



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Érika Alessandra Pellison Nunes da Costa

Epidemiologia espacial da Doença de Chagas no Estado de São Paulo e Fatores associados ao Desenvolvimento das formas cardíacas e digestivas em uma coorte de pacientes admitidos com a forma crônica indeterminada.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientador : Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Botucatu, 29 de Julho de 2020.

Érika Alessandra Pellison Nunes da Costa.

Epidemiologia espacial da Doença de Chagas no Estado de São Paulo e fatores associados ao desenvolvimento das formas cardíacas e digestivas em uma coorte de pacientes admitidos com a forma crônica indeterminada.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientador Prof.Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza.

Botucatu, 29 de Julho de 2020.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Costa, Erika Alessandra Pellison Nunes da.

Epidemiologia espacial da doença de Chagas no estado de São Paulo e fatores associados ao desenvolvimento das formas cardíacas e digestivas em uma coorte de pacientes admitidos com a forma crônica indeterminada / Erika Alessandra Pellison Nunes da Costa. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Capes: 40101096

1. Chagas, Doença de. 2. Epidemiologia. 3. Coração - Complicações e sequelas. 4. Aparelho digestivo - Complicações e sequelas. 5. Antiprotosoários.

Palavras-chave: Benznidazol; Doença de Chagas; Epidemiologia espacial; Forma cardíaca; Forma digestiva.

DEDICATÓRIA

A Deus que permitiu que eu chegasse até aqui, superando inúmeros obstáculos.

Ao meu amado filho João Pedro, que soube entender e colaborar com sua calma e paciência em todos os meus momentos de estudos.

Ao Adriano, meu querido esposo, por compartilhar os momentos tristes, as horas de cansaço e os dias felizes há dezessete anos.

Ao meu pai Antonio e minha mãe Maria que sempre acreditaram em mim e souberam ser os melhores pais que eu poderia ter.

A minha irmã Karina que sempre esteve presente no dia a dia, com dedicação e palavras de incentivos.

DEDICATÓRIA ESPECIAL DO ORIENTADOR

O orientador dedica esta tese a Luiz Jacintho da Silva (i.m.), cujo livro “A Evolução da Doença de Chagas no Estado de São Paulo” tem sido uma inspiração permanente ao pensamento crítico sobre endemias.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof.Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza por ter acreditado em mim e idealizado o projeto. Por ser fonte de inspiração em pesquisa. Obrigada por ter saído da sua área de domínio há anos e aventurado-se nas controvérsias e dilemas da Doença de Chagas.

A Profa. Dra. Lenice do Rosário de Souza exemplo de dedicação e persistência mediante às dificuldades a serem enfrentadas.

Ao Prof. Dr. Paulo Câmara Marques Pereira por ter me ensinado que existe uma população negligenciada, que agradece a cada minuto a eles dedicado.

Ao Prof. Dr. Alexandre Naime por entender o meu cansaço em meio ao caos da pandemia e colaborar com a assistência em momentos que precisei da sua ajuda.

A Profa. Dra. Sueli Calvi (in memoriam) que sempre será uma inspiração quanto á dedicação, ao trabalho e caráter.

Aos meus amigos Sebastião Ferreira Filho e Rodrigo Mattos dos Santos por mostrarem que as pedras existem, mas podemos superá-las com maestria.

Aos funcionários do Departamento de Infectologia Michelle Lístoni e Júlio Bottari por serem sempre prestativos.

Aos pacientes do Ambulatório de Doenças Tropicais, assíduos e comprometidos em colaborar com a pesquisa.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS.....	10
ÍNDICE DE TABELAS.....	13
RESUMO.....	14
Palavras Chaves	15
Abstract.....	16
Keywords.....	17
INTRODUÇÃO GERAL.....	19
PANORAMA HISTÓRICO DA DOENÇA DE CHAGAS NO ESTADO DE SÃO PAULO.....	23
JUSTIFICATIVA DOS ESTUDOS.....	28
OBJETIVOS.....	33
ASPECTOS METODOLÓGICOS GERAIS.....	35
ESTUDO 1: PERFIL DEMOGRÁFICO, GEOMORFOLÓGICO E SOCIECONÔMICO DOS INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE CHAGAS EM REGIÃO DO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO.....	38
INTRODUÇÃO.....	38
OBJETIVOS.....	40
METODOLOGIA	40
RESULTADOS.....	42
DISCUSSÃO.....	58
CONSIDERAÇÕES FINAIS	62

ESTUDO2: EVOLUÇÃO DOS INDIVÍDUOS COM A FORMA CRÔNICA INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS PARA AS FORMAS CARDÍACAS E DIGESTIVAS E O USO BENZNIDAZOL.....	64
INTRODUÇÃO.....	64
OBJETIVOS.....	68
METODOLOGIA	69
RESULTADOS.....	72
DISCUSSÃO.....	82
CONSIDERAÇÕES FINAIS	86
REFERÊNCIAS.....	89
APÊNDICE.....	97
REFERÊNCIAS DO APÊNDICE.....	100

Introdução

Figura 1. Imagem baseada em microscopia eletrônica do *Trypanosoma cruzi*, agente da Doenças de Chagas ou Tripanossomíase Americana (Fonte: <https://parasiteswithoutborders.com/common-infections/>). 20

Figura 2. Ciclo do *Trypanosoma cruzi* e seus estágios no vetor e no organismo humano (Fonte: *Centers for Diseases Control and Prevention*, Atlanta, GA, USA)..... 22

Figura 3. Mapa do Estado de São Paulo –DRS..... 29

Figura 4. Mapa do Estado de São Paulo Geomorfológico..... 30

Estudo 1

Figura 1. Distribuição por Municípios de residência dos pacientes com a Forma Crônica da Doença de Chagas atendidos no ambulatório de doenças tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.....42

Figura 2. Municípios onde nasceram os pacientes com a Forma Crônica da Doença de Chagas atendidos no ambulatório de Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu 43

Figura 3. Municípios de residência de pacientes com a Forma Crônica da Doença de Chagas atendidos no ambulatório de Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.....44

Figura 4. Municípios de nascimento de pacientes com a Forma Crônica Indeterminada da Doença de Chagas ressaltada em vermelho.....45

Figura 5. Municípios de residência de pacientes com a Forma Crônica Indeterminada da Doença de Chagas ressaltada45

Figura 6. Município de nascimento de pacientes com Doença de Chagas com a forma cardíaca ressaltada em vermelho..... 46

Figura 7. Municípios de residência de pacientes com Doença de Chagas com a Forma Cardíaca ressaltada em vermelho.....	46
Figura 8. Municípios de nascimento de pacientes com Doença de Chagas com a forma digestiva ressaltada em vermelho.....	47
Figura 9. Municípios de residência de pacientes com Doença de Chagas com a forma digestiva ressaltada em vermelho.....	47
Figura 10. Mapa com os locais de nascimento dos indivíduos com a forma crônica da Doença de Chagas através do método de Kernel. Mapa de Calor/Estimativa de densidade populacional de Kernel. Dados dos municípios obtidos através do IBGE- Cidades 2019.....	48
Figura 11. Mapa com os locais de procedência dos indivíduos com a forma crônica da Doença de Chagas através do método de Kernel. Mapa de Calor/Estimativa de densidade populacional de Kernel. Dados dos municípios obtidos através do IBGE- Cidades 2019.....	49
Figura 12. Mapa com as localizações de nascimento dos indivíduos com a forma crônica Indeterminada da Doença de Chagas através do método de Kernel. Mapa de Calor/Estimativa densidade populacional de Kernel.Dados dos municípios IBGE- Cidades 2019.....	50
Figura 13.Mapa com as localizações de procedência dos indivíduos com a forma crônica Indeterminada da Doença de Chagas através do método de Kernel. Mapa deCalor/Estimativa densidade populacional.Dados obtidos através do IBGE- Cidades 2019.....	51
Figura 14. Mapa com as localizações de nascimento dos indivíduos com a Forma Crônica Cardíaca da Doença de Chagas, através do método de Kernel- Mapa de Calor / Estimativa densidade populacional .Dados obtidos através do IBGE-Cidades 2019.....	52
Figura 15.Mapa com as localizações de procedência dos indivíduos com a Forma Crônica cardíaca da Doença de Chagas, através do método de Kernel.– Mapa de Calor / Estimativa de densidade populacional. Dados dos municípios obtidos do IBGE-Cidades 2019.....	54
Figura 16. Mapa com as localizações de procedência dos indivíduos com a Forma Crônica Digestiva da Doença de Chagas, através do método de Kernel.– Mapa de Calor / Estimativa de densidade populacional. Dados dos municípios obtidos através do IBGE- Cidades 2019.	55

Figura 17. Mapa do Estado de São Paulo com as áreas onde nasceram os indivíduos com Doença de Chagas e Gráfico de dispersão populacional de Moran.	56
Figura 18. Mapa do Estado de São Paulo com as áreas de procedência dos indivíduos com Doença de Chagas e Gráfico de dispersão populacional de Moran.	57
Figura 19. Curvas de Regressão de Cox para associação entre uso de Benznidazol e progressão para formas cardíaca (A) e digestiva (B) da Doença de Chagas.	57
Figura 20. Curva de Kaplan Meier para associação entre uso de Benznidazol e evolução para doença cardíaca ($p<0,001$).	58

ÍNDICE DE TABELAS

Estudo 1:

Tabela 1. Características demográficas, geomórficas e climáticas dos cinco municípios mais relevantes para o estudo.	39
---	----

Estudo 2

Tabela 1. Características Gerais dos Indivíduos com a Forma Cardíaca e Digestiva da Doença de Chagas.	73
--	----

Tabela 2. Perfil cardiológico dos pacientes através dos exames de imagem.....	74
---	----

Tabela 3. Exames realizados na triagem para o diagnóstico da forma crônica digestiva da Doença de Chagas.	75
--	----

Tabela 4. Resultado de regressão de Cox para fatores associados à evolução para forma cardíaca da Doença de Chagas.	76
--	----

Tabela 5. Análise de regressão de Cox para fatores associados à progressão para a Forma Digestiva da Doença de Chagas.....	77
--	----

RESUMO

Embora o Brasil tenha recebido da Organização Mundial da Saúde o certificado de eliminação da transmissão da Doença de Chagas (DC) pelo *Triatoma infestans*, novas formas de contágio e a alta prevalência de sequelas a mantém entre as quatro maiores causas de mortalidade por infecções no país. Seu impacto sobre a saúde da população ainda requer pesquisa epidemiológica e clínica. Esta tese é composta por dois estudos. *O primeiro, de natureza ecológica, teve por objetivo caracterizar geograficamente um agregado de indivíduos com DC localizado no Sudoeste do Estado de São Paulo.* Nesse estudo, georreferenciamos o local de nascimento e de residência de pacientes atendidos no ambulatório de Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Mapas com suavização de Kernel e análise de dependência espacial pelo índice I de Moran foram produzidos. Identificamos espacialmente dois aglomerados por residências, um em volta de Botucatu (e provavelmente decorrente de viés de rede de assistência) e outro em pequenos municípios próximos à fronteira com o Estado do Paraná. Na análise de naturalidade, somente este último aglomerado estava presente caracterizando uma provável área de intensa transmissão entre as décadas de 1950 e 1970. No segundo estudo, uma coorte não-concorrente de 379 pacientes admitidos entre 1998 e 2018 ao ambulatório com a forma crônica indeterminada (FIC) foi acompanhada, tendo como desfechos o desenvolvimento de formas cardíacas (FC) e digestivas (FD). O acompanhamento foi realizado até setembro de 2019. Ao todo, 87 (22.9%) dos pacientes progrediram para FC, e 100 (26.4%) para FD. Em dados da análise multivariada de Regressão de Cox, a

evolução para FC foi associada positivamente à história prévia de infarto agudo do miocárdio (*HazardRatio*[HR], 2.42; Intervalo de confiança[IC] 95%, 1,53-3,81) e negativamente associados à terapia com Benznidazol (HR, 0,26; IC95% 0,11-0,60). Por outro lado, o sexo feminino foi o único preditor independente de progressão para as formas digestivas (HR, 1.56; IC 95%, 1.03-2.38). Esses resultados apontam para um impacto benéfico do uso do Benznidazol em pacientes assintomáticos para prevenção de FC, mas não para a Forma Digestiva da DC.

PALAVRAS CHAVES

Doença de Chagas, Formas Cardíaca e Digestiva, Benznidazol.

ABSTRACT

Even though Brazil has received from the World Health Organization the certificate of elimination of the transmission of Chagas Disease (CD) by *Triatoma infestans*, new forms of contagion and the high prevalence of sequelae keep it among the top four causes of mortality from infections in the country. Its impact on the health of the population still requires epidemiological and clinical research. This thesis consists of two studies. The first, of an ecological nature, aimed to characterize geographically a focus of DC located in the Southwest of the State of São Paulo. In this study, we georeferenced the place of birth and residence of patients seen at the Tropical Diseases outpatient clinic of Hospital das Clínicas, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP). Kernel smoothing maps and spatial dependency analysis using Moran's I index were produced. We identified two foci of spatial agglutination for place of residence, one around Botucatu (probably due to the assistance network bias) and the other in small municipalities close to the border with the State of Paraná. In the analysis of place of birth, only this last focus was present, characterizing a probable area of intense transmission between the 1950s and 1970s. In the second study, a non-concurrent cohort of 379 patients admitted between 1998 and 2018 to the outpatients clinics with the indeterminate chronic form (ICF) was followed, with the development of cardiac (CF) and digestive (DF) forms as outcomes. Follow-up was carried out until September 2019. During follow-up, 87 (22.9%) of the patients progressed to CF, and 100 (26.4%) to DF. In multivariate Cox Regression models, progression to CF was positively associated with a previous history of acute myocardial infarction (Hazard Ratio [HR], 2.42; 95% confidence interval [CI], 1.53-3.81) and negatively associated with Benznidazole therapy (HR,

0.26; 95% CI 0.11-0.60). On the other hand, females were the single independent predictor of progression for DF (HR, 1.56; 95% CI, 1.03-2.38). These results point to a beneficial impact of the use of Benznidazole in asymptomatic patients for CF prevention, but not for DF of CD.

KEYWORDS

Chagas disease, cardiac and digestive forms, Benznidazole.

Introdução Geral

INTRODUÇÃO GERAL

A Doença de Chagas (DC), causada pelo *Trypanossoma cruzi* (**Figura 1**), é altamente prevalente na América do sul recebendo a nomenclatura de Tripanossomíase americana.^{1,2,3} É uma das doenças listadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “negligenciadas”, tendo em vista o reduzido interesse de órgãos governamentais e da indústria farmacêutica em desenvolver medidas de prevenção e tratamento.⁴

Embora a DC possa (raramente) apresentar-se em quadros clínicos agudos de variável gravidade⁵, predominam as formas crônicas de infecção: indeterminada (sem comprometimento aparente), cardíaca ou digestiva (esofágica ou intestinal)^{1,6,7}. Manifestações mais raras, como neuroinfecção, têm sido descritas tanto em imunocompetentes quanto em pessoas vivendo com HIV-AIDS.^{8,9}

A infecção com *Trypanossoma cruzi* se dá por diversas vias, entre as quais a vetorial é a historicamente predominante.¹⁰ Existem porém outras vias com relevância epidemiológica: oral¹¹, vertical/congênita¹², transfusão sanguínea¹³, transplante de órgãos¹⁴, manipulação de animal de caça (considerado reservatório)^{15,16} e acidental (exposição laboratorial). Os acidentes laboratoriais são ocasionados por respingos em mucosas e ou por lesão perfurocortante com objetos contendo cepas virulentas do tripanossomídeo.¹⁷



Figura 1. Imagem baseada em microscopia eletrônica do *Trypanossoma cruzi*, agente da Doença de Chagas ou Tripanossomíase Americana. (Fonte (<https://parasiteswithoutborders.com/common-infections/>)).

A forma vetorial tem como característica o repasto do triatomíneo, expondo o indivíduo às fezes infectadas do protozoário. Em geral ocorre ligeiro prurido ocasionando o ato de “coçar” e com a defecção do triatomíneo ocorre a entrada e penetração do protozoário. Os triatomíneos são insetos conhecidos como “barbeiro”, “chupão”, “procotó” ou “bicudo”. Apesar da forma de transmissão vetorial ser cada vez mais rara no Brasil, ainda ocorre principalmente na região Amazônica.^{10,11,18}

Atualmente, a forma de transmissão oral é a mais freqüente no país e está associada à ingestão de frutos nativos da região Amazônica como o Açaí e nas demais regiões ao consumo do suco da cana de açúcar, gerando os surtos ocasionais.^{11,19} Nas áreas endêmicas, o manejo dos alimentos sem a higiene adequada permite que o protozoário presente no trato gastrointestinal do vetor seja triturado e posteriormente ingerido pelo consumidor, o que frequentemente resulta em infecção aguda.⁵

Para quadros agudos, o período de incubação tem a durabilidade de acordo com a forma de transmissão da DC: por via oral é de aproximadamente 3 a 22 dias, pela forma vetorial de 4 a 15 dias, por transfusão de derivados séricos ou por transplante de órgãos de 30 a 40 dias e pela infecção acidental por aproximadamente 20 dias. Quando ocorre transmissão vertical, o neonato pode ser assintomático ou ter sintomas graves da fase aguda da DC logo nos primeiros dias de vida.^{5,6,7,15} A **Figura 2** apresenta um diagrama do ciclo usual do *T. cruzi* no organismo humano baseada na transmissão vetorial da Doença de Chagas.

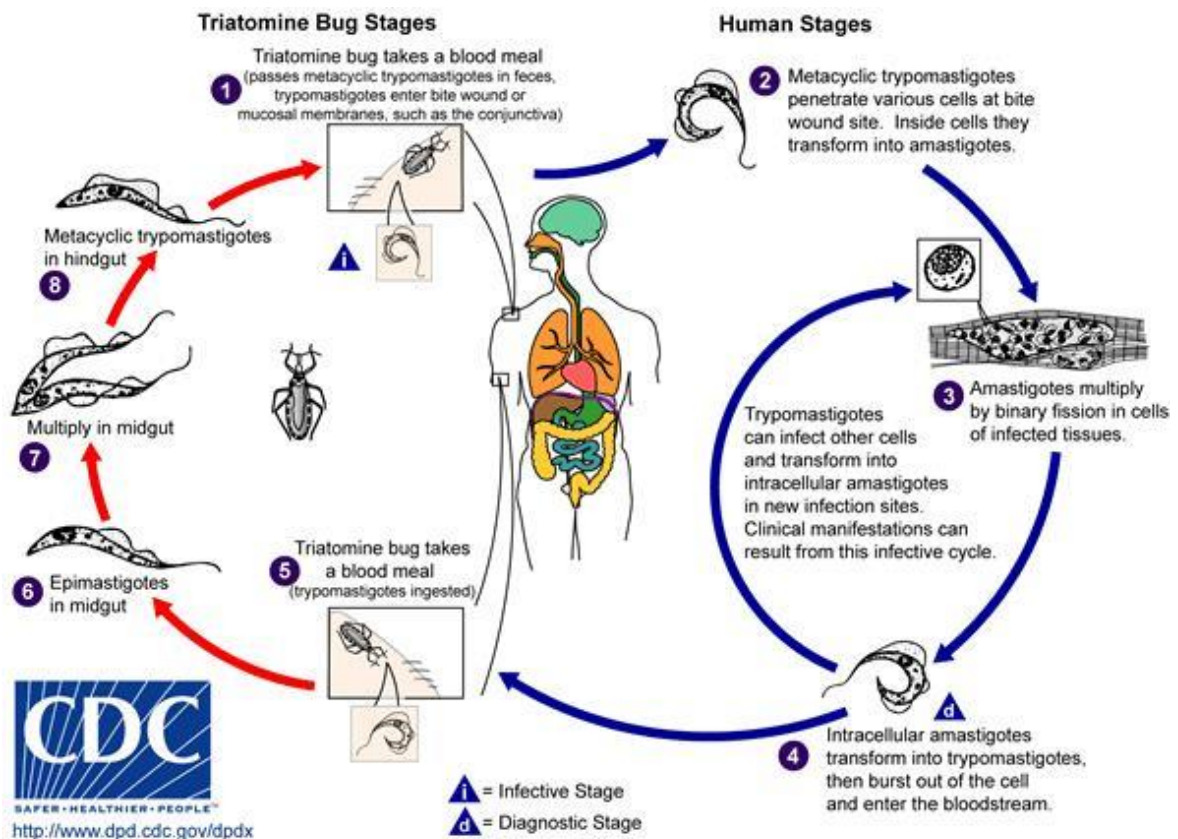


Figura 2. Ciclo do *Trypanosoma cruzi* e seus estágios no vetor e no organismo humano (Fonte: Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA, USA).

Um inquérito nacional conduzido entre 1975 e 1980 (mas que excluiu o Estado de São Paulo e o Distrito Federal) estimou prevalência de infecção pelo *T. cruzi* de 4,2% na zona rural, permitindo estimar a existência de 6,5 milhões de infectados no Brasil.²⁰ Um segundo inquérito estimou redução da prevalência de 3,1% em 1978 para 1,3% em 1995.²¹ Já na década de 2000, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) estimou o número de pessoas expostas ao risco em áreas endêmicas no Brasil em 21,8 milhões e em 1,9 milhão (1,0% da população) o número de infectados.²² De fato, após a eliminação da transmissão pelo mais

importante vetor (*Triatoma infestans*) houve redução relevante dos quadros agudos e crônicos da doença de chagas.^{10,11}

PANORAMA HISTÓRICO DA DOENÇA DE CHAGAS NO ESTADO DE SÃO PAULO

Há relatos que o *Triatoma infestans*, espécie alóctone, foi introduzido em terras paulistas procedente da região sul do país. Provavelmente durante o século XVIII através dos tropeiros que percorriam o “*Caminho dos Muare*”, via esta que se alongava do Rio Grande do Sul até Sorocaba. No início do século passado ocorreu maciço deslocamento da fronteira agrícola em direção ao oeste em busca das terras virgens necessárias ao plantio do café.^{23,24} Com a vinda dos imigrantes europeus houve desbravamento de terras e aumento da procura por espaços para o plantio e criação de gado. O *Triatoma infestans* por possuir caráter mesotérmico, preferência por ambientes áridos ou semi-úmidos, adaptou-se bem aos espaços artificialmente abertos no planalto paulista onde predominavam as casas de pau-a-pique e/ou barro em péssimas condições de moradia.²⁴

No Estado de São Paulo, as publicações de diversos trabalhos científicos relacionados à DC mostravam a gravidade da situação então vigente. No decorrer da década de 1940, o impacto da doença de Chagas intensificou-se e exigiu soluções eficazes através de medidas satisfatórias de controle vetorial pelos órgãos públicos. No entanto, havia a vontade política em recuperar a lavoura paulista da ruína financeira devido à queda do café no mercado internacional nos anos 30. As situações ocorriam concomitantemente nas áreas rurais do interior do Estado.^{23,25}

O controle da transmissão da doença de Chagas ao homem desde o seu início deu ênfase ao mecanismo vetorial. Como já enfatizado, essa era a via responsável por mais de 80% dos casos reportados nos países da América Latina como um todo e no Brasil em particular. O *Triatoma infestans* foi identificado como o principal vetor em todo o país e do mesmo modo no Estado de São Paulo.²⁶

No Estado de São Paulo, a campanha contra esse transmissor teve início em meados do século passado e alcançou êxito após 20 anos. Como parte da avaliação das medidas de controle vetorial levadas a efeito na década de 60, um estudo realizou inquéritos sorológicos entre crianças escolares nascidas após sua aplicação nos períodos abrangidos entre os anos 1968 e 1970. Em todos os municípios do Estado, à exceção dos da Grande São Paulo, foram descritos os aspectos sorológicos e entomológicos entre escolares de ensino fundamental pela análise das datas de nascimento dos escolares reagentes autóctones. Através desse estudo foi possível obter informações que revelaram que até 1974 ainda existiam registros da transmissão vetorial no Estado, considerando-se a maior probabilidade de transmissão durante a infância.²⁷

As atividades de controle continuaram e a partir de 2004, o Estado de São Paulo suspendeu a busca ativa de triatomíneos nos domicílios paulistas, restringindo a vigilância à notificação desses insetos pela população.²⁸

Nos dias atuais, é justificável que a vigilância entomológica seja mantida e especial atenção deve ser dada à presença esporádica do *T. infestans* em localidades isoladas. Há também a necessidade de ações de controle de espécies secundárias na transmissão do *T. cruzi*, tais como:

- *Triatoma sordida*, *Panstrongylus megistus*, encontrados especialmente no interior de domicílios;
- Espécies em possível processo de domiciliação, entre elas *Rhodnius neglectus*(na região planáltica) e *Triatoma tibiamaculata*(no litoral paulista).

Até 2019, a Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN) foi o órgão responsável pela investigação das repercussões no homem da presença do *Triatoma infestans* e de colônias de outras espécies de triatomíneos associadas à infecção pelo *T. cruzi* em ambiente intradomiciliar.²⁹ No momento presente, dois fatores geram preocupação sobre possível reemergência da transmissão vetorial no Estado de São Paulo: (i) o encontro frequente de marsupiais (*didelphis*) infectados pelo *T. cruzi* em áreas silvestres³⁰; (ii) a identificação de marsupiais e de triatomíneos (*Panstrongylus megistus*) infectados na Região Metropolitana da Capital.³¹

Aprofundado a descrição, é relevante apontar que entre os anos de 2004 a 2006 foram encaminhadas a SUCEN 9.683 notificações de insetos das quais 71,3% eram de triatomíneos procedentes de 484 municípios, representando 75% dos municípios do Estado de São Paulo.²⁷ O mapeamento da presença dos triatomíneos adquiriu relevância nas regiões Noroeste e Sul do Estado, visto que em 6.905 notificações foram encontrados triatomíneos em 27,6% dos domicílios e 72,4% estavam nos peridomicílios. Devido ao achado ampliou-se a investigação e em três anos foram encontrados 34.502 exemplares de triatomíneos, destes 290 tinham positividade ao exame para o *T.cruzi* e estavam presentes em 88,9% dos *Triatoma sordida*, principalmente nas regiões norte e oeste do Estado, sendo que 0,2% possuíam sangue humano e 12,5% sangue de aves. ²⁹ Posteriormente, exemplares de *Panstrongylus megistus* foram observados nas áreas da Serra da Mantiqueira ao

leste e Mata Atlântica ao Sul, bem como no norte do Estado com relevância ao alto percentual de infecção natural desta espécie (9,1%), sendo que 7,8% dos exemplares infectados havia sangue humano.^{28,29}

O período considerado “pós-controle do *Triatoma infestans*” caracterizou-se por espécies nativas de triatomíneos assumindo relevância nos municípios do Estado de São Paulo, dentre elas o *T.sórdida* em áreas planáticas como regiões de São José do Rio Preto, Araçatuba e Presidente Prudente em associação com a área de dispersão do *R. neglectus* ambas colonizam o peridomicílio e raramente estão acompanhadas de infecção pelo *T. cruzi*. Em princípio, não são marcadores epidemiológicos relevantes de risco para a transmissão da DC. Já o *Panstrongylus megistus* tem sido encontrado nas regiões do Vale do Ribeira, Sorocaba, Campinas e Litoral Norte, além de municípios da região de Ribeirão Preto, na divisa com o estado de Minas Gerais. Esta última espécie é cada vez mais frequente em colônias intradomiciliares, apresentando consideráveis índices de infecção natural e exigindo um trabalho contínuo de vigilância.^{32,33,34,35}

Na Regional de Sorocaba/Itapeva, até meados dos anos 90, houve encontro de triatomíneos vetores em domicílios humanos com as características necessárias ao desencadeamento de atividades de sorologia: Itaí (até 1985), Paranapanema (até 1990), Itaporanga (até 1993) e Coronel Macedo (até 1995), Avaré, Itaberá e Riversul (até 1994). Todavia, não foram assinaladas pessoas com sorologias reagentes para DC com idades inferiores a 15 anos.^{29,34,35} Algumas cidades descritas são banhadas pelo Rio Paranapanema, sendo que parte do leito foi represado na década de 60 em função das construções de usinas hidrelétricas. As barragens perfazem uma área desde o município de Cerqueira César ao município de Piraju, dez municípios são banhados e o volume de água é quatro vezes maior que a Baía de Guanabara no

Rio de Janeiro com um reservatório aproximado de 449km², situado na região centro-sul do Estado de São Paulo. O desenvolvimento econômico regional foi alavancado principalmente em relação ao turismo, porém gerou área de desmatamento e inundação com mudança da fauna e flora local e provável deslocamento de espécies animais, a área foi denominada Vale do Jurumirim. Alguns fatores podem ser considerados como determinantes para a transmissão do *T.cruzi* como: as migrações humanas não controladas principalmente para áreas urbanas, a degradação ambiental pelo desmatamento, as alterações climáticas e a precariedade de condições socioeconômicas.^{34,35,36,37}

Nos dias atuais, as áreas anteriormente consideradas endêmicas para Doença de Chagas vivenciam as dificuldades ocasionadas pela situação de cronicidade da doença e do impacto na morbimortalidade dos indivíduos. Cerca de 50% a 60% dos indivíduos durante a fase crônica da DC encontram-se com exames de rotina para triagem cardiológica e digestiva dentro da normalidade e são classificados como indeterminados, os demais 30 a 40% são classificados com a forma crônica cardíaca e digestiva.^{1,38} Os considerados cardíacos podem apresentar destruições dos plexos neurais com lesões fibróticas no nódulo sinusal e/ou fibras miocárdicas e como consequência do processo parasitário aumentam o risco de doenças cardiovasculares.^{6,39} Quando o sistema digestivo é comprometido os indivíduos com DC costumam desenvolver dilatações severas esofágicas e do cólon.^{7,40}

As populações infectadas pela DC são negligenciadas em diferentes graus e perspectivas. Devido às dificuldades ao acesso à rede de saúde, tanto para seguimento preventivo como terapêutico, estão vulneráveis às inúmeras doenças oriundas da sobreposição das comorbidades aos fatores socioeconômicos

desfavoráveis. Deste modo, podem desenvolver formas graves da doença com maior risco de evolução e óbito.³⁸

No Estado de São Paulo, entre o período de 1985 a 2006 foram declarados 40.002 óbitos atribuídos à DC, destes 34.917 (87,3%) como causa básica e 5.085 (12,7%) como causa associada, sendo 44,5% homens e 83,5% com mais de 45 anos de idade. As principais causas descritas como diretamente associadas com a DC como causa básica de morte foram complicações cardíacas (arritmias e insuficiência cardíaca) e isquêmicas, as doenças cerebrovasculares e as neoplásicas.⁴¹

JUSTIFICATIVA DOS ESTUDOS

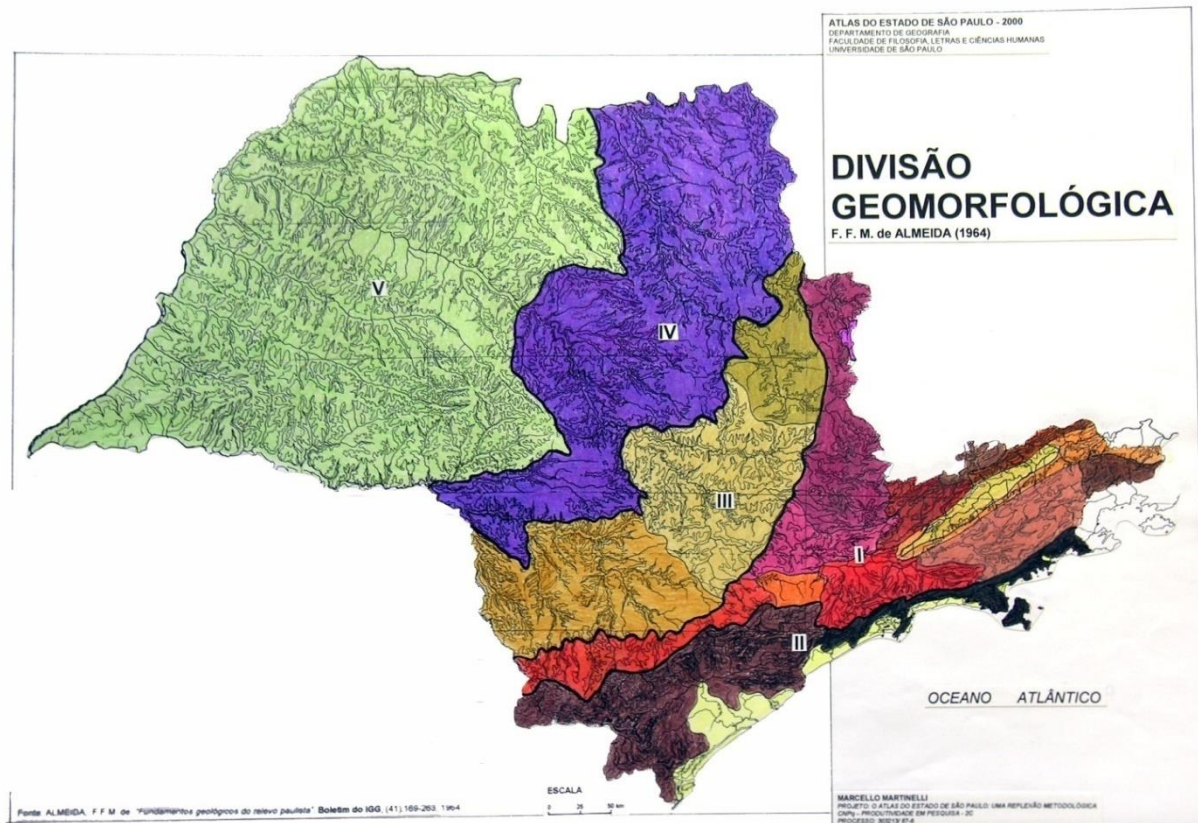
As complicações da fase crônica da DC induzem o indivíduo a buscar seguimento com várias especialidades médicas e a realizar exames complementares presentes nos centros de maior complexidade. Neste contexto, ao longo dos anos de assistência dos indivíduos com Doença de Chagas no HC-Unesp de Botucatu, surgiram questionamentos, tais como: quais as áreas onde nasceram e residem atualmente? Os aspectos geomorfológicos e econômicos influenciaram na manutenção do ciclo do tripanossomídeo durante décadas? A Doença de Chagas e as comorbidades adquiridas intensificaram o risco de doenças cardiovasculares nesses indivíduos? O uso do Benznidazol modificou a evolução natural da forma clínica indeterminada para as formas cardíacas e digestivas? Essas questões deram origem e nortearam os dois estudos que serão apresentados. O **Estudo 1** composto por 560 indivíduos que nasceram exclusivamente no Estado de São Paulo e residem atualmente no Vale do Jurumirim e no Polo Cuesta. As cidades que fazem parte do Polo Cuesta são: Anhembi, Areiopólis, Avaré, Botucatu, Bofete, Itatinga,

Paranapanema, Pardinho, Pratânia e São Manuel. Já os municípios que fazem parte do Vale do Jurumirim são: Águas de Santa Bárbara, Arandu, Barão de Antonina, Cerqueira César, Coronel Macedo, Fartura, Iaras, Itaí, Itaporanga, Manduri, Piraju, Sarutaiá, Taguaí, Taquarituba e Tejupá. Os indivíduos foram avaliados quanto às formas crônicas da Doença de Chagas e posteriormente foram observados os locais de nascimento e procedência por municípios e foram descritos os aspectos associados ao clima, relevo, vegetação e as características socioeconômicas das principais cidades relevantes ao estudo agrupadas na Tabela 1, presente na Introdução do Estudo 1. A figura 3 foi obtida através da Secretaria do Estado de São Paulo, em que o Estado foi dividido por Diretorias Regionais de Saúde (DRS). As cidades que fazem parte do Polo Cuesta pertencem ao DRS de Bauru e as do Vale do Jurumirim pertencem ao DRS de Bauru e ao DRS de Itapetininga.



Figura 3: Mapa do Estado de São Paulo com a divisão das Regionais de Saúde, dados de 2017. Dados do Relatório Anual de Gestão da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

A figura 4 descreveu os aspectos geomorfológicos do Estado de São Paulo que colaboram no entendimento das características regionais das áreas do Estado. Destaque as áreas III e IV : Depressão Periférica e Cuestas basálticas.



PROVÍNCIAS	ZONAS	SUBZONAS
I - Planalto Atlântico	1 - Planalto Paulistano	
	2 - Planalto de Paraitinga	
	3 - Planalto da Bocaina	
	4 - Médio Vale do Paraíba	
	5 - Serra da Mantiqueira	
	6 - Planalto de Campos do Jordão	
	7 - Serrania de São Roque	
	8 - Zona Cristalina do Norte	
	9 - Planalto de Poços de Caldas	
	10 - Planalto de Ibiúna	
	11 - Planalto Cristalino Ocidental	
II - Provincia Costeira	1 - Serrania Costeira	4a - Morros Cristalinos
	2 - Baixadas Litorâneas	4b - Bacia de Taubaté
III - Depressão Periférica	1 - Zona do Médio Tietê	5a - Oriental
	2 - Zona do Paranapanema	5b - Ocidental
	3 - Zona de Moji-Guaçu	
IV - Cuestas Basálticas		
V - Planalto Ocidental		

Figura 4: Mapa dos aspectos Geomorfológicos do Estado de São Paulo segundo Marcelo Martinelli.

Os aspectos geomorfológicos podem ter colaborado para a manutenção da presença do *Triatoma infestans* até a década de 90 na região do Vale do Jurumirim.

No **Estudo 2** foram selecionados 379 indivíduos, sendo que possuíam no primeiro atendimento a forma clínica crônica indeterminada da Doença de Chagas, ou seja, indivíduos aparentemente sem alterações presentes nos exames de Eletrocardiograma, Esofago-Estomago-Duodeno e Enema Opaco. Neste estudo não houve a exclusão dos indivíduos que nasceram nos demais Estados do Brasil. Deste modo a intenção foi observar a evolução clínica dos indivíduos com a forma crônica indeterminada para as formas crônicas cardíaca e digestiva da Doença de Chagas, verificar as comorbidades mais relevantes durante os anos de assistência e por fim, descrever se uso do Benznidazol teve impacto na evolução clínica desses indivíduos.

Objetivos

OBJETIVOS

- Observar a distribuição espacial da Doença de Chagas em uma Região do Interior Paulista.
- Identificar um grupo de indivíduos com Doença de Chagas através das formas clínicas e observar os aspectos geomorfológicos e socioeconômicos envolvidos.
- Relacionar fatores associados à progressão para formas clínicas localizadas (cardíacas e digestivas) em pacientes inicialmente diagnosticados com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas.
- Estudar o impacto do uso de Benznidazol na evolução para formas cardíacas e digestivas da Doença de Chagas.

Metodologia

ASPECTOS METODOLÓGICOS GERAIS

Estudo foi conduzido no Ambulatório de Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de Maio de 2017 a Setembro de 2019, com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e aprovado pelo Comitê de Ética (Número do Parecer: 1.999.171, Abril de 2017). Os indivíduos com a Doença de Chagas na forma crônica foram assistidos através de consulta médica no Ambulatório de Doenças Tropicais e quando detectada a forma localizada foram também atendidos pelas especialidades Cardiologia e Gastrocirurgia. As avaliações clínicas e coleta de dados dos pacientes foram realizadas durante o atendimento ambulatorial, pelo Serviço de Arquivo Médico (prontuário médico tradicional) e através do prontuário eletrônico (instituído em 2012). Os indivíduos incluídos no Estudo apresentaram idade entre 30 e 90 anos, de ambos os sexos. Todos apresentaram sorologias reagentes para DC através de duas técnicas sorológicas diferentes: ELISA e Imunofluorescência Indireta ou ELISA e Hemaglutinação. Após confirmação diagnóstica foram submetidos à realização de exames padronizados para a rotina de Doença de Chagas, tais como: Eletrocardiograma, Radiografia contrastada do Esôfago, Estomago-Duodeno(EED), Enema Opaco e Radiografia de Tórax conforme orientações do Ministério da Saúde.¹ Durante as consultas de rotina realizaram exames séricos de perfil lipídico (colesterol total e frações), triglicérides e perfil glicêmico: glicose de jejum com Hemoglobina Glicada, além de avaliação nutricional com Índice de Massa Corporal (IMC), obtido através da relação $\text{Peso/Altura}^2(\text{kg/m}^2)$. Os indivíduos foram avaliados periodicamente a cada seis meses durante 28 meses,

sendo que os exames séricos foram repetidos a cada 15 dias antes da ocasião do retorno. O eletrocardiograma foi realizado anualmente, a radiografia torácica repetida a cada 2 anos, e os exames de Esofago–Estomago-Duodeno (EED) e Enema Opaco a cada 2 anos. Todos os exames foram repetidos (de forma independente da avaliação periódica) quando pacientes relatavam disfagia e engasgos para deglutir ou dor abdominal com ou sem alteração do hábito intestinal respectivamente. Os exames de Ecocardiogramas foram realizados mediante alterações detectadas no eletrocardiograma.

Os dados demográficos (local de nascimento e residência) e a evolução clínica documentada nos prontuários foram a base para os dois estudos realizados, e que apresentaremos em maior detalhe nas seções seguintes.

Estudo 1

ESTUDO 1: PERFIL DEMOGRÁFICO, GEOMORFOLÓGICO E SOCIECONÔMICO DOS INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE CHAGAS EM REGIÃO DO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO.

INTRODUÇÃO

Após controle da doença de Chagas no Brasil e a certificação internacional de eliminação da transmissão da enfermidade pelo *Triatoma infestans*, conferida pela Organização Panamericana da Saúde (Opas), torna-se cada vez mais rara a possibilidade de ocorrência de transmissão vetorial da doença em território brasileiro²². No Estado de São Paulo todos os indicadores entomológicos e sorológicos evidenciam que a transmissão foi interrompida há mais de 30 anos.³³

Apesar da doença certamente ser mais prevalente em regiões tropicais, recentemente países da América do Norte e Europa passaram recentemente a diagnosticar DC, principalmente devido a intensificação da imigração de indivíduos oriundos da América Latina. Além do fator globalização conforme descrito acima, as políticas de destruição da biodiversidade que influenciam diretamente o clima, o relevo e a vegetação podem aumentar as situações de risco ao ressurgimento da doença. A Doença de Chagas tem como principais vetores o *Triatoma infestans*, *Rhodinus prolixus* e *Panstrongylus megitus* presentes de forma residual em várias regiões do Estado de São Paulo. ^{32,34,35}

A ação desordenada do ser humano, principalmente relacionada ao desmatamento, pode permitir que vetores da Doença de Chagas tenham como *habitat* o peridomicílio e domicílio e deste modo a doença pode torna-se novamente

emergente. Portanto, faz-se necessário a conscientização do poder público e da população para que as melhorias sociais ocorram juntamente com a preservação ambiental.

Justificativa: Identificar uma área do Estado de São Paulo discriminada através dos municípios de nascimento e procedência dos indivíduos assistidos no HC-Unesp. Após, realizar a comparação dos aspectos geomorfológicos e econômicos entre os municípios envolvidos e observar se existem semelhanças descritas como clima, relevo e vegetação que possam ter colaborado para a manutenção do ciclo do *Triatoma infestans* até a década de 90. A Tabela 1 relaciona os dados dos municípios de interesse no Estudo obtidos através de informações obtidas pelo Banco de dados do IBGE- Cidades 2019.

Tabela 1. Características demográficas, geomorfológicas e climáticas dos cinco municípios mais relevantes para o estudo.

	Botucatu	Avaré	Taquarituba*	Itaí*	Itaporanga*
Área	1.496,00	1.213,10	448,14	1.092,88	507,99
População (mil/hab)	146.497	90.655	23.180	27.125	14.549
Densidade(hab/km2)	85,88	68,37	51,85	22,17	28,66
Rural	4.744	3.543	2.786	5.156	4.423
Sexo (Masc%)	49	50	49,76	47,04	50
Renda (Salários Mínimos)	3,1	2,2	2	2,4	1,9
IDH	0,8	0,767	0,741	0,728	0,709
PIB per capita anual	30.362,70	28.025,47	10.606,61	17.991,48	18.522,50
Mortalidade Infantil	13,99	11,49	17,36	21,62	20,2
Relevo	CuestaBasáltica	Cuesta/Planalto	Picos/Planalto	Serra/Ondulação	Planalto
Vegetação	Cerrado/Mata Atlântica	Cerrado/Mata Atlântica	Cerrado/Mata Atlântica	Cerrado/Mata Atlântica	Mata Atlântica/Capoeira.
Clima	Tropical Altitude/Subtropical	Subtropical	Subtropical	Subtropical	Subtropical

Tabela 1: Municípios que fazem parte do Estudo 1 e que foram georreferenciados através do CEP. Dados obtidos através do IBGE- Cidades 2019.

OBJETIVOS

- Observar a distribuição espacial da Doença de Chagas em uma Região do Interior Paulista.
- Identificar um grupo de indivíduos com Doença de Chagas através das formas clínicas e observar os aspectos geomorfológicos e socioeconômicos envolvidos.

METODOLOGIA

DELINEAMENTO DO ESTUDO, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foi conduzido um estudo ecológico descritivo de epidemiologia espacial, incluindo os pacientes com DC atendidos no ambulatório de Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Ao todo, 560 indivíduos foram incluídos com as formas crônicas indeterminadas, cardíacas, digestivas e mistas. Como critério principal de inclusão os indivíduos nasceram e procederam do Estado de São Paulo.

PROCEDIMENTOS COLETA DE DADOS

Dos indivíduos, foram coletados dados demográficos e a forma clínica da DC. Quanto aos municípios de nascimento ou procedência, estes foram caracterizados por seus aspectos climáticos, vegetação, relevo e as atividades econômicas.

O banco de dados com as informações dos pacientes foi estratificado por município através do CEP e importado para o software QGIS 3.8.1 – Zanzibar, por meio do comando de criação de pontos a partir de tabela utilizando-se a centróide dos municípios como referência para a importação, com elipsóide de referência SIRGAS 2000 e sistema de coordenada projetada UTM zona 22S. Os mapas de Kernel foram gerados pelo complemento “Mapa de calor (Estimativa de densidade de Kernel)” com os parâmetros de raio de 150 quilômetros, modelagem quártica e valor de escala de saída bruto. O mapa de Kernel foi utilizado para otimizar a visualização devido à existência de concentração elevada de pontos. A representação não ficou limitada às áreas pré-definidas como é o caso de polígonos de bairros e municípios. Para cada ponto de grade, identificaram-se os pontos que estão a uma distância menor ou igual aos raios do círculo centrado nele, bem como para cada ponto encontrado do circuito, foi calculada a função de Kernel e nesse ponto o acúmulo de resultados. O resultado da soma acumulada foi o Kernel do ponto da grade. As dependência espacial foi aferida pelo índice I de Moran através do software GeoDA 1.14.0 24 de Agosto de 2019 e realizada a geração da matriz de proximidade com os parâmetros de peso *Queen contiguity* e como peso da distância, o número de casos por município. A apresentação de Moran no mapa possibilitou a apresentação em forma de polígono, onde cada indivíduo identificado foi considerado como área em quadrante no diagrama de espalhamento. No Moran Map, somente os objetos para os quais os valores foram significativos ($p < 0,05$) são apresentados em quatro grupos, conforme o quadrante aos quais pertencem no gráfico de espalhamento. Os demais são classificados sem significância.

RESULTADOS

Os 560 indivíduos incluídos apresentavam as seguintes características: Idade mediana (quartis): 49(43-57), sendo 293 (52,3%) do sexo masculino e 267 (46,7%) do feminino. Quanto às formas clínicas da DC: Indeterminados: 288 (51,42%), Cardíacos: 110 (19,64%), Digestivos: 108 (19,28%) e Mistos: 54 (9,64%).

A **Figura 1** apresenta a distribuição desses pacientes por município de residência .

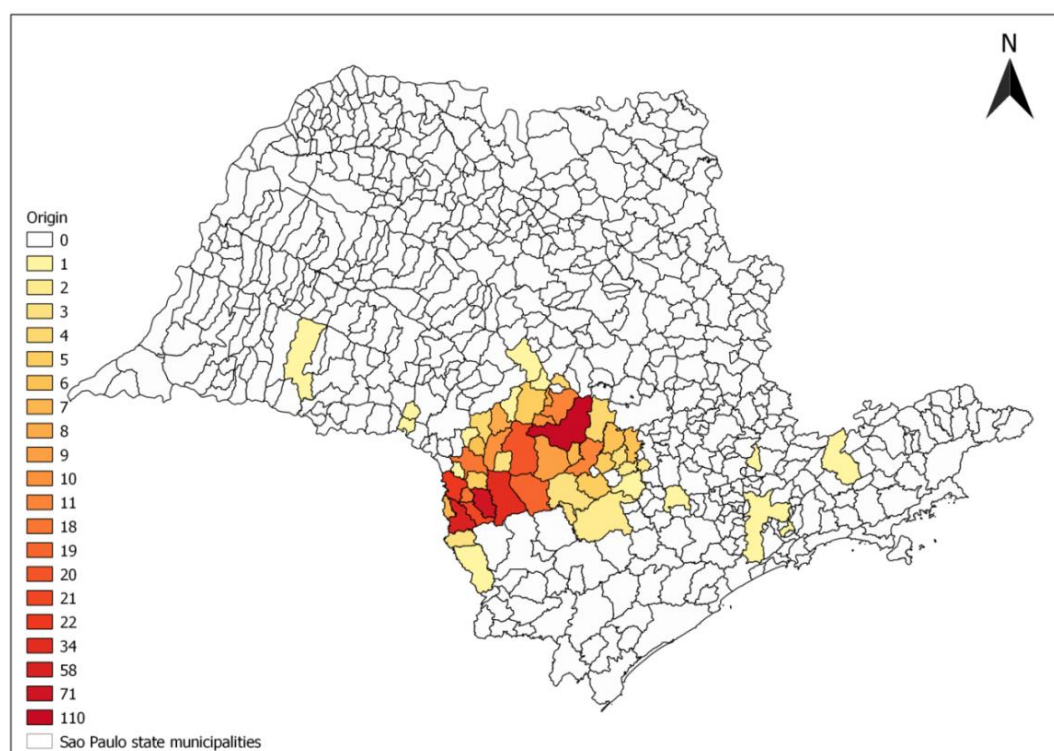


Figura 1. Distribuição por município de residência de pacientes com Doença de Chagas incluídos no estudo. Dados dos municípios obtidos IBGE-Cidades 2019.

Conforme mostrado na **Figura 1**, 110(19,6%) foram os indivíduos que residem no município de Botucatu, 71(12,7%) no município de Taquarituba, 58 (10,4%)

procedem do município de Itaporanga, 34(6,1%), moram no município de Itaí, demais municípios: Fartura: 22 (3,9%), Coronel Macedo: 21(3,8%),Avaré: 20 (3,6%) e Paranapanema:19 (3,4%).

As **Figuras 2 e 3** apresentam o georreferenciamento pontual desses pacientes.

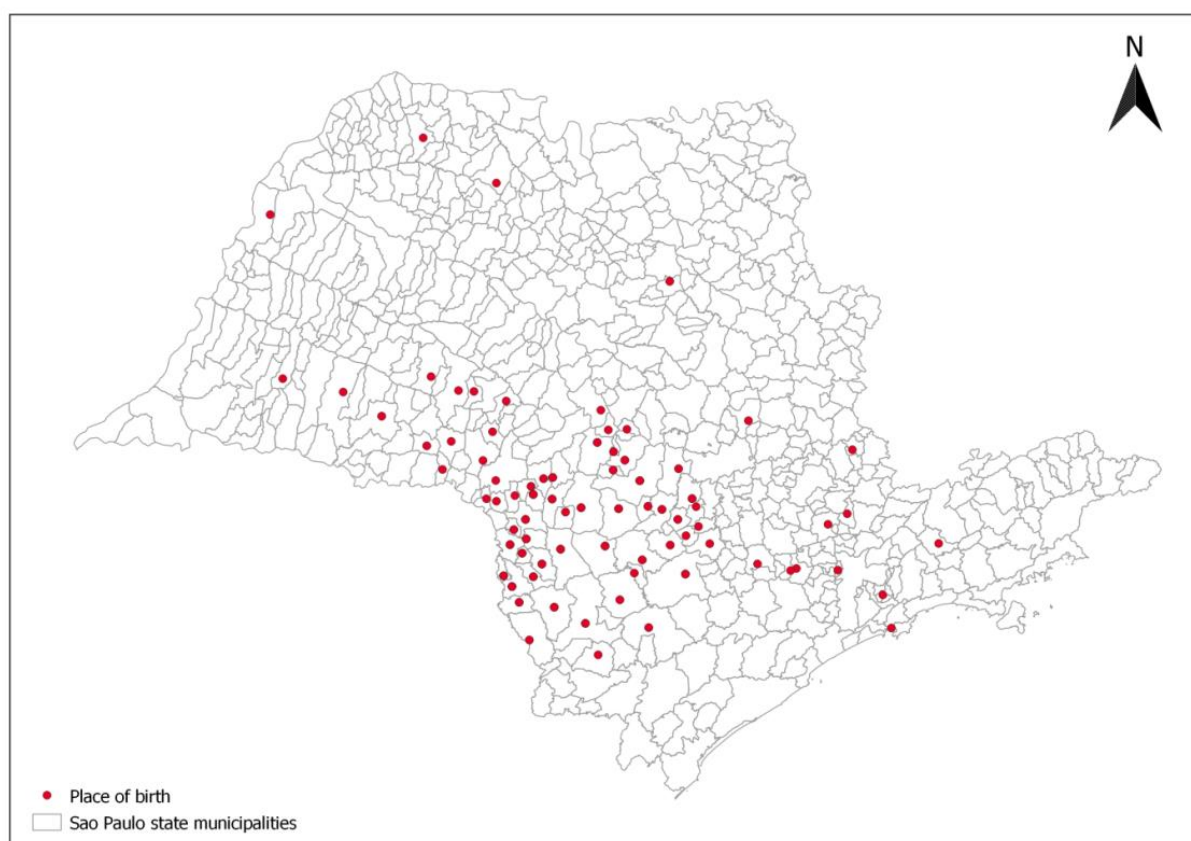


Figura 2. Municípios onde nasceram os pacientes com a Forma Crônica da Doença de Chagas atendidos no ambulatório de doenças tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Dados dos Municípios obtidos do IBGE-Cidades 2019.

A **Figura 2** apresentou pontualmente e de forma difusa os locais onde os indivíduos com DC nasceram, são áreas em diversos municípios do Estado de São Paulo.

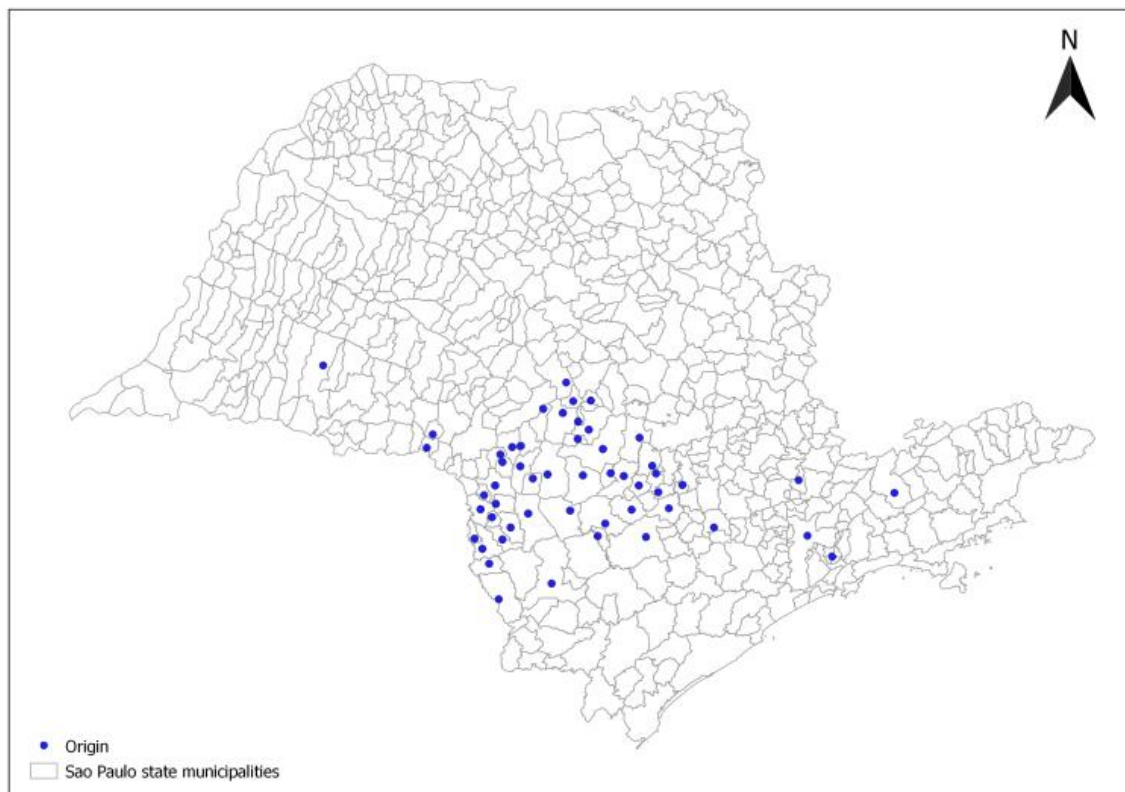


Figura 3. Municípios onde residem os pacientes com a Forma Crônica da Doença de Chagas atendidos no ambulatório de doenças tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Dados dos Municípios obtidos do IBGE-Cidades 2019.

Enquanto na **Figura 3** foi possível observar que os indivíduos procederam das regiões centro-oeste e centro-sul do Estado de São Paulo, regiões correspondentes a região de Botucatu (Pólo Cuesta) e Vale do Jurumirim.

Mapas análogos foram obtidos para as formas clínicas: crônica indeterminada (**Figuras 4 e 5**), cardíaca (**Figuras 6 e 7**) e digestiva (**Figuras 8 e 9**). Como esperado, há concentração de residências em torno do município de Botucatu.

No entanto, os locais de nascimento mostram a presença de um aglomerado de indivíduos que nasceram nos municípios próximos à fronteira com o Estado do Paraná.

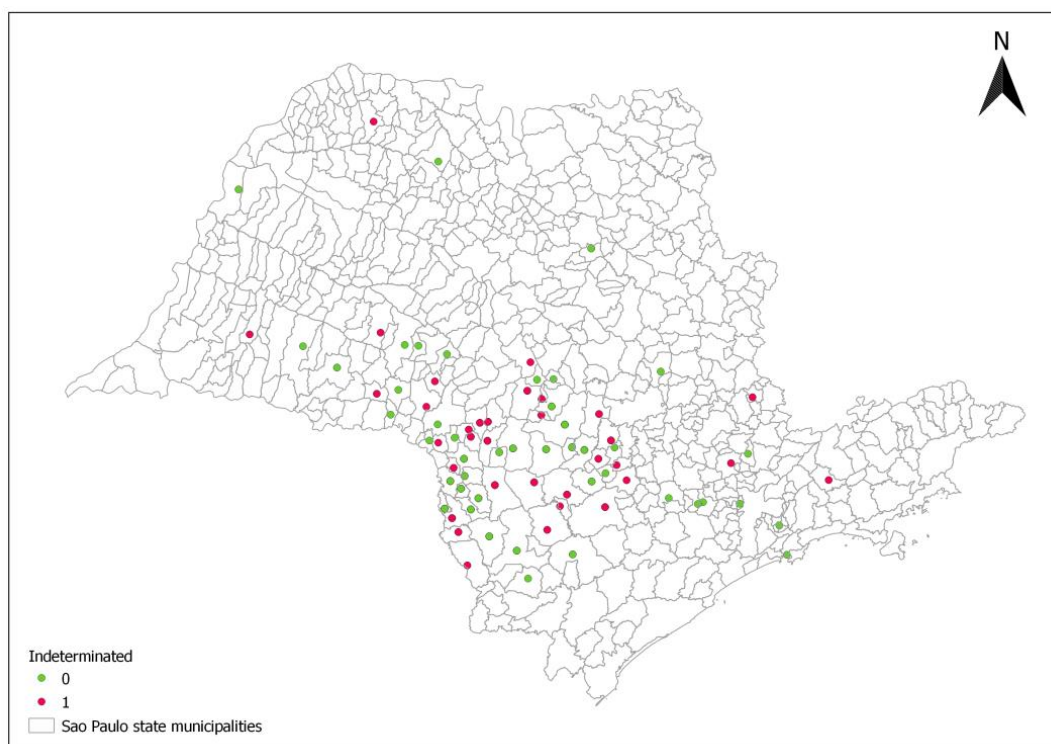


Figura 4. Município de nascimento de pacientes, com a Forma Crônica Indeterminada da Doença de Chagas ressaltada em vermelho. Dados dos municípios obtidos do IBGE- Cidades 2019.

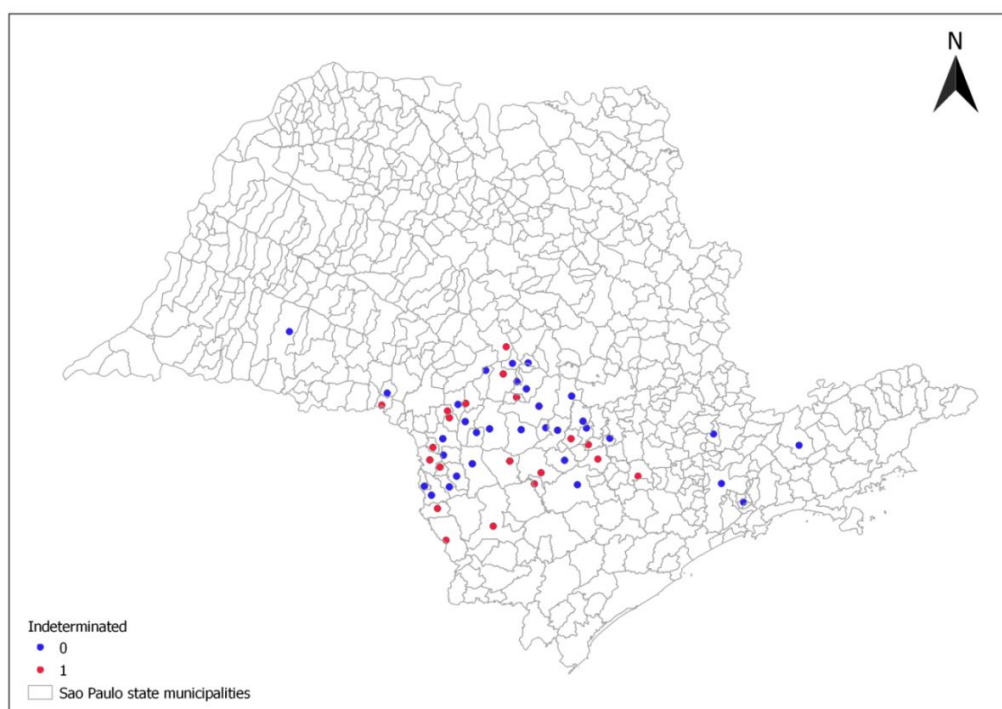


Figura 5. Municípios de residência de pacientes, com as Formas Crônicas indeterminadas ressaltadas em vermelho. Dados dos municípios obtidos através do IBGE-2019.

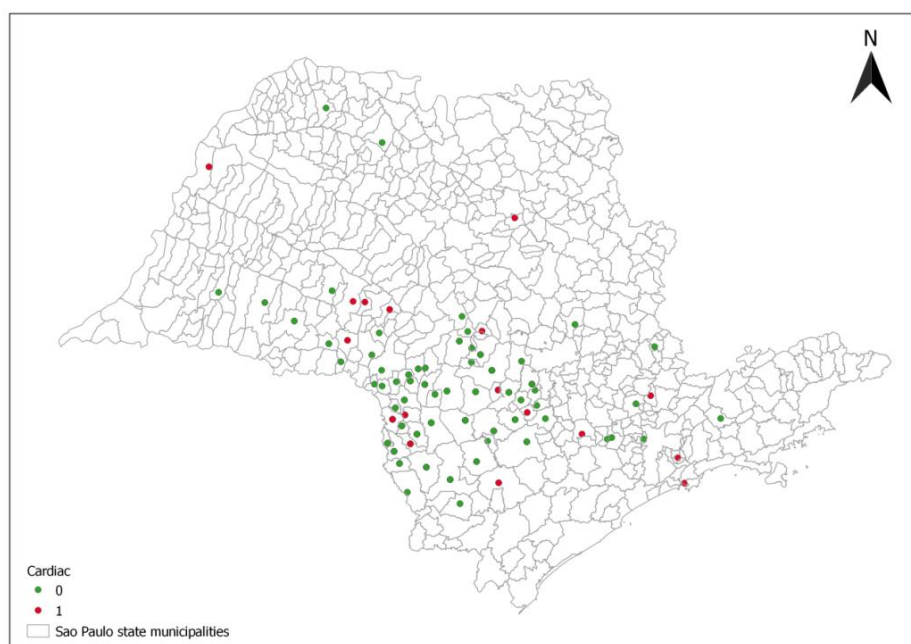


Figura 6. Municípios de nascimento de pacientes com Doença de Chagas, com as formas cardíacas ressaltadas em vermelho. Dados dos municípios obtidos do IBGE-Cidades 2019.

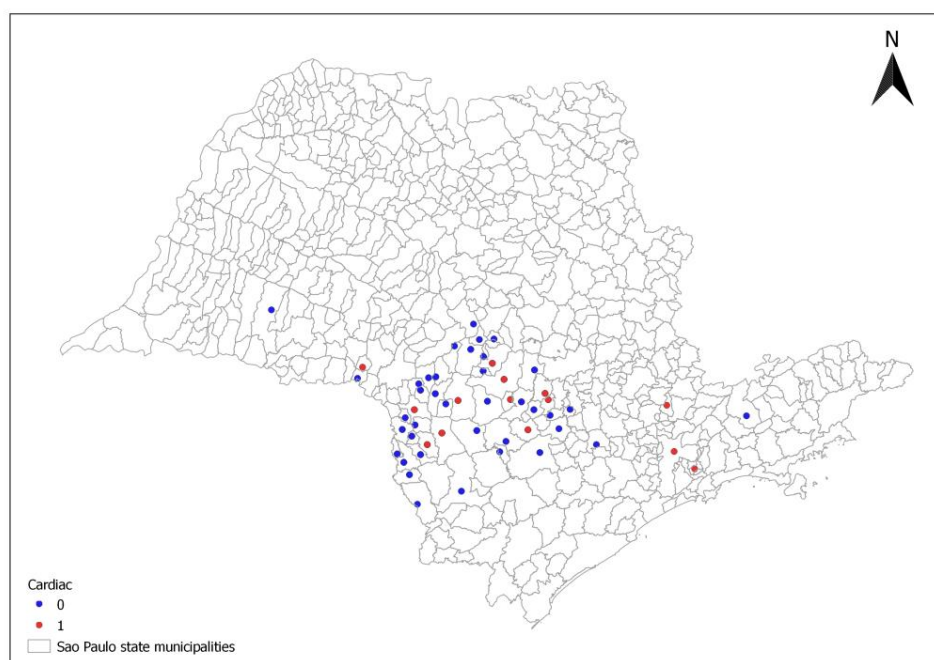


Figura 7. Municípios de residência de pacientes com Doença de Chagas, com a Forma Cardíaca ressaltada em vermelho. Dados dos municípios obtidos do IBGE- Cidades 2019.

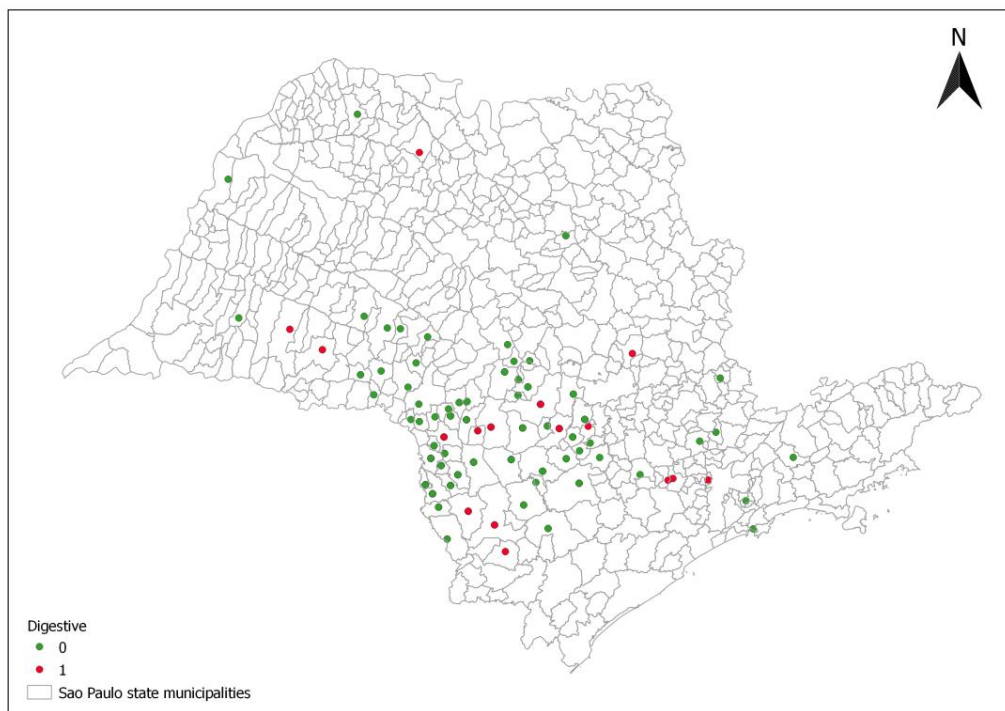


Figura 8. Município de nascimento de pacientes com Doença de Chagas, com a forma digestiva ressaltada em vermelho. Dados dos municípios obtidos através do IBGE-Cidades 2019.

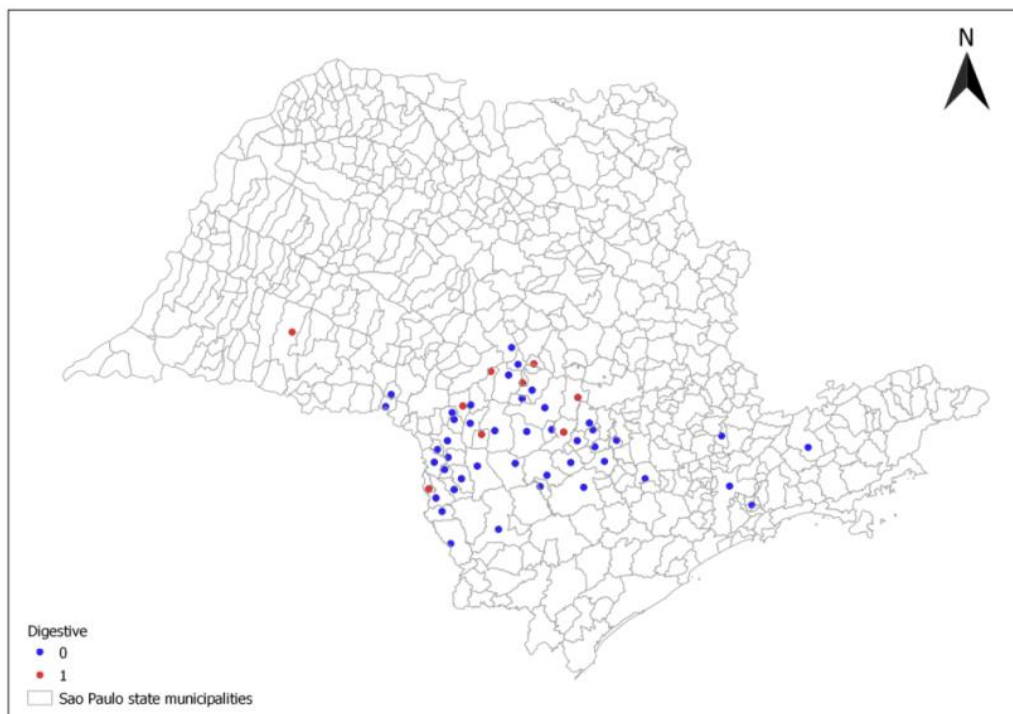


Figura 9. Municípios de residência de pacientes com Doença de Chagas, com a Forma crônica Digestiva ressaltada em Vermelho. Dados dos municípios obtidos através do IBGE Cidades-2019.

Os achados tornaram-se mais evidentes quando apresentados em mapas de densidade com suavização de Kernel (**Figuras 10 a 17**). Neste caso, fica ainda mais nítida a existência de um foco de detecção ou aglomerado de indivíduos, representado pelos municípios de nascimento dos participantes do Estudo. Mais uma vez, os mapas relativos aos locais de residência apontam para um deslocamento em direção à cidade onde são atendidos (Botucatu-SP). Aspectos similares são obtidos para formas crônica indeterminada, cardíaca e digestiva.

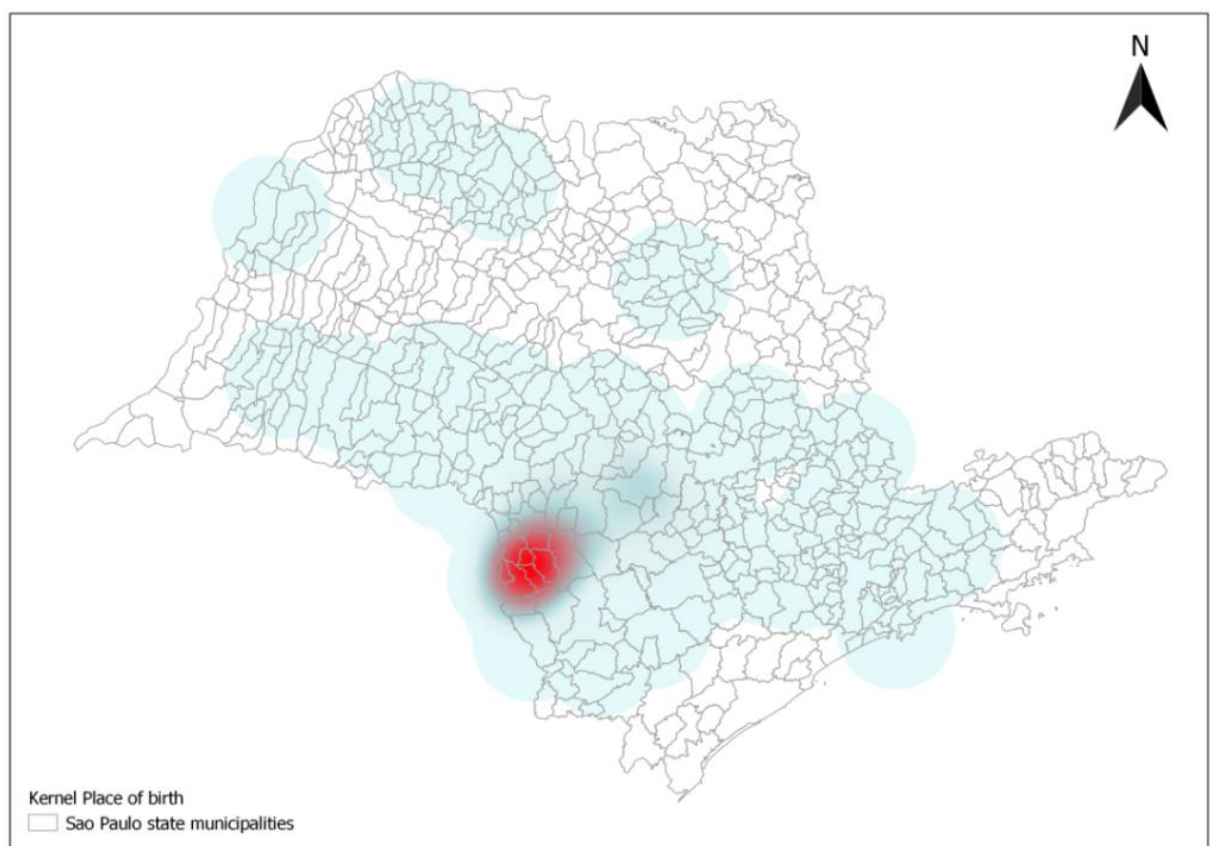


Figura 10. Mapa com os locais de nascimento dos indivíduos com a forma crônica da Doença de Chagas através do método de Kernel.– Mapa de Calor / Estimativa de densidade populacional de Kernel.Dados dos municípios obtidos através do IBGE- Cidades 2019.

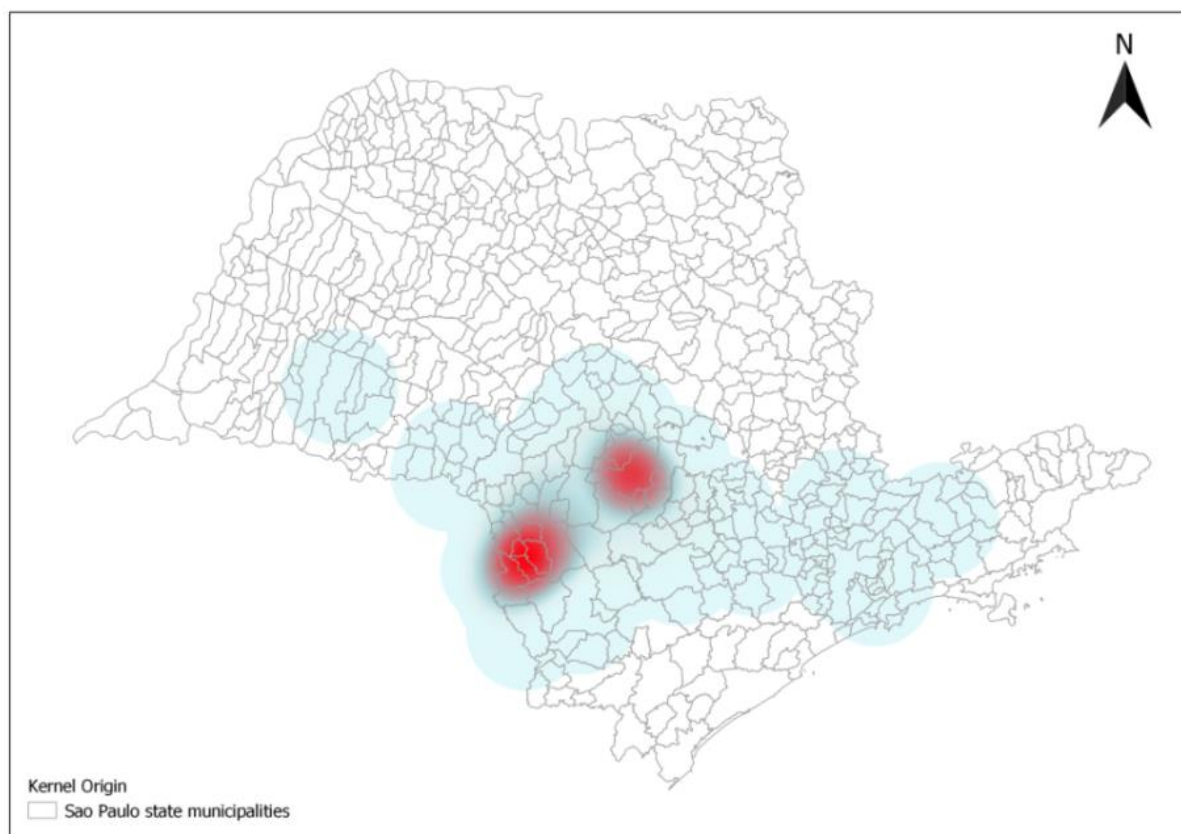


Figura 11. Mapa com a localizações de procedências dos indivíduos com a forma crônica da DC através do método de Kernel.– Mapa de Calor / Estimativa de densidade populacional de Kernel. Dados dos municípios obtidos através do IBGE- Cidades 2019.

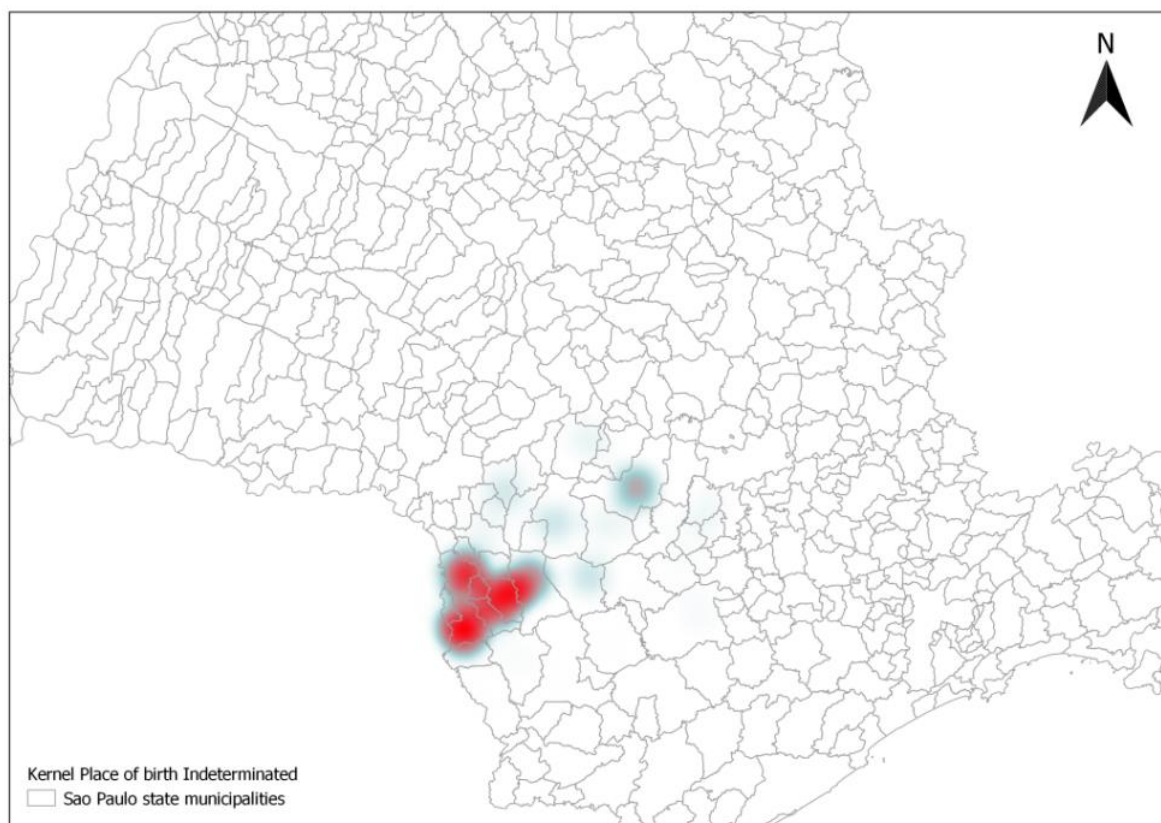


Figura 12. Mapa com as localizações de nascimentos dos indivíduos com a Forma Crônica Indeterminada da Doença de Chagas, método de Kernel.– Mapa de Calor / Estimativa de densidade populacional. Dados dos municípios obtidos através do IBGE- Cidades 2019.

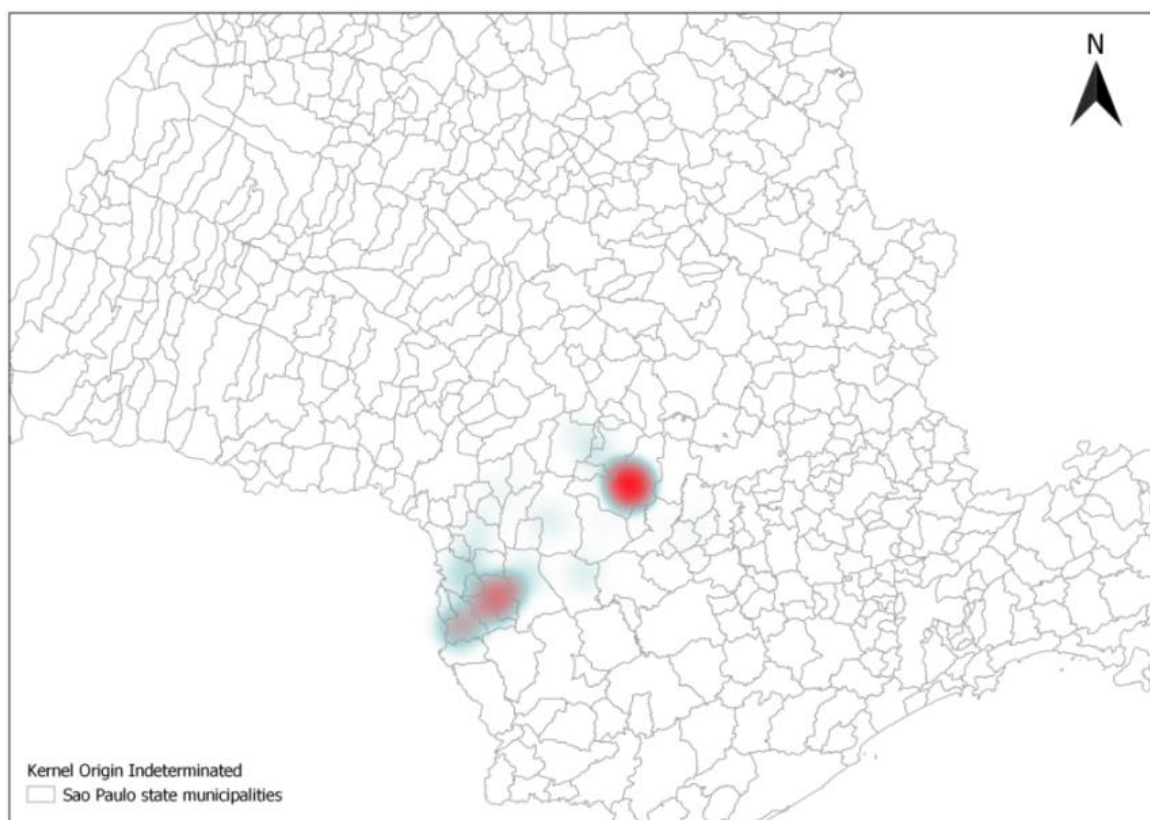


Figura 13. Mapa com as localizações de procedências dos indivíduos com a Forma Crônica Indeterminada da Doença de Chagas, através do método de Kernel.– Mapa de Calor / Estimativa de densidade populacional. Dados dos municípios obtidos através do IBGE-Cidades 2019.

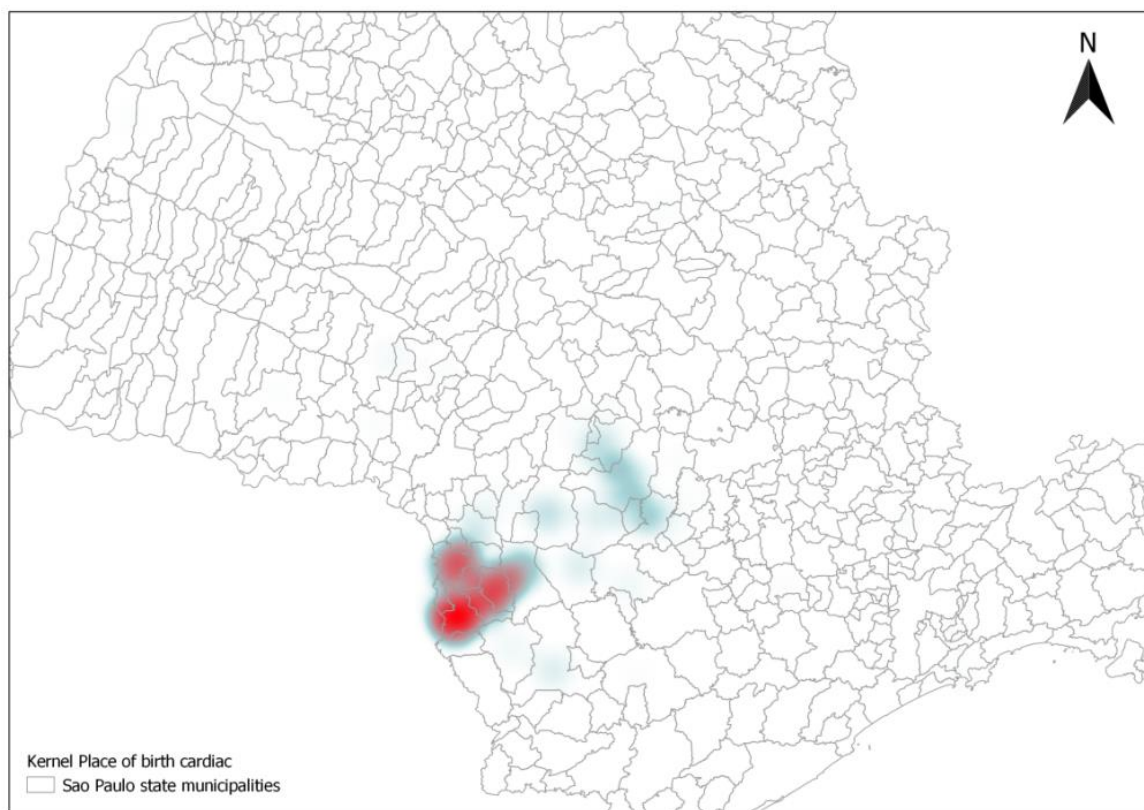


Figura 14. Mapa com as localizações de nascimento dos indivíduos com a Forma Crônica Cardíaca da Doença de Chagas, através do método de Kernel.– Mapa de Calor / Estimativa de densidade populacional. Dados dos municípios obtidos através do IBGE- Cidades 2019.

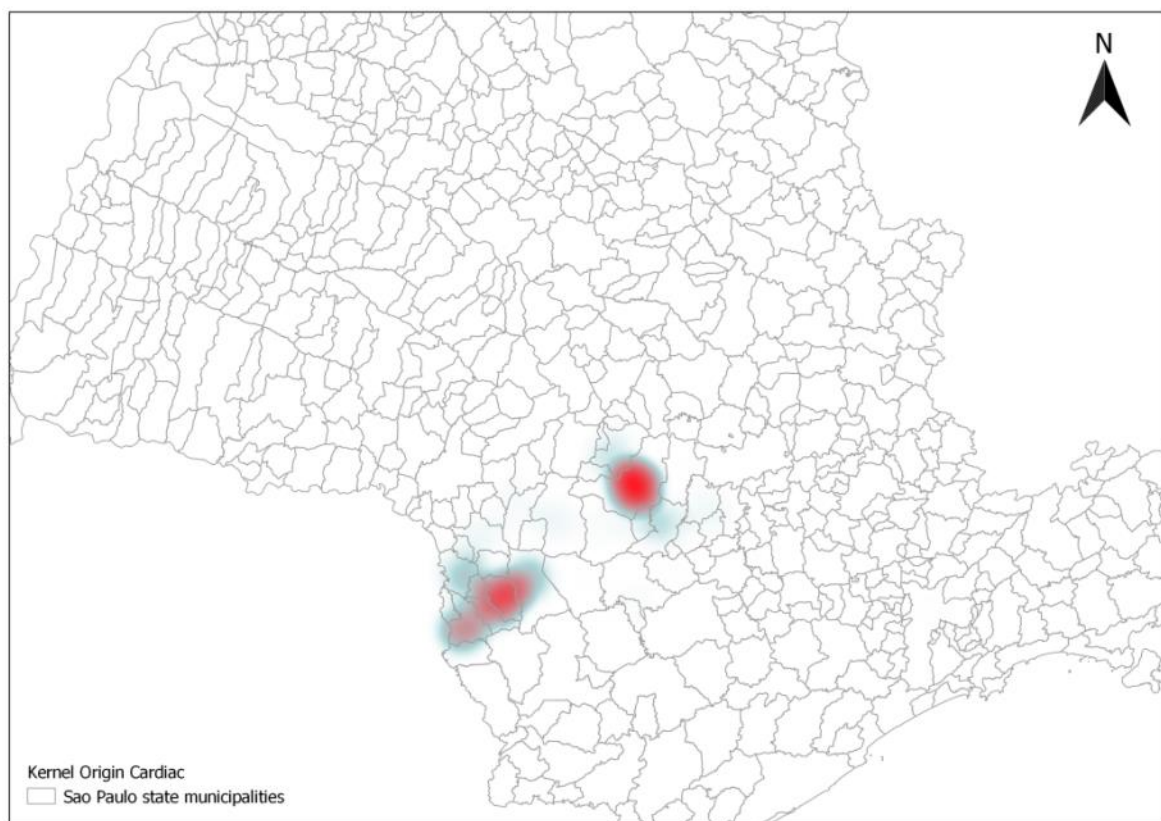


Figura 15. Mapa com as localizações de procedências dos indivíduos com a Forma Crônica Cardíaca da Doença de Chagas, através do método de Kernel- Mapa de Calor / Estimativa de densidade populacional. Dados dos municípios obtidos através do IBGE- Cidades 2019

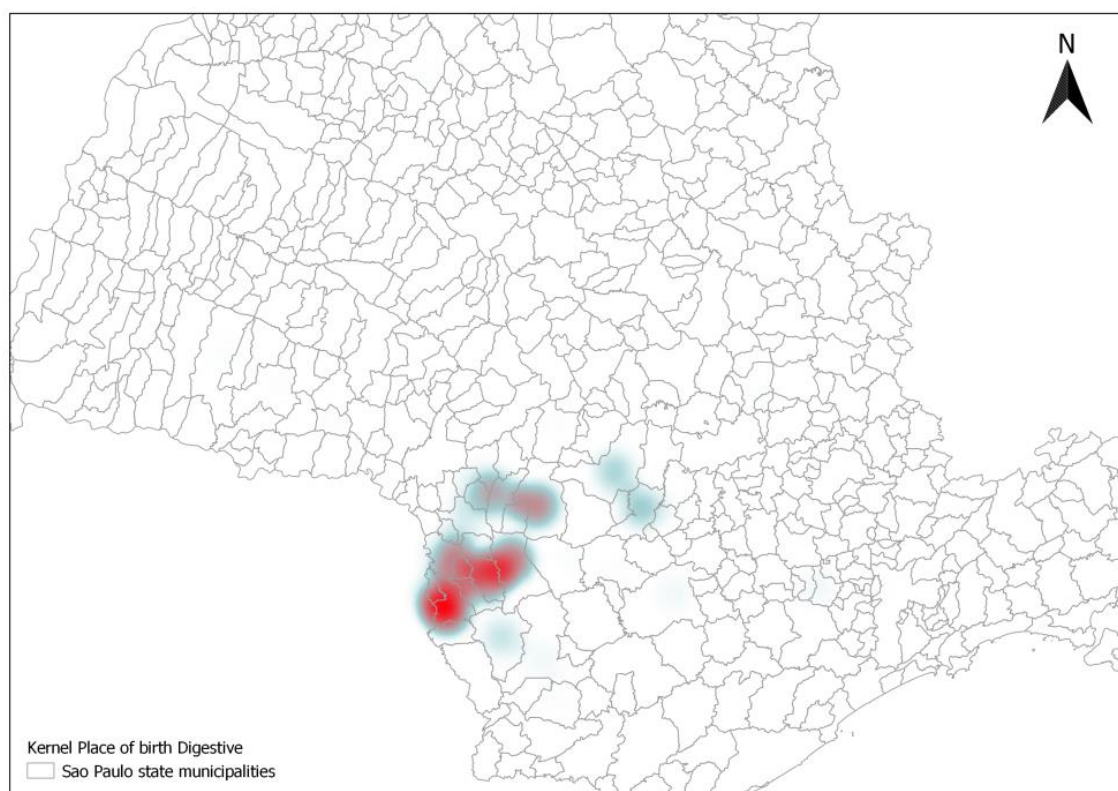


Figura 16. Mapa com as localizações de nascimento dos indivíduos com a Forma Crônica Digestiva da Doença de Chagas, através do método de Kernel – Mapa de Calor / Estimativa de densidade populacional. Dados dos municípios obtidos do IBGE-Cidades 2019.

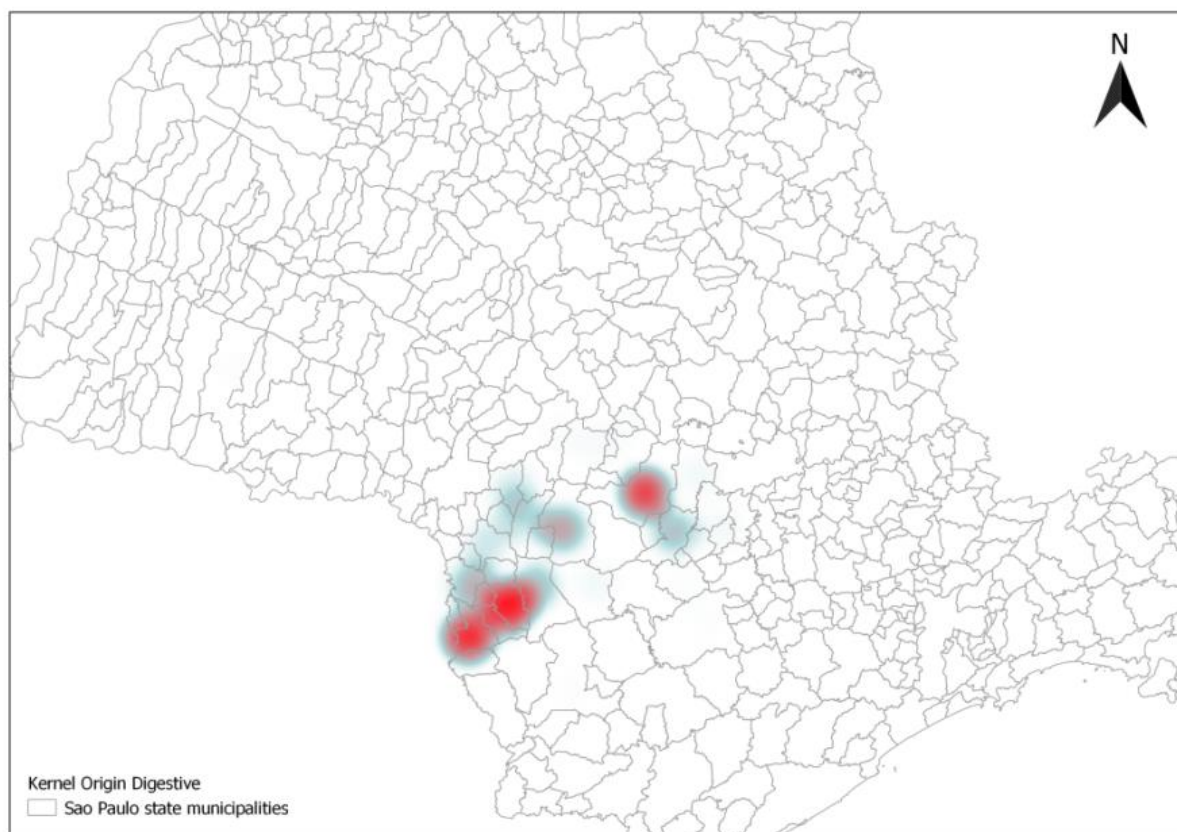


Figura 17. Mapa com as localizações de procedência dos indivíduos com a Forma Crônica Digestiva da Doença de Chagas, através do método de Kernel.– Mapa de Calor / Estimativa de densidade populacional. Dados dos municípios obtidos através do IBGE- Cidades 2019.

Por fim, as **Figuras 18 e 19** apresentam a análise espacial da distribuição dos locais de nascimento e procedência dos indivíduos com a forma crônica da DC atendidos no serviço, conforme representação gráfica do índice I de Moran.

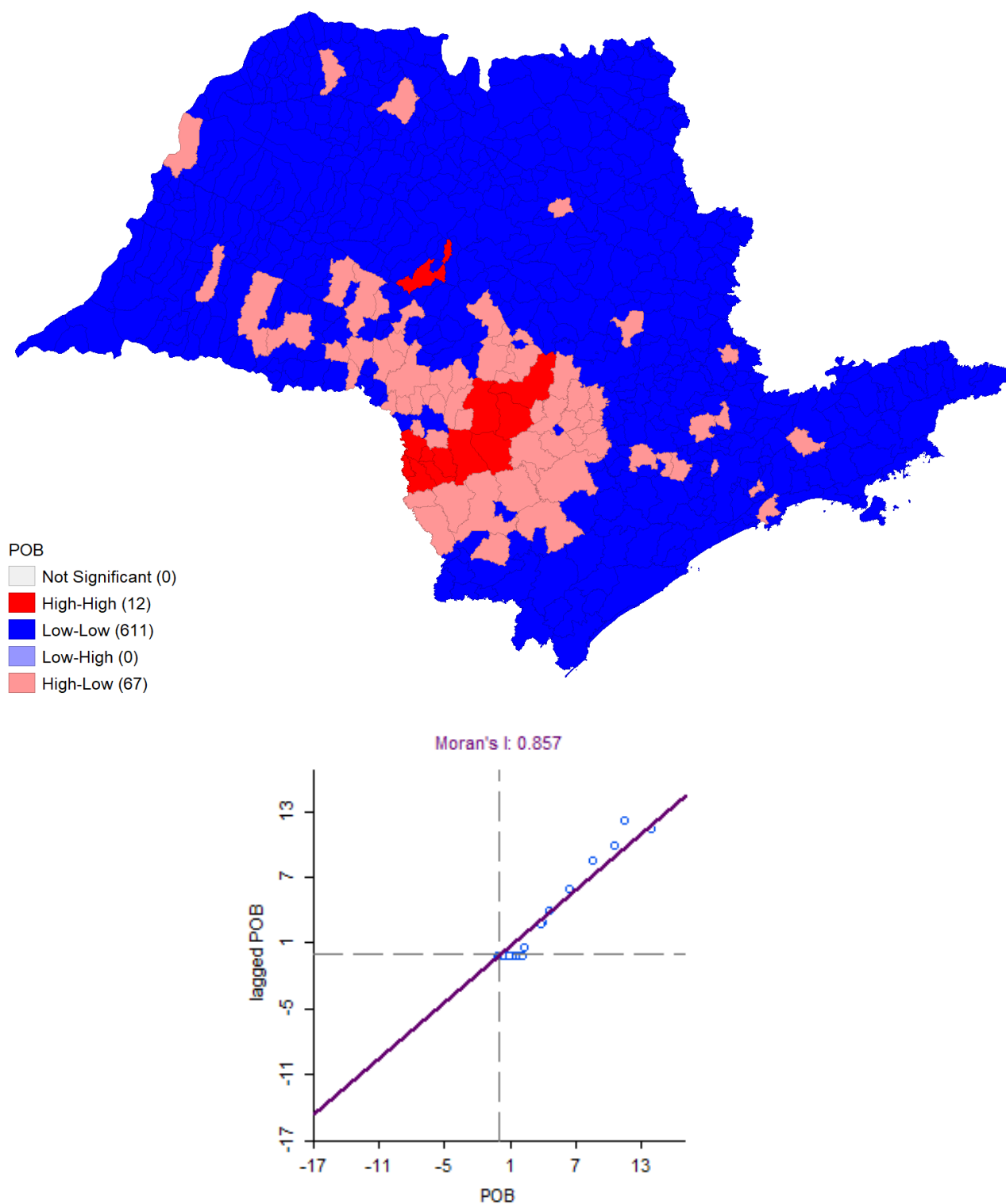


Figura 18. Mapa do Estado de São Paulo com as áreas onde nasceram os indivíduos com Doença de Chagas e Gráfico de dispersão populacional de Moran. Área com presença do *Triatoma infestans* até década de 90.

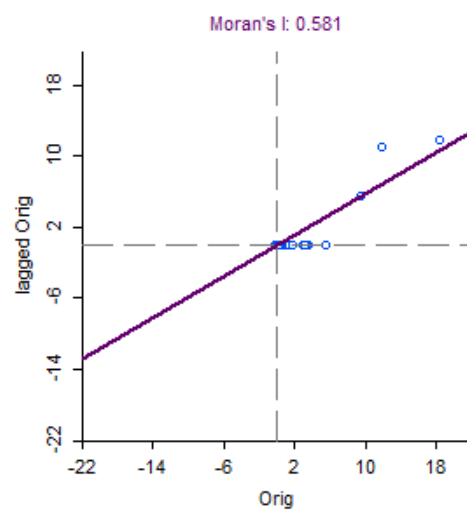
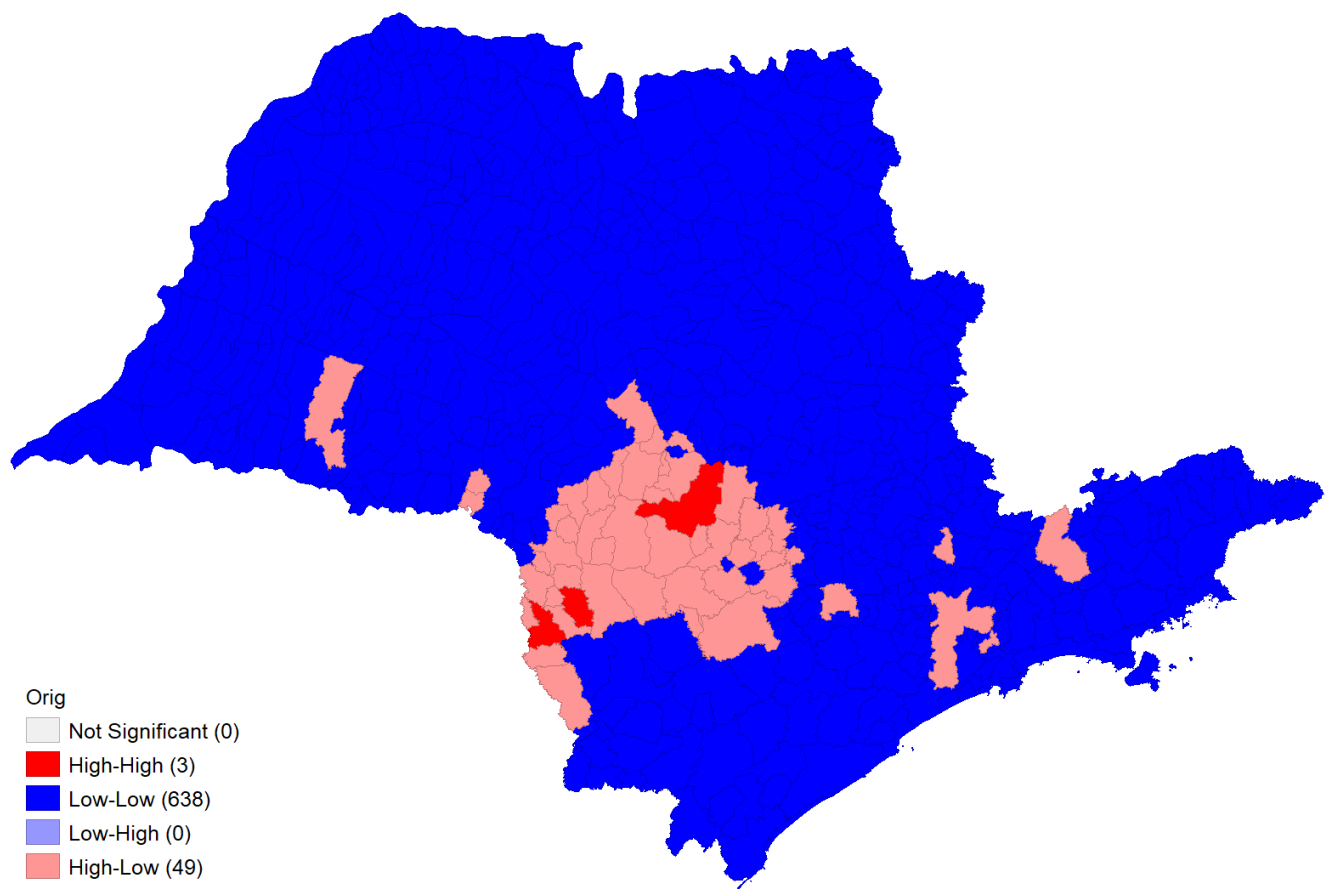


Figura 19. Mapa do Estado de São Paulo com as áreas de procedência dos indivíduos com Doença de Chagas e Gráfico de dispersão populacional de Moran.

DISCUSSÃO

O Sistema de Informação Geográfica (S.I.G.) permitiu a visualização de variáveis dispostas em um banco de dados e aplicadas em uma base geográfica. Foi realizado tratamento computacional dos dados geográficos e armazenamento de acordo com o município através do CEP, posteriormente foram georreferenciados e representados em projeção cartográfica. Através da utilização da base de dados do IBGE dos municípios foram desenvolvidos mapas pontuais e por aplicação de programas de Software de Kernel mapas de áreas quentes, ou seja, com maior concentração de pacientes e idealização dos mapas de Moran. Os mapas exemplificaram os locais de nascimento e procedência dos indivíduos com as formas crônicas indeterminada, cardíaca e digestiva.

O local de nascimento não respeitou uma área específica, sendo que os indivíduos nasceram em diversas regiões do Estado de São Paulo e concentraram-se nas cidades que fazem parte da região denominada Vale do Jurumirim: Itaporanga, Taquarituba, Itaí, Fartura, Coronel Macedo e Avaré e a segunda área com maior prevalência foi a região de Botucatu (Polo Cuesta) destaque aos municípios de Botucatu, Pardinho, Anhembi, Bofete, Itatinga e Pratânia.

Ao serem observados onde residem os pacientes é visualizado que alguns municípios menores reduziram o número de habitantes, bem como houve claramente durante as últimas três décadas deslocamento dos indivíduos da zona rural para a urbana. Quando observado deslocamento entre as cidades, houve preferência por cidades como Botucatu, Avaré, Itapetininga, Itapeva e Sorocaba.³⁷

Os indivíduos com as formas cardíacas e digestivas residem em maior número nos municípios do Pólo Cuesta. A maioria dos indivíduos residem em

Botucatu ou nos municípios próximos, talvez pela necessidade de seguimento no HC-Unesp ou pelo município ser atrativo: Produto Interno Bruto (PIB) elevado, Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) acima da média nacional e renda mensal acima de 3 salários mínimos. A economia está ligada a pecuária e a silvicultura, porém são as indústrias que geram empregos.

O Vale do Jurumirim concentra parte considerável dos indivíduos do Estudo, principalmente nas cidades de Avaré, Taquarituba, Itaí e Itaporanga. A cidade de Avaré é o pólo regional. A economia está basicamente associada ao Turismo, Pecuária (bovinos), Piscicultura e agrícola: plantios de cana-de-açúcar, soja e milho. É uma região composta por grandes desigualdades socioeconômicas entre os municípios.³⁷ As atividades econômicas modificaram-se ao longo dos anos e os moradores adaptaram-se à situação do represamento do Rio Paranapanema, após as construções das 11 hidroelétricas que abrangem 10 municípios. De acordo com dados obtidos de estudos locais, houve preocupação com a manutenção da qualidade da água e da preservação das espécies de peixes nativas, porém não há relatos descrevendo o impacto que o represamento do rio ocasionou na flora e na fauna local terrestre, bem como na população ribeirinha. Não há estudos do impacto ambiental sobre as ocorrências das possíveis doenças que possam ter atingido os moradores, bem como descrições de ações preventivas relacionadas principalmente às causadas por vetores como a Doença de Chagas, Leishmaniose e Febre Amarela entre outras. Apesar da área ser endêmica para Doença de Chagas, não houve interesse por parte dos responsáveis públicos na realização de testagem sorológica em massa para DC da população exposta, além do inquérito realizado em crianças e adolescentes²⁹, sendo que os munícipes descobrem a doença ao doarem sangue na unidade de referência (Hemocentro- Hospital das

Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu). Não existem estudos sobre a transmissão vertical através de inquéritos em gestantes locais. As barragens do Rio Paranapanema entraram em funcionamento em 1962, porém anos anteriores iniciaram as construções, os desmatamentos e por fim a inundação de uma área de 449km².

No Estudo, a idade dos indivíduos: 49(43-57) na primeira consulta no HC-Unesp foi compatível com o período próximo ao represamento do Rio Paranapanema. Uma hipótese a ser considerada é o deslocamento dos triatomíneos das áreas de matas inundadas para os peridomicílios e domicílios, infectando a população ribeirinha que na ocasião era predominantemente rural.

Apesar da diversidade econômica entre as regiões do Polo Cuesta e do Vale do Jurumirim, algumas semelhanças naturais são notáveis como: a altitude variando entre 840-618m, o relevo composto por cuevas basálticas e áreas planálticas, a vegetação predominante como o Cerrado e a Mata Atlântica e o clima subtropical e o tropical de altitude. O tripanossomídeo esteve presente no Vale do Jurumirim até a década de 90, é possível que as condições naturais tenham favorecido a manutenção do ciclo nessa região, apesar do triatomíneo ser adaptável em condições adversas.

Alguns estudos tentaram explicar como várias regiões do Brasil tornaram-se potencialmente de risco para aquisição do *T.cruzi*, através do mais importante vetor o *Triatoma infestans*. Fato é que o *Triatoma infestans* predomina no Cone Sul e Peru, o *Triatoma brasiliensis* na região Nordeste do Brasil, o *Panstrongylus megistus* no Nordeste e Centro-Sul, *Triatoma dimidiata* na Colômbia, Equador e América Central e o *Rhodnius prolixus* na Colômbia, Venezuela, América e México.⁴⁸

O Rio Grande do Sul (RS) teve o primeiro caso confirmado de Doença de Chagas em 1939, com predomínio dos vetores *Triatoma infestans* e do *Triatoma rubrovaria*. O último é vetor silvestre que pode ser capturado em áreas de domicílios e também está presente em países vizinhos como o Uruguai.⁴⁸ O *Panstrongylus megistus* pode ser encontrado em todo o RS possivelmente desde 1920, sendo que 88% presente nos domicílios e áreas associados ao *Triatoma sordida*.⁴⁹ O relevo predominante na região sul é composto por áreas planálticas com altitudes aproximadas de 950m, com ondulações e rochas basálticas e com áreas de depressão na região central e planície costeira. Há predomínio dos climas subtropical e temperado, com florestas de Mata Atlântica e Mata de Araucária.

O Estado de Minas Gerais apresenta predomínio do *Panstrongylus megistus* inseto nativo na área de domicílio e peridomicílio. O *Triatoma infestans* entrou na região Sul do triângulo mineiro através de São Paulo no século XIX. Em 1980 o *Panstrongylus megistus* foi considerado o principal vetor do *T. cruzi* e na década de 40 havia sido o *Triatoma infestans* ⁵⁰. O relevo é composto por Mares de Morros ou morros ondulados, com clima Tropical de Altitude e áreas com clima semiárido ao norte. A vegetação predominante é o Cerrado, Mata Atlântica e áreas de Caatinga.

Mediante o descrito, semelhanças naturais existentes nas três regiões acima, como o relevo planáltico com morros e ondulações, clima subtropical, tropical de altitude e a vegetação formada por Cerrado e Mata Atlântica podem por décadas ter facilitado a sobrevivência do *T. cruzi*.

A distribuição espacial de dados auxiliou na interpretação de fenômenos ocorridos e constituiu ferramenta para elucidação das questões centrais, principalmente no contexto populacional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi identificado um aglomerado de municípios representados pela região em que os indivíduos nasceram o Vale do Jurumirim e em relação à procedência foram detectados dois agrupamentos de municípios: o Vale do Jurumirim e o Polo Cuesta. O êxodo rural foi marcante nas últimas décadas nessas regiões, bem como o deslocamento dos indivíduos para municípios maiores. Duas hipóteses devem ser consideradas para explicar os achados deste estudo: (i) Nas décadas de 50 e 60, as áreas endêmicas Polo Cuesta (centro-oeste) e Vale do Jurumirim(sul na divisa com o Estado do Paraná), foram marcadas pelo processo de desmatamento intensificado pela agropecuária e por inundações das áreas de matas ciliares para construções de hidroelétricas respectivamente. Houve modificação da flora e da fauna local que possivelmente possam explicar a elevação da população de tripanossomídeos nos peridomicílios e domicílios durante os anos seguintes nas regiões; (ii) É possível que as condições geomorfológicas semelhantes entre as regiões possam ter propiciado *Habitat* favorável à manutenção dos ciclos do *T. cruzi*, através do *Triatoma infestans*, por décadas no interior paulista e mais recentemente por outros triatomíneos como ocorrido no Rio Grande do Sul e Minas Gerais.

Estudo 2

ESTUDO2: EVOLUÇÃO DOS INDIVÍDUOS COM A FORMA CRÔNICA INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS PARA AS FORMAS CARDÍACAS E DIGESTIVAS E O USO DO BENZNIDAZOL.

INTRODUÇÃO

No Brasil, os casos suspeitos de doença de Chagas na fase aguda são de notificação compulsória às autoridades locais, segundo a Portaria SVS/MS nº 204 de 17 de fevereiro de 2016. Atualmente a forma aguda da DC por mecanismo vetorial, raramente tem sido notificada, evidências apontam através dos indicadores entomológicos e sorológicos que a transmissão vetorial da Doença de Chagas no Estado de São Paulo foi interrompida há mais de 30 anos.³³

Os indivíduos na fase crônica da DC apresentam características clínicas e epidemiológicas peculiares, trata-se de uma população com números subestimados que exige esforços da política pública de saúde em diagnosticar através de exames sorológicos adequados e assisti-los na rotina.

A parasitemia baixa, característica da fase crônica da DC, implica que os testes sorológicos detectem anticorpos contra os antígenos do *Trypanossoma cruzi* sendo necessário ao menos dois testes diferentes para a confirmação diagnóstica: Imunoenzimático (Elisa), Imunofluorescência Indireta (IFI) e Hemaglutinização

Indireta (HAI). Quando os três são realizados a concordância entre eles pode aproximar-se de 90%-98% de acurácia.⁵⁰

O Ministério da Saúde (MS) realizou uma projeção relativa através dos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) quanto ao número de pessoas infectadas pelo *T. cruzi* e classificou quanto às formas: indeterminada, cardíaca e digestiva no período entre 2015 a 2055. Em 2015, tomando-se como base a estimativa populacional brasileira de 204.450.649 habitantes, possivelmente entre 1.426.994 e 3.357.633 brasileiros possam estar infectados pelo *T. cruzi*, sendo que com a forma digestiva entre 142.699 e 335.763, com a forma cardíaca entre 428.098 a 1.007.290 e com a forma crônica indeterminada da DC possivelmente entre 856.197 a 2.014.580 pessoas.⁵¹

A forma indeterminada é usualmente definida como situação clínica em que o indivíduo com evidência positiva parasitológica e/ou sorológica para o *T. cruzi* encontra-se sem sintomas ou sinais físicos da doença e com exames complementares tais como: eletrocardiograma, radiografia torácica e exames contrastados do esôfago e cólon sem acometimento visivelmente detectado. Entretanto, ao realizarem exames propedêuticos mais acurados como ecocardiografia, angiocardiofografia, estudo hemodinâmico e ressonância magnética podem apresentar alterações cardíacas sutis que não modificam o prognóstico do indivíduo na maioria dos casos. Acredita-se que enquanto o eletrocardiograma mantiver-se dentro da normalidade a sobrevida é semelhante à população sem DC.

6,39.

Ao longo da vida, estima-se que entre 10% a 30% dos pacientes poderão evoluir para a forma sintomática associada à importante morbimortalidade e diminuição na qualidade de vida.^{52,53,54,55} Outro estudo descreve que cerca de 30% a 50% dos

pacientes com a forma indeterminada, em um período de 10 a 30 anos desenvolverão a forma cardíaca da doença.⁵⁶

Neste contexto, a miocardiopatia dilatada com disfunção ventricular esquerda grave e evolução para insuficiência cardíaca aumenta o grau de morbidade alcançando níveis de 30%.⁵⁷

Em estudo de coorte ao longo de 10 anos em 885 indivíduos soropositivos, mostrou que os indivíduos infectados por *T. cruzi* com Eletrocardiograma (ECG) normal apresentaram sobrevida de 97,4%, comparável à sobrevida dos controles soronegativos. Em contrapartida, a sobrevida daqueles com ECG alterado foi de 61,3%, com relação de risco 9 vezes maior neste grupo.⁵⁸ Estima-se que 2% a 5% dos pacientes sem cardiopatia aparente desenvolvam novas alterações de ECG e evidências de cardiopatia a cada ano.⁴⁷

Na literatura, revisão sistemática incluindo oito estudos observacionais totalizando 4158 pacientes atribuiu à presença de Cardiomiopatia Crônica da DC maior risco de Acidente Vascular Encefálico (AVE). Os resultados indicaram que os pacientes cronicamente infectados por *T. cruzi* quando comparados aos não-infectados apresentam um excesso de risco de AVE da ordem de 70% (RR = 1,70; IC 95%: 1,06 a 2,71). Quando a análise foi limitada aos três estudos com critérios mais estritos de AVE, um excesso de risco ainda maior foi encontrado (RR = 6,02; IC 95%: 1,86 a 19,49).⁵⁹ Outro estudo ainda envolvendo indivíduos com cardiomiopatia crônica por DC, descreveu 94 indivíduos que evoluíram com AVE isquêmico comparados a um grupo controle, exibiram taxas mais elevadas de AVE cardioembólico (56% versus 9%), dilatação ventricular esquerda (23% versus 5%), trombose mural VE (12% versus 2%), aneurisma apical (37% versus 1%) e fibrilação atrial (14% versus 5%).⁶⁰ Ao longo das diversas fases da cardiomiopatia por DC, a

morte súbita provavelmente é a principal causa de mortalidade desencadeada por esforços e por taquiarritmias.⁵⁰

Em Estudo realizado no Hospital das Clínicas em Ribeirão Preto (HCFMRP) a maioria dos indivíduos com Chagas na forma crônica possuíam idade superior a 65 anos, refletiam a erradicação do triatomíneo domiciliado há mais de 30 anos.⁶¹ Três estudos prévios no HCFMRP entre 1960-1970, sendo que Salgado Filho e cols. relataram que apenas 26% dos pacientes apresentavam idade superior a 55 anos.⁶² Na mesma região Vichi e cols. citaram que os casos de DC autóctones com idade inferior a 20 anos eram praticamente inexistentes.⁶³ Meneghelli e cols. ao analisarem casuística dos portadores da forma digestiva na década de 80 notaram que a mediana anteriormente em torno de 55 anos era mais elevada que nos estudos anteriores, provavelmente devido ao envelhecimento gradual da população.⁶⁴

O indivíduo com a forma crônica da Doença de Chagas pode apresentar alterações digestivas caracterizadas por aumento do diâmetro do esôfago ao cólon, conseqüente da destruição do plexo neural ao longo do trato gastrointestinal, repercutindo não só anatomicamente como na funcionalidade das glândulas salivares, do estômago, das vias hepáticas, intestino delgado e cólon⁶⁵. A incidência de câncer de esôfago em pacientes com acalasia idiopática é de 3,3%, correspondendo a aumento de mais de 15 vezes em relação à população geral.^{1,66}

Na prática clínica, os indivíduos na fase crônica da DC são monitorados principalmente em relação às comorbidades que aumentam o risco de doenças cardiovasculares podendo elevar a mortalidade.

A DC pode ser considerada doença negligenciada principalmente pela indústria farmacêutica, que desde a década de 60 disponibiliza apenas dois fármacos ao tratamento. O uso do antiparasitário na fase aguda tem como objetivo principal a

eliminação do protozoário e na fase crônica a contenção da parasitemia na tentativa de impedir a evolução da doença para estágios graves.

Até o momento o Benznidazol é o único medicamento disponível no Brasil e está indicado para indivíduos na fase aguda da DC, indivíduos com a forma crônica indeterminada, cardíacos e digestivos com restrições, preferencialmente com menos de 50 anos de idade e em casos que a infecção ocorreu há menos de 12 anos.¹

O uso do Benznidazol é motivo de controvérsias, estudo de 1998 aventou que o uso na fase crônica era discutível por faltarem evidências tanto em modelos experimentais como em seguimento de pacientes crônicos.⁶⁷ Estudo recente sugere benefícios mediante situações em que a clínica cardíaca grave não esteja estabelecida.⁶⁸

OBJETIVOS

- Relacionar fatores associados à progressão para formas clínicas localizadas (cardíacas e digestivas) em pacientes inicialmente diagnosticados com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas.
- Estudar o impacto do uso de Benznidazol na evolução para formas cardíacas e digestivas da Doença de Chagas.

METODOLOGIA

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Realizou-se um observacional através de coorte não-concorrente de pacientes admitidos com diagnóstico da forma crônica indeterminada da Doença de Chagas acompanhada no período de 1998-2018.

PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS

Foram observadas e analisadas as comorbidades dos indivíduos com Doença de Chagas, a progressão evolutiva da forma indeterminada para as formas cardíacas e digestivas e avaliado se o uso prévio do Benznidazol modificou a evolução natural desses indivíduos no decorrer dos anos mencionados.

Os indivíduos realizaram duas sorologias através de técnicas diferentes: Elisa e Imunofluorescência Indireta (IFI) para confirmação diagnóstica da DC. Foram excluídos os indivíduos que ao serem avaliados na primeira consulta, através do exame clínico e de exames complementares possuíam a forma clínica localizada (digestiva/ cardíaca ou mista), sendo considerados apenas os indivíduos que na primeira consulta foram confirmados com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas, totalizando: 379 indivíduos.

Os exames de triagem realizados para definir a forma crônica da DC foram: eletrocardiograma, radiografia torácica (PA/Perfil), radiografia contrastada do esôfago ao duodeno (Esofago-Estomago-Duodeno), Enema Opaco e ecocardiogramas. Os indivíduos que evoluíram para a forma cardíaca no decorrer dos meses apresentaram no eletrocardiograma: batimentos ectópicos ventriculares de baixa voltagem dos complexos QRS ocasionando bloqueios cardíacos, ecocardiogramas com Disfunção Sistólica e Diastólica de moderada a grave e Miocardiopatia Dilatada, que também foi detectada através do aumento da área cardíaca na radiografia torácica.

As formas digestivas foram classificadas pela presença de dilatação esofágica descrita como Megaesôfago de Grau 1 a 4 e a forma intestinal através do aumento por dilatação do diâmetro do segmento colônico.

COLETA DE VARIÁVEIS

As variáveis descritas foram: idade no primeiro atendimento no HC-FMB, sexo, localização da moradia (rural ou urbana), lavrador, escolaridade descrita pela quantidade em anos que frequentou a escola: 0 (0 a 4 anos), 1 (5 a 8 anos), 2 (maior que 9 anos), tempo de evolução em meses a partir do primeiro atendimento e a forma evolutiva : indeterminada, cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva(mista), uso do Benznidazol, Índice de Massa Corporal ($IMC : \text{Peso} / \text{Altura}^2$), Hipertensão, Diabetes Tipo 2, Dislipidemia, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Doença Pulmonar, Doença Hepática, Doença do Sistema Nervoso Central, Neoplasia Sólida,

Linfoma/ Leucemia, uso de esteróides, Tireoidopatias :Hipotireoidismo e Hipertireoidismo, AIDS e Vasculopatias periféricas.

O IMC foi previamente realizado por nutricionista, respeitando o fator de correção para idade correspondente para acima de 60 anos. Também foram realizados exames de dislipidemia tais como: colesterol total e frações (HDL e LDL) e perfil glicêmico: glicose de jejum e hemoglobina glicada e perfil de tireoidopatia básico: TSH e T4L.

O Benznidazol foi utilizado inicialmente em 99 indivíduos, na dosagem de 5 a 7mg por kg de peso corporal diariamente, divididos em duas tomadas, uma após o café da manhã e outra após o jantar durante 60 dias, conforme orientação do fabricante e da Agência de Vigilância em Saúde do Brasil.³⁵ Durante o uso do Benznidazol os indivíduos foram avaliados quinzenalmente e após a cada seis meses durante 2 anos. Neste período foram excluídos do Estudo 30 indivíduos que interromperam o uso do medicamento antes do tempo previsto por efeitos adversos, principalmente relacionados à farmacodermia, caracterizada por exantema corpóreo intenso sem melhora com o uso de anti-histamínicos. Os retornos para os que mantiveram a forma crônica indeterminada passaram a ser anuais e os que desenvolveram formas localizadas a cada seis meses.

Quanto às comorbidades, o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) foi considerado como preditor de agravo e considerado relevante quando a ocorrência esteve presente na fase crônica indeterminada da Doença de Chagas. Do mesmo modo foram consideradas Doenças Neurológicas associadas a DC: Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico e/ou Isquêmico e Aneurisma.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram estudados através das análises univariadas e multivariadas de Regressão de Cox. As variáveis foram incluídas gradualmente em modelos de multivariadas utilizando uma estratégia stepwise forward, com $P < 0,05$ como critério de entrada e permanência nos modelos. Todas as análises dos dados foram realizadas no programa SPSS 20 (IBM, Armonk, NY).

RESULTADOS

Após seleção prévia 379 indivíduos foram selecionados no Estudo, sendo que 192(50,65%) mantiveram-se ao longo dos anos de assistência com a forma crônica indeterminada. Quanto ao gênero: 188 do sexo masculino e 191 do sexo feminino.

Os indivíduos que desenvolveram as formas localizadas totalizaram 187 (49,34%), sendo que a forma crônica cardíaca esteve presente em 87 (23%) dos indivíduos e a forma digestiva confirmou-se em 100 (26,38%), sendo que 46 (12,1%) com comprometimento esofágico e 54 (14,2%) com comprometimento do colón. As características gerais e os dados obtidos dos indivíduos foram descritos na **Tabela 1.**

Tabela 1. Características Gerais dos Indivíduos com a Forma Cardíaca e Digestiva da Doença de Chagas.

Fator	Total (379) %	Cardíaca (87) %	Digestiva (100)%
Sexo M	188 (49,6)	51(58,6)	43(44,3)
Idade, mediana (quartis)	49 (43-57)	51(44-58)	50(43-57)
Zona morador rural	116 (30,5)	30(34,5)	32(33,0)
Lavrador	131 (34,6)	33(37,9)	35(36,1)
Escolaridade			
0-4anos	132 (34,8)	33(37,9)	40(41,2)
5-8anos	220 (58,0)	50(57,5)	51(52,6)
>8anos	27 (7,1)	4(4,6)	6(6,2)
Tempo de Seguimento (meses)	120(72-168)	84(48-132)	96(60-156)
Benzonidazol	69 (18,2)	6(8,69)	24(24,7)
IMC [kg/m ²], mediana (quartis)	27 (25-30)	27,0(25,0-31,0)	27(24,6-30,0)
Hipertensão	216(57)	64(73,46)	5,5(53,6)
Diabetes	79(20,80)	24(27,6)	17(17,5)
Dislipidemia	206(54,20)	51(58,6)	54(55,7)
IAM	56(14,70)	28(32,2)	12(12,4)
Doença Pulmonar	46(12,10)	15(17,2)	11(11,3)
Doença Renal	10(2,60)	4(4,6)	0(0,0)
Doença Hepática	9(2,40)	3(3,4)	1(1,0)
SNC	24(6,30)	11(12,6)	5(5,2)
Neoplasia Sólida	39(10,30)	12(13,8)	6(6,2)
Linfoma/Leucemia	2(0,5)	1(1,1)	1(1,0)
AIDS	1(0,30)	1(1,1)	0(0,0)
Divertículos	85(22,40)	13(14,9)	25(25,8)
Índice de comorbidades de Charlson, mediana (quartis)	1 (1-2)	2(1-3)	1(1-2)
Esteróide	2(0,5)	0(0,0)	1(1)
Tireoidopatias	71(18,70)	22(25,3)	17(17,5)
Vasculopatias	39(10,30)	14(16,1)	8(8,2)

Obs.: As variáveis apresentadas em N(%), exceto: idade, tempo de seguimento em meses, Índice de Massa Corporal (IMC), Diverticulos e índice de Comorbidade de Charlson descritos em medianas (quartis). Valores estatisticamente significantes (p<0,05).

A Tabela 2 resumiu os exames cardiológicos que foram realizados nos pacientes com Doença de Chagas para caracterizar a forma cardíaca: arritmogência e/ou por lesão miocárdica, três desses pacientes com miocardiopatia dilatada foram submetidos ao implante de marcapasso.

Tabela 2. Perfil cardiológico dos pacientes através dos exames de imagem.

Cardíacos	ECG		Ecocardiograma	
		S/DVE	DDVE	DSVE
BRD	16	13	2	1
BRE	24	19	4	1
BRD+BRE	14	10	3	1
BAV	16	9	4	2
FA	4	0	4	1
Miocardiopatia Dilatada	13	0	8	5
Total	87	51	25	11

OBS: BRD: Bloqueio Ramo Direito, BRE: Bloqueio Ramo Esquerdo, BAV: Bloqueio AtrioVentricular ; FA: Fibrilação Atrial, Miocardiopatia Dilatada.DVE: Disfunção Ventricular Esquerda, DDVE :Disfunção Diastolica Ventricular Esquerda,DSVE: Disfunção Sistólica Ventricular Esquerda.

A **Tabela 3** descreveu sucintamente os exames que foram realizados durante o seguimento dos indivíduos com a forma crônica da Doença de Chagas. Apenas dois indivíduos realizaram além dos exames de rotina a manometria esofágica, então não foram descritos.

Tabela 3. Exames realizados na triagem para o diagnóstico da forma crônica digestiva da Doença de Chagas.

Exames	Orgão	Indivíduos	
EED	Esofago	N	%
	Megaesofago Grau 1	26	
	Megaesofago Grau 2	13	
	Megaesofago Grau 3	6	
		Total:	45 (45 %)
Enema Opaco	Colon		
	Megassigmóide	33	
	Megatransverso	10	
	Megascendente	4	
	Megarreto	8	
		Total:	55 (55%)

Obs: EED e Enema Opaco com exames para triagem da forma crônica digestiva da Doença de Chagas, as dilatações no esôfago e colon são ocasionadas pela destruição dos plexos neurais pelos tripanossomídeos.

As **Tabelas 4 e 5** apresentam as análises de dados por univariadas e multivariadas através da Regressão de Cox para fatores preditivos de progressão para formas cardíacas e digestivas da Doença de Chagas.

Tabela 4. Resultado de regressão de Cox para fatores associados à evolução para forma cardíaca da Doença de Chagas.

Cardíacos	Análise univariada		Análise Multivariada	
Fator	HR (IC95%)	P	HR(IC95%)	P
Sexo M	1,24(0,80-1,91)	0,33	1,03(1,01-1,05)	0,009
Idade	1,03(1,01-1,05)	0,004		
Morador de zona rural	1,24 (0,80-1,94)	0,34		
Lavrador	1,19 (0,77-1,84)	0,43		
Escolaridade				
0-4anos				
5-8anos	0,81 (0,52-1,27)	0,36		
>8anos	0,55(0,20-1,56)	0,26		
Benzonidazol	0,21 (0,09-1,07)	<0,001	0,26(0,11-0,60)	0,002
IMC (kg/m2)	1,02(0,98-1,07)	0,35		
Hipertensão	2,13(1,32-3,44)	0,002		
Diabetes	1,35(0,84-2,16)	0,22		
Dislipidemia	1,07(0,70-1,64)	0,76		
IAM	2,77(1,76-4,36)	<0,001	2,42(1,53-3,81)	< 0,001
Doença Pulmonar	1,97 (1,12-3,46)	0,02		
Doença Renal	2,19(0,80-5,99)	0,13		
Doença Hepática	1,26(0,40-3,99)	0,69		
SNC	2,79(1,48-5,26)	0,002		
Neoplasia Sólida	1,56(0,85-2,89)	0,15		
Linfoma/Leucemia	3,28(0,46-2,70)	0,24		
AIDS	4,69(0,65-3,84)	0,13		
Divertículos	0,59(0,33-1,05)	0,07		
Charlson	1,38 (1,19-1,59)	<0,001		
Esteróide	0,04(0,0-)	0,66		
Tireoidopatias	1,75 (1,08-2,85)	0,02		
Vasculopatias	1,39(0,78-2,48)	0,27		

Obs:Associações significantes foram representadas através das análises de univariadas e multivariadas $p < 0,05$ e descritas em negrito.

Tabela 5. Análise de regressão de Cox para fatores associados à progressão para a Forma Digestiva da Doença de Chagas.

Digestivo	Análise Univariada		Análise Multivariada	
Fator	HR (IC95%)	p	HR(IC95%)	P
Sexo Masculino	0,65 (0,43-0,99)	0,04	0,64(0,42-0,97)	0,04
Idade	1,01(0,99-1,03)	0,2		
Reside em Zona Rural	1,10(0,71-1,70)	0,68		
Lavrador	1,05(0,69-1,61)	0,81		
Escolaridade				
0-4 anos				
5-8anos	0,66(0,43-1,00)	0,051		
>8anos	0,67(0,28-1,58)	0,36		
Benznidazol	0,88(0,55-1,42)	0,59		
IMC (kg/m2)	1,00(0,96-1,05)	0,88		
Hipertensão	0,92(0,62-1,39)	0,7		
Diabetes	0,78(0,46-1,32)	0,35		
Dislipidemia	0,95 (0,63-1,43)	0,8		
IAM	0,87(0,47-1,60)	0,65		
Doença Pulmonar	1,37(0,71-2,52)	0,37		
Doença Renal	0,05 (0,00-28,13)	0,35		
Doença Hepática	0,38(0,05-2,71)	0,33		
SNC	0,89(1,33-2,44)	0,83		
Neoplasia Sólida	0,69 (0,30-1,57)	0,37		
Linfoma/Leucemia	3,47(0,48-25,06)	0,22		
AIDS	0,05(0,00-....)	0,75		
Divertículos	1,16(0,94-1,44)	0,17		
Charlson	0,85 (0,69-1,05)	0,14		
Esteróide	2,68(0,37-19,30)	0,33		
Tireopatia	1,06(0,62-1,082)	0,83		
Vasculopatias	0,66(0,32-1,37)	0,27		

Obs:Associações significantes foram representadas através das análises de univariadas e multivariadas $p < 0,05$ e descritas em negrito.

A **Figura 1** resume as curvas da Regressão de Cox para associação entre uso de Benznidazol e progressão para formas localizadas. Esses mesmos resultados são mostrados nas curvas de Kaplan Meier nas **Figuras 2 e 3**.

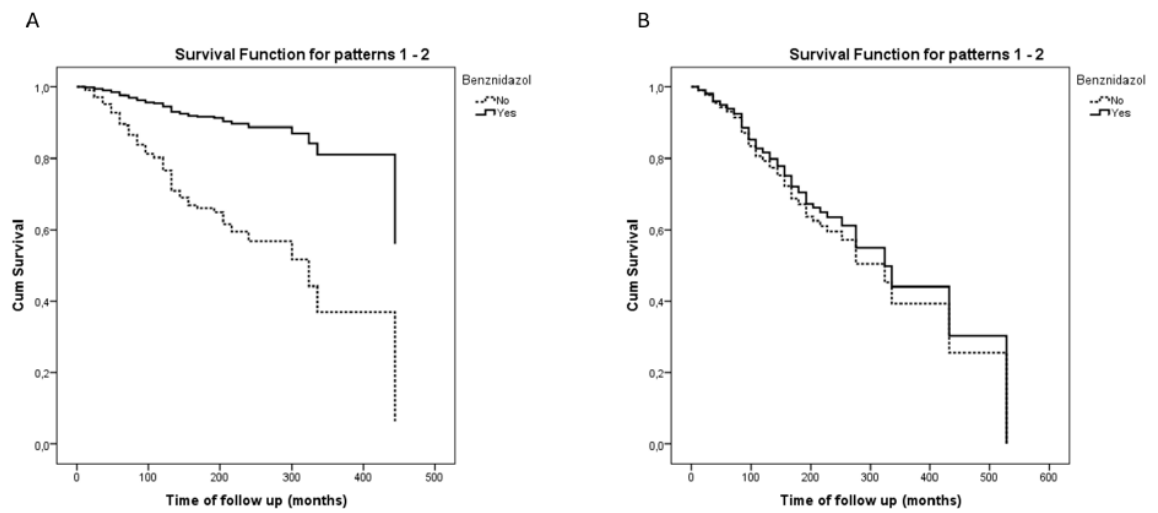


Figura 1. Curvas de Regressão de Cox para associação entre uso de Benznidazol e progressão para formas cardíaca (A) e digestiva (B) da Doença de Chagas.

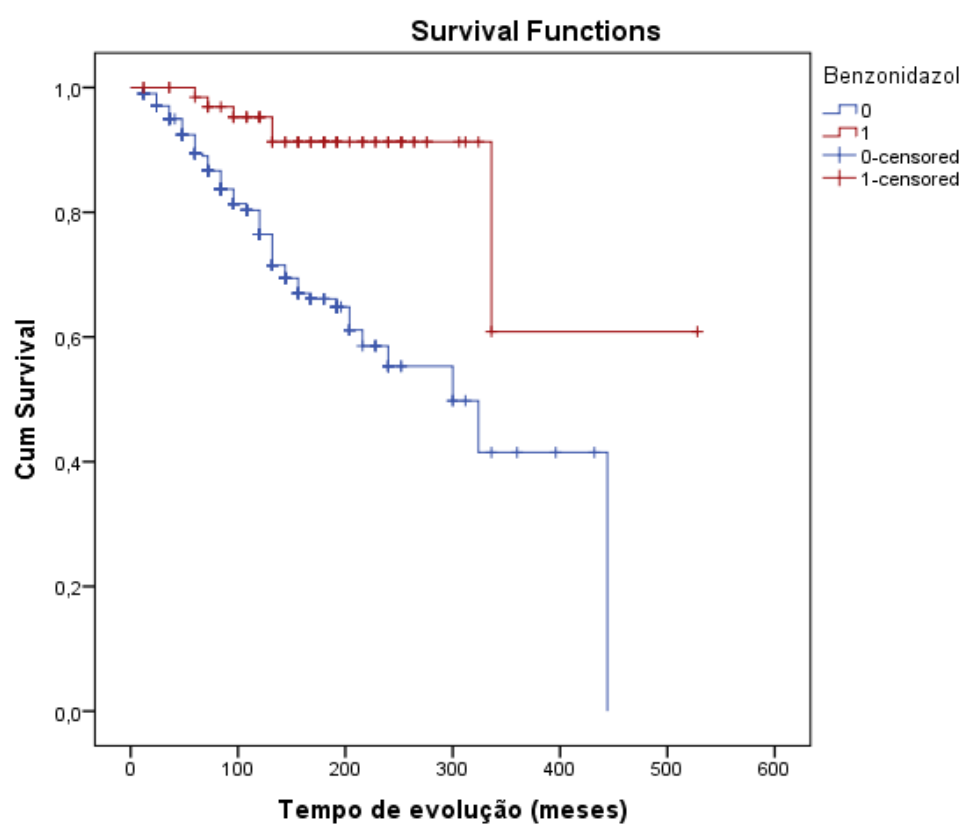


Figura 2. Curva de Kaplan Meier para associação entre uso de Benznidazol e evolução para doença cardíaca ($p < 0,001$).

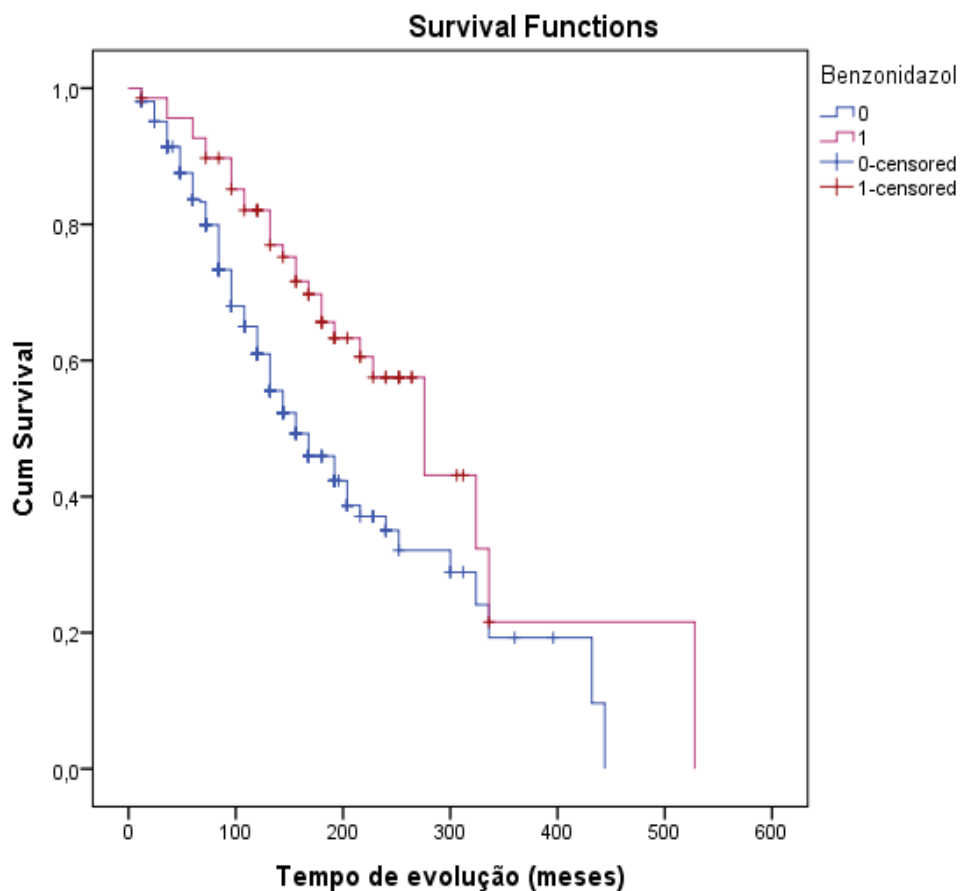


Figura 3. Curva de Kaplan Meier para associação entre uso de Benznidazol e evolução para doença digestiva ($p=0,59$).

Em relação a moradia 116 (30,60%) os indivíduos residiam na zona rural e 220 (58%) com grau de escolaridade entre 5 a 8 anos de estudo. O tempo médio de seguimento aproximado foi de 120 (72-168) meses, sendo que 84(48-132) meses foi o tempo para evolução para a forma cardíaca e 96 (60-156) meses para evolução para forma digestiva. O IMC manteve-se praticamente semelhante tanto na forma cardíaca como na digestiva: 27(25-30). Em relação ao Diabetes Tipo 2, o

diagnóstico confirmou-se em 79 (20,84%) indivíduos, sendo que 24 (27,6%) com a forma cardíaca, 17 (17,5%) com a forma digestiva da Doença de Chagas. A Dislipidemia esteve presente em 206 (54,20%) dos indivíduos, não havendo diferenças significativas quanto ao desenvolvimento das formas cardíaca ou digestiva.

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) esteve presente em 56 (14,7%), sendo 28 (32,27%) em indivíduos com a forma cardíaca e 12(12,4%) com a forma digestiva, sendo que a Regressão de Cox Multivariada ($p<0,05$).

Em relação ao Sistema Nervoso Central (SNC), 24 (6,3%) tiveram Acidente Vascular Encefálico (AVE)/ Aneurisma sendo 11 (12,6%) em indivíduos cardíacos e 5 (5,2%) em indivíduos digestivos. As doenças vasculares estiveram presentes em 39(10,30%) sendo 14 (16,1%) entre os indivíduos com a forma cardíaca.

As neoplasias foram descritas em 39 (10,30%), sendo 12 (13,8%) na forma cardíaca. Em torno de 85 (22,4%) apresentaram divertículos, sendo 25 (25,8%) nos indivíduos com a forma crônica digestiva.

O Índice Charlson (quantificador de comorbidades): 2(1-3) discretamente elevado nos indivíduos com a forma cardíaca. O fator Hipertensão Arterial Sistêmica esteve presente nos indivíduos com a forma cardíaca em 64 (73,46%).

O gênero masculino quando associado à forma crônica digestiva foi estatisticamente relevante após realização da análise univariada: 0,64 (0,42-0,97) com $p<0,05$, sugerindo que as mulheres estão mais propensas a desenvolverem a forma crônica digestiva.

As **Figuras 1, 2 e 3** deixam clara a associação protetora do uso de Benznidazol contra progressão para formas cardíacas, mas não digestivas.

O Benznidazol inicialmente foi prescrito para 99 indivíduos com menos de 50 anos de idade e com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas. Em 69 (69,69%) cumpriu-se o padronizado dose de 5-7mg/kg durante 60 dias, completando o tratamento. Cerca de 30 indivíduos interromperam o uso devido à farmacodermia. Entre os 69 que utilizaram o Benznidazol, 39(56,5%) mantiveram-se com a forma crônica indeterminada, 24 (34,78%) evoluíram para a forma digestiva e 6(8,69%) evoluíram para a forma cardíaca com análise univariada: 0,21 (0,08-1,07) $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

As polêmicas que envolvem a Doença de Chagas na literatura são inúmeras e os temas divergem em relação aos que subestimam a patologia, a quantidade de indivíduos infectados ou em risco de infecção, até os que cometem a exagera da comparação á Epidemia Mundial causada pela AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Humana – HIV).⁷⁰

Os infectados pela Doença de Chagas vivem negligenciados no Brasil e nos países desenvolvidos, não só pela política pública de baixos investimentos na área da saúde como principalmente pela indústria farmacêutica que não investe em antiparasitário que possa ser mais eficaz que o Benznidazol na fase crônica da DC e com menos efeitos adversos.

O indivíduo com a forma crônica Indeterminada da Doença de Chagas (FCI) apesar de ser considerado muitas vezes “assintomático”, encontra-se em um processo inflamatório contínuo e diário das células musculares, endoteliais e neurais. Indivíduos com DC sem sinais de Insuficiência Cardíaca aparente podem sofrer com insuficiência venosa. ⁷¹ O indivíduo com FCI ao ser avaliado por

diferentes métodos terapêuticos praticamente em todos apresenta pelo menos um exame alterado e em cerca de dois terços podem apresentar anormalidades em três modalidades de exames cardiológicos. Embora os pacientes com FCI da Doença de Chagas apresentem de modo geral bom prognóstico, cerca de 2 a 5 % destes evoluem anualmente para uma das formas clínicas manifestas da doença.^{39,55}

Em relação ao Estudo, por não termos a precisão de quando o indivíduo foi infectado, foi considerado o tempo de seguimento a partir da primeira consulta assistencial de 120 (72-168) meses, quando o indivíduo encontrava-se na fase crônica indeterminada. A evolução para a forma cardíaca ocorreu em 84(48-132) meses e em relação à forma digestiva esse período passou a ser de 96 (60-156) meses. Foi observado que existe uma propensão ao desenvolvimento da forma cardíaca antes da digestiva e deste modo qualquer intervenção medicamentosa deverá ser no intuito de prevenir as formas cardíacas graves.

O IAM esteve presente em 56 (14,7%) dos indivíduos enquanto classificados como indeterminados, sendo que 28(32,27%) desenvolveram forma cardíaca e 12 (12,4%) a forma digestiva. Mediante a análise de dados multivariada através da Regressão de Cox houve associação para a forma cardíaca (*Hazard Ratio*[HR];2,42;intervalo de 95%,1,53-3,81]. Indivíduos que passaram por episódio de IAM,durante a forma crônica indeterminada da DC, tiveram 2,4 vezes mais risco de desenvolver a forma crônica cardíaca a cada mês. Tanto os dados de IAM como os de AVE corroboram com a associação Chagas e aumento de danos cardiovasculares, conforme descrito também na literatura^{58,59}.

O Benznidazol teve seu uso controverso até recentemente, principalmente em relação aos efeitos colaterais e pela falta de efetividade dos exames em comprovar a cura após o tratamento.

Em estudo envolvendo 80 indivíduos com a forma crônica indeterminada da DC, 5% fizeram uso do Benznidazol na dosagem de 5mg/kg 2vezes ao dia por 60 dias, após três anos de seguimento colheram sorologias, hemoculturas e PCR, quatro apresentaram sorologias negativas em 2 testes diferentes, sugerindo cura parasitológica.⁷³

Estudo de coorte em que os indivíduos com DC foram comparados clinicamente em 1997 e 2010 concluiu após 13 anos que 27,6% dos pacientes tratados com o Benznidazol e 65,5% dos pacientes não tratados evoluíram para as formas clínicas. O estudo sugeriu que o tratamento etiológico atrasa a progressão clínica da doença e melhora o prognóstico do paciente, mesmo em casos nos quais a cura parasitológica não foi observada.⁷⁴

Viotti et al., em ensaio clínico controlado em indivíduos com DC seguidos por em média 8 anos, o Benznidazol diminuiu o aparecimento de novas lesões eletrocardiográficas (4,2% versus 30%) no grupo tratado em relação ao grupo controle, e também diminuiu a frequência de pacientes com deterioração clínica cardíaca (2,1% versus 17%).⁷⁵

O estudo BENEFIT, publicado em 2015, foi o único ensaio clínico de grande escala realizado sobre a Doença de Chagas.⁶⁸ O estudo randomizou 2854 pacientes para o uso de Benznidazol versus placebo, tendo como objetivo essencial a avaliação da eficácia deste tratamento. A terapia tripanossomicida foi eficaz apenas na negatificação da detecção do parasita avaliada pela técnica da polymerase chain

reaction (PCR) (66% no grupo tratamento x 34% no grupo controle), todavia a negativação não se correlacionou com benefício clínico ao longo do seguimento de 5 anos,o ensaio BENEFIT concluiu que o medicamento Benznidazol não conseguiu interromper o agravamento da doença em indivíduos com problemas cardíacos já estabelecidos.

Após a publicação inicial dos resultados do BENEFIT, análise suplementar cotejando os desfechos verificados no Brasil com os obtidos nos quatro demais países, permitiu a geração da hipótese de que, provavelmente pelo predomínio da linhagem Tc-II do T. cruzi mais encontradiço em nosso país, e que é mais sensível à ação tripanossomicida do Benznidazol, o efeito do tratamento etiológico pode vir a ter benefício clínico para os pacientes brasileiros cronicamente infectados, mas ainda sem cardiopatia avançada.⁷⁶ Pacientes tratados anteriormente com Benznidazol apresentaram parasitemia significativamente reduzida, menor prevalência de marcadores de cardiomiopatia grave e menor mortalidade após dois anos de acompanhamento. Se usado nas fases iniciais e antes dos 50 anos, o tratamento com Benznidazol pode melhorar os resultados clínicos e parasitológicos em pacientes com doença crônica.¹ As dificuldades descritas durante o uso do Benznidazol incluem os efeitos colaterais descritos e ressaltam-se os efeitos gastrointestinais, as parestesias em MMII(s), a artralgia, a astenia, mas nada se compara à farmacodermia caracterizada por exantema corpóreo e prurido. No entanto, as vantagens do uso do Benznidazol parecem superar as desvantagens e a evidência de doença cardíaca é maior; assim o tratamento deve ser considerado.^{1,77,78}

Neste estudo, entre os 69 indivíduos que receberam o Benznidazol apenas 6 (8,69%) evoluíram para a forma cardíaca, 39 mantiveram-se indeterminados e 24

evoluíram para a forma crônica digestiva, mesmo o tratamento tendo sido realizado após dez anos do início da infecção. É possível observar através das curvas de Kaplan-Meier que os indivíduos que utilizaram o Benznidazol evoluíram menos e os que progrediram para a forma cardíaca demoraram mais tempo em relação aos que não fizeram uso da medicação, tal situação não se repetiu em relação à evolução para a forma crônica digestiva da Doença de Chagas, corroborando com a literatura que o uso do Benznidazol deve ser prescrito no intuito de evitar formas cardíacas graves.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os desafios na condução do indivíduo com a forma crônica da Doença de Chagas iniciam-se desde a imprecisão diagnóstica quanto as formas localizadas às dificuldades oriundas do agravamento clínico.

O processo inflamatório sustentado pelo tripanossomídeo ao longo dos anos, acrescidos das comorbidades elevam o risco de morte súbita entre os indivíduos com DC.

Nesse Estudo não podemos concluir que o Benznidazol reduziu a parasitemia, visto que os indivíduos encontram-se na fase crônica da Doença de Chagas situação em que a mesma já é considerada baixa. No entanto, é possível sugerir que o uso do medicamento deve ser considerado como tentativa de impedir a evolução para as formas cardíacas graves.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Dias JCP, Ramos Júnior NA, Gontijo ED, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *EpidemiolServSaude*. 2016;25:7-86.
2. Chao C, Leone JL, Vigliano CA. Chagas disease: Historic perspective. *BiochimBiophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(5):165689.
3. Nguyen T, Waseem M. Chagas Disease (American Trypanosomiasis). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
4. World Health Organization. Neglected tropical diseases. Online: https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/, consultada em 05/07/2020.
5. Franco-Paredes C, Villamil-Gómez WE, Schultz J, et al. A deadly feast: Elucidating the burden of orally acquired acute Chagas disease in Latin America - Public health and travel medicine importance [published online ahead of print, 2020 Jan 29]. *TravelMedInfectDis*. 2020;101565. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101565.
6. Echavarría NG, Echeverría LE, Stewart M, Gallego C, Saldarriaga C. Chagas Disease: Chronic Chagas Cardiomyopathy [published online ahead of print, 2019 Dec 1]. *CurrProblCardiol*. 2019;100507.
7. Matsuda NM, Miller SM, Evora PR. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(12):1219-1224.
8. Py MO. Neurologic manifestations of Chagas disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(6):536-542.
9. Berkowitz AL, Raibagkar P, Pritt BS, Mateen FJ. Neurologic manifestations of the neglected tropical diseases. *J NeurolSci*. 2015;349(1-2):20-32.
10. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):5-13.
11. Coura JR. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions--a comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(3):277-282.
12. Messenger LA, Bern C. Congenital Chagas disease: current diagnostics, limitations and future perspectives. *CurrOpinInfectDis*. 2018;31(5):415-421.

13. Justiz Vaillant AA, Sticco KL. Transfusion Transmitted Disease. In: StatPearls. TreasureIsland (FL): StatPearlsPublishing; 2020.
14. Barsoum RS. Parasitic infections in organ transplantation. *ExpClinTransplant*. 2004;2(2):258-267.
15. Sangenis LHC, Nielebock MAP, Santos CS, Silva MCC, Bento GMR. Transmissão da doença de Chagas por consumo de carne de caça: revisão sistemática. *RevBrasEpidemiol*. 2016;19:803-11.
16. Lynn MK, Bossak BH, Sandifer PA, Watson A, Nolan MS. Contemporary autochthonous human Chagas disease in the USA. *Acta Trop*. 2020;205:105361.
17. Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(4):659-688.
18. Rojas A, Vinhães M, Rodríguez M, et al. Reunião Internacional sobre Vigilância e Prevenção da Doença de Chagas na Amazônia: implementação da Iniciativa Intergovernamental de Vigilância e Prevenção da doença de Chagas na Amazônia. *RevSocBrasMed Trop*. 2005;38(1):82-9.
19. Nóbrega AA, Garcia MH, Tatto E, Obara MT, Costa E, Sobel J, et al. Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(4):653-5.
20. Silveira AC, Silva GR, Prata A. O Inquérito de soroprevalência da infecção chagásica humana (1975- 1980). *RevSocBrasMed Trop*. 2011;44 Supl 2:33-9.
21. Akhavan D. Análise de custo-efetividade do programa de controle da doença de Chagas no Brasil: relatório final. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde; 1998.
22. Pan American Health Organization. Estimacióncuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. Washington: Pan American Health Organization, 2006.
23. Da Silva LJ. A Evolução da Doença de Chagas. São Paulo: Hucitec, 1999.
24. Silveira AC. O controle da Doença de Chagas nos países do Cone Sul da América: história de uma iniciativa internacional 1991-2001. In: Silveira AC, organizador. O controle da Doença de Chagas nos países do Cone Sul da América: história de uma iniciativa internacional 1991-2001. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2011. p.15-43.
25. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – Ipea [Internet]. Brasília: Ipea; 2020 [citado 24 Jun 2020]. Disponível em: www.ipea.gov.br
26. Schofield CJ. Triatominae: biologia y control. London: EurocommunicaPublications; 1994.

27. Silva EOR, Rodrigues VLCC, Silva RA, Wanderley DMV. Programa de Controle da Doença de Chagas no estado de São Paulo, Brasil: o controle e a vigilância da transmissão vetorial. *RevSocBrasMed Trop.* 2011;44 (Supl 2):74-84.
28. Fonseca JAB, Passalacqua CSP, Lima AR, Oliveira AP, Lacerda JHM. Índices de infecção de triatomíneos no Estado de São Paulo. *ArqHigSaude Publica.* 1952;17:133-6.
29. Carvalho ME, Silva RA, Wanderley DMV, Barata JMS. Programa de Controle da Doença de Chagas no Estado de São Paulo: aspectos sorológicos e entomológicos de inquéritos entre escolares de ensino fundamental. *RevSocBrasMed Trop.* 2011;44 (Supl 2):95-106.
30. Teodoro AKM, Cutolo AA, Motoie G, et al. Gastrointestinal, skin and blood parasites in *Didelphis* spp. from urban and sylvatic areas in São Paulo state, Brazil. *Vet Parasitol Reg Stud Reports.* 2019;16:100286.
31. Ribeiro AR, Oliveira RC, Ceretti Junior W, et al. *Trypanosoma cruzi* isolated from a triatomine found in one of the biggest metropolitan areas of Latin America. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(2):183-189.
32. Wanderley DMV, Silva RA, Carvalho ME, Barbosa GI. Doença de Chagas: a vigilância entomológica no Estado de São Paulo. *BEPA, BolEpidemiol Paul (Online).* 2007;4(38):8-12.
33. Rocha e Silva EO, Wanderley DMV, Rodrigues VLCC. *Triatoma infestans*: importância, controle e eliminação da espécie no Estado de São Paulo, Brasil. *RevSocBrasMed Trop.* 1998;31(1):73-88.
34. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Superintendência de Controle de Endemias (Sucen). Vigilância Entomológica da doença de Chagas no Estado de São Paulo. São Paulo: Secretaria da Saúde; 2003.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *RevSocBrasMed Trop.* 2005;38 Supl 3:1-29.
36. Roma, J. C. et al. A economia de ecossistemas e da biodiversidade no Brasil (TEEB-Brasil): análise de lacunas. Brasília: Ipea, 2011.
37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Cidades 2019 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2020 [citado 22 Dez 2017]. Disponível em: www.ibge.gov.br
38. World Health Organization. Research priorities for Chagas disease, human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis: technical report of the TDR Disease Reference Group on

- Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Geneva: World Health Organization; 2012. (Technical Report Series, 975).
39. Simões MV, Romano MMD, et al. Cardiomiopatia da Doença de Chagas. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(2):173-89.
 40. Figueiredo SS, Carvalho TN, Nóbrega BB, Ribeiro FAS, Teixeira K-I-SS, Ximenes CA. Caracterização radiográfica das manifestações esofagogastrointestinais da doença de Chagas. *Radiol Bras*. 2002;35(5):293-7.
 41. Santo AH. Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(4):299-309.
 42. Dias JCP. Human chagas disease and migration in the context of globalization: some particular aspects. *J Trop Med*. 2013;2013:789758.
 43. Coura JR, Viñas PA, Junqueira AC. Ecoepidemiology, short history and control of Chagas disease in the endemic countries and the new challenge for nonendemic countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(7):856-62.
 44. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(2):92-100.
 45. Organização Pan-americana da Saúde. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: Organização Pan-Americana da Saúde; 2009. (Série de Manuais Técnicos, 12).
 46. Silveira AC, Dias JCP. O controle da transmissão vetorial. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44 Supl 2:52-63.
 47. Dias JCP. A doença de Chagas e seu controle na América Latina: uma análise de possibilidades. *Cad Saude Publica*. 1993;9(2):201-9.
 48. Santos CM, Jurberg J, Galvão C, Martínez M. Morfometria comparada de *Triatoma infestans*, *T. rubrovaria* e *T. platensis* (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae) do Uruguai. *Iheringia, Sér Zool*. 2009;99(1):56-60.
 49. Matos CS, Santos Júnior JE, Medeiros FAC, Furtado E, Dias JCP. Current situation and perspectives regarding human Chagas disease in midwestern of the state of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(3):374-8.

50. Silveira JF, Umezawa ES, Luquetti AO. Chagas disease: recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens for serological diagnosis. *Trends Parasitol.* 2001;17(6):286-91.
51. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000/2060 e projeção da população das Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2000/2030. Rio de Janeiro: IBGE; 2013.
52. Villar JC, Perez JG, Cortes OL, Riarte A, Pepper M, Marin-Neto JA, et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(5):Cd003463.
53. Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2015;373(5):456-66.
54. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1124-31.
55. Rassi Júnior A, Rassi A, Rezende JM. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(2):275-91.
56. Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. [Indeterminate form of Chagas' disease: proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(6):623-7. Portuguese.
57. Rassi Júnior A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104 Supl 1:152-8.
58. Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, Garcia DC, Benjo AM, Aguiar D, et al. Chagas' cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *J Card Fail.* 2014;20(12):931-8.
59. Lopes Edison Reis, Marquez Jaime Olavo, Costa Neto Bertolino da, Menezes Ayres Alexandre Carlos, Chapadeiro Edmundo. Associação entre acidentes vasculares encefálicos e doença de Chagas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 1991 June [cited 2020 Aug 15]; 24(2): 101-104.
60. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke.* 2005;36(5):965-70.
61. Kamiji MM, Oliveira RB. O perfil dos portadores de doença de Chagas, com ênfase na forma digestiva, em hospital terciário de Ribeirão Preto, SP. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(4):305-9.

62. Salgado Filho W, Vichi FL, Rocha JSY, Rocha MG. Diminuição da prevalência da moléstia e cardiopatia chagásica no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, entre 1960 e 1970. *Rev Assoc Med Bras.* 1976;7:237-40.
63. Vichi FL, Costa JC, Neto MM, Romero LC. Declínio da prevalência da moléstia de Chagas em Ribeirão Preto (SP). *Arq Bras Cardiol.* 1980;34:347-9.
64. Meneghelli UG, Ejima FH, Rosa e Silva L. Evidências do declínio da ocorrência do megaesôfago e do megacólon chagásicos: estudo epidemiológico no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1991;24:218-24.
65. Brücher BL, Stein HJ, Bartels H, Feussner H, Siewert JR. Achalasia and esophageal cancer: incidence, prevalence, and prognosis. *World J Surg.* 2001;25(6):745-9.
66. Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, Tilanus HW, Looman CW, Steijerberg EW, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2144-9.
67. Ianni BR, Mady C. Terapêutica da forma crônica da Doença de Chagas. É eficaz o tratamento etiológico? *ArqBrasCardiol.* 1998;70(1):59-61.
68. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi Júnior A, Rosas F, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1295-306.
69. Takesian M, Santo MA, Gadducci AV, Santarém GCF, Greve J, Silva PR, et al. Índice de massa corpórea do tronco: nova referência para avaliação da distribuição da massa corporal. *ABCD, Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(1):e1362.
70. Hotez P, Dumonteil E, Woc-Colburn L, Serpa J, Bezek S, Edwards MS, et al. Chagas disease: "The new HIV/AIDS of the Americas.". *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1498.
71. Plentz RDM, Irigoyen MC, Muller AS, Casarini DE, Rubira MC, Moreno Junior H, et al. Disfunção endotelial venosa em pacientes com doença de Chagas sem insuficiência cardíaca. *ArqBrasCardiol.* 2006;86(6):466-71.
72. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *ArqBrasCardiol.* 2013;101(4 Supl 1):1-20.
73. Fernandes CD, Tiecher FM, Balbinot MM, Liarte DB, Scholl D, Steindel M, et al. Efficacy of benznidazole treatment for asymptomatic chagasic patients from state of Rio Grande do Sul evaluated during a three years follow-up. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(1):27-32.

74. Machado-de-Assis GF, Diniz GA, Montoya RA, Dias JC, Coura JR, Machado-Coelho GL, et al. A serological, parasitological and clinical evaluation of untreated Chagas disease patients and those treated with benznidazole before and thirteen years after intervention. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(7): 873-80.
75. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with longterm follow-up. *Am Heart J*. 1994;127(1):151-62.
76. Rassi Jr Anis, Marin Neto José Antonio, Rassi Anis. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2017 Mar [citado 2020 Jun 28] ; 112(3): 224-235.
77. Cardoso CS, Ribeiro ALP, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Bierrenbach AL, et al. Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(11):e0006814.
78. 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(10):724-34.

Apêndice

APÊNDICE - INFORMAÇÕES RELEVANTES- ASPECTOS GEOMORFOLÓGICOS E ECONÔMICOS DO ESTADO DE SÃO PAULO.

Segundo dados do IBGE de 2018, o Estado de São Paulo possui aproximadamente 45,5 milhões de habitantes, sendo 40 milhões na zona urbana, com segundo melhor índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país: 0,783. Apenas 2,8% de analfabetismo, a esperança de vida é de 78,1 anos e a mortalidade infantil de 9,9 a cada mil nascidos vivos. Quanto à composição étnica: 63,65% brancos, 5,44% negros, 29,38% pardos 1,38% amarelos e 0,11% indígenas.¹

O Estado de São Paulo é o principal pólo econômico do Brasil e responde por 32,4% do Produto Interno Bruto (PIB) nacional (IBGE 2015). Ao longo dos anos consegue manter-se forte nos setores primário, secundário e terciário. Ainda segundo dados do IBGE, São Paulo é responsável por mais de 35% de toda a exportação brasileira, um volume superior a U\$ 38 bilhões anuais, sendo o setor industrial responsável por 40% da produção. De acordo com o Instituto de Economia Agrícola (IEA-2019) nos últimos dez anos para acompanhar e absorver os avanços tecnológicos houve investimento na formação educacional da população rural através da conclusão do ensino médio e superior.¹ A agropecuária é desenvolvida em 334.741 unidades de produção agropecuária (UPA), com aumento de 3% da área em relação aos últimos dez anos, com destaque aos cultivos da cana de açúcar, laranja, café, soja e criação de frangos e gado.²

O CLIMA NO ESTADO DE SÃO PAULO

O clima predominante no Estado de São Paulo é o clima tropical, com verões quentes e chuvosos e inverno seco e pouco frio. As temperaturas variam de acordo com o relevo (altitude), a proximidade com o mar e a latitude. Os demais climas existentes no Estado de São Paulo são: o clima tropical úmido, tropical de altitude e subtropical.^{3,4}

CLIMA TROPICAL ÚMIDO

Caracterizado por alta temperatura e teor de umidade no ar, com temperaturas elevadas tanto no verão como no inverno. Existência de duas estações uma úmida e outra seca, reduzida amplitude térmica anual e precipitações durante o ano. Na região noroeste do estado onde estão localizadas as cidades de Andradina, Araçatuba, Catanduva, Jales e São José do Rio Preto, caracterizado por temperaturas significativamente mais quentes e inverno bastante seco. O mês mais frio apresenta temperatura média superiores a 18° C. O litoral também com um clima tropical úmido, sem uma estação seca e precipitação média do mês mais seco superior a 60 mm.^{3,4}

CLIMA TROPICAL DE ALTITUDE

Predomina nos planaltos e serras brasileiros, com características térmicas e de precipitação que são impostas pela altitude. Apresenta uma temperatura média anual amena, entre 18° e 26°C. É o clima predominante na região central do

território paulista, é caracterizado por temporada de chuvas durante o verão, seca no inverno e temperatura média superior a 22° C no mês mais quente. Em algumas áreas serranas, a temperatura média superior é inferior a 22° C no mês mais quente. Nas áreas mais altas da Serra do Mar e Serra da Mantiqueira, o verão é mais ameno e chuvoso. As temperaturas médias são as mais baixas do estado. Por exemplo, Campos do Jordão tem uma temperatura mínima média de 8,8° C.^{3,4}

CLIMA SUBTROPICAL

É influenciado pela massa polar atlântica com temperatura média de 18°C e amplitude térmica elevada (10°C), chuvas pouco intensas e bem distribuídas ao longo do ano. Há geadas com frequência e eventuais nevadas. As estações são bem marcadas: verão quente podendo ultrapassar 30°C e inverno com temperatura inferior a 0°C. Primavera e outono têm temperatura média entre 12°C e 18°C.^{3,4}

CLIMA TROPICAL

Presente na região sul do estado. O verão apresenta temperaturas elevadas e não possui a estação seca de inverno que predomina nas outras regiões do Estado [3,4].

A VEGETAÇÃO NO ESTADO DE SÃO PAULO

O Estado de São Paulo apresenta predomínio de três tipos distintos de vegetação: o Mangue nas áreas de litoral e Mata Atlântica dentro do domínio da Serra do Mar, florestas tropicais em outras partes do Estado e outras áreas com

vegetação variada, tais como: Cerrados, Campos Sujos e Cerradões, com presença ainda de vestígios de florestas tropicais e subtropicais.^{5,6}

O RELEVO NO ESTADO DE SÃO PAULO

As principais formas geomorfológicas encontradas no Estado são: planície costeira (Serra do Mar, Paranapiacaba e Itatins) e o Vale do Ribeira no sul. O planalto atlântico estende-se do litoral até o Vale do Paraíba (leste e nordeste) com rochas cristalinas. A depressão periférica paulista inicia no planalto atlântico às cuestas basálticas (sudoeste ao nordeste) com sedimentos erosivos de rochas vulcânicas. Por fim, o Planalto Ocidental Paulista que cobre mais da metade do Estado abrange as regiões: norte, oeste e noroeste com relevo formado por ondulações, colinas de topos aplanados e baixos.^{7,8,9,10}

REFERÊNCIAS DO APÊNDICE

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Cidades 2019 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2020 [citado 22 Dez 2017]. Disponível em: www.ibge.gov.br.
2. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – Ipea [Internet]. Brasília: Ipea; 2020 [citado 24 Jun 2020]. Disponível em: www.ipea.gov.br
3. Conti JB, Furlan SA. Geoecologia: o clima, os solos e a biota. In: Ross JLS. Geografia do Brasil. São Paulo: Edusp; 1996.
4. Martinelli M. Clima do Estado de São Paulo. Confins Online [Internet]. 2010 [citado 28 Dez 2017](8). Disponível em: <http://journals.openedition.org/confins/6348>
5. Sistema de Informações Florestais do Estado de São Paulo [Internet]. São Paulo: SIFESP; 2017 [citado 21 Dez 2017]. Disponível em: <https://www.infraestruturameioambiente.sp.gov.br/sifes/p>
6. Savanas e três tipos de florestas: vegetação do Estado de São Paulo agora segue a terminologia nacional. Pesquisa FAPESP [Internet]. 2003 [citado 21 Dez 2017];91:52-3. Disponível em: [HTTP://revistapesquisa.fapesp.br/2003/09/01/savanas-e-tres-tipos-de-floresta/](http://revistapesquisa.fapesp.br/2003/09/01/savanas-e-tres-tipos-de-floresta/)

7. Martinelli M. Relevo do Estado de São Paulo. Confins Online [Internet]. 2009 [citado 22Dez2017]. Disponível em: <http://journals.openedition.org/confins/6168>
8. Ross JLS. Os fundamentos da geografia da natureza. In: Ross JLS, organizador. GeografiadoBrasil. São Paulo: EDUSP; 1996.
9. Ross JLS. Relevo brasileiro: planaltos, planícies e depressões. In: Carlos AFA, organizador. Novos caminhos da geografia. São Paulo: Contexto; 1999.
10. Ross JLS. Ecogeografia do Brasil: subsídios para planejamento ambiental. São Paulo: Oficina de Textos; 2006.