

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Ariela Mota Ferreira

Fatores associados ao tratamento com Benzonidazol e manejo clínico da  
Doença de Chagas em região endêmica de Minas Gerais- Brasil

Montes Claros  
2016

F383f      Ferreira, Ariela Mota.  
Fatores associados ao tratamento com Benzonidazol e manejo clínico da doença de Chagas em região endêmica de Minas Gerais - Brasil [manuscrito] / Ariela Mota Ferreira. – 2016.  
75 f. : il.

Inclui Bibliografia.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, 2016.

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

1. Doença de Chagas – Minas Gerais - Brasil. 2. Cardiomiopatia chagásica. 3. Atenção Primária à Saúde. 4. Medicina – Graduação – Educação. I. Haikal, Desirée Sant’Ana. II. Universidade Estadual de Montes Claros. III. Título.

Catálogo: Biblioteca Central Professor Antônio Jorge.

Ariela Mota Ferreira

Fatores associados ao tratamento com Benzonidazol e manejo clínico da Doença de Chagas em região endêmica de Minas Gerais- Brasil

Dissertação 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 Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde Coletiva

Orientadora: Profa. Dra. Desirée Sant' Ana Haikal

Montes Claros  
2016

## UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS-UNIMONTES

Reitor: João dos Reis Canela

Vice-reitor: Antônio Alvimar de Souza

Pró-reitor de Pesquisa: Rômulo Soares Barbosa

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Karen Torres Correa Lafetá de Almeida

Coordenadoria de Iniciação Científica: Afrânio Farias de Melo Júnior

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Dario Alves de Oliveira

Pró-reitor de Pós-graduação: Hercílio Martelli Júnior

Coordenadoria de Pós-graduação Lato-sensu: Maria de Fátima Rocha Maia

Coordenadoria de Pós-graduação Stricto-sensu: Ildenílson Meireles Barbosa

### PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenadora: Marise Fagundes Silveira

Subcoordenador: Luiz Fernando de Resende



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



MESTRANDO(A): ARIELA MOTA FERREIRA

TÍTULO DO TRABALHO: "Fatores associados ao tratamento e manejo da Doença de Chagas em região endêmica de Minas Gerais- Brasil".

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Saúde Coletiva.

LINHA DE PESQUISA: Epidemiologia populacional e molecular.

BANCA (TITULARES)

PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. DESIRÉE SANT'ANA HAIKAL ORIENTADOR/PRESIDENTE

PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. CLARECI SILVA CARDOSO

PROF. DR. ALFREDO MAURÍCIO BATISTA DE PAULA

ASSINATURAS

BANCA (SUPLENTE)

PROF. DR. THALITA THYRZA DE ALMEIDA SANTA-ROSA

PROF. DR. ANTONIO PRATES CALDEIRA

ASSINATURAS

APROVADA

REPROVADA

Hospital Universitário Clemente Farias – HUCF

<http://www.unimontes.br> / [ppgcs@unimontes.br](mailto:ppgcs@unimontes.br)

Telefone: (0xx38) 3224-8372 / Fax: (0xx38) 3224-8372

Av. Cula Mangabeira, 562, Santo Expedito, Montes Claros – MG, Brasil – Cep: 39401-001

*Dedico este trabalho ao meu marido,  
meu maior incentivador.*

## AGRADECIMENTOS

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

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

À minha orientadora, Desirée Haikal, pelo aprendizado, paciência, maestria, amizade e pela colaboração à esse trabalho.

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 minha mãe, pelos ensinamentos de vida que me trouxeram até aqui.

Ao meu irmão, por todo apoio.

Ao meu esposo, pela compreensão dos dias difíceis e companheirismo nos dias felizes.

À família Mota Gonçalves (do meu esposo) que me acolheu com tanto carinho e torceu por cada conquista.

Ao meu amado filho, por ser meu maior motivo em tentar um futuro melhor.

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

*“Aquilo que eu escuto eu esqueço, aquilo que eu vejo eu lembro, aquilo que eu faço eu aprendo”.*

Confúcio



## RESUMO

A Doença de Chagas (DC) é consequência da infecção humana pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*. É considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das treze principais doenças tropicais negligenciadas sendo endêmica nos 21 países da América Latina. Há apenas uma droga antiparasitária (contra o *Trypanosoma cruzi*) disponível no Brasil: o Benzonidazol (BZN). Assim essa dissertação teve o objetivo de avaliar fatores relacionados ao uso e prescrição do BZN considerando duas regiões endêmicas para DC no estado de Minas Gerais. Para tanto, foram elaborados dois manuscritos. O primeiro teve como objetivo conhecer a prevalência e os fatores associados ao uso prévio do BZN por indivíduos com Cardiomiopatia Chagásica Crônica (CCC). Os dados foram obtidos do *baseline* de um estudo de coorte (SaMi-Trop) conduzido entre indivíduos portadores de CCC de duas regiões endêmicas (Norte de Minas e Vale do Jequitinhonha). O SaMi-Trop foi idealizado de forma multicêntrica por quatro universidades públicas brasileiras e financiado pelo National Institute of Health (NIH). Foi realizado entrevista, coleta de sangue periférico e eletrocardiograma (ECG) em todos os participantes. A variável dependente adotada foi relativa ao uso prévio do BZN. As variáveis independentes foram agrupadas em três blocos: socioeconômicas, hábitos de vida e história clínica. Conduziu-se Regressão Logística Binária (n=1.812). O estudo revelou pequena proporção de 27,2% (n=493) de uso prévio do BZN entre portadores de CCC. A chance de uso prévio do BZN foi maior entre indivíduos mais jovens (OR = 2,5), com maior escolaridade (OR = 2,5), com renda *per capita* mais baixa (OR= 1,4), que praticavam atividade física (OR = 1,4), que tinham conhecimento prévio do diagnóstico de DC (OR= 2,5), que não apresentavam hipertensão arterial atual (OR = 1,3) e entre os que foram diagnosticados com DC há mais tempo (OR = 6,5). O segundo estudo teve o objetivo de conhecer como tem se dado o manejo de pacientes com DC por médicos da Atenção Primária em Saúde (APS) das mesmas regiões endêmicas de Minas Gerais, Brasil. Foram considerados 104 médicos da APS de 39 municípios. Os dados foram coletados através de questionário autoaplicado abordando perfil sociodemográfico, de formação acadêmica e prática clínica. Foi conduzida estatística descritiva. Verificou-se que 62,1% (n=64) dos entrevistados finalizou a graduação nos últimos 4 anos, e que 49% (n=51) deles relataram que a graduação não ofereceu formação suficiente para o tratamento da DC. Os profissionais relataram experiência no atendimento da DC crônica (76,6%, n=79) e aguda (56,9%, n= 58). Apenas 8,8% (n=9) relataram sentir-se totalmente seguros para realizar atendimento aos portadores de DC e 34% (n=34) relataram não conhecer o BZN.

**Conclusão:** Este estudo evidenciou que pouco mais de um quarto dos portadores de CCC investigados já fizeram uso do BZN alguma vez na vida. Pôde-se observar que o uso prévio do BZN foi maior entre indivíduos com menor renda e com maior tempo de diagnóstico da DC, mas com melhores condições clínicas e demográficas. Também foi observado aspectos negativos que dificultam o provimento de atendimento médico adequado aos pacientes portadores de DC. Há falta de treinamento específico 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 ainda permanece alto, necessitando um olhar atento por parte dos médicos, gestores de saúde e pesquisadores a fim de se planejar melhores formas de assistência e enfrentamento da doença. A DC precisa fazer parte dos currículos de graduação, principalmente de Universidades localizadas em áreas endêmicas. Há também necessidade de implementação efetiva de ações relativas à educação permanente aos profissionais do Sistema Único de Saúde (SUS) com conteúdos voltados à DC, principalmente nas regiões endêmicas. Recomenda-se o estabelecimento de protocolos de manejo e tratamento claros e objetivos para os profissionais da APS, além de políticas de saúde efetivas voltadas aos infectados com DC.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Cardiomiopatia Chagásica, Atenção Primária a Saúde, Educação de graduação em medicina.

## ABSTRACT

Chagas disease (CD) is a consequence of human infection by the flagellate protozoan *Trypanosoma cruzi*. It is considered by the World Health Organization (WHO) as one of the thirteen main neglected tropical diseases and is endemic in the 21 countries of Latin America. There is only one antiparasitic drug (against *Trypanosoma cruzi*) available in Brazil: Benznidazole (BZN). Thus, this dissertation aimed to evaluate factors related to the use and prescription of BZN considered in two endemic regions for CD in the state of Minas Gerais. For that, two manuscripts were prepared. The first one had as objective to know the prevalence and the factors associated to the previous use of BZN among individuals with Chronic Chagas' Cardiomyopathy (CCC). Data were obtained from the baseline of a cohort study (SaMi-Trop) conducted among individuals with CCC from two endemic regions (North of Minas Gerais and Jequitinhonha Valley). SaMi-Trop was conceived in a multicentric form by four Brazilian public universities and funded by the National Institute of Health (NIH). An interview, peripheral blood collection and electrocardiogram (ECG) were performed in all participants. The dependent variable adopted was related to the previous use of BZN. The independent variables were grouped into three blocks: socioeconomic, life habits and clinical history. Binary Logistic Regression was conducted ( $n = 1,812$ ). The study revealed a small proportion of 27.2% ( $n = 493$ ) of prior BZN use among CCC patients. The likelihood of prior use of BZN was higher among younger individuals (OR = 2.7), individuals with a higher education (OR = 2.7), individuals with a lower monthly per capita income (OR = 1.3), individuals who practiced physical exercise (OR = 1.5), individuals who had prior knowledge of the CD diagnosis (OR = 2.5), individuals without hypertension (OR = 1.3) and individuals with a longer time to the CD diagnosis (OR = 6.1). The second study had the objective of knowing how Primary Health Care (PHC) physicians have given the management of patients with CD from the same endemic regions of Minas Gerais, Brazil. Were considered a total of 104 PHC doctors from 39 municipalities. Data were collected through a self-administered questionnaire addressing sociodemographic profile, academic background and clinical practice. Descriptive statistics were conducted. It was verified that 62.1% ( $n = 64$ ) of the interviewees finished graduation in the last 4 years, and that 49% ( $n = 51$ ) of them reported that graduation did not offer sufficient training for the treatment of CD. The professionals reported experience in the treatment of chronic CD (76.6%,  $n = 79$ ) and acute (56.9%,  $n = 58$ ). Only 8.8% ( $n = 9$ ) reported feeling totally safe to perform care for patients with CD and 34% ( $n = 34$ ) reported not knowing the BZN.

**Conclusion:** This study showed that a little more than a quarter of the CCC patients investigated have ever used BZN. That previous use of BZN was higher among individuals with lower income and with longer diagnosis of CD, but with better clinical and demographic conditions. Negative aspects have also been observed that make it difficult to provide adequate medical care to patients with CD. There is a lack of specific training for treatment of CD, there is a lack of knowledge regarding the only available anti-trypansome, and there is uncertainty in conducting this treatment among physicians of the PHC of the endemic regions contemplated. The number of CD patients cared for in PHC remains high, requiring close attention from physicians, health managers and researchers in order to plan better care and coping with the disease. CD needs to be part of the undergraduate curricula, especially of universities located in endemic areas. There is also a need for effective implementation of actions related to continuing education for professionals of the Unified Health System (SUS) with content focused on CD, especially in the endemic regions. It is recommended that clear and objective management and treatment protocols be established for PHC professionals, as well as effective health policies targeted at those infected with CD.

**Keywords:** Chagas disease, Chagas Cardiomyopathy, Primary Health Care, Medical graduation education.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	Agente Comunitário de Saúde
AIS	Ações Integradas de Saúde
APS	Atenção Primária em Saúde
BZN	Benzonidazol
CCC	Cardiomiopatia Chagásica Crônica
DC	Doença de Chagas
ECG	Eletrocardiograma
NIH	National Institute of Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Polymerase Chain Reaction
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. Nesse momento comecei a me redescobrir como ser humano e profissional. Comecei a perceber o quanto a população rural é abandonada pelos serviços melhor ofertados na cidade, principalmente a saúde. Eram também pessoas que, mesmo com pouca informação, lutavam por um futuro melhor. Como dizia Euclides da Cunha: “O sertanejo é antes de tudo, um forte”. Pronto, me apaixonei não só pelo povo mas pela sua causa!

Ao deixar o cargo em 2013, foi-me oferecido um trabalho como coordenadora de campo em um projeto de pesquisa originalmente da Universidade de São Paulo. Fiquei mais tentada com a proposta quando soube que seria realizado com a população chagásica, sabidamente uma população rural e com poucos recursos. Assim, comecei a conhecer o mundo da pesquisa e criar em mim outra paixão. Trabalhei ao lado de pessoas como a Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ester Sabino, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cláudia D’Lorenzo, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Clareci Cardoso, Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Antônio Luiz Ribeiro e a Dr<sup>a</sup> Léa Oliveira que 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 permanência e finalização do mestrado, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Desirée Haikal. Que com sua maestria e paixão me guiou brilhantemente pelo caminho deixando marcas eternas de seu ensinamento, que levarei não só na minha carreira mas para a minha vida.

Por tudo isso e todas essas pessoas aqui estou!

## SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	14
1.1	A Doença de Chagas.....	14
1.1.1	Histórico.....	14
1.1.2	O Ciclo da doença.....	14
1.1.3	Caracterização da doença.....	15
1.1.4	Epidemiologia da Doença de Chagas.....	16
1.1.5	O diagnóstico.....	17
1.2	A Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC).....	17
1.3	O Tratamento da Doença de Chagas.....	18
1.4	A Atenção Primária em Saúde (APS).....	19
1.5	O Centro de Pesquisa de Medicina Tropical São Paulo-Minas Gerais (SaMi-Trop) .....	21
1.6	Justificativa.....	22
2	OBJETIVOS .....	23
2.1	Objetivo Geral .....	23
2.2	Objetivos Específicos.....	23
3	METODOLOGIA .....	24
4	PRODUTOS .....	26
4.1	Artigo 1: Benznidazole Use among Patients with Chronic Chagas' Cardiomyopathy in an Endemic Region of Brazil.....	27
4.2	Artigo 2: Avaliação do conhecimento acerca do manejo clínico de portadores da Doença de Chagas em região endêmica no Brasil.....	50
4.3	Outros produtos.....	73
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	65
	REFERÊNCIAS .....	69
	APÊNDICES.....	72
	APÊNDICE A – Outras atividades desenvolvidas durante o Mestrado (2015/2016) ....	72
	ANEXOS.....	74
	ANEXO A – Comprovação de publicação no periódico <u>Plos One</u> .....	74

## 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.

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 O Ciclo da doença

As formas habituais de transmissão da DC para o homem são: a vetorial (pelos triatomíneos, popularmente conhecidos como “barbeiros”), a transfusional, a transplacentária (congênita) e, mais recentemente, a transmissão pela via oral, pela ingestão de alimentos contaminados pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Mecanismos de transmissão menos comuns envolvem



acidentes de laboratório, manejo de animais infectados e transplante de órgãos sólidos (BRASIL, 2009a).

O ciclo de vida do *T. cruzi* pode ocorrer em mais de 100 mamíferos que são os reservatórios, e em mais de 150 espécies de triatomíneos (OPAS/OMS, 2009). 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).

### 1.1.3 Caracterização da doença

A DC é uma das consequências da infecção humana pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*. Na ocorrência da doença observam-se duas fases clínicas: uma aguda, que pode ou não ser identificada, podendo evoluir para uma fase crônica. Nas áreas endêmicas, atualmente predominam os casos crônicos decorrentes de infecção por via vetorial (RAMOS, 2009). Na fase aguda predomina o parasito circulante na corrente sanguínea, em quantidades expressivas. As manifestações de doença febril podem persistir por até 12 semanas. Nesta fase, os sinais e sintomas podem desaparecer espontaneamente evoluindo para a fase crônica ou progredir para formas agudas graves que podem levar ao óbito (BRASIL, 2009a).

Na fase crônica existem raros parasitas circulantes na corrente sanguínea. Inicialmente, esta fase é assintomática e sem sinais de comprometimento cardíaco e/ou digestivo. Pode apresentar-se como uma das seguintes formas:

- Forma indeterminada – paciente assintomático e sem sinais de comprometimento do aparelho circulatório (clínica, eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax normais) e do aparelho digestivo (avaliação clínica e radiológica normais de esôfago e cólon). Esse quadro poderá perdurar por toda a vida da pessoa infectada ou pode evoluir tardiamente para a forma cardíaca, digestiva ou associada (cardiodigestiva).
- Forma cardíaca – evidências de acometimento cardíaco que, frequentemente, evolui para quadros de miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva. Essa forma ocorre em cerca de 30% dos casos crônicos e é a maior responsável pela mortalidade na DC crônica.

- Forma digestiva – evidências de acometimento do aparelho digestivo que, frequentemente, evolui para megacólon ou megaesôfago. Ocorre em cerca de 10% dos casos.
- Forma associada (cardiodigestiva) – ocorrência concomitante de lesões compatíveis com as formas cardíacas e digestivas (BRASIL, 2009a). 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 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), onde é endêmica nos 21 países, 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 (WHO, 2015). 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).

No Brasil, entre 1999 e 2007 foram notificados 54 mil óbitos pela doença, 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 se observar uma diminuição dos óbitos pela doença na população brasileira, o Nordeste 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).

### 1.1.5 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 (BRASIL, 2005), para um diagnóstico sorológico confiável, é necessário obter resultados concordantes em pelo menos 2 testes sorológicos de princípios metodológicos ou preparações antigênicas diferentes.

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).

## 1.2 A Cardiopatia Chagásica Crônica

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). A CCC compreende uma vasta gama de manifestações, incluindo insuficiência cardíaca, arritmias, bloqueios do coração, morte súbita, tromboembolismo, e acidente vascular encefálico (NUNES *et al.*, 2013). Ela é a principal responsável pela elevada morbimortalidade da DC, com grande impacto social e médico-trabalhista (BRASIL, 2005). Considera-se CCC a presença de anormalidades eletrocardiográficas sugestivas de

comprometimento cardíaco, em indivíduo sintomático ou não e sorologia positiva para *T. cruzi*. Em pacientes com sintomas ou sinais clínicos compatíveis com acometimento cardíaco, mas sem alterações eletrocardiográficas, investigação adicional, por outros métodos complementares, pode ser necessária para se excluir outras etiologias e se definir a existência ou não de cardiopatia chagásica, sua gravidade e seu significado prognóstico (BRASIL, 2005).

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).

### 1.3 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), somente o BZN é liberado para uso no Brasil (ANDRADE, 2011), ele quando prescrito, pode ser obtido gratuitamente pelo Sistema Público de Saúde brasileiro, não sendo comercializado. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 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 Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC) estabelecida, a indicação para o tratamento parasiticida permanece controversa entre os próprios autores (ANDRADE, 2011).

Para tentar diminuir o dilema foi realizado um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, avaliando a evolução clínica por 6 anos de pacientes com CCC tratados com BZN (o estudo BENEFIT). Esse estudo avaliou 2854 pacientes com CCC, sendo a maioria deles do Brasil, 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).

#### 1.4 A Atenção Primária em Saúde (APS)

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 responsabilizar-se pela atenção à saúde de seus usuários, constituindo-se na principal porta de entrada do sistema (LAVRAS, 2011).

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 doença de Chagas, É importante o envolvimento das Secretarias Municipais de Educação e supervisores pedagógicos para o estabelecimento das estratégias de envolvimento na rede de ensino fundamental do tema doença de Chagas nas atividades curriculares e extracurriculares para escolares residentes em área rural (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).

Para quebrar o ciclo existente de descuido e negligência que envolve a DC, é imprescindível a atuação do sistema público de saúde, por meio 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 (MSF, 2015).

### 1.5 O Centro de Pesquisa de Medicina Tropical São Paulo-Minas Gerais (SaMi-Trop)

O estudo SaMi-Trop é uma rede de cientistas de Minas Gerais e São Paulo que foi estabelecido para o desenvolvimento e realização de projetos de pesquisa sobre a DC. Patrocinado pelo *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos, realizou um estudo de coorte que acompanha a evolução da DC em pacientes portadores de CCC. A coorte foi estabelecida com pacientes identificados pela Rede de Teleassistência de Minas Gerais (RTMG) que realiza o suporte aos cuidados de saúde primários com teleconsultoria 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 doença de Chagas (Cardoso *et al.*, 2016). Foi utilizado a base de dados da RTMG dos anos de 2011 e 2012 e os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: Auto relato da DC e alterações no ECG sugestivas de CCC e ser residente das regiões do Norte de Minas de Vale do Jequitinhonha em Minas Gerais.

O recrutamento e avaliação dos pacientes foram feitas no período de 2013 a 2014. O estudo está sendo realizado em 21 municípios do norte de Minas Gerais, Brasil, e inclui um

seguimento de 2 anos. O *baseline* incluiu informações sociodemográficas, determinantes sociais de saúde, comportamentos relacionados à saúde, comorbidades, medicamentos em uso, histórico de tratamento prévio da DC, classe funcional, qualidade de vida, coleta de sangue e realização do ECG.

### 1.3 Justificativa

Justificou-se analisar essa temática porque não foi encontrado literatura, até o momento dos fatores associados ao uso do BZN tanto no grupo estudado quanto entre os portadores de DC, independente da fase da doença em que se encontra. Objetivou conhecer esses dados para verificar se haveria diferenças sociodemográficas, clínicas, e de hábitos de vida entre os que usaram e os que não fizeram uso do BZN. Outra justificativa, é que diante do baixo número de pacientes com o relato de não tratamento da DC, seria necessário saber dos profissionais médicos responsáveis por esses pacientes como tem se dado a prática médica e o manejo dos pacientes infectados com a doença. Não há política pública efetiva para informar e atualizar os profissionais médicos além de faltar um protocolo claro para embassar a formação desses profissionais.

O estudo proposto poderá inspirar novas pesquisas para avaliar o impacto desse baixo tratamento na população de pacientes com DC, e também apoiar políticas e decisões públicas que devem priorizar o tratamento e manejo clínico da DC e da CCC nos próximos anos.



## OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

- Conhecer os fatores associados ao tratamento da Doença de Chagas, com ênfase na fase crônica, em região endêmica de Minas Gerais, Brasil.

### 2.2 Objetivos específicos

- Conhecer a prevalência e os fatores associados ao uso prévio do Benzonidazol entre indivíduos com Cardiomiopatia Chagásica Crônica de região endêmica pra Doença de Chagas.
- Identificar, com uma abordagem quantitativa, como tem se dado a prática médica e o manejo do paciente com Doença de Chagas na Atenção Primária em Saúde em áreas remotas endêmicas.

### 3 METODOLOGIA

Essa dissertação foi composta de duas vertentes (pacientes e médicos) para atingir seu objetivo de compreender fatores associados ao tratamento da DC em região endêmica de Minas Gerais, Brasil.

Primeiramente, utilizou-se dados do *baseline* do estudo de coorte 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 (nº 1P50AI098461). A investigação foi desenvolvida em 21 municípios do Norte e a Vale do Jequitinhonha, ambas do Estado de Minas Gerais, regiões endêmicas para DC. O SaMi-Trop foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa- CONEP (parecer 179.685/2012) e por Comitê de ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (parecer 042/2012). Foram considerados elegíveis indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos e aqueles que o RTMG classificou como portador de anormalidade cardíaca compatível com CCC nos exames realizados nos anos de 2011 e 2012. O recrutamento e atendimento dos pacientes foi realizado através de um parceiro com vínculo laboral na APS em cada município, após parceria com os gestores e treinamento devido. Após todos os pacientes assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi testada a presença do anticorpo anti-*T. cruzi*. Pacientes com sorologia negativa ou inconclusiva foram excluídos do estudo. A coleta de dados foi realizada entre junho de 2013 e julho de 2014. Foram realizadas entrevistas com os pacientes, coleta de sangue periférico e exames de ECG. A variável dependente foi o *uso do BZN*, e as variáveis independentes foram agrupadas em *características sociodemográficas, hábitos de vida e história clínica*. Inicialmente foi conduzida análise descritiva de todas as variáveis envolvidas. Foram estimadas as frequências simples (n) e relativas (%) para cada categoria das variáveis e estimadas as médias e desvios padrão para as variáveis numéricas, depois conduziu-se análise bivariada (Qui-Quadrado de Pearson) e as variáveis com p valor  $\leq 0,20$  foram incluídas no modelo multivariado de regressão logística binária. Permaneceram no modelo final, apenas variáveis com p valor  $\leq 0,05$ .

A fim de se aprofundar a temática, porém agora na perspectiva dos médicos que atendem tais portadores da DC, foi proposto um outro estudo com o objetivo de conhecer como tem se dado a prática médica e o manejo do paciente com DC no âmbito desses serviços em áreas

remotas endêmica. Neste segundo estudo, foram coletados dados de 104 médicos atuantes na APS distribuídos em 39 municípios pertencentes às mesmas regiões endêmicas contempladas pelo SaMi-Trop. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes (parecer nº 1.175.485). A coleta de dados ocorreu sempre após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Inicialmente, durante uma capacitação ofertada aos médicos das APS, promovido pelo SaMi-Trop, e depois durante o 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), campus Montes Claros. Por meio de um questionário auto-aplicado foram investigadas questões relacionadas ao perfil sócio demográfico e formação acadêmica e relativas às práticas com 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 médias e desvios padrão.

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

## 4 PRODUTOS

4.1 Produto 1: Artigo intitulado *Benznidazole Use among Patients with Chronic Chagas' Cardiomyopathy in an Endemic Region of Brazil*, publicado no periódico Plos One em 17 de novembro de 2016. (Anexo A). Disponível on-line em <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0165950> .

4.2 Produto 2: Artigo intitulado *Avaliação do conhecimento acerca do manejo clínico de portadores da Doença de Chagas em região endêmica no Brasil*, formatado segundo as normas para a publicação do periódico Saúde e Sociedade. (Normas para publicação no endereço: <http://www.revistas.usp.br/sausoc/about/submissions#authorGuidelines>).

4.3 Outros produtos: Estão relacionados no Apêndice. (Pág. 72)

## 4.1 PRODUTO 1

## Benznidazole Use among Patients with Chronic Chagas' Cardiomyopathy in an Endemic Region of Brazil

Short Title: Use of Benznidazole among Patients with Chagas Disease

### Abstract

Chagas disease (CD) is a neglected tropical disease that affects individuals in almost every country in Latin America. There are two available drugs with antiparasitic profiles; however, only benznidazole (BZN) has been approved for commercialization in Brazil. The usefulness of prescribing BZN for patients with chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) is controversial. There are no studies in the literature describing the extent of BZN use at this stage or the profile of patients using this drug. The present study aimed to determine the prevalence and factors associated with previous BZN use among individuals with CCC. This cross-sectional study was conducted with 1,812 individuals with CCC from 21 Brazilian cities endemic for CD. The dependent variable was "prior use of BZN" (no vs. yes). The independent variables were grouped into socioeconomic, lifestyle and medical history aspects. Binary logistic regression ( $\alpha \geq 0.05$ ) was used. Among the evaluated individuals, 27.2% reported previous use of BZN. The likelihood of prior use of BZN was higher among younger individuals (OR = 2.7), individuals with a higher education (OR = 2.7), individuals with a lower monthly per capita income (OR = 1.3), individuals who practiced physical exercise (OR = 1.5), individuals who had prior knowledge of the CD diagnosis (OR = 2.5), individuals without hypertension (OR = 1.3) and individuals with a longer time to the CD diagnosis (OR = 6.1). The present study revealed a small proportion of therapeutic BZN use among Brazilian CCC patients. This finding suggests a late diagnosis and undertreatment of the disease. BZN use was higher among individuals with better clinical and demographic conditions but with a lower income and a longer time to the CD diagnosis. Knowledge of the BZN usage profile may help reduce the current state of neglect of this disease and pave the way for future studies.

## Introduction

Chagas disease (CD) is transmitted by *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) and is a neglected tropical disease that affects 10-12,000,000 individuals in almost every country in Latin America [1]. CD is *endemic* in *rural* areas due to economic distortions and social inequalities [2,3]. In Brazil, approximately 2,500,000 individuals are infected with *T. cruzi*; therefore, proper medical care must be arranged, particularly for patients living in remote areas. Chronic Chagas' cardiomyopathy (CCC) occurs in approximately 20 to 40% of infected people [4]. CCC is the most important consequence of CD and is a potentially lethal condition [4,5].

There are only two available drugs with antiparasitic profiles that have been demonstrated to act on *T. cruzi*: nifurtimox and benznidazole (BZN) [6]. In Brazil, only BZN has been approved for commercialization, and it can be used by all patients in the acute phase of CD for at least 60 consecutive days [7,8]. In the chronic phase, this drug can be used by patients with the indeterminate form, mild cardiac involvement or the digestive form of the disease [7]. When prescribed, BZN can be obtained free of charge from the Brazilian public health system [9]. Despite reports demonstrating the efficacy of BZN in the acute phase of the infection, clinical results obtained in the chronic phase are more variable, and the occurrence of adverse events is more frequent, particularly in adults [10].

The effectiveness of BZN during the chronic phase of the disease remains controversial, although some benefits of its use during this stage have already been demonstrated [4,11,12]. This treatment does not fully eliminate the parasite, but it reduces the parasite burden, which could benefit the patient as a result of the concomitant attenuation of cardiomyopathy and electrocardiographic changes [4,11]. In contrast, a recent multicenter clinical trial conducted with 2,854 patients with CCC showed a greater negative conversion rate of plasma C-reactive protein (CRP) in the group treated with BZN compared to the

placebo group. This result was observed immediately after the treatment and also two and five years after the end of the treatment. However, the rates of conversion to negative PCR results were not associated with a significant reduction in clinical deterioration [12].

Given this controversy, the identification of a CD treatment regimen prescribed for individuals with CCC is relevant [12]. However, there are no studies elucidating the proportion of individuals with CCC using BZN or of the profile of the individuals who underwent this treatment. Therefore, the current study was conducted to test the hypothesis that there is a low proportion of patients with CCC from endemic regions who use BZN. In addition, this study aimed to identify the sociodemographic and clinical characteristics and lifestyle that contribute to BZN use.

## **Methods**

### **Ethical approval**

Ethical approval was obtained from the relevant ethics committee (Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of São Paulo - Protocol number: 042/2012). All of the subjects agreed to participate in this study and signed the informed consent form prior to beginning the study.

### **Study design**

The present research is the baseline of a cohort study that will have a 24-month follow-up; this study is called SaMi-Trop (Study of Biomarkers for Neglected Tropical Diseases of São Paulo/Minas Gerais - Pesquisa em Biomarcadores em Doenças Negligenciadas Tropicais de São Paulo/Minas Gerais) and is a multicenter study involving four Brazilian public universities.

### **Study population and recruitment**

The present study was conducted in 21 municipalities that were selected because of their high prevalence of CD. These municipalities belong to two mesoregions of the Brazilian state of Minas Gerais that are *CD-endemic* areas: the northern mesoregion of the state of Minas Gerais and the mesoregion of Vale do Jequitinhonha. These places historically present low socioeconomic and cultural indicators. The Human Development Index (HDI) (0.54 to 0.70, 2010) and the average monthly per capita income (U\$275.56, in 2010) of the municipalities included in this study are below the national indexes (0.77 and U\$ 466.98, respectively) [13].

The results of electrocardiogram (ECG) tests were used to select the patients for the study. These ECG tests were performed by healthcare professionals who were working in the selected municipalities between 2011 and 2012. Subsequently, these tests were assessed by cardiologists who work in a teleconsulting program that provides healthcare services from a distance (Telehealth Program - Programa Telessaúde), developed by the Telecare Network of Minas Gerais (*Rede de Teleassistência de Minas Gerais - RTMG*). This program aims to expand the outcomes of the primary healthcare system and to promote its integration with the entire Brazilian healthcare network. It belongs to the public Brazilian healthcare network [14]. After the assessments of the tests, only the individuals over 18 years of age and presenting cardiac abnormalities compatible with CCC were considered eligible. The presence of cardiac abnormalities compatible with CCC included the following abnormalities on the ECG index [15]: possible old myocardial infarction (major Q wave abnormalities or minor Q wave abnormalities with ST segment or T wave abnormalities), complete intraventricular block (right, left or unspecified), frequent supraventricular or ventricular premature beats, major isolated ST segment or T wave abnormalities, atrial fibrillation or flutter, supraventricular tachycardia or other major arrhythmias, major atrioventricular conduction abnormalities or



pacemaker use, major QT prolongation (QT index >115%), and left or right ventricular hypertrophy.

A total of 4,689 eligible individuals were identified through the Telehealth Program. Of this total, 2,532 patients were excluded because of inconsistencies in their records, losses, death or refusal to participate in the study. Thus, the baseline of the study consisted of 2,157 individuals. The sample size estimated to observe the main outcomes in this cohort was approximately 2,000 individuals. Compared to the eligible group, the participants had a higher percentage of women (67.9% vs. 59.9%,  $p<0.01$ ) and younger ages (58.2 vs. 60.7 years,  $p<0.01$ ).

All baseline patients were tested for the presence of anti-*T. cruzi* antibodies using a chemiluminescent microparticle immunoassay with the Architect Abbott (sensitivity = 99% and specificity = 99.5%). Negative results were reassessed, and immuno-negative results were confirmed by two additional chemiluminescent immunoassays using different antigens (Chagatest v 4.0 Wiener, sensitivity = 100% and specificity = 98.3% and Chagas III GrupoBios Diasorin, sensitivity=100% and specificity = 100%). Patients with confirmed negative results were excluded from the study. So, only patients who tested positive for the protozoan parasite *T. cruzi* were included (n=1,959). However, 1,812 patients provided information about BZN use and could be included in the present study (Fig 1).

**Fig 1. Flowchart of Eligible, Lost and Excluded CD Patients.**

## **Data collection**

Data were collected between June 2013 and July 2014. The CCC patients were recruited by professionals from the primary healthcare system in each municipality, who scheduled the day and time for the interview and clinical evaluation. The patients' interviews,

peripheral blood collection and ECG tests were performed at the primary healthcare system units. The interview was designed to obtain information regarding demographics, lifestyle, physical exercise, aspects of quality of life, medical history and the CD treatment regimen.

## **Statistical analysis**

Initially, a descriptive analysis was performed with all of the variables. Simple frequencies (n) and relative frequencies (%) were estimated for each category of variables, and the means and standard deviations were estimated for the variables age and per capita income/month, which were originally numeric variables. Next, a multivariate analysis was performed using a binary logistic regression.

The dependent variable was BZN use, which was obtained from the following question during the interview: “Have you ever taken a drug called BENZNIDAZOLE or ROCHAGAN®?” (trade name). The response was obtained directly from the self-report of the participants who responded “No” (for those who have never taken this drug) or “Yes” (for those who reported having taken this drug). A total of 147 individuals who were unable to answer whether they had taken this medication were excluded from the study (Fig 1).

The independent variables were grouped into sociodemographic characteristics, lifestyle and medical history. The variables associated with gender, age, education level, self-declared skin color and per capita income/month were included in the sociodemographic characteristics. Further, per capita income/month was divided into “more than half of the minimum wage” (US\$174.87) and “less than half of the minimum wage”, considering the value of the minimum wage in the country at the time of data collection (minimum wage at the time of the data collection: US\$349.75 - 1US\$  $\cong$  R\$ 2.07 in December 2012).

Among the lifestyle variables, alcohol consumption, smoking and physical exercise were investigated. Alcohol consumption was assessed with the following question: “How many times have you consumed alcohol in the past thirty days?” The possible responses were

“I did not consume it”, “I have consumed it less than once a week” and “I have consumed it more than once a week”. The answers to this question were divided and regrouped into two categories: “No” (no alcohol consumption/alcohol consumption less than once a week) vs. “Yes” (alcohol consumption more than once a week). Smoking was assessed by the question: “Which of the following best describes your cigarette smoking habits?” The possible responses were “I’ve never smoked”, “I smoked, but now I do not smoke anymore,” or “I currently smoke.” Physical exercise was assessed with the following question: “Physical exercise is a form of physical activity that is planned, structured, and repetitive with professional monitoring, such as swimming, weight training, martial arts or others. Do you practice any physical exercise?” The possible responses were “Yes” or “No”. Thus, the variables smoking (smokers vs. former smoker vs. never smoked) and physical exercise (no vs. yes) remained as they were collected.

The medical history variables were investigated with the patient’s responses addressing prior knowledge of the CD diagnosis, the time since diagnosis (self-reported), the presence of family members diagnosed with CD, the presence of diabetes mellitus and hypertension and the self-perception of health. The time since diagnosis (self-reported) was assessed by the question: “How long ago were you diagnosed with Chagas disease?” The responses were categorized as “less than 5 years” vs. “5 to 10 years” vs. “more than 10 years”. The self-perception of health was assessed by the question “How do you rate your health condition”, using the Likert scale with five answer options that were later divided into negative self-perception (poor/very poor) and positive self-perception (excellent/good/fair).

A bivariate analysis was conducted (Pearson’s chi-square test), and the variables with a p-value  $\leq 0.20$  were included in the multivariate binary logistic regression model. Only variables with a p-value  $\leq 0.05$  remained in the final model. The percentage of variance explained by the model was calculated using the adjusted coefficient of determination

(pseudo-R<sup>2</sup>). The analyses were conducted using the statistical software Predictive Analytics SoftWare (PASW/SPSS)<sup>®</sup> version 18.0 for Windows<sup>®</sup>.

## Results

Among the 1,812 patients with CCC, 493 (27.2%) reported the previous use of BZN. Of these, only 325 (65.9%) reported the use of this drug for at least 60 consecutive days. The mean age of the patients was 58.2 ( $\pm$  12.6) years, and the mean per capita income/month was U\$ 161.62 ( $\pm$  168.39), with 90% of patients earning up to U\$ 338.16 per capita/month. Among the 324 (17.9%) individuals diagnosed with CD in the past five years, 21 (1.15%) were diagnosed in the past year. Of these, only 2 individuals reported the use of BZN. The distribution of the patients selected in this study according to sociodemographic characteristics, lifestyle and medical history is shown in Table 1.

**Table 1. Descriptive and Bivariate Analysis of the Sociodemographic Characteristics, Lifestyle, and Medical History Variables and Their Association with Benznidazole (BZN) Use in Patients with Chronic Chagas' Cardiomyopathy (CCC) (n = 1,812).**

<i>Characteristics</i>	<i>Descriptive</i>	<i>Bivariate</i>		
		Previous use of BZN		p-value <sup>π</sup>
	n (%)	No n (%)	Yes n (%)	
<i>Sociodemographic</i>				
Gender				
Female	1,230 (67.9%)	892 (72.5%)	338 (27.5%)	0.705
Male	582 (32.1%)	427 (73.4%)	155 (26.6%)	
Age*				
60 or more years	824 (45.6%)	675 (81.9%)	149 (18.1%)	<b>&lt;0.001</b>
40 – 59 years	859 (47.5%)	561 (65.3%)	298 (34.7%)	
39 or less years	124 (6.9%)	78 (62.9%)	46 (37.1%)	
Self-reported skin color*				
White	391 (21.6%)	292 (74.7%)	99 (25.3%)	0.327

Black/Yellow/Brown/Indigenous	1,413 (78%)	1,020 (72.2%)	393 (27.8%)	
Education level (years of schooling)*				
None	576 (31.8%)	482 (83.7%)	94 (16.3%)	<b>&lt;0.001</b>
1-5 years	821 (45.3%)	577 (70.3%)	244 (29.7%)	
6-9 years	312 (17.2%)	199 (63.8%)	113 (36.2%)	
10 or more years	96 (5.3%)	55 (57.3%)	41 (42.7%)	
Marital status*				
Widowed or separated	396 (21.9%)	314 (79.3%)	82 (20.7%)	<b>0.004</b>
Single	170 (9.4%)	121 (71.2%)	49 (28.8%)	
Married or stable union	1,157 (63.9%)	819 (70.8%)	338 (29.2%)	
Per capita income/month				
More than U\$174.87	630 (34.8%)	500 (79.4%)	130 (20.6%)	<b>&lt;0.001</b>
Less than U\$174.87	1,177 (65%)	814 (69.2%)	363 (30.8%)	
<b>Lifestyle</b>				
Alcohol consumption*				
No	1,673 (92.3%)	1,227 (73.3%)	446 (26.7%)	<b>0.092</b>
Yes	125 (6.9%)	83 (66.4%)	42 (33.6%)	
Smoking*				
Smoker	124 (6.8%)	97 (78.9%)	27 (21.8%)	0.323
Former smoker	465 (25.7%)	342 (73.5%)	123 (26.5%)	
Never smoked	1,212 (66.9%)	874 (72.1%)	338 (27.9%)	
Physical exercise*				
No	1,393 (76.9%)	1,039 (74.6%)	354 (25.4%)	<b>0.005</b>
Yes	407 (22.5%)	275 (67.6%)	132 (32.4%)	
<b>Medical History</b>				
Prior knowledge of the CD diagnosis*				
No	60 (3.3%)	53 (88.3%)	7 (11.7%)	<b>0.006</b>
Yes	1,737 (95.9%)	1,253 (72.1%)	484 (27.9%)	
Time to diagnosis of CD*				

Less than 5 years	315 (18.3%)	284 (90.1%)	31 (9.9) (26.9%)	<b>&lt;0.001</b>
5 to 10 years	345 (20.0%)	252 (73.1%)	93 (26.9%)	
More than 10 years	1,062 (61.7%)	714 (67.2%)	348 (32.8%)	
Family members with CD diagnosis*				
No	365 (20.1%)	273 (74.8%)	92 (25.2%)	<b>0.001</b>
Yes	1,295 (71.5%)	919 (71%)	376 (29%)	
Diabetes*				
No	1,645 (90.8%)	133 (79.6%)	34 (20.4%)	<b>0.037</b>
Yes	167 (9.2%)	1,186 (72.1%)	459 (27.9%)	
Hypertension				
Yes	1,130 (62.4%)	851 (75.3%)	279 (24.7%)	<b>0.002</b>
No	68 (37.6%)	468 (68.6%)	214 (31.4%)	
Health self-perception*				
Negative	242 (13.4%)	184 (76%)	58 (24%)	0.228
Positive	1,550 (85.5%)	1,121 (72.3%)	429 (27.7%)	

\* Variation of the n = 1,812 because of missing information.

<sup>π</sup> Pearson's chi-squared test

Among the 493 subjects who reported the use of BZN, 303 (61.6%) began this treatment within one month after diagnosis, 93 (18.9%) reported initiating BZN use between one month and one year after diagnosis, 80 (16.3%) reported initiating BZN use one year or more after diagnosis, and 17 (3.3%) were unable to recall this information.

In the bivariate analysis, the variables selected to build the initial multiple model ( $p \leq 0.2$ ) regarding BZN use were age, education level, marital status, per capita income/month, alcohol consumption, physical exercise, prior knowledge of the CD diagnosis, time to diagnosis, family members with CD diagnosis and hypertension (Table 1).

The adjusted multiple model revealed that younger individuals (OR = 2.5; 95% CI = 1.5 – 4.2), individuals with a higher education level (OR = 2.5; 95% CI = 1.5 – 4.2), individuals with a lower per capita income/month (OR = 1.4; 95% CI = 1.1-1.8), individuals who practiced physical exercise (OR = 1.4; 95% CI = 1.1 – 1.8), individuals who had prior knowledge of the CD diagnosis (OR = 2.5; 95% CI = 1.1 – 6.3), individuals without hypertension (OR = 1.3; 95% CI = 1.0 – 1.6) and individuals with a longer time of diagnosis of CD (OR = 6.2; 95% CI = 4.1 - 9.4) were more likely to have already used BZN, with the latter variable being more strongly associated with the outcome. This model was able to explain 17% of the variability associated with the previous use of BZN (Table 2).

**Table 2. Multiple Logistic Regression Model Adjusted for the Variables Associated with Benznidazole (BZN) Use in Patients with Chronic Chagas' Cardiomyopathy (CCC).**

Variables	Previous use of BZN	
	OR [95% CI]	p-value
Age		
60 or more years	1	
40 – 59 years	2.1 [1.6 – 2.7]	<b>&lt;0.001</b>
39 or less years	2.5 [1.5 – 4.2]	<b>&lt;0.001</b>
Education level (years of schooling)		
None	1	
1-5 years	1.6 [1.2 – 2.1]	<b>0.001</b>
6-9 years	2.1 [1.5 – 3.0]	<b>&lt;0.001</b>
10 or more years	2.5 [1.5 – 4.2]	<b>0.001</b>
Per capita income/month		
More than U\$174.87	1	
Less than U\$174.87	1.4 [1.1-1.8]	<b>0.028</b>
Physical exercise		
No	1	
Yes	1.4 [1.1 – 1.8]	<b>0.016</b>
Prior knowledge of the CD diagnosis		
No	1	
Yes	2.5 [1.1 – 6.3]	<b>0.048</b>
Time to diagnosis of CD		
Less than 5 years	1	
5 to 10 years	3.6 [2.3 – 5.8]	<b>&lt;0.001</b>
More than 10 years	6.2 [4.1 - 9.4]	<b>&lt;0.001</b>
Hypertension		

Yes	1	
No	1.3 [1.0 – 1.6]	<b>0.050</b>
<i>Constant</i>	-4.60	<b>&lt;0.001</b>
Pseudo R <sup>2</sup> (Nagelkerke)		17%

## Discussion

The present study demonstrated that barely over a quarter of the patients with CCC had previously used BZN and less than a fifth of them had followed the treatment protocol that recommends a minimum of 60 consecutive days [8,9]. According to our findings, it was also observed that treatment with BZN in the patients with CCC mainly occurred during first year after diagnosis. The previous use of BZN was associated with the variables age, education level, income, physical exercise, prior knowledge of CD diagnosis, time to diagnosis and the absence of hypertension. The proportion of previous use of BZN was higher among individuals with lower income and individuals with a longer time to diagnosis of CD but with better clinical and demographic conditions.

Previous studies reporting the proportion of patients with CCC who were treated with BZN were not identified, preventing both comparisons and the identification of theoretical models that could support the analysis of the current study. The low prevalence of individuals who were treated with BZN may suggest a specific undertreatment of CD, which should have been established during the acute phase of the disease or when there was only mild cardiac involvement [8]. Moreover, one may also suspect a late CD diagnosis, which is detected only after more severe cardiac involvement, as that observed among the 21 patients with CCC who were diagnosed with CD only in the last year.

Whether because of undertreatment or late diagnosis, CD remains a neglected parasitic infectious disease. This situation can be aggravated by the fact that CD occurs primarily in rural areas, where the diagnosis and monitoring of the patients are more difficult because of



the lack of healthcare services and trained professionals [16]. Moreover, the divergences observed in the literature about the use of BZN in the chronic phase of CCC [4,11] could contribute to hesitation of the physicians in prescribing this medication for CD treatment. Future studies are needed to clarify these issues.

A interesting observation that deserves attention concerns that among the patients who had used BZN previously, 34% reported that the treatment lasted less than 60 days, which features a frame undertreatment of the disease and, consequently, compromises the effectiveness of treatment. A high dropout rate from BZN treatment was observed in previous studies [12,17-20]. Dropout rates from BZN treatment range from 13% [12] to 34% [18]. Adverse reactions were the main reason for the treatment dropout. A previous longitudinal study revealed that among patients using BZN, only 12.5% had no adverse reactions during treatment, and among those who had an adverse reaction, 25% had to suspend the treatment because of these reactions [19]. The side effects caused by a drug are the most important predictors of its non-adherence [21]. Although *dropouts because of adverse effects* have been reported in previous studies, failure in prescription, guidance and/or monitoring of these patients during the use of this medication might also be occurring.

Importantly, although *T. cruzi* infection does not have a sexual predilection [22], studies show a higher prevalence among women [23,24]. This difference may be related to the use of health services more often by women, even after controlling for restrictions in routine activities due to health reasons [25,26] and the greater availability to participate in scientific studies. This finding is in accordance with the finding that the proportion of women evaluated in this study was greater than the proportion in the identified eligible group (67.9% vs. 59.9%,  $p<0.01$ )

In the current study, adult patients were more likely to have used BZN compared to elderly patients. The effectiveness and tolerance of BZN are inversely associated with the age

of the patients, with children presenting excellent response rates and a lower incidence of adverse effects, which are relatively rare in this age group [27,28].

Individuals with a longer time of diagnosis of CD are more likely to have already used BZN. In the current study, most patients who were treated with BZN had used it within one year after diagnosis, and more than 60% of these patients were diagnosed for over ten years. According to our findings, only 2 of the 21 patients diagnosed with CD in the last year were treated with BZN. We hypothesize that the rarity of the diagnosis of CD's disease currently, the occurrence of CCC provided between the patients, and the controversy regarding the therapeutic use of BZN for the treatment of these patients may have contributed to the low use of the drug among patients selected in this study [6]. In addition, BZN treatment offered to patients with CD was more prominent in the past decades [29]. CD is considered a typical tropical neglected disease and receives less attention from the media. Moreover, there are few public governmental strategies to combat CD, and these are primarily limited to epidemiological surveillance and the control of blood banks [29].

The lack of health information among patients represents an important barrier to *treatment* adherence and the successful treatment of neglected diseases. The current study demonstrated that patients with CCC with a higher education level were more likely to adhere to the BZN treatment. Previous studies have demonstrated that *higher levels of education* are associated with a better understanding of health conditions and the adoption of self-care actions among patients with malaria [30], tuberculosis, HIV/AIDS [31] and individuals with chronic diseases [32]. In the current study, patients with CCC had a low education level (only 5% of the subjects had more than 8 years of schooling). These findings are in agreement with another study conducted in Brazil with CD patients [33]. The current study demonstrated that the chance of BZN use was directly proportional to the increase in the education level of the patients. These data highlight the need to ensure that individuals with lower education levels

have access to information about CD; moreover, the data indicate that the State should be absolutely responsible for promoting public education strategies to achieve greater health equity.

The current study revealed that patients with CCC who were aware of the CD diagnosis were more likely to have previously taken BZN. The low prevalence (3%) of patients with CCC who reported no prior knowledge about CD suggests an increase in access to information on the diagnosis, even with the low education level of the patients. Knowledge about the diagnosis of a disease by the patient is essential for the development of self-care skills [30,31,34,35]. Furthermore, the bond between patients and health services is proportional to their discussions about health information and treatments [36,37]. Thus, health services can contribute to the principle of equity by offering a clinical environment that enables the patient to know about CD.

The current study showed that patients with the lowest per capita income had higher adherence to BZN treatment, which was counterintuitive. However, our results are in agreement with a previous study [21] that assessed 2,512 individuals in a representative sample of the German general population and found that nonadherence to medication occurred more often in patients with a higher socioeconomic status [21]. The homogeneity regarding the low income observed in the patients with CCC evaluated in the current study (90% of these patients received a monthly per capita income up to U\$338.16) may have contributed to this finding. In addition, an association between a low economic level and CD among patients from rural areas has been reported [38]. This finding can be better explored in future studies that examine the influence of subjective factors related to prescriptions by doctors, which were not assessed in this study.

The data from the current study demonstrated that BZN use was higher among CCC patients who reported not *having high blood pressure*. High blood pressure can be interpreted

by the physician as a poorer health status of the patient [37], which might discourage the prescription of BZN. However, individuals with both CD and high blood pressure could be viewed as at increased risk for the evolution of cardiac involvement [39]. In turn, this condition could encourage the prescription of BZN by healthcare professionals to prevent further heart damage. The cross-sectional design of the current study did not allow us to clarify the cause and effect of this association.

In the current study, patients with CCC who reported performing some type of physical exercise were more likely to adhere to BZN treatment. This finding is in agreement with a previous study that showed a greater adherence to drug therapy prescribed by healthcare professionals among individuals who practice some physical exercise [40].

Importantly, we started with a total of 4,689 patients selected based on the results of ECGs performed in 2011-2012. However, only 2,157 of the patients were located and completed the baseline assessment in 2013-2014. This loss was primarily due to inconsistencies in their records or deaths because the search for these patients took place 2-4 years after the ECG. Although this issue represents a loss inherent to the study design, we must consider the possibility of selection bias. Problems with the quality of the secondary data, such as the absence of information, the illegibility of the medical notes in the medical records, spelling and typographical errors, and incorrect data, have been recognized in the national and international scientific literature [41,42]. We were careful to compare the eligible group with the participant group. We had a higher percentage of women and younger people, as expected. Generally, women are likely to present more complete data records and have a higher life expectancy in Brazil than men [26]. Additionally, men and older individuals suffer from more fatal chronic diseases [25,26].

Our study presents some limitations that should be highlighted. Statistical inference techniques were used when considering that the patients with CCC have similar living

conditions because they were from rural areas of small municipalities and were living in unfavorable economic conditions. The modest explanation of the variability of previous BZN use observed by the models (pseudo  $R^2$ ) may have been a result of individual and contextual factors that were not included in the present study, such as geopolitical or local healthcare service features that may influence the prescription or use of BZN among CCC patients. In addition, the cross-sectional design of this study does not allow us to establish causal relationships. Finally, an important limitation is the fact that the information was obtained from the self-report of patients with CCC, and this approach is subject to measurement bias, either intentional or memory bias. Despite these limitations, we believe that the investigation of this scenario is important, useful and necessary because it clarifies the health conditions of patients who live outside of modern society. The investigation of the profile of previous BZN use among patients living in CD endemic areas can help reduce inequalities in the treatment of this disease and open doors for future investigations. Following these participants in a cohort study, which is currently underway, will provide us with more information on this topic.

## **Conclusion**

Our data suggest that CD is still associated with low socioeconomic profiles and that its treatment remains neglected in several Brazilian rural areas. We showed that only 27% of CCC patients who were residents in the endemic regions of Brazil had been specifically treated with BZN and that less than 20% of all CCC patients followed the *treatment recommendations*. The absence of a consensus on the benefits of BZN treatment among patients in the chronic phase of CD, in addition to a late diagnosis of CD and the difficulties of maintaining proper healthcare in poor rural areas with difficult access, appear to contribute significantly to this low adherence to BZN treatment.

## 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. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol.* 2006;22: 583-588.
2. Dias JCP, Borges-Dias R. Aspectos sociais, econômicos e culturais da doença de Chagas. *Ciência e Cultura.* 1979;31: 105-117.
3. Jose RC. The false dilemma about antivectorial strategies and possibilities for controlling Chagas' disease in Brazil: BHC or BNH? *Cad Saude Publica.* 1993;9: 514-518.
4. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115: 1109-1123.
5. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375: 1388-1402.
6. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Hum Exp Toxicol.* 2006;25: 471-479.
7. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro em doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38: 1-29.
8. Andrade JP, Neto JAM, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: Executive summary. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96: 434-442.
9. Ministério da Saúde. *Relação nacional de medicamentos essenciais.* 7th ed. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2010.

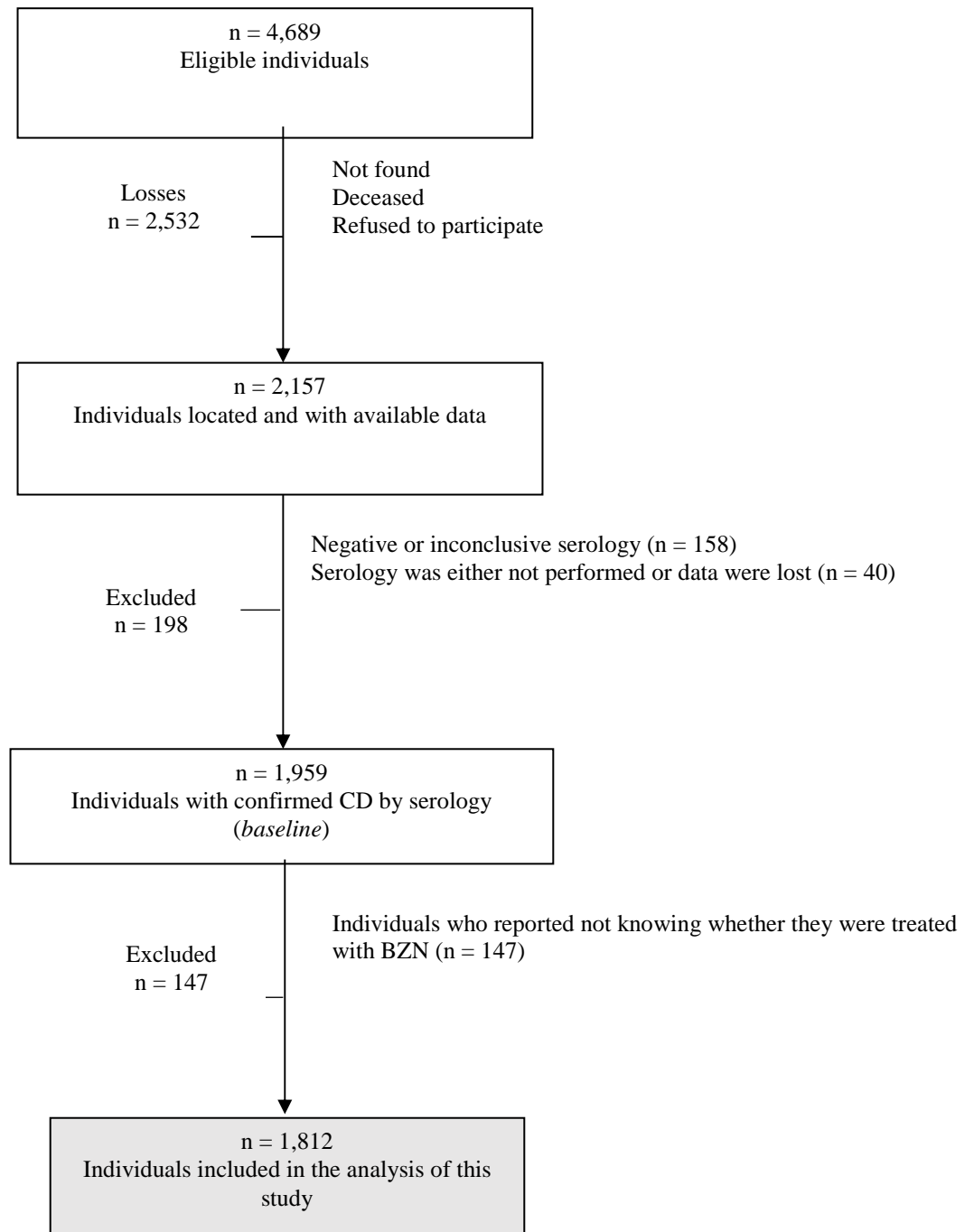
10. Gulin JE, Rocco DM, Garcia-Bournissen F. Quality of reporting and adherence to ARRIVE guidelines in animal studies for Chagas disease preclinical drug research: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0004194.
11. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: A nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144: 724-734.
12. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Jr., Rosas F, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373: 1295-1306.
13. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Fundação João Pinheiro (FJP). Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil, 2014. Available: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/> Accessed 29 August 2015.
14. Alkmim MB, Figueira RM, Marcolino MS, Cardoso CS, Abreu MP, Cunha LR, et al. Improving patient access to specialized health care: The telehealth network of minas gerais, Brazil. *Bull World Health Org*. 2012;90: 373-378.
15. Ribeiro ALP, Marcolino MS, Prineas RJ, Fernanda Lima-Costa M. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc*. 2014;3: e000632.
16. Coura JR, Abreu LLD, 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;30: 139-144.
17. Tornheim JA, Beltran DFL, Gilman RH, Castellon M, Mercado MAS, Sullca W, et al. Improved completion rates and characterization of drug reactions with an intensive

- Chagas disease treatment program in rural Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2407.
18. Levi GC, Lobo IM, Kallas EG, Neto VA. Etiological drug treatment of human infection by *Trypanosoma cruzi*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1996;38: 35-38.
  19. de Pontes VMO, Júnior ASdeS, da Cruz FMT, Coelho HLL, Dias ATN, Coêlho ICB, et al. Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43: 182-187.
  20. Valerio-Sallent L, Roure S, Basile L, Ballesteros LA, Sabria M, Rodrigo C. A clinical and epidemiological study of the *trypanosoma cruzi* infected population in the north metropolitan area of Barcelona. *Rev Clin Esp*. 2012;212: 329-336.
  21. Glombiewski JA, Nestoriuc Y, Rief W, Glaesmer H, Braehler E. Medication adherence in the general population. *PLoS One*. 2012;7: e50537.
  22. Kirchhoff LV. Chagas disease (American trypanosomiasis): background, pathophysiology, epidemiology. *Medscape reference. Drugs, Diseases & Procedures* 2014. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/214581-overview>
  23. 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.
  24. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients. *Glob Heart*. 2015;10: 167–72.
  25. Bird CE, Rieker PP. Gender matters: an integrated model for understanding men's and women's health. *Soc Sci Med*. 1999;4: 745-755.
  26. Pinheiro RS, Viacava F, Travassos C, Brito AdS. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2002;7: 687-707.



27. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Marson ME, et al. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8: e2907.
28. Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevaud L, et al. Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiological treatment programs for Chagas disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-year experience of *medecins sans frontieres*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3: e488.
29. Dias JCP. Doença de Chagas, ambiente, participação e Estado. *Cad Saúde Pública.* 2001;17: S165-S169.
30. Dike N, Onwujekwe O, Ojukwu J, Ikeme A, Uzochukwu B, Shu E. Influence of education and knowledge on perceptions and practices to control malaria in Southeast Nigeria. *Soc Sci Med.* 2006;63: 103-106.
31. Bates I, Fenton C, Gruber J, Laloo D, Lara AM, Squire SB, et al. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part I: Determinants operating at individual and household level. *Lancet Infect Dis.* 2004;4: 267-277.
32. Rodrigues FFL, Santos MAD, Teixeira CRDS, Gonela JT, Zanetti ML. Relação entre conhecimento, atitude, escolaridade e tempo de doença em indivíduos com diabetes mellitus. *Acta Paulista De Enfermagem.* 2012;25: 284-290.
33. Gontijo ED, Rocha MOC, Oliveira UTD. Perfil clínico-epidemiológico de chagásicos atendidos em ambulatório de referência e proposição de modelo de atenção ao chagásico na perspectiva do SUS. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1996;29: 101-108.
34. Júnior DPdeL, do Amaral RT, Veiga EV, Cárnio EC, Nogueira MS, Pelá IR. A farmacoterapia no idoso: Revisão sobre a abordagem multiprofissional no controle da hipertensão arterial sistêmica. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2006;14: 435-441.

35. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
36. Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: A challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health Promot Int.* 2000;15: 259-267.
37. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95: 553-553.
38. Carlos SA. Situação do controle da transmissão vetorial da doença de Chagas nas Américas. *Cad Saúde Pública.* 2000;16: S35-S42.
39. Messerli FH, Amodeon C. Left ventricular hypertrophy as a riskfactor. In: Frölich E, editor. *Cardiologyclinics.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1986. pp. 137-144.
40. Faé A, de Oliveira ERA, Silva LT, Cadê NV, Mezadri VA. Facilitadores e dificultadores da adesão ao tratamento da hipertensão arterial / Factors that facilitate and factors that hamper the adhesion to hypertension treatment. *Rev Enferm UERJ.* 2006;14: 32-36.
41. Edwards D, Bell J. Cancer registries: future development and uses in Britain. *J Public Health Med.* 2000;22: 216-219.
42. Vitral Pinto I, Nogueira Ramos D, do Carmo Esteves da Costa M, Belo Tavares Ferreira C, Souto Rebelo M. Completeness and consistency of data in hospital-based cancer registries in Brazil. *Cad Saúde Colet.* 2012;20: 113-120.

**Fig 1. Flowchart of Eligible, Lost and Excluded CD Patients.**

## 4.2 PRODUTO 2

### **Avaliação do conhecimento acerca do manejo clínico de portadores da Doença de Chagas em região endêmica no Brasil**

#### **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% tinham 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 localidades 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 contaminação (WHO, 2015). 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 social (DIAS 2007). No Brasil, o número de infectados são cerca de 3 milhões de pessoas (BRASIL, 2009a), 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 saúde (COURA, 2012).

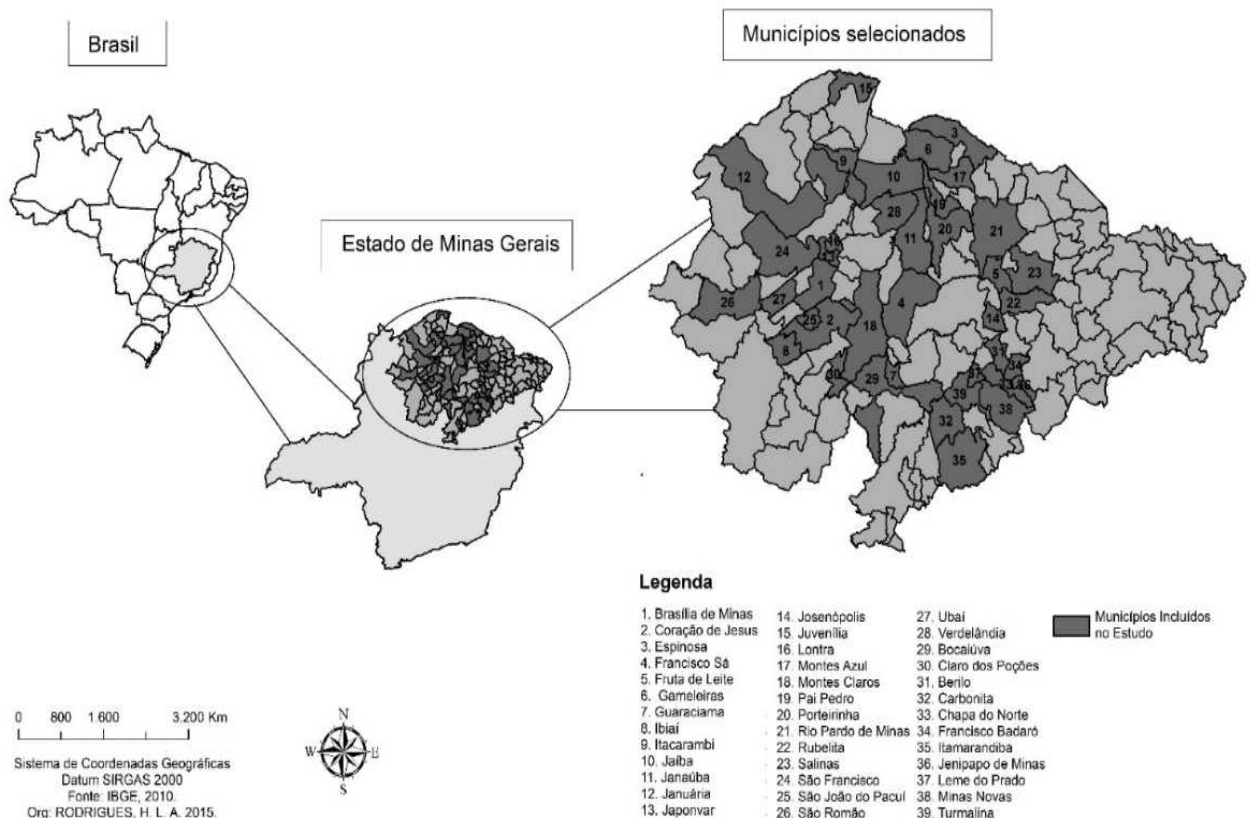
Nos últimos anos, embora países endêmicos para a DC tenham alcançado resultados positivos no controle da transmissão da doença, o provimento de atendimento médico oportuno e de qualidade continua sendo um grande desafio. Além disso, o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da DC não desperta interesse da indústria farmacêutica, e a falta de formação adequada dos profissionais de saúde contribuem ainda mais para a negligência da doença (ACADEMIA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS, 2010). Contribuindo para esse quadro, a DC tem estado fora dos currículos das universidades e não costuma ser objeto de interesse de médicos em formação (MSFB, 2015). 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 remotas (SCHMUNIS, 2007).

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 endêmicas (MSFB, 2015). 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 serviços (BRASIL, 2009b).

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 áreas remotas 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 DC(ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO DO BRASIL, 2000).



**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 região (Cardoso *et al.*, 2016). A capacitação foi direcionada à médicos e enfermeiros da APS nas regiões sob investigação. Todos os médicos da APS dos municípios incluídos no Projeto receberam convite formal para participar do Simpósio. 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 25 profissionais médicos.

Os critérios de inclusão foram: estar presente no momento da coleta de dados, ser médico atuante na APS em municípios pertencente 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” foi investigada: *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 Benzonidazol – BZN* (único antitripanossômico disponível no Brasil) (Brasil, 2005) e, em caso negativo, o *Motivo para não prescrição do BZN*. 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 Benzonidazol (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<sup>®</sup>. 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 preconizado (Brasil, 2005).

## 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 (62,1%) finalizou a graduação nos últimos



4 anos e 15% a fizeram em Cuba. Verificou-se que 45 (43,3%) médicos possuíam especialização e/ou residência concluída, especialmente em Saúde da Família e Clínica Médica e 25 (24%) profissionais estavam cursando especialização pelo PROVAB ou pelo Programa Mais Médicos. Quase metade dos participantes relataram que a graduação não ofereceu formação suficiente para o tratamento da DC (51, 49%). Após a graduação, somente 14 médicos (13,3%) receberam alguma ação de formação 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 áreas endêmicas para Doença de Chagas do estado de Minas Gerais, Brasil, 2015

<i>Variáveis</i>	<i>n (%)</i>
<b><i>Sociodemográficas</i></b>	
<b>Idade*</b>	
24-30 anos	61(59,2%)
31-40 anos	23(22,3%)
Mais de 40 anos	19(18,5%)
<b>Sexo</b>	
Feminino	51(49%)
Masculino	53(51%)
<b>Tempo de atuação na APS</b>	
4 anos ou menos	83(79,8%)
Acima de 4 anos	21 (20,2%)
<b><i>Formação acadêmica</i></b>	
<b>Ano de graduação*</b>	
1970 - 1990	9(8,8%)
1991-2000	11(10,7%)
2001 -2010	19(18,4%)
2011 - 2015	64(62,1%)
<b>Local de graduação</b>	
Universidades de Montes Claros	61(58,6%)
Universidades de outros municípios brasileiros	27(26%)
Universidades de Cuba	16(15,4%)
<b>Residência e/ou especialização concluída</b>	
Não	59 (56,7%)
Sim, Saúde Coletiva/da família	23 (22,1%)
Sim, outros	22 (21,1%)
<b>Informação sobre DC recebida na graduação</b>	
Suficiente	53(51%)
Insuficiente	37(35,6%)
Não recebeu	14(13,5%)
<b>Treinamento específico para DC após a graduação</b>	
Sim	14(13,3%)
Não	90(86,5%)
<b><i>Práticas Relativas a DC</i></b>	
<b>Número de pacientes com DC crônica atendidos*</b>	

Nenhum	12 (11,7%)
Entre 1 e 10	29 (28,2%)
Entre 11 e 49	35 (33,9%)
Acima de 50	15 (14,5%)
<b>Número de pacientes com DC aguda atendidos*</b>	
Nenhum	44 (43,1%)
Entre 1 e 10	37 (36,3%)
Acima de 10	21 (20,6%)
<b>Solicita rotineiramente Eletrocardiograma</b>	
Sim	92 (88,5%)
Não	12 (11,5%)
<b>Solicita rotineiramente Radiografia de tórax</b>	
Sim	75 (72,1%)
Não	29 (27,9%)
<b>Solicita rotineiramente Ecocardiograma</b>	
Sim	74 (71,1%)
Não	30 (28,9%)
<b>Solicita rotineiramente Holter de 24 hs</b>	
Sim	28 (26,9%)
Não	76 (73,1%)
<b>Solicita rotineiramente Teste ergométrico</b>	
Sim	15 (14,4%)
Não	89 (85,6%)
<b>Solicita rotineiramente Outros exames</b>	
Sim	15 (14,4%)
Não	89 (85,6%)
<b>Prescreve BZN*</b>	
Sim	6 (6%)
Não	94 (94%)
<b>Motivos para a não prescrição do BZN*</b>	
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%)
<b>Contato prévio com paciente em uso de BZN</b>	
Sim	58 (55,8%)
Não	46 (44,2%)
<b>Constatou reação adversas em pacientes em uso de BZN</b>	
Não teve contato prévio com pacientes em uso de BZN	46 (44,2%)
Não	39 (37,5%)
Sim	19 (18,3%)
<b>Segurança na condução do tratamento de portador de DC.*</b>	
Não	19 (18,6%)
Parcialmente	74 (72,5%)
Totalmente	9 (8,8%)

---

\*Variação do n de 104 por perda de informação.

Quanto à prática clínica, quase 90% dos médicos possuíam experiência com o atendimento de pacientes com DC crônica, sendo que 50 (48,4%) já haviam atendido mais de 10 pacientes nessa fase da doença. Na fase aguda da DC, 44 (43,1%) médicos relataram nunca terem tido essa experiência e somente 21(20,6%) médicos já haviam atendido mais de 10 pacientes com DC aguda. Os exames para acompanhamento da DC mais solicitados foram Eletrocardiograma (92; 88,5%) e radiografia de tórax (75; 72,1%). Somente 9 (8,8%) 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 (6,0%) o prescrevem ou prescreveriam. O motivo mais prevalente apontado para a não prescrição do BZN foi não conhecer o medicamento (34, 34%). A maioria já teve contato prévio com algum paciente em uso de BZN (58; 55,8%), independentemente da fase da doença e de quem o prescreveu. Desses, 19 (33%) 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, 77 (74%) médicos declararam desconhecimento ou ausência de opinião sobre tal medicação, enquanto que 17 (16,3%) relataram ter pouca experiência com o medicamento, 3 (2,9%) profissionais relataram que a literatura científica é controversa e 7 (6,7%) 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 conheçam 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 Medicina (SCHEFFER, 2011). Quanto ao tempo de formado, estudo prévio (CAMPOS, 2008) 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 ofertado (CAMPOS, 2008), comprometendo a continuidade de ações de médio e longo prazos e dificultando o estabelecimento do vínculo entre profissionais e população (BRASIL, 2002a). Há que se considerar o desinteresse ou falta de estímulos de médicos mais experientes para fixarem-se em municípios do interior e em áreas rurais (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2016), 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 serviços (FONSECA, *et al.* 2010). 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 saúde (BRASIL, 2013). Entretanto, essa iniciativa governamental tem gerado controvérsias no país (RIBEIRO, 2015).

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 literatura (SCHEFFER, 2011). 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 a 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 pública (BRASIL, 2001). Estudo prévio conduzido pelo Ministério da Saúde verificou necessidade de maior aprimoramento técnico-científico entre profissionais da APS (BRASIL, 2000), o que evidencia a importância de maior investimento na educação permanente, um importante desafio para o êxito da APS (BRASIL, 2002b).

Minas Gerais é considerado um dos estados brasileiros com maior prevalência da endemia chagásica (DIAS, 2006). 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 DC (DIAS E DIAS, 1979). 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) (FERREIRA E SILVA, 2006). A partir de 2005, a DC se tornou de notificação compulsória e, desde então, verifica-se número reduzido de novos casos no país (BRASIL, 2005). 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 estar refletindo surgimento de novos casos em tais áreas. 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 BZN (MORILLO *et al.* 2015). 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 Público de Saúde brasileiro (BRASIL, 2005). 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 adultos (GULIN *et al.* 2015). A utilidade de se prescrever o BZN em pacientes na fase crônica é controversa, embora tenham sido apontadas vantagens de seu uso nessa fase (VIOTTI, 2006 e MORILLO *et al.* 2015).

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 BZN (COLOSIO *et al.*, 2007), 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) (BRASIL, 2009b) 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 prática (Brasil, 2009b). 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 resolutiva (MARCOLINO *et al.* 2016). 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 DC (Brasil, 2005) 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 interrupção (MORILLO *et al.* 2015). Estudo clínico de acompanhamento de pacientes chagásicos em Minas Gerais verificou que aplicação clínica segura do BZN demandava um cuidadoso seguimento das reações adversas (COLOSIO *et al.* 2007). 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 a 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**

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).

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>.

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.

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.

Brasil. Ministério da Saúde. 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, 2009b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas da Saúde. Perfil dos médicos e enfermeiros do Programa de Saúde da Família. vol 1. Brasília: Ministério da Saúde: 2000.

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, 2002a.

Brasil. Ministério da Saúde. 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; 2002b.

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. Vol. 38 (Suplemento III), 2005.

Brasil. Ministério Da Saúde. Triagem neonatal da infecção pelo Trypanosoma cruzi em Minas Gerais, Brasil. Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde do SUS. 2009a.

Campos CVA; MALIK AM. Satisfação no trabalho e rotatividade dos médicos do Programa de Saúde da Família. Rev. Adm. Pública ; 2008. v. 42, n. 2, p. 347-368.

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. 6(2):355-363; 2007.

Coura J.R., Dias J.C.P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104 Suppl (i):31-40.



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.

Dias J.C.P. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. *Cad Saude Publica.* 2007;23(suppl.1):S13-S22.

Dias JCP. Chagas disease: success and challenges. *Cad Saúde Pública.* 22: 2020-2021; 2006.

Dias, JCP, Dias RB. Aspectos sociais, econômicos e culturais da doença de Chagas. *Ciência e Cultura.* 31:105-124,1979.

Ferreira I, Silva T. Transmissão Da Doença De Chagas Pelo Triatoma Infestans No Brasil: Um Fato Histórico. *Rev Soc Bras Med Trop.* 39(5):507-509; 2006.

Fonseca GS, Guimarães RLN, Fernandes DM. Norte De Minas: Migrações Intraestadual Censo Demográfico 2010. *Revista Desenvolvimento Social.* 2014. Edição Especial.

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.* 9(11): e0004194; 2015.

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).

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>.

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.* 373(14):1295-306; 2015.

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.

Ribeiro RC. Programa Mais Médicos – um equívoco conceitual. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 2015; 20 (2): 421-424.

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.

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.

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.

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>.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais achados científicos deste trabalho, referem-se à uma baixa realização de tratamento prévio específico para a DC com o BZN (27%) entre portadores de CCC, e ainda, uma menor porcentagem (20%) fizeram esse tratamento pelo período mínimo preconizado. Pôde-se observar que o uso prévio do BZN foi maior entre indivíduos com menor renda e com maior tempo de diagnóstico da DC, mas com melhores condições clínicas e demográficas.

Considerando o 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 antitripanossômico 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.

Visto que a baixa taxa de tratamento dos infectados com DC está provavelmente ligada à falta de informações sobre o tratamento da doença e que foi devido à 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.

No âmbito local, este trabalho pode fornecer subsídios para a elaboração e efetivação de políticas de saúde 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.

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 sempre fui uma pessoa objetiva e com poucas emoções no trabalho, mas isso mudou e vou tentar dizer como isso aconteceu.

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, consigam ter a certeza que são tratados corretamente.

Passei por estradas que antes acreditava intransponíveis, com o acesso difícil, onde mesmo com um bom carro, às vezes, ficávamos no caminho, me perguntava à todo momento como podiam viver ali, visitei comunidades rurais esquecidas pois não tinham acesso à saúde, e lares onde o tempo não havia passado. Particularmente no Vale do Jequitinhonha foi fácil encontrar famílias sem renda, sem luz, sem água encanada, em casas onde as construções eram já “inexistentes” em literaturas sobre Chagas, pois propiciavam a proliferação do barbeiro. Ali não tinha agente de saúde e nenhum controle do vetor ou da doença, a pobreza não estava somente na mesa mas estava presente também na falta de recursos que deveria ser comum à todos os cidadãos e seres humanos.

Visitei Unidades de Saúde exemplares e algumas com muita boa vontade dos profissionais que ali trabalhavam, alguns gerentes tinham controle da sua população e conseguiam um acompanhamento adequado para sua doença, mas em contraponto a essa situação visitei Unidades de Saúde que faltavam material, que faltavam mão de obra, principalmente devido à troca de gestão do município, e vi uma população que sofria com isso, meses sem médico, enfermeiro demitido que continuava, por seu vínculo com os pacientes, a prestar uma ajuda mínima à eles. Um aprendizado importante foi perceber o quanto a gestão de saúde é diferente em cada município, pois quando entrava em contato com um gestor que era solícito, interessado, educado e prestativo podia ter a certeza que toda a equipe daquela cidade seria assim, onde acabava sendo fácil trabalhar, pois conseguíamos apoio, e ficava mais “leve” ao saber que a população era bem acompanhada e teria atendimento médico caso necessário.

Toda essa vivência despertou em mim uma necessidade de olhar além dos dados, além da coleta, eu com toda minha objetividade, consegui sentir o que a população portadora de

chagas passa nessas áreas. Chorei ao ver uma filha de entrevistada, também infectada com a doença de chagas, sem nenhuma ajuda e tratamento, mesmo com minha intervenção, pois precisava da parceria do município. Quantas vezes interrompi uma entrevista ao ouvir que a renda de uma família de 8 pessoas era 80 reais por mês, pois precisava providenciar algo, mesmo que um lanche para levarem no caminho de volta. Quantas vezes fiquei indignada ao ouvir que um paciente andou 30 quilômetros para chegar no local de coleta, mas isso por nenhum outro motivo a não ser que não existia transporte, mesmo pago, da comunidade até a cidade. Mais difícil era saber do falecimento de um paciente com 40 anos de idade após a coleta, eu sabia que com o exame e acompanhamento correto, aquele homem que era provedor de uma grande família estaria vivo.

Tudo isso passa longe de demagogia, pois só eu sei o que sentia ao receber essas informações. Esse tempo trouxe em mim um sentimento de impotência diante de histórias de vida que precisavam de ajuda urgente e isso nos transforma.

Não posso deixar de citar a convivência com o grupo de pesquisa, tão heterogêneo, do SaMi-Trop, com eles aprendi o objetivo de uma pesquisa científica, aprendi a importância da humildade em pessoas tão importantes, aprendi como acreditar no caminho que escolhemos, e ter ética em tudo que se faz, eles foram apoiadores não só das minhas indignações mas apoiavam também cada atitude para tentar melhorar a vida dos portadores de doença de chagas. Cada um deles marcou minha trajetória de forma muito importante. A gratidão será eterna por tanto aprendizado.

Eu viajava cerca de 4 vezes por semana, tenho filho na pré escola, sem babá, sem secretária em casa, sem família como apoio, e com um marido muito companheiro mas que também trabalhava viajando, foi custoso meu dia-a-dia, me programava apenas no dia anterior, arrumava tudo pela madrugada, cuidava dos horários do meu filho por telefone. E no meio disso tudo ingressei no mestrado, que não é para mim mais uma qualificação e um título para minha carreira, é um projeto de vida, pois mesmo vivendo tudo isso, dessa forma, eu não trocava por nenhum outro trabalho. O mestrado será sim uma qualificação, mas para o que quero fazer por toda a vida: trabalhar com pesquisa, com uma população negligenciada, com dados que podem ajudar a melhorar nosso país. No mestrado aprendi e vivi um novo mundo, ou seja, esses anos foram intensos mesmo, por isso acredito na minha humilde evolução.

No mestrado, consegui embassar e aprender a teoria do que estava fazendo, conheci pessoas importantes para minha trajetória, para minha história. Percebi que os dados importantes coletados do SaMi-trop trariam à tona uma realidade atual da população infectada mas, com o objetivo de aprofundar nessa questão, realizamos uma nova pesquisa, agora com outro ponto de vista da mesma situação, com os médicos que acompanhavam esses pacientes. Assim, aprendi desde o início o processo da pesquisa, desde a escrita do projeto, sua submissão, a coleta e seu produto final. E ainda ficaram questões subjetivas onde precisávamos ouvir o ponto de vista médico mas sem a objetividade da pesquisa quantitativa, realizamos assim uma terceira coleta, através de grupo focal, um novo método pra mim, que nunca tive contato e que há algum tempo atrás me negaria totalmente à trabalhar por não acreditar que poderia gerar dados concretos. Quanta ignorância a minha!! Pois nela percebi também a ansiedade e angústia do médico diante da população chagásica ao não conseguirem ajuda-los. Os dados dessa pesquisa ainda não geraram um produto para apresentar nessa dissertação mas com certeza vai, brevemente, enriquecer os dados já apresentados com sua possível publicação. Trabalhar com dados importantes e diferentes métodos de pesquisa, em diferentes pontos de avaliação, fez da minha formação a mais completa possível.

Durante o mestrado, o ponto mais importante, para mim, foi conhecer e conviver com a minha orientadora, que com uma imensa paixão e intensidade me passou conhecimentos importantes e me desafiou em cada trabalho, em cada encontro, não passou somente conhecimentos científicos mas conhecimentos de vida, de como mergulhar no que se faz. Ela aumentou meus padrões de expectativa quanto à mim mesma. Introduziu em mim uma necessidade de não só fazer, mas sentir o que se faz. Foram inúmeros ensinamentos em todas as áreas.

O mestrado foi pra mim um divisor de águas, o meu trabalho em campo no projeto me transformou, as pessoas que convivi me iluminaram, tiraram do mais profundo do meu ser uma nova pessoa e hoje acredito que ser candidata à mestre 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.

Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med*. 373(5):456-66. 2015

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 / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009b. 228 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde) (Cadernos de Atenção Básica; n. 22).

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 [cited Volume 46 nº 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. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília- DF, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Saúde da família: uma estratégia para a reorientação do modelo assistencial. Brasília: 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.

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*; 6:e011181; 2016.

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.

Dias, JCP. Doença de Chagas: sucessos e desafios. *Cadernos de Saúde Pública*. 2006; 22: 2020-2021.

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.

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,.

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 AN Jr, Heukelbach J. Epidemiology to mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012; 6(2): e1508.

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>.

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

Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: na overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:767–76.

OPAS/OMS- Organização Pan Americana de Saúde/ Organização Mundial de Saúde. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Projeto de Doenças Comunicáveis (PAHO/HSD/CD/539.09), editor. Rio de Janeiro. 2009.

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: Panaftosa – VP/OPAS/OMS; 2009. 92 p. p.:iL. (Série de Manuais Técnicos, 12 PAHO/HSD/CD/539.09.

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

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.



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

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

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>.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A – Outras atividades desenvolvidas durante o Mestrado (2015/2016)

## Apresentação de trabalhos em eventos científicos

1. FERREIRA, A. M.; Ester Cerdeira Sabino; HAIKAL, D. S. Fatores associados ao uso do Benzonidazol entre portadores da doença de chagas humana em região endêmica, 2015. (Apresentação, modalidade pôster) – IX Fórum de Ensino, Pesquisa, Extensão e Gestão (FEPEG). Montes Claros, 26/09/2015.
2. PRATES, T. E. C.; OLIVEIRA, I. A. C.; FERREIRA, A. M.; MOREIRA, H. F.; HAIKAL, D. S. Fatores de risco associados ao estilo de vida para doenças cardíacas entre portadores de cardiomiopatia chagásica crônica de duas regiões endêmicas do Estado de Minas Gerais, 2015. (Apresentação, modalidade pôster) – IX Fórum de Ensino, Pesquisa, Extensão e Gestão (FEPEG). Montes Claros, 26/09/2015.
3. RAMOS, B. C.; FERREIRA, A. M.; MOREIRA, H. F.; Ester Cerdeira Sabino; BONFIM, R. F. T.; HAIKAL, D. S. Perfil dos médicos que atuam na estratégia saúde da família na região norte de Minas Gerais, 2015. (Apresentação, modalidade pôster) – IX Fórum de Ensino, Pesquisa, Extensão e Gestão (FEPEG). Montes Claros, 26/09/2015.
4. PRATES, T. E. C.; OLIVEIRA, I. A. C.; FERREIRA, A. M.; MOREIRA, H. F.; HAIKAL, D. S. Portadores de cardiomiopatia chagásica crônica de regiões endêmicas de Minas: Prevalência de sinais e sintomas, 2015. (Apresentação, modalidade pôster) – IX Fórum de Ensino, Pesquisa, Extensão e Gestão (FEPEG). Montes Claros, 26/09/2015.
5. RAMOS, B. C.; FERREIRA, A. M.; MOREIRA, H. F.; BONFIM, R. F. T.; HAIKAL, D. S. Prática Médica relacionada à prescrição do Benzonidazol para tratamento da

Doença de Chagas na Estratégia Saúde da Família: estudo na região endêmica no norte de Minas Gerais, 2015. (Apresentação, modalidade pôster) – IX Fórum de Ensino, Pesquisa, Extensão e Gestão (FEPEG). Montes Claros, 26/09/2015.

6. OLIVEIRA, I. A. C.; PRATES, T. E. C.; FERREIRA, A. M.; MOREIRA, H. F.; HAIKAL, D. S. Uso do Benzonidazol para o tratamento da doença de chagas: Uma revisão sistemática, 2015. (Apresentação, modalidade pôster) – IX Fórum de Ensino, Pesquisa, Extensão e Gestão (FEPEG). Montes Claros, 26/09/2015.

#### Participação em eventos científicos

1. VIII Fórum de Ensino Pesquisa, Extensão e Gestão – (FEPEG) da Unimontes, ocorrido no mês de setembro de 2014, em Montes Claros – MG.

#### Artigos Publicados

1. Cardoso, Clareci Silva; Sabino, Ester Cerdeira; Oliveira, Claudia Di Lorenzo; De Oliveira, Lea Campos; Ferreira, Ariela Mota; Cunha-Neto, Edécio; Bierrenbach, Ana Luiza; Ferreira, João Eduardo; Haikal, Desirée Sant'ana; Reingold, Arthur L; Ribeiro, Antonio Luiz P. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. *BMJ Open*, v.6, p.e011181, 2016.

## ANEXOS

ANEXO A – Comprovação de publicação no periódico Plos One









plos.org create account sign in

**PLOS ONE** Publish About Browse Search Q advanced search

OPEN ACCESS PEER-REVIEWED

RESEARCH ARTICLE

## Benznidazole Use among Patients with Chronic Chagas' Cardiomyopathy in an Endemic Region of Brazil

Ariela Mota Ferreira  Ester Cerdeira Sabino  Lea Campos de Oliveira  Cláudia Di Lorenzo Oliveira   
 Clareci Silva Cardoso  Antônio Luiz Pinho Ribeiro  Desirée Sant'Ana Haikal  

Published: November 17, 2016 • <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0165950>


2 Save	0 Citation
194 View	1 Share

Article	Authors	Metrics	Comments	Related Content
▼				

Download PDF Print Share

Check for updates

**Subject Areas**

Educational attainm... 

**Abstract**

Introduction  
Methods  
Results  
Discussion

Chagas disease (CD) is a neglected tropical disease that affects individuals in almost every country in Latin America. There are two available drugs with antiparasitic profiles; however, only benznidazole (BZN) has been approved for commercialization in Brazil. The usefulness of prescribing BZN for patients with chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) is controversial.