ou profissional de saúde já disse que o senhor(a) teve uma leishmaniose visceral ou tegumentar? Não Sim |
| Diabetes | O senhor(a) tem diabetes mellitus? Não Sim |
| Doença relacionada a coagulação | O senhor (a) tem doença relacionada a coagulação? Não Sim |
| Doença renal | O senhor (a) tem doença renal? Não Sim |
| Histórico de infarto agudo do miocárdio | O senhor (a) já teve infarto agudo do miocárdio? Não Sim |
| Hipertensão arterial | O senhor (a) tem hipertensão arterial? Não Sim |
| Doença relacionada a tireoide | O senhor (a) tem doença relacionada a tireoide? Não Sim |
| Presença de comorbidade | Algun médico ou profissional de saúde disse que o senhor(a) tem ou teve alguma doenças crônica? Não Sim |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Dificuldade para deglutir | O senhor(a) tem ou teve dificuldade para engolir ou sensação de "alimento preso" no esôfago? Não Sim |
| Aumento do esôfago | Algum médico já disse que o senhor(a) tem o esôfago aumentado no RX? Não Sim |
| Normalmente fica 3 dias sem evacuar | É comum o senhor(a) ficar sem evacuar 3 ou mais dias? Não Sim |
| Aumento do intestino | Algum médico já disse que o senhor(a) tem aumento de intestino no RX? Não Sim |
| Subir escadas | O senhor(a) consegue subir uma escada de 8 degraus ou mais sem parar? Não Sim |
| Vertigem | O senhor(a) sente vertigem ou tonteira? Não Sim |
| Edema | O senhor(a) tem edema ou inchaço nos pés pela manhã? Não Sim |
| Vasos sanguíneos visíveis no pescoço | O senhor(a) já observou vasos sanguíneos visíveis no seu pescoço no espelho quando sentado ou em pé? |
| Irregularidade no ECG aut relatado | Algum médico já mencionou irregularidades ou problemas no seu eletrocardiograma? Não Sim |
| Marcapasso permanente aut relatado | O senhor(a) tem marca-passo permanente? Não Sim |
| Coração disparado | O senhor(a) já notou seu coração disparado ou com batimento diferentes? Não Sim |
| Falta de ar ao acordar | O senhor(a) já acordou durante a noite com falta de ar, sem conseguir respirar? Não Sim |
| Falta de ar ao esforço | O senhor(a) sente falta de ar aos esforços, por exemplo: subir escadas ou subir colinas? Não Sim |
| Desmaio | O senhor(a) já teve desmaios ou perdeu a consciência? Não Sim |
| Autopercepção da saúde | Como o senhor(a) classificaria sua saúde hoje? Boa Muito boa Muito ruim Média Ruim |
| Benzonidazol | O senhor(a) já tomou um medicamento chamado ROCHAGAN ou BENZONIDAZOL? Não Sim |

| Variáveis preditores provenientes de Exames Complementares | Forma que foi trabalhada no modelo de AM |
|--|---|
| PCR quantitativo | Numérica |
| Frequência cardíaca | Numérica |
| Variabilidade da frequência cardíaca | Numérica |
| Intervalo QT corrigido | Numérica |
| Duração do complexo QRS | Numérica |
| Bloqueio de ramo direito com hemibloqueio anterior esquerdo | Categórica Presente/ausente |
| Bloqueio de ramo direito isolado | Categórica Presente/ausente |
| Bloqueio de ramo esquerdo completo | Categórica Negativo/Positivo |
| Fibrilação atrial | Categórica Negativo/Positivo |
| Hipertrofia ventricular com anormalidades do seguimento ST-T | Categórica Negativo/Positivo |
| Marcapasso | Categórica Presente/ausente |
| Onda Q patológica | Categórica Negativo/Positivo |
| Extrassístoles ventriculares | Categórica Negativo/Positivo |
| Baixa voltagem do complexo QRS | Categórica Negativo/Positivo |
| NT-proBNP categorizado Diferentes categorizações foram testadas, tendo sido adotado a opção que apresentou maior poder preditivo (ponto de corte de 300). | Categórica <300/ ≥300 pg/ml |

Seleção das variáveis preditoras do modelo

Para cada experimento inicialmente selecionamos as 10 variáveis preditoras mais importantes de acordo com o ranking do Random Forests, estratégia baseada em estudo prévio [14]. Entretanto, outras simulações utilizando variáveis preditoras com interesse específico foram apresentadas.

Abordagens de *Aprendizado de máquina*

Utilizou-se, separadamente, 5 técnicas de AM supervisionado para prever o óbito dos participantes da coorte. As técnicas utilizadas foram: Random Forests - RF [15], Adaptative Boosting [16], Árvore de Decisão [17], Support Vector Machine [18] e Redes Neurais Artificiais [19]. Para o treinamento e avaliação desses modelos, utilizamos o software Matlab versão R2015b com validação cruzada de 5 pastas, das quais, 3 pastas foram utilizadas para treinamento (conjunto de treinamento), 1 pasta para ajustar os hiperparâmetros de cada técnica (conjunto de validação) e 1 pasta para avaliar a performance dos modelos (conjunto de teste) (Figura 1).

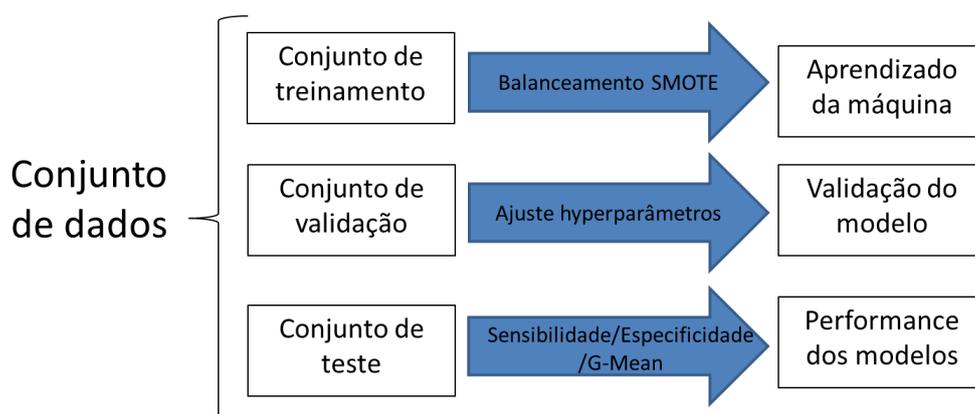


FIGURA 1: Fluxograma do processo de seleção de variáveis predictoras baseadas em análise da validação cruzada para previsão de morte entre portadores de DC em dois anos de seguimento.

O Quadro 1 apresenta uma descrição breve e os hiperparâmetros ajustados para cada técnica de AM.

Quadro 1: Descrição das técnicas de *Aprendizado de máquina* (AM) adotados no estudo.

| Técnica de AM | Descrição | Hiperparâmetros ajustados |
|---------------------|--|---|
| Random Forests | Utiliza um agregado de árvores de decisão a partir de instâncias e preditores selecionados aleatoriamente. Cada árvore prediz uma classe do problema e a predição do modelo é determinada pelo voto majoritário. | Quantidade de árvores, quantidade de preditores amostrados, fração de dados amostrados. |
| Adaptative Boosting | Utiliza um agregado de árvores de decisão a partir de instâncias e preditores selecionados aleatoriamente na primeira árvore. Da segunda árvore em diante a | Quantidade de árvores, Taxa de <i>Aprendizado</i> |

| | | |
|---------------------------|---|--|
| | seleção de instâncias é feita considerando uma probabilidade proporcional ao erro de predição das árvores anteriores. | |
| Árvore de Decisão | Estrutura definida recursivamente e composta por nós de decisão e nós folhas. Um Nó de decisão contém um teste sobre algum preditor e para cada resultado desse teste existe uma aresta para uma subárvore. Já um Nó folha corresponde a uma das classes do problema. | Quantidade máxima de subdivisões |
| Support Vector Machine | Busca um hiperplano que maximiza a distância entre instâncias de duas classes diferentes. Quando o problema tratado tem apenas dois preditores, esse hiperplano é representado por uma reta e com n preditores é necessário um hiperplano com n dimensões para adaptar aos dados. | Função de kernel |
| Redes Neurais Artificiais | Simula o modo como um cérebro humano aprende através de neurônios artificiais. Um neurônio artificial recebe informações de entrada, oriundas de uma fonte externa, e combina tais entradas com operações não lineares produzindo um resultado com base no conhecimento assimilado. | Quantidade de neurônios na camada intermediária, quantidade de épocas e taxa de aprendizagem |

Problema de desbalanceamento de classes

Em todos os experimentos realizados nesse estudo, houve desbalanceamento das classes do desfecho. A quantidade de participantes com o desfecho positivo (categoria morte) foi aproximadamente 7%, enquanto que a quantidade com desfecho negativo (categoria não morte) foi de aproximadamente 93%. Assim, foi necessária a inserção de uma etapa de balanceamento para o conjunto de treinamento. Foi utilizado o método SMOTE com $k = 10$, para equilibrar a quantidade de instâncias das duas classes. O SMOTE realiza uma amostragem reduzida da classe majoritária e sintetiza novos pontos de dados na classe minoritária [20].

Avaliação do desempenho dos modelos

Todos os modelos foram avaliados em termos de Sensibilidade, Especificidade e G-Mean. No contexto desse estudo, a sensibilidade mede a probabilidade do sistema prever uma morte, dado que a morte realmente ocorreu. Já a especificidade mede a probabilidade do sistema prever uma não morte, dado que a não morte de fato ocorreu. O G-Mean equaciona a sensibilidade e especificidade ($G - mean = \sqrt{(sensibilidade * especificidade)}$), medindo o

equilíbrio entre os desempenhos de classificação nas classes majoritária e minoritária em problemas com desbalanceamento de classes.

RESULTADOS

Entre os 1959 indivíduos participantes deste estudo, 134 (6,8%) faleceram em dois anos de seguimento. A Tabela 2 apresenta variáveis preditoras categóricas selecionadas entre as 10 com maior poder preditivo em uma ou mais configurações adotadas neste estudo (modelo final) e sua associação com o óbito. O PCR quantitativo e a variabilidade da frequência cardíaca (variáveis numéricas) foram também selecionadas entre as 10 variáveis com maior poder preditivo. A média de PCR entre o grupo “não óbito” foi de 553,45 parasitas/ml e no grupo “óbito” foi de 645,38 parasitas/ml ($p=0,502$). A média da variabilidade da frequência cardíaca entre o grupo “não óbito” foi de 310,24 milissegundos e no grupo “óbito” foi de 475,97 milissegundos ($p=0,012$).

Tabela 2- Análise descritiva e bivariada de variáveis preditoras categóricas selecionadas entre as com maior poder preditivo, e sua associação com o óbito de portadores de Doença de Chagas (DC). Minas Gerais, Brasil (n= 1959).

| Variáveis provenientes da entrevista | Descritiva n (%) | Bivariada Óbito | | Valor - p^{π} |
|--------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------|-------------------|
| | | Não n (%) | Sim n (%) | |
| Sociodemográficas | | | | |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 644 (32,9%) | 585 (90,8%) | 59 (9,2%) | 0,004 |
| Feminino | 1315 (67,1%) | 1240 (94,3%) | 75 (5,7%) | |
| Alfabetizado* | | | | |
| Não | 860 (44,1%) | 781 (90,8%) | 79 (9,2%) | <0,001 |
| Sim | 1092 (55,9%) | 1039 (95,1%) | 53 (4,9%) | |
| Idade | | | | |
| Até 60 anos | 1063 (54,3%) | 1014 (95,4%) | 49 (4,6%) | <0,001 |
| Acima de 61 anos | 896 (45,7%) | 811 (90,5%) | 85 (9,5%) | |
| Cor autodeclarada* | | | | |
| Branca | 426 (21,8%) | 397 (93,2%) | 29 (6,8%) | 0,933 |
| Não branca | 1524 (78,2%) | 1422 (93,3%) | 102 (6,7%) | |
| Renda per capita* | | | | |
| Maior que R\$ 356,33 | 774 (39,9%) | 711 (91,9%) | 63 (8,1%) | 0,039 |
| Menor que R\$ 356,32 | 1166 (60,1%) | 1099 (94,3%) | 67 (5,7%) | |
| Sinais e sintomas relatados | | | | |
| Subir escadas* | | | | |
| Não | 732 (37,6%) | 653 (89,2%) | 79 (10,8%) | <0,001 |
| Sim | 1214 (62,4%) | 1159 (95,5%) | 55 (4,5%) | |

| | | | | |
|--|--------------|--------------|-------------|--------|
| Irregularidade no ECG autorelatada* | | | | |
| Não | 744 (38,7%) | 695 (93,4%) | 49 (6,6%) | 0,654 |
| Sim | 1180 (61,3%) | 1096 (92,9%) | 84 (7,1%) | |
| Coração disparado* | | | | |
| Não | 702 (36,5%) | 649 (92,5%) | 53 (7,5%) | 0,404 |
| Sim | 1222 (63,5%) | 1142 (93,5%) | 80 (6,5%) | |
| Comorbidades relatadas | | | | |
| Hipertensão arterial | | | | |
| Não | 706 (36,0%) | 671 (95,0%) | 35 (5,0%) | 0,013 |
| Sim | 1253 (64,0%) | 1154 (92,1%) | 99 (7,9%) | |
| Marcapasso permanente autorelatado* | | | | |
| Não | 1804 (93,8%) | 1691 (93,7%) | 113 (6,3%) | <0,001 |
| Sim | 120 (6,2%) | 100 (93,3%) | 20 (16,7%) | |
| Variáveis provenientes de exames complementares | | | | |
| Frequência cardíaca* | | | | |
| Normal | 1291 (67,6) | 1203 (93,2%) | 88 (6,8%) | 0,136 |
| Abaixo do normal (até 59 bpm) | 585 (30,6%) | 550 (94%) | 35 (6%) | |
| Acima do normal (acima de 101 bpm) | 34 (1,8%) | 29 (85,3%) | 5 (14,7%) | |
| Intervalo QT corrigido* | | | | |
| Normal (até 440 m/s) | 947 (49,6%) | 909 (96%) | 38 (4%) | <0,001 |
| Alterado (acima de 441m/s) | 963 (50,4%) | 873 (90,7%) | 90 (9,3%) | |
| Duração do complexo QRS* | | | | |
| Normal (até 120) | 1117 (58,5%) | 1069 (95,7%) | 48 (4,3%) | <0,001 |
| Alterado (acima de 121) | 793 (41,5%) | 713 (89,9%) | 80 (10,1%) | |
| Bloqueio de ramo direito com hemibloqueio* | | | | |
| Negativo | 1692 (88,6%) | 1584 (93,6%) | 108 (6,4%) | 0,121 |
| Positivo | 218 (11,4%) | 198 (90,8%) | 20 (9,2%) | |
| Bloqueio de ramo direito isolado* | | | | |
| Negativo | 1530 (80,1%) | 1424 (93,1%) | 106 (6,9%) | 0,427 |
| Positivo | 380 (19,9%) | 358 (94,2%) | 22 (5,8%) | |
| Marcapasso* | | | | |
| Ausente | 1842 (96,4) | 1732 (94%) | 110 (6%) | <0,001 |
| Presente | 68 (3,6) | 50 (73,5%) | 18 (26,5%) | |
| Onda Q patológica* | | | | |
| Negativo | 1620 (84,8%) | 1530 (94,4%) | 90 (5,6%) | <0,001 |
| Positivo | 290 (15,2%) | 252 (86,9%) | 38 (13,1%) | |
| Baixa voltagem do complexo QRS* | | | | |
| Negativo | 1799 (94,2%) | 1687 (93,8%) | 112 (6,2%) | |
| Positivo | 111 (5,8%) | 95 (85,6%) | 16 (14,4%) | |
| NT-proBNP categorizado* | | | | |
| Normal (< 300 pg/ml) | 1368 (70,2%) | 1340 (98%) | 28 (2%) | <0,001 |
| Alterado (> 301 pg/ml) | 581 (29,8%) | 475 (81,8%) | 106 (18,2%) | |

* Variation of the n = 1.959 because of missing information.

^π Teste qui quadrado

Predição com variáveis da entrevista

As 10 variáveis preditoras mais importantes provenientes da entrevista (segundo ranking do Random Forests) foram: Idade, Alfabetizado, Renda per capita, Subir escadas, Irregularidades no ECG autorelatada, Cor da pele autodeclarada, Marcapasso permanente autodeclarado, Sexo, Hipertensão arterial, Coração disparado. Os resultados das 5 técnicas de AM estão na Tabela 03. Os melhores resultados em termos de sensibilidade e G-Mean foram da técnica Random Forests (única técnica que obteve tanto sensibilidade quanto especificidade acima de 0.60). De forma geral, as diferentes técnicas revelaram valores relativamente semelhantes, com G-mean de aproximadamente 60% (0.60).

Tabela 03: Desempenho dos modelos na predição de morte para portadores de DC em dois anos, segundo cada técnica de aprendizado de máquina adotada, considerando as dez variáveis de entrevista com maior poder preditor.

| | Especificidade | Sensibilidade | G-Mean |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| Random Forests | 0.60 | 0.66 | 0.62 |
| Adaptative Boosting | 0.67 | 0.53 | 0.59 |
| Árvore de Decisão | 0.64 | 0.58 | 0.60 |
| Support Vector Machine | 0.59 | 0.54 | 0.54 |
| Redes Neurais Artificiais | 0.68 | 0.52 | 0.59 |

Predição com variáveis dos exames complementares

As 10 variáveis preditoras mais importantes provenientes de exames complementares foram: NT-proBNP categorizado, Duração do complexo QRS, Variabilidade da frequência cardíaca, bloqueio de ramo direito isolado, PCR quantitativo, Intervalo QT corrigido, Baixa voltagem do complexo QRS, Frequência Cardíaca, Onda Q patológica e Bloqueio de ramo direito com hemibloqueio. Entre elas, observou-se que o poder preditivo da variável NT-proBNP foi maior (Figura 2).

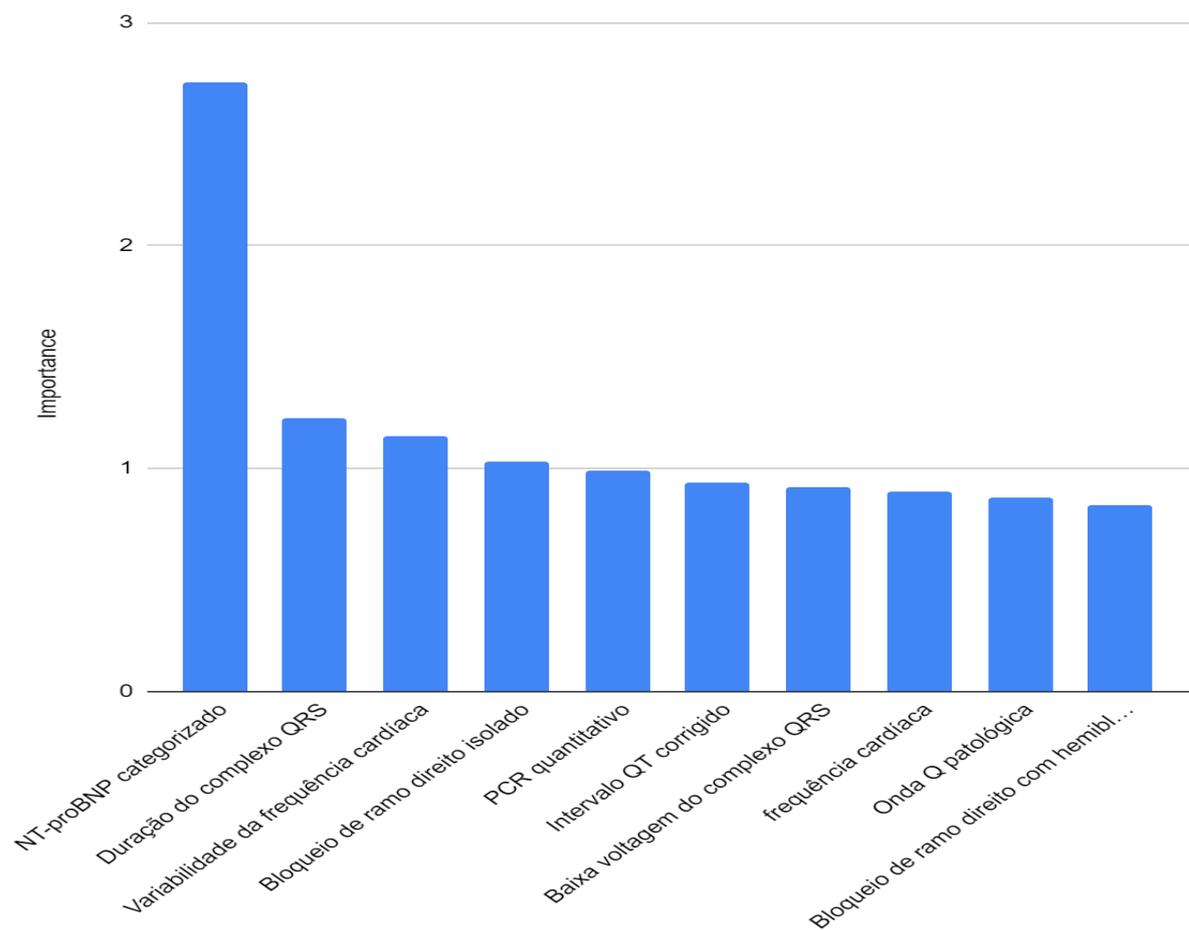


Figura 02: Importância das variáveis predictoras de exames complementares para predição de morte em portadores de DC em dois anos, segundo ranking do Random Forests.

Os resultados das 5 técnicas de AM considerando as variáveis de exames complementares estão apresentados na Tabela 04. Todas as técnicas apresentaram G-means acima de 73%. A maioria dos modelos considerando apenas variáveis de exames complementares apresentaram poder preditivo superior ao alcançado pelos modelos com adoção de dez variáveis de entrevista (Tabela 4).

Tabela 04: Desempenho dos modelos na predição de morte para portadores de DC em dois anos, segundo cada técnica de aprendizado de máquina adotada, considerando as 10 variáveis de exames complementares com maior poder preditor.

| | Especificidade | Sensibilidade | G-Mean |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| Random Forests | 0.76 | 0.76 | 0.76 |
| Adaptative Boosting | 0.76 | 0.79 | 0.78 |
| Árvore de Decisão | 0.73 | 0.77 | 0.75 |
| Support Vector Machine | 0.73 | 0.79 | 0.76 |
| Redes Neurais Artificiais | 0.75 | 0.70 | 0.73 |

Em virtude do alto efeito preditivo da variável NT-ProBNP, conduziu-se teste de outros dois modelos: 1) excluindo-se a variável NT-proBNP categorizado (permanecendo somente as variáveis: Duração do Complexo QRS, Variabilidade da Frequência Cardíaca, bloqueio de ramo direito isolado, PCR quantitativo, Intervalo QT corrigido, Baixa voltagem do complexo QRS, Frequência Cardíaca, Onda Q patológica, Bloqueio de ramo direito com hemibloqueio e Marcapasso). 2) Mantendo-se exclusivamente essa variável (Tabela 5 e 6, respectivamente).

Tabela 5: Desempenho dos modelos na predição de morte para portadores de DC em dois anos, segundo cada técnica de aprendizado de máquina adotada, considerando as variáveis de exames complementares com maior poder preditor, exceto o NT-proBNP.

| | Especificidade | Sensibilidade | G-Mean |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| Random Forests | 0.65 | 0.67 | 0.66 |
| Adaptative Boosting | 0.67 | 0.66 | 0.66 |
| Árvore de Decisão | 0.66 | 0.58 | 0.60 |
| Support Vector Machine | 0.62 | 0.72 | 0.66 |
| Redes Neurais Artificiais | 0.66 | 0.67 | 0.66 |

Tabela 6: Desempenho dos modelos na previsão de morte para portadores de DC em dois anos, segundo cada técnica de aprendizado de máquina adotada, considerando somente a variável NT-proBNP

| | Especificidade | Sensibilidade | G-Mean |
|--|-----------------------|----------------------|---------------|
|--|-----------------------|----------------------|---------------|

| | | | |
|---------------------------|------|------|------|
| Random Forests | 0.74 | 0.79 | 0.76 |
| Adaptative Boosting | 0.74 | 0.79 | 0.76 |
| Árvore de Decisão | 0.74 | 0.79 | 0.76 |
| Support Vector Machine | 0.74 | 0.79 | 0.76 |
| Redes Neurais Artificiais | 0.74 | 0.79 | 0.76 |

Predição com variáveis de entrevista e de exames complementares

Utilizando variáveis de entrevista e de exames complementares conjuntamente, testamos se haveria melhora na predição dos modelos de aprendizado de máquina. Os resultados estão apresentados na Tabela 07. Inicialmente foram incluídas as 20 variáveis preditoras mais importantes (10 de entrevista e 10 de exames complementares) segundo ranking do Random Forests. Entretanto, no modelo final foram mantidas 10 variáveis: NT-proBNP categorizado, Duração do Complexo QRS, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Idade, cor da pele autodeclarada, subir escadas, bloqueio de ramo direito isolado, PCR quantitativo, Intervalo QT corrigido, Renda per capita. Em todas as técnicas, não foi observada melhora na predição após a utilização de variáveis de entrevista e exames complementares juntas. Ou seja, modelos com somente variáveis de exames complementares (Tabela 04) tiveram poder preditivo semelhante a modelos com variáveis de exames complementares e de entrevista (Tabela 07).

Tabela 07: Desempenho dos modelos na predição de morte para portadores de DC em dois anos, segundo cada técnica de aprendizado de máquina adotada, considerando as dez variáveis de entrevista e de exames complementares com maior poder preditor.

| | Especificidade | Sensibilidade | G-Mean |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| Random Forests | 0.79 | 0.68 | 0.73 |
| Adaptative Boosting | 0.73 | 0.79 | 0.76 |
| Árvore de Decisão | 0.75 | 0.73 | 0.73 |
| Support Vector Machine | 0.71 | 0.78 | 0.74 |
| Redes Neurais Artificiais | 0.74 | 0.75 | 0.74 |

DISCUSSÃO

Esse estudo descreveu como o AM foi capaz de prever a morte em um período de 2 anos em pacientes com DC, utilizando diferentes técnicas e diferentes configurações de modelos preditivos. Utilizando as 10 variáveis preditoras mais importantes provenientes da entrevista, as diferentes técnicas revelaram valores relativamente altos, com G-mean máximo de 62%. Utilizando as 10 variáveis preditoras mais importantes provenientes de exames complementares, observou-se aumento no G-mean atingindo até 78%. Neste modelo, ficou evidente o protagonismo do NT-proBNP (figura 2), apresentando mais que o dobro da importância observada para as demais variáveis do modelo. Este achado foi confirmado ao se observar modelo de AM utilizando somente o NT-proBNP, onde observou-se que esta única variável atingiu G-mean de 76%. Outras configurações de modelos foram também testadas (com variáveis de exames complementares excluindo o NT-proBNP e mesclando variáveis proveniente de entrevista e exames complementares). Ainda assim, o poder preditivo deles ficou menor ou igual ao verificado pelo modelo que considerou exclusivamente o NT-proBNP. No geral, as cinco configurações de AM adotadas mostraram valores aproximadamente semelhantes, não sendo possível identificar superioridade de um em relação aos demais para todas as modelagens adotadas, ou seja, em cada modelagem, uma configuração diferente atingiu valor mais alto. A predição teve uma boa precisão para reconhecer a morte com um bom valor de G-mean (entre 0,54 a 0,78), variando de acordo com as técnicas e modelos.

No modelo de predição somente com variáveis provenientes da entrevista percebeu-se que características sociodemográficas e de sinais/sintomas autorelatados permaneceram no modelo. Nesse caso, já foi verificada alta acurácia de questões autoreferidas para condições crônicas [21]. Em termos de projeção clínica, adotando apenas dez variáveis de entrevista durante uma anamnese, seriam identificados os indivíduos que potencialmente mais se beneficiariam com possíveis intervenções prévias. Seria possível alcançar acerto de 62% em predições de óbito. O poder de predição pode representar grande impacto clínico. Essa intervenção poderia ser útil na prática, em locais onde exista acesso restrito aos exames e serviços de saúde especializados, com oferta "seletiva, focalizada e excludente" [22]. A literatura relata ainda que os grupos que apresentam maiores necessidades de saúde, como os portadores de DC, são justamente aqueles que têm maior dificuldade de acessar e utilizar os serviços de saúde [23]. É um grande desafio para o serviço público de saúde brasileiro (SUS) a

efetivação de um acesso equitativo, pois cada segmento social tem diferentes demandas produzidas por processos sociais de exclusão, nem sempre percebidas pelo poder público [22]. Assim, a ferramenta de AM poderia contribuir com esta necessidade de melhor manejo dos usuários portadores de DC, utilizando dados simples e eficazes, principalmente em regiões remotas.

No modelo de predição somente com variáveis de exames complementares permaneceram variáveis de ECG, da carga parasitária (PCR quantitativo) e do biomarcador NT-proBNP. Nesse modelo o poder de predição alcançado foi maior do que utilizando apenas variáveis da entrevista, demonstrando a importância de exames complementares na condução do manejo clínico da DC. O ECG é o exame complementar mais importante na avaliação inicial dos pacientes com DC [4]. Ele é um exame barato, padronizado e onipresente. A detecção de parasitas *t. cruzi* no sangue por PCR tem sido usada para avaliar a carga parasitária e a eficácia do tratamento da DC, e estudos prévios demonstraram o papel da PCR em prever a progressão da DC [24, 25]. Ao se verificar a importância das variáveis de exames complementares para compor o modelo, o biomarcador NT-proBNP se mostrou proeminente. Assim, devido a esta importância, um modelo com apenas essa variável foi testada, e o poder preditivo desse modelo composto com essa única variável foi bastante semelhante ao poder preditivo do modelo com as 10 variáveis de exames complementares mais importantes (76% vs. 78%).

Os níveis de NT-proBNP são precisos discriminadores do diagnóstico de insuficiência cardíaca, auxiliam na estratificação de risco dos pacientes e são poderosos preditores de morte. A sua capacidade discriminatória em prever mortalidade ($C = 0,69$, IC 95%: 0,66, 0,71) é semelhante à de um ECG ($C = 0,68$, IC 95%: 0,65, 0,71) [26]. Confirmando esse achado, o NT-proBNP foi incluído em um escore de risco para prever mortalidade em 2 anos em pacientes com DC, sendo a variável com maior poder de predição de morte [27]. Além disso, essa medida é o fator mais fortemente associado a ocorrência de eventos cardiovasculares na população portadora de DC [28].

Infelizmente, o NT-proBNP não está prontamente disponível na maioria dos cenários clínicos que envolvem DC. Seu uso em larga escala no sistema público de saúde brasileiro como um teste da rotina para auxílio no manejo não é vislumbrado nesse momento, embora altamente desejado. Pois esse exame, realizado por uma simples análise do sangue, proporciona menor realização de ecocardiogramas (-58,2%) e redução no número de hospitalizações (-12,6%). Por se tratar, também, de estratégia com menor custo final e com melhor acurácia

diagnóstica, não haveria incremento no orçamento do sistema de saúde público para o diagnóstico e tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca [29].

O modelo com variáveis de exames complementares excluindo o NT-proBNP apresentou poder preditivo 10% inferior (66%). Apesar disso, diante do acesso restrito ao exame de NT-proBNP, este modelo (somente com dados do ECG e do PCR) pode representar uma ferramenta útil.

Em áreas endêmicas, a DC representa uma das principais causas de mortes por doenças cardiovasculares [26]. Uma meta-análise identificou que a DC está associada à alta mortalidade, independentemente de condição clínica, com risco relativo (RR) de 1,74 (IC 95% 1,49-2,03) e risco atribuível de 42,5% considerando o grupo exposto [27]. A região onde foi realizado nosso estudo foi conduzido é caracterizada por possuir baixa densidade demográfica, forte desigualdade social, grandes distâncias entre municípios e extensas áreas rurais [30]. Soma-se a esses problemas contextuais da região, a falta de treinamento, conhecimento específico e segurança na condução dos pacientes com DC entre médicos da Atenção Primária à Saúde [31, 32]. Por isso, o uso de ferramentas de AM pode ampliar o acesso a um manejo adequado da DC, considerando que tem bons resultados, é uma técnica automática e barata.

Entre os pontos fortes desse estudo destaca-se a avaliação longitudinal de uma grande amostra de pacientes com DC que vivem em áreas endêmicas e em municípios de pequeno porte, longe dos grandes centros urbanos comumente retratados nos estudos. Isso possibilita extensão dos resultados para outras localidades similares, uma vez que a população portadora de DC, geralmente tem perfil epidemiológico semelhante [2]. Mas esse estudo não é livre de limitações. Primeiramente é importante destacar os valores discretos para sensibilidade e especificidade dos modelos baseado em variáveis de entrevista. A segunda limitação está relacionada com a maneira como os modelos foram avaliados nesse estudo, utilizando validação cruzada para treinar e testar os modelos. Do ponto de vista metodológico, a validação cruzada possibilita uma avaliação robusta. Entretanto, utilizar dois conjuntos de dados independentes (um para treinar e outro para testar os modelos) permitiria validar melhor a capacidade de generalização dos modelos, possibilitando aplicá-los na prática clínica. Estudos de implementação poderão ser realizados para avaliar o impacto potencial do uso desses modelos para previsão de morte em pacientes com DC.

CONCLUSÃO

Modelo de AM mostraram-se úteis e com alto poder de predição de morte em dois anos entre portadores de DC. As diferentes técnicas atingiram de 62% à 78% de acerto. Modelos com informações provenientes somente da entrevista apresentam vantagem de uso em cenários com pouco acesso à exames complementares, mas a incorporação de variáveis provenientes de exames complementares melhorou o poder de predição. Modelo adotando apenas o NT-proBNP, de forma isolada, mostrou capacidade de predição similar aos melhores modelos de predição usando variáveis de entrevista e de exames complementares. Assim, a técnica de AM confirmou o protagonismo desse biomarcador na predição de morte. O AM pode ser utilizado como ferramenta útil com potencial para contribuir com a sobrevivência de pacientes com DC em todo o mundo, ao identificar os pacientes com maior probabilidade de morte.

REFERÊNCIAS

1. Martins-Melo FR, Ramos Júnior AN, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2014 Feb;130:167-74
2. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;62(9):767-76. Epub 2013/06/19.
3. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nature reviews Cardiology.* 2012;9(10):576-89. Epub 2012/08/01.
4. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverria LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(12):e169-e209. Epub 2018/10/26.
5. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation.* 2013;127(10):1105-15. Epub 2013/02/09
6. Pereira Nunes M do C, Barbosa MM, Ribeiro AL, Amorim Fenelon LM, Rocha MO. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(7): 788-97

7. Martins-Melo FR, Carneiro M, Ribeiro ALP, Bezerra JMT, Werneck GL. Burden of Chagas disease in Brazil, 1990-2016: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Int J Parasitol.* 2019 Mar;49(3-4):301-310.
8. Borde Elis, Akerman Marco, Pellegrini Filho Alberto. Mapping of capacities for research on health and its social determinants in Brazil. *Cad. Saúde Pública.* 2014. Oct; 30 (10): 2081-2091
9. Mincholé A, Rodríguez B. Artificial intelligence for the electrocardiogram. *Nature medicine.* 2019;25(1):22-3. Epub 2019/01/09.
10. DEO, Rahul C. Machine learning in medicine. *Circulation*, v. 132, n. 20, p. 1920-1930, 2015.
11. WIENS, Jenna; SHENOY, Erica S. Machine learning for healthcare: on the verge of a major shift in healthcare epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*, v. 66, n. 1, p. 149-153, 2018.
12. Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Cunha-Neto E, et al. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. *BMJ Open.* 2016; 6: e011181. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011181 PMID: 27147390
13. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008 Sep;10(9):824-39.
14. Genuer, Robin; POGGI, Jean-Michel; TULEAU-MALOT, Christine. Variable selection using random forests. *Pattern recognition letters*, v. 31, n. 14, p. 2225-2236, 2010.
15. Breiman, Leo. Random forests. *Machine learning*, v. 45, n. 1, p. 5-32, 2001.
16. Friedman, Jerome H. Greedy function approximation: a gradient boosting machine. *Annals of statistics*, p. 1189-1232, 2001
17. Breiman, Leo et al. *Classification and regression trees.* CRC press, 1984.
18. Cristianini, Nello et al. *An introduction to support vector machines and other kernel-based learning methods.* Cambridge university press, 2000.
19. Zurada, Jacek M. *Introduction to artificial neural systems.* St. Paul: West, 1992.
20. CHAWLA, Nitesh V. et al. SMOTE: synthetic minority over-sampling technique. *Journal of artificial intelligence research*, v. 16, p. 321-357, 2002.

21. Francisco Priscila Maria Stolses Bergamo, Azevedo Barros Marilisa Berti de, Segri Neuber José, Alves Maria Cecília Goi Porto, Cesar Chester Luiz Galvão, Malta Deborah Carvalho. Comparação de estimativas para o auto-relato de condições crônicas entre inquérito domiciliar e telefônico - Campinas (SP), Brasil. *Rev. bras. epidemiol.* [Internet]. 2011 Sep [cited 2018 Dec 04] ; 14(Suppl 1): 5-15.
22. Assis MMA, Villa TCS, Nascimento, MAA. Acesso aos serviços de saúde: uma possibilidade a ser construída na prática. *Cien Saude Colet* 2003;8(3):815-823.
23. Lima JC, Azoury EB, Bastos LHCV, Coutinho MM, Pereira NN, Ferreira SCC. Desigualdades no acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Saúde Debate* 2002;26(60):62-70
24. Basquiera A, Sembaj A, Aguerri A, Omelianiuk M, Guzmán S, Barral JM, Caeiro T, Madoery R, Salomone O. Risk progression to chronic chagas cardiomyopathy: Influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart*. 2003;89:1186-1190
25. Georg I, Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Holanda MTd, Roma EH, Bonecini-Almeida MdG. Evolution of anti-trypanosoma cruzi antibody production in patients with chronic chagas disease: Correlation between antibody titers and development of cardiac disease severity. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017;11:e0005796
26. Lima-Costa MF, Cesar CC, Peixoto SV, Ribeiro AL. Plasma B-type natriuretic peptide as a predictor of mortality in community-dwelling older adults with Chagas disease: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging. *Am J Epidemiol*. 2010 Jul 15;172(2):190-6.
27. Di Lorenzo Oliveira C, Nunes MCP, Colosimo EA, de Lima EM, Cardoso CS, Ferreira AM, de Oliveira LC, Moreira CHV, Bierrenbach AL, Haikal DSA, Peixoto SV, Lima-Costa MF, Sabino EC, Ribeiro ALP. Risk Score for Predicting 2-Year Mortality in Patients With Chagas Cardiomyopathy From Endemic Areas: SaMi-Trop Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Mar 17;9(6):e014176. doi: 10.1161/JAHA.119.014176. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3):e014649. PMID: 32157953; PMCID: PMC7335521.
28. Ferreira AM, Sabino EC, Oliveira LCd, Oliveira CDL, Cardoso CS, et al. (2020) Impact of the social context on the prognosis of Chagas disease patients: Multilevel analysis of a Brazilian cohort. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 14(6): e0008399
29. Análise de Custo-Efetividade do Peptídeo Natriurético Tipo-B Comparado ao Julgamento Clínico em Pacientes com Dispneia Aguda no Contexto do Sistema Único de Saúde. Denizar Vianna Araújo, Camila Pepe Ribeiro de Souza. *Rev SOCERJ*. 2008;21(4):217-225 julho/agosto

30. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Censo demográfico 2010. Rio de Janeiro; 2012.
31. Ferreira, Ariela Mota; Sabino, Ester Cerdeira; Moreira, Hugo Fonseca; Cardoso, Clareci Silva; Oliveira, Cláudia Di Lorenzo; Ribeiro, Antonio Luiz Pinho; Ramos, Bruno de Carvalho; Haikal, Desirée Sant´Ana. Avaliação do conhecimento acerca do manejo clínico de portadores da doença de Chagas em região endêmica no Brasil. *Rev. APS*; 21(3): 345-354, 2018.
32. Damasceno RF, Sabino EC, Ferreira AM, Ribeiro ALP, Moreira HF, et al. (2020) Challenges in the care of patients with Chagas disease in the Brazilian public health system: A qualitative study with primary health care doctors. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 14(11): e0008782.

5.2 Produto 2 – Artigo submetido, versão após recomendações dos pareceristas.

Contextual influence on poor self-rated health in patients with Chagas disease: Multilevel study Influência contextual na pior autopercepção em saúde de portadores de Doença de Chagas: Estudo multinível

Short Title: Self-rated health in Chagas disease

Ariela Mota Ferreira¹, Éster Cerdeira Sabino², Lea Campos de Oliveira², Cláudia Di Lorenzo Oliveira³, Clareci Silva Cardoso³, Antônio Luiz Pinho Ribeiro⁴, Renata Fiúza Damasceno¹, Sâmara Fernandes Leite¹, Thallyta Maria Vieira¹, Maria do Carmo Pereira Nunes⁴, Desirée Sant' Ana Haikal^{1*}

¹ Graduate Program in Health Sciences, State University of Montes Claros (Universidade Estadual de Montes Claros), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

² Medical Investigation Laboratories-03 Clinics Hospital, Medical School, University of São Paulo (Universidade de São Paulo), São Paulo, São Paulo, Brazil

³ Federal University of São João del-Rey, Research Group in Epidemiology and New Technologies in Health-campus CCO Brazil

⁴ Department of Internal Medicine, Federal University of Minas Gerais (Universidade Federal de Minas Gerais), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

* Corresponding author

Abstract

Chagas disease (CD) is recognized by the World Health Organization as one of the thirteen most neglected tropical diseases in the world. Self-perceived health is considered a better predictor of mortality than objective measures of health status, and the context in which one lives influences this predictor. This study aimed to evaluate the prevalence and individual and contextual factors associated with poor self-rated health among CD patients from an endemic

region in Brazil. It is a multilevel cross-sectional study. The individual data come from a cross-section of a cohort study named SaMi-Trop. Contextual data was collected from publicly accessible institutional information systems and platforms. The dependent variable was self-perceived health. The analysis was performed using multilevel binary logistic regression. The study included 1,513 patients with CD, where 335 (22.1 %) had Poor self-rated health. This study revealed the influence of the organization/offer of the Brazilian public health service and of individual characteristics on the self-perceived health of patients with CD.

Keywords: Chagas Disease; Self-rated health; Health Status; Epidemiologic Studies; Multilevel Analysis

Resumo

A Doença de Chagas (DC) é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma das treze doenças tropicais mais negligenciadas do mundo. A autopercepção de saúde é considerada um melhor preditor de mortalidade do que medidas objetivas do estado de saúde, e o contexto em que se vive influencia esse preditor. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência e os fatores individuais e contextuais associados à pior autopercepção em saúde de pacientes com DC de uma região endêmica do Brasil. É um estudo transversal multinível. Os dados individuais vêm de um corte transversal de um estudo de corte denominado SaMi-Trop. Os dados contextuais foram coletados a partir de plataformas e sistemas de informações institucionais acessíveis ao público. A variável dependente foi a autopercepção de saúde. A análise foi realizada por meio de regressão logística binária multinível. Participaram do estudo 1.513 pacientes com DC, sendo 335 (22,1%) com pior autopercepção de saúde. Este estudo revelou a influência da organização / oferta do serviço público de saúde brasileiro e de características individuais na autopercepção de saúde de pacientes com DC.

Palavras chave: Doença de Chagas; Autoavaliação da saúde; Nível de Saúde; Estudos Epidemiológicos; Análise Multinível.

Introduction

Recognized by the World Health Organization (WHO) as one of the thirteen most neglected tropical diseases in the world [1], Chagas disease (CD) is an infectious disease that represents a serious public health problem in Latin America. In Brazil, CD is considered one of the main medical and social problems [2]. The initial stage of infection with *Trypanosoma cruzi*, the main transmitter of CD, lasts from 4 to 8 weeks and is generally asymptomatic. About 60 to 70 % of patients do not develop a clinically visible disease. However, the remaining patients (30 to 40 %) develop one of the chronic forms of the disease (cardiac, digestive, or cardio-digestive) that persists during the life of the host [3].

Self-perception of health is an important indicator used in social epidemiology. It is considered a better predictor of mortality than objective measures of health status [4, 5], since it consistently predicts functional decline [4], in addition to influencing the frequency of seeking

health care and the acceptance of treatment plans [6]. CD in its chronic form negatively impacts patients' self-perceived health [7], however there are few studies that investigate this topic in CD.

It is known that information related to the context in which patients live has an influence on their health conditions, as well as on their self-perception [5, 8-12]. The use of multilevel models which simultaneously include context variables (social structure to which the individual belongs) in addition to conventional individual variables [13], has been an important tool in scientific investigations, as it overcomes some limitations of traditional epidemiology when considering distinct hierarchical levels in the analyzes. These models consider that attributes at the individual level may not be sufficient to explain the process of illness, since within the context there are cultural and geographical factors that can affect individuals directly or indirectly [14].

Although the contextual influence on self-perceived health is recognized [8], studies with this approach are scarce. In addition, no previous multilevel studies were found that investigated self-perceived health among CD patients. Thus, this study aimed to assess the prevalence and individual and contextual factors associated with poor self-rated health among patients with CD from an endemic region in Brazil.

METHODS

Ethical approval was obtained from the relevant ethic committee (CEP/USP - 042/2012, UNIMONTES 2.474.172 e CONEP 179.685). All subjects agreed to participate to this study and signed the informed consent form prior to the beginning of the study.

This is a cross-sectional study with multilevel analysis that considered individual and contextual information. The individual data came from a cross-section (follow-up) in a cohort study named SaMi-Trop (Research on Biomarkers in Neglected Tropical Diseases in São Paulo/Minas Gerais). SaMi-Trop is a multicenter study which involves the involvement of four Brazilian public universities [15]. This cohort covers two macro-regions of the state of Minas Gerais endemic to CD: the northern region of Minas and the Vale do Jequitinhonha region. The contextual data used were extracted from the official database of the Brazilian government, and were collected at the municipal level.

The SaMi-Trop methodology has been presented in detail in previous publications [15, 16]. To date, two evaluations have been carried out, the baseline and the first follow-up. The

baseline was composed of 2,157 individuals. Follow-up was carried out two years later, and it was possible to collect information for 1,709 individuals, being those initially included in the cohort (79 %). A total of 196 individuals were excluded (150 for not having a positive serology for the anti-*T. cruzi* antibody and 46 for not having valid information for the dependent variable adopted (Figure 1). The analyzes of the present study were conducted with data from the first follow-up interview.

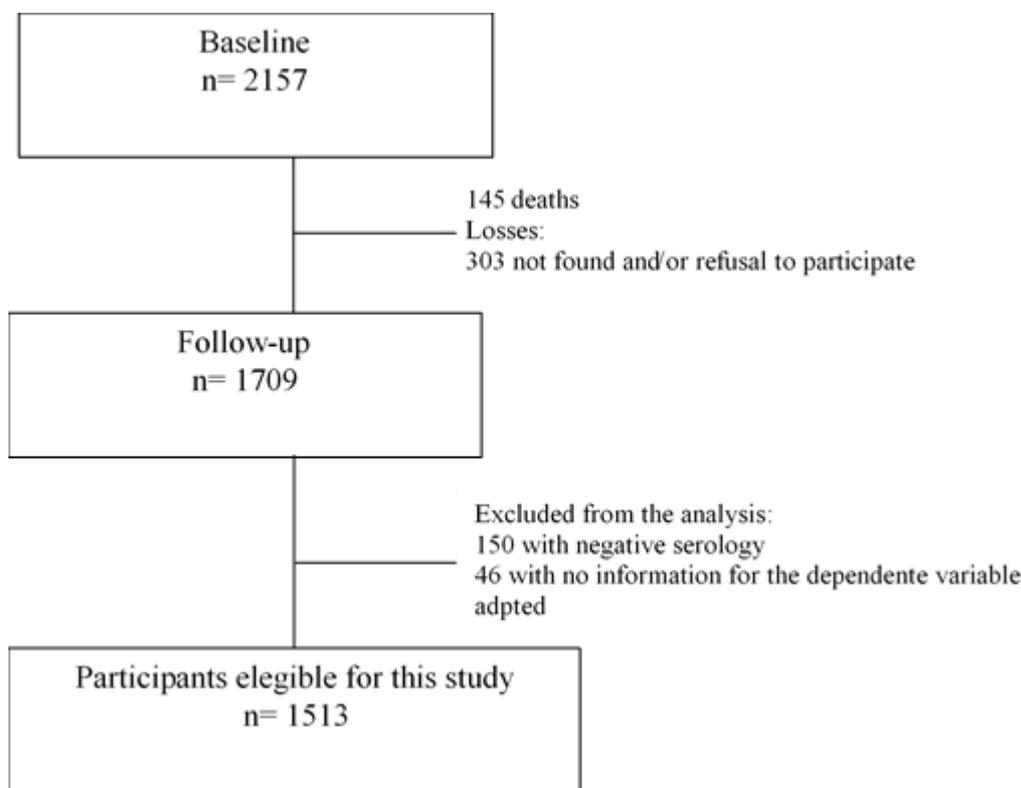


FIGURE 1. Flowchart of eligible, and lost and excluded CD patients of the study. SaMi-Trop Project. Minas Gerais.

Baseline data collection was carried out between 2013/2014. The first follow-up visit took place between 2015/2016 where interviews were conducted with patients, with collection of peripheral blood, ECG and echocardiogram exams. The interview included sociodemographic information, lifestyle, physical activity, quality of life assessment, clinical and therapeutic history of CD, use of health services, health literacy, and history of hospitalization in the period.

Contextual data collection was conducted for the social, economic, demographic, epidemiological, and health services characterization of the 21 municipalities included in the

SaMi-Trop. A total of 13 contextual variables were collected from the publicly accessible institutional information systems and platforms. Table 1 presents these variables, the year adopted as a reference for the collection (available data that was the closest to the year of the cohort follow-up 2015/2016), its source, its concept, and the way the information was categorized to conduct the analysis.

Table 1. Contextual variables collected from publicly accessible institutional information systems and platforms, according to the year, source, concept, and cut-off point adopted for categorizing the variable.

| Contextual variables | Year of collection | Source | Concept | Cut off point adopted |
|---|--------------------|---|--|--|
| 1. Total population | 2010 | Atlas of Human Development in Brazil ¹ | Number of people residing in the municipality. | 75 th percentile = 31,003 inhabitants. |
| 2. % of the rural population | 2010 | Atlas of Human Development in Brazil ¹ | Percentage of people residing in the area outside urban limits. | 25 th percentile = 33.11 % |
| 3. Municipal Human Development Index. (MHDI) | 2010 | Atlas of Human Development in Brazil ¹ | Geometric average of the indices of the dimensions Income, Education and Longevity, with equal weights. This varies from 0 to 1, with higher values indicating a better situation. | Categorized by international standard and dichotomized as low (<0,550) vs. high (>0,700) /medium (0,551-0,699) |
| 4. Gini index | 2010 | Atlas of Human Development in Brazil ¹ | Measures the degree of inequality in the distribution of household income per capita. Its value ranges from 0, when there is no inequality, to 1 when the inequality is maximum. | 25 th percentile = 0.4642 |
| 5. Average wage of formal workers | 2015 | IBGE ² | Average wage of formal workers, measured in number of minimum wages. | 75 th percentile = 1.7 minimum wages |
| 6. Illiteracy rate | 2010 | DATASUS ³ | Percentage of illiterates in the population of the municipality | 25 th percentile = 17.1 % |
| 7. % of the population with running water | 2010 | Atlas of Human Development in Brazil ¹ | Percentage of the population of the municipality with access to running water | 25 th percentile = 85.4 % |
| 8. % of the population with adequate sewerage | 2010 | Atlas of Human Development in Brazil ¹ | Percentage of the population of the municipality with access to adequate sewerage | 25 th percentile = 49.5 % |
| 9. % of the population with electricity | 2010 | Atlas of Human Development in Brazil ¹ | Percentage of the population of the municipality with access to electricity | 25 th percentile = 98.8 % |

| | | | | |
|--|------|--|--|--|
| 10. SUS Performance Index (IDSUS) | 2010 | Performance Index of the Public Health System ⁴ | Assesses the municipal performance of the SUS* regarding: universality of access, integrality, equality, resolvability and equity of care, decentralization with a single command by management level, tripartite responsibility, regionalization and hierarchy of the health service network. | Categorized by national standard and dichotomized as 0.500-0.599 (low) vs. 0.600-0.699/0.700-0.799 (high/medium) |
| 11. Total health expenditure per inhabitant | 2016 | SIOPS - Public Health Budget Information System ⁵ | Measures the dimension of total public health expenditure per inhabitant | 75 th percentile = R\$ 610.72 |
| 12. Number of doctors per thousand inhabitants | 2017 | CNES - National Health Establishment Register ⁶ | Number of doctors per thousand inhabitants present in the municipality hired by the SUS | 75 th percentile = 0.79 |
| 13. % of the population with health insurance | 2017 | Department of Primary Care - Ministry of Health ⁷ | Proportion of population of the municipality with health insurance | 75 th percentile = 3.03 % |
| 14. FHS coverage | 2017 | Department of Primary Care - Ministry of Health ⁷ | Percentage of coverage of the population of the municipality by teams of the family health strategy (FHS). | 75 th percentile = 100 % |

*SUS = Sistema Único de Saúde (Brazilian Public Health System)

¹ http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/o_atlas/idhm/

² <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=31&dados=0>

³ <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>

⁴ <http://idsus.saude.gov.br/mapas.html>

⁵ <http://siops-asp.datasus.gov.br/CGI/deftohtm.exe?SIOPS/serhist/municipio/indicMG.def>

⁶ <http://cnes.datasus.gov.br/>

⁷ <http://sisaps.saude.gov.br/notatecnica/frmListaMunic.php>

The variables Municipal Human Development Index (MHDI) and SUS Performance Index (IDSUS) were collected, categorized according to national standard and subsequently dichotomized. The other contextual variables were collected in numerical form and later dichotomized using the 25th or 75th percentile as the cutoff point, depending on whether the variable represented a negative (low values indicated better situation) or positive (high values indicated better situation). The objective was to separate 25 % of the better-off municipalities vs. 75 % of the municipalities in the worst situation, since in general the municipalities included had similar profiles, and for the most part, were precarious (Table 1).

The organization of variables in this study followed the conceptual theoretical model of Andersen & Davidson [17], which considers “self-perception of health” as an outcome of interest. Following this model, the dependent variable was self-perception of health, constructed from the participant's self-report during the interview after being asked: How would you rate your health today?, with a Likert scale as the answer options being adopted, and later dichotomized as Poor (bad and very bad) vs. Good (good, very good, and average).

The independent variables were also grouped as suggested by the theoretical model adopted [17] (Figure 2). The model has three blocks, the first block consisting of contextual variables, and the second and third blocks consisting of variables measured at the individual level: individual characteristics and health-related behavior. The information on the last two levels came from the first follow-up interview of the SaMi-Trop project.

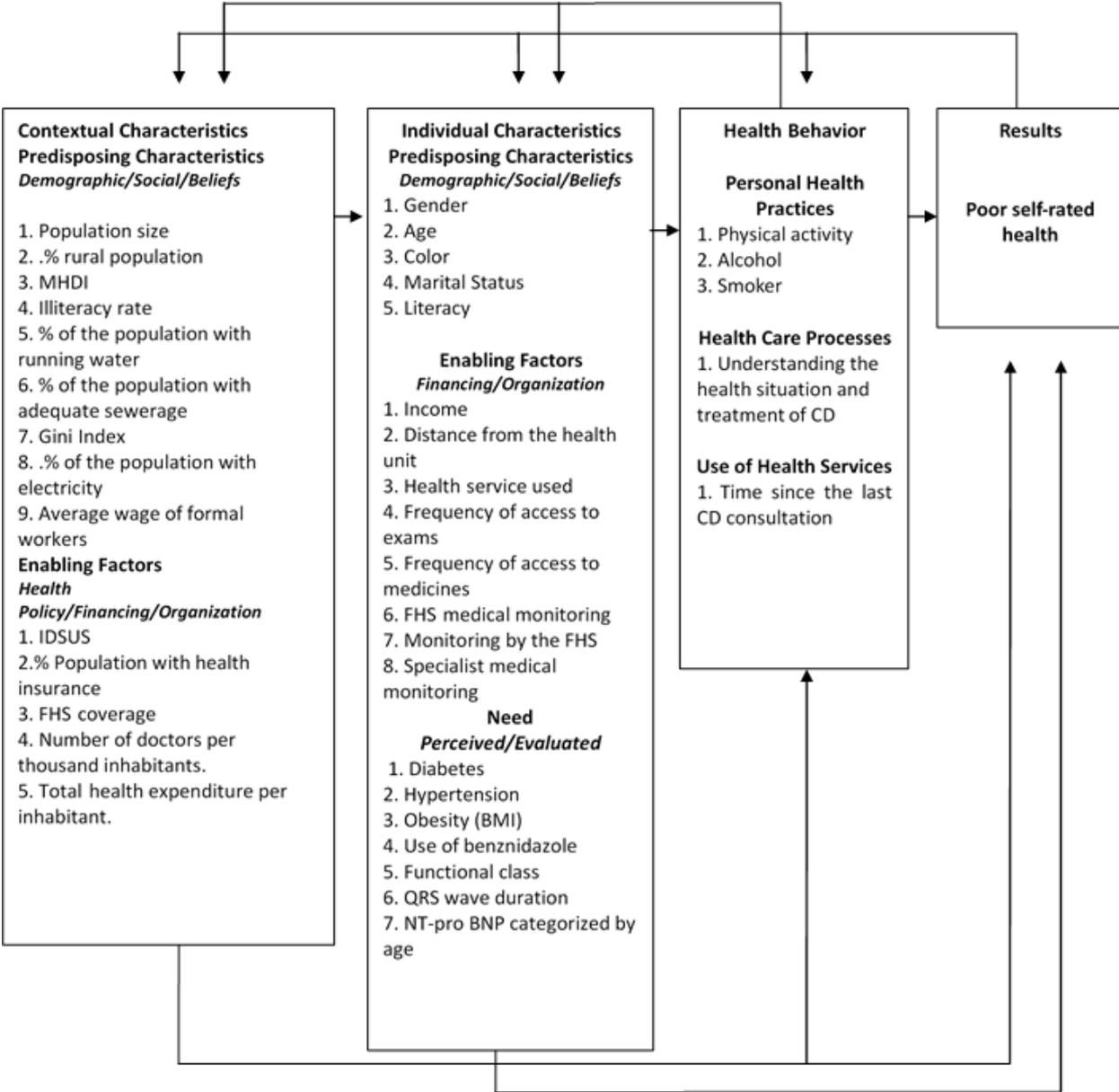


FIGURE 2. Theoretical model adopted

In the 1st block, contextual characteristics related to the municipalities were included considering the variables presented in Chart 1, sub-grouped into 1) Predisposing Characteristics, and 2) Enabling Factors.

The 2nd block (individual characteristics) considered three subgroups: 1) Predisposing Characteristics: gender (female, male), age (up to 60 years, 60 years or more), self-declared skin color (non-white, white), marital status (stable union, without stable union), literacy (no, yes); 2) Enabling Factors: income (up to 1 minimum wage, above 1 minimum wage), dichotomized considering the value of the minimum wage in force at the time of data collection (R\$ 724.00 - US\$ 304.20), distance of residence from the Basic Health Unit (BHU) (over 100 km, from 6 to 99 km, from 0 to 5 km), type of health service most frequently used to treat CD (none, public, private/health insurance), frequency of access to exams (rarely/never, regularly/frequently, always), frequency of access to medications (rarely/never, regularly/frequently, always), monitoring by the FHS (not monitored, irregularly monitored, regularly monitored), specialist medical monitoring (not monitored, irregularly monitored, regularly monitored); and 3) Perceived/Evaluated Needs: self-report of diabetes diagnosis (yes, no), self-report of arterial hypertension diagnosis (yes, no), body mass index (BMI) (overweight, normal weight), previous use of Benznidazole (BZN) (no; yes), functional class (with limitations - Classes II, III and IV, without limitations - Class I) [18]. BMI was calculated from weight and height measurements using the formula: $BMI = \text{Weight (kg)} / (\text{Height (m)})^2$, individuals with normal weight were those with up to 24.9 kg/m², and overweight those above that value [19]. The duration of the QRS complex (greater than or equal to 120 m/s, up to 119 m/s) and the age-adjusted NT-pro BNP [20] (changed, not changed) were collected from ECG and blood tests, respectively. These variables, with this cut-off point, reflect worse health conditions, with symptoms that affect the quality of daily life [20, 21].

The 3rd block (health behavior) considered three subgroups: 1) Personal Health Practices: physical activity practice (no, yes); alcohol (frequent use of alcohol, infrequent use of alcohol), and smoking (smoker, non-smoker). The practice of physical activity was considered as answered (yes or no). Alcohol was measured by the question “how many times in the last thirty days, did you consume alcohol?”, the answer options were: did not consume, consumed less than once a week, consumed 1 to 2 times per week, consumed 3 to 5 times a week, and consumed every day. The answers to this question were dichotomized and grouped into two categories: infrequent use (did not consume/consumed less than once a

week/consumed 1 to 2 times a week) vs. frequent use (consumed 3 to 5 times a week/consumed every day). Smoking was assessed by the question: “Which of the following phrases best defines your habits in relation to cigarette use?”, with the answer options being: I have never smoked, I have smoked, but I don't smoke anymore, or I currently smoke. Smokers were considered to be those who smoked at the time of data collection and ex-smokers and those who had never smoked were grouped in the non-smoking category; 2) Health Care Processes: understanding the health situation and treatment of CD, as assessed by the question “Do you consider that you understand your health situation and the care you should take during your treatment for Chagas disease?” (I don't understand enough, I understand reasonably, I understand well); and 3) Use of Health Services: time since the last consultation for CD, measured by the question “How long has it been since your last medical consultation related to Chagas disease?”, the answer being numerical and subsequently dichotomized into more than one year vs. a year or less.

Initially, a descriptive analysis of all variables was conducted. Simple (n) and relative (%) frequencies were estimated for each category of variables. For the age variable, the mean and its standard deviation were also estimated. In addition, the description of contextual variables according to self-rated health was presented.

Subsequently, bivariate analyzes were conducted between the investigated outcome and the individual variables. For this, Pearson's Chi-square test was used. In the multiple analysis, multilevel binary logistic regression was adopted, so that the variables were introduced into the model by levels of grouping (3 levels), according to the theoretical model adopted. Initially, all contextual variables (1st level) were introduced and the model was adjusted to a significance level of 5%, following the backward manual modeling technique. Subsequently, maintaining the variables of the first level, the individual variables (2nd level) were introduced from the screening obtained by the bivariate analysis (variables with $p \text{ value} \leq 0.20$). The model was adjusted again. Finally, there was the introduction of individual health behavior variables (3rd level) also screened by bivariate analysis and a new model adjustment was performed. The multilevel analysis used the fixed effects model (intercept model) to estimate the fit between the outcome and the contextual and individual explanatory variables with the mixed coefficients and logit function to obtain the odds ratios (OR) and confidence interval measures (CI) 95%. The model was adjusted to each level introduced in a hierarchical manner, with only variables with statistical significance remaining. The deviance statistic represented by “-2 loglikelihood”,

was the indicator used to assess the fit quality measure, making it possible to compare the likelihood functions. The analyzes were performed using Predictive Analytics SoftWare (PASW/SPSS)[®] version 18.0 for Windows[®] and STATA, version 17 (StatCorp, College Station, Texas, USA)[®], statistical software.

RESULTS

The Descriptive and bivariate analysis of contextual characteristics and their association with self-rated health in patients with Chagas disease is shown in Table 2.

Table 2. Descriptive analysis of contextual characteristics and their relation with self-rated health in patients with Chagas disease (CD) (n = 1513).

| Contextual variables | Descriptive | Bivariate | |
|--|--------------|-------------------|-------------|
| | n (%) | Self-rated health | |
| | | Good n(%) | Poor n(%) |
| Total population | | | |
| <31,003 inhabitants. | 902 (59.6%) | 706 (78.3%) | 196 (21.7%) |
| >31,003 inhabitants | 611 (40.4%) | 472 (77.3%) | 139 (22.7%) |
| % of the rural population | | | |
| <33.11 % | 529 (35%) | 425 (80.3%) | 104 (19.7%) |
| >33.12 % | 984 (65%) | 753 (76.5%) | 231(23.5%) |
| Municipal Human Development Index. (MHDI) | | | |
| low | 1256 (83%) | 196 (76.3%) | 61 (23.7%) |
| high/medium | 257 (17%) | 982 (78.2%) | 274 (21.8%) |
| Gini index | | | |
| <0.4642 | 229 (15.1%) | 998 (77.7%) | 286 (22.3%) |
| >0.4643 | 1284 (84.9%) | 180 (78.6%) | 49 (21.4%) |
| Average wage of formal workers | | | |
| <1.7 minimum wages | 780 (51.6%) | 608 (77.9%) | 172 (22.1%) |
| >1.8 minimum wages | 733 (48.4%) | 570(77.8%) | 163 (22.2%) |
| Illiteracy rate | | | |
| <17.1 % | 667 (44.1%) | 528 (79.2%) | 139 (20.8%) |
| >17.2 % | 846 (55.9%) | 650 (76.8%) | 196 (23.2%) |
| % of the population with running water | | | |
| <85.4 % | 1136 (75.1%) | 882 (77.6%) | 254 (22.4%) |
| >85.5 % | 377 (75.1%) | 296(78.5%) | 81 (21.5%) |
| % of the population with adequate sewerage | | | |
| <49.5 % | 1100 (72.7%) | 837 (76.1%) | 263 (23.9%) |
| >49.6 % | 413 (27.3%) | 341 (82.6%) | 72 (17.4%) |
| % of the population with electricity | | | |
| <98.8 % | 1209 (79.9%) | 935 (77.3%) | 274 (22.7%) |
| >98.8 % | 304 (20.1%) | 243 (79.9%) | 61 (20.1%) |
| SUS Performance Index (IDSUS) | | | |
| 0.500-0.599 | 604 (39.9%) | 452 (74.8%) | 152 (25.2%) |
| 0.600-0.799 | 909 (60.1%) | 726 (79.9%) | 183 (20.1%) |
| Total health expenditure per inhabitant | | | |
| < R\$ 610.72 | 1142 (75.5%) | 873 (76.4%) | 269 (23.6%) |
| > R\$ 610.73 | 371 (24.5%) | 305 (82.2%) | 66 (17.8%) |

| | | | |
|--|--------------|-------------|-------------|
| Number of doctors per thousand inhabitants | | | |
| <0.79 | 1100 (72.7%) | 838 (76.2%) | 262 (23.8%) |
| >0.80 | 413 (27.3%) | 340 (82.3%) | 73 (17.7%) |
| .% of the population with health insurance | | | |
| <3.03 % | 978 (64.6%) | 753 (77%) | 225 (23%) |
| >3.04 % | 535 (35.4%) | 425 (79.4%) | 110 (20.6%) |
| FHS coverage | | | |
| <99 % | 587 (38.8%) | 724 (78.2%) | 202 (21.8%) |
| 100 % | 926 (38.8%) | 454 (77.3%) | 133 (22.7%) |

Of the 1,513 CD patients participating in this study, 335 (22.1 % 95 % CI = 20.0 -24.2) showed poor self-rated health. The average age of the participants was 59.9 (\pm 12.2) years, the majority were female (67.9 %), non-white (78.8 %), and with a monthly income up to one minimum wage (53 %). Among the municipalities studied, the poor self-rated health ranged from 6.7 % to 57.1 %. The distribution of CD patients according to individual characteristics and health behaviors is shown in Table 3.

Table 3. Descriptive and bivariate analysis of individual characteristics and health behavior and their association with self-rated health in patients with Chagas disease (CD) (n = 1513).

| Characteristics | Descriptive | Bivariate | | P-value |
|--|-------------|-------------------|-------------|------------------|
| | | Self-rated health | | |
| Individual | n (%) | Poor n(%) | IC (95%) | |
| Gender | | | | |
| Female | 1028 | 241 (23.4%) | 21.2-25.5 | 0.076 |
| Male | 485 | 94 (19.4%) | 17.4-21.39 | |
| Age | | | | |
| 60 years or older | 667 | 137 (20.5%) | 18.46-22.53 | 0.183 |
| Up to 60 years | 846 | 198 (23.4%) | 21.26-25.53 | |
| Self-reported skin color * | | | | |
| Non-white | 1187 | 258 (21.7%) | 19.62-23.77 | 0.441 |
| White | 320 | 76 (23.8%) | 21.65-25.94 | |
| Marital status* | | | | |
| Single, widowed or divorced | 526 | 116 (22.1%) | 20.00-24.19 | 0.956 |
| Married or cohabiting | 983 | 218 (22.2%) | 20.10-24.29 | |
| Literacy* | | | | |
| No | 645 | 157 (24.3%) | 22.13-26.46 | 0.076 |
| Yes | 863 | 177 (20.5%) | 18.46-22.53 | |
| Family income* | | | | |
| Up to R\$ 727.00 | 800 | 200 (25%) | 22.81-27.18 | 0.004 |
| Above R\$ 728.00 | 709 | 134 (18.9%) | 16.92-20.87 | |
| Distance from the Health Unit * | | | | |
| Over 100 km | 61 | 27 (44.3%) | 41.79-46.80 | <0.001 |
| 6 to 99 km | 322 | 71 (22%) | 19.91-24.08 | |
| 0 to 5 km | 736 | 151 (20.5%) | 18.46-22.53 | |
| Health service used * | | | | |
| None | 132 | 39 (29.5%) | 27.02-31.79 | 0.090 |
| Public | 1013 | 214 (21.1%) | 19.04-23.15 | |
| Private/health insurance | 368 | 82 (22.3%) | 20.20-24.39 | |

| | | | | |
|--|------|-------------|-------------|------------------|
| Examination frequency * | | | | |
| Rarely or never | 758 | 190 (25.1%) | 22.91-27.28 | 0.004 |
| Regularly/frequently | 648 | 132 (20.4%) | 18.36-22.43 | |
| Always | 107 | 13 (12.1%) | 10.45-13.74 | |
| Frequency of access to medicines * | | | | |
| Rarely or never | 665 | 153 (23%) | 20.87-25.12 | 0.056 |
| Regularly/frequently | 421 | 97 (23%) | 20.87-25.12 | |
| Always | 317 | 53 (16.7%) | 14.82-18.57 | |
| Medical monitoring by the FHS * | | | | |
| Not monitored | 675 | 138 (20.4%) | 18.36-22.43 | <0.001 |
| Monitored irregularly | 435 | 123 (28.3%) | 26.03-30.56 | |
| Monitored regularly | 349 | 56 (16%) | 14.15-17.84 | |
| Monitoring by specialist * | | | | |
| Not monitored | 905 | 184 (20.3%) | 18.27-22.32 | 0.092 |
| Monitored irregularly | 304 | 80 (26.3%) | 24.08-28.51 | |
| Monitored regularly | 237 | 52 (21.9%) | 19.81-23.98 | |
| Diabetes mellitus | | | | |
| Yes | 176 | 47 (26.7%) | 24.47-28.92 | 0.121 |
| No | 1337 | 288 (21.5%) | 19.42-23.57 | |
| Arterial hypertension | | | | |
| Yes | 982 | 233 (23.7%) | 21.55-25.84 | 0.043 |
| No | 531 | 102 (19.2%) | 17.21-21.18 | |
| BMI * | | | | |
| Overweight | 796 | 174 (21.9%) | 19.81-23.98 | 0.802 |
| Normal weight | 692 | 155 (22.4%) | 20.29-24.50 | |
| Benznidazole use in the last 2 years * | | | | |
| No | 1403 | 303 (21.6%) | 19.52-23.67 | 0.152 |
| Yes | 93 | 26 (28%) | 25.73-30.26 | |
| Functional class * | | | | |
| With limitations | 629 | 179 (28.5%) | 26.22-30.77 | <0.001 |
| No limitations | 870 | 151(17.4%) | 15.48-19.31 | |
| QRS wave duration * | | | | |
| Greater than or equal to 120 m/s | 590 | 137 (23.2%) | 21.07-25.32 | 0.516 |
| Up to 119 m/s | 886 | 193 (21.8%) | 19.71-23.88 | |
| NT-pro BNP level * | | | | |
| Changed | 178 | 61 (34.3%) | 31.90-36.69 | <0.001 |
| Not changed | 1277 | 255 (20%) | 17.98-22.01 | |
| Health behavior | | | | |
| Physical activity | | | | |
| No | 1153 | 287 (24.9%) | 22.72-27.07 | <0.001 |
| Yes | 360 | 48 (13.3%) | 11.58-15.01 | |
| Alcohol * | | | | |
| Frequent alcohol use | 29 | 5 (17.2%) | 15.29-19.10 | 0.524 |
| Infrequent alcohol use | 1482 | 329 (22.2%) | 20.10-24.29 | |
| Smoking * | | | | |
| Smoker | 89 | 33 (37.1%) | 34.66-39.53 | <0.001 |
| Never smoked or ex-smoker | 1423 | 301 (21.2%) | 19.14-23.25 | |
| Understanding CD * | | | | |
| Don't understand enough | 707 | 200 (28.3%) | 26.03-30.56 | <0.001 |
| Reasonable understanding | 473 | 67 (14.2) | 12.44-15.95 | |
| Understands well | 193 | 21 (10.9%) | 9.32-12.47 | |
| Time since the last CD consultation * | | | | |
| More than a year | 272 | 43 (15.8%) | 13.96-17.63 | 0.003 |
| One year or less | 881 | 215 (24.4%) | 22.23-26.56 | |

* Variation of the number of 1513 due to loss of information

In the bivariate analysis, the individual variables screened to compose the initial multiple model ($p \leq 0.20$) were: gender, age, literacy, family income, distance from the BHU, health service used, frequency of tests, frequency of access to medication, medical monitoring by the FHS, specialist monitoring, diabetes mellitus, hypertension, use of BZN in the last 2 years, functional class, NT-pro BNP, physical activity, smoking, understanding of CD, and time since the last CD visit (Table 3).

The final adjusted multiple model revealed that among the contextual characteristics, there was less odds of poor self-rated health among those who lived in municipalities with a smaller population (OR = 0.6; 95 % CI = 0.3-0.9), and a greater chance among those who lived in municipalities with fewer doctors per thousand inhabitants (OR = 1.5; 95 % CI = 1.0-2.4), and among those who lived in municipalities with a higher illiteracy rate (OR = 1.5; 95 % CI = 1.0-2.4). Among the variables of the second level, there was a greater odds of poor self-rated health among those with limitations in functional class (OR = 2.0; 95 % CI = 1.4-2.7), with a level of NT-pro BNP adjusted for age (OR = 1.9; 95 % CI = 1.2-2.9), who reported arterial hypertension (OR = 1.5; 95 % CI = 1.0-2.1), who had an income below one minimum wage (OR = 1.5; 95 % CI = 1.1-2.0), who lived more than 100 km from the BHU (OR = 2.5; 95 % CI = 1.3-4.5), and among those who reported having irregular FHS monitoring (OR = 1.7; 95 % CI = 1.1-2.6). Among the variables of the third level, a greater odds of poor self-rated health was observed among those who did not practice physical activity (OR = 1.8; 95 % CI = 1.2-2.7) and who smoked (OR = 2.6; 95 % CI = 1.4-4.7) (Table 4).

Table 4. Final model of the Hierarchical Multilevel Logistic Regression Analysis of the factors associated with the self-rated health of the patient with Chagas disease. Minas Gerais, Brazil.

| MODELS | VARIABLES | Gross OR (95 % CI) | Gross P-value | Adjusted OR (95 % CI) | P-value |
|---|------------------------|-----------------------|------------------|--------------------------|--------------|
| Model 1 <i>Contextual Characteristics</i> | Population | | | | |
| | Larger population | 1 | | 1 | |
| | Smaller population | 0.333 (0.141-0.786) | 0.012 | 0.600 (0.379-0.949) | 0.029 |
| | Illiteracy rate | | | | |
| | Lower illiteracy rate | 1 | | 1 | |
| | Higher illiteracy rate | 4.871 (1.506-15.751) | 0.008 | 1.558 (1.004-2.417) | 0.048 |

| | | | | | |
|---|--|----------------------|--------|---------------------|------------------|
| | Number of doctors per thousand inhabitants | | | | |
| | Higher number of doctors | 1 | | 1 | |
| | Lower number of doctors | 1.388 (0.878-2.194) | 0.160 | 1.512 (1.004-2.417) | 0.019 |
| <hr/> | | | | | |
| Deviance (-2log Log likelihood) = 1.586 | | | | | |
| | Income | | | | |
| | Greater than one wage | 1 | | 1 | |
| | Less than/lower one wage | 1.401 (0.984-1.995) | 0.055 | 1.523 (1.158-2.003) | 0.003 |
| | Distance from the BHU | | | | |
| | 0 to 5 km | 1 | | 1 | |
| | 6 to 99 km | 1.0032 (0.705-1.509) | 0.733 | 1.050 (0.736-1.496) | 0.787 |
| | Above 100 km | 2.482 (1.286-4.791) | 0.005 | 2.529 (1.394-4.590) | 0.002 |
| Model 2 <i>Contextual Characteristics Individual Characteristics</i> | FHS monitoring | | | | |
| | Regularly | 1 | | 1 | |
| | Irregularly | 1.612 (1.012-2.568) | 0.038 | 1.752 (1.148-2.674) | 0.009 |
| | Not monitored | 1.367 (0.835-2.238) | 0.210 | 1.368 (0.901-2.079) | 0.141 |
| | Arterial hypertension | | | | |
| | Absent | 1 | | 1 | |
| | Present | 1.504 (1.022-2.215) | 0.031 | 1.500 (1.057-2.131) | 0.023 |
| | Functional class | | | | |
| | Without limitations | 1 | | 1 | |
| | With limitations | 1.861(1.331-2.601) | <0.001 | 2.000 (1.468-2.725) | <0.001 |
| | NT-pro BNP level | | | | |
| | Not changed | 1 | | 1 | |
| | Changed | 1.985 (1.244-3.165) | 0.003 | 1.911 (1.256-2.906) | 0.002 |
| <hr/> | | | | | |
| Deviance (-2log Log likelihood) = 1.017 | | | | | |
| | Physical activity practice | | | | |
| | Yes | 1 | | 1 | |
| | No | 1.863 (1.205-2.882) | 0.002 | 1.853 (1.231-2.789) | 0.003 |
| Model 3 <i>Contextual Characteristics Individual Characteristics Health Behaviors</i> | Smoking | | | | |
| | No | 1 | | 1 | |
| | Yes | 3.303 (1.564-5.766) | 0.002 | 2.621 (1.461-4.702) | 0.001 |
| <hr/> | | | | | |
| Deviance (-2log Log likelihood) = 996.725 | | | | | |

Discussion

This study showed a prevalence of poor self-rated health of more than 22 % among the individuals with CD investigated, being associated with contextual variables such as population size, illiteracy rate, and number of doctors per thousand inhabitants; and with the individual variables income, distance from the BHU, FHS monitoring, arterial hypertension, functional class, NT-pro BNP level, physical activity and smoking.

The high prevalence of poor self-rated health among individuals with CD may be associated with the greater severity of CD in the chronic cardiac form [22]. Studies point to a wide variation in the prevalence of poor self-rated health among different populations [7,23,24,25]. Among patients with arterial hypertension, a prevalence of 10.4 % [23] was found, among the elderly, 13.5 % [24], and among patients with CD a prevalence of 32.8 % [7]. The dependent variable, determined by means of a simple question, represents an indicator considered robust and consistent for predicting mortality and functional decline [4, 5].

Despite the recognized relevance of this indicator in chronic diseases [4, 26], there is a gap in the literature regarding the assessment of self-perceived health in patients with chronic CD, especially considering characteristics of the context where they live. To date, no previous studies have been identified that have performed a multilevel assessment related to self-perceived health among patients with CD, making comparisons of this nature impossible. The only study identified regarding self-perceived health among CD patients was conducted considering only the individual level [7], not considering the context where the individuals lived. It is already known that the context determines the occurrence and worsening of CD, considering that most patients live in a situation of social vulnerability, with unfavorable sociodemographic, economic, and life conditions. In addition, many patients live in remote regions and have difficulty accessing specialized health services [16, 27, 28, 29].

In our study, individuals with CD who lived in cities with a smaller population were less likely to report poor self-rated health. In Brazil, the expansion of primary health care (PHC) through the FHS has increased and facilitated access to scheduling appointments and exams, especially in smaller municipalities [30], where residents and health workers know each other and maintain greater proximity. It is believed that in smaller municipalities, the humanization of assistance is facilitated due to the closer relationship between health workers and the reality experienced by the user, which favors the construction of friendly and trusting relationships based on welcoming, bonding, listening, and dialogue [31]. It is known that health services with such characteristics bring greater satisfaction to their users [32]. Satisfaction with health services is associated with greater positive self-perception of health [33]. A previous study found that health services in rural areas were better evaluated than those in urban areas [34]. Possibly in smaller municipalities and in rural and remote areas, there is greater resignation to the health conditions experienced, increasing positive self-perception [35].

The higher illiteracy rate was another contextual variable that remained in the final model associated with poor self-rated health among CD patients. It is already agreed that the level of education is one of the definers of the conduct that the individual takes within the health-disease process [36]. Health is influenced by educational level, with lower education associated with greater population illness [37]. Previous studies, including a systematic review, have pointed out the influence of schooling on the self-perception of health of other populations [38, 39]. However, no studies have been identified that evaluated this relationship between patients with CD.

In this study, individuals with CD who lived in municipalities with fewer doctors per thousand inhabitants had a greater chance of poor self-rated health. The WHO does not recommend or establish adequate rates of doctors per number of inhabitants, as this parameter depends on regional, socioeconomic, cultural, and epidemiological factors. Thus, there would be little point in establishing a generalized “ideal rate” for all countries [40]. Despite this, this indicator has been used due to the lack of any other that considers the complexity of care models [41]. Brazil still has one of the lowest rates of doctors per inhabitants in the world, and in January 2018 the country had 2.18 doctors per thousand inhabitants, while the average number for countries included in the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) is of 3.4 doctors per thousand inhabitants, reaching up to 5.1 doctors per thousand inhabitants in countries such as Norway [42]. The municipalities where the participants of this study lived had an average of 0.68 (± 0.383) doctors per thousand inhabitants, and when categorized according to the percentile proposed in the study, the municipalities in the category “lesser number of doctors” had less than 0.79 doctors per thousand inhabitants, thus being well below the national average. The existence of a referral doctor for a given community indicates the possibility of establishing a bond, and consequently, strengthening PHC attributes such as longitudinality and coordination of care [43]. Access and continuity of the PHC service is associated with better self-perceived health [25]. This association shows that the simple quantitative - the presence and permanence of doctors in the municipality - influence the self-perception of health among patients with CD.

The individual variables that reflect living conditions associated with poor self-rated health of patients with CD were income, distance from home to the BHU, and monitoring by the FHS. The distribution of income within a society is a health predictor [44], and this

relationship between the lowest income and the worst self-perception of health is already known [10,38, 25].

The greater distance between the home of patients with CD and the BHU suggests issues related to access to PHC services. Previous studies have already found that access to health services is influenced by distance [45, 46]. Users who most frequent the BHU are those who live in its vicinity, which facilitates the link between patients and service [46], which can influence self-perceived health.

Likewise, FHS monitoring was also associated with the outcome. This variable also reflects access to health services. There was a greater chance of poor self-rated health among patients with CD who report irregular monitoring by the FHS. The FHS represents the “gateway” of SUS, the current public health model in force in Brazil, for access to PHC [47]. The difficulty in accessing health services is associated with poor self-rated health. Previous studies have identified such an association among the elderly [24] and in the general population [25].

Although the influence of variables that reflect health conditions on self-perception is already established in the literature [24, 48-51], our study confirmed this finding, but innovated when considering markers of CD severity. No previous studies have been identified that have assessed the relationship between such markers and self-perceived health. Regarding the presence of systemic arterial hypertension, other studies have already shown its association with poor self-rated health [24, 50]. The limited functional class and the altered NT-pro BNP level negatively influenced self-perceived health among CD patients. This finding corroborates the robustness of the dependent variable as a health predictor. The most advanced functional class is associated with worse health conditions [29, 48], as it reflects the extent of symptoms of heart failure, common in CD. The levels of NT-pro BNP are also accurate discriminators of the diagnosis of heart failure, powerful predictors of death, and assist in the risk stratification of patients [29, 49], a frequent situation due to CD. It has been verified that the functional class with limitations and the altered NT-pro BNP level were associated with a worse cardiac prognosis in CD, increasing the chances of pacemaker implantation, atrial fibrillation and/or death in two years of monitoring [29].

The health behavior variables that were associated with poor self-rated health of CD patients were physical inactivity and smoking, a category most strongly associated with the outcome. The adoption of healthier lifestyles suggests greater self-care in health, and

consequently, better self-perception of one's own health. Other studies have also found that poor self-rated health is strongly associated with physical inactivity [52, 53], as well as smoking [54, 55].

Regarding the limitations, in addition to the cross-sectional design that does not allow establishing causal relationships, there is a limitation regarding the extrapolation of the results to other populations with CD, who live in different contexts to those portrayed in this investigation. However, it has already been observed that populations with CD generally have a similar epidemiological profile [48]. On the other hand, the large sample size of patients with CD and who live in endemic areas of small municipalities is a strong point of our study, as it portrays scenarios commonly overlooked in the investigations. In addition, the results were reliably measured, reflecting the patients' social and clinical conditions, as well as their parasitological status. Even though some of the information collected came from self-reporting, which can lead to measurement bias, high accuracy of self-reported questions for chronic conditions has already been verified [56]. Self-perceived health proved to be an important indicator to be used in health planning and clinical evaluation. This indicator was sensitive to the contextual and individual conditions of patients with CD and deserves to be considered in global assessments of these individuals.

This self-perception was influenced by the context where individuals lived, even after adjustment for important individual markers. The chance of poor self-rated health was lower among residents of municipalities with a smaller population size. On the other hand, the chance of poor self-rated health was greater among residents of municipalities with higher illiteracy rates and with a lower ratio of doctors per inhabitant. At the individual level, the poor self-rated health among patients with CD was influenced by sociodemographic issues, access to health services, clinical/laboratory issues, and behaviors. Thus, we observe the influence of the organization/offer of the Brazilian public health service and of individual characteristics in the self-perception of health of patients with CD.

Our findings also corroborate the robustness of the dependent variable as a predictor of health conditions, since important clinical and laboratory markers related to the severity of CD remained in the final model. Despite its simplicity of measurement, self-perception of health proved to be a sensitive indicator of health status in CD, deserving greater recognition both among scientific studies and in the conduct of clinical practices, which may favor not only the implementation of care, but also its management.

- Authors' contributions

The authors' contributions were as follows: Substantial contributions to the conception or design of the work, or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work: AMF, ECS ALPR, ALB, RFD, TMV, MCPN, DSH. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content: AMF, MCPN, DSH. Final approval of the version to be published: all. All authors read and approved the final manuscript.

- Financing

The SaMi-Trop cohort study is supported by the National Institute of Health (NIH), (P50AI098461-02 and U19AI098461-06). Trial registration number: NCT02646943. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

REFERENCES

1. Martins-Melo FR, Ramos Júnior AN, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2014 Feb;130:167-74
2. Dias JCP. Doença de Chagas, ambiente, participação e Estado. *Cad Saúde. Pública*. 2001;17:165-9.
3. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 17 avr 2010; 375(9723):1388±402. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X) PMID: 20399979
4. Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav* 1997; 38:21-37.
5. Jylha M, Guralnik JM, Ferrucci L, Jokela J, Heikkinen E. Is self-rated health comparable across cultures and genders? *J Gerontol* 1998; 39:983-90.
6. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. 2002 Sep;40(9):794-811
7. Lima-Costa MFF, Barreto SM, Guerra HL, Firmo JOA, Uchoa E, Vidigal PG. Ageing with *Trypanosoma cruzi* infection in a community where the transmission has been interrupted: the Bambuí Health and Ageing Study (BHAS). *International Journal of epidemiology*, v.30, p. 887-893, 2001.

8. Kennedy BP, Kawachi I, Glass R, Prothrow-Stigh D. Income distribution, socioeconomic status, and self-rated health in the United States: multilevel analysis. *BMJ* 1998; 317:917-21.
9. Lantz PM, Lynch JM, House JS, Lepkowski JM, Mero RP, Musick MA, et al. Socioeconomic disparities in health change in longitudinal study of US adults: the role of health-risk behaviors. *Soc Sci Med* 2001; 53:29-40
10. Bobak M, Pkharth H, Rose R, Hertzman C, Marmot M. Socioeconomic factors, material inequalities, and perceived control of self-rated health: cross-sectional data from seven post-communist countries. *Soc Sci Med* 2000; 51:1343-50.
11. Lindstrom M, Sundquist J, Ostergren P-O. Ethnic differences in self-reported health in Malmö in southern Sweden. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:97-103
12. Aberg-Yngwe M, Diderichsen F, Whitehead M, Holland P, Burstrom B. The role of income differences in explaining social inequalities in self-rated health in Sweden and Britain. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:556-61.
13. Barata Rita Barradas. *Epidemiologia social. Rev. bras. epidemiol.* [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 Dec 26]; 8(1): 7-17.
14. de Souza Tassinari W, de León AP, Werneck GL, Faerstein E, Lopes CS, Chor D, Nadanovsky P. Contexto sócio-econômico e percepção da saúde bucal em uma população de adultos no Rio de Janeiro, Brasil: uma análise multinível. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2007 Jan [citado 2019 Dez 26]; 23(1): 127-136.
15. Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Cunha-Neto E, et al. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. *BMJ Open*. 2016; 6: e011181. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011181 PMID: 27147390
16. Ferreira A.M., Sabino E.C., De Oliveira L.C., Oliveira C.D.L., Cardoso C.S., Ribeiro A.L.P., Haikal D.S. Benznidazole use among patients with chronic Chagas' cardiomyopathy in an endemic region of Brazil. (2016) *PLoS ONE*, 11 (11), art. no. e0165950
17. Andersen, Ronald & L. Davidson, Pamela. (2014). Improving access to care in America: Individual and contextual indicators. *Changing the US Health Care System: Key Issues in Health Services Policy and Management*. 2007.
18. New York Heart Association Chacko KA. AHA Medical/Scientific Statement: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1995; 92(7):2003-5.

19. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical report series 894. GENEva: who, 2000
20. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008 Sep;10(9):824-39.
21. Nascimento BR, Araujo CG, Rocha M., Domingues J., Rodrigues AB, Barros MV, et al., The prognostic significance of electrocardiographic changes in Chagas disease, *J Electrocardiol.* 45 (1) (2012) 43–48,
22. de Arruda GO, de Lima AS, Teston EF, Cecilio HPM., Radovanovic CAT, Marcon SS. Associação entre autopercepção de saúde e características sociodemográficas com doenças cardiovasculares em indivíduos adultos. *Rev. esc. enferm. USP* 2015; 49(1): 61-68.
23. Carneiro JA, Gomes CAD, Durães W, Jesus DRD, Chaves KLL, Lima CDA, Costa FM, Caldeira AP. Autopercepção negativa da saúde: prevalência e fatores associados entre idosos assistidos em centro de referência. *Ciênc. saúde coletiva* 2020; 25, 909-918.
24. Medeiros SM., Silva LSR, Carneiro JA., Ramos GCF, Barbosa ATF, Caldeira AP. Fatores associados à autopercepção negativa da saúde entre idosos não institucionalizados de Montes Claros, Brasil. *Ciênc. saúde coletiva* 2016; 21(11): 3377-3386.
25. Shi L, Starfield B, Politzer R, Regan J. Primary care, self-rated health, and reductions in social disparities in health. *Health Serv Res.* 2002 Jun;37(3):529-50. doi: 10.1111/1475-6773.t01-1-00036. PubMed PMID: 12132594; PubMed Central PMCID: PMC1434650
26. Tavares NUL, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PSD, Luiza V L, Oliveira MA, Ramos LR, Farias MR, Pizzol TDS. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. *Rev. Saúde Pública* 2016; 50(Suppl 2): 10s.
27. Dias JCP, Ramos Jr AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, Torres RM, Melo JRC, Almeida EA, Oliveira Jr WS, Silveira AC, Rezende JM, Pinto FS, Ferreira AW, Rassi A, Filho, AAF, Sousa AS, Filho DC, Jansen AM, Andrade GMQ, Britto CFDC, Pinto AYN, Rassi Jr A, Campos DE, Abad-Franch F, Santos, SE, Chiari E, Hasslocher-Moreno AM, Moreira EF, Marques DSO, Silva EL, Marin-Neto JA, Galvão LMC, Xavier SS, Valente SAS, Carvalho NB, Cardoso AV, Silva RA, Costa VM, Vivaldini SM, Oliveira SM, Valente VC, Lima MM, Alves R. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2016;25: 1–10

28. Bonney KM. Chagas disease in the 21st century: a public health success or an emerging threat? *Parasite*. EDP Sciences; 2014;21: 11. doi:10.1051/parasite/201401211
29. Ferreira AM, Sabino E´C, Oliveira LCd, Oliveira CDL, Cardoso CS, Ribeiro ALP, et al. (2020) Impact of the social context on the prognosis of Chagas disease patients: Multilevel analysis of a Brazilian cohort. *PLoS Negl Trop Dis* 14(6): e0008399.
30. Malta DC, Santos MAS, Stopa SR, Vieira JEB, Melo EA, Reis AAC. A Cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF) no Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Ciênc. saúde coletiva* 2016; 21(2): 327-338.
31. Nora CRD, Junges JR. Política de humanização na atenção básica: revisão sistemática. *Rev. Saúde Pública* [Internet]. 2013 Dez [citado 2020 Mar 03] ; 47(6): 1186-1200.
32. Moimaz SAS, Marques JAM, Saliba O, Garbin CAS, Zina LG, Saliba NA. Satisfação e percepção do usuário do SUS sobre o serviço público de saúde. *Physis* [Internet]. 2010 Dec [cited 2020 Jan 27] ; 20(4): 1419-1440.
33. Gouveia GC, Souza WV, Luna CF, Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL. Satisfação dos usuários do sistema de saúde brasileiro: fatores associados e diferenças regionais. *Rev. bras. epidemiol.* [Internet]. 2009 Sep [cited 2020 Jan 27] ; 12(3): 281-296
34. Silva GS; Alves CRL. Avaliação do grau de implantação dos atributos da atenção primária à saúde como indicador da qualidade da assistência prestada às crianças . *Cad. Saúde Pública* [online]. 2019, vol.35, n.2 [citado 2020-01-20], e00095418.
35. Toigo CH, Conterato MA. Pobreza, Vulnerabilidade e Desenvolvimento no Território Rural Zona Sul: o que aponta o Índice de Condição de Vida?. *Revista de Economia e Sociologia Rural* 2017; 55(2), 267-284
36. Paskulin, LMG, Aires M, Valer DB, Moraes EP D, Freitas IBD. Adaptação de um instrumento que avalia alfabetização em saúde das pessoas idosas. *Acta Paulista de Enfermagem* 2011; 24(2), 271-277.
37. WHO, A Conceptual Framework for Action on the Social Determinants of Health. Discussion paper for the Commission on Social Determinants of Health DRAFT. April 2007
38. Santos SM, Chor D, Werneck GL, Coutinho ESF. Associação entre fatores contextuais e auto-avaliação de saúde: uma revisão sistemática de estudos multinível. *Cad. de Saúde Pública* 2007; 23: 2533-2554.

39. Wen M, Browning CR, Cagney KA. Poverty, affluence, and income inequality: neighborhood economic structure and its implications for health. *Soc Sci Med* 2003; 57:843-60.
40. OMS - Organização Mundial Da Saúde (OMS). Departamento de Recursos Humanos para a Saúde. Spotlight: estatísticas da força de trabalho em saúde. Edição nº 8. Outubro de 2009. http://www.who.int/hrh/statistics/spotlight_8_p.pdf 2.
41. Universidade de São Paulo. Estudantes de Medicina e médicos no Brasil: números atuais e projeções. Projeto Avaliação das Escolas Médicas Brasileiras. Relatório I. São Paulo: USP; 2013.
42. Scheffer M, Biancarelli A, Cassenote A. Demografia Médica no Brasil 2018. São Paulo, SP: FMUSP, CFM, Cremesp, 2018. 286 p. ISBN: 978-85-87077-55
43. Starfield B. Atenção primária: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. Brasília: Unesco; 2002.
44. Wilkinson RG. Income distribution and life expectancy. *BMJ* 1992; 304: 165–168.
45. ANDERSEN, R. M. Revisiting the behavioral model and access to medical care: does it matter? *Journal of Health and Social Behavior*, Los Angeles, v. 36, n. 1, p. 1-10, 1995.
46. Viegas APB, Carmo RF, Luz ZMPD. Fatores que influenciam o acesso aos serviços de saúde na visão de profissionais e usuários de uma unidade básica de referência. *Saude soc.* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 July 06]; 24(1): 100-112
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação de Saúde da Comunidade. Saúde da Família: uma estratégia para a reorientação do modelo assistencial. Brasília. Ministério da Saúde, 1997. 36p.
48. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. ChD: an overview of clinical and epidemiological aspects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(9):767-76. Epub 2013/06/19.
49. Lima-Costa MF, Cesar CC, Peixoto SV, Ribeiro AL. Plasma B-type natriuretic peptide as a predictor of mortality in community-dwelling older adults with Chagas disease: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging. *Am J Epidemiol*. 2010 Jul 15;172(2):190-6
50. Silva RJS, Smith-Menezes A, Tribess S, Rómo-Perez V, Virtuoso Júnior JS. Prevalência e fatores associados à percepção negativa da saúde em pessoas idosas no Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15(1):49-62.

51. Arbex FS, Almeida EA. Qualidade de vida e hipertensão arterial no envelhecimento. *Rev Bras Clin Med* 2009; 7(5):339-342.
52. Hallal PC, Victora CG, Wells JC, Lima RC. Physical inactivity: prevalence and associated variables in Brazilian adults. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1894-900.
53. Siqueira FV, Facchini LA, Piccini RX, Tomasi E, Thumé E, Silveira DS, Hallal PC. Atividade física em adultos e idosos residentes em áreas de abrangência de unidades básicas de saúde de municípios das regiões Sul e Nordeste do Brasil. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2008 Jan [citado 2019 Nov 25]; 24(1): 39-54.
54. Heshmat R , Qorbani M , Safiri S et al. Association of passive and active smoking with self-rated health and life satisfaction in Iranian children and adolescents: the CASPIAN IV study. *BMJ Open* 2017; 7: e012694. doi: 10.1136 / bmjopen-2016-012694
55. Nakata A1, Takahashi M, Swanson NG, Ikeda T, Hojou M. Active cigarette smoking, secondhand smoke exposure at work and home, and self-rated health. *Public Health*. 2009 Oct;123(10):650-6.
56. Francisco PMSB, Azevedo Barros MBD, Segri NJ, Alves MCGP, Cesar CLG, Malta DC. Comparação de estimativas para o auto-relato de condições crônicas entre inquérito domiciliar e telefônico - Campinas (SP), Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2011; 14, 5-15.

Impact of the social context on the prognosis of Chagas disease patients: multilevel analysis of a Brazilian cohort

Short Title: Social context and prognosis in Chagas disease

Ariela Mota Ferreira^{1*}, Éster Cerdeira Sabino², Lea Campos de Oliveira², Cláudia Di Lorenzo Oliveira³, Clareci Silva Cardoso³, Antônio Luiz Pinho Ribeiro⁴, Renata Fiúza Damasceno¹, Maria do Carmo Pereira Nunes⁴, Desirée Sant’ Ana Haikal¹

¹ Graduate Program in Health Sciences, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

² Institute of Tropical Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

³ Federal University of São João del-Rey, Research Group in Epidemiology and New Technologies in Health – Centro Oeste Campus, Brazil

⁴ Department of Internal Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

* Corresponding author

E-mail: arielamota@hotmail.com (AMF)

Abstract

The present study aims to investigate how the social context contributes to the prognosis of Chagas disease (CD). This is a multilevel study that considered individual and contextual data. Individual data came from a Brazilian cohort study that followed 1,637 patients who lived in 21 municipalities to which CD is endemic, over two years. Contextual data were collected from official Brazilian government databases. The dependent variable was *the occurrence of cardiovascular events in CD* during the two-year follow-up, defined from the grouping of three possible combined events: death, development of atrial fibrillation, or pacemaker implantation. Analysis was performed using multilevel binary logistic regression. Among the individuals evaluated, 205 (12.5 %) manifested cardiovascular events in CD during two years of follow-up. Individuals living in municipalities with a larger rural population had protection for these events (OR = 0.5; 95% CI = 0.4-0.7), while those residing in municipalities with fewer physicians per thousand inhabitants (OR = 1.6; 95% CI = 1.2-2.5) and those living in municipalities with lower Primary Health Care (PHC) coverage (OR = 1.4; 95% CI = 1.1-2.1) had higher chances of experiencing cardiovascular events. Among the individual variables, the probability of experiencing cardiovascular events was higher for individuals aged over 60 years (OR = 1.4; 95% CI = 1.01-2.2), with no stable relationship (OR = 1.4; 95% CI = 0.98- 2.1), without previous treatment with Benznidazole (OR = 1.5; 95% CI = 0.98-2.9), with functional class limitation (OR = 2.0; 95% CI = 1.4-2.9), with a QRS complex duration longer than 120 ms (OR = 1.5; 95% CI = 1.1-2.3), and in individuals with high NT-proBNP levels (OR = 6.4; 95% CI = 4.3-9.6). CONCLUSION: The present study showed that the occurrence of cardiovascular events in individuals with CD is determined by individual conditions that express the severity of cardiovascular involvement. However, these individual characteristics are not isolated protagonists of this outcome, and the context in which individuals live, are also determining factors for a worse clinical prognosis.

Author summary

Chagas disease (CD) is a serious public health problem in Latin America and has a strong social impact worldwide. Up to 30% of the infected people may have cardiac alterations, which are associated with a worse prognosis and with high mortality rates. The occurrence of CD is associated with contexts of social vulnerability. However, no studies have been identified that assessed whether unfavorable social contexts are related to the prognosis and evolution of CD, which is the purpose of our study. We evaluated 1,637 patients with CD who lived in 21 municipalities located in regions to which CD is endemic in Brazil, over a two-year period. Of these people, 12.5% evolved into a worse prognosis. Our study revealed that socio-demographic and clinical characteristics of individuals were not isolated protagonists of the evolution of CD. The context in which individuals lived was also a determining factor of a worse prognosis, including living in municipalities with a smaller rural population, fewer physicians, and a smaller Primary Health Care (PHC) coverage. Thus, we observed that characteristics related to the health care available in the municipalities influenced the evolution of CD. This knowledge has the potential to support health care planning that is more appropriate for the evolution of patients with CD, especially considering poor and remote regions.

Introduction

Chagas disease (CD) is a serious public health problem in Latin America and one of the main Brazilian medical and social problems. CD represents one of the top four causes of deaths from neglected infectious and parasitic diseases in the world and it is included in the group of infectious diseases classified as neglected [1, 2]. The World Health Organization (WHO) estimates a high concentration of CD patients in Latin America, to which the disease is endemic. In Brazil it is estimated that more than 1,100,000 people are affected by CD [1], which remains a major cause of morbidity, mortality, and disability in several Latin American countries. CD was the leading cause of disability-adjusted lost years of life (DALY) among all neglected tropical diseases, and in this group as well as in general, the Brazilian state of Minas Gerais is cited as having one of the highest age-standardized DALY rates [3].

Most patients with CD remain in the “undetermined chronic form”, defined as a persistent asymptomatic infection without cardiac or gastrointestinal tract alterations [4]. However, up to 30 % of chronically infected people may develop cardiac alterations, which is the most serious complication of CD [5]. Chagasic cardiomyopathy is associated with a worse prognosis, with higher mortality rates compared to other causes of heart failure [4, 6-8].

The prognosis of CD is still strongly impacted by it being neglected, with important problems related to late diagnosis and lack of opportunity for treatment, such as deaths that result from the lack of timely intervention, especially for the cardiac form of the disease [9]. Previous studies estimated that more than 80 % of people with CD worldwide will not have access to diagnosis and continued treatment, which support the high morbidity and mortality rates and the social cost of the disease [4, 10].

Despite the knowledge about contextual influence and social determination in the occurrence of some diseases, little has been investigated about the influence of contexts on their evolution and prognosis, which demands more studies to be developed to understand this issue [10]. The occurrence of CD it is admittedly related to contexts of social vulnerability that have been neglected to varying degrees and perspectives [11]. Addressing this problem requires urgent responses, with emphasis on specific actions by the healthcare network [12] adjusted to the characteristics of each reality [13].

In Brazil the great territorial extent and diversity, with specificities in the ecological, demographic, social, and economic dynamics of the regions, imply multiple and complex

clinical, epidemiological, and operational scenarios [14]. These need to be considered in studies related to CD, although no previous studies on the social context related to the prognosis of CD have been identified.

The present study has the objective to investigate the contribution of the social context to the occurrence of cardiovascular events in CD using multilevel modeling, considering a two-year follow-up cohort with more than 1,600 patients with CD who lived in regions of Brazil to which the disease is endemic.

Methods

Ethical approval

Ethical approval was obtained from the relevant ethics committee: National Commission of Ethics in Research (CONEP: 179,685/2012). All subjects agreed to participate and signed the informed consent form prior to the beginning of the study.

Study design

This is a multilevel study on CD that considered individual and contextual data. The individual data came from a prospective two-year follow-up cohort study entitled SaMi-Trop (Research on Biomarkers of Neglected Tropical Diseases in São Paulo/Minas Gerais). This study, conducted in Brazil from 2013 to 2019, covers 21 municipalities, and has been conducted in a multicenter manner, with the participation of four Brazilian public universities. The contextual data used were extracted from an official database of the Brazilian government, and collected at the municipal level.

Individual data

The SaMi-Trop methodology has been presented in detail in previous publications [14, 15]. The main points of the methodology of this cohort are described in the following paragraphs.

The study was carried out in 21 municipalities selected for showing a high prevalence of CD. These municipalities belong to two regions to which CD is endemic in the state of Minas Gerais, Brazil: the northern region of the state and the Jequitinhonha Valley region.

Patients older than 18 years were recruited to participate in the study based on their CD self-report, during the execution of electrocardiogram (ECG) exams in 2012 by a Telehealth program, which provides distance support to municipal public health services by providing ECG reports and clinical discussions with university specialists [16].

To date, patients followed in this cohort have undergone two assessments, baseline and follow-up. Baseline consisted of 2,161 individuals. At follow-up, performed two years after baseline, 1,709 individuals were evaluated but 145 of the baseline participants had died, totaling 1,854 individuals eligible to be included in the sample (death is one of the events of interest in the present study). However, 217 individuals were excluded from analysis (161 because they did not have positive serology for the anti-*T. cruzi* antibody and 56 because they did not respond to the dependent variable adopted). Consequently, 1,637 individuals were included in the sample (Fig 1).

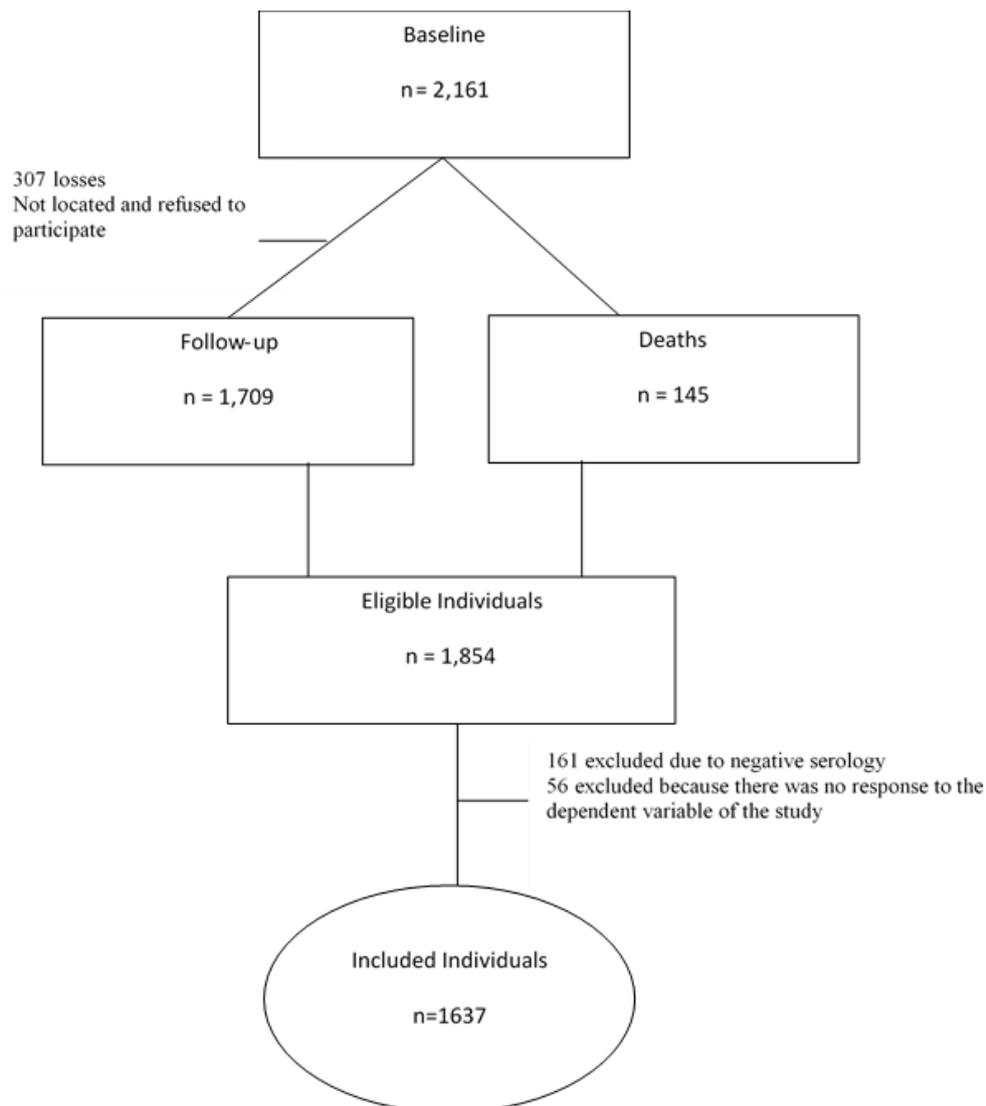


Fig 1. Flowchart showing the number of eligible, lost, and excluded CD patients in the study.

Baseline data collection occurred between 2013 and 2014, with interviews with the patients, peripheral blood collection, and ECG exams. Follow-up data collection occurred between 2015 and 2016, for which all baseline activities were repeated and the echocardiogram exam was added. The baseline interview included socio-demographic, lifestyle, physical activity, quality of life, and clinical information, in addition to the therapeutic history of CD. In the follow-up interview, data regarding the use of health services, health literacy, and hospitalization were added.

Contextual data

Contextual data collection was carried out considering the 21 municipalities included in SaMi-Trop. For the social, economic, demographic, epidemiological, and health services characterization of these 21 municipalities, 13 contextual variables were collected from publicly accessible institutional platforms and information systems of the Brazilian government. Table 1 shows these variables, the year adopted as reference for collection (most recent data available), their source, their concept, and the way the data were categorized to carry out the analyses.

Table 1. Contextual variables collected in publicly accessible institutional platforms and information systems, according to the year, source, concept, and cutoff point adopted in the study.

| Contextual variables | Collection Year | Source | Concept | Adopted cutoff |
|--|-----------------|---|--|--|
| 1. Total population | 2010 | Atlas of Human Development in Brazil | Population consisting of people living in the municipality | 75th percentile = 31,003 |
| 2. Percentage of the rural population | 2010 | Atlas of Human Development in Brazil | Proportion of the rural population, which covers the whole area outside urban limits | 25th percentile = 33.11% |
| 3. Municipal human development index (MHDI) | 2010 | Atlas of Human Development in Brazil | Geometric average of the dimensions indices: Income, Education, and Longevity, with equal weights | Dichotomized into low vs. high and medium, according to the international standard |
| 4. Gini index | 2010 | Atlas of Human Development in Brazil | Measures the degree of inequality in the distribution of individuals according to the per capita household income. Its value ranges from 0 (when there is no inequality) to 1 (when inequality is maximum) | 25th percentile = 0.46 |
| 5. % of the population living in extreme poverty | 2010 | Department of Primary Care – Ministry of Health | Proportion of individuals with a per capita household income equal to or lower than R\$ 70.00 per month (US 39.54, considering the US dollar exchange rate for January 2010) | 25th percentile = 10.88% |

| | | | | |
|---|------|--|--|---|
| 6. Social vulnerability index – SVI | 2010 | Social Vulnerability Atlas | Signals the access, absence, or insufficiency of some civil rights. The three subindices of which it consists are: Urban Infrastructure, Human Capital, and Income/Work | 25th percentile = 0.32 |
| 7. Unified health system performance index (IDSUS) | 2010 | Unified health system performance index | Evaluates the performance of the Unified Health System (SUS) regarding: universality of access, comprehensiveness, equality, resolvability and equity of care, decentralization with single command by management sphere, tripartite responsibility, regionalization, and hierarchization of the health services network | Categorized according to the Brazilian standard and dichotomized into 0.500-0.599 vs. 0.600-0.699 and 0.700-0.799 |
| 8. Total health expenditure per inhabitant | 2016 | Public Health Budgets Information System - SIOPS | Measures the total public health expenditure per inhabitant | 75th percentile = R\$ 610.72 (US\$ 150.79), considering the dollar exchange rate in Jan 2016 |
| 9. Number of doctors per thousand inhabitants | 2017 | National Register of Health Establishment - CNES | Number of doctors present in the municipality per thousand inhabitants | 75th percentile = 0.79 |
| 10. Presence of cardiologists | 2017 | National Register of Health Establishment - CNES | Number of cardiologists present in the municipality hired by the SUS. | 75th percentile = 1 (present vs. absent) |
| 11. Number of existing electrocardiographs in SUS facilities per thousand inhabitants | 2017 | National Register of Health Establishment - CNES | Number of electrocardiographs present in the municipality to be used by the SUS per thousand inhabitants | 75th percentile = 0.21 |
| 12. Percentage of the population with health insurance | 2017 | Department of Primary Care - Ministry of Health | Proportion of the population with health insurance | 75th percentile = 3.03% |
| 13. Family Health Strategy (FHS) coverage | 2017 | Department of Primary Care - Ministry of Health | Percentage of the population coverage by Family Health Strategy teams. | 75th percentile = 100% |

*SUS = public health model currently in force in Brazil

Sources: Atlas of Human Development http://www.atlasbrasil.org.br/2013/en/o_atlas/idhm/

Department of Primary Care - Ministry of Health: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/>. Technical Note for October 2017.

Atlas of Social Vulnerability: <http://ivs.ipea.gov.br/index.php/en/>

Unified Health System Performance Index: <http://idsus.saude.gov.br/>

SIOPS - Public Health Budget Information System: [http://siops-](http://siops-sp.datasus.gov.br/CGI/deftohtm.exe?SIOPS/serhist/municipio/indicMG.def)

[sp.datasus.gov.br/CGI/deftohtm.exe?SIOPS/serhist/municipio/indicMG.def](http://siops-sp.datasus.gov.br/CGI/deftohtm.exe?SIOPS/serhist/municipio/indicMG.def)

CNES - National Register of Health Establishment: <http://cnes.datasus.gov.br/>

Theoretical model/Variables

The organization of variables in the present study followed Andersen & Davidson's [17] conceptual theoretical model, which considers “evaluated health” as an outcome of interest. Following this model, the occurrence of cardiovascular events was adopted as outcome (dependent variable), dichotomized into two categories (absent or present) (Fig 2), considering

the two years of follow-up. This variable was constructed from the grouping of three possible events that may have occurred between baseline and follow-up: death (all-cause mortality), obtained from loss of follow-up for this reason and identified by death certificates from the Health Department of Minas Gerais; development of atrial fibrillation (AF) (absent at baseline and present at follow-up) obtained by ECG analysis and defined as sinus rhythm at baseline and AF (presence of irregular trace) on ECG at the follow-up visit; and pacemaker implantation (absent at baseline and present at follow-up) obtained by participants' self-report and confirmed by follow-up ECG through the presence of the image of the pacemaker spike and by ventricular depolarization. The development of the dependent variable including markers that express disease progression aimed to capture changes in the health status of individuals with CD, characterized by over a two-year period. The development of atrial fibrillation and the appearance of atrioventricular blocks, especially total atrioventricular block that requires pacemaker implantation, express progression of heart disease and increased risk of death [18]. To be classified in the category "absent", participants could not have shown new cardiovascular events during the follow-up period.

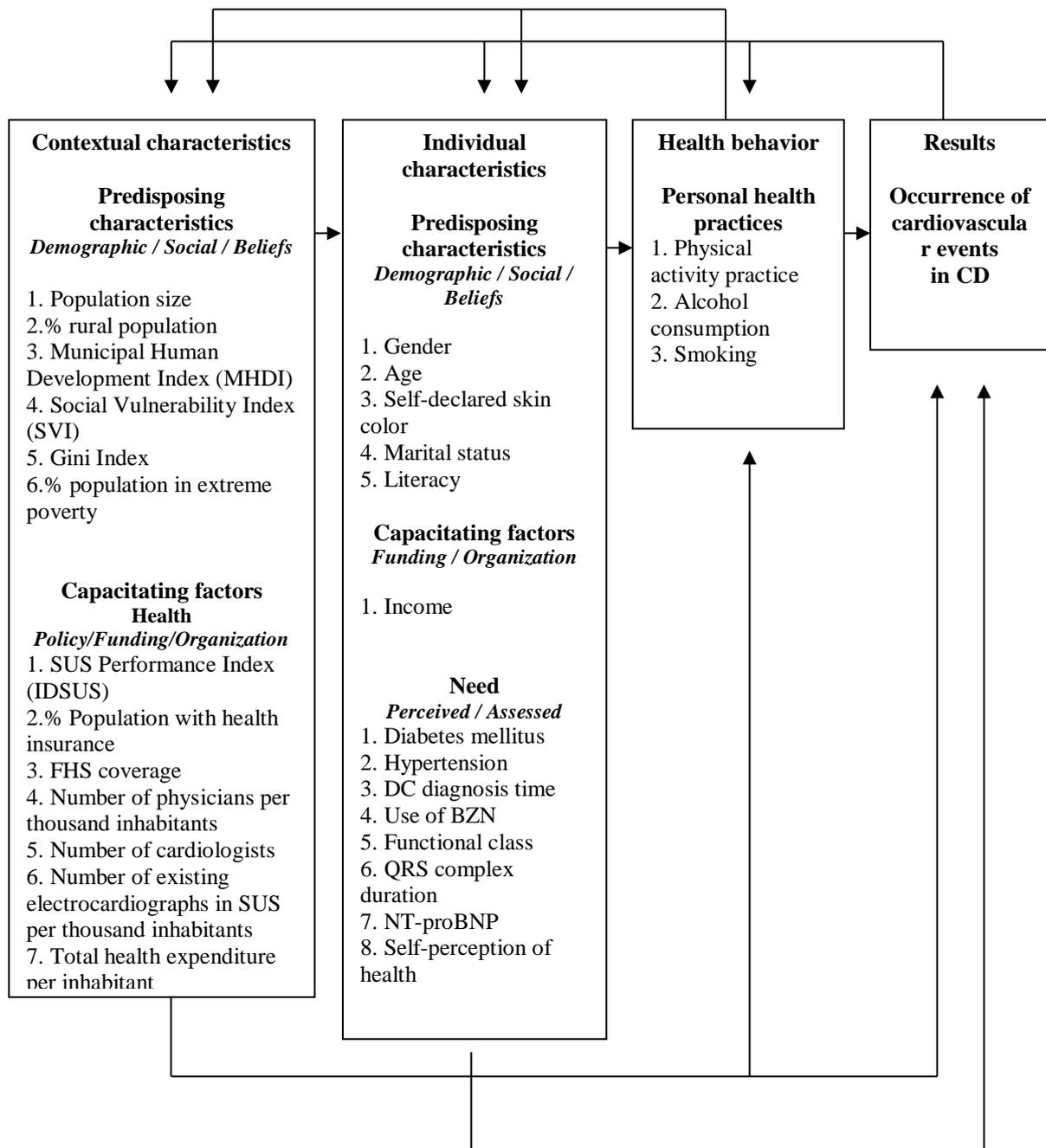


Fig 2. The adopted behavioral theoretical model.

The independent variables were grouped according to the theoretical model [17] (Fig 2) which has three levels, the first being contextual (first level) and the other two, consisting of individual variables, being individual characteristics (second level) and health-related behavior (third level). Information from the last two levels was extracted from baseline (Fig 2).

In the first level, contextual characteristics related to the municipalities were included considering the variables shown in Table 2, subgrouped into: 1) Predisposing characteristics and 2) Capacitating factors. The variables Municipal Human Development Index (MHDI) and Unified Health System Performance Index (IDSUS) were collected, categorized according to the Brazilian standard, and subsequently dichotomized. The other contextual variables were collected numerically and later dichotomized by adopting the 25th or 75th percentiles as the cutoff point, depending on whether the variable represented a negative measure (low values indicating a better situation) or a positive measure (high values indicating a better situation). The objective was to separate the 25% of the better-off municipalities *vs.* 75% of the worst-off municipalities, given that in general, the municipalities included had similar profiles and most of them had unfavorable social conditions (Table 2).

The second level (individual characteristics) considered three subgroups. The first subgroup was predisposing characteristics: gender (male, female); age (up to 60 years, 60 years or older); self-declared skin color (white, non-white); marital status (stable relationship, no stable relationship); and literacy (yes, no). Age was calculated using the informed date of birth and later dichotomized for the purpose of differentiating adults and the elderly, according to the criteria adopted by WHO for developing countries [19]. The second was capacitating factors: income (above one minimum wage, up to one minimum wage), dichotomized considering the value of the minimum wage in force in the country (R\$ 724.00 - U\$ 304.20) at the time of data collection. The third subgroup was perceived/evaluated needs: self-reported diabetes diagnosis (no, yes); self-reported hypertension diagnosis (no, yes); self-reported CD diagnostic time (up to ten years, over ten years); use of benznidazole (BZN) sometime in life (yes, no); and functional class (no limitations - class I, with limitations - class II, III, and IV) [20]. The QRS complex duration (up to 119 ms, longer than or equal to 120 ms) [21] and NT-proBNP categorized by age [22] (normal, abnormal) were obtained from ECG examination and blood samples, respectively. The assessment of self-rated health was based on the question: “How would you rate your health today?” and a Likert scale was adopted with the response options and then dichotomized as positive (good, very good, and medium) *vs.* negative (bad and very bad).

The third level (health behavior) considered only one subgroup related to personal health practices: physical activity practice (yes, no); alcohol consumption (infrequent use of alcohol, frequent use of alcohol); and smoking (never smoked or former smoker, smoker). Data

about the practice of physical activity were not changed after collection. Alcohol consumption was measured by asking the question “how many times have you consumed alcoholic beverages in the past thirty days?” with the answer options being: have not consumed, consumed less than once per week, consumed one to two times per week, consumed three to five times per week, and consumed every day. The answers to this question were dichotomized and grouped into two categories: infrequent use (have not consumed/consumed less than once a week/consumed one to two times a week) vs. frequent use (consumed three to five times a week/consumed every day). Smoking was evaluated by asking the question: “Which of the following phrases best defines your smoking habits?” with the answer options being: “I have never smoked”, “I have smoked but no longer smoke”, and “I am currently a smoker”. Smokers were considered as those who had the habit of smoking at the time of data collection, and former smokers and those who had never smoked were included in the non-smokers category.

Statistical analyses

Analysis was carried out to assess differential loss that is, comparing the characteristics of study participants with the characteristics of individuals who were lost and/or excluded. The objective of this step was to verify whether the individuals who continued to be analyzed showed comparability to those lost/excluded. The compared characteristics were gender, self-declared skin color, literacy, age, and income. To perform this type of analysis, descriptive data were obtained and bivariate analyses (chi-square tests) were conducted.

Descriptive analysis of all individual variables involved was subsequently performed. Absolute (n) and relative (%) frequencies were estimated. The outcome was explored, and its frequency was estimated for each municipality included in the present study. Bivariate analysis was subsequently carried out using Pearson's chi-square test. Variables with p value ≤ 0.20 were selected for the multivariate model. Before beginning the multiple analysis, absence of multicollinearity between the independent variables (correlation lower than 0.7) was confirmed. In multivariate analysis, multilevel binary logistic regression was adopted so the variables were introduced in the model by grouping levels, according to the adopted theoretical model. The effects of individual and contextual characteristics on the outcome were analyzed using multilevel models. The multilevel analysis used the fixed effects model (intercept model). Odds ratios (OR) with 95% CI were calculated to assess associations between the outcome and the individual and contextual variables. The model was adjusted upon the introduction of each

level, in a hierarchical manner, keeping only variables with statistical significance. Deviance was the indicator used to assess the adjustment quality, making it possible to compare likelihood functions, and is represented by the “-2 loglikelihood”. Analyses were run using Predictive Analytics Software (PASW/SPSS) version 18.0 for Windows and STATA version 14.0 (StatCorp, College Station, Texas, USA) statistical software.

Results

Among the 1,637 patients with CD evaluated in the SaMi-Trop cohort, 205 (12.5%) showed new cardiovascular events between baseline and follow-up, of whom 134 (8.2%) died; 28 (1.7%) developed AF, and 43 (2.6%) required pacemaker implantation. The variation in the occurrence of these events according to each municipality investigated can be seen in Figure 3.

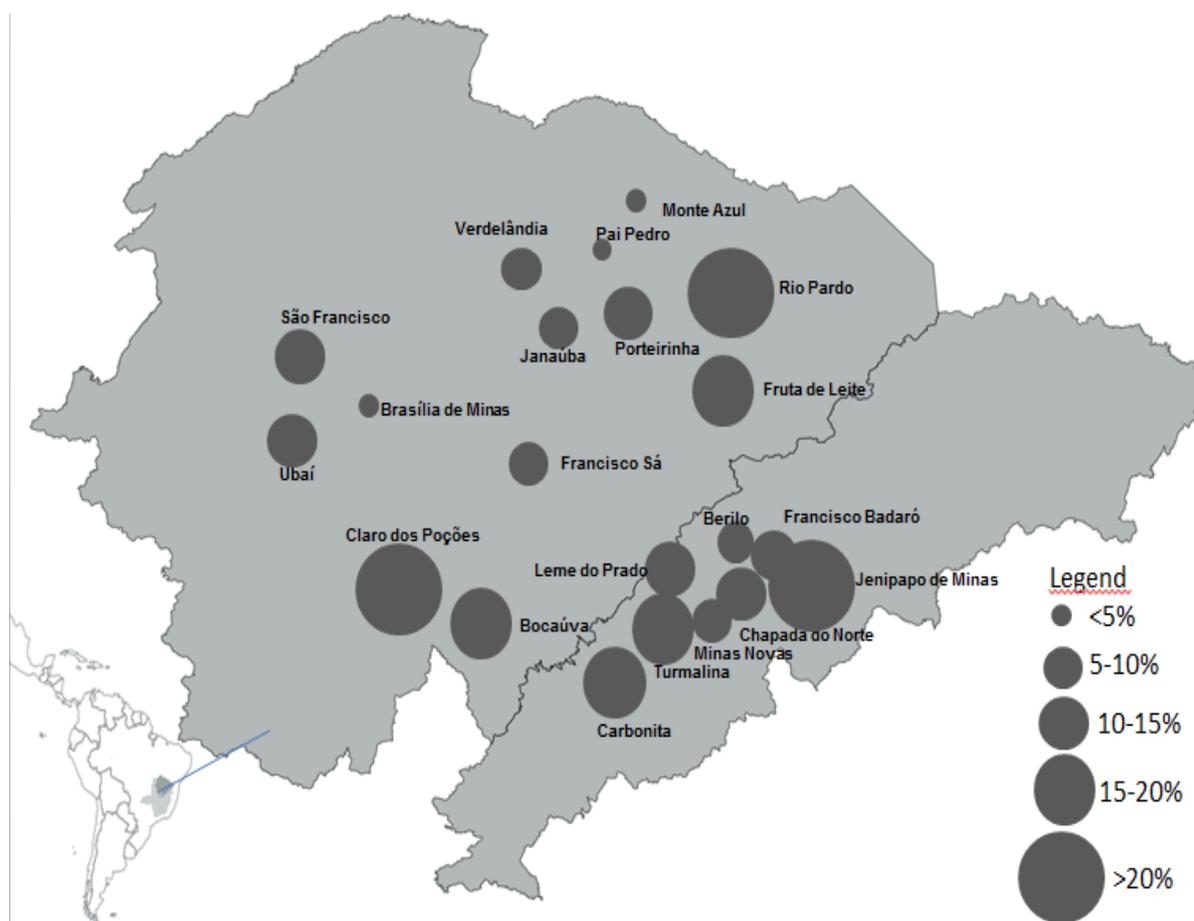


Fig 3. Occurrence of cardiovascular events over two years in Chagas Disease (CD) patients and their distribution by municipality (n = 21). Minas Gerais, Brazil. Created with QGIS.

Differential loss analysis showed that, except for the variable age, the other tested variables did not differ significantly in the group of lost individuals when compared with data of those who remained in the study ($p > 0.05$). However, among the lost individuals there was a significantly higher proportion of older people (55 % vs. 45 %). The mean age in the group of people who remained in the sample was 58.6 (± 12.6) years, while in the group of lost individuals it was 61 (± 13.6) years ($p < 0.05$). Additionally, in the group of lost individuals with negative and inconclusive serology ($n = 161$), it was identified 10 (6%) individuals that manifested cardiac events (8 deaths, 1 developed AF, and 1 implanted a pacemaker).

The distribution of participants according to individual characteristics and health behaviors can be seen in Table 2. There was a predominance of individuals under 60 years (53.5%), women (66.6%), non-white self-reported skin color (78.6%), and people with a monthly income of up to one minimum wage (51.8%). The mean age of the individuals was 59.81 (± 12.3) years and 65.33 (± 13.0) years, among those who did not have, and had cardiovascular events, respectively.

In bivariate analysis, the individual variables selected to make up the initial multiple model ($p \leq 0.20$) were: gender, age, self-reported skin color, marital status, literacy, hypertension, BZN use, functional class, QRS complex duration, NT-proBNP, and physical activity practice (Table 2).

Table 2. Descriptive and bivariate analysis of individual socio-demographic, lifestyle, and health condition-related characteristics and their association with the occurrence of cardiovascular events over two years in Chagas Disease (CD) patients. Minas Gerais, Brazil (n = 1,637).

| <i>Characteristics</i> | <i>Descriptive analysis</i> | <i>Bivariate analysis</i> | | <i>p-value^π</i> |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| | | Cardiovascular events | | |
| | n (%) | Absent n (%) | Present n (%) | |
| <i>Individual</i> | | | | |
| Gender | | | | |
| Male | 547 (33.4%) | 459/1432 (32%) | 88/ 205 (42.9%) | 0.002 [‡] |
| Age | | | | |
| Up to 60 years | 876 (53.5%) | 805/1432 (56.2%) | 71/205 (34.6%) | <0.001 [‡] |
| Self-reported skin color* | | | | |
| White | 349 (21.4%) | 296/1426 (20.7%) | 53/202 (26.2%) | 0.076 [‡] |
| Marital Status* | | | | |
| Stable relationship | 1048 (64.3%) | 936/1428 (65.5%) | 112/203 (55.1%) | 0.004 [‡] |
| Literate* | | | | |

| | | | | |
|-------------------------------------|--------------|-------------------|-----------------|---------------------|
| Yes | 899 (55.2%) | 816/1427 (57.1%) | 83/203 (40.8%) | <0.001 [‡] |
| Income* | | | | |
| Above one minimum wage | 786 (48.2%) | 684/1428 (47.8%) | 102/203 (50.2%) | 0.531 |
| Diabetes mellitus | | | | |
| No | 1481 (90.5%) | 1294/1432 (30.3%) | 187/205 (91.2%) | 0.696 |
| Arterial hypertension* | | | | |
| No | 582 (35.6%) | 528/1432 (36.8%) | 54/205 (26.3%) | 0.003 [‡] |
| CD diagnosis time* | | | | |
| Up to ten years | 278 (21.9%) | 248/1112 (22.3%) | 30/157 (19.1%) | 0.365 |
| BZN use* | | | | |
| Yes | 410 (27.1%) | 384/1337 (28.7%) | 26/176 (14.7%) | <0.001 [‡] |
| Functional class* | | | | |
| No limitations | 904 (55.7%) | 832/1420 (58.6%) | 72/203 (35.4%) | <0.001 [‡] |
| QRS complex duration* | | | | |
| Up to 119 ms | 927 (58.2%) | 845/1396 (60.5%) | 82/198 (41.4%) | <0.001 [‡] |
| NT-proBNP* | | | | |
| Normal | 1435 (88%) | 1313/1425 (92.1%) | 122/205 (59.5%) | <0.001 [‡] |
| Health self-perception* | | | | |
| Positive | 1408 (86.8%) | 1236/1419 (87.1%) | 172/203 (84.7%) | 0.350 |
| Health Behavior | | | | |
| Practice of physical activity* | | | | |
| Yes | 374 (23%) | 340/1421 (23.9%) | 34/205 (16.5%) | 0.020 [‡] |
| Alcohol consumption* | | | | |
| Does not consume alcohol frequently | 1594 (97.9%) | 1394/1426 (97.7%) | 200/202 (99%) | 0.243 |
| Smoking* | | | | |
| Never smoked or former smoker | 1513 (92.8%) | 1328/1428 (92.9%) | 185/202 (91.5%) | 0.466 |

* Variation of n = 1,637 because of missing information.

[‡] Pearson's chi-squared test

[‡] p ≤ 0.20

The adjusted multiple model revealed that three contextual variables influenced the outcome. Among the contextual characteristics, there was protection for cardiovascular events among those who lived in municipalities with the largest rural population; and higher chances of cardiovascular events among those who lived in municipalities with fewer physicians per thousand inhabitants and those who lived in municipalities with lower Family Health Strategy (FHS) coverage. In the second level of the individual characteristics there was a higher probability of cardiovascular events among the people who were over 60 years old, did not have a stable relationship, had not used BZN, belonged to a worse functional class, had a QRS complex duration higher than 120 ms, and showed an abnormal age-adjusted NT-proBNP level. No third level variables remained in the model after adjustment (Table 3).

Table 3. Final hierarchical multilevel logistic regression model for the factors associated with the occurrence of cardiovascular events over two years in patients with Chagas disease. Minas Gerais, Brazil (n = 1,637).

| MODELS | VARIABLES | OR (CI95%) | p value |
|---|-----------|------------|---------|
| Empty model Deviance (-2log Log likelihood) = 123.406 | | | |

| | | | |
|---|---|---------------------|------------------|
| | Rural population | | |
| | Smaller rural population | 1 | |
| | Larger rural population | 0.509 (0.359-0.721) | <0.001 |
| Level 1 <i>Contextual characteristics</i> | Number of physicians per thousand inhabitants | | |
| | Higher number of physicians | 1 | |
| | Lower number of physicians | 1.698 (1.157-2.490) | 0.007 |
| | FHS coverage | | |
| | Higher FHS coverage | 1 | |
| | Lower FHS coverage | 1.468 (1.037-2.079) | 0.030 |
| Deviance (-2log Log likelihood) = 121.810 | | | |
| | Age | | |
| | Up to 60 years | 1 | |
| | 60 years or over | 1.474 (1.010-2.151) | 0.044 |
| Level 2 <i>Contextual characteristics</i> | Marital status | | |
| | Stable relationship | 1 | |
| | Not in a stable relationship | 1.420 (0.987-2.043) | 0.058 |
| <i>Individual characteristics</i> | Use of benznidazole | | |
| | Yes | 1 | |
| | No | 1.599 (0.985-2.956) | 0.057 |
| | Functional class | | |
| | No limitations | 1 | |
| | With limitations | 2.007 (1.402-2.873) | <0.001 |
| | QRS complex duration | | |
| | <120 ms | 1 | |
| | >120 ms | 1.583(1.095-2.289) | 0.014 |
| | Age-adjusted NT-proBNP level | | |
| | Normal | 1 | |
| | Abnormal | 6.424 (4.297-9.603) | <0.001 |
| Deviance (-2log Log likelihood) = 87.861 | | | |

Discussion

The present study showed that more than 12% of the patients with CD had cardiovascular events over the two-year follow-up. This outcome was associated with the contextual variables: rural population, number of physicians per thousand inhabitants, and FHS coverage; and the individual variables: age, functional class, QRS complex duration and NT-proBNP level. The BZN use and marital status variables showed a borderline association with

the outcome and were also maintained in the final model. The high incidence of individuals showing progression of the disease over two years (12%) corroborates the literature regarding the severity of the cardiac form of CD [4, 23]. One may also suspect the difficulty of accessing a quality clinical evaluation in these remote regions.

The methodological approach of the present study goes beyond the individual level of understanding of the health-disease process and reaches the population level, making it possible to grasp the essence of the collective and social character of epidemiology [24]. Previous studies that have adopted a multilevel methodology related to the prognosis of patients with CD have not been identified, making comparisons of this nature impossible.

Regarding the comparative analyses of the groups of patients kept and lost in the present study, it is known that the latter during the follow-up period may differ from those who remain. Individuals who are lost often are those showing the highest proportion of worst socio-demographic indicators, which may represent risk factors relevant to the study [25]. To address this issue, an analysis was carried out to test the presence of this type of bias in the sample. It was observed that there were no significant differences for most of the socio-demographic variables considered in the comparison of the groups, suggesting that they were relatively homogeneous.

The dependent variable was innovatively developed by combining three important events that mark the progression of heart disease: death, development of AF, and pacemaker implantation. Death, the most serious event, is one of the most commonly used health status indicators, especially in studies on health and social inequality [26]. In areas to which CD is endemic, the illness is a leading cause of death from cardiovascular disease [27]. A meta-analysis identified that CD is statistically associated with high mortality rates, regardless of the clinical condition, with a relative risk of 1.74 (95 % CI 1.49-2.03) and attributable risk of 42.5 % considering the exposed group [28]. AF is associated with an unfavorable prognosis [29, 30]. Previous studies, including a meta-analysis, showed that AF has an independent prognostic value for death, with an OR ranging from 1.14 to 2.8 [30,31]. Pacemaker implantation also represents an important event resulting from chronic Chagas heart disease, which is the most important cardiac consequence of CD [4, 30]. The prevalence of pacemakers among patients with CD has been reported by few studies, ranging from 6.2 to 14.3% [14, 32]. Patients with CD are 13 times more likely to have a pacemaker implanted when compared to people in the general population [4]. In the present study, an incidence of 2.6% of pacemaker

implantation was identified in patients with CD over the two-year follow-up. Previous studies showing the incidence of pacemaker implantation in patients with CD were not found.

In the present study, individuals living in municipalities with a larger rural population showed protection against cardiovascular events. The hypothesis proposed by the authors is that this can be explained by the expansion of the Primary Health Care (PHC) coverage through the FHS, especially in smaller and rural municipalities [33]. The FHS represents the “gateway” to the Unified Health System (*Sistema Único de Saúde* - SUS, the public health model currently available in Brazil [34]. With the expansion mentioned, residents and health workers in more rural areas are more likely to know each other, have a stronger bond, and undertake follow up more closely, facilitating access to information and the scheduling of appointments and tests. In addition, the Brazilian policy of permanent education of SUS workers [35] has aimed to offer training to SUS professionals according to their demands, which originate in the realities that they experience in their practice in health services.

Individuals living in municipalities with fewer physicians per thousand inhabitants had a higher probability of experiencing cardiovascular events. This indicator in isolation may have little significance. Therefore, the WHO does not establish the numerical ratio of physicians per thousand inhabitants considered adequate, as this number depends on regional, socioeconomic, cultural, and epidemiological factors, and consequently it is not possible to establish a generalized “ideal rate” for all countries [36]. Despite these limitations, this indicator is the most used because of the absence of others that encompass the complexity of current care models.

Brazil still has one of the lowest rates of physicians per thousand inhabitants, and in January 2018 this number was 2.18 physicians per thousand inhabitants. There are significant inequalities in the distribution of physicians throughout the Brazilian territory, with the state capitals accounting for 23.8% of the population and 55% of the physicians. The ratio calculated for the set of capitals is 5.07 physicians per thousand inhabitants. In municipalities located in the interior of states, this ratio decreases to 1.28 [37]. The municipalities examined in the present study had an average of 0.68 (\pm 0.4) physicians per thousand inhabitants, which is almost three times lower than the Brazilian average and half the average calculated for municipalities in the interior of the states, which shows that the analyzed area is economically disadvantaged and has an insufficient healthcare structure, even when Brazilian data is used as a reference. The group of municipalities considered as having the highest number of physicians

had an average of 1.21 (\pm 0.4) physicians per thousand inhabitants, and the group with the lowest number of physicians had an average of 0.51 (\pm 0.1). Consequently, it must be emphasized that this difference in the number of physicians in the municipalities was important in the occurrence of cardiovascular events. This finding stresses the importance of this marker and provides resources to hypothesize that there will be no improvement in the prognosis of CD if there are no public investments in maintaining more medical professionals in these municipalities, whose health sector can be considered, in general, neglected. No previous studies that considered the number of physicians per thousand inhabitants with outcomes measured at the individual level were identified.

Similarly, individuals living in municipalities with a lower FHS coverage had higher chances of experiencing cardiovascular events. The result obtained in the present study agrees with the literature that points PHC, represented by the FHS, as being associated with better health outcomes [38]. Studies show that PHC-oriented countries have better health indicators, such as lower early mortality caused by preventable causes and longer life expectancy. These countries also encourage population empowerment and provide support to reduce vulnerabilities [39, 40, 41]. Thus, this finding shows the importance of PHC in facing Brazilian health realities, which are extremely heterogeneous and with historical social inequalities, even in the face of commonly neglected health conditions.

There is evidence that social inequalities are strong determinants of a population's health [42]. Individuals literally incorporate the world where they live, producing health, illness, disability, and death standards [24]. According to the WHO, most health illnesses and inequities occur as a consequence of the so-called "social determinants of health," a term that brings together social, economic, political, cultural, and environmental health issues. The social determinants most commonly associated with the occurrence of diseases are those that generate social stratification and are entitled structural determinants [42]. However, among the several contextual variables tested in the present study, the three that showed association with the outcome of cardiovascular events incite issues that relate more to care than to structural determinants. Structural contextual factors are risk factors for the occurrence of diseases [42], but care contextual factors were more significant in assessing the disease prognosis. This finding is fundamental for a better understanding that care plays a leading role compared to structural issues once the disease is present and taking into account its progression. Proper management of these care determinants must complement individual-level interventions for

healthcare professionals to achieve greater effectiveness in CD-targeted actions. It should be noted that the present study did not assess any factor related to access or the quality of care provided.

The individual demographic variables associated with cardiovascular events were marital status and age, corroborating previous studies [43, 44, 45, 46]. Although in our study marital status showed a borderline association with the outcome ($p=0.058$), the maintenance of this variable improved the fit of the final model. Furthermore, marital status has been found to play a significant role in adult mortality in previous studies, with married individuals tending to have longer life expectancy when compared to divorced/separated people, widow(er)s, or people who never married [43, 44]. Older individuals were also more likely to have cardiovascular events. Age is widely recognized as an independent factor associated with worse cardiac health and death [4, 29, 30, 45, 46].

The individual clinical variables that remained in the final model are well established and known to be related to the prognosis of the disease [22, 47, 48, 49, 50]. It has been found that more advanced functional class is associated with death caused by increased myocardial dysfunction [47]. Not using BZN also increased the probability of experiencing cardiovascular events, but the p value observed in this association was borderline ($p = 0.057$) and this result needs to be analyzed with caution. Previous use of this drug is still considered reduced among patients with CD in Brazilian endemic regions (27 %) [15]. Previous studies have found that BZN use has been associated with a significant reduction in parasitemia [32], lower prevalence of severe cardiomyopathy markers, and lower mortality [48]. The age-adjusted abnormal NT-proBNP level was the factor most strongly associated with the occurrence of cardiovascular events in the present study. NT-proBNP levels are accurate discriminators of the diagnosis of heart failure, powerful predictors of death, and aid in patient risk stratification [50]. Prolonged QRS complex duration was also associated with the outcome, corroborating a study that identified its prolonged duration as an independent predictor of death in CD [49].

The longitudinal evaluation of a large sample of CD patients who lived in endemic areas and small municipalities, far from the large urban centers commonly depicted in studies in the literature, stands out as one of the strengths of the present study. This allows to extend the results to similar locations, given that the populations with CD usually have a similar epidemiological profile [51]. The creation of a dependent variable considering three cardiovascular events simultaneously is innovative and increases the understanding of factors

that may influence the prognosis of CD, unlike other studies that adopt only one event of interest. Results were reliably measured, reflecting the patients' clinical condition as well as their parasitological status.

Study limitations

An important cardiovascular event assessed in this study was death. Although we acknowledge that the use of all cause mortality is a limitation, in general deaths associated with CD are due to cardiovascular causes, mainly sudden death or progressive heart failure. In the present study, only 4 non-cardiovascular deaths occurred (one accidental death, two due to cancer and one non-specified death). However, as we were unable to assess the cause of death of each patient, all cause mortality was defined as the outcome.

In the present study the patients were dichotomized according to NYHA functional class into good exercise capacity (Class I) versus others, which may include patients who have different exercise tolerance in the same classification. However, functional class is a subjective estimate of a patient's functional ability based on symptoms that do not always correlate with the objective measures of functional capacity.

Some collected information originated in self-reporting, which may result in measurement bias. However, high accuracy of self-reported data for chronic conditions has already been verified [52]. Additionally, investigating the effect of context on an individual outcome related to the occurrence of cardiovascular events in CD is important, useful, and necessary, because it reveals a reality that is often neglected in many spheres, paving the way for targeted actions and future investigations.

The occurrence of cardiovascular events in CD over two years can be considered high (12.5 %) and related to the limitations of the organization/provision of the Brazilian public health service and the organization of the urban/rural space of populations with CD, in addition to socio-demographic and clinical issues already established in the literature. The findings showed that individual conditions are not isolated protagonists in the occurrence of cardiovascular events and that the context in which individuals live also determines this prognosis. The absence of public policies that take into account the context in the health condition of patients with CD can contribute significantly to the high morbidity and mortality in CD. Appropriate investments to expand health care for people with CD in remote and neglected areas need to be made.

Acknowledgments

We would like to thank all of the SaMi-Trop patients and the health teams in each municipality for their valuable contributions to this study.

References

1. WHO- World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. 6 FEBRUARY 2015, 90th YEAR / 6 FÉVRIER 2015, 90e ANNÉE No. 6, 2015, 90, 33–44
2. Brasil. Ministério da Saúde. <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas/situacao-epidemiologica>. Acesso em 18/04/2020.
3. Martins-Melo FR, Carneiro M, Ribeiro ALP, Bezerra JMT, Werneck GL. Burden of Chagas disease in Brazil, 1990-2016: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Int J Parasitol.* 2019 Mar;49(3-4):301-310.
4. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018 Sep 18;138(12):e169-e209
5. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation.* 2013;127(10):1105-15. Epub 2013/02/09.
6. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *International journal of cardiology* 2005; 102(2): 239-47.
7. Braga JC, Reis F, Aras R Jr, Dantas N, Bitencourt A, Neves FS, et al. Is Chagas cardiomyopathy an independent risk factor for patients with heart failure? *International journal of cardiology* 2008; 126(2): 276-8.

8. Pereira Nunes M do C, Barbosa MM, Ribeiro AL, Amorim Fenelon LM, Rocha MO. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(7): 788-97
9. 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. Saúde* . 2016 June ; 25(spe): 7-86.
10. Borde E, Akerman M, Pellegrini FA. Mapping of capacities for research on health and its social determinants in Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2014. Oct; 30 (10): 2081-2091
11. Victora CG, Wagstaff A, Schellenberg JA, Gwatkin D, Claeson M, Habicht JP. Applying an equity lens to child health and mortality: more of the same is not enough. *Lancet*. 2003 Jul;362(9379):233-41.
12. Mendes EV. O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2012.
13. 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. Saúde*. 2016 June; 25(spe): 7-86.
14. Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Cunha-Neto E, et al. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. *BMJ Open*. 2016; 6: e011181.
15. Ferreira AM, Sabino EC, De Oliveira LC, Oliveira CDL, Cardoso CS, Ribeiro ALP, et al.. Benznidazole use among patients with chronic Chagas' cardiomyopathy in an endemic region of Brazil. *PLoS ONE*, 2016; 11 (11). e0165950
16. Alkmim MB, Minelli Figueira R, Soriano Marcolino M, Silva Cardoso C, Pena de Abreu M, Rodrigues Cunha L, et al. Improving patient access to specialized health care: the Telehealth Network of Minas Gerais, Brazil. *Bull World Health Organ*. 2012; 90: 373±378.
17. Andersen RM, Davidson PL. (2014). Improving access to care in America: Individual and contextual indicators. *Changing the US Health Care System: Key Issues in Health Services Policy and Management*. In R. M. Andersen, T. H. Rice, & G. F. Kominski (Eds.), *Changing the U.S. health care system: Key issues in health services policy and management*; 2007. pp. 3–31.

18. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. . Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9, 576–589.
19. WHO- World Health Organization. Active Ageing- A Policy Framework. A contribution of the World Health Organization to the Second United Nations World Assembly on Ageing. Madri, april 2002, p. 4
20. New York Heart Association Chacko KA. AHA Medical/Scientific Statement: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1995; 92(7):2003-5.
21. Pastore CA, Nelson S, Pereira-Filho HG. III Diretrizes SBC para Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos - Resumo Executivo. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016 Nov. 107 (5): 392-402.
22. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008 Sep;10(9):824-39.
23. Nadruz W, Gioli-Pereira L, Bernardes-Pereira S, Marcondes-Braga FG, Fernandes-Silva MM, Silvestre OM, et al. Temporal trends in the contribution of Chagas cardiomyopathy to mortality among patients with heart failure. *Heart* 2018;104:1522-1528.
24. Barata Rita Barradas. *Epidemiologia social. Rev. bras. epidemiol.*. 2005 Mar; 8 (1): 7-17.
25. Barreto SM, Ladeira RM, Bastos MSCBO, Diniz MFHS, Jesus EA, Kelles SMB et al . Estratégias de identificação, investigação e classificação de desfechos incidentes no ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública.* 2013; 47(Suppl 2): 79-86.
26. Kennedy B, Kawachi I, Prothrow-Stith D. Income distribution and mortality: cross sectional ecological study of the Robin Hood index in the United States. *BMJ* 1996;312:1004–7. 2.
27. Capuani L, Bierrenbach AL, Alencar AP, Mendrone Jr A, Ferreira JE, Custer B, et al. Mortality among blood donors seropositive and seronegative for chagas disease (1996–2000) in são paulo, brazil: A death certificate linkage study. *PLoS neglected tropical diseases.* 2017;11:e0005542
28. Cucunubá ZM, Okuwoga O, Basáñez M-G, Nouvellet P. Increased mortality attributed to chagas disease: A systematic review and meta-analysis. *Parasites & vectors.* 2016; 9:42

29. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013;34(10):790; *Eur Heart J*. 2013;34(36):2850-1.
30. Ribeiro AL, Marcolino MS, Prineas RJ, Lima-Costa MF. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc*. 2014 Feb 7;3(1):e000632.
31. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garrat CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:676-83.
32. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al. BENEFIT Investigators. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1295-306. 51.
33. Malta DC, Santos MAS, Stopa SR, Vieira JEB, Melo EA, Reis AAC. A Cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF) no Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Ciênc. saúde coletiva*. 2016 Feb ; 21(2): 327-338.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação de Saúde da Comunidade. Saúde da Família: uma estratégia para a reorientação do modelo assistencial. Brasília. Ministério da Saúde, 1997. 36p.
35. BRASIL. Ministério da Saúde . Portaria nº 1.996, de 20 de agosto de 2007. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.996, de 20 de agosto de 2007. Brasília, v. 144, n. 162, 20 ago 2007. Seção 1, p.34-38
36. OMS - Organização Mundial Da Saúde. Departamento de Recursos Humanos para a Saúde. Spotlight: estatísticas da força de trabalho em saúde. Edição nº 8. Outubro de 2009.
37. Scheffer, M.. Demografia Médica no Brasil 2018. São Paulo, SP: FMUSP, CFM, Cremesp; 2018.
38. Shi L. The relation between primary care and life chances. *J Health Care Poor Underserved*. 1992;3:321–35

39. Ayres JRJM, França Junior I, Calazans GJ. O Conceito de Vulnerabilidade e as práticas de saúde: novas perspectivas e desafio. In: Ayres JRJM, França Junior I, Calazans GJ. Promoção de saúde. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz; 2009.
40. Starfield B. New Paradigms for Quality in Primary Care. *Br J Gen Pract.* 2001; 51(465):303-309
41. Shi L, Macinko J, Starfield B, Xu J, Regan J, Politzer R, Wulu J. Primary Care, Infant Mortality, and Low Birth Weight in the States of the USA. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58(5):374-380.
42. OMS - Organização Mundial Da Saúde. Diminuindo as diferenças: a prática das políticas sobre determinantes sociais da saúde. [Documento de Discussão]. Rio de Janeiro, Conferência Mundial sobre Determinantes Sociais da Saúde, 19-21 Outubro; 2011. 47p.
43. Murphy M, Grundy E, Kalogirou S. The increase in marital status differences in mortality up to the oldest age in seven European countries, 1990-99. *Popul Stud* 2007; 61:287-98.
44. Johnson NJ, Backlund E, Sorlie PD, Loveless CA. Marital status and mortality: the national longitudinal mortality study. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 224-38
45. Lorga FA, Lorga AM, Lopes ANG, Ângelo AVP, Costa AB, Péres AK et al . Diretriz de fibrilação atrial. *Arq. Bras. Cardiol.* . 2003 Nov ; 81(Supl 6): 2-24.
46. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e67–e492
47. Rassi S, Barretto ACP, Porto CC, Pereira CR, Calaça BW, Rassi DC.. Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recente dos sintomas. *Arq. Bras. Cardiol.*. 2005 Apr ; 84(4): 309-313.
48. Cardoso CS, Ribeiro ALP, Oliveira CDL, Oliveira L, Ferreira AM, Bierrenbach AL, et al. Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(11): e0006814.
49. Ribeiro AL, Cavalvanti PS, Lombardi F, Nunes MC, Barros MV, Rocha MOC. Prognostic Value of Signal-averaged Electrocardiogram in Chagas Disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:502-9.

50. Lima-Costa MF, Cesar CC, Peixoto SV, Ribeiro AL. Plasma B-type natriuretic peptide as a predictor of mortality in community-dwelling older adults with Chagas disease: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging. *Am J Epidemiol.* 2010 Jul 15;172(2):190-6.
51. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. ChD: an overview of clinical and epidemiological aspects. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;62(9):767-76.
52. Francisco PMSB, Barros MBA, Segri NJ, Alves MCGP, Cesar CLG, Malta DC. Comparação de estimativas para o auto-relato de condições crônicas entre inquérito domiciliar e telefônico - Campinas (SP), Brasil. *Rev. bras. epidemiol.* 2011 Sep; 14(Suppl 1): 5-15.

5.4 Produto 4 – Artigo publicado no periódico Revista de APS

Avaliação do conhecimento acerca do manejo clínico de portadores da Doença de Chagas em regiões endêmicas no Brasil

Evaluation of knowledge about the clinical management of patients with Chagas disease in endemic regions in Brazil

RESUMO

Objetivo: Conhecer o manejo de pacientes com Doença de Chagas (DC) por médicos da Atenção Primária Saúde (APS) de regiões endêmicas. **Método:** Estudo transversal realizado com 104 médicos da APS, de 39 municípios das regiões norte de Minas Gerais e Vale do Jequitinhonha. Foram abordados perfil sociodemográfico, formação acadêmica e prática clínica através de questionário autoaplicado. **Resultados:** Os médicos apresentaram idade média de 33(\pm 9,88) anos, 4(\pm 7,26) anos de atuação na APS, 49% relataram que a graduação não ofereceu formação suficiente em DC. Embora quase 90% tivessem experiência com atendimento de pacientes com DC crônica e 57% com DC aguda, apenas 9% relataram sentir-se totalmente seguros para esses atendimentos e 33% relataram não conhecer o Benzonidazol, único antitripanossômico disponível. Contribuindo para esse quadro, após a graduação somente 13,3% receberam alguma informação ou treinamento relativo à DC e quase metade recebeu esse treinamento há mais de 4 anos. Há insegurança, desconhecimento e carência de capacitações sobre DC entre profissionais médicos da APS de regiões endêmicas.

Palavras Chave: Doença de Chagas, Atenção Primária à Saúde, Educação Continuada.

ABSTRACT

Objective: To understand the management of patients with Chagas disease (CD) by doctors of Primary Health Care (PHC) in endemic regions. **Methods:** Cross-sectional study with 104 doctors of PHC, 39 municipalities in the northern regions of Minas Gerais and Jequitinhonha Valley. They were addressed socio-demographic profile, academic and clinical practice through self-administered questionnaire. **Results:** The physicians had a mean of 33 (\pm 9.88) years and 4 (\pm 7.26) years experience in the APS, 49% reported that graduation did not offer enough training in CD. Although almost 90% had experience with care of patients with chronic CD and 57% with acute CD, only 9% reported feeling completely safe for these services and 33% reported not knowing the benznidazole, only antitripanossômico available. Contributing to this situation, after graduation only 13.3% received some information or CD on the training and almost half received this training for more than four years. There is insecurity, ignorance and lack of training on CD among medical professionals of PHC in endemic locations.

Key Words: Chagas Disease, Primary Health Care Education, Education, Continuing.

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC) é uma importante doença tropical negligenciada, onde na América Latina é endêmica nos 21 países, com cerca de 5,7 milhões de pessoas contaminadas e 100 milhões de pessoas estão sob risco dessa contaminação¹. Fatores econômicos, sociais e culturais desempenham um papel significativo na presença e perpetuação desta doença e a Organização Mundial de Saúde (OMS) a reconhece como uma das doenças encontradas principalmente em regiões de maior vulnerabilidade social². No Brasil, o número de infectados são cerca de 3 milhões de pessoas³, e regiões como o norte de Minas Gerais e Vale do Jequitinhonha são reconhecidas como endêmicas para a doença. A doença pode trazer consequências graves aos infectados, desde grave acometimento cardíaco e/ou digestivo, até o óbito e com importante impacto para seus portadores e custos crescentes para o sistema de saúde⁴.

Nos últimos anos, embora países endêmicos para a DC tenham alcançado resultados positivos no controle da transmissão da doença, o provimento de atendimento médico oportuno e de qualidade continua sendo um grande desafio. Além disso, o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da DC não desperta interesse da indústria farmacêutica, e a falta de formação adequada dos profissionais de saúde contribuem ainda mais para a negligência da doença⁵. Contribuindo para esse quadro, a DC tem estado fora dos currículos das universidades e não costuma ser objeto de interesse de médicos em formação⁶. Além disso, o fato da doença ocorrer principalmente em áreas rurais, longe dos grandes centros urbanos, torna o diagnóstico/acompanhamento dos pacientes um trabalho desafiador. Em países com extensão territorial continental como o Brasil, há dificuldades óbvias de se manter adequada assistência à saúde em regiões remotas⁷.

Para quebrar esse ciclo de descuido que envolve a DC, é imprescindível a atuação do sistema público de saúde, por meio de uma Atenção Primária de Saúde (APS) de qualidade e com intervenções oportunas, que deve contar com protocolos de manejo clínico atualizados, profissionais de saúde capacitados, disponibilidade de materiais para a oferta de diagnóstico e tratamento da doença, principalmente em áreas endêmicas⁶. A própria Política Nacional de Educação Permanente para trabalhadores do Sistema Único de Saúde (SUS) enfatiza a necessidade de capacitação vinculada às suas realidades, levantadas a partir do cotidiano dos serviços⁸.

Diante da importância que os médicos da APS assumem no diagnóstico e tratamento dos portadores de DC, este estudo objetivou conhecer como tem se dado a prática médica e o manejo do paciente com DC no âmbito desses serviços em regiões endêmicas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo transversal. A amostra foi definida de forma não probabilística. O estudo contou com a participação de 104 médicos atuantes na APS distribuídos em 39 municípios pertencentes a duas mesorregiões do estado de Estado de Minas Gerais, endêmicas para a DC: Norte de Minas e Vale do Jequitinhonha (Figura 1). Essas regiões possuem, de modo geral, baixos indicadores socioeconômicos e são endêmicas para DC⁹.

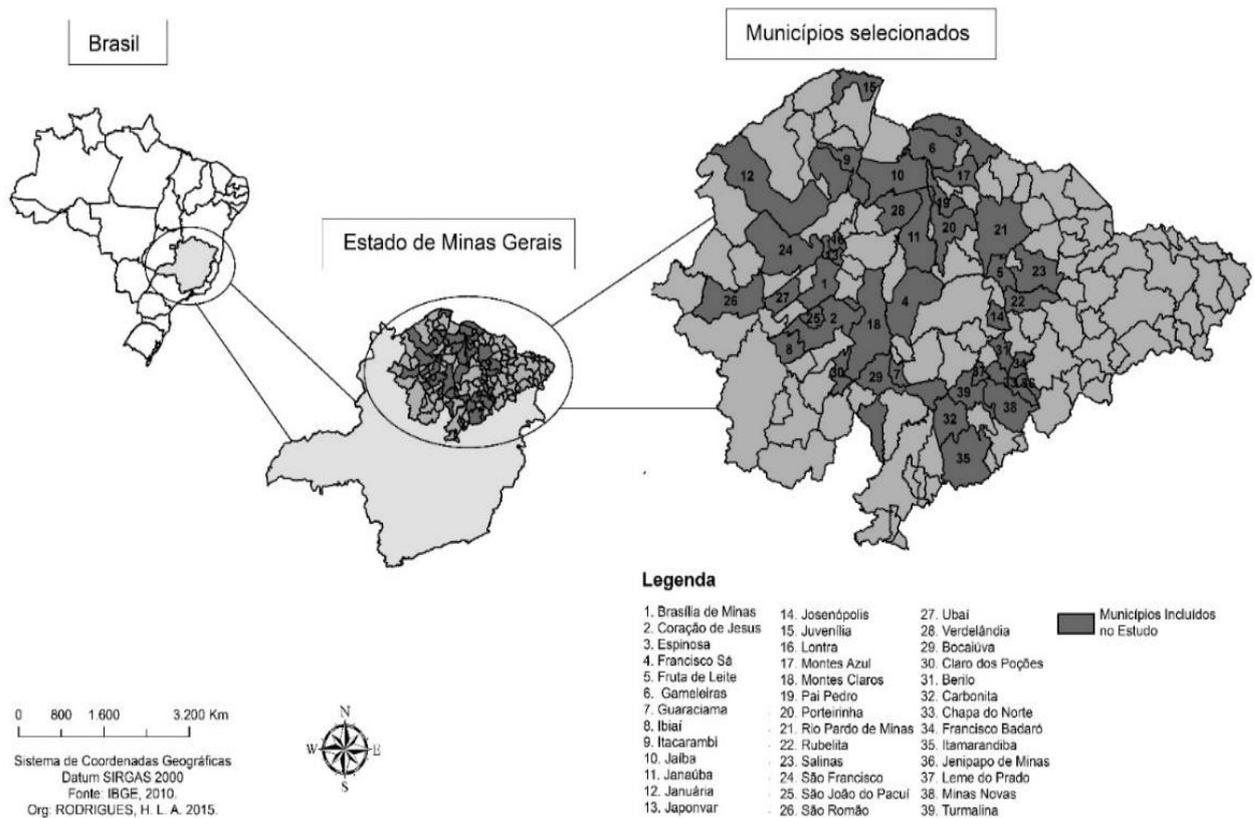


Figura 1. Identificação dos 39 municípios incluídos no estudo, pertencentes às mesorregiões Norte de Minas e Vale do Jequitinhonha do estado de Minas Gerais, e sua localização no território brasileiro

A coleta de dados ocorreu durante uma capacitação ofertada aos médicos das APS das duas regiões contempladas durante um simpósio de atualização em DC. Tal simpósio foi

promovido pela Universidade de São Paulo (USP) em parceria com Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Rede de Teleassistência de Minas Gerais (RTMG). Este evento ocorreu em maio de 2015, em dia único, com 8 horas de duração, no campus Unimontes em Montes Claros, sob coordenação do Centro de Referência São Paulo - Minas Gerais para Biomarcadores em Doenças Tropicais Negligenciadas. Trata-se de um grupo de pesquisadores que desenvolve o projeto denominado SaMi-Trop, com fomento do National Institute of Health (grant number 1P50AI098461), estudo voltado aos pacientes com DC da região¹⁰. A capacitação foi direcionada a médicos e enfermeiros da APS nas regiões sob investigação. Todos os médicos da APS dos municípios incluídos no Projeto receberam convite formal por escrito para participar do Simpósio. Nesse momento, obteve-se a participação de 79 médicos.

Em um segundo momento, em maio de 2015, médicos participantes dos curso de Pós-graduação em Saúde da Família dos Programa de Valorização do Profissional da Atenção Básica (PROVAB) e do Programa “Mais Médicos”, do Governo Federal, realizada sob responsabilidade da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), foram também convidados a participar do estudo respondendo ao questionário. Dessa forma, obteve-se a participação de 25 profissionais médicos.

Os critérios de inclusão foram: estar presente no momento da coleta de dados, ser médico atuante na APS em municípios pertencentes a uma das duas regiões de interesse e concordar em participar do estudo.

Um questionário autoaplicável foi entregue aos profissionais médicos antes do início das atividades do Simpósio, e antes do início da aula, no caso do Curso de Pós Graduação. Um pesquisador responsável apresentou coletivamente os objetivos do estudo, convidou os médicos a participar, apresentou orientações gerais e entregou os questionários autoaplicados, acompanhado do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo. Além disso, os profissionais foram instruídos e auxiliados, em caso de dúvidas, por algum membro da equipe de pesquisadores devidamente identificados e responsáveis pelo recolhimento dos questionários.

O questionário autoaplicável era composto por 19 questões, agrupadas em dois blocos: 1) “Perfil Sócio demográfico e Formação acadêmica” e; 2) “Práticas Relativas a DC”. O “Perfil Sócio demográfico” foi composto pelas seguintes variáveis: *Idade; Sexo, Tempo de Atuação na APS*. Quanto à “Formação acadêmica”, investigou-se *Ano de graduação; Local de graduação;*

se já possui *Residência e/ou especialização* concluída, e, em caso afirmativo, em *qual área*; *Informação sobre DC recebida na graduação*; *Treinamento específico para DC após a graduação*.

No bloco de “Práticas relativas a DC” foram investigados: *Quantidade de pacientes com DC* que os profissionais já haviam atendido na APS, tanto na fase crônica quanto na fase aguda da doença; *Exames comumente solicitados para avaliação dos pacientes com DC*, considerando eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma, Holter de 24 horas, teste ergométrico e outros; *Prescrição ou não do Benzimidazol – BZN* (único antitripanossômico disponível no Brasil)¹¹ e, em caso negativo, o *Motivo para não prescrição do BNZ*. Independentemente da resposta a essa questão, foi também avaliado se os entrevistados tiveram *contato prévio com pacientes em uso do BZN* (independentemente da fase da doença e de ser prescrito por ele). Os que deram resposta positiva, foi avaliado a presença de *Problemas/ reações adversas decorrentes do uso do BZN* e sobre *quais foram esses problemas/ reações adversas*, sendo que, neste caso, havia a possibilidade de apontar mais de um problema. Para finalizar, foi avaliado a *Segurança do profissional para condução do tratamento de portador de DC* e sua *Opinião sobre o uso Benzimidazol (BZN)*, sendo esta *última*, uma questão aberta e categorizada *a posteriori* por dois diferentes pesquisadores de forma independente. Aqueles profissionais que deixaram essa questão em branco ou que registraram explicitamente que não apresentavam nenhuma opinião sobre o BZN, foram categorizados como “sem opinião”.

Na análise dos dados, foi utilizado o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20.0[®]. Foi conduzida estatística descritiva, com apresentação de frequências simples (n) e relativas (%) para as variáveis categóricas. Para as variáveis numéricas foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros – UNIMONTES, (parecer número 1.175.485). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, tendo-lhes sido garantido o anonimato, atendendo aos preceitos da Resolução 466 de 2012. Após a coleta de dados, todos os participantes receberam informações sobre diagnóstico e manejo da DC tanto na fase crônica, quanto na fase aguda, conforme preconizado¹¹.

RESULTADOS

Dos 104 médicos incluídos neste estudo, a idade média foi de 33 ($\pm 9,88$) anos, variando de 24 a 73. O tempo médio de atuação na APS foi de 4 ($\pm 7,26$) anos. Houve distribuição homogênea entre os sexos. A maioria, sendo 69,2% (72) finalizou a graduação nos últimos 5 anos e 15% (16) a fizeram em Cuba. Verificou-se que 43,3% (45) médicos possuíam especialização e/ou residência concluída, especialmente em Saúde da Família e Clínica Médica e 24% (25) dos profissionais estavam cursando especialização pelo PROVAB ou pelo Programa Mais Médicos. Quase metade dos participantes, sendo 49% (51) relataram que a graduação não ofereceu formação suficiente para o tratamento da DC. Após a graduação, somente 13,3% (14) dos médicos receberam alguma informação ou treinamento relativo à DC e quase metade recebeu esse treinamento há mais de 4 anos (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil sócio-demográfico, de formação acadêmica e de prática clínica relativa à Doença de Chagas, entre médicos da Atenção Primária à Saúde (n=104) de regiões endêmicas para Doença de Chagas do estado de Minas Gerais, Brasil, 2015

| <i>Variáveis</i> | <i>% (n)</i> |
|--|--------------|
| <i>Sociodemográficas</i> | |
| Idade* | |
| 24-30 anos | 59,2% (61) |
| 31-40 anos | 22,3% (23) |
| Mais de 40 anos | 18,5% (19) |
| Sexo | |
| Feminino | 49% (51) |
| Masculino | 51% (53) |
| Tempo de atuação na APS | |
| 4 anos ou menos | 79,8% (83) |
| Acima de 4 anos | 20,2% (21) |
| <i>Formação acadêmica</i> | |
| Ano de graduação* | |
| 1970 - 1990 | 8,8% (9) |
| 1991-2000 | 10,7% (11) |
| 2001 -2010 | 18,4% (19) |
| 2011 - 2015 | 62,1% (64) |
| Local de graduação | |
| Universidades de Montes Claros | 58,6% (61) |
| Universidades de outros municípios brasileiros | 26% (27) |
| Universidades de Cuba | 15,4% (16) |
| Residência e/ou especialização concluída | |
| Não | 56,7% (59) |
| Sim, Saúde Coletiva/da família | 22,1% (23) |
| Sim, outros | 21,1% (22) |
| Informação sobre DC recebida na graduação | |
| Suficiente | 51% (53) |

| | |
|--|------------|
| Insuficiente | 35,6% (37) |
| Não recebeu | 13,5% (14) |
| Treinamento específico para DC após a graduação | |
| Sim | 13,3% (14) |
| Não | 86,5% (90) |
| <hr/> | |
| <i>Práticas Relativas a DC</i> | |
| <hr/> | |
| Número de pacientes com DC crônica atendidos* | |
| Nenhum | 11,7% (12) |
| Entre 1 e 10 | 28,2% (29) |
| Entre 11 e 49 | 33,9% (35) |
| Acima de 50 | 14,5% (15) |
| Número de pacientes com DC aguda atendidos* | |
| Nenhum | 43,1% (44) |
| Entre 1 e 10 | 36,3% (37) |
| Acima de 10 | 20,6% (21) |
| Solicita rotineiramente Eletrocardiograma | |
| Sim | 88,5% (92) |
| Não | 11,5% (12) |
| Solicita rotineiramente Radiografia de tórax | |
| Sim | 72,1% (75) |
| Não | 27,9% (29) |
| Solicita rotineiramente Ecocardiograma | |
| Sim | 71,1% (74) |
| Não | 28,9% (30) |
| Solicita rotineiramente Holter de 24 hs | |
| Sim | 26,9% (28) |
| Não | 73,1% (76) |
| Solicita rotineiramente Teste ergométrico | |
| Sim | 14,4% (15) |
| Não | 85,6% (89) |
| Solicita rotineiramente Outros exames | |
| Sim | 14,4% (15) |
| Não | 85,6% (89) |
| Prescreve BZN* | |
| Sim | 6% (6) |
| Não | 94% (94) |
| Motivos para a não prescrição do BZN* | |
| Não conhece | 34% (34) |
| Dificuldade em obter o medicamento no serviço público | 21% (21) |
| Considera o medicamento ineficaz | 11% (11) |
| Efeitos colaterais que o medicamento acarreta | 7% (7) |
| Dificuldade de adesão por parte dos pacientes | 6% (6) |
| Outros Motivos | 15% (15) |
| Prescreve o BZN | 6% (6) |
| Contato prévio com paciente em uso de BZN | |
| Sim | 55,8% (58) |
| Não | 44,2% (46) |

| | |
|--|------------|
| Constatou reação adversas em pacientes em uso de BZN | |
| Não teve contato prévio com pacientes em uso de BZN | 44,2% (46) |
| Não | 37,5% (39) |
| Sim | 18,3% (19) |
| Segurança na condução do tratamento de portador de DC.* | |
| Não | 18,6% (19) |
| Parcialmente | 72,5% (74) |
| Totalmente | 8,8% (9) |

*Variação do n de 104 por perda de informação.

Quanto à prática clínica, quase 90% (91) dos médicos possuíam experiência com o atendimento de pacientes com DC crônica, sendo que 48,4% (50) já haviam atendido mais de 10 pacientes nessa fase da doença. Na fase aguda da DC, 43,1% (44) médicos relataram nunca terem tido essa experiência e somente 20,6% (21) médicos já haviam atendido mais de 10 pacientes com DC aguda. Os exames para acompanhamento da DC mais solicitados foram Eletrocardiograma (88,5%; 92) e radiografia de tórax (72,1%; 75). Somente 8,8% (9) profissionais relataram sentir-se totalmente seguros para conduzir o tratamento de pacientes com DC (Tabela 1).

Quanto à prescrição do BZN, dos 100 médicos que responderam à essa pergunta, apenas 6% (6) o prescrevem ou prescreveriam. O motivo mais prevalente apontado por 34% (34) para a não prescrição do BZN foi não conhecer o medicamento. A maioria já teve contato prévio com algum paciente em uso de BZN (55,8%; 58), independentemente da fase da doença e de quem o prescreveu. Desses, 33% (19) relataram algum efeito colateral decorrente do uso desse medicamento, sendo que a intolerância gastrointestinal o mais frequente, relatado por 13 deles, seguido pelas reações dermatológicas relatadas por 9 profissionais.

Com relação à opinião dos médicos sobre o BZN, 74% (77) médicos declararam desconhecimento ou ausência de opinião sobre tal medicação, enquanto que 16,3% (17) relataram ter pouca experiência com o medicamento, 2,9% (3) profissionais relataram que a literatura científica é controversa e 6,7% (7) deles declararam outras opiniões.

DISCUSSÃO

A maioria dos médicos atuantes na APS de regiões endêmicas para DC são jovens, formados há menos de quatro anos e com menor tempo de atuação na APS, sugerindo predomínio de pouca experiência clínica já que a função exercida está sendo a porta de entrada na carreira. A análise do perfil de práticas relativas a DC revelou um panorama preocupante,

visto que a maioria apresentou experiência na condução do tratamento de pacientes com DC, predominantemente na fase crônica, embora 34% deles não conhecessem o único medicamento antitripanossômico disponível e mais de 90% sentiam-se totalmente ou parcialmente inseguros na condução de tratamento da DC.

O predomínio do sexo feminino entre os médicos da APS vai de encontro aos registros no Conselho Federal de Medicina¹². Quanto ao tempo de formado, estudo prévio¹³ com médicos da APS no interior de São Paulo, concluiu que profissionais com mais de 4 anos de formados apresentaram maior estabilidade na APS. O predomínio de recém formados contribui com a alta rotatividade profissional na APS, dificultando a qualidade do serviço ofertado¹³, comprometendo a continuidade de ações de médio e longo prazos e dificultando o estabelecimento do vínculo entre profissionais e população¹⁴. Há que se considerar o desinteresse ou falta de estímulos de médicos mais experientes para fixarem-se em municípios do interior e em áreas rurais¹⁵, regiões que muito carecem de profissionais capacitados na condução da DC.

Os médicos entrevistados, em sua maioria, se graduaram na cidade de Montes Claros (58,6%), município com características de capital regional, que se destaca pela sua centralidade e melhor infraestrutura de prestação de serviços¹⁶. A existência de um grupo formado em Cuba é decorrente ao Programa Mais Médicos, criado pela Lei nº 12.871, de 2013, que tem o propósito de prover médicos, brasileiros ou estrangeiros, em municípios com áreas de vulnerabilidade a fim de colaborar na expansão do acesso da população brasileira à assistência em saúde¹⁷.

A alta proporção de médicos que declaram insuficiência de informações sobre DC proveniente da graduação (49%) pode ser decorrente da persistência de uma formação acadêmica fragmentada e basicamente hospitalar, já relatada pela literatura¹². Diante do fato da maioria ter se graduado em Faculdade/Universidade da região, esperava-se maior foco em problemas endêmicos, como a DC. É importante destacar que não houve diferença estatisticamente significativa quanto à proporção de relato de que a graduação não ofereceu formação suficiente em DC entre os profissionais graduados no Brasil ou em Cuba, ou mesmo entre os graduados em Universidades da região do estudo e fora dela ($p > 0,05$, dados não apresentados).

Alia-se a isso a falta de educação permanente voltada ao reconhecimento dos problemas da realidade local, relatada também pela maioria (90%), culminando com o comprometimento

da segurança profissional para condução de tratamento voltado para DC, situação relatada por 89% dos profissionais. As Diretrizes Curriculares Nacionais dos Cursos de Graduação em Medicina enfatizam a necessidade de formar um profissional adequado às necessidades do sistema de saúde pública¹⁸. Estudo prévio conduzido pelo Ministério da Saúde verificou necessidade de maior aprimoramento técnico-científico entre profissionais da APS¹⁹, o que evidencia a importância de maior investimento na educação permanente, um importante desafio para o êxito da APS²⁰.

Minas Gerais é considerado um dos estados brasileiros com maior prevalência da endemia chagásica²¹. Sabe-se que a DC é decorrente essencialmente de distorções econômicas e determinações sociais, características dos municípios incluídos do estudo, e que o serviço público é o grande responsável por acolher e manejar o tratamento da DC²². Sendo assim, era de se esperar que os profissionais entrevistados apresentassem ampla experiência de atendimento de pacientes com DC, principalmente em fase crônica. A proporção de profissionais sem ou com pequena experiência com a DC, especialmente em fase crônica, sugere problemas na assistência, tais como falta de tempo e estímulo para localizar, identificar e atender esses pacientes, fazendo com que a atuação profissional não esteja em compasso com a realidade e as necessidades locais.

Minas Gerais em 2001 e o Brasil em 2006, receberam da OMS a certificação Internacional pela interrupção da transmissão da DC pelo vetor (barbeiro)²³. A partir de 2005, a DC se tornou de notificação compulsória e, desde então, verifica-se número reduzido de novos casos no país¹¹. Assim, não era esperada alta proporção de médicos com experiência com DC em fase aguda (56,9%), principalmente ao se considerar o pequeno tempo de atuação na APS da maioria dos entrevistados. Esse achado, mereceria ser melhor esclarecido em investigações futuras, pois pode estar refletindo surgimento de novos casos em tais regiões. Outra possibilidade, seria o relato profissional inadequado sobre a fase da doença em que o portador se encontra, visto que 20% afirmaram ter atendido mais de 10 caso de DC em fase aguda.

Há apenas duas drogas disponíveis dotadas de comprovada ação sobre *T. cruzi*: o Nifurtimox e o BZN²⁴. No Brasil apenas o BZN é liberado para comercialização, sendo adotado como protocolo pelo Consenso Brasileiro em DC seu uso por, no mínimo, 60 dias consecutivos para todos os pacientes na fase aguda da DC. Na fase crônica, o BZN é recomendado para as formas indeterminada, cardíacas leves e digestivas. Quando prescrito, o BZN pode ser obtido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde brasileiro¹¹. Apesar de sua efetividade na fase

aguda da infecção estar bem documentada, os resultados clínicos relativos às fases crônicas são mais variáveis, e a ocorrência de acontecimentos adversos é comum, especialmente em adultos²⁵. A utilidade de se prescrever o BZN em pacientes na fase crônica é controversa, embora tenham sido apontadas vantagens de seu uso nessa fase^{24,26}.

Chamou atenção o fato de que tal controvérsia não tenha sido o principal motivo para a não prescrição do BZN. O desconhecimento foi apontado pela maioria dos entrevistados para a não prescrição. Estudo prévio, conduzido entre médicos do Paraná, verificou que 69% desconheciam a existência do tratamento da DC com o BZN²⁷, confirmando que a medicação não é prescrita porque, de fato, muitos profissionais não estão suficientemente informados e esclarecidos.

Nos últimos anos, várias estratégias e políticas voltadas para adequação da formação e qualificação dos trabalhadores da saúde no âmbito do SUS têm sido desenvolvidas. O Ministério da Saúde instituiu, em 2003, a Política Nacional de Educação Permanente na Saúde (PNEPS)⁸ para superar o problema da fragmentação na formação profissional, onde observava-se anulação das realidades locais em nome do conhecimento e expertise de subáreas cada vez mais especializadas. A PNEPS propõe abordagens onde os profissionais estejam envolvidos, apresentando suas demandas levantadas a partir do cotidiano dos serviços, e, a partir de então, o recebimento de capacitações de acordo com sua realidade vivenciada na prática⁸. Outra ação pública disponível que oferece suporte à APS é a Rede de Teleassistência de Minas Gerais (RTMG), com atividades em 750 municípios, (88,0%) do Estado de Minas Gerais, realizando suporte aos cuidados de saúde primários em saúde com teleconsulta e telediagnóstico. As atividades da RTMG tem contribuído para a redução o número de encaminhamentos desnecessários, e para a melhoria da qualidade da APS e a sua capacidade resolutiva²⁸. Infelizmente, nossos resultados revelam a ausência, falta de efetividade ou a baixa utilização de tais ações, exatamente em contextos onde mais se necessitaria de tais abordagens.

Com relação a ocorrência de efeitos adversos do BZN, o Consenso Brasileiro de DC¹¹ relatou tais ocorrências em cerca de 30% dos usuários de BZN. Ensaio clínico multicêntrico recente, conduzido entre 2854 pacientes com CCC, evidenciou uma taxa de interrupção do uso do BZN de 23,9%, sendo rash cutâneo, sintomas gastrointestinal e doenças do sistema nervoso as razões mais comuns para essa interrupção²⁴. Estudo clínico de acompanhamento de pacientes chagásicos em Minas Gerais verificou que aplicação clínica segura do BZN demandava um cuidadoso seguimento das reações adversas²⁷. A menor proporção de efeitos adversos relatada

pelos entrevistados de nosso estudo parecem decorrente de sua pequena experiência com o medicamento.

O fato desse estudo ter sido conduzido em amostra de conveniência, limita a generalização dos resultados. Ter utilizado questionário autoaplicado sugere que algum grau de enviesamento das informações pode ter ocorrido. Apesar de tais limitações, acredita-se que os dados apresentados sejam de fundamental importância para se conhecer como tem se dado a prática médica e o manejo do paciente com DC por profissionais da APS. A identificação dos problemas aqui levantados pode contribuir com melhores estratégias de educação permanente aos profissionais da saúde a fim de garantir melhores formas de assistência à saúde aos portadores da DC, doença que ainda se faz muito presente em algumas regiões, mas que permanece fortemente negligenciada pelo próprio serviço de saúde.

Conclusão

Este estudo evidenciou aspectos que dificultam o provimento de atendimento médico adequado aos pacientes portadores de DC na APS. Há falta de treinamento específico desde a graduação para tratamento da DC, há desconhecimento em relação ao único antitripanossômico disponível, há insegurança na condução desse tratamento entre médicos da APS das regiões endêmicas contempladas. O número de portadores de DC atendidos na APS permanece alto, necessitando, ainda hoje, de olhar atento por parte dos profissionais, gestores de saúde e pesquisadores a fim de se planejar melhores formas de assistência e enfrentamento dessa doença crônica de maneira qualificada e oportuna.

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a pesquisa e elaboração do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. WHO- World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. 2015 [updated No. 6, 2015; cited 90]. 33–44]. Disponível em: <http://www.who.int/wer>
2. Dias JCP. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. Cad Saude Publica.

- 2007;23(suppl.1):S13-S22.
3. Ministério da Saúde. Triagem neonatal da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em Minas Gerais, Brasil. *Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde do SUS*. 2009; v. 18, p. 3.
 4. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: What is known and what should be improved: a systemic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(3):286-296.
 5. ACADEMIA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS. Doenças negligenciadas / Wanderley de Souza, coordenador. – Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 2010. 56 p. il. – (Ciência e tecnologia para o desenvolvimento nacional. Estudos estratégicos).
 6. Mobilização Popular E Doença de Chagas. [Internet]. Rio de Janeiro: Médicos sem Fronteiras Brasil; 2015, [citado 2016 ago 2]. 64 p. Disponível em: <http://www.msf.org.br/sites/default/files/cartilha-chagas-msf.pdf>
 7. SCHMUNIS, G. A. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2007, v. 102, n. 2, p.75-85.
 8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Departamento de Gestão da Educação em Saúde. Política Nacional de Educação Permanente em Saúde. Brasília : Ministério da Saúde, 2009.
 9. Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil [Internet]. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento; 2000 [citado 2016 ago 2]. Disponível em <http://www.atlasbrasil.org.br>.
 10. Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Cunha-Neto E, et al. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. *BMJ Open*; 2016.6:e011181.
 11. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância Em Saúde Do Ministério Da Saúde; Consenso Brasileiro em doença de Chagas; *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Vol. 38 (Suplemento III), 2005.
 12. Scheffer M, Biancarelli A, Cassenote A. *Demografia Médica no Brasil*. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo e Conselho Federal de Medicina, 2011.
 13. Campos CVA; MALIK AM. Satisfação no trabalho e rotatividade dos médicos do Programa de Saúde da Família. *Rev. Adm. Pública* , Apr. 2008 , v. 42, n. 2, p. 347-368.

14. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Avaliação da implementação do Programa de Saúde da Família em dez grandes centros urbanos: síntese dos principais resultados. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
15. Organização Pan-Americana da Saúde. Estudo de caso do Programa Mais Médicos no Rio Grande do Norte: caminhos percorridos, produções e criações de conhecimento no Semiárido Potiguar. Brasília: OPAS, 2016.
16. Fonseca GS, Guimarães RLN, Fernandes DM. Norte De Minas: Migrações Intraestadual Censo Demográfico 2010. Revista Desenvolvimento Social. 2014. Edição Especial.
17. Brasil. Casa Civil. Lei nº 12.871, de 22 de outubro de 2013. Institui o Programa Mais Médicos, altera as Leis no 8.745, de 9 de dezembro de 1993, e no 6.932, de 7 de julho de 1981 e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2013 out 22.
18. Brasil. Ministério da Educação. Resolução CNE/CES n. 4, de 7 de novembro de 2001 Institui diretrizes curriculares nacionais do curso de graduação em medicina Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior, Brasília (DF), 2001 nov 7.
19. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Políticas da Saúde. Perfil dos médicos e enfermeiros do Programa de Saúde da Família. vol 1. Brasília: Ministério da Saúde: 2000.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. A concepção dos pólos como recurso institucional de capacitação, formação e educação permanente de pessoal para saúde da família: etapa 3. Brasília: Ministério da Saúde, 2002
21. Villela MM, Souza JMB, Melo VP, Dias JCP. Vigilância epidemiológica da doença de Chagas em programa descentralizado: avaliação de conhecimentos e práticas de agentes municipais em região endêmica de Minas Gerais, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2007; 23(10): 2428-2438.
22. Dias JCP. Chagas disease: success and challenges. Cad Saúde Pública 2006; 22: 2020-2021
23. Ferreira I, Silva T. Transmissão Da Doença De Chagas Pelo Triatoma Infestans No Brasil: Um Fato Histórico. Rev Soc Bras Med Trop. 2006; 39(5):507-509.
24. Morillo, CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi, A, Jr., et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015 Oct; 373(14):1295-306.

25. Gulin JEN, Rocco DM, García-Bournissen F. Quality of Reporting and Adherence to ARRIVE Guidelines in Animal Studies for Chagas Disease Pre clinical Drug Research: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(11): e0004194.
26. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-Term Cardiac Outcomes Of Treating Chronic ChagasDisease With Benznidazole Versus No Treatment. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 724-734.
27. Colosio RC, Falavigna-Guilherme AL, Gomes ML, Marques DSO, Lala ERP, Araújo SM. Conhecimentos e atitudes sobre a doença de Chagas entre profissionais de saúde – Paraná, Brasil. *Cienc Cuid Saude.* 2007; 6(2):355-363.
28. Marcolino MS, Figueira RM, Santos JPA, Cardoso CS, Ribeiro AL, Alkmim MB. The Experience of a Sustainable Large Scale Brazilian Telehealth Network. *Telemedicine And E-Health.* 2016; 22(11).

4.5 Produto 5 – Artigo publicado no periódico Cadernos Saúde coletiva

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462X201900030456>

Reação ao benzonidazol: revisão sistemática

Artigo original

Este é um artigo publicado em acesso aberto (*Open Access*) sob a licença *Creative Commons Attribution*, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Reações adversas ao benzonidazol no tratamento da Doença de Chagas: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados

Adverse Reactions to Benznidazole in the Treatment of Chagas' Disease: A Systematic Review of Randomized and Controlled Trials

Ariela Mota Ferreira*1, Renata Fiúza Damasceno1, Renato Sobral Monteiro-Junior2, Igor Antônio Costa de Oliveira3, Thalita Emily Cezário Prates3, Maria Carmo Pereira Nunes4, Desirée Sant'Ana Haikal2

Maria do Carmo P Nunes <https://orcid.org/0000-0001-8801-1828>

Ariela <https://orcid.org/0000-0002-2315-5318>

Renato <https://orcid.org/0000-0002-8472-262X>

Thalita <https://orcid.org/0000-0002-9866-9153>

Igor <https://orcid.org/0000-0002-7089-632X>

Desirée <https://orcid.org/0000-0002-0331-0747>

Renata <https://orcid.org/0000-0002-9525-8527>

1 Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Montes Claros, , Minas Gerais, Brasil.

2 Doutor (a). Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

3 Acadêmico. Universidade Estadual de Montes Claros, , Minas Gerais, Brasil.

4 Doutora. Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais- Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Correspondência: Ariela Mota Ferreira. Endereço: Rua Santa Maria, 1175^a, B. Panorama. CEP: 39400-115. Montes Claros, MG, Brasil. arielamota@hotmail.com

Recebido em: 12/Nov/2018

Aceito em: 10/Fev/2019

Financiamento: Estudo realizado com recursos próprios

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Local de realização do estudo: Montes Claros- Minas Gerais. Brasil.

Resumo

Introdução: No Brasil, a única droga disponível para o tratamento específico do *Trypanosoma cruzi*, causador da Doença de Chagas (DC) é o Benzonidazol (BZN), cujas reações adversas podem propiciar a interrupção do tratamento. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho é quantificar a proporção de ocorrência de efeitos adversos, descrevê-los e identificar os fatores de risco associados à essa ocorrência. **Método:** Revisão sistemática conduzida de acordo com os padrões estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items in Systematic Reviews and Metanalyses* (PRISMA). Incluíram-se somente ensaios clínicos randomizados controlados. **Resultados:** Dos 134 estudos identificados, cinco foram incluídos. O tamanho da amostra variou de 77 a 2854 pessoas, e a faixa etária dos participantes, variou de zero a 75 anos. Todos os estudos incluídos apontaram reações adversas ao uso do BZN. A frequência de reação adversa chegou a 38% e a mais comum foi o *rash* cutâneo. O abandono do tratamento devido à reação foi citado em três estudos, variando de 6,4% a 13,4%. **Conclusão:** As reações adversas ao uso do BZN variaram de acordo com a idade do paciente e esquema terapêutico de dose e tempo adotado, sendo o conhecimento médico acerca dessas reações imprescindível para seu uso seguro e adesão ao tratamento.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Tripanossomicidas. Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas aos medicamentos. Revisão Sistemática. Ensaio Clínico.

Abstract

Background: In Brazil, the only drug available for the treatment of *Trypanosoma cruzi*, which causes Chagas' Disease (CD), is the Benznidazole (BZN) whose the adverse reactions might lead to treatment dropout. **Objective:** The objective of this study is to quantify the proportion of occurrence of adverse effects, to describe them and to identify the risk factors associated with this occurrence. **Method:** This is a systematic review conducted through the standards established by the Preferred Reporting Items in Systematic Reviews and Metanalyses (PRISMA). Only randomized controlled trials were included. **Results:** Five of 134 studies were included. The sample size ranged from 77 to 2854 people, and the age range of the participants ranged from zero to 75 years old. All included studies reported adverse reactions to BZN use. The frequency of adverse reaction was 38% and the most common reaction was the skin rash. The treatment dropout caused by the adverse reactions was cited in three studies and was ranging from 6.4% to 13.4%. **Conclusion:** The adverse reactions caused by the use of BZN varied with the age of patients and the therapeutic scheme of dose and time adopted. Therefore, medical knowledge is imperative for the safe use of BZN and adherence to treatment.

Keywords: Chagas disease. Trypanosomicides. Side effects and adverse drug reactions. Systematic review. Clinical Trial.

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC) é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das 17 doenças tropicais mais negligenciadas do mundo¹. Causada pelo parasita

*Trypanosoma cruzi*², a DC constitui um importante problema de saúde pública, sobretudo na América Latina, onde se estima que existam seis milhões de indivíduos infectados e 28 milhões sob o risco de contrair a infecção, com mais de 10 mil óbitos anuais¹. No Brasil, há cerca de 2.500.000 indivíduos infectados pelo *T. cruzi*^{1,2,3}. Apesar disso, as opções terapêuticas continuam limitadas e atualmente no mundo inteiro, dispõe-se apenas de dois fármacos para combater especificamente o parasita da DC: Benzonidazol (BZN) e Nifurtimox^{2,4}.

No Brasil, a única droga disponível no momento para o tratamento específico da DC é o BZN, que teve os direitos e a tecnologia de fabricação cedida ao Brasil pela Roche⁵, sendo atualmente produzido e distribuído pelo Laboratório Farmacêutico de Pernambuco (LAFEPE). O Nifurtimox teve a sua comercialização interrompida na década de 1980, sendo disponibilizado pelo Ministério da Saúde (MS) em casos específicos de resistência ou graves efeitos colaterais associados ao BZN^{6,7}. A dose recomendada do uso do BZN para adultos é de 5 mg/kg/dia, e para crianças 5-10 mg/kg/dia, ambas por via oral, durante 60 dias. O medicamento pode ser obtido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e é contraindicado para gestantes ou mulheres em idade fértil e que não estejam em uso de contraceptivos⁸.

Não há dúvidas sobre a indicação desse medicamento na fase aguda da doença, que é definida pela evidência do *T. cruzi* no exame direto do sangue periférico. O tratamento, nesse caso, deve ser realizado logo após a confirmação diagnóstica, independentemente da via de transmissão⁹.

Quanto ao uso do medicamento na fase crônica, recomenda-se que as crianças, com idade igual ou inferior a 12 anos, devam ser todas tratadas. No entanto, para os adultos, o tratamento antiparasitário deve ser considerado de forma individualizada, mas não deve ser realizado em indivíduos na fase crônica da DC com a forma cardíaca grave, uma vez que não há evidências de benefícios clínicos na evolução desses pacientes⁸. Alguns estudos observacionais têm demonstrado que o tratamento antiparasitário é capaz de diminuir a progressão da doença em proporção expressiva dos casos^{10,11}. Em um estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, não foi evidenciada diferença significativa entre os dois grupos, que apresentaram cardiopatia chagásica crônica; mas detectou redução da carga parasitária por meio da reação em cadeia da polimerase no sangue do grupo tratado com BZN¹².

Embora o uso clínico do BZN seja considerado seguro¹³, efeitos adversos relativamente frequentes com o seu uso têm sido descritos na literatura^{8,12}. Dentre os efeitos adversos mais

graves apontados estão a dermatopatia alérgica, depressão da medula óssea e a polineuropatia periférica, que em alguns casos, pode acarretar a interrupção do tratamento¹⁴. Dessa forma, é de extrema importância que o médico esteja ciente das potenciais reações adversas à droga, bem como sobre sua frequência e tempo de ocorrência¹³.

Assim, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRC), a fim de responder à pergunta de pesquisa de acordo com a estratégia PICOS¹⁵: qual a proporção de ocorrência, a que estão relacionados e quais são os efeitos adversos manifestados por usuários do BZN durante o tratamento da DC?

MÉTODO

Foi conduzida uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados, de acordo com os padrões estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses* (PRISMA)¹⁶, acerca das reações adversas ao BZN no tratamento da DC.

Critérios de elegibilidade dos estudos

Foram considerados elegíveis para o presente estudo somente ensaios clínicos randomizados e controlados realizados em humanos sobre o uso isolado do BZN (sem estar associado a outra medicação) na quimioterapia da DC, publicados nos últimos 25 anos. Essa escolha foi devida à disponibilidade de artigos e ao maior número de estudos publicados sobre o tema nesse período, e com publicações nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram excluídos os estudos com ausência de grupo controle, outros que não informaram sobre os efeitos adversos e sobre a dose do medicamento usada, e aqueles que não foram localizados por inconsistência na sua referência, tornando o artigo indisponível nas bases de dados conhecidas.

Recursos utilizados e estratégias de busca

Os artigos foram pesquisados, de março de 2017 a janeiro de 2018, nas bases de dados SCIELO, LILACS, Portal de Periódicos da CAPES, MEDLINE, PubMed e *Cochrane Library* por meio de descritores listados em Descritores de Ciências em Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH), buscando-os pelo título e/ou resumo dos artigos. A seleção inicial foi realizada pela leitura do título e resumo, e quando os artigos foram considerados insuficientes para tal definição, os mesmos foram lidos na íntegra. As etapas de busca e seleção

foram realizadas de forma independente por dois pesquisadores, e as discordâncias entre eles foram resolvidas por um terceiro pesquisador mediante discussão, até obtenção de consenso.

Na busca dos artigos, utilizaram-se de forma combinada os termos: *doença de chagas*”, *“tripanossomicidas*”, *“ensaio clínico*”, *“chagas disease*”, *“trypanosomicides*” e *“clinical trial*”, sendo que as chaves de busca foram elaboradas de acordo com cada base de dados. Para a busca dos artigos na base de dados PubMed, o descritor *“chagas disease*” indexado pelo MeSH foi associado ao termo *“benznidazole*”, classificado como *Supplementary Concept*; filtrando a busca para ensaios clínicos. Dessa forma, a estratégia de busca final utilizada foi: *"Benznidazole"[Supplementary Concept] AND "Chagas Disease"[Mesh] AND "Clinical Trial" [ptyp] OR "Controlled clinical trial" [ptyp] OR "Randomized Controlled trial" [ptyp]*. Nas demais bases de dados, a utilização dos recursos booleanos AND, OR, title/abstract bem como a estratégia foi adaptada de acordo com a disponibilidade de busca a partir dos termos presentes no MeSH ou em seus correspondentes no DeCS (*“Doença de Chagas*” para *“Chagas Disease*” e *“benzonidazol*” para *“Benznidazole*”), de forma a garantir a obtenção do maior número de ensaios clínicos possíveis.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos respeitou duas fases: 1) leitura dos títulos e resumos; e 2) leitura do texto na íntegra. Na primeira fase, foram selecionados os artigos com pelo menos dois dos termos principais da busca explícitos no título ou seus sinônimos, identificados no MeSH (para os estudos em inglês) ou em DeCS (para os estudos em português e espanhol), quando possível. Avaliou-se a duplicidade de artigos, sendo considerada só uma versão. Resumos foram avaliados na sequência a fim de confirmarem adequação temática. Esta etapa inicial foi realizada por dois revisores independentes, que classificaram os estudos como incluído, excluído ou duvidoso. Aqueles classificados como duvidosos foram revistos e discutidos por um terceiro revisor, para obtenção de um consenso. Assim, os artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade seguiram para a fase seguinte. Na segunda fase, relacionada à leitura do texto na íntegra, foi realizada a confirmação da adequação temática e o respeito aos critérios de elegibilidade. Os estudos que atenderam a tais critérios (informações sobre efeitos adversos, sobre a dose do BZN utilizada e presença de grupo controle) foram incluídos. Os estudos incluídos foram utilizados para a extração de informações/dados e seguiram para uma última fase, em que foi realizada uma análise qualitativa dos estudos.

Além das bases descritas, foram pesquisadas referências considerando a literatura cinzenta, relatórios de pesquisa, documentos governamentais, e também artigos identificados nas listas de referências de outras revisões ou de estudos originais relacionados ao tema.

Principais dados extraídos

Dos estudos incluídos foram extraídos como dados: autores do estudo; ano de publicação; número de participantes (n); faixa etária; fase da doença; tempo de uso do medicamento; dose do medicamento empregada; número e percentual de abandono permanente da droga devido à reação adversa; número e percentual de reações adversas e as principais conclusões. A sumarização das informações coletadas foi organizada em tabelas, e os dados das mesmas foram todos apresentados conforme tinham sido disponibilizados nas publicações originais (Tabelas 1 e 2). As conclusões apresentadas referiram-se à transcrição literal de trechos que faziam menção às reações adversas.

Avaliação da qualidade dos estudos

Para avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados controlados foi utilizada a Escala de Jadad¹⁷. Essa escala consta de tópicos centrados na validade interna da pesquisa, considerando randomização, mascaramento duplo-cego, perda e exclusão de participantes, que estão diretamente relacionadas com a redução de vieses. Para cada critério atendido (resposta “sim”) foi atribuído um ponto na classificação, e um ponto adicional se os métodos de randomização e mascaramento fossem descritos de forma adequada. Assim, a pontuação máxima passível de ser obtida pela escala é de cinco (05) pontos, sendo considerado de boa qualidade aqueles que recebem três (03) ou mais pontos. Essa etapa não foi considerada como critério de inclusão. Esse processo de avaliação qualitativa foi realizado por dois revisores independentes. Somente para os casos em que não houve consenso, um terceiro revisor foi incluído e esse revisor foi responsável pela decisão final.

RESULTADOS

Na Figura 1 é apresentado o fluxo de seleção dos artigos. A busca bibliográfica resultou em 134 artigos. Desses artigos, 78 foram excluídos por duplicidade. Dos 56 artigos restantes, 18 foram excluídos por não serem ensaios clínicos, sete por não abordarem o BZN como monoterapia, 11 por não abordarem o BZN, nove por terem sido publicados há mais de 25 anos,

quatro por não informarem sobre os efeitos adversos, um por não informar a dose do medicamento adotada, e por fim mais um artigo que não foi localizado por inconsistência na sua referência. Assim, 56 artigos foram triados, mas 51 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade (Figura 1).

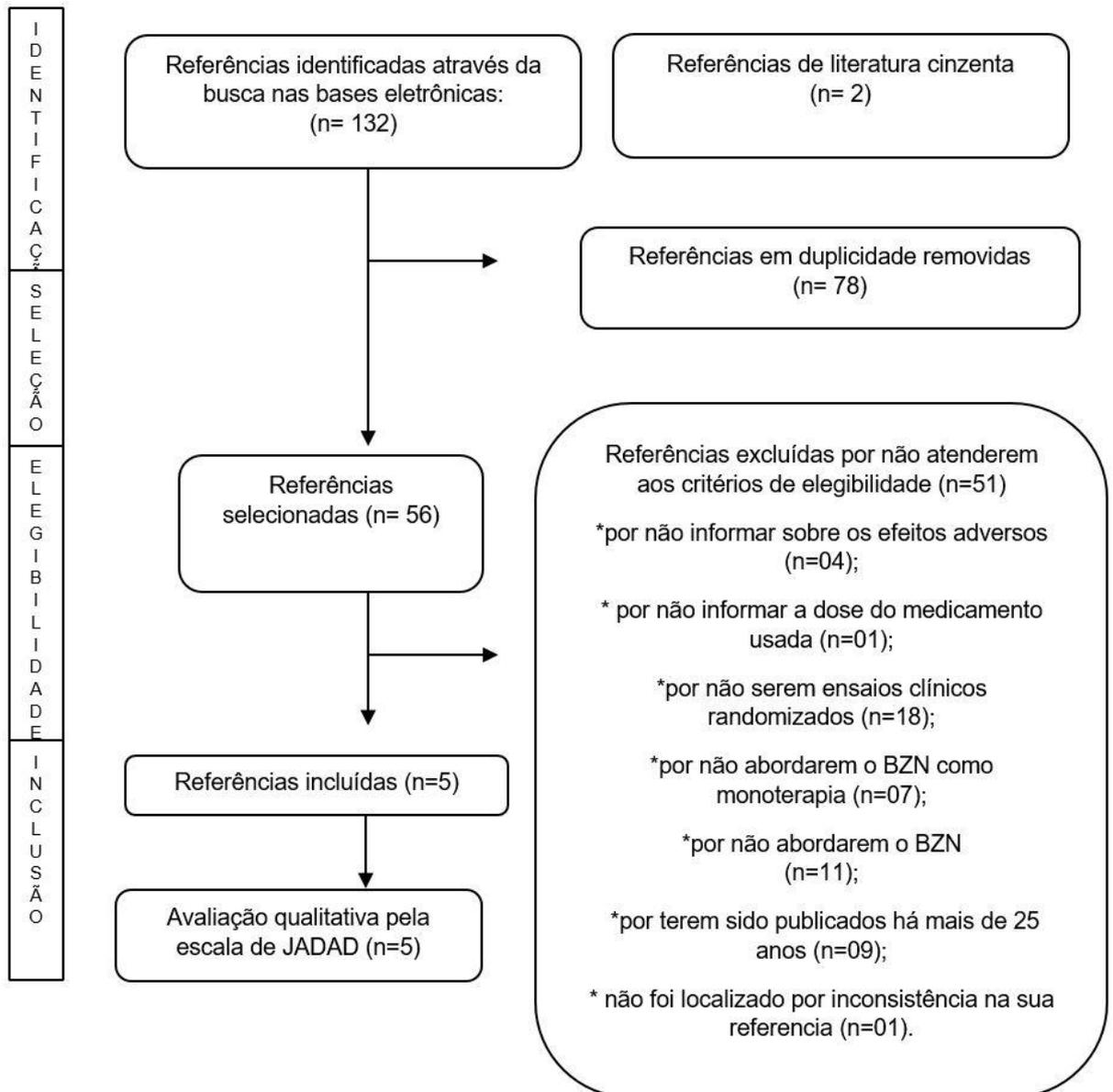


Figura 1. Fluxo de seleção dos artigos da Revisão Sistemática.

Conforme a Tabela 1, dos cinco estudos que atenderam aos critérios de inclusão desta revisão, dois foram publicados nos últimos cinco anos. O tamanho da amostra variou de 77 a 2854 pessoas. O *score* de qualidade dos estudos, segundo a Escala de Jadad, variou de três a quatro pontos, sendo que: um estudo não citou o termo “randomizado” mesmo apresentando a

descrição desse processo; dois artigos não esclareceram sobre o método de randomização; um outro artigo não relatou se o estudo foi duplo-cego; e quatro não citaram o método para mascaramento, ou o método citado foi considerado inadequado.

A faixa etária dos participantes, dentre os estudos que a citaram, variou de zero a 75 anos, sendo que a maioria dos estudos envolveram crianças e pessoas na fase crônica da DC. O tempo de uso do medicamento variou de 30 a 80 dias e a dosagem de 5,0 mg/kg/dia a 7,5 mg/kg/dia, ou, quando em dose diária, 300mg/dia.

Tabela 1: Tabela descritiva dos métodos utilizados nos estudos selecionados.

| Estudo | Autores/ Título | Ano de publicação/ local do estudo | Faixa etária/ Fase da doença | n | | Tempo de uso do medicamento | | Dose do medicamento | Pontuação da Escala de JADAD |
|--------|---|--|---|---|--|--|--------------------------------------|--|------------------------------|
| | | | | BZN e/ou outro medicamento não associado ao BZN | Placebo | BZN | Placebo | | |
| 01 | Andrade <i>et al</i> Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosomacruzi infection. | 1996 Goiás, Brasil | 7-12 anos Fase crônica recente | 64 | 65 | 60 dias | 60 dias | 7,5 mg/kg/dia | 3 |
| 02 | Sosa-Estani <i>et al</i> Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. | 1998 Salta, Argentina | 6-12 anos Fase crônica indeterminada | 55 | 51 | 60 dias | 60 dias | 5 mg/kg/dia | 3 |
| 03 | Chippaux <i>et al</i> Evaluation of compliance to congenital Chagas disease treatment: results of a randomised trial in Bolivia. | 2013 Santa Cruz de La Sierra, Bolívia | Recém-nascidos Fase aguda congênita | Grupo A: 63 Grupo B: 61 | Inexistente (Uso de grupos com diferentes dosagens, e não placebo) | Grupo A: 60 dias Grupo B: 30 dias | Inexistente | Grupo A: 5 mg/kg/dia Grupo B: 7,5mg/kg/dia | 3 |
| 04 | Morillo <i>et al</i> Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. | 2015 Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, El Salvador. | 18 - 75 anos Fase crônica cardíaca | 1431 | 1423 | 2004 a 2009: 60 dias 2009 a 2011: 40 ou 80 dias | 2004 a 2009: 60 dias 2009 a 2011: | 2004 a 2009: 5mg/kg/dia 2009 a 2011: 300 mg/dia | 4 |

| | | | | | | | | | |
|----|--|--------|-----------------------|-------------------|----|------------------------|--------------------------|------------------------------|---|
| 05 | Coura <i>et. al</i> | 1997 | Não cita faixa etária | BZN: 26 | 24 | BZN: 30 dias | 40 ou 80 dias 30 dias | BZN: 5mg/kg/dia | 4 |
| | Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. | Brasil | Fase crônica | Medicamento 2: 27 | | Medicamento 2: 30 dias | | Medicamento 2: 5mg/kg/dia | |

A Tabela 2 apresenta os principais resultados e conclusões referentes às reações adversas dos estudos selecionados. Em todos os estudos houve registro de reações adversas ao BZN. A taxa de reações adversas chegou a 38% e o desfecho mais comum foi o *rash* cutâneo. O abandono do tratamento devido a essas reações também foi citado em todos os cinco estudos, variando de 6,4% a 13,4% (Tabela 2).

Tabela 2: Tabela descritiva dos resultados referentes aos estudos selecionados.

| Estudo | Autores | Abandono permanente da droga devido à reação adversa (n) | | Reações adversas | | Principais conclusões |
|--------|--------------------------|--|---|--|--|---|
| | | BZN e/ou outro medicamento não associado ao BZN | Placebo | BZN e/ou outro medicamento não associado ao BZN | Placebo | |
| 01 | Andrade <i>et al</i> | 1 | 0 | Náusea, anorexia, cefaleia, gastralgia, artralgia (5%); <i>Rash</i> cutâneo e prurido (12,5%); Anemia (15,4%) | Náusea, anorexia, cefaleia, gastralgia, artralgia (5%); <i>Rash</i> cutâneo e prurido (3%); Anemia (15,4%) | Somente um paciente abandonou o estudo por conta de um efeito adverso, o <i>rash</i> cutâneo. Nenhum dos pacientes apresentou sintomas do sistema nervoso periférico, hematológicos e hepáticos graves. |
| 02 | Sosa-Estani <i>et al</i> | 0 | 0 | Menos de 20% dos casos reportaram efeitos adversos, que incluíram cólica intestinal, <i>rash</i> cutâneo maculopapular, cefaleia, anorexia, vômitos, náuseas, diarreia, tonturas, parestesias e tremores leves nas mãos. | Os mesmos apresentados no grupo do BZN, porém, a cólica intestinal e o <i>rash</i> cutâneo maculopapular foram menos frequentes. | Os resultados revelaram boa tolerância do BZN em crianças soropositivas de seis a doze anos de idade. Nenhum efeito adverso grave foi encontrado no grupo BZN e no grupo placebo. |
| 03 | Chippaux <i>et al</i> | A: Não especificado B: Não especificado | Não se aplica, inexistência de grupo placebo. | A: 38% apresentaram reações adversas: Anemia, problemas respiratórios, do coração ou distúrbios neurológicos, acidentes, etc (10%), Desordem digestiva (10%), <i>rash</i> sistêmica (10%), manchas locais (5%), sintomas cutâneos (5%). B: 31% apresentaram reações adversas: Anemia, problemas respiratórios, do coração ou distúrbios neurológicos, acidentes, etc (10%), Desordem digestiva (5%), <i>rash</i> sistêmico (11%), manchas locais(5%), sintomas cutâneos (0%). | Não se aplica, inexistência de grupo placebo. | Tratamento da DC congênita com BZN foi efetivo e bem tolerado. Sem diferença estatística na taxa de reação adversa entre os grupos tratados. |
| 04 | Morillo <i>et al</i> | 192 | 51 | <i>Rash</i> cutâneo (9,6%), sintomas gastrointestinais (7,8%), sintomas | <i>Rash</i> cutâneo (1,3%), sintomas gastrointestinais (2,9%), sintomas | O número de pacientes que interrompeu permanentemente o tratamento com BZN devido à reação |

| | | | | | | |
|----|---------------------|---------------------|---|--|---|--|
| 05 | Coura <i>et. al</i> | BZN: 3 | 2 | neurrológicos (3,6%), leucopenia (0,1%). | neurrológicos (1,3%), leucopenia (0,1%). | adversa foi menor do que o número relatado anteriormente em estudos prévios. |
| | | Medicamento 2: 8 | | BZN: Os mais comuns foram a erupção cutânea, a neuropatia periférica e os distúrbios gastrointestinais, porém, discretos ou moderados. | Aerofagia, plenitude pós-prandial, anorexia, cefaleia, sonolência e lassidão. (29,1%) | Os efeitos colaterais foram mais intensos e diversificados nos pacientes tratados com o medicamento 2. |
| | | | | Medicamento 2: Ocorrência de intolerância digestiva, parestesias e manifestações neuropsíquicas. | | |

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos incluídos nessa revisão sistemática foi publicada em revistas internacionais, sendo quatro em língua inglesa e um em português, e os estudos foram realizados na América Latina entre os anos de 1996 e 2015; reafirmando assim a atualidade do tema. A taxa geral de reação adversa foi citada por dois estudos, variando de 19% (taxa citada em “menos de 20%” de forma textual) a 38%. A prevalência de cada reação adversa, ou grupo de reação adversa, foi citada em três estudos, sendo a mais prevalente o *rash* cutâneo, alcançando 12,5% dos usuários do BZN. Quando avaliados pela Escala de Jadad, com valores de zero a cinco (0-5), os estudos obtiveram nota entre três e quatro.

Estudos anteriores avaliaram a eficácia da terapia, comparando-se com placebo, outro medicamento ou grupos de diferentes dosagens de BZN; porém, nenhum estudo foi conduzido com o propósito de avaliar a reação adversa ao uso do BZN. Assim, as reações adversas foram mencionadas de forma secundária com metodologias de apresentação muitas vezes pouco detalhadas e não padronizadas. O número de participantes, a dosagem adotada e o tempo de uso de BZN no grupo experimental, bem como a composição dos grupos de comparação variaram amplamente nos estudos, e nesse caso, dificultou as comparações entre seus resultados e impediu a condução de metanálises. Essa variabilidade implicou na impossibilidade de esclarecimento de qual método de administração do BZN diminuiria suas reações adversas, considerando a dose, tempo de uso, ou a idade do paciente, desse modo dificultando a interpretação do perfil de segurança do BZN.

Nesta revisão, ou seja, nos cinco estudos incluídos, houve o registro de reações adversas ao uso do BZN. A aplicação clínica do BZN exige atenção às suas várias reações adversas, sendo um procedimento seguro se o médico estiver ciente das mesmas¹⁸. O Consenso Brasileiro em Doença de Chagas de 2005 relatou a ocorrência de reações adversas em cerca de 30% dos usuários de BZN, considerando todas as faixas etárias e fases da doença⁹.

Em crianças, o esquema terapêutico recomendado é de 5 a 10 mg/kg/dia, durante 60 dias consecutivos, fracionando-se a dose diária em duas ou três tomadas antes da alimentação¹⁹. Essa recomendação foi seguida pelos três estudos presentes nessa revisão que relataram o tratamento em crianças e recém-nascidos. Somente um estudo incluído relatou a avaliação das reações adversas em adultos e/ou idosos¹², pois outro estudo que avaliou a fase crônica não indicou a idade dos participantes²⁰. Considerando os estudos que citaram o abandono devido à

reação adversa e à faixa etária dos participantes^{12, 21, 22}, observou-se que a taxa foi menor entre os estudos realizados com crianças. Esse resultado corrobora com estudos prévios que afirmaram que a ocorrência de reação adversa é proporcional à idade, sendo mais bem tolerado em indivíduos mais novos^{23,8}.

Em relação à fase da doença, os estudos incluídos trataram das fases aguda congênita e crônica. Um artigo incluído avaliou o uso do BZN na fase aguda congênita e nesse artigo, foram abordadas duas posologias diferentes quanto à dose e ao tempo de tratamento. Embora os autores tivessem verificado taxas menores de reações adversas no esquema de menor tempo de tratamento com maior dosagem diária, do que no esquema de maior tempo de tratamento com dosagens diárias menores, não houve diferença estatística na taxa de reação adversa entre os grupos tratados²⁴. Estudos prévios conceituais têm afirmado que o uso do BZN durante a fase aguda da DC apresentaria significativa redução da ocorrência de reações adversas quando comparados ao uso na fase crônica da DC^{25, 26}. Entretanto, ao se comparar as taxas de ocorrência de reações adversas ao BZN, considerando dois ECRC incluídos nessa revisão, verificou-se menor taxa de reações adversas entre crianças na fase crônica da DC²², quando comparada com a taxa verificada para recém-nascidos na fase aguda²⁴. Esse dado controverso merece melhor elucidação, uma vez que as dosagens e tempo de uso foram similares em ambos os estudos.

Foram incluídos quatro estudos que abordaram a fase crônica, sendo um estudo da fase crônica recente²¹, um outro estudo da fase crônica indeterminada²², e dois estudos da fase crônica tardia^{12, 20}. O estudo de Andrade *et. al.*²¹ foi conduzido com crianças até 12 anos, na fase crônica recente da DC, independentemente se as mesmas apresentaram ou não repercussões clínicas da DC, tais como: cardiopatia chagásica crônica; alterações no eletrocardiograma; megaesôfago; entre outras. Esse estudo verificou maior taxa de abandono do tratamento com BZN devido às reações adversas quando comparado com as taxas verificadas no estudo de Sosa-Estani *et. al.*²², realizado com crianças de faixa etária similar; porém na fase crônica indeterminada, ou seja, sem qualquer repercussão clínica presente. Embora não seja possível inferir se essa diferença nas taxas de abandono seria ou não significativa, há de considerar a possibilidade de tal diferença estar relacionada à fase e progressão da doença, ou mesmo à maior dose utilizada no estudo por Andrade *et. al.*²¹.

A fase crônica indeterminada tem particular relevância por ser a forma clínica de maior prevalência na DC. O tratamento antiparasitário específico, isto é, com o BZN, pode ser indicado na maioria dos casos dessa fase¹. O ECRC conduzido entre crianças nessa fase

apresentou taxa de abandono do tratamento devido às reações adversas igual a zero²², mas cabe ressaltar que a dose utilizada foi a menor proposta para o tratamento⁹.

A prescrição do BZN durante a fase crônica tardia da DC é controversa na literatura científica^{27, 28 12}. Dois ECRC foram conduzidos nessa fase^{12, 20}.

Para tentar diminuir o dilema, foi realizada uma investigação multicêntrica internacional, randomizada, duplo-mascarada e controlada por placebo, avaliando-se a evolução clínica por seis anos de pacientes na fase crônica tratados com BZN¹². Esse ECRC conduzido com 2854 pacientes com cardiopatia chagásica crônica, sendo a maioria de nacionalidade brasileira, evidenciou maior taxa de conversão negativa da expressão PCR no grupo tratado com o BZN quando comparado com o grupo tratado com placebo. Cerca de 13,4% dos pacientes descontinuaram permanentemente o tratamento com o BZN devido aos efeitos adversos. Segundo os autores, a taxa identificada foi menor do que a taxa relatada anteriormente em outros estudos pequenos e observacionais¹². O outro ECRC conduzido na fase crônica da DC²⁰ também apresentou conclusão favorável ao BZN quanto às reações adversas. Os autores concluíram que, ao se comparar com o outro medicamento disponível para o tratamento antiparasitário da DC, a ocorrência de reação adversa no grupo BZN foi menor²⁰.

Cabe ressaltar que não foi identificado nenhum estudo analisando o tratamento com BZN em mulheres grávidas. O uso de BZN na gravidez não é recomendado devido à falta de evidência de segurança completa para efeitos potencialmente teratogênicos (SOARES *et al*, 2007; SOSA-ESTANI, 2005). Apesar disso, há relatos de situações especiais em que o tratamento com BZN teve que ser prescrito no último trimestre da gravidez devido ao risco de vida que a mãe apresentava durante fase aguda da infecção por *T. cruzi*^{29, 30}.

As reações adversas podem ser minimizadas, atenuadas ou melhor controladas quando se adota o esquema terapêutico que apresenta menos problemas de hipersensibilidade, no caso dos adultos 5mg/kg/dia, por via oral, em duas ou três tomadas diárias, durante 60 dias^{8, 28}. Doses maiores aumentam a frequência e a intensidade de reações adversas e podem impossibilitar o tratamento, por isso a dose máxima recomendada, em todos os casos, é de 300mg/dia³¹. De acordo com o II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, quando a dose diária ultrapassar os 300mg, recomenda-se estender o tempo de tratamento até alcançar a dose total calculada para 60 dias⁸. O ECRC que avaliou o tratamento em adultos¹² seguiu tais recomendações, variando o tempo de uso do medicamento. Inicialmente adotou a dosagem de 5mg/kg/dia por

60 dias. Nos três últimos anos do estudo, a dose foi alterada para 300mg/dia por 40 ou 80 dias, de acordo com o peso do paciente¹².

Essa revisão apresentou alguns pontos fortes que merecem destaque: pesquisa bibliográfica abrangente e sistemática; utilização de critérios de elegibilidade explícitos e reprodutíveis; e apresentação do padrão de qualidade alcançado pelos estudos incluídos. Por outro lado, a existência de poucos ECRC identificados, o fato dessa temática abordada não ser o foco principal de tais estudos e a falta de padronização na apresentação dos desfechos investigados, além de terem impossibilitado a condução de metanálises, representaram pontos de fragilidade dessa revisão. Além disso, o viés de publicação sempre representa uma ameaça metodológica à validade dos resultados considerando essa metodologia de pesquisa. Apesar de tais limitações, acredita-se que os resultados possibilitaram identificar o atual e real conhecimento com base em evidências disponíveis acerca das reações adversas ao uso do BZN, tema que tem sido, de certa forma, negligenciado ou pouco investigado na literatura científica.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados dessa revisão, constatou-se a ocorrência de reações adversas ao uso do BZN, com variações de acordo com o esquema terapêutico e a idade do paciente. Foi possível observar menor taxa de abandono do tratamento com o BZN devido às reações adversas nos casos crônicos de crianças até 12 anos utilizando menor dose do medicamento, e/ou nos casos onde o tratamento foi iniciado com menor idade. O *rash* cutâneo foi identificado como a reação adversa ao uso do BZN mais frequente.

Nenhum estudo incluído foi conduzido especificamente com o propósito de avaliar tais reações, visto que essas reações foram apresentadas de forma secundária e pouco detalhadas. Assim, não foi possível identificar o esquema terapêutico que minimizasse a ocorrência de reações adversas ao uso BZN devido à falta de padronização na apresentação dos desfechos investigados e às inconsistências nas apresentações dos dados dos ECRC incluídos. Desse modo, considerando que o conhecimento médico acerca dessas reações é imprescindível para seu uso seguro e redução de seu abandono, enfatiza-se a necessidade de condução de mais ECRC voltados especificamente ao estudo de tais reações; a fim de gerar maior evidência científica quanto à sua prevalência, aos esquemas de administração do BZN e às fases da doença que poderiam minimizar sua ocorrência.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Weekly Epidemiological Record*. 2015;90:33-44.
2. Amato Neto V, Pasternak J. Centenário da doença de Chagas. *Revista de Saúde Pública*. 2009 abr; 43(2): 381-382.
3. Santos JP, Lima-Costa MF, Peixoto SV. Aspectos nutricionais associados à infecção crônica pelo *Trypanosoma cruzi* (Chagas 1909) entre idosos: Projeto Bambuí. *Cad. Saúde Pública*. 2013 jun; 29(6): 1141-1148.
4. Tarleton RL, Reithinger R, Urbina JA, Kitron U, Gürtler RE. The Challenges of Chagas Disease – Grim Outlook or Glimmer of Hope? *PLoS Medicine*. 2007 dez; 4 (12): e332.
5. Cançado JR. Tratamento etiológico da doença de Chagas pelo benznidazole. In: Brener, Z.; Andadre, Z. A.; Barral-Netto, M. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 389-405.
6. Pontes VMO, Souza JAS, Cruz FMT, Coelho HLL, Dias ATN, Coêlho ICB, Oliveira MF. Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2010 abr; 43(2): p. 182-187.
7. Oliveira MF, Nagao-Dias AT., Pontes VMO, Júnior ASS, Coelho HLL, Coêlho ICB. Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil. *Revista de Patologia Tropical*. 2008; 37(3): 209-228.
8. Dias JCP, Ramos JRN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2016 jun; 25 (esp): 7-86.
9. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro de Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005; 38 supl 3:7-29.
10. Rassi Júnior A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. Apr 2010; 375(9723):1388-402,
11. 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 Feb; 40 (1): 1-10.

12. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi Júnior A, Rosas F. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas Cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (14):1295-306.
13. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2002 fev.; 44(1): 29-37.
14. Marin-Neto JA, Rassi Júnior A, Avezum A, Mattos AC, Rassi A. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2009; 104: 319-24.
15. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2007 Jun; 15 (3):508-511.
16. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015 Jan; 1 (4):1.
17. Jadad AR, RA de Moore , D de Carroll , Jenkinson C , DJ de Reynolds , DJ de Gavaghan. JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary. *Control. Clin. Trials.* 1996 fev; 17(1):1-12.
18. Fragata AA, Silva MAD, Boainain E. Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase aguda e crônica. *Rev. Soc. Cardiol. S. Paulo.* 1994; 4(7):192-197.
19. Dias JCP, Coura JR. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997.
20. Coura JR, Abreu LL, Willcox HPF, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1997 Apr; 30(2):139-144.
21. Andrade AL, Zicker F, Oliveira de Oliveira RM , Almeida Silva S , Luquetti A , Travassos LR , Almeida IC , de Andrade SS , de Andrade JG , Martelli CM. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosomacruzi infection. *Lancet.* 1996; 348(13):1407-1413.
22. Estani SS, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; 59(9):526-529.

23. Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A , Moreno S , Fernández-González MC , Zamora J , López-Velez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 64, 1139–1147.
24. Chippaux JP, Salas-Clavijo AN , Postigo JR, Schneider D, Santalla JA, Bruto L. Evaluation of compliance to congenital Chagas disease treatment: results of a randomised trial in Bolivia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2013 jan; 107(1): 1-7.
25. Menezes C, Costa CG, Gollob KJ, Dutra WO. Clinical aspects of Chagas disease and implications for novel therapies. *Drug development research*. 2011; 72(6): 471-479.
26. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, Lopez-Chejade P, Gállego H, Ayala E, del Cacho E , Soja D , Gascon J. Tolerance of Benznidazole in Treatment of Chagas' Disease in Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010; 54(11): 4896-4899.
27. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F.I Latin American Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chagas' Heart Disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011; 96(6):434-442.
28. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, Postan H , Armenti Uma. Long term cardiac outcomes of treating chronic chagas disease with BZN e versus no treatment. *Ann. Intern. Med.* 2006;144(34): 724-734.
29. Sobrinho JLS, Medeiros FPM, La Roca MF, Silva KER, Lima LNA, Neto PJR. Delineamento de alternativas terapêuticas para o tratamento da Doença de Chagas. *Rev. Patol. Trop.* 2007set; 36(2):103-118.
30. Sosa-Estani S. Transmissão congênita de *Trypanosoma cruzi* na Argentina. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2005; 38(2): 29-32.
31. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia de vigilância epidemiológica*. 7 ed. Brasília, DF, 2017.

6- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais achados científicos deste trabalho, referem-se a capacidade de prever o óbito em um período de 2 anos em pacientes com DC utilizando o AM. Utilizando diferentes técnicas e diferentes configurações de modelos foi possível prever o óbito de três formas diferentes: somente com variáveis de entrevista, somente com variáveis de exames complementares e mesclando variáveis proveniente de entrevista e exames complementares. A predição teve uma boa precisão para reconhecer a morte (entre 54% a 78% de acerto).

Refere-se também a alta ocorrência da autopercepção negativa em saúde (22%) e relacionada às características sociodemográficas e limitações da organização/oferta do serviço público de saúde brasileiro, além de questões clínicas e individuais já estabelecidas na literatura.

Já considerando a influência contextual e individual no prognóstico, dentre os 1.637 portadores de DC avaliados da coorte SaMi-Trop, 205 (12,5%) manifestaram novos eventos cardiovasculares entre o baseline e o follow up, e o modelo múltiplo ajustado revelou que três variáveis contextuais, e o dobro de variáveis individuais, apresentaram influência sobre o desfecho. E isso demonstra que as condições individuais não são protagonistas isoladas para a ocorrência dos eventos cardiovasculares.

Dessa forma, foi possível identificar a influência de fatores contextuais tanto na autopercepção em saúde quanto no prognóstico dos portadores de DC. Isso mostra a necessidade de considerar, para a formulação de políticas públicas, o contexto dos afetados. Mostrou também que a estratificação da autopercepção dos portadores de DC, é um indicador sensível a condição de saúde dessa população e pode favorecer não só a implementação do cuidado, mas também seu manejo, inclusive pode anteceder e melhorar o prognóstico.

No ponto de vista médico diante do tratamento específico para DC observou-se que maioria dos profissionais tinham experiência na condução do tratamento de pacientes com DC, predominantemente na fase crônica, embora 34% deles não conheciam o único medicamento antitrombotômico disponível e mais de 90% sentiam-se totalmente ou parcialmente inseguros

na condução de tratamento da DC. A falta de informação dos médicos quanto à DC foi um achado importante, e segundo esse trabalho, acontece desde sua formação profissional.

A revisão sistemática apresentada teve cinco estudos incluídos que descreviam as reações adversas ao BZN. A taxa de reações adversas chegou a 38% com variações de acordo com o esquema terapêutico e a idade do paciente. O conhecimento médico, mais uma vez, acerca dessas reações mostrou-se imprescindível para o uso seguro do BZN.

Visto que o desconhecimento médico e a insegurança quanto ao tratamento com o BZN está provavelmente ligado a proporção de reações adversas do tratamento da doença e que isso deve-se a uma graduação falha e a falta de educação permanente ofertada pelo sistema de saúde, os cursos de graduação precisam reformular sua base de ensino considerando os problemas locais e os serviços de saúde precisam cumprir o seu papel de garantir atendimento de qualidade para a população levando em consideração informação, atualização dos profissionais e identificação de problemas locais, ou apenas efetivando políticas já existentes disponíveis.

Com os produtos apresentados pode-se concluir que as ferramentas de AM são relevantes para a predição de morte na DC, que existe influência do contexto na autopercepção em saúde e no prognóstico dos pacientes portadores de DC, e que esses desfechos são negativos na população estudada. Conclui-se também que existe uma falha na formação médica de áreas endêmicas e assim, conseqüentemente, pode trazer prejuízos à assistência a essa população. A prescrição do BZN também se revelou infrequente e permeada de insegurança.

No âmbito local, este trabalho pode fornecer subsídios para a elaboração e efetivação de políticas de saúde e educação superior compatíveis com as reais necessidades locais, contribuindo no estabelecimento de prioridades, alocação de recursos e orientação de programas que atendam a população de infectados com DC. Isso devido o panorama da DC revelado não somente para o mundo através de publicações científicas, mas também para os municípios através do acompanhamento dos pacientes, levando para a gestão administrativa um novo olhar sobre os portadores, revelando principalmente sua existência, antes invisível. Também realizamos a popularização da ciência através de ações educativas que aconteceram em 2 municípios da coorte Sami-Trop, instigando a população a procurar o tratamento e

acompanhamento da DC. Isso não antes de promover a capacitação dos profissionais médicos ligados a APS da região e dos municípios da coorte, levando conhecimento e qualidade ao atendimento de regiões remotas.

No âmbito pessoal, ao final desse trabalho, consigo perceber o quanto ele me evoluiu como pessoa e profissional. Foi um trabalho extremamente árduo, mas recompensador. Eu realizei todas as viagens de coleta do SaMi-Trop, estive de frente com cada paciente aqui avaliado. Para mim, essa pesquisa tem um rosto, tem uma história diferente dos dados apresentados, eu escutei cada frustração e dificuldade relacionada à essa doença, que agride devagar e só dificulta a vida de um povo que sofre com outros problemas, principalmente sociais. Eles são esquecidos, o sistema público não tem um programa específico onde eles consigam se encaixar, e que consigam ter a certeza que são tratados corretamente. Eu vivi a negligência em todos os aspectos enfrentada diariamente por essa população!

Durante o doutorado, denso, conheci e executei outras pesquisas do grupo SaMi-Trop e estive a frente de uma equipe maior, multiprofissional, e formidável de coleta de dados. Pessoas sensíveis a causa e que se envolveram com a pesquisa, alguns ingressando na pós-graduação e outros dispendo de sua técnica e habilidades. Tive a oportunidade conviver com alunos de iniciação científica que contribuíram imensamente na minha trajetória, foram exemplares e inspiradores, pois nos momentos de cansaço eles traziam novo ânimo e me faziam lembrar do meu início e do quanto caminhei e venci.

Esse processo foi cheio de desafios, primeiramente por lidar e atuar com diferentes tipos de pesquisa, como qualitativa, de biologia molecular, ensaio clínico e até de meio ambiente. Eu fui atuante em todas as etapas de pesquisa, desde a coleta de dados até a submissão do produto final em periódicos internacionais. Organizei treinamentos de médicos e gestores, eventos científicos, além de participar de eventos e congressos para aprimorar meu conhecimento. Tive a oportunidade de atuar como professora universitária e assim, começar a construir o meu maior objetivo: Ter uma carreira na pesquisa que me traga orgulho e que, principalmente, eu consiga ajudar a comunidade estudada. Tudo isso enriqueceu meu conhecimento científico, minhas habilidades pessoais e minha prática.

O doutorado inseriu em mim essa expectativa de um novo começo, uma carreira promissora. Sou apaixonada pela pesquisa, desde sua elaboração, execução, até publicação dos dados finais. Sinto que estou ajudando uma comunidade, a científica, a olhar para uma população que sofre um terrível descaso mundial. Hoje acredito que ser candidata à doutora é uma imensa vitória, pois nos meus maiores sonhos não acreditaria estar aqui e por isso pretendo dar a esse trabalho uma continuidade significativa.

REFERÊNCIAS

- Andrade JP, Neto JAM, Paola AAV, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacalet F, et. al. I Latin American Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chagas' Heart Disease. Executive Summary. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(6):434-442.
- Andersen RM, Davidson PL. Improving access to care in America: Individual and Contextual Indicators. In: Andersen RR, Rice TH.; Kominski, GF., editor. *Changing the US health care system*. San Francisco: John Wiley & Sons, Inc. 2007; 3:3-30.
- Balouz V, Agüero F, Buscaglia CA. Chagas Disease Diagnostic Applications: Present Knowledge and Future Steps. *Adv Parasitol*. 2017; 97:1-45.
- Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med*, 2015; 373(5):456-66.
- Bern C, Kjos S, Yabsley MJ, Montgomery SP. *Trypanosoma cruzi* and Chagas' Disease in the United States. *Clin Microbiol Rev*, 2011; 24(4):655-81.
- Braga JC, Reis F, Aras R, Jr., et al. Is Chagas cardiomyopathy an independent risk factor for patients with heart failure? *International journal of cardiology*, 2008; 126(2): 276-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2009a. 816 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Vigilância em saúde: zoonoses. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2009b. 228p.
- Brasil. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas: 14 de abril – Dia Mundial. *Bol. Epidemiol*. 2020 abr; 51: 1-43. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/23/boletim-especial-chagas-20abr20.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Em Saúde Do Ministério Da Saúde. Consenso Brasileiro em doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2005; 38 (Suplemento III).
- Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. 2015; 46(21). Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/03/2014-020..pdf>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM n. 648, de 28 de Março de 2006. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes e normas para a organização da Atenção Básica para o Programa Saúde da Família (PSF) e o Programa Agentes Comunitários de Saúde (PACS). Brasília: Ministério da Saúde. 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília (DF): Ministério da Saúde. 2010; 7:250p.

Brasil. Ministério da Saúde. Saúde da família: uma estratégia para a reorientação do modelo assistencial. Brasília (DF): Ministério da Saúde. 1998; 36 p.

Braz SCM, Melo MFAD, Lorena VMB, Souza WV, Gomes YM. Chagas disease in the State of Pernambuco, Brazil: analysis of admissions and mortality time series. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2011; 44(3): 318-323.

Britto CC. Usefulness of PCR-based assays to assess drug efficacy in Chagas disease chemotherapy: value and limitations. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2009; 104:122-135.

Canadian Institutes of Health Research. Randomized controlled trials registration/application checklist (12/2006) [Internet]. 2006 [cited 2009 May 26]. Available from: http://www.cihrrsc.gc.ca/e/documents/rct_reg_e.pdf Canadian

Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Cunha-Neto E, et al. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. *BMJ Open.* 2016; 6:e011181.

Cardoso CS, Ribeiro ALP, Oliveira CDL, Oliveira L, Ferreira AM, Bierrenbach AL, et al. Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(11):e0006814.

Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48:167-171.

Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997; 126:376-380.

Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed – a background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007; 102(Suppl. 1):113–22.

Coura, JR; Vinas, PA; Junqueira, ACV. Ecoepidemiology, short history and control of Chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2014; 109(7):856-862.

Cruz-Robles D, Reyes PA, Monteón-Padilla VM, Ortiz-Muñiz AR, Vargas-Alarcón G. MHC class I and class II genes in Mexican patients with Chagas disease. *Human Immunology,* 2004; 65:60-65.

Dachs JNW. Determinantes das desigualdades na auto-avaliação do estado de saúde no Brasil: análise dos dados da PNAD/1998. *Ciênc Saúde Coletiva,* 2002; 7:641-2002.

- Dias, JCP. Doença de Chagas: sucessos e desafios. *Cadernos de Saúde Pública*. 2006; 22:2020-2021.
- Dias, JCP, *et al.* II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2016; 25(21):1–10.
- Dias, JVL, *et al.* Conhecimentos sobre triatomíneos e sobre a doença de Chagas em localidades com diferentes níveis de infestação vetorial. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2016; 21(7):2293–2304.
- Dixon E, Hameed M, Sutherland F, *et al.* Evaluating metaanalyses in the general surgical literature: a critical appraisal. *Ann Surg*, 2005; 241:450-459.
- Diez-Roux AV. Multilevel analysis in public health research. *Annu Rev Public Health*, 2000; 21:171-92.
- Faceli K, Lorena AC, Gama J, Carvalho, ACPLF. Inteligência artificial: uma abordagem de aprendizado de máquina. *LTC*, 2011; 21, 22-34.
- 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.
- Ferreira ILM, Silva TPT. Eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans* no Brasil: um fato histórico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006; 39:507-509.
- Ferreira AM, *et al.* Avaliação do conhecimento acerca do manejo clínico de portadores da Doença de Chagas em região endêmica no Brasil. *Rev. APS*. 2019; 21(3):345-354.
- Ferreira, AM *et al.* Impact of the social context on the prognosis of Chagas disease patients: Multilevel analysis of a Brazilian cohort. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020; 14(6):e0008399.2019
- Gomes YM. Diagnóstico Etiológico. In: Malta, J. (Org.). *Doença de Chagas*. São Paulo: Sarvier, 1996; p. 119-132.
- Gomes YM. PCR and sero-diagnosis in chronic Chagas' disease: biotechnological advances. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, Clifton, 1997; 66: 107-119.
- Hinds PS, Chaves DE, Cypress SM. Context as a source of meaning and understanding. *Qual Health Res*.1992; 2(1):61-74.
- Idler, EL, Kasl, SV, Lemke, JH. Self-evaluated health and mortality among the elderly in New Haven, Connecticut, and Iowa and Washington Counties, Iowa 1982-1986. *American Journal of Epidemiology*. 1990; 131:91-103.

- Idler, E, Benyamini F. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. *Journal of Health and Social Behavior*, 1997; 38:21-37.
- Jylha M, Guralnik JM, Ferrucci L, Jokela J, Heikkinen E. Is self-rated health comparable across cultures and genders? *J Gerontol*, 1998; 39:983-90.
- Kaplan, GA, Camacho, T. Perceived health and mortality: A nine-year follow-up of the Human Population Laboratory Cohort. *American Journal of Epidemiology*, 1983; 117, 292-304.
- Lavras, C. Atenção primária à saúde e a organização de redes regionais de atenção à saúde no Brasil. *Saude soc.*, 2011; 20(4):867-874.
- Lawton, MP. Environment and other determinants of well-being in older people. *Gerontologist*, 1983; 4(23):349-357.
- Lima-Costa MF, Firmo JOA, Uchôa E. A estrutura da auto-avaliação da saúde entre idosos: projeto Bambuí. *Rev. Saúde Pública*, 2004; 38(6):827-834.
- Lima-Costa, MF, Barreto SM, Guerra, HL. Ageing with *Trypanosoma cruzi* infection in a community where the transmission has been interrupted: The Bambuí Health and Aging Study (BHAS). *International Journal of Epidemiology*, 2001; 30:887-893.
- Lima-Costa MF, Firmo JOAF, Uchôa E. Differences in self-rated health among older adults according to socioeconomic circumstances: the Bambuí Health and Aging Study. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:830-9.
- Lima RDS, Teixeira AB, Lima VLDS. Chagas disease: a bibliographic update. *Rev. bras. anal. clin.* 2019; 51(2):103-106.
- MANDETTA LH. Diário oficial da união, 2020; p. 17–19.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*, 2007; 115:1109–23.
- Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos ANJ, Heukelbach J. Epidemiology to mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012; 6(2):e1508.
- Martins-Melo FR, Ramos JAN, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2014; 130:167-74.
- Minchole A, Rodriguez B. Artificial intelligence for the electrocardiogram. *Nature medicine*. 2019; 25(1):22-3.

MSFB-Médicos sem Fronteiras Brasil. Mobilização Popular E Doença de Chagas. [Internet]. Rio de Janeiro; [citado 2016 ago 2]. 64 p. 2015. Disponível em: <http://www.msf.org.br/sites/default/files/cartilha-chagas-msf.pdf>.

Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015; 1(4):1.

Molina I, Salvador F, Sanchez-Montalva A. Update Chagas disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; 34(2):132-8.

Morillo CA, Marin-Neto JÁ, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, F Jr. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015; 373(14):1295-306.

Neri, AL. Bienestar subjetivo en la vida adulta y en la vejez: rumbo a una psicología positiva en América latina. *Revista Latino-americana de Psicología*, 2002; 34(1/2):55-74.

Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, Dutra WO, Gascon J, Morillo CA, Oliveira-Filho J, Ribeiro ALP, Marin-Neto JA; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2018; 138(12):e169-e209.

Pereira NMC, Badano LP, Marin-Neto, A, Edvardsen T, Fernandez-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C, Popescu BA, Underwood R, Habib G, Zamorano JLC, Saraiva RM, Sabino, EC, Botoni FA, Barbosa MM, Barros MVL, Falqueto E, Simoes MV, Schmidt A, Rochitte CE, Rocha MOC, Ribeiro AL, Lancellotti, P. Multimodality Imaging Evaluation of Chagas disease? an Expert Consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2017; 1:1-10.

Nunes MCP, *et al*. Chagas Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013; 62(9):767-776.

Nunes MDO, Pereira C, Barbosa MM, Ribeiro AL, Amorim Fenelon LM, Rocha MO. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(7):788-97.

Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, Fernández-González MC, Zamora J, López-Velez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 64:1139-1147.

Puente-Palacios KE, Laros, JA. Análise multinível: contribuições para estudos sobre efeito do contexto social no comportamento individual. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, 2009; 26(3):349-361.

Ramos Jr AN, Luquetti A, Guaraldo AM, *et al.* Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: Panafosa – VP/OPAS/OMS; 2009. 92 p. p.:iL. (Série de Manuais Técnicos, 12 PAHO/HSD/CD/539.09.

Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010; 375(9723):1388-402.

Ribeiro AL, Rocha MO. Indeterminate form of chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1998; 31:301–14.

Ribeiro AL, Marcolino MS, Prineas RJ, Lima-Costa MF. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc*. 2014; 7;3(1):e000632.

Rocha MO, Ribeiro AL, Teixeira MM. Clinical management of chronic chagas cardiomyopathy. *Front Biosci*, 2003; 8:e44–54.

Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Oliveira CDL, Antunes AP, Menezes MM, *et al.* Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation*, 2013; 127:1105–1115.

Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]*; 15(3): 508-511.

Santos SM, Chor D, Werneck GL, Coutinho ESF. Associação entre fatores contextuais e auto-avaliação de saúde: uma revisão sistemática de estudos multinível. *Cad. Saúde Pública*, 2007; 23(11): 2533-2554.

Santos *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis: conhecimentos e práticas de enfermeiros da atenção primária. *REFACS (online)*, 2008; 6(2):620-627, 2018.

Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2007; 102: 75-85.

Silveira AC. El impacto de la descentralización de los sistemas de salud em la prevención y control de la enfermedad de Chagas: el caso del Brasil. In: Yadón ZE. *et al.* (Org.) *Descentralización y manejo del control de enfermedades transmisibles en América Latina*, 2006; 4:205.

Tanowitz HB, Weiss LM, Montgomery SP. Chagas Disease Has Now Gone Global. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(4):e1136.

Wiens J, Shenoy H, Erica S. Machine learning for healthcare: on the verge of a major shift in healthcare epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*, 2018; 66 n(1):149-153.

WHO - World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates *Weekly epidemiological record*. 2015; 90:33–44.

Young C, Horton R. Putting clinical trials into context. *Lancet*, 2005; 366:107-8.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Outras atividades e produtos desenvolvidas durante o Doutorado (2017-2021)

Outros artigos publicados:

1. Ouarhache, Maryem; Marquet, Sandrine; Frade, Amanda Farage; Ferreira, Ariela Mota; Ianni, Barbara; Almeida, Rafael Ribeiro; Nunes, Joao Paulo Silva; Ferreira, Ludmila Rodrigues Pinto; Rigaud, Vagner Oliveira-Carvalho; Cândido, Darlan; Mady, Charles; Zaniratto, Ricardo Costa Fernandes; Buck, Paula; Torres, Magali; Gallardo, Frederic; Andrieux, Pauline; Bydlowsky, Sergio; Levy, Debora; Abel, Laurent; Cardoso, Clareci Silva; Santos-Junior, Omar Ribeiro; Oliveira, Lea Campos; Oliveira, Claudia Di Lorenzo; Nunes, Maria Do Carmo; Cobat, Aurelie; Kalil, Jorge; Ribeiro, Antonio Luiz; Sabino, Ester Cerdeira; Cunha-Neto, Edecio; Chevillard, Christophe. **Rare Pathogenic Variants in Mitochondrial and Inflammation-Associated Genes May Lead to Inflammatory Cardiomyopathy in Chagas Disease.** JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY. Fator de Impacto (2019 JCR): 6,7800, v.1, p.1, 2021.
2. Damasceno, Renata Fiúza; Sabino, Ester Cerdeira; Ferreira, Ariela Mota; Ribeiro, Antonio Luiz Pinho; Moreira, Hugo Fonseca; Prates, Thalita Emily Cezário; Sampaio, Cristina Andrade; Haikal, Desirée Sant´Ana. **Challenges in the care of patients with Chagas disease in the Brazilian public health system: A qualitative study with primary health care doctors.** PLoS Neglected Tropical Diseases. Fator de Impacto (2019 JCR): 3,8850, v.14, p.e0008782 - , 2020
3. De oliveira, Léa Campos; Pereira, Natalia Bueno; Moreira, Carlos Henrique Valente; Bierrenbach, Ana Luiza; Salles, Flavia Cristina; De Souza-Basqueira, Marcela; Manuli, Erika Regina; Ferreira, Ariela Mota; Oliveira, Cláudia di Lorenzo; Cardoso, Clareci Silva; Ribeiro, Antonio Luiz P.; Sabino, Ester Cerdeira. **ELISA Saliva for Trypanosoma cruzi Antibody Detection: An Alternative for Serological Surveys in Endemic Regions.** AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE. Fator de Impacto (2019 JCR): 2,1260, v.102, p.800 - 803, 2020.

4. Quintino, Nayara Dornela; Sabino, Ester Cerdeira; Da Silva, José Luiz Padilha; Ribeiro, Antonio Luiz Pinho; Ferreira, Ariela Mota; Davi, Gabriela Lemes; Oliveira, Claudia Di Lorenzo; Cardoso, Clareci Silva. **Factors associated with quality of life in patients with Chagas disease: SaMi-Trop project.** PLoS Neglected Tropical Diseases. Fator de Impacto (2019 JCR): 3,8850, v.14, p.e0008144 - , 2020.

5. Di Lorenzo Oliveira, Claudia; Nunes, Maria Carmo P.; Colosimo, Enrico Antonio; De Lima, Emilly Malveira; Cardoso, Clareci s.; Ferreira, Ariela Mota; De Oliveira, Lea Campos; Moreira, Carlos Henrique Valente; Bierrenbach, Ana Luiza; Haikal, Desireé Sant'ana; Peixoto, Sérgio Viana; Lima'costa, Maria Fernanda; Sabino, Ester Cerdeira; Ribeiro, Antonio Luiz P. **Risk Score for Predicting 2-Year Mortality in Patients With Chagas Cardiomyopathy From Endemic Areas: SaMi-Trop Cohort Study.** Journal of the American Heart Association. v.9, p.e014176 - , 2020.

6. Oliveira, Léa Campos de; Lee, Tzong-Hae; Ferreira, Ariela Mota; Bierrenbach, Ana Luiza; Souza-Basqueira, Marcela De; Oliveira, Cláudia Di Lorenzo; Cardoso, Clareci Silva; Moreira, Carlos Henrique Valente; Oikawa, Marcio K.; Ribeiro, Antonio Luiz P.; Busch, Michael P; Sabino, Ester Cerdeira. **Lack of evidence of seronegative infection in an endemic area of Chagas disease.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. Fator de Impacto (2019 JCR): 1,4600, v.61, p.e:11 -2019.

7. Santos Junior, Omar Ribeiro; Da Costa Rocha, Manoel Otávio; Rodrigues De Almeida, Fernanda; Sales Da Cunha, Pedro Ferrari; Souza, Stella Cristina Silva; Saad, Gabriel Prado; Santos, Thiago Adriano de Deus Queiroz; Ferreira, Ariela Mota; Tan, Timothy C.; Nunes, Maria Carmo Pereira. **Speckle tracking echocardiographic deformation indices in Chagas and idiopathic dilated cardiomyopathy: Incremental prognostic value of longitudinal strain.** PLoS One. Fator de Impacto(2018 JCR): 2,7760, v.14, p.e0221028 - , 2019.

8. Zrein, Maan; Granjon, Elodie; Gueyffier, Lucie; Caillaudeau, Julie; Liehl, Peter; Pottel, Hans; Cardoso, Clareci Silva; Oliveira, Claudia Di Lorenzo; De Oliveira, Lea Campos; Lee, Tzong-Hae; Ferreira, Ariela Mota; Ribeiro, Antonio Luiz P.; Busch, Michael P.; Sabino, Ester

Cerdeira. **A novel antibody surrogate biomarker to monitor parasite persistence in Trypanosoma cruzi-infected patients.** PLoS Neglected Tropical Diseases, v.12, p.e0006226 - , 2018.

9. De Figueiredo Brito, Bruno Oliveira; Filho, Marcelo Martins Pinto; Cardoso, Clareci Silva; Di Lorenzo Oliveira, Claudia; Ferreira, Ariela Mota; De Oliveira, Lea Campos; Gomes, Paulo; Do Carmo Pereira Nunes, Maria; Sabino, Ester Cerdeira; Ribeiro, Antonio Luiz Pinho. **Association between typical electrocardiographic abnormalities and NT-proBNP elevation in a large cohort of patients with Chagas disease from endemic area.** JOURNAL OF ELECTROCARDIOLOGY, v.51, p.1039 - 1043, 2018.

10. Cardoso, Clareci Silva; Ribeiro, Antonio Luiz P.; Oliveira, Claudia Di Lorenzo; Oliveira, Lea Campos; Ferreira, Ariela Mota; Bierrenbach, Ana Luiza; Silva, José Luiz Padilha; Colosimo, Enrico Antonio; Ferreira, João Eduardo; Lee, Tzong-Hae; Busch, Michael P.; Reingold, Arthur Lawrence; Sabino, Ester Cerdeira; Almeida, Igor C. **Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study.** PLoS Neglected Tropical Diseases. v.12, p.e0006814 - , 2018

Apresentação de trabalhos em eventos científicos

1. MOREIRA, C. H.; OLIVEIRA, L. C.; BIERRENBACH, A. L. S.; CARDOSO, C. S.; OLIVEIRA, C. D. L.; FERREIRA, A. M.; NUNES, M. C. P.; HAIKAL, D. S. A.; RIBEIRO, A. L. P; FERNANDES, F.; QUINTINO, N. D.; SABINO, Ester C.; VIEIRA, T. M. **GALECTIN 3 AS A PREDICTOR OF CLINICAL AND DEATH OUTCOMES AMONG CHAGAS DISEASE PATIENTS IN A PROSPECTIVE COHORT** In: 2020 Annual meeting American Society of Tropical Medicine & Hygiene, 2020, Canadá.

2020 Annual meeting American Society of Tropical Medicine & Hygiene. , 2020. v.103.

2. NUNES, M. C. P.; BARROS, I.; BARROS, M.; RIBEIRO, A. L. P; CAMARGO, R. S.; OLIVEIRA, C. D. L.; FERREIRA, A. M.; OLIVEIRA, L. C.; BIERRENBACH, A. L. S.; HAIKAL, D. S. A.; MARTINS, L.; CARDOSO, C. S.; SABINO, Ester C. **ACCURACY AND RELIABILITY OF FOCUSED ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH CHAGAS**

DISEASE FROM ENDEMIC AREAS: SAMI-TROP COHORT STUDY In: 2020 Annual meeting American Society os Tropical Medicine & Hygiene, 2020, Canadá.

2020 Annual meeting American Society os Tropical Medicine & Hygiene. , 2020. v.103.

3. HAIKAL, D. S. A.; FERREIRA, A. M.; DAMASCENO, R. F.; LEITE, S. F.; VIEIRA, T. M.; OLIVEIRA, L. C.; RIBEIRO, A. L. P; NUNES, M. C. P.; SABINO, Ester C. INFLUENCE OF THE SOCIAL CONTEXT ON SELF-PERCEPTION OF HEALTH IN INDIVIDUALS WITH CHAGAS DISEASE: A MULTILEVEL STUDY In: 2020 Annual meeting American Society os Tropical Medicine & Hygiene, 2020, Canadá.

2020 Aual meeting American Society os Tropical Medicine & Hygiene. , 2020. v.103.

4. QUINTINO, N. D.; DAVID, G. L.; SABINO, Ester C.; DA SILVA, JOSÉ LUIZ PADILHA; RIBEIRO, A. L. P; OLIVEIRA, L. C.; FERREIRA, A. M.; OLIVEIRA, C. D. L. LEVEL OF LITERACY AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH CHAGAS DISEASE: SAMI-TROP PROJECT In: 2020 Annual meeting American Society os Tropical Medicine & Hygiene, 2020, Canadá.

2020 Annual meeting American Society os Tropical Medicine & Hygiene. , 2020. v.103.

5. HAIKAL, D. S. A.; DAMASCENO, R. F.; FERREIRA, A. M.; LEITE, S. F.; VIEIRA, T. M.; OLIVEIRA, L. C.; RIBEIRO, A. L. P; SABINO, Ester C. NON-USE OF HEALTH SERVICES IN ENDEMIC REGIONS FOR CHAGAS DISEASE IN BRAZIL: A MULTILEVEL STUDY In: 2020 Annual meeting American Society os Tropical Medicine & Hygiene, 2020, Canadá.

2020 Aual meeting American Society os Tropical Medicine & Hygiene. , 2020. v.103.

6. FERREIRA, A. M.; RIBEIRO, A. L. P; SABINO, Ester C.; OLIVEIRA, L. C.; DAMASCENO, R. F.; VIEIRA, T. M.; LEITE, S. F.; MOREIRA, J. M.; NUNES, M. C. P.; HAIKAL, D. S. A. Fatores contextuais associados ao pior prognóstico cardíaco na Doença de Chagas: análise de uma coorte brasileira (Projeto SaMi-Trop) In: Congresso MEDTROP-Parasito 2019, 2019, Belo Horiznnte.

2019.Anais Congresso MEDTROP-Parasito 2019.

7. RIBEIRO, M. D. C. F.; FERREIRA, A. M.; RIBEIRO, A. L. P.; SABINO, Ester C.; LEITE, S. F.; CANGUSSU, W. J. D.; HAIKAL, D. S. A. ASPECTOS CONTEXTUAIS ASSOCIADOS A PIOR DESFECHO CARDÍACO NA DOENÇA DE CHAGAS: ANÁLISE DE UMA COORTE BRASILEIRA (PROJETO SAMI-TROP). In: 13º FÓRUM DE ENSINO, PESQUISA, EXTENSÃO E GESTÃO (FEPEG), 2019, MONTES CLAROS.

2019. Anais do 13º FÓRUM DE ENSINO, PESQUISA, EXTENSÃO E GESTÃO (FEPEG). ,

8. PEREIRA, C. V. M.; FERREIRA, A. M.; SABINO, Ester C.; RIBEIRO, A. L. P.; HAIKAL, D. S. A. RELAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS E EVENTOS CARDIOVASCULARES NA DOENÇA DE CHAGAS: ANÁLISE DE UMA COORTE BRASILEIRA In: 13º FÓRUM DE ENSINO, PESQUISA, EXTENSÃO E GESTÃO (FEPEG), 2019, Montes Claros.

2019 Anais do 13º FÓRUM DE ENSINO, PESQUISA, EXTENSÃO E GESTÃO (FEPEG). ..

9. VIEIRA, T. M.; BANDEIRA, A. R.; SILVA¹, E. S. G.; FREITAS, K. T.; DURAES, M. F. G.; FONSECA, M. F.; FROIS, M. M.; CASTRO, R. L.; SOUZA, R. G. T.; FERREIRA, A. M. DOENÇA DE CHAGAS: ENSINO, EXTENSÃO E PESQUISA In: 54º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2018, Recife.

2018. 54º CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL..

10. QUINTINO, N. D.; SILVA, J. L. P.; RIBEIRO, A. L. P.; SABINO, Ester C.; FERREIRA, A. M.; OLIVEIRA, C. D. L.; CARDOSO, C. S. FATORES ASSOCIADOS À QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS: ESTUDO TRANSVERSAL (PROJETO SAMI-TROP) In: 54º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2018, Recife.

2018. Anais do 54º CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL.

11. SOUZA, N. N.; QUEIROZ, L. R. P.; XAVIER, E. M. S.; CAMPOS, M. C. O. A.; DAMASCENO, R. F.; FERREIRA, A. M.; VIEIRA, T. M. O IMPACTO DE UMA ATIVIDADE DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE NO APRENDIZADO DE ADOLESCENTES E

ADULTOS DE UMA ESCOLA PÚBLICA ACERCA DA DOENÇA DE CHAGAS: RELATO DE EXPERIÊNCIA In: 12 FEPEG, 2018, MONTES CLAROS.

2018. 12 Forum de ensino pesquisa extensão e gestão.

12. PRATES, T. E. C.; DAMASCENO, R. F.; FERREIRA, A. M.; VIEIRA, T. M.; SABINO, Ester C.; RIBEIRO, A. L. P; HAIKAL, D. S. A. PERFIL DOS PORTADORES DOENÇA DE CHAGAS DE UMA ÁREA ENDÊMICA DO ESTADO DE MINAS GERAIS In: 12 FEPEG, 2018, MONTES CLAROS.

2018. 12 Fórum de pesquisa pesquisa, extensão e gestão.

13. OLIVEIRA, C. D. L.; SABINO, Ester C.; CARDOSO, C. S.; OLIVEIRA, L. C.; FERREIRA, A. M.; BIERRENBACH, A. L. S.; COLOSIMO, ENRICO ANTONIO; MOREIRA, C. H.; OIKAWA, M. K.; CUNHA-NETO, EDÉCIO; RIBEIRO, A. L. P PROGNOSTIC MARKERS OF DEATH FOR CHAGAS DISEASE IN REMOTE AREAS OF BRAZIL In: 66 Annual Meeting American Society of Tropical Medicine e Higiene, 2017, Baltimore.

2017. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. v.97.

Formação complementar

1. 2018 - 2019 Curso de curta duração em Intermediário de Pesquisa Clínica. (Carga horária: 70h). Hospital Alemão Oswaldo Cruz , HAOC, Sao Paulo, Brasil
2. 2018 - 2018 Curso de curta duração em Gerenciamento de Dados em Pesquisa Científica. (Carga horária: 20h). Consórcio REDCap-Brasil, REDCAP, Brasil

Participação em eventos científicos

1. 1º Congresso Brasileiro de Evidências Clínicas da COVID-19
2. 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2019. (Congresso)
3. I Educação em Saúde do SaMi-Trop, 2019.
4. II Congresso Internacional em Ciências da Saúde
5. 4th Annual Meeting of the Post-Graduation Program in Health Sc Sciences: Infectious Disease and Tropical Medicine, 2018.

6. I Congresso Internacional em Ciências da Saúde e do II Simpósio de Atualização em Doença de Chagas, 2018.

Organizações de eventos científicos

1. I Educação em Saúde do SaMi-Trop, 2019

2. I Congresso Internacional em Ciências da Saúde e do II Simpósio de Atualização em Doença de Chagas, 2018.

ANEXOS

ANEXO A – Comprovação de submissão do produto 2 no periódico Ciência & Saúde Coletiva.

← **Ciência & Saúde Coletiva** - Manuscript ID CSC-2021-0420

 **Ciência & Saúde Coletiva** <onbehalf@manuscriptcentral.com>
Sáb, 20/02/2021 14:01 ↩ ↶ ↷ ⋮

Para: Você
Cc: Você; sabinoec@gmail.com; lea.c.oliveira@gmail.com; claudia.dlorenzo@gmail.com; clarecicardoso@yahoo.com.br +6 pessoas

20-Feb-2021

Dear Dr. FERREIRA:

Your manuscript entitled "Contextual influence on negative self-perception of health in patients with Chagas disease: Multilevel study" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the **Ciência & Saúde Coletiva**.

Your manuscript ID is CSC-2021-0420.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Centro de Pesquisa em Biomarcadores em Doenças Negligenciadas Tropicais de Sao Paulo/Minas Gerais.

Pesquisador: Ester Cerdeira Sabino

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);
Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 2

CAAE: 00580612.8.3005.5146

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Patrocinador Principal: NIH/DMID/NIAI

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.474.172

Apresentação do Projeto:

A Doença de Chagas (ChD), causada pela infecção pelo parasita Trypanosoma cruzi, permanece uma das doenças mais negligenciadas do mundo, mas somente uma parte da população infectada, efetivamente, recebe tratamento. O Centro de Pesquisa de Medicina Tropical São Paulo-Minas Gerais foi estabelecido com o propósito de conduzir projetos de pesquisa na busca de novos biomarcadores e validação de outros existentes. Neste propósito o Centro vai desenvolver dois estudos relacionados; Projeto 1- Tem como objetivo estudar a história natural do ChD, de modo a reconhecer marcadores de prognósticos, marcadores relacionados ao risco de progressão para a cardiopatia, complicações cardíacas e morte. Para esse efeito caracterizaremos a evolução clínica de dois grandes coortes (REDS e SaMi-Trop) para chegar-se aos valores preditos dos biomarcadores medidos no registros do coorte. Projeto 2- Acessará se a suscetibilidade genética modula o desenvolvimento da doença. Será usado um grande estudo de associação do genoma (GWAS) que combinará dados genéticos de 3000 indivíduos recrutados por dois estudos financiados pelo NIH (REDS e SaMi-Trop) e outros estudos financiados pelas Agências brasileiras (Bambui, Instituto do Coração). Dois núcleos (Núcleo Administrativo/Científico e Núcleo de Banco de dados e Epidemiológico) apoiarão as

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univer Profº Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 2.474.172

atividades dos dois projetos, buscando sustentar uma capacitação para cientistas jovens brasileiros.

O referido protocolo de pesquisa conta com a aprovação da CONEP e do CEP FMUSP, sendo apresentada a emenda 9 "A presente emenda é referente a solicitação de inclusão de centro coparticipante Universidade Estadual de Montes Claros - MG.

A UNIMONTES será um centro de treinamento de pessoal e dará apoio logístico ao projeto, permitindo a formação de pessoal qualificado na região para estudos de biomarcadores, especialmente na doença de Chagas, endêmica na região.

O pesquisador responsável informa que a inclusão dessa instituição não traz nenhuma modificação no projeto de pesquisa. CENTROS COPARTICIPANTES: 1. Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES; 2. Pro Reitoria de Pesquisa - Universidade Federal de Minas Gerais" aprovada pela CONEP, Número do Parecer: 2.393.610, em 22 de novembro de 2017. A atual emenda se refere a ser analisada pelo CEP Unimontes se refere à seguinte informação: cessão de sala no âmbito da Unimontes para a coleta de dados do projeto, sob a supervisão dos pesquisadores da USP e UFMG através de contratação direta de bolsistas feitos pela Fundação Faculdade de Medicina da USP; participação formal de professora da Unimontes na área de treinamento e no uso do banco de dados.

Objetivo da Pesquisa:

"A doença de Chagas (ChD) permanece como uma das doenças mais negligenciadas no mundo, com uma estimativa que indica 5.7 milhões de pessoas infectadas na América Latina e Central, e até agora há somente uma terapêutica marginalmente efetiva. A falta de bons marcadores bioórgicos para a infecção ativa ou os desfechos clínicos apresenta um sério problema para o prognóstico do paciente e para se acessar a performance de novas medicações ou outras intervenções terapêuticas. O Centro de Pesquisa Tropical São Paulo-Minas Gerais (SaMi-Trop) consiste numa rede de cientistas colaboradores dos Estados de São Paulo e Minas Gerais que foram estabelecidos com o propósito de desenvolver e conduzir projetos de pesquisa em Doença de Chagas com foco especial na descoberta de biomarcadores e sua validação. Nos últimos 10 anos, o grupo tem trabalhado no estabelecimento de extensas coortes de pacientes e controles bem caracterizadas e estabeleceu um robusto repositório de amostras. É digno de nota que, em 2008-2010 foram incluídos 500 doadores de sangue soropositivos assintomáticos e controles pareados (identificados com base em doações entre 1998-2000) no estudo denominado História Natural de Chagas como parte do programa internacional REDSII patrocinado pela NHLBI, essa coorte permitiu uma importante compreensão das taxas de progressão de descobertas da doença clínica e

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profº Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com

Página 02 de 05

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 2.474.172

cardíaca e marcadores biológicos associados com cardiomiopatia. O NIAID selecionou o SaMi-Trop como um dos Centros de Estudos de Medicina Tropical em 2011, e por mais de 4 anos nós incluímos 2157 pacientes com Cardiomiopatia Chagásica Crônica (CCC) com a finalidade de desenvolver um risco simples, baseado nos níveis de biomarcadores e achados de ECG, para prever o potencial de alto-risco de morte dos pacientes. As amostras desses estudos têm sido usadas para testar diferentes marcadores tais como perfis de citocinas, expressões de mRNA (transcriptoma), expressão de miRNA, proteômica, por nosso grupo e/ou outros colaboradores. Foram identificados padrões específicos associados com a forma grave de cardiomiopatia. No entanto, visitas de acompanhamento dos pacientes incluídos nas coortes são necessárias para determinar se os marcadores têm valor prognóstico e podem ser usados no ambiente clínico. Os dois estudos interrelacionados propostos aqui são focados na descoberta e validação de novos biomarcadores para infecção de *Trypanosoma cruzi* e CCC".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

"O risco são mínimos e se referem a coleta de amostra no projeto 2. As amostras do projeto 1 foram colhidas em estudo prévio. Em relação ao projeto que segue os pacientes em tratamento, nos optamos por descrever os efeitos colaterais do medicamento no TCLE. Mantivemos porém risco mínimo porque o estudo visa apenas coletar amostras durante o tratamento. Nós não estaremos avaliando a eficácia de tratamento e nem existe um grupo de pacientes que não irão receber o tratamento no estudo".

Benefícios:

"Os pacientes participantes receberão os resultados dos exames laboratoriais em suas amostras".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante na área temática de doença de Chagas, com aprovação na CONEP e no CEP da FMUSP. A emenda se refere à participação da Unimontes, como centro de treinamento, uso de banco de dados, e apoio logístico para a condução do estudo, como sala para recrutamento e coleta de dados dos pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados, com apresentação do projeto na íntegra e ofício de emenda informando a incorporação da Unimontes e a modalidade de participação da mesma.

Endereço: Av. Dr. Rui Braga s/n - Camp. Univ. Prof. Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 2.474.172

Recomendações:

Apresentação de relatório final por meio da plataforma Brasil, em "enviar notificação".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto respeita os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos, sendo assim somos favoráveis à aprovação do mesmo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1039230.pdf | 13/12/2017 13:52:43 | | Aceito |
| Outros | oficio_resposta_unimontes.docx | 13/12/2017 10:03:51 | Ester cerdeira Sabino | Aceito |
| Outros | projeto_traduzido_04jan17s.docx | 13/12/2017 09:49:43 | Ester cerdeira Sabino | Aceito |
| Folha de Rosto | FR.pdf | 13/12/2017 09:48:44 | Ester cerdeira Sabino | Aceito |
| Outros | emenda.docx | 07/11/2017 14:54:13 | Ester cerdeira Sabino | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_SAMITrop2_Controlo_versao3.docx | 17/04/2017 18:32:01 | Ester cerdeira Sabino | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_SAMI_Trop2_formaindeterminada v3.docx | 17/04/2017 18:31:39 | Ester cerdeira Sabino | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_SAMI_Trop2_Caso_versao3.docx | 17/04/2017 18:31:17 | Ester cerdeira Sabino | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_traduzido_04jan17.docx | 06/01/2017 13:51:23 | Léa Campos de Oliveira | Aceito |

Situação do Parecer:

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profº Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 2.474.172

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

MONTES CLAROS, 25 de Janeiro de 2018

Assinado por:
SIMONE DE MELO COSTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Rui Braga s/n - Camp. Univers. Prof. Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com

ANEXO C – Parecer CEP Projeto Parecer CEP do projeto do Produto 4.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERCEPÇÃO DOS MÉDICOS SOBRE O TRATAMENTO DA CHAGAS NO NORTE DE MINAS GERAIS E VALE DO JEQUITINHONHA

Pesquisador: Desirée Santz Ana Haikal

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 45362915.8.0000.5146

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Solicitação de alteração do título da pesquisa

Justificativa: Solicito alteração no título da pesquisa para "Prática médica relacionada à prescrição

Data do Envio: 12/08/2015

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.181.401

Data da Relatoria: 11/09/2015

Apresentação da Notificação:

Notificação aceita

Objetivo da Notificação:

Notificação aceita

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Notificação aceita

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Notificação aceita

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Notificação aceita

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profº Darcy Rib

Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089

UF: MG **Município:** MONTES CLAROS

Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 1.181.401

Recomendações:

Notificação aceita

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Notificação aceita

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto respeita os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos, sendo assim somos favoráveis à aprovação do mesmo.

MONTES CLAROS, 12 de Agosto de 2015

Assinado por:
SIMONE DE MELO COSTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr Ruy Braga s/n-Camp Univers Profº Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com

Página 02 de 02