



Universidade de Brasília
Núcleo de Medicina Tropical
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

**Carga de doença associada à cardiomiopatia
chagásica no Brasil**

Aglaêr Alves da Nóbrega

Brasília/DF
Agosto de 2014

AGLAÊR ALVES DA NÓBREGA

**Carga de doença associada à cardiomiopatia
chagásica no Brasil**

Tese apresentada ao Núcleo de
Medicina Tropical da Universidade de
Brasília como requisito parcial para
obtenção do título de doutora em
Medicina Tropical com área de
concentração: epidemiologia

Orientador: Dr. Wildo Navegantes de Araújo

Brasília/DF
Agosto de 2014

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília.
Acervo 1018631

N754c Nóbrega, Aglaêr Alves da.
Carga de doença associada à cardiomiopatia chagásica
no Brasil / Aglaêr Alves da Nóbrega. -- 2014.
xvi , 116 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) - Universidade de Brasília, Núcleo de
Medicina Tropical , Programa de Pós-Graduação em
Medicina Tropical , 2014.

Inclui bibliografia.

Orientação: Wildo Navegantes de Araújo.

1. Chagas, Doença de. 2. Coração – Doenças. I . Araújo,
Wildo Navegantes de. II. Título.

CDU 616.937.3(81)



**Universidade de Brasília
Núcleo de Medicina Tropical
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

AGLAÊR ALVES DA NÓBREGA

Composição da Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo - UnB

Prof. Dr. Alberto Novaes Ramos Junior - UFC

Prof. Dr. Cleudson Nery de Castro – UnB

Profa. Dra. Maria Regina Fernandes – UnB

Prof. Dr. Pedro Luiz Tauil - UnB

Suplente: Dra. Elisabeth Carmen Duarte - UnB

Brasília/DF
Agosto de 2014

Dedicatória

Aos meus primeiros mestres – Andelson e Ana (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

A Meus pais e irmãos

A Wildo Navegantes de Araújo pelo carinho, companheirismo e por todos os ensinamentos, que transcendem muito o técnico-científico.

A Deise Aparecida dos Santos pelo apoio e incentivo no início dessa jornada.

A Marta Helena Paiva Dantas por ter me liberado de várias atividades no trabalho e a Ivonne Solarte, Priscila Bochi e Marcelo Wada por terem assumido muitas das minhas tarefas.

A Verena Souza e Bianca Lorrani pela inestimável colaboração no trabalho da revisão sistemática.

A Eduardo Bonilha Rolim Júnior e a equipe da biblioteca do Ministério da Saúde pela atenção e rapidez em atender todos os meus pedidos de artigos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo fomento da bolsa de estudo.

À Universidade de Brasília (UnB) pelo suporte financeiro na publicação do primeiro artigo.

LISTA DE ABREVIACES

DC	Doença de Chagas
DCA	Doença de Chagas Aguda
CCC	Cardiomiopatia Chagásica Crônica
IC	Insuficiência Cardíaca
YLL	<i>Years of life lost</i>
YLD	<i>Years lived with disability</i>
DALY	<i>Disability-adjusted life years</i>
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
OMS	Organização Mundial de Saúde
WHO	<i>World Health Organization</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> – teste imuno enzimático
HAI	Hemaglutinação Indireta
IFI	Imunofluorescência Indireta

LISTA DE QUADROS

Artigo 2: Prevalência desconhecida da cardiomiopatia chagásica no Brasil: uma revisão sistemática

Quadro 1: Critérios adotados na avaliação crítica dos artigos selecionados na revisão	71
---	----

LISTA DE TABELAS

Artigo 1: Mortalidade por doença de Chagas no Brasil segundo causa específica

Tabela suplementar 1: Aspectos Epidemiológicos e coeficiente de mortalidade dos 237 óbitos por doença de Chagas na forma aguda, Brasil. 2000-2010	54
Tabela suplementar 2: Coeficiente de mortalidade padronizado (por 100.000 hab) devido ao envolvimento cardíaco e digestivo por região do Brasil	55

Artigo 2: Prevalência desconhecida da cardiomiopatia chagásica no Brasil: uma revisão sistemática

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática	73
Tabela 2: Avaliação crítica dos estudos selecionados na revisão sistemática	77

Artigo 3: Carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil no período de 2000 a 2010

Tabela 1: Estimativa da carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil, segundo sexo, no período de 2000 a 2010	95
Tabela 2: Anos de vida perdidos por morte prematura e vividos com incapacidade devido à cardiomiopatia chagásica no Brasil, segundo sexo e faixa etária, no período de 2000 e 2010.	96

Tabela 3: Anos de vida ajustados por incapacidade devido à cardiomiopatia chagásica no Brasil, segundo sexo e faixa etária, no período de 2000 e 2010.	97
--	----

LISTA DE FIGURAS

TESE: Carga de doença associada à cardiomiopatia chagásica no Brasil

Figura 1: Mapa das regiões endêmicas das Américas Central e do Sul destacando as cinco principais espécies vetoras	5
Figura 2: Diagrama da história natural da doença de Chagas	11
Artigo 1: Mortalidade por doença de Chagas no Brasil segundo causa específica	
Figura 1: Mapa do Brasil destacando as cinco regiões geográficas e a percentagem de população rural em cada uma delas	48
Figura 2: Coeficientes de mortalidade (x100.000hab) por doença de Chagas no Brasil, padronizados por faixa etária, segundo sexo e ano de ocorrência	49
Figura 3: Coeficiente de mortalidade por doença de Chagas no Brasil segundo faixa etária e ano de ocorrência, 2000 a 2010	50
Figura 4: Coeficiente de mortalidade padronizada (por 100.000 hab) segundo causa específica no sexo masculino no Brasil	51
Figura 5: Coeficiente de mortalidade padronizada (por 100.000 hab) segundo causa específica no sexo feminino no Brasil	52
Figura 6: Coeficiente de mortalidade padronizada (por 100.000 hab) devido ao envolvimento cardíaco por região no Brasil	53
Figura 7: Coeficiente de mortalidade padronizada (por 100.000 hab) devido ao envolvimento digestivo por região no Brasil	53
Artigo 2: Prevalência desconhecida da cardiomiopatia	

chagásica no Brasil: uma revisão sistemática

Figura 1: Fluxo de informação das diferentes fases da revisão sistemática 72

Artigo 3: Carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil (DALY)

Figura 1: Diagrama da história natural da doença de Chagas, adaptado de Rassi Jr A, 2007 95

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Agente Etiológico	2
1.2 Formas de Transmissão	3
1.2.1 Transmissão vetorial	4
1.2.2 Transmissão congênita	6
1.2.3 Transmissão transfusional	7
1.2.4 Transmissão oral	9
1.2.5 Outras formas de transmissão	9
1.3 Apresentações clínicas da doença	11
1.3.1 Doença de Chagas aguda	12
1.3.2 Doença de Chagas Crônica	13
1.3.2.1 Forma indeterminada	13
1.3.2.2 Forma cardíaca	14
1.3.2.3 Forma digestiva e demais formas	15
1.4 Tratamento da doença de Chagas	16
1.5 Morbidade e mortalidade da doença de Chagas	18
1.6 Carga Global de Doença	18
2. JUSTIFICATIVA	21
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo geral	22
3.2 Objetivos específicos	22

4. MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1 Caracterização do padrão de mortalidade por DC Segundo causa específica, sexo, faixa etária e região do país	23
4.1.1 Tipo, população e local do estudo	23
4.1.2 Fontes de dados	23
4.1.3 Análise e processamento dos dados	24
4.2 Estimação da prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil	24
4.2.1 Revisão sistemática	24
4.2.1.1 Pergunta de investigação	25
4.2.1.2 Critérios de elegibilidade	25
4.2.1.3 Estratégia de busca dos artigos	25
4.2.1.4 Seleção dos artigos e extração dos dados	26
4.2.1.5 Avaliação crítica dos artigos	26
4.2.1.6 Análise dos dados	27
4.3 Carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil (DALY)	27
4.3.1 Anos de vida perdido devido à morte prematura (YLL)	28
4.3.1.1 Tipo, população e local do estudo	28
4.3.1.2 Fonte de dados	28
4.3.1.3 Análise e processamento dos dados	29
4.3.2 Anos vividos com incapacidade (Years Lived with Disability – YLD)	30
7. RESULTADOS	32
7.1 Primeiro artigo: Caracterização do padrão de mortalidade por DC segundo causa específica por sexo, faixa etária e região do país	32
7.2 Segundo artigo: Prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil: uma	56

revisão sistemática	
7.3 Terceiro artigo: Carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil (DALY)	82
8. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	97
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
i. Anexos	115
ii. Apêndices	116

Resumo

Introdução: A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma clínica mais frequente e importante da doença de Chagas (DC) devido ao seu impacto na morbimortalidade. Ocorre em 20% a 40% das pessoas infectadas por *T. cruzi*, porém não há registros de mensuração da carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil. **Objetivos:** Mensurar a carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil no período de 2000 a 2010 por meio da estimativa dos anos de vida ajustados por incapacidade (DALY) e caracterizar os padrões da mortalidade por doença de Chagas segundo causa específica, sexo, faixa etária e região do país. **Métodos:** Para responder aos objetivos, foram realizados três estudos: a) análise descritiva dos óbitos por DC, registrados no banco de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM); b) revisão sistemática com busca em cinco bases eletrônicas de dados de artigos publicados entre 1980 e março de 2014. Foram extraídos dados sobre ano de estudo, objetivo da pesquisa, tipo de publicação, local, idade do grupo, critério de inclusão, tamanho da amostra, origem da população estudada e o valor da prevalência. A qualidade dos estudos foi avaliada por meio de um sistema de pontuação que adota a validade do método, a interpretação e aplicabilidade dos resultados como critérios e somam, no máximo, oito pontos; c) o DALY foi baseado na estrutura conceitual e metodológica da carga global de doença que utiliza um indicador composto por medidas de mortalidade (YLL) e incapacidade (YLD). **Resultados:** A descrição dos dados do SIM mostrou que 85,9% dos óbitos ocorreram devido ao comprometimento cardíaco, em indivíduos acima de 60 anos de idade, do sexo masculino. A taxa de mortalidade padronizada decresceu 32,4%, de 3,4% em 2000 para 2,3% em 2010. Os óbitos ocorridos devido ao comprometimento cardíaco decresceram em todas as regiões, exceto na região Norte que aumentou 1,6%. O Nordeste teve a menor e o Centro Oeste a maior redução. A busca realizada pela revisão sistemática encontrou 427 artigos e dezessete foram elegíveis para análise. Nenhum estudo referiu cálculo amostral e a proporção da CCC variou de 6%

em São Paulo a 48,3% na Bahia, com mediana de 20%. A pontuação atribuída à análise da qualidade dos artigos variou de 1 a 4. Foi incorrido no Brasil um total de 7.402.559 DALY devido à cardiomiopatia chagásica, sendo 674.645 (9%) devido a YLL e 6.727.914 (91%) a YLD. Os indivíduos do sexo masculino apresentaram uma carga 44% maior na mortalidade em relação ao sexo feminino e as mulheres experimentaram uma carga de incapacidade 6% maior que os homens. **Conclusão:** Os resultados apontam para a necessidade de se investir na melhoria da qualidade de vida das pessoas portadoras da cardiomiopatia chagásica propiciando acesso ao diagnóstico oportuno e tratamento de suporte adequado, além de investir no desenvolvimento de drogas que impeçam ou retardem a evolução da doença. A realização de estudos de custo da CCC no Brasil poderá gerar mais evidência quanto à necessidade de suporte financeira público e privado para prevenção, diagnóstico e tratamento da doença.

Palavras chave: Doença de Chagas; cardiomiopatia chagásica; mortalidade; revisão sistemática; carga de doença; Brasil

Abstract:

Introduction: Chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) is the most frequent and important clinical form of Chagas disease because of its impact on morbidity and mortality. Occurs in 20% to 40% of people infected by *T. cruzi* but there are no records to measure the burden of Chagas cardiomyopathy in Brazil. **Objectives:** To measure the burden of Chagasic cardiomyopathy in Brazil in the period 2000-2010 by estimating the years of Disability-Adjusted Life Years (DALY) and to characterize the patterns of mortality from Chagas disease (CD) according to specific cause, sex, age and region the country. **Methods:** To meet the objectives, three studies were conducted: a) descriptive analysis of deaths from CD, registered in the database of the Mortality Information System (SIM); b) Systematic review with search in five electronic databases of articles published data between 1980 and March 2014. Data on years of study, research objective, publication type, location, age group, inclusion criteria, sample size were extracted, origin of the population studied and the value of prevalence. Study quality was assessed by scoring systems which adopted the validity of the method, the interpretation of the results and applicability criteria and add a maximum of eight points; c) the DALY was based on conceptual and methodological framework of the global burden of disease using a composite indicator for measures of mortality (YLL) and disability (YLD). **Results:** Analysis of the data from the SIM showed that 85.9% of deaths were due to cardiac involvement in patients older than 60 years old, male. The standardized mortality rate (100,000 inhabitants) decreased 32.4%, from 3.4% in 2000 to 2.3% in 2010. The number of deaths due to cardiac involvement decreased in all regions, except in the North region (+1.6%). The Northeast had the smallest (-8.5%) and the Central-West's largest (-50%) decreased. The search performed by systematic review found 427 articles and seventeen were eligible for analysis. No studies reported sample size calculation and the prevalence of ICC ranged from 6% in São Paulo to 48.3% in Bahia, with a median of 20%. The score to the analysis of the quality of studies ranged

from 1 to 4. It was incurred in Brazil a total of 7,402,559 DALYs due to Chagas' cardiomyopathy, and 674.645 (9%) due to YLL and 6,727,914 (91%) the YLD. The males had a 44% greater mortality burden in relation to women and women experienced a charge of 6% greater disability than men. **Conclusion:** The results point to the need to invest in improving the quality of life of people suffering from Chagas cardiomyopathy providing access to timely diagnosis and appropriate supportive treatment, in addition to investing in the development of drugs that prevent or delay disease progression. Realization of cost studies of CCC in Brazil could generate more evidence on the need for public and private financial support for prevention, diagnosis and treatment of disease.

key-words: Chagas disease; Chagas cardiomyopathy; mortality; systematic review; burden of disease; Brazil

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana, considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma doença tropical negligenciada fomentada pela pobreza (WHO, 2010), é uma zoonose complexa que tem como agente etiológico o protozoário *Trypanosoma cruzi*. Foi descrita, em 1909, pelo pesquisador brasileiro Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas que descreveu, na mesma doença, o agente etiológico, o modo de transmissão (vetor), a síndrome clínica das formas aguda e crônica, o reservatório na natureza, vários aspectos da patogenia, a epidemiologia e ainda inferiu o seu impacto socioeconômico (Coura Jr, 1997; Garcia SB, 2009). Entretanto, a doença é muito mais antiga do que a sua descoberta. Há registro da presença de *Trypanosoma cruzi* e evidência de sinais clínicos da doença em múmias do Peru que datam 9000 anos (Ayala FJ, 2010).

A doença de Chagas é considerada uma das mais importantes doenças parasitárias da América Central e do Sul em termos sociais e de impacto econômico que gera. Esta doença, que era originalmente restrita ao continente americano - desde o sul dos Estados Unidos até a Argentina e o Chile - com maior prevalência em 21 países da América Latina (WHO, 2013) é hoje uma preocupação mundial devido a sua disseminação para áreas não endêmicas (Gascon J, 2010). A entrada da doença nessas áreas se deve a movimentação de pessoas entre a América Latina e o resto do mundo, principalmente devido à migração, mas também devido ao retorno de visitantes da América Latina aos seus países de origem (WHO, 2013). Há uma detecção crescente de casos nos Estados Unidos, Canadá, Europa e na Região do Pacífico (Austrália e Japão) representando um desafio para a saúde pública (WHO, 2010; Gascon J, 2010; Bern C, 2009; Hotz P, 2013).

O controle da doença pouco avançou até a década de 1940 apesar dos esforços empregados desde a época da descoberta, inicialmente pelo próprio Carlos Chagas (Dias JCP, 2002). Somente entre 1950/51 foi

realizada a primeira campanha de profilaxia da doença de Chagas no Brasil, conduzida pelo Serviço Nacional de Malária. Desde então até o ano de 1975 as atividades de controle foram exercidas de forma mais ou menos regular e com maior ou menor alcance, em virtude de um aporte descontínuo de recursos (Silveira ACS, 2011). Em 1974 a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou um programa especial para estudar a doença (Ayala FJ, 2010).

Em 1991, a Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai deram início à Iniciativa dos Países do Cone Sul cujos objetivos eram eliminar *Triatoma infestans* de casas e ambiente peridomiciliar em áreas endêmicas; reduzir e eliminar a infestação domiciliar de outras espécies de triatomíneos nas mesmas áreas ocupadas por *T. infestans*; e reduzir e eliminar a transmissão por transfusão de sangue (Silveira AC, 2002). O resultado dessas iniciativas foi a redução da frequência de novos casos de infecção por *T. cruzi* na última década (Moncayo A, 2009).

Em 2006, o Brasil foi certificado, pela Organização Pan-Americana da Saúde pela eliminação da transmissão da doença de Chagas por *T. infestans*, o principal vetor domiciliado principalmente nas regiões Sul, Sudeste e Centro Oeste do Brasil (Silveira AC, 2011). Porém, mesmo que a transmissão fosse completamente interrompida, pela história natural da doença, o país ainda teria casos por muitas décadas (Massad E, 2008).

1.1 Agente Etiológico

O agente etiológico da doença de Chagas (*Trypanosoma cruzi*) é um protozoário flagelado, da ordem Kinetoplastida, família *Trypanosomatidae*, caracterizado pela presença de um flagelo e do cinetoplasto, uma organela contendo DNA e localizado na única mitocôndria (Lana EMM, 2010). Os tripanosomas são encontrados em todas as classes de vertebrados (peixes, anfíbios, aves, répteis e mamíferos) e em todos os continentes sendo a maioria das espécies de tripanosomas transmitidas por artrópodes, principalmente insetos (Hamilton PB, 2010). Há indícios de que a infecção

humana por esse protozoário ocorra há pelo menos cinco mil anos a.C (Prata A et al, 2011).

T. cruzi apresenta uma alta variabilidade genética que inclui desde aspectos morfológicos (formas delgadas, largas e intermediárias) até refinados marcadores moleculares. Esta variabilidade está baseada principalmente no padrão eletroforético das enzimas (zimograma) e na variação no DNA do cinetoplasto (kDNA) (Manoel-Caetano FS, 2007). Estudos enzimáticos sistemáticos foram iniciados por Miles et al (Miles MA,1977) utilizando amostras provenientes do município de São Felipe na Bahia onde, nesse primeiro momento, foram seguramente identificados dois diferentes grupos. Usando o método de eletroforese, diferenciaram três classes de parasitos a partir do padrão enzimático e os designaram por zimodemas (Z1, Z2, Z3). Os zimodemas Z1 e Z3 foram associados ao ciclo silvestre e o zimodema Z2 ao ciclo doméstico (Miles MA,1980). Embora ainda não seja possível estabelecer uma associação precisa, essa variabilidade pode ter implicações no desenvolvimento das diferentes formas da doença (cardíaca, digestiva ou mista) (Lana EMM, 2010, Manoel-Caetano FS, 2007). Uma mostra disso foram os resultados do inquérito eletrocardiográfico realizado em onze estados do Brasil entre 1977 e 1981 que apresentaram um resultado destoante, em alguns estados, em relação ao inquérito sorológico. As alterações eletrocardiográficas e clínicas relevantes encontradas no Rio Grande do Sul, por exemplo, mostraram-se reduzidas quando o inquérito sorológico havia mostrado maior proporção de sororeagentes. (Diniz A, 2011). A presença de cepas Tipo III, zimodema 1, que induzem lesões predominantemente no musculo esquelético (Martins HMB, 1997), pode ser uma das explicações para as diferenças encontradas entre o inquérito sorológico e o eletrocardiográfico nesse estado.

1.2 Formas de transmissão

1.2.1 Transmissão Vetorial

A forma clássica de transmissão da doença de Chagas é vetorial por meio das fezes e urina eliminadas dos triatomíneos logo após o repasto sanguíneo (Vicente Neto A, 2000).

Existe uma variedade de vetores envolvidos na transmissão, porém a maioria pode ser atribuída a três gêneros: *Rhodnius*, *Panstrongylus* e *Triatoma*, mas esta diversidade representa apenas duas diferentes subfamílias (*Rhodniini* e *Triatominae*) (Bargues MD, 2010) daí serem mais conhecidos como triatomíneos. São hematófagos obrigatórios, têm hábitos noturnos e longevidade de até dois anos (Siqueira-Batista R, 2011).

De acordo com a lista mais recente de espécies válidas, existem 143 catalogadas e 62 destas ocorrem no Brasil (Gonçalves RG, 2012). As cinco mais importantes são *Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma dimidiata*, *Rhodnius prolixus*, *Panstrongylus megistus* (Figura 1) (Patterson JS, 2010). A maioria das espécies de triatomíneos ocorre no Novo Mundo. Apenas treze espécies ocorrem no Velho Mundo, sendo oito relacionadas ao *Triatoma rubrofasciata*, que tem se espalhado para os portos de todo o mundo com seu hospedeiro vertebrado, o rato (*Rattus rattus*). Cinco espécies de triatomíneos do Velho Mundo pertencem ao gênero incomum indiana *Linshcosteus* (Miles MA, 1980).

Algumas espécies de triatomíneos têm se adaptado para colonizar e subsistir em habitações humanas e são estas as responsáveis pela transmissão da doença de Chagas. O mais notório desses triatomíneos é o *T. infestans*, principal vetor no sul da América do Sul. Além desse têm-se *R. prolixus* e *T. dimidiata* no norte da América do Sul e América Central; *P. megistus*, no leste e região central do Brasil; *T. brasiliensis*, no Nordeste do Brasil (Miles MA, 1980) (Figura 1).

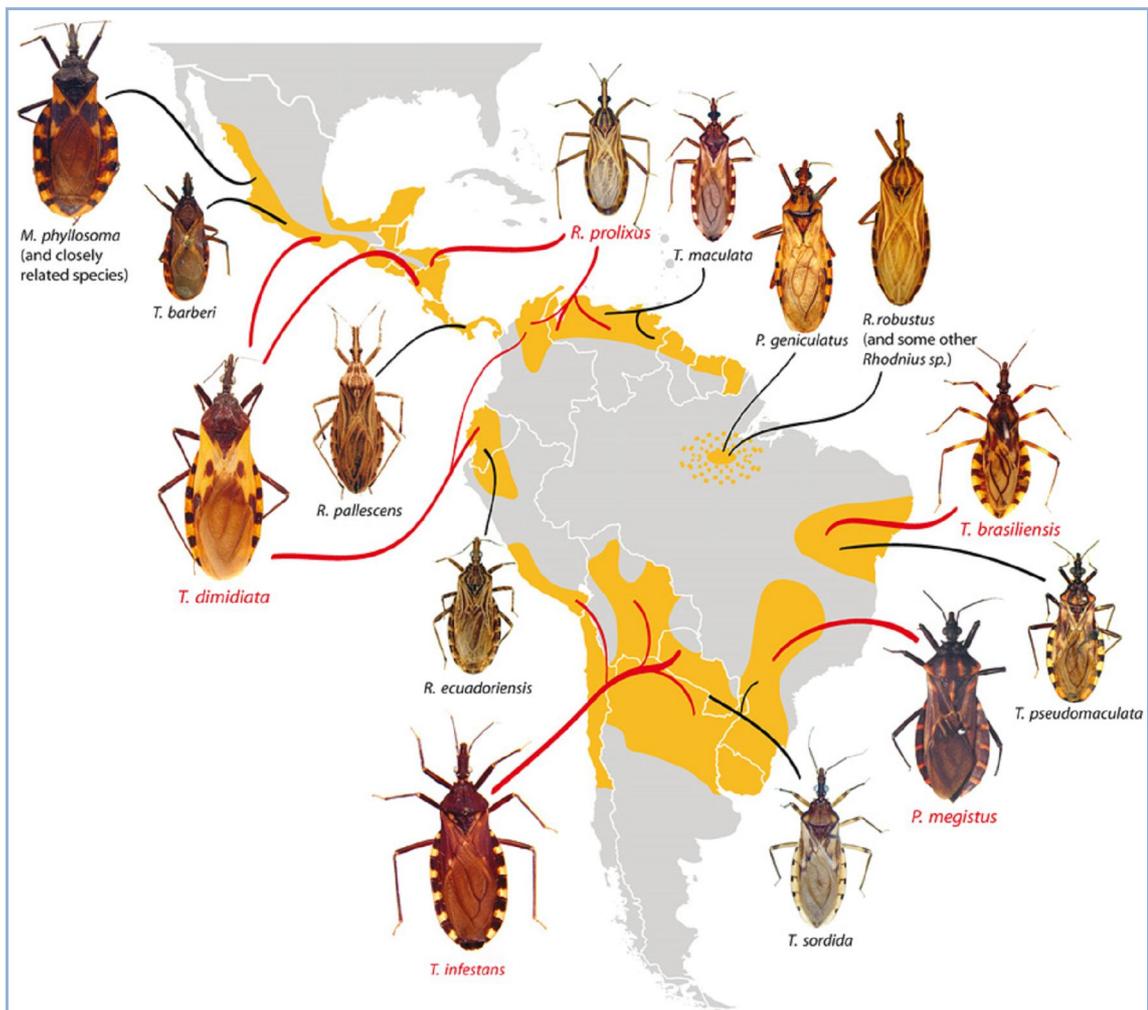


Figura 1: Mapa das regiões endêmicas das Américas Central e do Sul destacando as cinco principais espécies vetoras (Patterson JS, 2010)

Segundo Siqueira-Batista (Siqueira-Batista R, 2011), a domiciliação dos triatomíneos é o fenômeno mais importante na ecoepidemiologia da doença de Chagas. Possivelmente devido a essa característica, *T. infestans* tenha encontrado nos países da América do Sul as condições ambientais e sociais propícias a sua domiciliação haja vista que condições habitacionais precárias devido à pobreza são determinantes sociais inerentes à ocorrência e manutenção do ciclo da doença. Por isso, como muito bem aponta Siqueira (Siqueira-Batista R, 2011), o debate a respeito da ecoepidemiologia da tripanossomíase americana não pode restringir-se ao discurso belicista

de combate ao vetor, mas entender de forma mais ampla os aspectos envolvidos nessa complexa enfermidade, sobretudo os determinantes sociais envolvidos.

Quanto aos reservatórios, mais de 200 espécies silvestres são susceptíveis à infecção por *T. cruzi*, dentre eles estão os marsupiais, carnívoros, quirópteros, lagomorfos, roedores e primatas não humanos (Obara MT, 2010). Aves, répteis e anfíbios são resistentes à infecção por *T. cruzi*, entretanto esses animais podem desempenhar um importante papel nos ecótopos naturais, especialmente as aves, por servirem de fonte alimentar para os vetores (Siqueira-Batista R, 2011; Miles MA, 1980), todavia, os mamíferos são os mais susceptíveis à infecção (Patterson JS, 2010).

1.2.2 Transmissão Congênita

A transmissão vertical da doença de Chagas foi mencionada pelo próprio Carlos Chagas em 1911 após dois recém-nascidos evoluírem a óbito seis e oito dias após o nascimento e a autópsia revelar a presença do parasito (Barba MCP, 2007). Apesar da descoberta dessa forma de transmissão ter ocorrido há mais de um século, os fatores relacionados à transmissão congênita da doença ainda são pouco conhecidos (Gontijo ED et al, 2009).

Esta forma de transmissão pode ocorrer em qualquer fase clínica da infecção, entretanto tem-se observado um maior risco durante a fase aguda, que chega a 62% (Pérez-Aguilar MC, 2012). A ocorrência da transmissão congênita é mais provável no último trimestre de gestação, sempre com o envolvimento placentário, mas pode ocorrer também no canal do parto, pelo contato das mucosas do feto com o sangue da mãe infectada (Gontijo ED, 2009). Entretanto, na maioria das mulheres grávidas que adquiriram a infecção muito tempo antes da gravidez é impossível identificar o momento de transmissão materno-fetal de *T. cruzi* (Ferreira MS, 2005).

Estima-se que o risco de transmissão da doença de Chagas da gestante infectada para seu concepto varia entre 0,5% e 8% (Ferreira MS, 2005). As causas dessa variação são diversas tais como as características individuais da mãe (estado nutricional, genético, imunológico), a eficácia da barreira placentária para evitar a passagem do parasito, a capacidade materno/fetal de desenvolver uma resposta imune específica eficaz no controle da multiplicação do parasito e o polimorfismo do parasito (Pérez-Aguilar MC, 2012).

Segundo Gontijo e col (2009), a infecção chagásica congênita pode ser considerada um agravo para o qual não se dispõe de prevenção primária, porém quando detectado precocemente, o tratamento pode alcançar uma eficácia de praticamente 100% (Sosa-Estani S, 2005). Normalmente, os recém-nascidos são assintomáticos e as alterações clínicas mais frequentes são prematuridade, baixo peso, febre e hepatoesplenomegalia. É considerada forma aguda e, portanto, de notificação obrigatória no Brasil (Andrade JP, 2011; Brasil, 2014).

1.2.3 Transmissão Transfusional

A transmissão da doença de Chagas por meio da transfusão de sangue foi aventada em 1936 na Argentina e confirmada em 1952 no Brasil (Moraes-Souza, 2011).

Com o início da industrialização na década de 1950 e, com isso, um intenso processo migratório campo - cidade, o Brasil experimentou a urbanização da doença de Chagas com a alta prevalência de infecção por *T. cruzi* em candidatos à doação nos serviços de hemoterapia, atingindo proporções de aproximadamente 10% (Moraes-Souza, 2011). Com a inexistência de programas de controle nos referidos serviços, a transmissão transfusional foi responsável, na década de 1970, por aproximadamente 20.000 casos anuais no Brasil (Moraes-Souza, 2011; Dias JCP, Schofield CJ, 1998).

Com isso e a gradativa redução da transmissão pela forma natural, devido às ações de controle iniciadas efetivamente no Brasil na década de 1950 e em alguns países endêmicos, a transmissão por transfusão de sangue passa a ser a principal forma de disseminação nessas áreas nas décadas de 1980 e 1990 (Moraes-Souza, 2011).

A Iniciativa do Cone Sul estabeleceu como objetivos, além das ações de eliminação do *T. infestans* da região dos seis países signatários, reduzir e eliminar a transmissão transfusional mediante o fortalecimento da rede de bancos de sangue e o controle dos doadores (Dias JCP, Schofield CJ, 1998). Porém, até 1995 apenas três dos seis países do Cone Sul dispunham de Lei obrigando o controle sorológico dos candidatos a doação de sangue (WHO, 2010; Dias JCP, Schofield CJ, 1998).

O Ministério da Saúde do Brasil criou em 1980 o Programa Nacional de Sangue e Hemocomponentes que determinou o fim da remuneração de doadores e implantou, gradativamente, uma rede pública estadual hierarquizada de serviços de hemoterapia chamada HEMORREDE. Desde 2005 o Brasil tem uma cobertura para triagem sorológica de 100% e, com isso, o risco de transmissão transfusional restringe-se aos casos de falha na sensibilidade dos testes diagnósticos, hoje de 99,5%, a triagem clínica e sorológica e o nível de cobertura de sorologias de infecção por *T. cruzi* (Moraes-Souza, 2011; Silva VLC, 2013).

A melhora técnico-científica aliada às ações de vigilância sanitária e epidemiológica junto a estes serviços de hemoterapia e o controle da transmissão natural reduziu a prevalência de sorologia positiva ou indeterminada para *T. cruzi* entre os candidatos a doadores de sangue do país de 6,9% para 0,2% em aproximadamente 30 anos (Moraes-Souza, 2011; Silva VLC, 2013).

O quadro clínico e laboratorial da doença por transmissão transfusional é semelhante àquele transmitido pelo vetor, exceto pelo fato do período de incubação que aqui é de dez a 170 dias e o não aparecimento dos sinais de porta de entrada observados na forma vetorial de transmissão (Ferreira MS, 2005).

1.2.4 Transmissão Oral

Com o controle das formas de transmissão vetorial e transfusional, o modo de transmissão oral emergiu como a principal forma de transmissão da doença de Chagas na bacia Amazônica e em outras regiões onde a presença do triatomíneo no intradomicílio e peridomicílio tem sido controlada (Shikanai-Yasuda MA, 2012).

A transmissão oral ocorre pela ingestão de alimentos contaminados com parasitos provenientes de triatomíneos infectados ou, ocasionalmente, por secreções das glândulas de cheiro de marsupiais (*Didelphis* sp: mucura ou gambá) (Ramos Jr AN, 2009).

No ciclo silvestre, a transmissão de *T. cruzi* por via oral tem caráter habitual por meio da ingestão, por mamíferos susceptíveis, de vetores e reservatórios infectados. No caso do homem, esta transmissão ocorre de maneira circunstancial, por meio de alimentos contaminados com o parasita a partir de triatomíneos ou de suas dejeções. Pode ocorrer ainda por meio da ingestão de carne crua ou mal cozida de caça, ou de alimentos contaminados por urina ou secreção anal de marsupiais infectados, por acidentes em laboratório ou mesmo por meio de hábitos primitivos de ingestão de triatomíneos (Ramos Jr AN, 2009).

Esta forma de transmissão vem sendo relacionada à ocorrência de surtos, especialmente na região amazônica (Valente SAS, 1999; Nóbrega AA, 2009; Beltrão HMB, 2007). Entre os anos de 2000 e 2010 foram notificados ao sistema de vigilância brasileiro mais de 1000 casos da doença relacionados a 138 surtos, a maioria na Amazônia brasileira (Shikanai-Yasuda MA, 2012).

1.2.5 Outras formas de transmissão

Além das formas citadas acima, já foi relatada a transmissão da doença de Chagas por transplante de órgãos e acidente de laboratório

(Machado CM et al, 2009), porém com menor importância do ponto de vista epidemiológico e de saúde pública.

A transmissão da doença de Chagas por meio de transplante de órgãos foi relatada pela primeira vez no Brasil em 1981 e ocorreu por meio de transplante de rim (Chocair PR, 1985), mas já foi observada também em transplantes de coração, fígado, medula óssea e pâncreas (Dias JCP, 2011). Devido ao tratamento dos receptores de órgãos com imunossuppressores, o indivíduo transplantado pode apresentar menor resistência à infecção e desenvolver a fase aguda e grave da doença. Por isso, uma conduta básica a ser realizada no doador e no receptor é o teste sorológico para pesquisa de anticorpos anti *T. cruzi* por duas técnicas diferentes, de alta sensibilidade e especificidade (Dias JCP, 2011).

A transmissão de forma acidental pode ocorrer em diversas situações, seja em laboratórios de triatomíneos, trabalhos experimentais com mamíferos infectados e culturas até infecção cirúrgica a partir de pacientes agudos, o que pode configurar infecção por acidente de trabalho. Falta ou mal uso de equipamentos de proteção individual, instalações e equipamentos inadequados, iluminação deficiente, falta de capacitação são alguns dos fatores de risco relacionados a essa forma de transmissão (Dias JCP, 2011). Por isso, ao contrário da transmissão vertical, é possível realizar a prevenção primária com a utilização de equipamentos de proteção individual e o treinamento dos profissionais envolvidos no manejo de material contaminado (Dias JCP, 2011).

1.3. Apresentações clínicas da doença

A doença de Chagas em seres humanos apresenta-se em duas fases: aguda e crônica podendo esta apresentar uma forma indeterminada ou formas clínicas cardíaca, digestiva ou mista (figura 2).

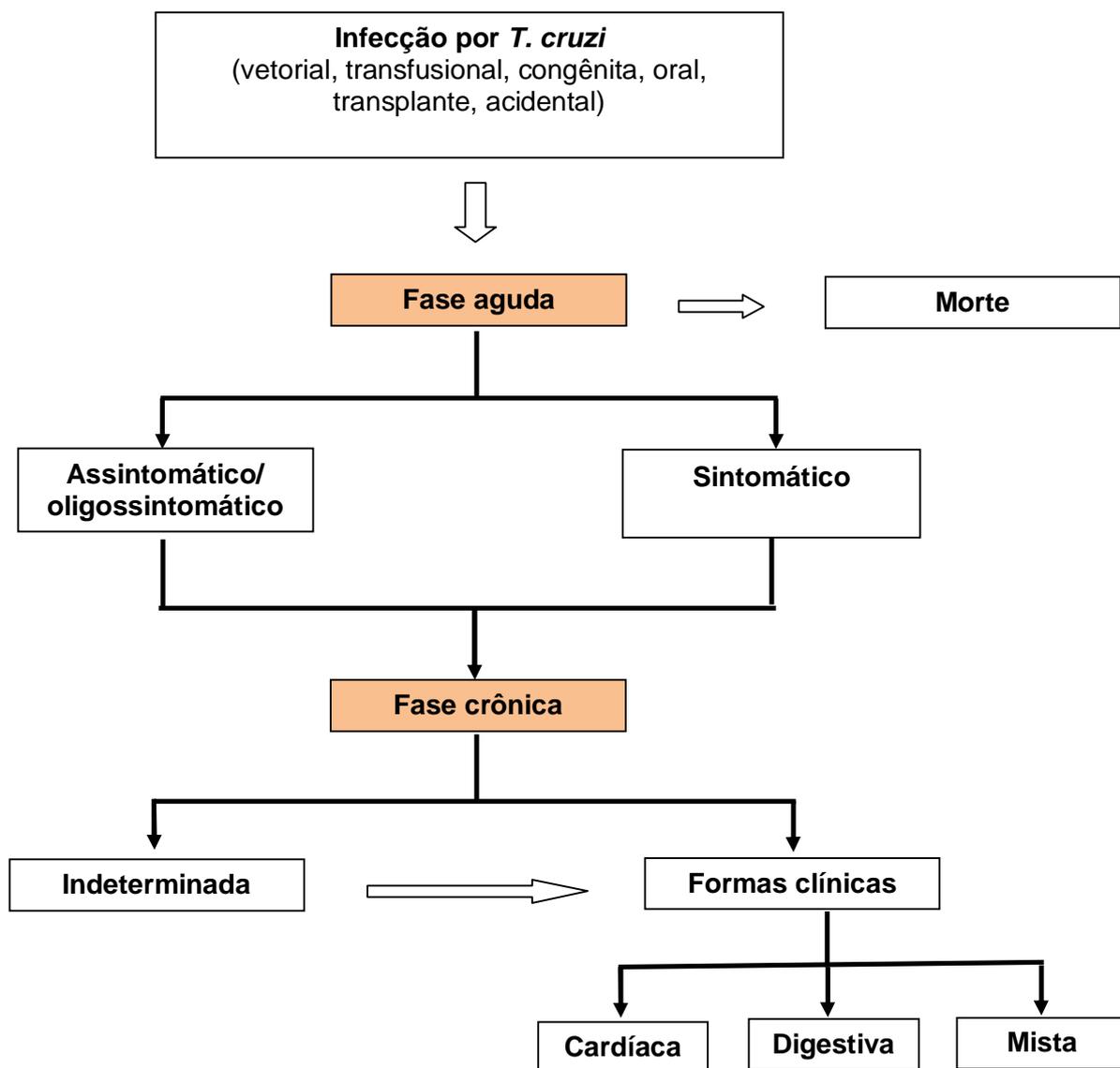


Figura 2: Diagrama da história natural da doença de Chagas, adaptado (Rassi Jr A, 2007)

1. 3. 1 Doença de Chagas Aguda

A fase aguda da doença inicia-se no hospedeiro vertebrado (homem e vários mamíferos), apresentando uma infecção generalizada por *T. cruzi* que pode ser assintomática ou oligossintomática (Gascon J et al, 2010). Define-se pela alta parasitemia, geralmente pouco duradoura no ser humano (entre seis e oito semanas), detectável por exames parasitológicos diretos de sangue (Brasil, 2004). Em áreas endêmicas, cerca de 80% dos casos agudos e graves têm envolvimento miocárdico e taxas de letalidade de 2% a 7% são descritas durante as crises agudas, sendo maior em crianças (Pinto AYN, 2004). A doença de Chagas aguda (DCA) mostra-se mais grave e clinicamente mais exuberante em menores de dois anos, idosos, imunossuprimidos e indivíduos infectados com uma alta carga parasitária como ocorre nos casos de transmissão oral (WHO, 2010; Brasil, 2004).

Clinicamente, a infecção chagásica aguda caracteriza-se por um conjunto de manifestações que compreendem miocardite aguda, com vários graus de gravidade, e os sinais e sintomas gerais como febre prolongada e recorrente, cefaleia, mialgia, artralgia, astenia, edema de face e/ou membros inferiores, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, “rash” cutâneo. Manifestações digestivas como diarreia, vômito e epigastralgia são comuns quando adquiridas por meio de transmissão oral. Em cerca de 2/3 dos casos ocorridos por transmissão vetorial pode-se observar sinais de porta de entrada: o sinal de Romana (edema bupalpebral, unilateral e indolor) ou chagoma de inoculação (lesão cutânea eritematosa). Ambas as lesões de porta de entrada podem desaparecer espontaneamente no decurso da doença. Meningoencefalite por *T. cruzi* pode ocorrer em lactentes ou em casos de reativação (imunodeprimidos). Esta síndrome, juntamente com a miocardite, é uma das causas mais freqüentes de óbito nesta fase (Ferreira MS, 2005; Brasil, 2010).

O diagnóstico nessa fase é determinado pela presença de parasitos em exame parasitológico direto de sangue periférico (exame a fresco, gota

espessa ou esfregaço). Quando houver sintomas por mais de trinta dias são recomendados métodos de concentração (teste de Strout, micro-hematócrito e QBC). Isto se deve ao declínio da parasitemia ou à presença de anticorpos IgM anti-*T. cruzi* no sangue que indicam doença aguda, quando associada a fatores clínicos e epidemiológicos compatíveis (Brasil, 2010).

1.3.2 Doença de Chagas Crônica

A fase aguda é seguida de uma fase crônica onde os sinais clínicos, quando existentes, desaparecem e raramente são encontrados parasitos no sangue periférico, pois os mesmos ficam alojados em tecidos, especialmente no músculo cardíaco e digestivo (WHO, 2010).

O diagnóstico nessa fase é, essencialmente, sorológico confirmado com a aplicação de dois testes de princípios diferentes, sendo um de alta sensibilidade e outro de alta especificidade. Os testes mais empregados são o ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI) e a hemaglutinação indireta (HAI) (Brasil, 2005).

1.3.2.1 Forma indeterminada

Trata-se da forma clínica mais comum da doença de Chagas, acometendo cerca de 50% a 60% dos indivíduos que foram infectados por *T. cruzi* (Argolo AM, 2008). Esta fase pode durar de 10 a 30 anos ou por toda a vida, entretanto estudos apontam que entre 1% e 3% dos indivíduos acometidos por essa forma evoluem a cada ano para uma forma determinada (Prata A, 2001). Cura espontânea nesta fase foi registrada em raros casos (Ferreira MS, 2005).

Define-se como portador da forma crônica indeterminada o indivíduo assintomático que apresente sorologia reagente ou exame parasitológico positivo para *T. cruzi* e apresente exame clínico, eletrocardiograma basal e exames radiológicos do coração, esôfago e intestino grosso normais.

Embora simples e prática, essa definição é considerada subjetiva e com uma baixa sensibilidade. Acredita-se que se fossem utilizados exames mais rigorosos e complexos (ecocardiograma, avaliação autonômica, teste ergométrico, Holter, cintilografia miocárdica, ressonância magnética, cateterismo cardíaco, biopsia endomiocárdica) uma proporção, que pode variar de 20% a 50%, desses indivíduos portadores da forma indeterminada da doença de Chagas já apresentaria algum comprometimento orgânico devido à doença (Ferreira MS, 2005; Andrade J.P., 2011).

1.3.2.2 Forma cardíaca

Após uma fase indeterminada, cerca de 20% a 40% dos indivíduos acometidos pela doença vão apresentar manifestações cardíacas – a cardiomiopatia chagásica (Rassi Jr A, 2009). Essa forma da doença de Chagas faz parte de um grupo importante e heterogêneo de doenças do músculo cardíaco cuja classificação é complexa e muitas vezes, contraditória (Barry J, 2006). A prova disso é que a cardiologia conta atualmente com a genética molecular para ajudar no estabelecimento da classificação (Barry J, 2006).

As cardiomiopatias são um grupo heterogêneo de doenças, associadas à disfunção mecânica e/ou elétrica, que afetam diretamente o miocárdio e ocorrem devido a uma variedade de causas que são, frequentemente, genéticas. Baseadas na predominância do órgão envolvido, as cardiomiopatias estão divididas em primária (genética, mista - genética e não genética - e adquirida), que envolvem predominantemente o músculo cardíaco, e as secundárias que apresentam problemas sistêmicos generalizados (Barry J, 2006). A forma mista das cardiomiopatias primárias manifesta-se sob uma forma dilatada das câmaras cardíacas, que é a terceira causa mais comum de Insuficiência cardíaca (IC) e a mais frequente causa de transplante cardíaco, estimando-se uma prevalência de 1:2.500 (Barry J, 2006).

A cardiomiopatia chagásica, que é uma cardiomiopatia primária mista (Barry J, 2006), caracteriza-se por distúrbios do ritmo cardíaco, fenômenos tromboembólicos, insuficiência cardíaca e morte súbita (Anis Rassi, 2000). É a forma clínica mais frequente e importante da doença devido ao seu impacto na morbimortalidade, pois esta é a forma que mata, causa limitação na produção laboral e diminui a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Rassi Jr A, 2007; Ferreira MS, 2005).

Os mecanismos patogênicos da cardiomiopatia chagásica ainda não estão completamente entendidos, porém é crescente o consenso que indica que a persistência do parasito é necessária para o desenvolvimento da doença. Todavia, não se sabe ainda se o dano tecidual é causado diretamente por fatores do parasito ou, indiretamente, por imunopatologias dirigidas pelo parasito ou por mecanismos auto-imunes (Rassi Jr A, 2010).

Além dos testes sorológicos, a anamnese, exame físico, alterações eletrocardiográficas, radiológicas e a epidemiologia fornecem dados importantes para o estabelecimento do diagnóstico nessa forma da doença (Andrade JP, 2011).

1.3.2.3 Forma digestiva e demais formas

Dos indivíduos acometidos, 15% a 20% desenvolverão alteração de motilidade, absorção e secreção no trato digestivo, especialmente no cólon e no esôfago; acima de 10% dos pacientes desenvolverão uma forma mista, ou seja, cardíaca e digestiva (WHO, 2010; Rassi Jr A, 2007; Prata A, 2001).

Trata-se de uma disfunção motora (disperistalga) que pode acometer qualquer parte do tubo digestivo do infectado crônico em especial naqueles segmentos de conteúdo mais sólido, ou seja, o esôfago e cólon terminal levando ao surgimento do megaesôfago e megacólon, respectivamente (Ferreira MS, 2005).

Outras formas clínicas como a meningoencefalite chagásica são raras e a frequência de complicações cerebrovasculares em portadores da forma

crônica da doença é desconhecida (Brasil, 2004; Brasil, 2010; Andrade JP, 2011).

1.4. Tratamento da doença de Chagas

As duas drogas existentes e recomendadas para o tratamento da doença de Chagas são o nifurtimox e benznidazol, que foram lançadas em 1967 e 1972, respectivamente (Oliveira MF, 2008). No Brasil, a droga de escolha é o benznidazol, administrada por 60 dias nas doses recomendadas para adultos e crianças (Brasil, 2010), mas a aplicação clínica requer atenção por conta do aparecimento de reações adversas (Oliveira MF, 2008).

O Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (Brasil, 2005) recomenda o tratamento na fase aguda da doença. Nessa fase, o tratamento deve ser realizado o mais breve possível, após confirmação diagnóstica e independente da via de transmissão, nas formas congênita e crônica recente (crianças menores de 12 anos), porém devido à toxicidade das drogas, o tratamento não é recomendado durante a gestação (Brasil, 2005). Em crianças menores de 15 anos, considerada fase crônica recente, a taxa de cura varia de 50% a 60% (Oliveira MF, 2008). A doença de Chagas aguda, quando adequada e oportunamente tratada, pode atingir a cura em 30% a aproximadamente de 100% dos casos. Na sua ausência, entre 5% e 10% dos pacientes podem evoluir para óbito (Gascon J, 2010; Ferreira MS, 2005).

Além disso, para adultos o tratamento pode ser instituído no período de cinco a doze anos após a infecção inicial, considerada forma crônica recente, mesmo sem evidência comprovada do sucesso da terapia (Brasil, 2005).

Os dados na literatura que demonstram a eficácia do tratamento com Benznidazol ou Nifurtimox contra a infecção chagásica na fase crônica tardia em adultos apontam uma taxa de cura que varia de 8% a 30% (Oliveira MF,

2008). Nesta fase, o Consenso Brasileiro (Brasil, 2005) indica o tratamento apenas aos indivíduos portadores da forma indeterminada, assim como das formas cardíacas leves e digestivas. Porém, na perspectiva de programas de saúde pública, não há indicação de tratamento em larga escala para adultos na fase crônica.

Outras indicações de tratamento com o uso dessas drogas são feitos em caso de transplante, pacientes imunodeprimidos e infecção acidental (Brasil, 2005).

Embora o consenso brasileiro estabeleça critérios para sua instituição, o tratamento da doença de Chagas é controverso, haja vista às divergências nas percentagens de cura, e divide pesquisadores quanto à sua eficácia em alterar o curso da doença, sobretudo na fase crônica (Fragata Filho A.A, 2009). Na tentativa de resolver essa questão, em 2004 deu-se início a um estudo (BENEFIT) multicêntrico internacional envolvendo o Brasil, Argentina e Colômbia, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, para acompanhar a evolução clínica de 3.000 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica e analisar se o tratamento com o benznidazol, nas doses habituais, modifica a evolução da doença (Marin-Neto JA, 2008). Espera-se que os resultados oriundos do BENEFIT possam esclarecer o papel do tratamento etiológico na progressão dessa fase da doença de Chagas.

Os critérios de cura dos portadores da doença são difíceis de avaliar e hoje estão embasados na negatificação dos testes sorológicos. O tempo de negatificação é variável e depende da fase da doença (Brasil, 2005).

O tratamento sintomático na fase crônica da doença depende das manifestações clínicas. Na forma digestiva pode ser recomendado o tratamento conservador (dietas, laxativos, lavagens) ou cirúrgico dependendo do estágio da doença (Brasil, 2010). Nas alterações cardiológicas são recomendadas as mesmas drogas usadas em outras cardiopatias, conforme as Diretrizes Latino Americanas de Cardiologia (Andrade JP, 2011).

1.5 Morbidade e mortalidade da doença de Chagas

Estima-se que de sete a oito milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente em 21 países endêmicos da América Latina, estejam infectadas por *T. cruzi* (OMS, 2013) e que 60 milhões estão sob o risco de infecção (Almeida EA, 2011).

No Brasil, a estimativa é de 4,6 milhões de pessoas infectadas por *T. cruzi*, com uma prevalência estimada de 4,2%, variando de 3,1% a 5,7% (Martins-Melo FR, 2014). Todavia, a taxa de mortalidade vem diminuindo gradualmente ao longo do tempo e passou de 3,78 em 1999 para 2,78 em 2007 (Martins-Melo FR, 2012).

A cardiomiopatia chagásica crônica é a principal responsável pela elevada morbimortalidade da doença de Chagas, com grande impacto social e médico-trabalhista (Brasil, 2010), além de apresentar um pior prognóstico que as cardiomiopatias de outras etiologias (Freitas HFG, 2005). No estudo de Freitas (Freitas HFG e col, 2005) a doença de Chagas cardíaca foi o principal fator prognóstico para o óbito. A letalidade anual de pacientes ambulatoriais tem sido estimada em 4%. A morte súbita ocorre entre 55 a 65% dos casos e a insuficiência cardíaca (IC) progressiva é responsável por 25 a 30% e fenômenos tromboembólicos por 10 a 15% (Bocchi E.A, 2009).

1.6 Carga Global de Doença

A carga global de doença (GBD) é uma estrutura conceitual e metodológica que permite quantificar e comparar a saúde da população por meio de um indicador composto por medidas de mortalidade e incapacidade, o chamado anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, do inglês *Disability-adjusted life years* (DALY). Esta medida, criada por Murray et al (Murray CJL; Lopez AD, 1994), examina a perda de saúde por meio da combinação da mortalidade e morbidade, além de permitir avaliar a gravidade de doenças incapacitantes, mas que possuem baixa letalidade

(Murray CJL,1994; Monteiro MFG, 2004; Schramm JMA, 2004). A GBD, ou seja, o total de DALY mede a lacuna entre a saúde corrente da população e uma situação ideal onde todos vivem o tempo esperado e com saúde total (Mathers CD et al, 2007).

O DALY é composto pelos anos de vida perdidos devido à morte prematura (“*Years of life lost*”: YLL) e os anos perdidos por incapacidade (“*Years lived with disability*”: YLD), onde 1 (um) DALY é igual a um ano de vida sadia perdido.

$$\text{DALY} = \text{YLL} + \text{YLD}$$

O DALY está baseado na premissa de que a melhor unidade para medir a carga da doença é o tempo. Desta forma, o cálculo pode ser feito usando medidas de incidência ou prevalência. Como os anos perdidos devido à morte pré-matura (YLL) são uma função do coeficiente de mortalidade e do tempo de vida perdido em cada grupo de idade, essa é uma medida de incidência. Ao passo que os anos vividos com incapacidade podem ser medidos pela incidência ou prevalência. No entanto, para o cálculo da carga, as medidas de incidência têm sido escolhidas com mais frequência principalmente por serem consistentes com o método do cálculo da YLL (Mathers CD et al, 2001; Polinder S, 2012).

O primeiro estudo da carga global de doença, iniciado em 1990 (Mathers CD et al, 2007), incorporou quatro valores sociais específicos dentro do cálculo do indicador (Murray CJL,1994):

- a) a duração do tempo perdido devido à morte para cada grupo de idade: o estudo adotou uma mesma expectativa de vida “ideal” padrão para todos os subgrupos de populações. Essa expectativa de vida está baseada no modelo da tábua de vida do Oeste (“West Level 26”) onde se espera que ao nascerem as mulheres vivam 82,5 anos e os homens 80 anos de idade;
- b) função de ponderação da idade: os argumentos para utilização dessa taxa baseiam-se na premissa de que em toda sociedade os papéis dos indivíduos variam com a idade. Os jovens e, frequentemente, os idosos dependem física, emocional e financeiramente do resto da sociedade;

c) estimativas dos pesos das incapacidades: é uma medida numérica que atribui um valor ao tempo vivido com um determinado agravo não fatal. A escala varia de 0 a 1 onde 0 representa um estado ótimo de saúde (sem perda) e 1 representa um estado equivalente ao óbito;

d) preferência temporal: esse é um conceito que advém dos estudos de economia da saúde onde, os indivíduos preferem os benefícios agora, antes que no futuro. A taxa é aplicada em relação aos anos de vida perdidos no futuro cujo objetivo é estimar os anos de vida perdidos no presente. Nas análises econômicas, o desconto de futuros benefícios é praticado de forma padrão. Para o estudo da carga de doença, um painel de especialistas na área de custo-efetividade em saúde recomendou uma taxa de desconto de 3% (Murray CJL, 1994).

Todavia, essa nova proposta de mensurar a carga da doença desencadeou críticas ao modelo, sobretudo no que se refere ao uso da ponderação das idades, da taxa de desconto, bem como a utilização de pareceres de peritos para avaliação do peso de deficiência (Anand, 1997; Barendregt JJ, 1996).

Segundo Anand (1997), no quadro de capital humano, a ponderação das idades pode ser justificada devido a diferentes produtividades nos vários ciclos da vida e esta abordagem permite se imputar um valor monetário à vida e à deficiência de acordo com os respectivos fluxos de renda. Para o autor, embora isso seja uma justificativa consistente, ela é difícil de ser defendida eticamente. Além disso, esse autor julga que se o objetivo é medir a carga da doença, são necessárias mais informações das circunstâncias que os indivíduos experimentam os problemas de saúde como, por exemplo, o apoio prestado pelo serviço público, renda privada e não apenas a idade e o sexo (Anand S, 1997).

No entanto, Barendregt JJ e col.(1996) não consideram a ponderação da idade inapropriada ou errada. Na verdade, eles consideram desproporcional a atenção que a ponderação da idade tem recebido em função do baixo impacto que gera nas expectativas de vida por idade específica.

Após as críticas recebidas no primeiro estudo, os coordenadores do projeto decidiram simplificar o cálculo do DALY e retiraram dele a taxa de desconto e padronizaram a expectativa de vida em 86 anos para homens e mulheres (Murray CJL et al, 2012).

2. JUSTIFICATIVA

A doença de Chagas é primitivamente uma enzootia com uma ampla circulação natural de *T. cruzi* nos ecótopos silvestres por todo o continente americano. Há um grande número de reservatórios animais no ambiente domiciliar e silvestre e isso inviabiliza o esgotamento das fontes de infecção. Por isso, a erradicação da doença não é possível, porém a eliminação pode ocorrer e depende de ações contínuas de controle e vigilância (Silveira AC, 2002; Reithinger R, 2009; Dias JCP, 2008). Reithinger e colaboradores (Reithinger R, 2009) consideram um melhor monitoramento e a estimação da carga de doença como um dos principais componentes para desenvolver uma estratégia abrangente de eliminação da doença de Chagas.

Embora a doença de Chagas seja reconhecida como uma das mais altas cargas dentre as doença tropicais negligenciadas da América Latina e Caribe [10] e a cardiopatia chagásica a forma mais grave dessa doença, [11] não existem trabalhos mensurando a carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil. Por essa razão e por se desconhecer o impacto da incapacidade gerada por essa forma da doença, justifica-se um estudo para estimar a sua carga no Brasil. Assim, espera-se realizar a primeira aproximação da estimativa da carga de doença da cardiomiopatia chagásica, utilizando-se dados secundários oficiais e de literatura.

Os resultados desse trabalho poderão contribuir para a reestruturação da vigilância, bem como da assistência da cardiomiopatia chagásica, colocando-a na lista de prioridades da saúde pública, médica e científica do

Brasil. Pois, a doença de Chagas crônica bem como a cardiomiopatia crônica por ela gerada não é de notificação compulsória (Brasil, 2014) e não é passível de qualquer monitoramento.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Estimar a carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil, no período de 2000 a 2010

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os padrões da mortalidade por doença de Chagas segundo causa específica, sexo, faixa etária e região do país.
- Estimar a prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil.
- Estimar os anos de vida perdidos (“Years of Life Lost” - YLL) devido à cardiomiopatia chagásica e os anos vividos com incapacidade (“Years Lived with Disability” - YLD), no período de 2000 a 2010.
- Estimar os anos de vida ajustados por incapacidade (DALY), no período de 2000 a 2010.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Caracterização do padrão de mortalidade por doença de Chagas segundo causa específica por sexo, faixa etária e região do país

4.1.1 Tipo, população e local do estudo

Realizou-se um estudo descritivo com os dados de todos os indivíduos que evoluíram a óbito por doença de Chagas no Brasil entre 2000 e 2010. O Brasil tem aproximadamente 200 milhões de habitantes e 84% vivem em área urbana. Está dividido em cinco regiões geopolíticas, as quais apresentam diferentes características demográficas, econômicas e sociais. As regiões Sul, Sudeste e Centro Oeste apresentam as menores taxas de analfabetismo (4,9%, 5% e 6,9%, respectivamente) e as maiores rendas per capita. As regiões Norte (11%) e a Nordeste (18,5%) tem as maiores taxas de analfabetismo e as menores rendas per capita. (Departamento de Informática do SUS/DATASUS, 2012. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2011/matriz.htm>. Acessado em 01 de maio de 2013).

4.1.2 Fonte dos dados

Os óbitos por doença de Chagas, segundo causa básica, ano de ocorrência, sexo, faixa etária e região do Brasil, foram extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) sendo a base de dados obtida no endereço eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – SUS (http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm).

Os dados populacionais foram obtidos da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística para os anos censitários de 2000 e 2010 (IBGE, 2013). Para obtenção dos dados no período intercensitários, foi realizada uma interpolação linear utilizando a taxa de crescimento intercensitária por faixa etária, sendo adotados os seguintes grupos etários: 0-4; 5-14; 15-29; 30-44; 45-59; 60-69; 70-79; 80 e mais anos (Murray CJL, Lopez AD, 1994).

4.1.3 Análise e processamento dos dados

Os coeficientes das causas específicas de mortalidade (por 100.000 hab.) foram padronizados e calculados anualmente por sexo, faixa etária e região do Brasil utilizando-se o método direto (Gordis L, 2004). O período de análise foi compreendido entre os anos de 2000 e 2010 e a população brasileira estimada para o ano de 2005 foi utilizada como padrão. As causas de óbito consideradas foram aquelas da categoria B57 (doença de Chagas) compreendendo todas as subcategorias (B57.0 a B57.5) definidas pela décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID 10) porém, agrupadas da seguinte forma: (i) DC com comprometimento cardíaco englobando as formas agudas e crônica (B57.0 e B57.2); (ii) DC com comprometimento do aparelho digestivo (B57.3); (iii) DC com comprometimento de outros órgãos e do sistema nervoso (B57.4 e B57.5) e (iiii) forma aguda da DC sem comprometimento cardíaco (B57.1).

4.2 Estimação da prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil

4.2.1 Revisão Sistemática

Para estimar a prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil foi realizada uma revisão sistemática da literatura. A questão de pesquisa foi

estruturada segundo os componentes do acrônimo PI(E)CO que contém informações dos participantes, intervenção ou exposição, comparação dos grupos e desfechos (Aslam S, Emanuel P, 2010).

O protocolo foi submetido ao *International Prospective Register of Systematic Reviews* - PROSPERO.

4.2.1.1 - Perguntas da revisão:

A pergunta norteadora da revisão foi: qual a prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil?

4.2.1.2 - Critérios de elegibilidade:

Foram elegíveis para participar da revisão os artigos que estudassem a cardiomiopatia dilatada no Brasil, desenhados na forma de estudos de coorte, corte transversal ou inquéritos de prevalência e publicados no período de 1980 a março de 2014. Foram excluídos os artigos que estudassem a cardiomiopatia restritiva ou hipertrófica no Brasil.

4.2.1.3 - Estratégia de busca dos artigos

A busca foi realizada em periódicos indexados usando os descritores da Medical Subject Headings (MeSH) “Brasil”, “prevalência”, “incidência”, “cardiomiopatia” e “cardiopatias dilatadas” nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram visitadas as bases eletrônicas de dados PubMed, LILACS, Scielo, BIREME e SciSearch.

Além disso, referências bibliográficas citadas nos estudos identificados foram avaliadas com o intuito de encontrar outras que continham os critérios de inclusão. A literatura cinza não foi incluída.

4.2.1.4 - Seleção dos artigos e processo de extração dos dados

A coleta dos dados foi realizada em duas etapas, utilizando um instrumento padronizado e previamente testado (Anexo 1). Na primeira etapa ocorreu a busca e seleção dos resumos, a partir dos descritores. Os resumos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram selecionados e os artigos lidos na íntegra.

A busca dos resumos foi realizada por uma bibliotecária treinada, a triagem dos resumos por dois pesquisadores independentes (AAN e VMS) e os artigos completos foram lidos por uma pesquisadora (AAN). As discordâncias nos resultados dos resumos e as dúvidas na avaliação dos artigos foram resolvidas por um terceiro pesquisador (WNA).

4.2.1.5 – Avaliação crítica dos artigos

A qualidade do estudo foi avaliada por meio de um sistema de pontuação pautado na validade do método, a interpretação e aplicabilidade dos resultados. Esses três tópicos estão subdivididos em oito itens que perfazem, no máximo, oito pontos (Loney PL et al, 2000) (Quadro 1).

Avaliação	Itens	Esperado	Pontuação
Validade do método	1. Desenho de estudo e o método amostral são apropriados para responder a pergunta de pesquisa?	Amostra probabilística	1
	2. A lista de recrutamento para o estudo (quadro amostral) é adequada?	Lista de uma população	1
	3. O tamanho da amostra é adequado?	>=300	1
	4. As medidas utilizadas são padrão, objetivas e adequadas?	Medidas bem descritas	1
	5. Resultado medido de forma imparcial?	Sim	1
	6. A taxa de resposta é adequada? As recusas são descritas?	70%	1
Interpretação do resultado	7. Estimativas de prevalência ou incidência são dadas com intervalo de confiança e detalhadas por subgrupo, se apropriado?	Intervalos de confiança 95%	1
Aplicabilidade do resultado	8. Os sujeitos do estudo são descritos em detalhes e semelhantes aos de seu interesse?	Amostra detalhada o suficiente para comparação	1
Pontuação máxima			8 pontos

Quadro 1: Critérios adotados na avaliação crítica dos artigos selecionados na revisão

4.2.1.6 - Análise dos dados

Foi realizada uma avaliação qualitativa e, como valor da prevalência não foi obtido, assumimos o percentual apresentado nos estudo como a medida de desfecho estudada.

4.3 Carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil, estimadas pelos Anos de Vida Ajustados por Desabilidade (DALY)

Sendo o DALY resultante da soma dos Anos de Vida Perdidos devido à Morte Prematura (“Years of Life Lost”) e dos Anos Vividos com Desabilidade (“Years Lived with Disability”), a seguir está apresentada a forma como foi realizado o cálculo dos dois indicadores que o compõe.

4.3.1 Anos de Vida Perdidos devido à Morte Prematura (“Years of Life Lost”- YLL)

4.3.1.1 Tipo, população e local do estudo.

Realizou-se um estudo descritivo para mensurar os anos de vida perdidos por morte prematura por cardiomiopatia chagásica no Brasil entre os anos de 2000 e 2010.

4.3.1.2 Fonte dos dados

Considerou-se para esse estudo apenas os óbitos registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) como causa básica a doença de Chagas com comprometimento cardíaco, nas formas aguda (B57.0) e crônica (B57.2).

Os dados populacionais foram obtidos da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013) para os anos censitários de 2000 e 2010. Para obtenção dos dados no período intercensitários, realizamos uma interpolação linear utilizando a taxa de crescimento intercensitária por faixa etária, sendo esta agrupada em 19 categorias. Para a padronização das idades foram usadas oito, a saber: 0-4; 5-14; 15-29; 30-44; 45-59; 60-69; 70-79; 80 e mais anos (Murray CJL, 1994).

Para o cálculo das expectativas de vida foi adotado o método do padrão esperado de anos de vida perdidos (Murray CJL, 1994) onde a expectativa de vida para cada idade é baseada em algum padrão ideal. O modelo da tábua de vida “West Level” de Coale-Demeny, onde a expectativa de vida ao nascer (ex) adotado para mulheres (“level” 26) é de 82,5 anos e para os homens (“level” 25) 80 anos (Tabela 1), foi adotado (Aragon T, 2008).

Tabela 1: Expectativa de vida padrão baseada na tábua de vida do oeste - West level 25 e 26

Idade	Level 25 - homens	Level 26 - mulheres
0	80,00	82,50
1	79,36	81,84
5	75,38	77,95
10	70,40	72,99
15	65,41	68,02
20	60,44	63,08
25	55,47	58,17
30	50,51	53,27
35	45,57	48,38
40	40,64	43,53
45	35,77	38,72
50	30,99	33,99
55	26,32	29,37
60	21,81	24,83
65	17,50	20,44
70	13,58	16,20
75	10,17	12,28
80	7,45	8,90
85	5,24	6,22
90	3,54	4,25
95	2,31	2,89

4.3.1.3 Análise e processamento dos dados

O cálculo foi realizado pelo somatório do número de óbitos (d) em certo período de tempo multiplicado pela expectativa de vida residual (e) na idade do óbito:

$$\sum_{x=0}^{x=1} d_x e_x$$

Onde:

d_x : número de óbitos na idade x

e_x : expectativa de vida de cada idade baseada em algum padrão ideal

Foi considerada no cálculo uma taxa de desconto de 3% e a função de ponderação das idades.

Com este indicador, os óbitos de todas as idades contribuem para a estimativa total da carga de doença mesmo após a idade limite, enquanto todos os óbitos da mesma idade irão contribuir igualmente para a estimativa da carga (Murray CJL, 1994).

4.3.2 Anos vividos com incapacidade (*Years Lived with Disability – YLD*)

Os anos vividos com incapacidade devido à cardiomiopatia chagásica foram calculados multiplicando-se o número de casos prevalentes da cardiomiopatia chagásica, em cada idade no período estudado, pela média de duração da doença para cada idade de incidência e um fator de peso que reflete a gravidade da doença em uma escala de 0 a 1 (Mathers, 2007).

Para se chegar aos casos prevalentes da cardiomiopatia na população, assumiu-se a prevalência da infecção por *T. cruzi* no Brasil de 2,4% (Martins-Melo et al, 2014); a prevalência de alterações eletrocardiográficas em pacientes sororeagentes para *T. cruzi* de 13,5% (Maguire et al, 1987).

Baseado em Freitas et al (Freitas HFG, 2005), adotou-se a duração da doença de 14 anos. Esse valor é resultante do somatório da média de duração dos sintomas antes da entrada dos sujeitos no estudo (4 anos) com o tempo de duração de seguimento da coorte (10 anos).

Os valores dos pesos das incapacidades baseados em Mathers e col (Mathers CD, 2007), sendo consideradas as seguintes sequelas: transtornos do músculo cardíaco devido à infecção por *T. cruzi* com e sem insuficiência cardíaca congestiva estão apresentados no quadro 1.

Forma/ sequela	Peso
Miocardiópatia sem insuficiência congestiva	0,062
Miocardiópatia com insuficiência cardíaca congestiva	0,270

Quadro 1: Ponderações da incapacidade por doença de Chagas (Mathers CD, 2007)

Com base na história natural da doença (Marin-Neto JA, 1999; Rassi Jr A, 2010), assumiu-se que os indivíduos nas faixas etárias de 0 a 4 e 5 a 14 anos apresentam miocardiópatia sem insuficiência congestiva e os demais apresentam miocardiópatia com insuficiência congestiva.

Cálculo do DALY. O cálculo total do DALY foi realizado a partir da soma dos anos perdidos por morte pré-matura e aqueles vividos com incapacidade.

5. RESULTADOS

5.1. Primeiro artigo

Os resultados apresentados nesse artigo respondem ao primeiro objetivo específico, que se trata da caracterização do padrão de mortalidade por doença de Chagas segundo causa específica por sexo, faixa etária e região do país. Esse trabalho foi submetido e aceito para publicação no periódico American Journal of Tropical Medicine and Higiene.

Mortalidade por doença de Chagas no Brasil segundo causa específica

Aglaêr Alves da Nóbrega^{1,4}, Wildo Navegantes de Araújo², Ana Maria
Nogales Vasconcelos³

1. Doutoranda em Medicina Tropical, Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília/DF; 2. Professor adjunto, Faculdade UnB Ceilândia & Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, UnB, Brasília/DF; 3. Professora Associada do Departamento de Estatística da Universidade de Brasília, Brasília/DF; 4. Secretária de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília/DF

Resumo. Após um século da sua descoberta, a doença de Chagas continua sendo um problema de saúde pública. Descrevemos a mortalidade por doença de Chagas segundo causa básica específica, ano de ocorrência, sexo, faixa etária e região do Brasil entre 2000 e 2010. A taxa de mortalidade padronizada decresceu 32.4%, de 3.4% em 2000 para 2.3% em 2010. A maioria (85,9%) dos óbitos ocorreu devido ao comprometimento cardíaco, em indivíduos acima de 60 anos de idade, do sexo masculino. Os óbitos ocorridos devido ao comprometimento cardíaco decresceram em todas as regiões, exceto na região Norte que aumentou 1,6%. O Nordeste teve o menor e o Centro Oeste a maior queda. A taxa de mortalidade devido ao comprometimento do aparelho digestivo cresceu em todas as regiões. Apesar do controle da transmissão vetorial e transfusional, a doença de Chagas deve continuar na lista de doenças prioritárias da saúde pública brasileira e as ações de vigilância não podem ser interrompidas.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) ou tripanossomíase americana, considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma doença tropical negligenciada fomentada pela pobreza¹, é uma zoonose complexa que tem como agente etiológico o protozoário *Trypanosoma cruzi*.

A enfermidade em seres humanos apresenta uma fase aguda (que é de notificação compulsória no Brasil²), que pode ser assintomática ou oligossintomática³, e que pode evoluir para uma forma crônica podendo esta se apresentar de forma indeterminada, cardíaca, digestiva ou mista (cardíaca e digestiva simultaneamente). Acima de 25% dos indivíduos acometidos pela doença vão apresentar manifestações cardíacas⁴, de 15-20% desenvolverão alteração no trato digestivo e acima de 10% dos acometidos desenvolverão a forma mista^{1,6,5}.

Estimam-se oito milhões de pessoas infectadas com *T. cruzi* em 21 países da América Latina⁷ e 60 milhões estão sob o risco da infecção⁸. No Brasil existem aproximadamente 2 a 3 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*⁹. Estima-se ainda que 5,4 milhões de pessoas desenvolverão doença cardíaca crônica e 900.000 megacolon e megaesôfago na América Latina e no Caribe.¹⁰

Embora o Brasil seja, desde 2006, certificado pela Organização Pan-Americana da Saúde pela eliminação da transmissão da doença de Chagas por *Triatoma infestans*, seu principal vetor, o contingente de pessoas vivendo com a doença possibilita a produção de novos casos pelas demais formas de transmissão e mesmo que a transmissão fosse completamente

interrompida, o país ainda teria casos por muitas décadas.¹¹ Desta forma, avaliamos a tendência da mortalidade por doença de Chagas, segundo causas específicas. Tais achados podem contribuir para a análise das medidas de controle adotadas, assistência médica, além de auxiliar no delineamento da carga da doença no Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Tipo, população e local do estudo. Realizamos um estudo descritivo com os dados de todos os indivíduos que evoluíram a óbito por doença de Chagas no Brasil entre 2000 e 2010. O Brasil tem aproximadamente 200 milhões de habitantes e 84% vivem em área urbana. Está dividido em cinco regiões geopolíticas (Figura 1) as quais apresentam diferentes características demográficas, econômicas e sociais. As regiões Sul, Sudeste e Centro Oeste apresentam as menores taxas de analfabetismo (4,9%, 5% e 6,9%, respectivamente) e as maiores rendas per capita. As regiões Norte (11%) e a Nordeste (18,5%) têm as maiores taxas de analfabetismo e as menores rendas per capita.¹³

Fonte dos dados. Os óbitos por doença de Chagas segundo causa básica, ano de ocorrência, sexo, faixa etária e região do Brasil foram extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) que é o sistema oficial de registro de óbitos do Ministério da Saúde do Brasil. Esse sistema não contém dados sobre o modo de transmissão e o tratamento realizado pelo paciente. Trata-se de uma base de dados eletrônica que contém os registros nacionais dos óbitos captados, de domínio público, que foi obtida no website

do Departamento de Informática do SUS, DATASUS (http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm).

Desde 1976 o Brasil utiliza um modelo único de Declaração de Óbito (DO) em todo território nacional como documento base do SIM.¹⁴ A DO contém dados demográficos (nome, sexo, idade, raça/cor, escolaridade, local de residência e ocorrência do óbito, etc.) e informações clínicas (causa básica e associada) sendo sua emissão de responsabilidade médica. A codificação do óbito é feita com base na Classificação Internacional de Doenças (CID) e, desde 1996, o país utiliza a sua 10ª versão.

Os dados populacionais foram obtidos da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística¹⁵ para os anos censitários de 2000 e 2010. Para obtenção dos dados no período intercensitários, realizamos uma interpolação linear utilizando a taxa de crescimento intercensitária por faixa etária, sendo adotados os seguintes grupos etários: 0-4; 5-14; 15-29; 30-44; 45-59; 60-69; 70-79; 80 e mais anos.¹⁶

Análise e processamento dos dados. Os coeficientes das causas específicas de mortalidade (por 100.000 hab.) foram padronizados e calculados anualmente por sexo, faixa etária e região do Brasil utilizando-se o método direto.¹³ O período de análise foi compreendido entre os anos de 2000 e 2010 e a população brasileira estimada para o ano de 2005 foi utilizada como padrão. As causas de óbito consideradas foram aquelas da categoria B57 (doença de Chagas) compreendendo todas as subcategorias (B57.0 a B57.5) definidas pela décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID 10) porém, agrupadas da seguinte forma: (i)

DC aguda e crônica com envolvimento cardíaco (B57.0 e B57.2); (ii) DC do sistema digestivo (B57.3); (iii) DC (crônica) com envolvimento do sistema nervoso (B57.4) e de outros órgãos (B57.5) e (iiii) DC aguda sem envolvimento cardíaco (57.1).

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília sob o nº 041/2011.

RESULTADOS

No período estudado foram registrados 54.236 óbitos devido à doença de Chagas, o que corresponde a 0,5% (11.319.541 óbitos) de todas as declarações por causa básica. Em 11 anos o coeficiente de mortalidade padronizado diminuiu 32,4%, passando de 3,4 para 2,3 óbitos por 100 000 habitantes entre 2000 e 2010, respectivamente.

A maioria (31.171/54.236; 57,5%) dos indivíduos era do sexo masculino e os coeficientes de mortalidade padronizados por faixa etária entre os homens foram superiores aos das mulheres (Figura 2). Em ambos os sexos observa-se uma queda na taxa de mortalidade sendo, no entanto, mais acentuada no sexo masculino (34,8%) que no sexo feminino (28,9%). Quanto à idade, 63% tinham 60 anos ou mais (34.165/54.236) e, ao longo do período, o coeficiente de mortalidade reduziu em todas as faixas etárias, exceto nos maiores de 80 anos (Figura 3).

O comprometimento cardíaco foi responsável por 86% (46.581/54.236) dos óbitos sendo 97% (45.065/46.581) destes devido a sua forma crônica. O comprometimento do aparelho digestivo respondeu por

11% (5.994/54.236), o comprometimento de outros órgãos por 2,6% (1.418/54.236) e a forma aguda da doença foi responsável por 0,4% (237/54.236) dos óbitos. Residia na região Sudeste 52% (28.149/54.236), no Centro Oeste 22% (11.847/54.236), no Nordeste 19% (10.345/54.236), no Sul 6% (3.119/54.236) e no Norte 1% (776/54.236) dos sujeitos do estudo que evoluíram a óbito.

Os coeficientes de mortalidade por doença de Chagas devido ao comprometimento cardíaco e ao comprometimento de outros órgãos mostraram um declínio no período estudado ao passo que aqueles devido ao comprometimento do aparelho digestivo e da forma aguda sem comprometimento cardíaco apresentaram uma ascensão dos coeficientes, no sexo masculino (Figura 4) bem como no sexo feminino (Figura 5).

A análise dos óbitos ocorridos devido ao comprometimento cardíaco mostrou uma queda em todas as regiões, exceto na região Norte que se mostrou crescente (+1,6%). O Nordeste apresentou a menor queda (-8,5%) e o Centro Oeste a maior com -50,2% (Figura 6).

A análise dos óbitos ocorridos devido ao comprometimento do aparelho digestivo mostrou um crescimento em todas as regiões, tendo os maiores aumentos ocorridos no Norte (+282%), Nordeste (+86%) e Centro Oeste (+67%) (Figura 7).

DISCUSSÃO

Após um século da sua descoberta¹⁸, a doença de Chagas continua sendo um problema de saúde pública de importância nacional. Ao

analisarmos a faixa etária dos indivíduos que evoluíram a óbito entre os anos de 2000 e 2010, à luz da história natural da doença de Chagas, levantamos a possibilidade de que os mesmos foram infectados entre as décadas de 1970 a 1990, período em que *Triatoma infestans* ainda era o principal vetor domiciliado da doença de Chagas no Brasil, principalmente nas regiões Sudeste, Sul e Centro Oeste,¹² e um inquérito sorológico nacional nos mostrava uma prevalência (4,2%) da doença em área rural.¹⁹ O envelhecimento da população brasileira pode estar levando à ocorrência do óbito em uma faixa etária mais avançada. O efeito combinado da redução da mortalidade e da fecundidade fez com que em 19 anos o índice de envelhecimento aumentasse 113%²⁰ e isso pode ser uma das explicações para o aumento do coeficiente de mortalidade nos maiores de 80 anos. Além disso, com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), a oferta de serviços de saúde foi ampliada proporcionando realizar diagnósticos mais oportunos, tratamento de suporte e acompanhamento de forma mais adequada e a oferta do tratamento gratuito²¹, mesmo que para doença de Chagas existam apenas dois medicamentos - benznidazol e nifurtimox – os quais foram desenvolvidos há quase 40 anos, apresentam diversos efeitos adversos e são efetivos apenas em alguns estádios da evolução da doença.^{22,23}

No nosso estudo, o comprometimento cardíaco foi o responsável pela maioria dos óbitos em todas as regiões do país, embora um estudo histopatológico já tenha demonstrado a existência de cepas do parasito com tropismo tissular diferenciado em dois estados do Brasil.²⁴ No entanto, o coeficiente de mortalidade devido a esta causa vem caindo no país, exceto

na região Norte. Os avanços alcançados no controle da doença, observados por meio da redução da prevalência²⁵ e do risco de transmissão por outras formas como congênita e transfusional²⁶ podem ser resultantes das ações realizadas por meio de investimentos públicos voltados para melhoria da habitação nas áreas endêmicas da doença de Chagas desde 1967/1969²⁷ e da Iniciativa dos Países do Cone Sul (da qual o Brasil é signatário) cujos objetivos eram eliminar *Triatoma infestans* de casas e ambiente peridomiciliar em áreas endêmicas, reduzir e eliminar a infestação domiciliar de outras espécies de triatomíneos nas mesmas áreas ocupadas por *T. infestans* e reduzir e eliminar a transmissão por transfusão de sangue.²⁸ Outros fatores como o processo de urbanização do país observado desde a década de 1970 e o aumento da renda da população podem ter contribuído para esta redução.²¹

Por outro lado, os óbitos em decorrência da forma digestiva vêm aumentando em todas as regiões. Hipotetizamos duas possíveis explicações para a ocorrência de tal fato: a primeira delas refere-se à inexistência de uma codificação específica para o componente digestivo da doença de Chagas na 9ª versão da Classificação Internacional de Doenças (CID 9)²⁹. Com a adoção da CID 10, que tem uma codificação específica, esta passou a ser descrita na declaração de óbito e ter maior visibilidade. Soma-se a isto uma possível melhora na qualidade do diagnóstico, com a inserção de tecnologias em saúde (ultrassom, diagnóstico laboratorial, etc.) e oferta de profissionais de saúde qualificados aumentando sua sensibilidade e propiciando o aumento no número de casos de DC. Além disso, a redução

relativa da mortalidade pelas demais formas pode estar dando maior visibilidade à forma digestiva.

Dois fatores podem ter contribuído para o aumento do coeficiente de mortalidade por doença de Chagas na região Norte do Brasil. O primeiro deles é o aumento da cobertura do registro do sistema de informação sobre mortalidade. Entre 1991 e 2010 a razão entre o número de óbitos informados e aqueles estimados passou de 59,5 para 85,4.¹³

O aumento da sensibilidade do sistema de vigilância em saúde é o segundo. Embora desde 1924 se conheçam animais e vetores silvestres reservatórios de *T. cruzi* na região Norte do Brasil,³⁰ esta é uma área considerada não endêmica para a doença de Chagas tendo o primeiro caso autóctone da doença sido registrado apenas em 1969.³¹ Entretanto, a doença passou a ser mais investigada devido à importância que a ocorrência de casos agudos por transmissão oral vem assumido naquela região desde 2000³² e estes eventos podem ter sensibilizado o sistema de vigilância a registrar mais óbitos por DC, outrora mal diagnosticados. Porém, como a maioria dos óbitos ocorridos no período estudado foi devido à forma crônica da doença é possível que os indivíduos que evoluíram a óbito sejam aqueles que migraram das demais regiões do Brasil para o Norte nas décadas de 1970 e 1980,³³ conforme apontado por Drumond e Marcopito³⁴.

A heterogeneidade da cobertura do Sistema de Informação sobre Mortalidade entre as regiões brasileira pode ter subestimado os dados apresentados. As regiões Norte e Nordeste têm menor capacidade de diagnóstico etiológico das doenças e têm maiores percentuais de causas

mal definidas no banco de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade.³⁵ Além disso, por se tratar de dados secundários não foi possível avaliar a existência de casos da doença classificados erroneamente.

Apesar do controle da transmissão vetorial, transfusional e redução da mortalidade pela forma cardíaca, a doença de Chagas deve continuar na lista de doenças prioritárias da saúde pública brasileira devido a sua gravidade e carga econômica.^{36,37} Por isso, as ações de vigilância e controle não podem ser interrompidas e a indústria farmacêutica, pública e privada, deve ser estimulada a desenvolver novos fármacos para o tratamento da doença nas suas diferentes fases.

Agradecimentos: Suporte para este manuscrito foi fornecido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pela Universidade de Brasília (UnB).

Endereço dos autores: Aglaêr Alves da Nóbrega, Departamento de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil, E-mail: aglaeran@yahoo.com.br; Wildo Navegantes de Araújo Professor adjunto, Faculdade UnB Ceilândia & Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, UnB, Brasília/DF. E-mail: wildo74@gmail.com; Ana Maria N. Vasconcelos, Professora Associada do Departamento de Estatística da Universidade de Brasília.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization, 2010. First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. WHO/DUPWHO/HTM/NTD/2010.1 France 75-81.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministério, 2011. Portaria Ministerial nº 104 de 25 de janeiro de 2011. Diário Oficial da União, n. 16, Seção 1: 37-38.
3. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ, 2010. Chagas disease in Spain, the United States and others non-endemic countries. *Acta Tropica* 115:22-27.
4. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA, 2009. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 104(I): 152-158.
5. Prata A, 2001. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *The LANCET infectious disease* 1:92-100.
6. Rassi Jr A, Rassi A, Rassi SG, 2007. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 115:1101-1108.
7. World Health Organization, 2012. Research Priorities for Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis: Report of the TDR Disease Reference. GroupWHO Technical Report Series, No. 975.
8. Almeida EA, Ramos Jr AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA, 2011. Coinfecção *Trypanosoma cruzi*/HIV: revisão sistemática (1980 - 2010). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44(6):762-770.

9. Martins-Melo FR, Ramos Junior AN, Alencar CH, Heukelbach J. Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007, 2012. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 45(5): 591-596.
10. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR, 2008. The neglected tropical disease of Latin America and Caribbean: A review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *Neglected Tropical Disease* 2(9):1-10.
11. Massad E, 2008. The Elimination of Chagas disease from Brazil. *Epidemiol. Infect* 136:1153-1164.
12. Silveira AC, 2011. O Inquérito triatomínico (1975-1983). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44(2): 26-32.
13. Department of Informatics, SUS/DATASUS, 2012. Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2011/matriz.htm>. Accessed on May 1, 2013.
14. Mello Jorge MHP, Laurenti R, Gotlieb SLD, 2007. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência da implantação do SIM e do SINASC. *Ciência & Saúde Coletiva* 12(3): 643-654.
15. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2012. [Brazilian Institute of Geography and Statistics Foundation.] Available at: <http://www.ibge.gov.br/home/>. Accessed on May 13, 2012.
16. Murray CJL, Lopez AD, 1994. Quantifying disability: data, methods and results. *Bulletin of the World Health Organization* 73(3): 481-494.
17. Gordis L, 2004. *Epidemiology. Measuring the occurrence of disease II: Mortality*. Third edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 48-70.

18. Carvalheiro JR, Azevedo N, Araújo-Jorge T, Lanes-Vieira J, Soeiro MNC, Klein L (organizers), 2009. Clássicos em doença de Chagas: história e perspectivas no centenário da descoberta. Editora Fiocruz 556p.
19. Silveira AC, da Silva GR, Prata A, 2011. O inquérito de soroprevalência da infecção chagásica (1975-1980). Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 44(2): 33 - 39.
20. Ministério da Saúde. [Ministry of Health.] Rede Interagencial de Informação para Saúde, 2011. Indicadores e dados básicos para a saúde. Periódico anual de circulação dirigida ao setor saúde, da Rede Interagencial de Informação para Saúde (Ripsa).
21. Pain J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J, 2011. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. Lancet 377: 1778-1797.
22. Oliveira MF, Nagao-Dias AT, Pontes VMO, Souza Júnior AS, Coelho HLL, Coelho ICB, 2008. Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil. Revista de Patologia Tropical 37 (3): 209-228.
23. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 38(III):1-28.
24. Martins HMG, Alves MFC, Silveira LA, Pfrimer IAH, Andrade SG, 1997. Quadro histopatológico em camundongos isogênicos C3H/HeJ e C57BL/10 na fase aguda da infecção com cepas de Trypanosoma cruzi isoladas nas regiões central (Goiás) e Sul (Rio Grande do Sul) do Brasil. Revista de Patologia Tropical 26(2): 189-193.

25. Ostermayer AL, Passos ADC, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V, Prata AR, 2011. O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44(2): 108 -121.
26. Silva VLC, Luna EJA, 2013. Prevalência de infecção pelo T. cruzi em doadores de sangue nos hemocentros coordenadores do Brasil em 2007. *Epidemiol. Serv. Saúde* 22(1):103-110.
27. Brasil. Fundação Nacional de Saúde, 2006. Manual para elaboração de projeto de melhoria habitacional para o controle da doença de Chagas. 1ª reimpressão — Brasília: Funasa 54 p.
28. Silveira AC. O controle da doença de Chagas nos países do Cone Sul da América. História de uma iniciativa internacional. In.: Silveira AC et al. O controle da doença de Chagas nos países do Cone Sul da América. História de uma iniciativa internacional. 1991/2001, cap. 1, p. 15-38.
29. Organização Mundial de Saúde (OMS), 1985. Manual da Classificação Internacional de Doenças, Lesões e Causas de Óbitos. 9ª Revisão. São Paulo: Centro da OMS para Classificação das Doenças em Português.
30. Coura JR, 1990. Doença de Chagas como endemia na Amazônia brasileira: risco ou hipótese? *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 23 (2): 67-70.
31. Shaw J, Lainson R, Fraiha H, 1969. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. *Rev. Saúde Pública* 3(2): 153-157.
32. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB, 2012. Oral Transmission of Chagas Disease. *Clin Infect Dis* 54(6):845-52.

33. Brasil MC, 1996. A migração interestadual na região Norte: a década de 70. Anais do X Encontro da Associação Brasileira de Estudos Populacionais. Associação Brasileira de Estudos Populacionais 2:639-658.
34. Drumond JAG, Marcopito LF, 2006. Migração interna e a distribuição da mortalidade por doença de Chagas, Brasil, 1981/1998. Cad. Saúde Pública 22(10): 2131-2140.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde, 2007. Mortalidade no Brasil e regiões. Saúde Brasil 2007: uma análise de situação de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, p109-142.
36. Lee BY, Bacon KM, Botazzi ME, Hotez P, 2013. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. Lancet 13: 342-348.
37. Schmuñis G, 2013. Status of and cost of Chagas disease worldwide. Lancet 13: 283-284.



FIGURA 1: Mapa do Brasil destacando as cinco regiões geográficas e a percentagem de população rural em cada uma delas

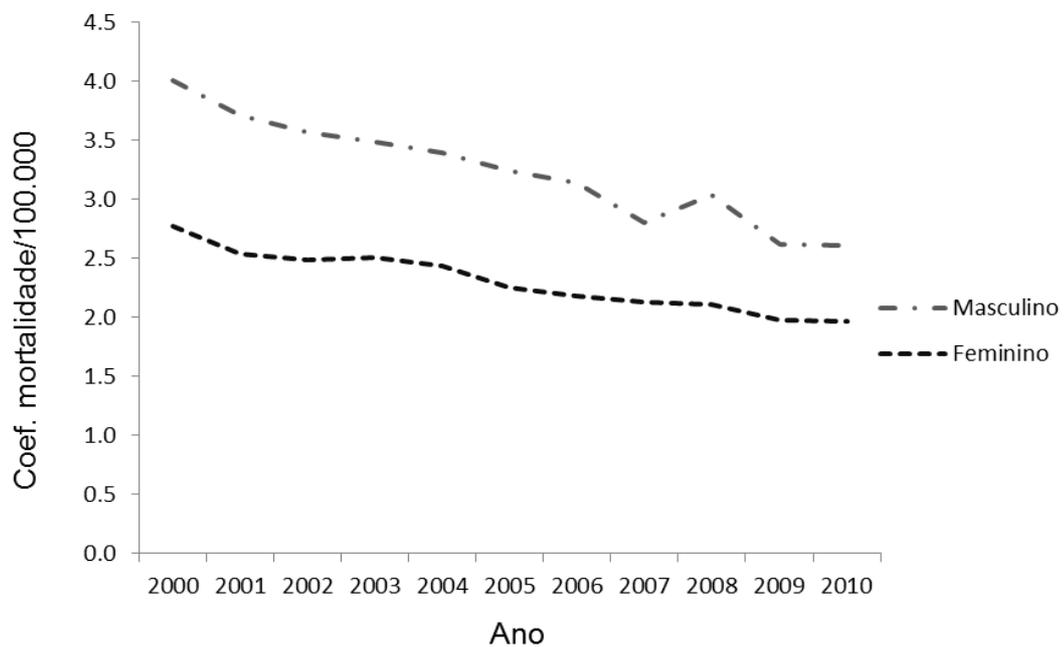


FIGURA 2: Coeficientes de mortalidade (x100.000 hab) por doença de Chagas no Brasil, padronizados por faixa etária, segundo sexo e ano de ocorrência

Coef. mortalidade/100.000

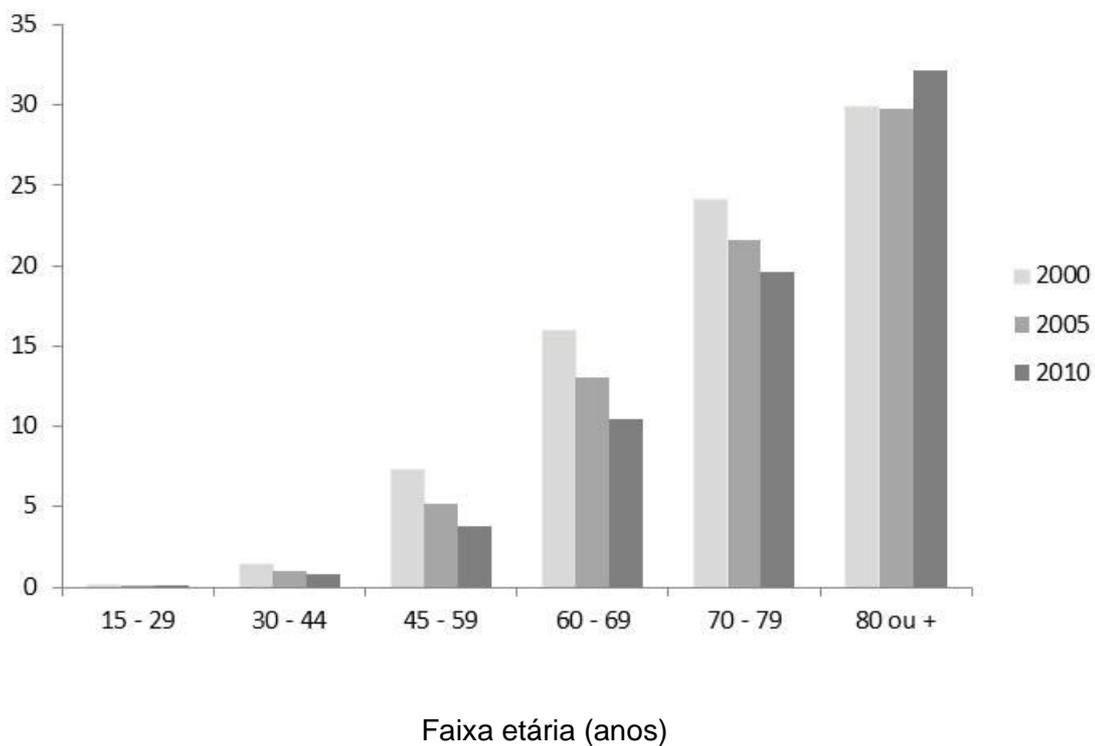


FIGURA 3. Coeficiente de mortalidade por doença de Chagas no Brasil segundo faixa etária e ano de ocorrência, 2000 a 2010

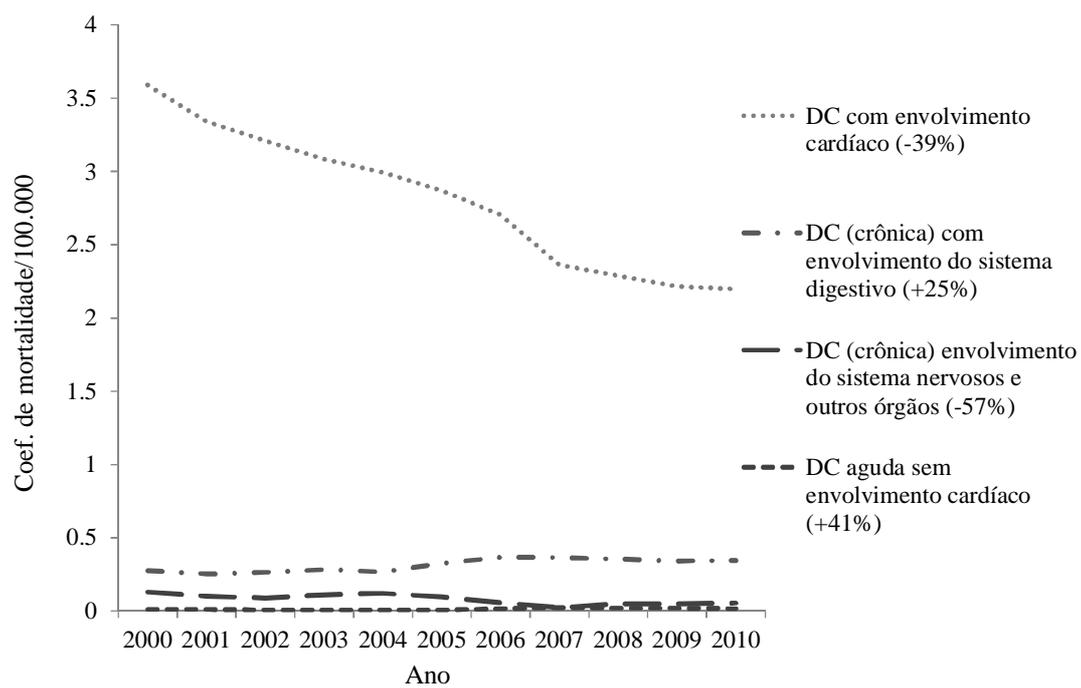


FIGURA 4: Coeficiente de mortalidade padronizada (por 100.000 hab) segundo causa específica no sexo masculino no Brasil

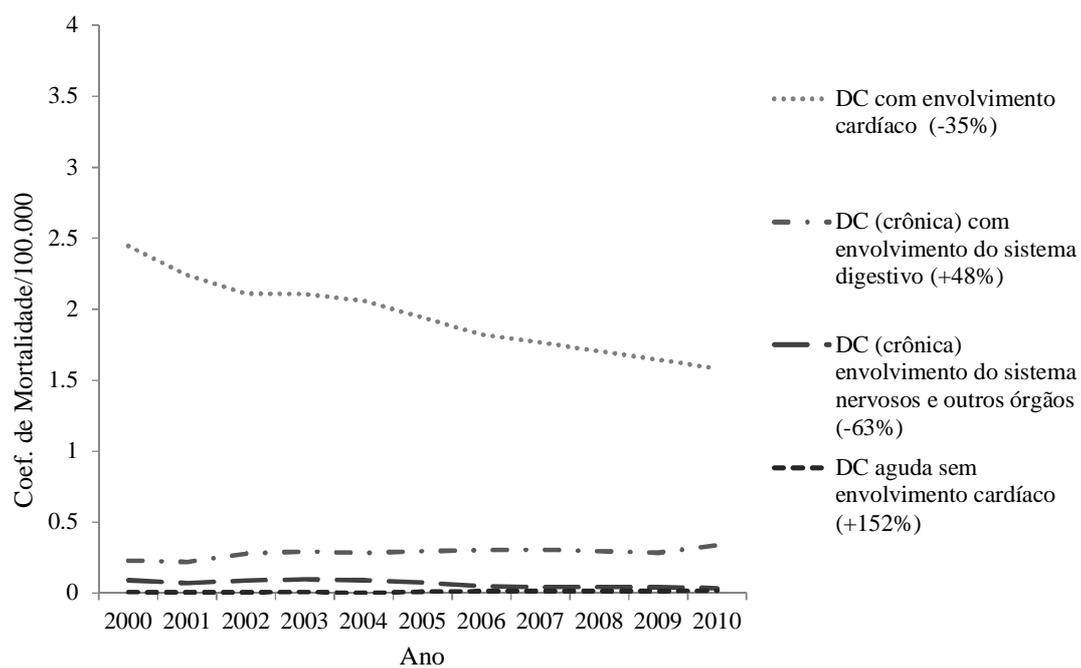


FIGURA 5: Coeficiente de mortalidade padronizada (por 100.000 hab) segundo causa específica no sexo feminino no Brasil.

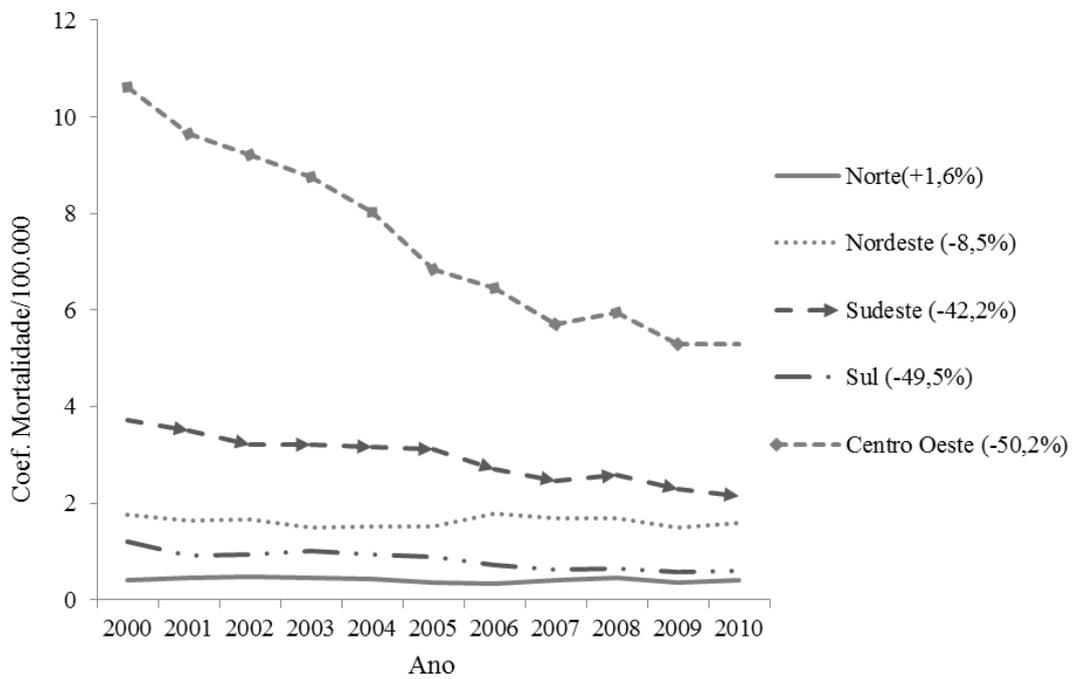


FIGURA 6: Coeficiente de mortalidade padronizada (por 100.000 hab) devido ao envolvimento cardíaco por região no Brasil.

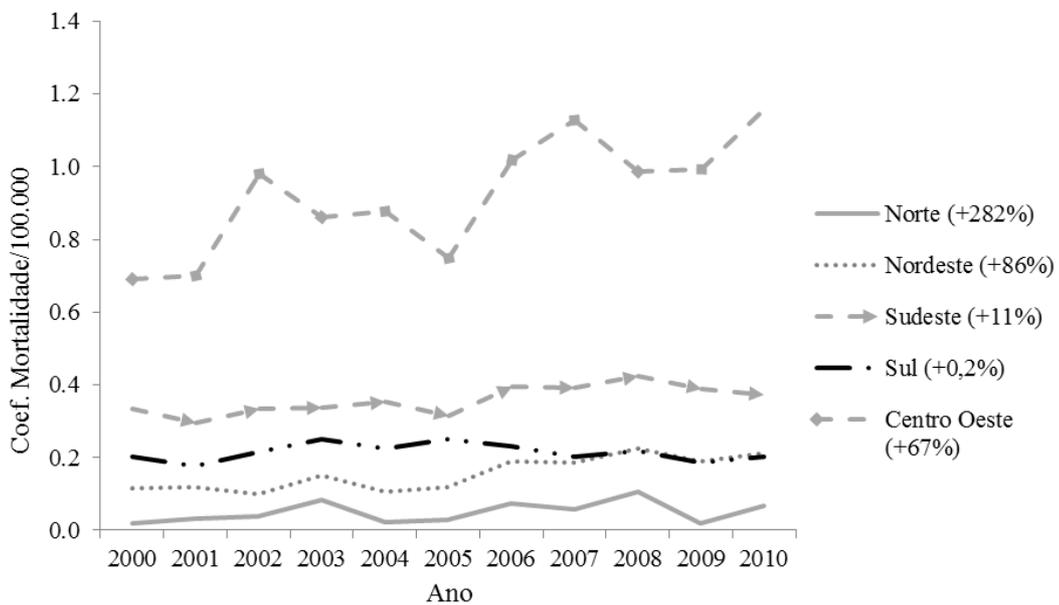


FIGURA 7: Coeficiente de mortalidade padronizada (por 100.000 hab) devido ao envolvimento digestivo por região no Brasil.

Tabela suplementar 1: Aspectos Epidemiológicos e coeficiente de mortalidade dos 237 óbitos por doença de Chagas na forma aguda, Brazil. 2000-2010

Aspectos Epidemiológicos	N	%	Coeficiente de mortalidade *
Sexo			
Masculino	131	55	0,01
Faixa etária			
0 - 4	1	0,4	0,00
5 -14	1	0,4	0,00
15 - 29	6	2,5	0,00
30 - 44	26	11,0	0,01
45 - 59	59	24,9	0,02
60 - 69	53	22,4	0,05
70 - 79	52	21,9	0,08
80 ou +	39	16,5	0,14
Regiões do Brasil			
Norte	7	2,9	0,00
Nordeste	65	27,4	0,01
Sudeste	115	48,5	0,01
Sul	19	8,0	0,01
Centro Oeste	31	13,2	0,02

*Calculada pela média do coeficiente de mortalidade (x100.000 hab) usando os óbitos registrados como numerador e a estimativa do censo (2000 e 2010) da população como denominador, no período estudado

Tabela suplementar 2: Coeficiente de mortalidade padronizado (por 100.000 hab) devido ao envolvimento cardíaco e digestivo por região do Brasil

Região	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010	
	EC ¹	ED ²	EC	ED																		
Norte	0,40	0,02	0,46	0,03	0,48	0,04	0,46	0,08	0,42	0,02	0,37	0,03	0,34	0,07	0,42	0,06	0,45	0,10	0,35	0,02	0,40	0,07
Nordeste	1,75	0,11	1,63	0,12	1,65	0,10	1,51	0,15	1,53	0,10	1,52	0,12	1,79	0,19	1,68	0,19	1,68	0,22	1,50	0,19	1,60	0,21
Sudeste	3,72	0,34	3,51	0,30	3,22	0,33	3,22	0,34	3,17	0,35	3,13	0,31	2,71	0,39	2,47	0,39	2,58	0,42	2,29	0,39	2,15	0,37
Sul	1,21	0,20	0,90	0,18	0,94	0,22	1,01	0,25	0,95	0,23	0,88	0,25	0,73	0,23	0,63	0,20	0,65	0,22	0,58	0,19	0,61	0,20
Centro Oeste	10,61	0,69	9,65	0,70	9,20	0,98	8,75	0,86	8,02	0,88	6,83	0,75	6,46	1,02	5,69	1,13	5,93	0,99	5,34	1,00	5,28	1,16

1 – Envolvimento cardíaco 2 - Envolvimento digestivo

5.2 Segundo artigo

Este artigo buscou responder a pergunta sobre a estimativa da prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil, que equivale ao segundo objetivo específico. O mesmo será submetido à revista PLOS Neglected Tropical Disease.

Prevalência desconhecida da cardiomiopatia chagásica no Brasil: uma revisão sistemática

Unrecognized Prevalence of Chagas cardiomyopathy in Brazil: a systematic review

Aglaêr Alves da Nóbrega^{1,4}, Verena Maria Mendes de Souza², Wildo Navegantes de Araújo³

1. Doutoranda em Medicina Tropical, Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília/DF; 2. Agencia de Defesa Agropecuária da Bahia, ADAB, Salvador/BA; 3. Professor adjunto, Faculdade UnB Ceilândia & Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, UnB, Brasília/DF; 4. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília/DF

Resumo

Introdução: Cardiomiopatia chagásica (CC) é a forma clínica mais frequente e importante da doença de Chagas devido ao seu impacto na morbimortalidade. Devido à lacuna no conhecimento por falta de estudos sistematizando a prevalência da CC no Brasil, realizamos uma revisão sistemática com esse objetivo.

Método: Procuramos em cinco bases eletrônicas de dados artigos em português, inglês, espanhol e publicados entre 1980 e março de 2014, desenhados na forma de estudos de coorte, corte transversal ou inquéritos de prevalência, que discorressem sobre a prevalência das cardiomiopatias no Brasil. Foram extraídos dados sobre ano de estudo, objetivo da pesquisa, tipo de publicação, local, idade do grupo, critério de inclusão, tamanho da amostra, origem da população estudada e taxa da prevalência. A qualidade dos estudos foi avaliada por meio de um sistema de pontuação que adota a validade do método, a interpretação e aplicabilidade dos resultados como critérios e somam, no máximo, oito pontos.

Resultados: A busca encontrou 427 artigos, sendo excluídos 48 duplicados. Dos 379 restantes, dezessete foram elegíveis para análise. Nenhum estudo referiu cálculo amostral, não foram de base populacional, estimando-se apenas a proporção da CC, que variou de 6% em São Paulo a 48,3% na Bahia, com uma mediana de 20%. A pontuação atribuída à análise da qualidade dos artigos variou de 1 a 4.

Conclusões: Não foi identificado nenhum estudo que estimasse a prevalência da CC, contudo percebeu-se uma ampla variação de resultados, sendo as maiores proporções de CC apresentadas nos estudos da Bahia e o menor valor e os mais divergentes nos estudos de São Paulo. Nenhum dos estudos apresentou a pontuação máxima na análise da qualidade e todos apresentam fragilidades metodológicas, sobretudo no processo amostral. Por isso, faz-se necessário a realização de estudos cujo objetivo seja a estimação da prevalência da CC no país utilizando-se de técnicas de amostragem adequadas para responder à pergunta de investigação, pois ainda permanece desconhecida a prevalência da mais importante forma clínica da doença de Chagas crônica no país.

Palavras-chave: cardiomiopatia, cardiomiopatia chagásica, doença de Chagas, prevalência.

Introdução

As cardiomiopatias referem-se a um grupo heterogêneo de doenças, associadas à disfunção mecânica e/ou elétrica, que afetam diretamente o miocárdio e ocorrem devido a uma variedade de causas que são, frequentemente, genéticas. Baseadas na predominância do órgão envolvido, as cardiomiopatias estão divididas em primária (genética, mista - genética e não genética - e adquirida), que envolvem predominantemente o músculo cardíaco, e as secundárias que apresentam problemas sistêmicos generalizados [1]. A forma mista das cardiomiopatias primárias manifesta-se sob uma forma dilatada, que é a terceira causa mais comum de Insuficiência cardíaca (IC) e a mais frequente causa de transplante cardíaco, estimando-se uma prevalência de 1:2500 [1].

A cardiomiopatia chagásica, uma das formas evolutivas da doença de Chagas (DC) na fase crônica e que ocorre em 20-40% dos indivíduos infectados por *T. cruzi* [2], é uma cardiomiopatia primária mista [1]. Caracteriza-se por distúrbios do ritmo cardíaco, fenômenos tromboembólicos, insuficiência cardíaca e morte súbita [3]. É a forma clínica mais frequente e importante da DC devido ao seu impacto na morbidade e na mortalidade, pois esta é a forma que mata, causa limitação na produção laboral e diminui a qualidade de vida dos indivíduos acometidos [2,4]. Estima-se que na América Latina 5,4 milhões de pessoas desenvolverão doença chagásica cardíaca crônica [5,6,7].

Segundo Rassi Jr e col [3], a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a causa mais comum de cardiomiopatia na América Central e do Sul e, nas áreas endêmicas, é a principal causa de morte cardiovascular de pacientes entre 30 e 50 anos. Entretanto, existem poucos estudos que tenham estimado a prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil. Por isso, usando as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) [8] realizamos uma revisão sistemática [9] cujo objetivo foi levantar a prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil, visando fornecer dados para a estimação da carga da CCC no Brasil.

Material e método

Protocolo e registro

O protocolo foi registrado no *International prospective register of systematic reviews* - PROSPERO sob o número CRD42013003392.

Critérios de elegibilidade e seleção dos estudos

A questão de pesquisa – qual a prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil? - foi estruturada segundo os componentes do acrônimo PICO [10], adaptado para os estudos observacionais, que contém informações sobre os participantes, comparação dos grupos e desfechos.

Foram incluídos na revisão sistemática artigos publicados entre o ano de 1980 e março de 2014, desenhados na forma de estudos de coorte, corte transversal ou inquéritos de prevalência, que discorressem sobre a prevalência das cardiomiopatias no Brasil. Foram excluídos os artigos cujo objetivo fosse levantar a prevalência da cardiomiopatia restritiva ou

hipertrófica, visto que a CCC não cursa com estas apresentações patológicas [1].

Fontes de informação

A busca dos artigos foi realizada nas bases eletrônicas de dados EMBASE, PubMed, LILACS, Scielo e Web of Science. As referências bibliográficas citadas nos artigos selecionados foram examinadas para buscar fontes adicionais não identificadas na pesquisa nas bases de dados e adicionadas manualmente. A literatura cinza não foi incluída devido à dificuldade de acesso.

Pesquisa

Os estudos foram pesquisados nos idiomas português, inglês e espanhol usando os descritores da Medical Subject Headings (MeSH) “Brasil”, “prevalência”, “incidência”, “cardiomiopatia” e “cardiopatia dilatada” e suas combinações. Uma das estratégias de busca usada para a base PubMed foi (((“Cardiomyopathies”[Mesh] OR “Cardiomyopathies”[Tiab] OR “Cardiomyopathy”[Tiab])) AND (“Brazil”[Mesh] OR “Brazil”[Tiab])).

Processo de coleta dos dados

A coleta dos dados foi realizada em duas etapas, utilizando um instrumento padronizado e previamente testado. Na primeira etapa ocorreu a busca e seleção dos resumos, a partir dos descritores. Os resumos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram selecionados e os artigos lidos na íntegra.

A busca dos resumos foi realizada por uma bibliotecária treinada, a triagem dos resumos por dois pesquisadores independentes (AAN e VMS) e os artigos completos foram lidos por uma pesquisadora (AAN). As discordâncias nos resultados dos resumos e as dúvidas na avaliação dos artigos foram resolvidas por um terceiro pesquisador (WNA).

Dados coletados

Foram extraídos dados sobre ano de estudo, objetivo da pesquisa, tipo de publicação, local, idade do grupo, critério de inclusão, tamanho da amostra, origem da população estudada e o valor da prevalência.

A qualidade do estudo foi avaliada segundo os critérios adotados por Loney et al [11], que adotam um sistema de pontuação para avaliar a validade do método, a interpretação e aplicabilidade dos resultados. São oito itens avaliados perfazendo oito pontos, no máximo (Quadro 1).

Medida de desfecho

Foi realizada uma avaliação qualitativa e, como valor da prevalência não foi obtido, assumimos o percentual apresentado nos estudo como a medida de desfecho estudada.

Síntese dos resultados

Realizamos uma síntese narrativa a partir dos dados coletados nos estudos.

Resultados

A estratégia de busca adotada encontrou 427 artigos, sendo 48 excluídos por estarem em duas ou mais bases de dados. Dos 379 restantes,

cinquenta e sete foram lidos e, destes, dezessete [12-28] foram elegíveis para análise final da revisão (Figura 1).

Os 17 estudos foram conduzidos entre 1984 e 2009 e apresentaram um total de 7.195 (mediana 356) participantes. Em todos os estudos o sexo masculino foi o mais frequente, a idade variou de dois dias a 98 anos e, com exceção de um artigo, os dados foram de base hospitalar ou ambulatorial. Cinco foram realizados em um único hospital de São Paulo e quatro em 16 centros participantes do I Grupo para o transplante de coração da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Em nove deles, os dados de prevalência da cardiomiopatia chagásica foram obtidos de pacientes com insuficiência cardíaca, seis de indivíduos encaminhados para transplante cardíaco, em um com cardiomiopatia dilatada ou disfunção sistólica ventricular e um com evolução a óbito por morte súbita. A descrição da prevalência da cardiomiopatia chagásica crônica foi objetivo de um estudo (Tabela 1).

A proporção da cardiomiopatia chagásica variou de 6% em São Paulo [18] a 48,3% na Bahia [13], com uma mediana de 20,0%. Quanto à avaliação da qualidade dos estudos, nenhum deles referiu ter realizado cálculo amostral, tendo trabalhado com amostra não probabilística do tipo conveniência [29]. Dois estudos trabalharam com dados secundários extraídos de prontuários e, em um, a fonte de dados foi o Arquivo do Cartório de Registro Civil complementado por dados dos prontos socorros e hospitais e/ou entrevista com médicos e/ou familiares. O tamanho da amostra variou de 20 a 1.220 indivíduos, com dez estudos realizados com mais de 300. Os critérios utilizados para diagnosticar o problema de saúde

em questão não foram referidos em sete estudos e em dois os critérios de Framingham foram adotados para definir a insuficiência cardíaca. A taxa de resposta foi referida em dois estudos e mostrou-se adequada, porém as recusas não foram descritas. Em nenhum dos estudos a proporção foi dada com o intervalo, mas o relato detalhado por subgrupo foi realizado em quatro artigos. A pontuação atribuída à análise da qualidade variou de 0 a 4 (Tabela 2).

Discussão

Na presente revisão sistemática, realizada para levantar a prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil, a maioria dos dados foi obtido de estudos realizados com pacientes admitidos em hospitais terciários ou centros de referência, com insuficiência cardíaca ou que foram encaminhados para transplante, com larga variação de idade e a maioria do sexo masculino.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática não tinham como objetivo mensurar a prevalência da cardiomiopatia chagásica e, desta forma, o dado da proporção da cardiomiopatia chagásica é resultante da descrição das características dos grupos estudados. Com isso, é possível que a forma de captação dos sujeitos da pesquisa, bem como o local onde a mesma foi realizada podem se configurar em fatores importantes na determinação do valor da proporção da CC e na dificuldade de estimar a prevalência. Mesmo assim, foi possível identificar uma ampla variação de resultados.

Os critérios adotados para selecionar os indivíduos (método amostral) foram bastante distintos, utilizando desde dados clínicos adotados pela *New York Heart Association* [12,21] a dados constantes em arquivos de cartório de registro civil [26], onde não é possível conhecer quais foram os critérios adotados para se estabelecer o diagnóstico. Além disso, apenas dois estudos [17,21] apresentaram um critério padrão para definir o diagnóstico. Desta forma, os estudos selecionados apresentaram uma baixa padronização das medidas para que uma meta análise fosse realizada. Estas também foram as razões, somadas às divergências nos valores encontrados, para a não realização do teste de hipótese, análise de heterogeneidade e inconsistência.

As maiores proporções foram apresentadas pelos estudos realizados no estado da Bahia [13,17,24], local onde a prevalência da doença de Chagas é alta [13]. Porém, Jesus et al [17] apontam que o estudo desenvolvido por eles foi realizado em uma clínica universitária terciária e a prevalência da insuficiência cardíaca congestiva entre os pacientes pode estar superestimada.

Por outro lado, os estudos realizados em São Paulo apresentaram a menor proporção e as mais divergentes [15,18,19,20,28]. Interessante observar que os maiores percentuais e mais próximos entre si são oriundos de estudos com pacientes submetidos a transplante [15, 20,28]. Segundo Moreira et al [20], a cardiomiopatia chagásica é uma das principais indicações para o transplante cardíaco em nosso país e isso pode justificar os valores elevados encontrados nesses estudos. Os menores valores de

proporção foram obtidos de estudos realizados com pacientes internados devido à insuficiência cardíaca em hospital de referência ou em consulta ambulatorial [18,19].

Nenhum dos estudos apresentou a pontuação máxima na análise da qualidade. Todos apresentam fragilidades metodológicas, sobretudo no que se refere à amostra, e dois [20,26] se mostraram inapropriados para determinar a prevalência da cardiopatia chagásica por não apresentarem quaisquer dos requisitos usados na referida análise. O estudo [21] que apresentou a maior pontuação chegou à metade da máxima alcançável e o valor da prevalência deste coincide com a mediana de todos os valores encontrados nos estudos. Todavia, assumir esse valor como da cardiomiopatia chagásica no Brasil requer alguns cuidados. Primeiramente porque a realização de estudo com amostras por conveniência pode embutir um viés de seleção com dificuldade de se enxergar a direção. Por tratar-se de estudos realizados em instituições de referência para o atendimento a pacientes portadores de doenças cardíacas, é provável que estejamos diante de dados superestimados da doença. Por outro lado, por essas unidades de saúde apresentarem a característica de atender a média ou alta complexidade do Sistema Único de Saúde do Brasil, os casos leves não chegam até elas e, assim, o dado também pode estar subestimado devido ao desconhecimento do contingente de pessoas que se encontra nessa condição ou que não foram diagnosticadas. Outro fato que pode ter levado a subestimação é o viés de sobrevivência, pois somente aqueles que tiveram acesso a estes serviços supracitados foram incorporados ao cálculo.

Desta forma, faz-se necessária a realização de estudos cujo objetivo seja a estimação da prevalência da cardiomiopatia chagásica no país utilizando-se de técnicas de amostragem adequadas para responder a pergunta de investigação, pois ainda permanece desconhecida a prevalência da mais importante forma clínica da doença de Chagas crônica no Brasil.

A decisão de não buscar a literatura cinza pode ter nos impedido de encontrar um número maior de estudos que, talvez, apresentasse uma melhor qualidade e estimativa da prevalência daqueles avaliados e que poderiam trazer outras informações relevantes.

A doença de Chagas cardíaca é grave e está associada a um alto risco para óbito que é, significativamente, maior quando comparado a outras etiologias [21]. Por isso, conhecer a magnitude dessa doença na população brasileira é importante para fomentar o planejamento de ações voltadas à melhoria da qualidade de vida desses indivíduos, haja vista que os avanços tecnológicos têm permitido a maior esperança de vida na população brasileira. Assim, as pessoas com cardiomiopatia chagásica precisam envelhecer com acesso a tecnologias em saúde que os permitam ter melhor qualidade de vida na sua idade senil.

10. Referências

1. Barry JM, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D et al (2006). Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 113:1807-1816.

2. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA (2009). Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 104(Suppl. I): 152-158.
3. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC (2000). Chagas' Heart Disease. *Clin. Cardiol.* 23:883-889.
4. Rassi Jr A, Rassi A, Rassi SG (2007). Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 115:1101-1108.
5. World Health Organization (2010). First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. WHO/DUPWHO/HTM/NTD/2010.1.
6. Santo AH. Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1995 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte (2009). *Rev. Panam Salud Publica.* 26(4):299-309.
7. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR (2008). The neglected tropical disease of Latin America and Caribbean: A review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *Neglected Tropical Disease.* 2(9):1-10.
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, et al. (2009) The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 6(7).
9. Magarey JM (2001). Elements of a systematic review. *International Journal of Nursing Practice* 7: 376–382.
10. Aslam S, Emanuel P (2010). Formulating a researchable question: A critical step to facilitating good clinical research. *Indian J Sex Trans Dis.* 31:47-50.
11. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW (1998). Critical Appraisal of the Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem. *Chronic Dis Canada* 19:170-177.

12. Areosa CMN, Almeida RD, de Carvalho ACC, de Paola AAV (2007). Avaliação de Fatores Prognósticos da Insuficiência Cardíaca em Pacientes Encaminhados para Avaliação de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 88(6):667-673
13. Braga JCV, Reis F, Aras R, Costa ND, Bastos C et al (2006). Aspectos Clínicos e Terapêuticos da Insuficiência Cardíaca por Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 86(4):297-302.
14. Ferreira JM BB, Guerra JAO, Magalhães BML, Coelho LIARC, Maciel MG et al (2009). Cardiopatia Chagásica Crônica na Amazônia: uma Etiologia a ser Lembrada. *Arq Bras Cardiol* 93(6) : e107-e109.
15. Godoy HL, Guerra CM, MD, Viegas RF, Dinis RZ, Branco JN et al (2010). *J Heart Lung Transplant* 29:286–90.
16. Nogueira PR, Rassi S, Sousa Corrêa KS (2010). Perfil Epidemiológico, Clínico e Terapêutico da Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário. *Arq Bras Cardiol* 95(3) : 392-398.
17. Jesus PAP, Neville I, Cincurá C, Menezes DF, Vieira-de-Melo RM et al (2011). Stroke history and Chagas disease are independent predictors of silent cerebral microembolism in patient with congestive heart failure. *Cerebrovasc Dis* 31:19–23.
18. Barretto ACP, Nobre MRC, Wajngarten M, Canesin MF, Ballas D et al (1998). Insuficiência Cardíaca em Grande Hospital Terciário de São Paulo. *Arq Bras Cardiol*, 71 (1), 15-20.
19. Silva CP, Bacal F, Pires PV, Mangini S, Issa VS et al (2007). Perfil do Tratamento da Insuficiência Cardíaca na Era dos Betabloqueadores. *Arq Bras Cardiol* 88(4) : 475-479.
20. Moreira LFP, Galantier J, Benício A, Leirner AA, Fiorelli AI et al (2005). Perspectivas da evolução clínica de pacientes com cardiomiopatia chagásica listados em prioridade para o transplante cardíaco. *Braz J Cardiovasc Surg* 20(3): 261-269.
21. Freitas HFG, Chizzola PR, Paes AT, Lima ACP, Mansur AJ (2005). Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with

heart failure: role of Chagas' heart disease. *International Journal of Cardiology* 102:239– 247.

22. Stolf NAG (1994). Transplante Cardíaco Humano no Brasil. *Arq Bras Cardiol*, 63 (3):247-250.

23. Stolf NAG, Moreira LFP, Meier MA, Oliveira AS (2002). Heart Failure Surgery in Brazil. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 14: 334-339.

24. Bocchi EA, MD, Fiorelli A (2001). The Brazilian Experience with Heart Transplantation: A Multicenter Report. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 639 (20):637-645.

25. Bocchi EA, MD, Fiorelli A (2001). The Paradox of Survival Results After Heart Transplantation for Cardiomyopathy Caused by *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg* 71:1833–8.

26. Lopes ER, Marçal MVL, Siade C, Asai RK, Araújo FRC et al (1995). Estudo comparativo da frequência da morte súbita inesperada por doença de chagas, em Uberaba, nos anos de 1980 e 1990. *Rev Soc Bras Med* 28(2):109-112.

27. dos Reis FB, Fernádes AM, de Andrade GM, Bittencourt A, Neves F et al (2013). Influencia de la etiología sobre la mortalidad en la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada en una población con alta prevalencia de cardiopatía chagásica. *Revista Argentina de Cardiologia* 81(3):247-250.

28. Cruz FDC, Nussbaum ACA, Issa VS, Ayub SF, Chizzola P et al (2013). Analysis of survival time and etiologies of base disease in recipients of heart transplants. *European Journal of Heart Failure Supplements* S158, abstract.

29. Torres TZG (2006) Amostragem. In: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL, editores. *Epidemiologia: Atheneu*. pp 283-294.

Avaliação	Itens	Esperado	Pontuação
Validade do método	1. Desenho de estudo e o método amostral são apropriados para responder a pergunta de pesquisa?	Amostra probabilística	1
	2. A lista de recrutamento para o estudo (quadro amostral) é adequada?	Lista de uma população	1
	3. O tamanho da amostra é adequado?	≥ 300	1
	4. As medidas utilizadas são padrão, objetivas e adequadas?	Medidas bem descritas	1
	5. Resultado medido de forma imparcial?	Sim	1
	6. A taxa de resposta é adequada? As recusas são descritas?	70%	1
Interpretação do resultado	7. Estimativas de prevalência ou incidência são dadas com intervalo de confiança e detalhadas por subgrupo, se apropriado?	Intervalos de confiança 95%	1
Aplicabilidade do resultado	8. Os sujeitos do estudo são descritos em detalhes e semelhantes aos de seu interesse?	Amostra detalhada o suficiente para comparação	1
Pontuação máxima			8 pontos

Quadro 1: Critérios adotados na avaliação crítica dos artigos selecionados na revisão

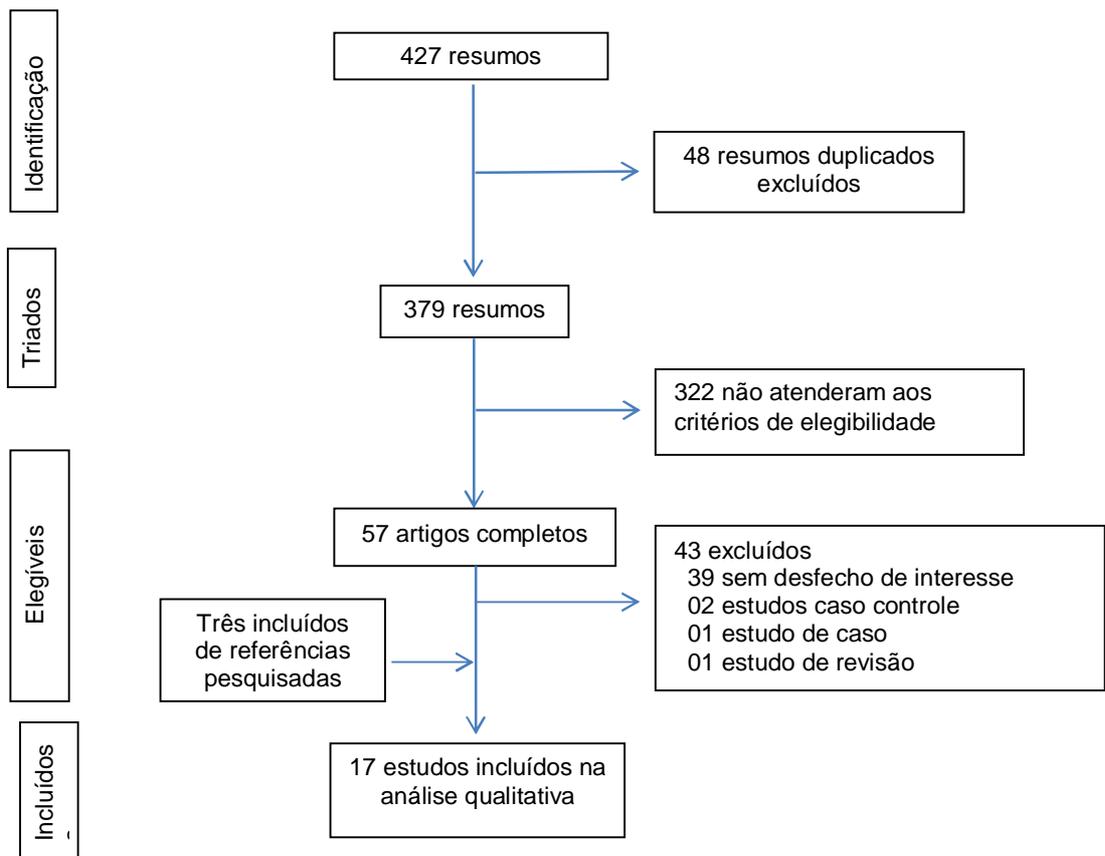


Figura 1: Fluxo de informações das diferentes fases da revisão sistemática.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor/ano publicação	Título do artigo	Período do estudo	Sexo masculino (%)	Idade (média anos)	Local do estudo	Objetivo do estudo
Areosa CMN, Almeida DR, Carvalho ACC, Paola AAV, 2007 [12]	Avaliação de fatores prognósticos da insuficiência cardíaca em pacientes encaminhados para avaliação de transplante cardíaco	Jan 1986-nov 2001	77,0	43 (12 a 74)	Centro de referência para transplante cardíaco - sem referência a cidade	Encontrar fatores prognósticos da Insuficiência Cardíaca (IC), que contemplassem parâmetros clínicos para identificar pacientes com maior risco de óbito.
Braga JCV, Reis F; Aras R, Costa ND, Bastos C et al, 2006 [13]	Aspectos clínicos e terapêuticos da insuficiência cardíaca por doença de Chagas	Ago 2003-Jun 2004	53,0	54 (41-67)	Ambulatório de referência para IC estado da Bahia	Descrever a prevalência da cardiomiopatia chagásica crônica entre pacientes atendidos em ambulatório de referência para IC na BA e comparar aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos com as características de pacientes portadores de outras etiologias.
Ferreira JMBB, Guerra JAO, Magalhães BML, Coelho LIARC, Maciel MG et al, 2009 [14]	Cardiopatía chagásica crônica na Amazônia: uma etiologia a ser lembrada	julho - dez 2007	81,0	62,9	Hospital Universitário Fco. Mendes da Universidade Federal do Amazonas.	Avaliar a frequência de CCC em pacientes autóctones da Amazônia com miocardiopatia dilatada e disfunção sistólica ventricular esquerda sem etiologia definida.
Godoy HL, Guerra CM, Viegas RF, Dinis RZ, Branco JN et al, 2010 [15]	Infections in heart transplant recipients in Brazil: the challenge of Chagas' disease	1986 - 2007	78,6	41,5 (30 - 53)	Hospital Universitário de São Paulo	Avaliar a taxa de incidência e os resultados de complicações infecciosas em transplante cardíaco.
Nogueira PR,	Perfil epidemiológico, clínico e	jan a dez	54,2	61	Ambulatório de	Identificar a etiologia e os fatores

Rassi S, Corrêa KS, 2010 [16]	terapêutico da insuficiência cardíaca em hospital terciário	2008		(13 - 87)	insuficiência cardíaca congestiva (ICC) do Hospital das Clínicas da UFG	de risco mais frequentes associados à IC; comparar características clínicas e demográficas dos pacientes conforme a etiologia; analisar se o tratamento utilizado está de acordo com o preconizado pelas diretrizes brasileiras.
Jesus PA, Neville I, Cincurá C, Menezes DF, Vieira-de-Melo RM et al, 2010 [17]	Stroke history and Chagas disease are independent predictors of silent cerebral microembolismo in patients with congestive heart failure.	Abr 2004 - fev 2009	57,0	54 (42 - 66)	Clinica de cardiopatia da UFBA	Verificar a prevalência e preditores de sinais microembólicos em uma população com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) onde a doença de Chagas (DC) é endêmica.
Barreto ACP, Cuce MR, Wajngarten M et al, 1998 [18]	Insuficiência cardíaca em grande hospital terciário de São Paulo	1995	60,5	52,6 (2 dias -98)	INCOR/SP e hospitais auxiliares	Analisar aspectos concernentes a IC dentre os pacientes internados, durante o período de um ano, como frequência, provável etiologia, associação com diagnósticos secundários ou agravantes, diferenças conforme sexo e idade e mortalidade hospitalar.
Silva CP, Bacal F, Pires PV, 2007 [19]	Perfil do Tratamento da Insuficiência Cardíaca na Era dos Betabloqueadores	Não referido	62,5	52,4 (39,5-65,3)	Ambulatório de Insuficiência Cardíaca e Transplante do Instituto do Coração (InCor)	Conhecer a melhor forma que a IC é tratada em um ambulatório especializado de um hospital quaternário.
Moreira LFP, Galantier J,	Perspectivas da evolução clínica de pacientes com cardiomiopatia	Jan 1998 - mar 2005	Não referido	10 -69	Instituto do Coração/SP	Analisar a evolução dos pacientes portadores de cardiomiopatia

Benicio A, Leirner AA, Fiorelli AI, Stolf NAG, et al, 2005 [20]	chagásica listados em prioridade para o transplante cardíaco						chagásica que apresentam períodos de choque cardiogênico na fila de espera para o transplante cardíaco.
Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ, 2005 [21]	Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease	1991 - 2000	78,0	45.5 (13 - 72)	Ambulatório de um hospital cujo nome não foi referido		Identificar os fatores de risco de mortalidade em pacientes com IC severa, incluindo uma proporção significativa de pacientes com DC cardíaca, os quais foram rotineiramente submetidos à terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina seguidos nos anos 90 em uma única instituição.
Stolf NAG, 1994 [22]	Transplante cardíaco humano no Brasil	1984 - junho 1993	81,0	11 a 70	23 serviços, em 20 hospitais de 12 cidades de 11 estados do Brasil		Rever a experiência de transplante cardíaco no Brasil
Stolf NAG, 2002 [23]	Heart failure surgery in Brazil.	1984 - 1993	79,2	42 (26 - 58)	16 Centros no Brasil		Não referido
Bocchi EA, Fiorelli A, 2001 [24]	The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report.	jun 1984 - abril 1999	79,2	42 (26 - 58)	16 Centros no Brasil		Determinar a taxa de sobrevivência após o transplante; avaliar os resultados de acordo com o ano para detectar possível melhora recente; determinar a influência do sexo, idade; avaliar o nº de transplantes por ano e distribuição de acordo com a idade; investigar a etiologia da cardiomiopatia que determinou a necessidade de um transplante.

Bocchi EA, Fiorelli A.,2001 [25]	The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy	jun 1984 - abril 1999	79,2	42 (26 - 58)	16 Centros no Brasil	Determinar a sobrevivência em transplantados cardíacos com DC em comparação com outras indicações para o transplante; identificar as causas de morte; determinar se a reativação da infecção pelo <i>T. cruzi</i> é causa de morte.
Lopes ER, Marçal MV, Siade C, Asai RK, Araujo FR, et al , 1995 [26]	Estudo comparativo da frequência de morte súbita inesperada por doença de Chagas em Uberaba, nos anos 1980 e 1990	1990	Não referido	Não referida	Uberaba/MG	Conhecer a frequência atual do óbito súbito do chagásico crônico e analisar o papel das citadas medidas profiláticas e terapêuticas na morte súbita por DC em Uberaba
dos Reis FB, Fernandes AM, de Andrade GM, Bittencourt A, Neves F et al, 2013 [27].	Influencia de la etiología sobre la mortalidad en la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada en una población con alta prevalencia de cardiopatía chagásica	Não referido	52,5	54,2 (40,7 - 67,7)	Salvador/BA	Comparar as características clínicas e a evolução da insuficiência cardíaca em pacientes com disfunção sistólica e com função sistólica preservada em uma população com alta prevalência de DC.
Cruz FDC, Nussbaum ACA, Issa VS, Ayub SF, Chizzola P et al, 2013 [28]	Analysis of survival time and etiologies of base disease in recipients of heart transplants	Mar 1985 - Jun 2009	72	43 (35 - 51)	São Paulo	Analisar o tempo de sobrevivência de pacientes transplantados no InCor de São Paulo e analisar o perfil dos pacientes por sexo, idade e etiologia de base da doença.

Tabela 2: Avaliação crítica dos estudos selecionados na revisão sistemática

Estudo e local	Amostra			4. Medidas	5. Avaliadores independentes	6. Taxa de resposta e recusa	7. Coef. de prevalência (%)	Pontuação ^a e limitações
	1. Método amostral	2. Origem do recrutamento	3. Tamanho (n)					
Areosa, CMN (2007) [12] Sem referência a cidade	Idade: 12 a 75 anos; fração de ejeção esquerda <40%; IC funcional classe II.III e IV da NYHA ^b com terapia farmacológica convencional e encaminhado para transplante Não probabilístico	Pacientes encaminhados para avaliação de transplante cardíaco em centro de referência para transplante cardíaco	330	Variáveis clínicas e laboratoriais, eletrocardiografia, Holter, Doppler, ecocardiografia e ventriculografia radioisotópica, eletrocardiograma	Não referido	415 Selecionados 85 (20,4%) excluídos	28,5	3 Não comparou os sujeitos excluídos com a amostra
Braga, JCV (2006) [13] Bahia	Pacientes com diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca com amostragem por demanda assistencial. Não probabilístico	Todos os pacientes consecutivamente atendidos em um ambulatório de referência para insuficiência cardíaca	356	Dados epidemiológicos, clínicos, eletrocardiograma, ecocardiograma, sorologia para DC e do tratamento utilizado	Não referido	Não referido	48,3 Subgrupos das etiologias	3
Ferreira, JMBB (2009) Amazônia [14]	Ambos os sexos, > 12 anos e fração de ejeção <=45% no ecocardiograma transtorácico e autocones da	Pacientes que realizaram ecocardiograma transtorácico entre julho e dezembro de 2007, no Hospital Universitário Francisca Mendes da	37	Sorologia para DC e ecocardiograma transtorácico	Não referido	Não referido	8,1	1

	Amazônia	Universidade Federal do Amazonas							
Godoy HL (2010) [15]	Não probabilístico >=18 anos submetidos a transplante cardíaco no Hospital da Unifesp	Pacientes transplantados entre 1986 e 2007 em um hospital universitário e sobreviveram no mínimo 24 horas	126	Para diagnóstico de infecção, critério padrão do Centers for Disease Control (CDC)	Membros da unidade de transplante cardíaco realizaram o diagnóstico de infecção	Não referido	34,9	2	
São Paulo	Não probabilístico								
Nogueira, PR (2010) [16]	Insuficiência cardíaca em qualquer classe funcional; ambos os sexos e sem limite de idade; ter passado por pelo menos uma consulta ambulatorial de cardiologia em 2008.	Pacientes com insuficiência cardíaca atendidos no período de janeiro a dezembro de 2008 no Ambulatório de Insuficiência Congestiva (ICC) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás	144	Variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais	Não referido	215 selecionados	41,0	3	Subgrupos das etiologias
Goiânia/GO						71 excluídos com motivos explicitados			Não comparou os sujeitos excluídos com a amostra
Jesus PA (2010) [17]	Não probabilístico Pacientes que tinham um ecocardiograma transtorácico no último ano e	Dados de prontuários Pacientes de uma clínica de cardiomiopatia da Universidade Federal da Bahia e que não estivessem fazendo uso de anticoagulante	144	Insuficiência cardíaca congestiva definida pelos critérios de Framingham;	Cardiologista e neurologista	Não referido	44,6	2	
Bahia	Não probabilístico								

Barreto ACP (1998) [18] São Paulo	Pacientes internados no InCor com diagnóstico de insuficiência cardíaca Não probabilístico	Dados de prontuários de pacientes internados no INCOR em 1995	903	Dados clínicos e epidemiológicos	Não referido	Não referido	6,2 Subgrupos das idades e principais diagnósticos	3
Silva CP (2007) [19] São Paulo	Pacientes acompanhados no ambulatório de insuficiência cardíaca e transplante do INCOR Não probabilístico	Dados de prontuários Dados coletados durante consulta ambulatorial a partir de prontuário e exame clínico	96	Dados epidemiológicos, clínicos, eletrocardiograma ecocardiograma e laboratoriais	Equipe multidisciplinar	Não referido	8,6	2
Moreira LFP (2005) [20] São Paulo	Pacientes indicados para o transplante cardíaco no Instituto do Coração em São Paulo entre 1998 e 2005 Não probabilístico	Pacientes transplantados no Instituto do Coração em São Paulo entre 1998 e 2005	256	Não referido	Não referido	Não referido	26,5	0
Freitas HFG (2005) [21] Local não referido	<75 anos, com diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC) sintomática nas classes funcionais III e IV (NYHA ^b) devido à disfunção sistólica suspeitada por médicos da comunidade ou potencial	Pacientes referenciados para o hospital ou potencial candidato para transplante cardíaco	1220	Insuficiência cardíaca definida pelos critérios de Famingham; Dados laboratoriais;	Pacientes referidos foram reavaliados	Não referido	20,0 Subgrupos das etiologias	4 Critérios de inclusão, exclusão e definições descritos

		candidatos a transplante cardíaco							
		Não probabilístico							
Stolf NAG (1994) [22]	12 cidades brasileiras	Todos os transplantes cardíacos realizados no Brasil entre junho de 1984 e abril de 1993 Não probabilístico	Pacientes submetidos a transplante cardíaco em 20 hospitais brasileiros entre 1984 e 1993	380	Não referida	Não referida	Não referida	11,0	1
Stolf NAG, 2002 [23]	16 centros no Brasil	Todos os transplantes cardíacos realizados no Brasil entre junho de 1984 e abril de 1999 Não probabilístico	Pacientes submetidos a transplante cardíaco em 16 centros no Brasil entre 1984 e 1999	798	Não referida	Não referida	Não referida	13,0	1
Bocchi EA (2001) [24]	16 centros no Brasil	Todos os transplantes cardíacos realizados no Brasil entre junho de 1984 e abril de 1999 Não probabilístico	Pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico em 16 centros no Brasil entre 1984 e 1999	798	Não referida	Não referida	Não referida	14,8	1
Bocchi EA (2001) [25]	16 centros no Brasil	Todos os transplantes cardíacos realizados no Brasil entre junho de 1984	Pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico em 16 centros no Brasil entre 1984 e 1999	798	Não referida	Não referida	Não referida	14,8	1

	e abril de 1999 Não probabilístico							
Lopes ER (1995) [26] Uberaba/MG	Todas as causas de morte súbita em maiores de 15 anos constantes em arquivos de cartório de registro civil de Uberaba/MG Não probabilístico	Arquivos do cartório de Registro Civil de Uberaba/MG.	26	Não referido	Não referido	Dado secundário	11,5	0
		Dado secundário						
Reis FB (2013) [27] Bahia	Pacientes com insuficiência cardíaca e avaliação ecocardiográfica da FEVE ^c e um nº de telefone de contato Não probabilístico	Pacientes com insuficiência cardíaca de um centro de referência	383	Avaliação clínica, laboratorial	Não referido	Não referido	45,1	2
Cruz FDC (2013) [28] São Paulo	Pacientes transplantados entre março de 1985 e junho de 2009 Não probabilístico	Pacientes transplantados em um centro de referência	400	Avaliação clínica e sorologia para DC	Não referido	Não referido	26,0	2

^aBaseado em Loney et al (máximo 8 pontos) ^bNew York Health Association ^cFração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

5.3 Terceiro artigo

Este artigo visa responder a pergunta central de tese a respeito da carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil no período de 2000 a 2010. Assim como o artigo da revisão sistemática, este também será submetido à revista PLOS Neglected Tropical Disease.

Carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil

Burden of Chagas cardiomyopathy in Brazil

Aglaêr Alves da Nóbrega^{1,2}, Wildo Navegantes de Araújo³

1. Doutoranda em Medicina Tropical, Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília/DF; 2. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 3. Professor adjunto, Faculdade UnB Ceilândia & Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, UnB, Brasília/DF

Resumo

A doença de Chagas (DC) é considerada uma das mais importantes doenças parasitárias da América Central e do Sul em termos sociais e de impacto econômico, tendo uma das mais altas cargas dentre as doenças tropicais negligenciadas. A cardiomiopatia chagásica (CC) é uma das formas crônicas da DC, sendo a principal responsável pela elevada morbidade e mortalidade da doença. Por essa razão, foi realizado um estudo para estimar a carga da referida doença no Brasil no período de 2000 a 2010. O estudo foi baseado na estrutura conceitual e metodológica da carga global de doença, que utiliza um indicador composto por medidas de mortalidade e incapacidade, os chamados anos de vida ajustados por incapacidade (DALY). Este mensura a carga por meio da soma dos Anos de Vida Perdidos devido à Morte Prematura (YLL) e dos Anos Vividos com Incapacidade (YLD). Foram incorridos um total de 7.402.559 DALYs devido à cardiomiopatia chagásica, sendo 674.645 (9%) devido a YLL e 6.727.914 (91%) por YLD. Os indivíduos do sexo masculino apresentaram uma carga 44% maior na mortalidade em relação ao sexo feminino e as mulheres experimentaram uma carga de incapacidade 6% maior que os homens. Os

resultados apresentados demonstram que os DALY incorridos no Brasil no período estudado foram maiores nas mulheres que nos homens e a maioria deles foi devida ao componente da incapacidade do indicador usado, em ambos os sexos, todavia mais expressivo entre as mulheres. Os anos perdidos pela morte prematura foram maiores no sexo masculino. Apesar do controle da transmissão da doença de Chagas no Brasil há algum tempo, a carga da cardiomiopatia chagásica demonstra a necessidade de se estabelecer políticas públicas de saúde voltadas a essa população.

Palavras-chave: doença de Chagas, cardiomiopatia chagásica, carga de doença, Brasil

Introdução

A doença de Chagas (DC) ou tripanossomíase americana é considerada uma das mais importantes doenças parasitárias da América Central e do Sul em termos sociais e de impacto econômico [1,2]. A doença em seres humanos se desenvolve em duas fases: uma fase aguda, que se apresenta logo após a infecção por *T. cruzi* e uma fase crônica que se inicia com uma forma indeterminada ou assintomática, podendo durar de 10 a 30 anos ou por toda a vida (Figura 1 [3]) [4].

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é uma das formas crônicas da DC e ocorre em 20% a 40% dos indivíduos infectados por *T. cruzi* [5]. Caracteriza-se por distúrbios do ritmo cardíaco, fenômenos tromboembólicos, insuficiência cardíaca e morte súbita [6]. É a principal responsável pela elevada morbidade e mortalidade da doença, com grande impacto social, clínico e previdenciário [7], além de apresentar um pior prognóstico que as cardiomiopatias de outras etiologias [8]. Em um estudo realizado no Brasil para avaliar fatores prognósticos da insuficiência cardíaca de diferentes etiologias [8], a doença de Chagas cardíaca apresentou o maior risco para o óbito.

A letalidade anual de pacientes ambulatoriais tem sido estimada em 4%. A morte súbita ocorre entre 55 a 65% dos casos e a insuficiência cardíaca (IC) progressiva é responsável por 25 a 30% e fenômenos tromboembólicos por 10 a 15% [9].

Embora a doença de Chagas seja reconhecida como uma das mais altas cargas dentre as doença tropicais negligenciadas da América Latina e Caribe [10], a cardiopatia chagásica a forma mais grave dessa doença, [11] e que mais leva a óbito os indivíduos portadores [12], não foi encontrado trabalho mensurando a carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil. Por essa razão e por se desconhecer o impacto da sua incapacidade, foi realizado um estudo para estimar a carga da referida doença no Brasil.

O desenvolvimento do estudo, inédito no Brasil, foi baseado na estrutura conceitual e metodológica da carga global de doença, que utiliza um indicador composto por medidas de mortalidade e incapacidade, o chamado anos de vida ajustados por incapacidade, do inglês *Disability-adjusted life years* (DALY) [13].

Material e método

Adotaram-se os procedimentos usados no estudo da carga global de doença (GBD) [13], que mensura a carga por meio da soma dos Anos de Vida Perdidos devido à Morte Prematura (“Years of Life Lost” - YLL) e dos Anos Vividos com Disabidade (“Years Lived with Disability” - YLD).

Dados de mortalidade para o cálculo dos anos de vida perdidos devido à morte prematura (YLL)

Os dados usados para as estimativas da mortalidade foram extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), que foi criado em 1975, representando o sistema oficial de registro de óbitos que é gerenciado nacionalmente pelo Ministério da Saúde [14]. As informações sobre causa

do óbito estão codificadas de acordo com a 10ª versão da Classificação Internacional de Doenças (CID 10) desde 1996.

Para esse estudo, foram analisados apenas os óbitos registrados no SIM como causa básica a doença de Chagas com comprometimento cardíaco, nas formas aguda (B57.0) e crônica (B57.2) ocorridos entre os anos 2000 e 2010.

Os dados populacionais foram obtidos da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [15] para os anos censitários de 2000 e 2010. Para obtenção dos dados no período intercensitários, realizamos uma interpolação linear utilizando a taxa de crescimento intercensitária por faixa etária, sendo esta agrupada em 18 categorias, conforme preconizado pelo cálculo da carga. Para a padronização das idades, no entanto, foram usados oito, a saber: 0-4; 5-14; 15-29; 30-44; 45-59; 60-69; 70-79; 80 e mais anos [16]. A análise da mortalidade foi baseada em um modelo de tábua de vida padrão. Foram adotadas as expectativas de vida do modelo da tábua de vida “West Level” de Coale-Demeny, onde a expectativa de vida ao nascer adotado para mulheres (level 26) é de 82,5 anos e para os homens (level 25) 80 anos [17]. Além disso, adotou-se a taxa de desconto de anos futuros de 3% e a função de ponderação das idades [13].

Dados para o cálculo dos anos perdidos por incapacidade (Years of Life Lived with Disability – YLD)

As informações requeridas para estimar os anos vividos com incapacidade – prevalência por idade e sexo, duração da doença em anos e o grau de incapacidade - foram baseados em dados da literatura.

Para se chegar aos casos prevalentes da cardiomiopatia na população, foi assumida a prevalência da doença de Chagas no Brasil de 2,4% [18]; a prevalência de alterações eletrocardiográficas em pacientes soro reagentes para *T. cruzi* de 13.5% [19].

Para estimar a população com doença de Chagas, multiplicou-se a prevalência da doença de Chagas pela população do Brasil, estratificada por

sexo e faixa etária. Em seguida, esta estimativa foi multiplicada pela prevalência das alterações eletrocardiográficas da população com doença de Chagas e dividida por mil.

Baseado em Freitas et al [8], assumiu-se uma duração para a doença de 14 anos. Esse valor é resultante do somatório da média de duração dos sintomas antes da entrada dos sujeitos no estudo (quatro anos) com o tempo máximo de duração de seguimento da coorte em que os indivíduos com a doença de Chagas cardíaca sobreviveram (10 anos). Esse tempo foi o mesmo previsto para o seguimento dos sujeitos da pesquisa. Como o estudo não apresentou resultados por faixa etária, adotou-se a mesma duração da doença para todos os indivíduos e para ambos os sexos.

Foi adotado como peso da incapacidade em indivíduos acometidos com insuficiência cardíaca congestiva devido à infecção por *T. cruzi* o valor de 0,270. Para o mesmo transtorno sem a insuficiência cardíaca congestiva o peso foi de 0,062 [20]. Baseado na história natural da doença de Chagas (Figura 1) assumiu-se que os indivíduos nas faixas etárias de 0–4 e 5–14 anos apresentam cardiomiopatia sem insuficiência congestiva e os demais apresentam cardiomiopatia com insuficiência congestiva.

Assim, o YLD da cardiomiopatia chagásica no Brasil foi calculado multiplicando-se o número de casos prevalentes da referida doença em cada faixa etária no período estudado pela média de duração da doença para cada faixa etária e um fator de peso que reflete a gravidade da doença em uma escala de 0 a 1 [20].

O cálculo total do DALY foi realizado a partir da soma dos anos perdidos por morte prematura (YLL) e aqueles vividos com incapacidade (YLD).

Resultados

Foram incorridos no Brasil um total de 7.402.559 anos de vida ajustados por incapacidade (DALY) devido à cardiomiopatia chagásica, no período de 2000 a 2010, sendo 674.645 (9%) devido à morte prematura

(YLL) e 6.727.914 (91%) por incapacidades (YLD). As mulheres apresentaram 2% a mais de DALY que os homens (Tabela 1). Os indivíduos do sexo masculino apresentaram uma carga 44% maior na mortalidade em relação ao sexo feminino, ao passo que as mulheres experimentaram uma carga de incapacidade 6% maior que os homens.

A carga da mortalidade (YLL) foi maior na faixa etária de 45 a 59 anos, em ambos os sexos, porém 67% maior no sexo masculino. Por outro lado, a maior carga de incapacidade (YLD) foi observada na faixa etária de 15 a 29 anos e praticamente a mesma no sexo masculino (1.629.504) e feminino (1.629.520). Todavia, na faixa etária de 30 a 44 anos a carga de YLD observada nas mulheres foi 11% maior do que a verificada nos homens (Tabela 2).

Na distribuição dos DALY segundo grupo etário, verificou-se que a população entre 15 e 29 anos foi responsável por 44% do total de DALY e apresentou praticamente a mesma carga em ambos os sexos. Os indivíduos com idade entre 30 e 44 anos responderam por 29% entretanto, neste grupo os anos de vida ajustados por incapacidade foi 6% maior no sexo feminino (Tabela 3).

Discussão

Trata-se da primeira aproximação da estimativa de carga da cardiomiopatia chagásica feita no país usando o arcabouço metodológico da Global Burden of Diseases [13].

Os resultados apresentados demonstram que os DALY incorridos devido à cardiomiopatia chagásica no Brasil no período estudado foram maiores nas mulheres que nos homens. A maioria deles deveu-se ao componente da incapacidade gerada pela doença, em ambos os sexos, todavia mais expressivo entre as mulheres. O longo curso da doença, associado ao aumento da expectativa de vida do brasileiro nos últimos vinte anos e a melhoria de acesso aos serviços de saúde podem ser algumas das explicações para os resultados encontrados [21, 22]. A maior expectativa de

vida esperada para as mulheres pode ser uma das justificativas para a discreta diferença observada entre os sexos. Embora o tempo vivido com a doença que gera a incapacidade seja outro fator importante para explicar essa diferença encontrada nos valores do YLD, nesse estudo tal fator não deve ter interferido, pois se assumiu a mesma duração da doença em ambos os sexos. Assim, é possível que a diferença de valores entre os sexos seja maior.

Por outro lado, os anos perdidos pela morte prematura foram maiores no sexo masculino. A hipótese da demora pela busca do serviço de saúde observada entre os homens brasileiros [23] pode ter desencadeado um diagnóstico mais tardio e, portanto, em uma fase mais avançada da doença. Esse fato pode levar os homens a evoluírem para o óbito em idade mais jovem reduzindo, dessa forma, o tempo de sobrevivência com a doença. Talvez essa seja a explicação para a inversão dos valores nos resultados encontrados entre homens e mulheres quando analisados separadamente o YLL e o YLD.

Em um estudo de carga global atribuível ao diabetes mellitus, realizado no Brasil, também se observou uma maior participação dos anos vividos com incapacidade no total de DALY. Todavia, ao contrário do observado aqui, tanto o YLL quanto o YLD foram mais expressivos no sexo feminino [24].

Por outro lado, o estudo da carga global de doença realizado no Estado de Minas Gerais em 2005 mostrou que as mulheres também experimentaram uma carga de incapacidade maior do que os homens [25]. A análise por causas específicas de carga global de doença desse mesmo estudo mostrou que, em uma das microrregiões do estado, a doença de Chagas ficou entre as seis primeiras causas de DALY entre as mulheres.

Os resultados encontrados no presente estudo apontam para a necessidade de se investir na melhoria da qualidade de vida das pessoas portadoras da cardiomiopatia chagásica. Para isso, faz-se necessário propiciar o acesso ao diagnóstico precoce e tratamento de suporte adequado. Além disso, é necessário investir em pesquisas que permitam

esclarecer, efetivamente, qual o papel desempenhado por *T. cruzi* nessa fase da doença para, com isso, reavaliar a necessidade da adoção do tratamento etiológico [11]. Isso porque a indicação para o tratamento em pacientes adultos com a forma indeterminada ou com CCC estabelecida continua controversa [9]. Espera-se que os resultados oriundos do estudo BENEFIT [26] possam esclarecer o papel do tratamento etiológico na progressão dessa forma da doença de Chagas. Embora haja divergências no percentual de cura, o consenso brasileiro recomenda esse tipo de tratamento apenas na fase aguda da doença, na infecção congênita, na fase crônica recente - definida como sendo o período de cinco a doze anos após a infecção inicial -, tratamento em caso de transplante e reativação em pacientes imunodeprimidos [27].

Embora o coeficiente de mortalidade pela cardiomiopatia chagásica no Brasil se encontre em franco declínio [12], existe um contingente populacional, fruto de um efeito de coorte que abrange as pessoas infectadas anteriormente à introdução dos programas de controle de transmissão do *T. cruzi* [28], que precisa ou precisará de acompanhamento médico e hospitalar. Desta forma, ainda está garantida a existência de uma carga da doença no país por um longo período. Como o manejo do paciente com cardiomiopatia chagásica e a insuficiência cardíaca decorrente desta requerem acompanhamento de média e alta complexidade, os custos dispendidos no cuidado a esses pacientes podem representar uma carga nos serviços de saúde [29]. Por isso, é necessário investir no desenvolvimento de drogas que impeçam ou retardem a evolução da doença, além da oferta integral e universal de serviços e tecnologias em saúde para minorar o impacto da carga da doença aqui descrita nesta população. Além disso, realizar estudos de custo da CCC no Brasil poderá gerar mais evidências da necessidade de suporte financeiro público e privado para prevenção, diagnóstico e tratamento bem como em pesquisas em prol da melhoria da qualidade de vida do paciente. Estudos dessa natureza ainda poderão orientar sobre o uso racional de tecnologias.

A assunção de alguns pressupostos e o uso de dados secundários e da literatura para realizar o cálculo do indicador são limitações trazidas pelo método e, por conseguinte, neste estudo. Ao definir o tempo de duração da doença a partir de um estudo de coorte realizado durante dez anos, entre 1991 e 2000, e assumir o período de seguimentos dos sujeitos como sinônimo de duração da doença [8] pode ter levado a subestimação do valor da carga pelo componente da incapacidade. Soma-se a isso, o uso de dados secundários para avaliação da mortalidade onde a cobertura do Sistema de Informação sobre Mortalidade não é homogênea em todo o país [30] e não foi possível avaliar a existência de casos da doença classificados erroneamente. Por outro lado, o dado de prevalência usado no cálculo do YLD foi oriundo de uma revisão sistemática que apresentou uma larga heterogeneidade entre os estudos. Além disso, os estudos foram realizados principalmente em áreas endêmicas para a doença de Chagas podendo, desta forma, ter levado a superestimação da prevalência e, portanto, da carga da doença [18].

O estudo da carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil, por meio do indicador DALY, traz uma importante contribuição na medida em que mostra as consequências não fatais geradas pela doença devido a grande carga de incapacidade. Este resultado aponta a necessidade de considerar o peso da morbidade ao se planejar a alocação dos recursos. Além disso, ao fazer uma abordagem conjunta de morbidade e mortalidade, o estudo mostra de forma mais adequada o impacto dessa doença no sistema de saúde e na qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

Referências

1. Noireau F, Ana L. Carbajal-de-La-Fuente CML, Diotaiuti L (2005). Some considerations about the ecology of Triatominae. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 77(3):431-436.
2. Abad F, Monteiro FA (2005). Molecular research and the control of Chagas disease vectors. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 77(3):437-454.

3. Rassi Jr A, Rassi A, Rassi SG (2007) Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*; 115:1101-1108.
4. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease (2001). *The LANCET infectious disease* vol 1:92-100.
5. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA (2009). Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 104(Suppl. I): 152-158.
6. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC (2000). Chagas' Heart Disease. *Clin. Cardiol*. 23, 883-889.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (2010). Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso, 80 edição revista.
8. Freitas HFG, Chizzola PR, Paes AT, Lima ACP, Mansur AJ (2005). Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *International Journal of Cardiology* 102:239– 247.
9. Andrade JP, Marin Neto J.A., de Paola A.A.V (2011). I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Resumo Executivo. Arq Bras Cardiol* 96(6):434-442.
10. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR (2008). The neglected tropical disease of Latin America and Caribbean: A review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *Neglected Tropical Disease* 2(9):1-10.
11. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV (2007) Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 115(9): 1109–1123.
12. Nóbrega AA, Araujo WN, Vasconcelos AMN (2014). Mortality Due to Chagas Disease in Brazil According to a Specific Cause. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 91(3), pp.528–533.

13. Murray CJL. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bulletin of the World Health Organization*, 1994; 72(3):429-445.
14. Mello Jorge MHP, Laurenti R, Gotlieb SLD (2007). Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência da implantação do SIM e do SINASC. *Ciência & Saúde Coletiva* 12(3): 643-654.
15. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2013. Disponível em:
<http://www.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/tabuadevida/2010/default.shtm>. Acesso:02/11/2013
16. Murray CJL, Lopez AD, 1994. Quantifying disability: data, methods and results. *Bulletin of the World Health Organization* 73(3): 481-494.
17. Aragon T, Lichtensztajn TY, Katcher BS, Reiter R, Katz NH (2008). Calculating expected years of life lost for assessing local ethnic disparities in causes of premature death. *BMC Public Health*, 8:116.
18. Martins-Melo FR, Ramos Jr AN, Alencar CH, Heukelbach J (2014). Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica*130: 167–174.
19. Maguire JH, Hoff R., Sherlock I., Guimarães A.C., Sleigh A.C. et al (1987). Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 75:1140-1145.
20. Mathers CD, Ezzati M, Lopez AD (2007). Measuring the burden of disease of Neglected Tropical Disease: the global burden of disease framework. *Plos Neglected Tropical Diseases* 1:1-15.
21. Ministério da Saúde. Rede Interagencial de Informação para Saúde, 2011. Indicadores e dados básicos para a saúde. Periódico anual de circulação dirigida ao setor saúde, da Rede Interagencial de Informação para Saúde (Ripsa).
22. Pain J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J (2011). The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 377: 1778-1797.

23. Gomes R, Nascimento EF, Araújo FC (2007). Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad. Saúde Pública* 23(3):565-574.
24. Oliveira AF, Valente JG, Leite IC, Schramm JMA, Azevedo ASR et al (2009). Global burden of disease attributable to diabetes mellitus in Brazil. *Cad. Saúde Pública* 26(6):1234-1244.
25. Leite IC, Valente JG, Schramm JMA. Carga Global de Doença do Estado de Minas Gerais, 2005 – relatório final (2011). Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz; Núcleo de Pesquisa em Métodos Aplicados aos Estudos de Carga Global de Doença; ENSPTEC – Tecnologias em Saúde para Qualidade de Vida, 80p.
26. Marin-Neto JÁ, Rassi, Jr A, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ et al (2008). Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: The BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J* 56:37-43.
27. Brasil. Ministério da Saúde (2005). Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol 38: suplemento III
28. Santo AH (2009). Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1995 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte. *Rev. Panam Salud Publica* 26(4):299-309.
29. Barry JM, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D et al (2006). Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 113:1807-1816
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde, 2007. Mortalidade no Brasil e regiões. *Saúde Brasil 2007: uma análise de situação de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, p109-142.

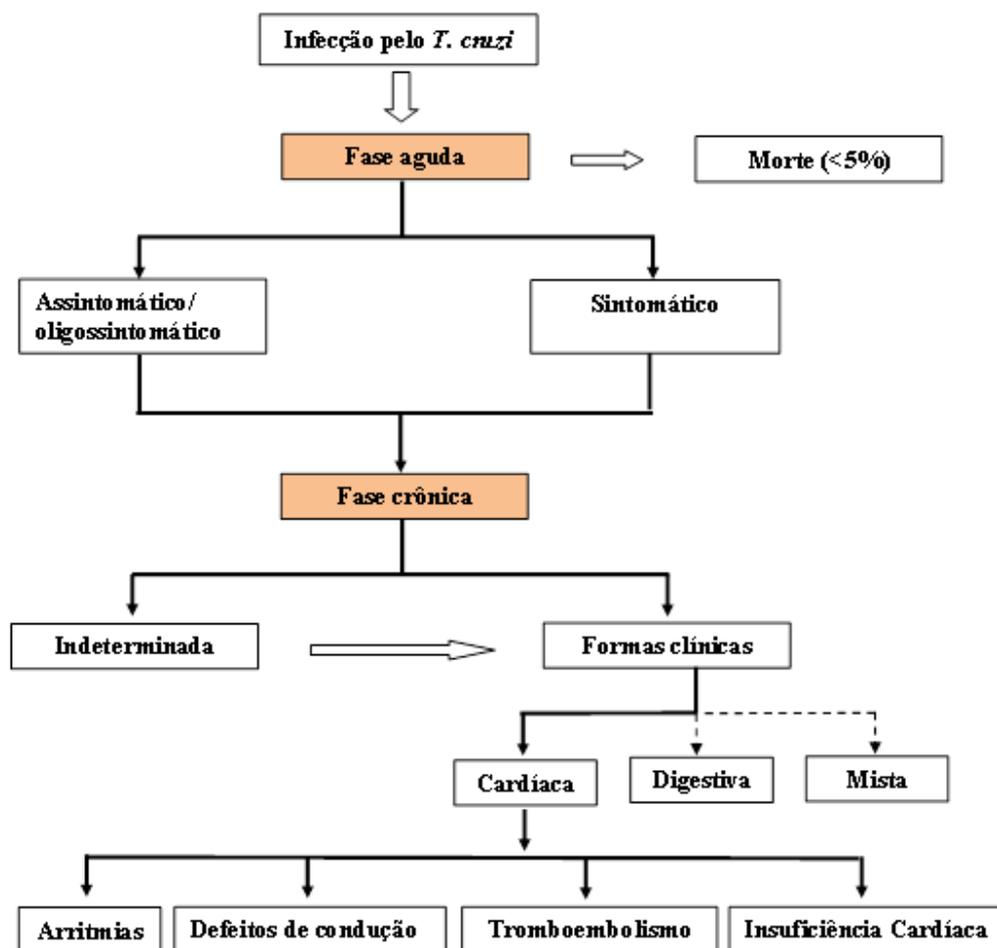


Figura 1: Diagrama da história natural da doença de Chagas, adaptado de Rassi Jr A, 2007[3]

Tabela 1: Estimativa da carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil, segundo sexo, no período de 2000 a 2010

Sexo	YLL	YLD	DALY
Masculino	398.390	3.263.461	3.661.851
Feminino	276.255	3.464.453	3.740.708
Total	674.645	6.727.914	7.402.559

Tabela 2: Anos de vida pedidos por morte prematura e vividos com incapacidade devido à cardiomiopatia chagásica no Brasil, segundo sexo e faixa etária, no período de 2000 e 2010

Faixa etária	Masculino		Feminino		Total	
	YLL	YLD	YLL	YLD	YLL	YLD
0 - 4	212	35.807	61	33.312	273	69.119
5 - 14	320	170.727	382	160.119	701	330.845
15 - 29	12.069	1.629.504	5.919	1.629.520	17.988	3.259.024
30 - 44	71.290	960.513	33.718	1.066.970	105.009	2.027.483
45 - 59	156.144	396.254	93.300	472.519	249.444	868.773
60 - 69	94.795	53.429	73.651	72.412	168.446	125.841
70 - 79	49.370	15.044	51.753	24.233	101.122	39.277
80 +	14.191	2.183	17.471	5.369	31.662	7.552
Todas as idades	398.390	3.263.461	276.255	3.464.453	674.645	6.727.915

Tabela 3: Anos de vida ajustados por incapacidade devido à cardiomiopatia chagásica no Brasil, segundo sexo e faixa etária, no período de 2000-2010

Faixa etária	DALY		
	Masculino	Feminino	Total
0 -4	36.019	33.372	69.392
5 -15	171.046	160.500	331.546
15 – 29	1.641.573	1.635.439	3.277.012
30 – 44	1.031.804	1.100.689	2.132.492
45 – 59	552.398	565.819	1.118.218
60 – 60	148.224	146.063	294.287
70 – 79	64.414	75.986	140.400
80 ou mais	16.374	22.840	39.214
Todas as idades	3.661.851	3.740.708	7.402.560

6. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após um século da sua descoberta (Cavalheiro LR, 2009), a doença de Chagas continua sendo um problema de saúde pública de importância nacional e, mais recentemente, mundial (WHO, 2010; Gascon J, 2010; Bern C, 2009; Hotz P, 2013).

Com a eliminação da transmissão de *T. cruzi* por *T. infestans* (Silveira AC, 2011) e a redução da prevalência de sorologia positiva ou indeterminada para *T. cruzi* entre os candidatos a doadores de sangue (Moraes-Souza, 2011; Silva VLC, 2013), as principais formas de transmissão da doença em nosso país estão sob controle. Por outro lado, o modo de transmissão oral emergiu como a principal forma de transmissão da doença de Chagas na bacia Amazônica e em outras regiões onde a presença do triatomíneo no intradomicílio e peridomicílio tem sido controlada (Shikanai-Yasuda MA,

2012). Por isso, as ações de vigilância e os investimentos não podem cessar haja vista que a doença de Chagas não é passível de erradicação e o Brasil possui um grande número de reservatórios animais no ambiente domiciliar e silvestre que podem permitir o recrudescimento da transmissão, caso as ações sejam descontinuadas (Silveira AC, 2002; Reithinger R, 2009; Dias JCP, 2008). No entanto, mesmo após o controle da transmissão da doença de Chagas, o país ainda terá casos da doença por muitas décadas (Massad E, 2008). Os estudos realizados trouxeram a discussão a respeito da carga da cardiomiopatia chagásica no Brasil e revelaram que essa forma da doença representa um problema de saúde pública pelo impacto que causa em nosso país. Além disso, apontaram uma lacuna na literatura quanto aos dados de prevalência e da duração da doença.

A taxa de mortalidade padronizada da doença de Chagas decresceu entre 2000 e 2010 e apresentou um comportamento distinto, a depender da forma. A maioria dos óbitos ocorreu devido ao comprometimento cardíaco, em indivíduos acima de 60 anos de idade, do sexo masculino. Os óbitos ocorridos devido ao comprometimento cardíaco decresceram em todas as regiões, exceto na região Norte. O Nordeste teve a menor e o Centro Oeste a maior redução. A taxa de mortalidade devido ao comprometimento do aparelho digestivo elevou em todas as regiões.

A revisão sistemática apontou para a necessidade de realizarem estudos para melhor predizer o valor da prevalência da cardiomiopatia chagásica no Brasil. Os valores encontrados pela revisão apresentaram uma ampla variação de resultados, sendo as maiores apresentadas nos estudos da Bahia e o menor valor e os mais divergentes nos estudos de São Paulo. Nenhum dos estudos apresentou a pontuação máxima na análise da qualidade e todos apresentam fragilidades metodológicas, sobretudo no processo amostral. Por isso, faz-se necessária a realização de estudos cujo objetivo seja a estimação da prevalência da cardiomiopatia chagásica no país utilizando-se de técnicas de amostragem adequadas para responder a pergunta de investigação.

Os resultados apresentados pelo estudo da carga da doença demonstram que os DALY incorridos no Brasil no período estudado foram maiores nas mulheres que nos homens e a maioria deles foi devido à incapacidade gerada pela cardiomiopatia chagásica, em ambos os sexos, todavia mais expressivo entre as mulheres. Os anos perdidos pela morte prematura foram maiores no sexo masculino. Apesar do controle da transmissão da doença de Chagas no Brasil há algum tempo, a carga da cardiomiopatia chagásica demonstra a necessidade de se estabelecer políticas públicas de saúde voltadas a essa população.

Os resultados apontam para a necessidade de se investir na melhoria da qualidade de vida das pessoas portadoras da cardiomiopatia chagásica propiciando acesso ao diagnóstico oportuno e tratamento de suporte adequado. Além de investir no desenvolvimento de drogas que impeçam ou retardem a evolução da doença ou em uma vacina que previna o adoecimento. Realizar estudos de custo da CCC no Brasil poderá gerar mais evidência da necessidade de suporte financeiro público e privado para prevenção, diagnóstico e tratamento da doença.

O estudo foi desenvolvido com base de dados secundária e dados da literatura e algumas limitações decorreram disso. Na caracterização dos padrões da mortalidade por doença de Chagas, os dados podem estar subestimados devido à heterogeneidade da cobertura do SIM entre as regiões brasileiras.

No estudo de revisão, a decisão de não buscar a literatura cinza ou banco de teses e dissertações pode ter impedido de encontrar um número maior de estudos que, talvez, apresentasse uma melhor qualidade e estimativa da prevalência daqueles que foram avaliados.

No estudo da carga, algumas limitações são trazidas pelo método e, assumidas pelos autores. Ao definir o tempo de duração da doença a partir de um estudo de coorte realizado durante dez anos, entre 1991 e 2000, além disso, assumir o período de seguimento dos sujeitos como sinônimo de duração da doença pode ter levado à subestimação do valor da carga pelo componente da incapacidade. Soma-se a isso, o uso de dados secundários

para avaliação da mortalidade onde a cobertura do Sistema de Informação sobre Mortalidade não é homogênea em todo o país e não foi possível avaliar a existência de casos da doença classificados erroneamente.

Apesar do controle da transmissão vetorial por *T. infestans*, transfusional e redução da mortalidade pela forma cardíaca, a doença de Chagas deve continuar na lista de doenças prioritárias da saúde pública brasileira devido a sua gravidade e a carga que apresenta, sobretudo na forma cardíaca crônica por isso, devem ser incentivados estudos que permitam o monitoramento desta forma clínica da doença de Chagas na população brasileira. Além disso, as ações de vigilância e controle devem ser potencializadas e a indústria farmacêutica, pública e privada, deve ser estimulada a desenvolver novos fármacos para o tratamento da doença nas suas diferentes fases.

7. REFERÊNCIAS

Abad F., Monteiro F.A. Molecular research and the control of Chagas disease vectors. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2005; 77(3):437-454.

Almeida E.A., Ramos Jr A.N., Correia D., Shikanai-Yasuda M.A. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980 - 2010). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44(6):762-770, 2011

Andrade J.P., Marin Neto J.A., de Paola A.A.V et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Resumo Executivo. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(6):434-442.

Aragon T, Lichtensztajn T.Y., Katcher B.S., Reiter R., Katz N.H. Calculating expected years of life lost for assessing local ethnic disparities in causes of premature death. *BMC Public Health*, 2008; 8:116.

Argolo A.M., Felix M., Pacheco R., Costa J. Doença de Chagas e seus principais vetores no Brasil. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, 2008.

Aslam S., Emanuel P. Formulating a researchable question: A critical step to facilitating good clinical research. *Indian J Sex Trans Dis*, 2010, 31:47-50.

Ayala F.J. Preface. In: *American Trypanosomiasis Chagas Disease – One Hundred Years of Research*, 2010.

Barba M.C.P., Cencillo C.P. Chagas vertical: una realidad en España. *Acta Pediatr Esp*. 2007; 65(11): 565-569.

Barendregt J.J., Bonneux LPJ. DALYs: the age-weights on balance. Van der Maas, Bulletin of the World Health Organization, 1996, 74 (4): 439-443.

Sudhir A., Hanson K. Disability-adjusted life years: a critical review. Journal of Health Economics, 1997; 16:685-702.

Bargues M.D., Schofield C.J., Dujardin J.P. Classification and Phylogeny of the Triatominae. In: American Trypanosomiasis Chagas Disease – One Hundred Years of Research, 2010; p. 117 – 147.

Barry J.M., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D. et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. Circulation, 2006; 113:1807-1816.

Beltrão H.B., Cerroni M.P., Freitas D.R., et al. Investigation of two outbreaks of suspected oral transmission of acute Chagas disease in the Amazon region, Para State, Brazil, in 2007. Trop Doct 2009; 39: 231–2.

Bern C., Montgomery S.P. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. CID, 2009; 49(1 september):52-54.

Bocchi E.A, Braga F.G.M., Ferreira S.M.A., Rohde L.E.P., Oliveira W.A. et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol 2009; 93(1 supl.1): 1-71.

Brasil. Ministério da Saúde (2004). Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas Aguda: manual prático de subsídio à notificação obrigatória no Sinan. Brasília: Ministério da Saúde, Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan); 1ª Ed. Brasil. Ministério da Saúde (2005). Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em doença de Chagas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol 38: suplemento III.

Brasil. Ministério da Saúde (2010). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso, 80 edição revista.

Brasil. Ministério da Saúde (2014). Gabinete do Ministério. Portaria Ministerial nº 1.271 de 6 de junho de 2014.

Carod-Artal F.J., Vargas A.P., Melo M., Horan T.A. American trypanosomiasis (Chagas`disease): un recognised cause of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003; 74:516-518.

Carvalho J.R., Azevedo N., Araújo-Jorge T., Lanes-Vieira J., Soeiro M.N.C., Klein L. (organizers), 2009. Clássicos em doença de Chagas: história e perspectivas no centenário da descoberta. Editora Fiocruz 556p

Chocair P.R., Amato Neto V., Sabbaga E., Torrecillas P.H. Aspectos clínico-diagnósticos relativos à fase aguda da doença de Chagas, em pacientes submetidos a transplante de rim e imunodeprimidos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 1985; 18(1): 43-45.

Coura Jr J.R. Síntese histórica e evolução dos conhecimentos sobre a doença de Chagas. In.: Dias, J.C.P., and Coura, JR J.R., org. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. 486 p. ISBN 85-85676-31-0. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>

Silva V.L.C., Luna E.J.A. Prevalência de infecção pelo T. cruzi em doadores de sangue nos hemocentros coordenadores do Brasil em 2007. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 2013; 22(1):103-110.

Dias J.C.P. O controle da doença de Chagas no Brasil. In.: Silveira AC et al. O controle da doença de Chagas nos países do Cone Sul da América. História de uma iniciativa internacional. 1991/2001, cap. 4, p. 146-237.

Dias J.C.P., Prata A., Correia D. Problems and perspectives for Chagas disease control: in search of a realistic analysis. Rev. da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2008; 41(2):193-196.

Dias J.C.P., Schofield C.J. Controle da transmissão transfusional da doença de Chagas na Iniciativa do Cone Sul. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1998; 31(4):373-383.

Dias J.C.P., Amato Neto V. Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2011; Vol: 44: Suplemento II:68-72.

Ferreira M.S. et al. Doença de Chagas. In.: Veronesi: Tratado de infectologia 3ª ed, 2005; cap. 93, p.1485-1529.

Ferreira M.S, Lopes E.R., Chapadeiro E., Dias J.C.P., Ostermayer A.L. Doença de Chagas. In.: Focaccia R, Veronesi R. Tratado de infectologia, cap. 93, p. 1195-1231.

Ferreira M.S., Rocha A., Luquetti A.O. Doença de Chagas. In: Ciernerman S, Ciernerman B. Medicina Tropical, cap. 11, p. 145-166.

Fragata Filho A.A. Tratamento etiológico da doença de Chagas. Ver. Soc. Cardiológ de São Paulo. 2009, 19 (1): 2-5.

Freitas H.F.G., Chizzola P.R., Paes A.T., Lima A.C.P., Mansur A.J. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. International Journal of Cardiology, 2005; 102:239– 247.

Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2012. [Brazilian Institute of Geography and Statistics Foundation.] Available at: <http://www.ibge.gov.br/home/>. Accessed on May 13, 2012.

Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2013. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/tabuadevida/2010/default.shtm>. Acesso: 02/11/2013

Garcia, S.B. Chagas' disease: 100 years of discovery and current thought of its discoverer. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2009; 46, 249–251.

Gascon J., Bern C., Pinazo M.J. Chagas disease in Spain, the United States and others non-endemic countries. *Acta Tropica*, 2010; (2010):22-27.

Gonçalves R.G., Mendonça G.C., Costa Neto J.E.M. Guia de triatomíneos da Bahia. UEFS Editora, 2012. 112 p. : il.

Gontijo E.D., de Andrade G.M.Q., Eloi S., Santos S.E., Galvão L.M.C., et al. Triagem neonatal da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em Minas Gerais, Brasil: transmissão congênita e mapeamento das áreas endêmicas. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 2009; 18(3):243-254.

Gordis L. *Epidemiology. Measuring the occurrence of disease II: Mortality*. Third edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004; 48-70.

Hamilton, P.B., Stevens, J.R. Classification and Phylogeny of *Tripanosoma cruzi*. In: *American Trypanosomiasis Chagas Disease – One Hundred Years of Research*, 2010; p. 321 – 338.

Hotez P.J., Bottazzi M.E., Franco-Paredes C., Ault S.K., Periago M.R. The neglected tropical disease of Latin America and Caribbean: A review of

disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *Neglected Tropical Disease*, 2008; 2(9):1-10.

Hotz P. et al. An Unfolding Tragedy of Chagas Disease in North America. *PLOS Neglected Tropical Disease*, 2013; Vol 7(10): 1 - 4.

Instituto Brasileiro de Geografia e estatística (IBGE). Disponível em: <http://sidra.ibge.gov.br/BDA/tabela/listabl.asp?c=202&2=t&o=3>. Acessado em 12/10/2013.

J.C.P., Amato Neto V. Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2011; Vol: 44: Suplemento II.

Lana, E.M.M.M. Biology of *Trypanosoma cruzi* and Biological Diversity. In: *American Trypanosomiasis Chagas Disease – One Hundred Years of Research*, 2010; 321- 388.

Lana M., Machado E.M.M. Biology of *Trypanosoma cruzi* and Biological Diversity. In: *American Trypanosomiasis Chagas Disease – One Hundred Years of Research*, 2010; p. 339 – 363.

Loney P.L, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical Appraisal of the Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem. *Chronic Diseases in Canada*, 1998; Vol 19, No 4.

Machado C.M., Martins T.C., Colturato I. et al. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a brazilian hsct center. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 2009; 51(6):309-324.

Maguire J.H., Hoff R., Sherlock I., Guimarães A.C., Sleigh A.C. et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*. 1987; 75:1140-1145

Malta A.M., Cardoso L.O., Bastos F.I., Magnanini M.M.F., da Silva C.M.F. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Ver Saúde Pública* 2010; 44(3):559-65.

Manoel-Caetano F.S., Silva A.E. Implications of genetic variability of *Trypanosoma cruzi* for the pathogenesis of Chagas Disease. *Cad. Saúde Pública*, 2007; 23(10):2263-2274.

Marin-Neto J.A., Simões M.V., Sarabanda A.V.L. Chagas' Heart Disease. *Arq Bras Cardiol*, 1999; 72(3):264-280.

Marin-Neto J.A., Rassi Jr A., Carlos A. Morillo A.A. et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: The BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *American Heart Journal*, 2008; 156(1):37-43.

Marin-Neto J.A., Cunha-Neto E., Maciel B.C., Marcus V. Simões M.V. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. *Circulation*. 2007; 115:1109-1123.

Martins-Melo F.R., Ramos Jr A.N., Alencar C.H., Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica*, 2014; 130:167–174.

Martins-Melo F.R., Ramos Jr A.N., Alencar C.H., Heukelbach J. Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2012; 45(5):591-596.

Martins-Melo F.R., Alencar C.H., Ramos Jr A.N., Heukelbach J. Epidemiology of Mortality Related to Chagas' Disease in Brazil, 1999–2007. *Plos Neglected Tropical Disease*, 2012; 6(2): 1-8.

Massad, E. The Elimination of Chagas' disease from Brazil. *Epidemiol. Infect*, 2008; 136:1153-1164.

Mathers C.D., Ezzati M., Lopez A.D. Measuring the burden of disease of Neglected Tropical Disease: the global burden of disease framework. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 2007; vol 1:1-15.

Mathers C.D., Vos T., Lopez A.D., Salomon J., Ezzati M. (ed.). *National Burden of Disease Studies: A practical guide*. Edition 2.0, 2001. Global Program on Evidence for Health Policy. Geneva: World Health Organization.

Miles M.A. Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Chagas Disease. In.: Kelly JM. Molecular mechanism of pathogenesis in Chagas disease, cap. 2. MEDICAL INTELLIGENCE UNIT. Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine London, England, U.K.

Miles M.A., Lanham S.M., Souza A.A., Póvoa M. Further enzymic characters of *Trypanosoma cruzi* and their evaluation for strain identification. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1980; vol. 74(2): 221-237.

Miles M.A., Toye P.J., Oswald S.C., Godfrey D.G. The identification of *Trypanosoma cruzi*, circulating independently in a rural area of Brazil.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1977; vol. 17(3): 217-225.

Moncayo A., Silveira A.C. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 2009; vol 104(suppl. 1):17-30.

Monteiro M.F.G. A carga de doença com algumas causas de internação hospitalar realizada pelo SUS. Epidemiologia e Serviço de Saúde, 2004; 13(1):7-14.

Moraes-Souza H., Ferreira-Silva M.M. O controle da transmissão transfusional. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2011; vol. 44(II): 64-67.

Murray C.J.L. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. Bulletin of the World Health Organization, 1994; 72(3):429-445.

Murray C.J.L., Lopez A.D. Quantifying disability: data, methods and results. Bulletin of the World Health Organization, 1994; 73(3): 481-494.

Murray C.J.L., Ezzati M., Flaxman A.D., Lim S., Lozano R., et al. GBD 2010: design, definitions and metrics. The Lancet, 2012; 380:2063-2066.

Nedel F.B., Rocha M., Pereira J. Anos de vida perdidos por mortalidade: um dos componentes da carga de doença. Rev. Saúde Pública, 1999; 33(5): 461-469.

Murray C.J.L., Ezzatti M., Flaxman A.D., Lim S., Lozano R. et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. The Lancet, 2012; 380.

Nóbrega A.A., Garcia M.H., Tatto E. et al. Oral transmission of Chagas disease by consumption of acai palm fruit, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15:653–5.

Noireau F., Ana L., Carbajal-de-La-Fuente C.M.L., Diotaiuti L. Some considerations about the ecology of Triatominae. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2005; 77(3):431-436.

Obara MT. Moléstia de Chagas e ecologia profunda: a “luta antivetorial” em questão. [Tese de doutorado]. São Paulo. Faculdade de Saúde Pública, São Paulo; 2010.

Oliveira M.F., Nagao-Dias A.T., de Pontes V.M.A. et al. Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil. 2008; Vol. 37 (3): 209-228.

Ostermayer A.L. et al. O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2011; vol. 44(II): 108-121.

Passos A.D.C., Silveira A.C. Síntese dos resultados dos inquéritos nacionais. Summary of results from the national surveys. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2011; Vol: 44: Suplemento II.

Patterson J.S., Guhl F. Geographical Distribution of Chagas Disease. In: *American Trypanosomiasis Chagas Disease – One Hundred Years of Research*, 2010; p. 83 – 114.

Pérez-Aguilar M.C., Alarcón M., Araujo S., Goncalves L. Efecto de la infección congénita por *Trypanosoma cruzi* sobre el desarrollo intrauterino y la respuesta inmune fetal-neonatal. *Invest Clin*, 2012; 53(2): 190 – 204.

Pinto A.Y.N., Valente S.A.S., Valente V.C. Emerging Acute Chagas Disease in Amazonian Brazil: Case Reports With Cardiac Involvement. BJIM, 2004; 8:454-59.

Polinder S., Haagsma J.A., Stein C., Havelaar A.H. Systematic review of general burden of disease studies using disability-adjusted life years. Population Health Metrics, 2012; 10:21.

Prata A., Dias J.C.P., Coura Jr. Os primórdios da doença. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2011; vol. 44(II): 6-11.

Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. The LANCET infectious disease, 2001; vol 1:92-100.

Ramos Jr A.N., Carvalho D.M. Os diferentes significados da certificação conferida ao Brasil como estado livre da doença de Chagas. Cad. Saúde Pública, 2001; 17(6): 1403-1412.

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

Rassi A., Rezende J.M., Luquetti A.O., Rassi Jr A. Clinical Phases and Forms of Chagas Disease. In: American Trypanosomiasis Chagas Disease – One Hundred Years of Research, 2010; p. 707 – 741.

Rassi Jr A., Rassi A., Little W.C. Chagas' Heart Disease. Clin. Cardiol, 2000; 23:883-889.

Rassi Jr A., Rassi A., Marin-Neto J.A. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009; Vol. 104 (Suppl. I): 152-158.

Rassi Jr A., Rassi A., Rassi S.G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. Circulation, 2007; 115:1101-1108.

Rassi Jr A., Rassi S.G., Rassi A. Sudden Death in Chagas' Disease. Arq Bras Cardiol, 2001; 76 (nº 1): 86-96.

Rassi Jr A., Rassi A., Marin-Neto J.A. Chagas Disease. Lancet 2010; 375: 1388–402.

Reithinger, R. Eliminating Chagas disease: challenges and roadmap. BMJ, 2009; vol.338: 1044-46.

Ribeiro A.L., Marcolino M.S. Lima-Costa M.F. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging. Am Heart Assoc. 2014; 3:1-12.

Romeder J.M., McWhinnie J.R. Potential Years of Life Lost Between Ages 1 and 70: An Indicator of Premature Mortality for Health Planning. International Journal of Epidemiology 1977; 6(2): 143-151.

Salomon J.A. New disability weights for the global burden of disease. Bull World Health Organ, 2010; 88:879.

Santo A.H. Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1995 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte. Rev. Panam Salud Publica, 2009; 26(4):299-309.

Schramm J.M.A. et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2004; 9(4):897-908.

Shikanai-Yasuda M.A., Carvalho N.B. Oral Transmission of Chagas Disease. *Emerging Infectious Diseases* Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America, 2012; 1-8.

Silva V.L.C., Luna E.J.A. Prevalência de infecção pelo *T. cruzi* em doadores de sangue nos hemocentros coordenadores do Brasil em 2007. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 2013; 22(1):103-110.

Silveira, A.C. O controle da doença de Chagas nos países do Cone Sul da América. História de uma iniciativa internacional. 1991/2001. In.: Silveira AC et al. O controle da doença de Chagas nos países do Cone Sul da América. História de uma iniciativa internacional. 1991/2001, cap. 1, p. 15-38.

Silveira A.C. Os novos desafios e perspectivas futuras do controle. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2011; vol. 44(II): 122-124.

Silveira, A.C.S., Dias, J.C.P. O controle da transmissão vetorial. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2011; vol. 44(II): 52–63.

Vicente Neto A. et al. Outras formas de transmissão do *Trypanosoma cruzi*. *Revista de Patologia Tropical*, 2000; vol 29 (supl.):115-129 jan/jun.

Siqueira-Batista R. Moléstia de Chagas e ecologia profunda: a “luta antivetorial” em questão. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2011, 16 (2): 677-687.

Tartarotti E, Azeredo-Oliveira MTV, Ceron CR. Problemática vetorial da Doença de Chagas. *Arq Ciência e Saúde*, 2004, 11(1): 44-7.

Valente S.A.S., Valente V.C., Fraiha Neto H. Considerations on the Epidemiology and Transmission of Chagas Disease in the Brazilian Amazon. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1999; 94 (I): 395-398.

World Health Organization. First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. WHO/DUPWHO/HTM/NTD/2010.1.

Anexo 1: Modelo do instrumento utilizado na coleta de dados da revisão sistemática

Instrumento para coletar os dados da revisão sistemática - 1º etapa							
Autor	Título	Resumo	Base de dados	Desenho de estudo 1. coorte 2. corte transversal 3. inquérito 4. Caso-controle 5. estudo de caso 6. estudo de intervenção 7. clinical trial	Participantes 1. sim 2. não	Desfecho de interesse 1. sim 2. não	selecionado
Dados preenchidos pelo bibliotecário							
Dados avaliados pelos revisores							

Instrumento para coletar os dados da revisão sistemática - 2ª etapa													
Ano do estudo	Tipo de publicação	Local	Idade do grupo	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	Critérios de inclusão	Tamanho da amostra	Origem da população	Qualidade do estudo	Prevalência	Valor	Classificação final	
	1. artigo integra - 2. resumo - 3. carta - 4. estudo não publicado - 5. dissertação/tese - 6. resumo ampliado em anais 7. relatório técnico 8. outro			1. coorte 2. corte transversal 3. inquérito				1. hospitalar/ambulatorial 2. populacional 3. outro	1. sim 2. não	1. sim 2. não		1. Sim 2. Não	

ii. APENDICE

Am J Trop Med Hyg. 2015; 93(5): 1000-1008
doi:10.4269/ajtmh.13-0714
Copyright © 2014 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Mortality Due to Chagas Disease in Brazil According to a Specific Cause

Aglaêr Alves da Nóbrega,* Wildo Navegantes de Araújo, and Ana Maria Nogueira Vasconcelos
Tropical Medicine Center, University of Brasilia, Brasilia, Federal District, Brazil; Associate Professor, Department of Statistics,
University of Brasilia, Brasilia, Federal District, Brazil

Abstract. A century after its discovery, Chagas disease (CD) is still considered a public health problem. Mortality caused by CD between 2000 and 2010 was described according to the specific underlying cause, year of occurrence, gender, age range, and region of Brazil. The standardized mortality rate decreased 32.4%, from 3.4% in 2000 to 2.3% in 2010. Most of the deaths (85.9%) occurred in male patients who were > 60 years of age caused by cardiac involvement. The mortality rate caused by cardiac involvement decreased in all regions of Brazil, except in the North region, where it increased by 1.6%. The Northeast had the smallest and the Central-West had the largest decrease. The mortality rate caused by a compromised digestive tract increased in all regions. Despite the control of transmission by vector and blood transfusions, CD should remain on the list of priority diseases for the public health service in Brazil, and surveillance actions cannot be interrupted.

INTRODUCTION

Chagas disease (CD), or American trypanosomiasis, is considered by the World Health Organization (WHO) as a neglected tropical disease fostered by poverty¹ and is a complex zoonosis caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*. In humans, the disease has an acute phase (which when detected, is a mandatorily reportable health condition in Brazil²) that may be asymptomatic or oligosymptomatic,³ and it progresses to a chronic phase, which may be indeterminate, cardiac, digestive, or mixed (simultaneously cardiac and digestive). Of the individuals affected by Chagas disease, between 20% and 40% have cardiac manifestations.⁴ Approximately 15–20% develop changes in the digestive tract, and more than 10% develop a mixed form of the disease.^{5,6}

Almost all of the 8 million people infected with *T. cruzi* in 21 Latin America countries⁷ and 60 million are at risk of infection by *T. cruzi*.⁸ In Brazil there are about 2 to 3 million people infected with *T. cruzi*.⁹ There are also estimates that 5.4 million people will develop chronic heart disease and 900,000 will develop megacolon and megasplangias.¹⁰

Since 2006, Brazil has been certified by the Pan American Health Organization as having eliminated the transmission of CD by *Triatoma infestans*, the main vector in the country. However, important host species of other potential transmission vectors are found in the North and Northeast regions of Brazil.^{11,12} Nevertheless, the number of people with the disease allows for the occurrence of new cases as a result of other forms of transmission; therefore, even if transmission stopped completely, the country would still have cases for many decades.¹¹ Thus, we evaluated the trends in mortality caused by CD according to specific causes. These findings may contribute to the analysis of the control measures adopted and the health care and to the delineation of the disease burden in Brazil.

MATERIALS AND METHODS

Type, population, and location of the study. We conducted a descriptive study using data from all individuals who died of CD in Brazil between 2000 and 2010. Brazil has ~200 million

inhabitants, and 84% of them live in urban areas. The country is divided into five geopolitical regions (Figure 1), which have different demographic, economic, and social characteristics. The South, Southeast, and Central-West regions have lower illiteracy rates (4.9%, 5%, and 6.9%, respectively) and the highest per capita incomes. The North and Northeast regions have the highest illiteracy rates (11% and 18.5%, respectively) and the lowest per capita incomes.¹³

Data sources. The number of deaths caused by CD according to underlying cause, year of occurrence, gender, age and region of Brazil were extracted from the Mortality Information System (Sistema de Informação sobre Mortalidade, SIM, in Portuguese), which is the official death registration system of the Brazilian Ministry of Health. In this system is unavailable data about mode of transmission and treatment used by each patient. It is an unique, standardized, and electronic database that contains the national public domain death records. The database was obtained from the website of the Department of Informatics of the Unified Health System (Sistema Único de Saúde, SUS), the DATASUS (http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sims/dados/cid10_indice.htm).

Since 1976, Brazil has used a single death certificate (DC) model throughout the national territory as the base document for the SIM.¹⁴ The DC contains demographic data (name, gender, age, race/color, education, place of residence, place of occurrence of death, etc.) and clinical information (underlying and associated cause) of the patient, and it is issued by the physician. Since 1996, the country has used the 10th version of the International Classification of Diseases (ICD-10) for coding the causes of death.

For the years 2000 and 2010, population data were obtained from the census data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics.¹⁵ To obtain data for the period between the censuses, a linear interpolation was performed using the inter-census growth rate by age range, and the following age groups were adopted: 0–4, 5–14, 15–29, 30–44, 45–59, 60–69, 70–79, and 80 and older.¹⁶

Data analysis and processing. The coefficients of the specific mortality causes (per 100,000 people) were standardized and calculated by year, gender, age, and region of Brazil, using the direct method.¹⁷ The period analyzed was between 2000 and 2010, and the estimated Brazilian population for the year of 2005 was used as the standard. The causes of death for the B57 category (Chagas disease) were considered and comprised all subcategories (B57.0 to B57.5) defined by the

* Address correspondence to: Aglaêr Alves da Nóbrega, Department of Tropical Medicine, University of Brasilia, SGAN 911 módulo P Bloco A, apto 209, Asa Norte, Brasilia, Federal District, Brazil. E-mail: aglaemn@yahoo.com.br

Mortality Due to Chagas Disease in Brazil According to a Specific Cause

Aglaêr Alves da Nóbrega,* Wildo Navegantes de Araújo, and Ana Maria Nogales Vasconcelos

Tropical Medicine Center, University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil; Adjunct Professor of Post-Graduation in Tropical Medicine Center, University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil; Associate Professor of the Department of Statistics of University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil

Abstract. A century after its discovery, Chagas disease (CD) is still considered a public health problem. Mortality caused by CD between 2000 and 2010 was described according to the specific underlying cause, year of occurrence, gender, age range, and region of Brazil. The standardized mortality rate decreased 32.4%, from 3.4% in 2000 to 2.3% in 2010. Most of the deaths (85.9%) occurred in male patients who were > 60 years of age caused by cardiac involvement. The mortality rate caused by cardiac involvement decreased in all regions of Brazil, except in the North region, where it increased by 1.6%. The Northeast had the smallest and the Central-West had the largest decrease. The mortality rate caused by a compromised digestive tract increased in all regions. Despite the control of transmission by vector and blood transfusions, CD should remain on the list of priority diseases for the public health service in Brazil, and surveillance actions cannot be interrupted.

INTRODUCTION

Chagas disease (CD), or American trypanosomiasis, is considered by the World Health Organization (WHO) as a neglected tropical disease fostered by poverty¹ and is a complex zoonosis caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*. In humans, the disease has an acute phase (which when detected, is a mandatorily reportable health condition in Brazil²) that may be asymptomatic or oligosymptomatic,³ and it progresses to a chronic phase, which may be indeterminate, cardiac, digestive, or mixed (simultaneously cardiac and digestive). Of the individuals affected by Chagas disease, between 20% and 40% have cardiac manifestations.⁴ Approximately 15–20% develop changes in the digestive tract, and more than 10% develop a mixed form of the disease.^{1,5,6}

Almost all of the 8 million people infected with *T. cruzi* in 21 Latin America countries⁷ and 60 million are at risk of infection by *T. cruzi*.⁸ In Brazil there are about 2 to 3 million people infected with *T. cruzi*.⁹ There are also estimates that 5.4 million people will develop chronic heart disease and 900,000 will develop megacolon and megaesophagus.¹⁰

Since 2006, Brazil has been certified by the Pan American Health Organization as having eliminated the transmission of CD by *Triatoma infestans*, the main vector in the country. However, important host species of other potential transmission vectors are found in the North and Northeast regions of Brazil.^{11,12} Nevertheless, the number of people with the disease allows for the occurrence of new cases as a result of other forms of transmission; therefore, even if transmission stopped completely, the country would still have cases for many decades.¹¹ Thus, we evaluated the trends in mortality caused by CD according to specific causes. These findings may contribute to the analysis of the control measures adopted and the health care and to the delineation of the disease burden in Brazil.

MATERIALS AND METHODS

Type, population, and location of the study. We conducted a descriptive study using data from all individuals who died of CD in Brazil between 2000 and 2010. Brazil has ~200 million

inhabitants, and 84% of them live in urban areas. The country is divided into five geopolitical regions (Figure 1), which have different demographic, economic, and social characteristics. The South, Southeast, and Central-West regions have lower illiteracy rates (4.9%, 5%, and 6.9%, respectively) and the highest per capita incomes. The North and Northeast regions have the highest illiteracy rates (11% and 18.5%, respectively) and the lowest per capita incomes.¹³

Data source. The number of deaths caused by CD according to underlying cause, year of occurrence, gender, age and region of Brazil were extracted from the Mortality Information System (Sistema de Informação sobre Mortalidade, SIM, in Portuguese), which is the official death registration system of the Brazilian Ministry of Health. In this system is unavailable data about mode of transmission and treatment used by each patient. It is a unique, standardized, and electronic database that contains the national public domain death records. The database was obtained from the website of the Department of Informatics of the Unified Health System (Sistema Único de Saúde, SUS), the DATASUS (http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm).

Since 1976, Brazil has used a single death certificate (DC) model throughout the national territory as the base document for the SIM.¹⁴ The DC contains demographic data (name, gender, age, race/color, education, place of residence, place of occurrence of death, etc.) and clinical information (underlying and associated cause) of the patient, and it is issued by the physician. Since 1996, the country has used the 10th version of the International Classification of Diseases (ICD-10) for coding the causes of death.

For the years 2000 and 2010, population data were obtained from the census data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics.¹⁵ To obtain data for the period between the censuses, a linear interpolation was performed using the intercensus growth rate by age range, and the following age groups were adopted: 0–4, 5–14, 15–29, 30–44, 45–59, 60–69, 70–79, and 80 and older.¹⁶

Data analysis and processing. The coefficients of the specific mortality causes (per 100,000 people) were standardized and calculated by year, gender, age, and region of Brazil, using the direct method.¹⁷ The period analyzed was between 2000 and 2010, and the estimated Brazilian population for the year of 2005 was used as the standard. The causes of death for the B57 category (Chagas disease) were considered and comprised all subcategories (B57.0 to B57.5) defined by the

*Address correspondence to Aglaêr Alves da Nóbrega, Department of Tropical Medicine, University of Brasília, SGAN 911 modulo F bloco A, apto 209, Asa Norte, Brasília, Federal District, Brazil. E-mail: aglaeran@yahoo.com.br

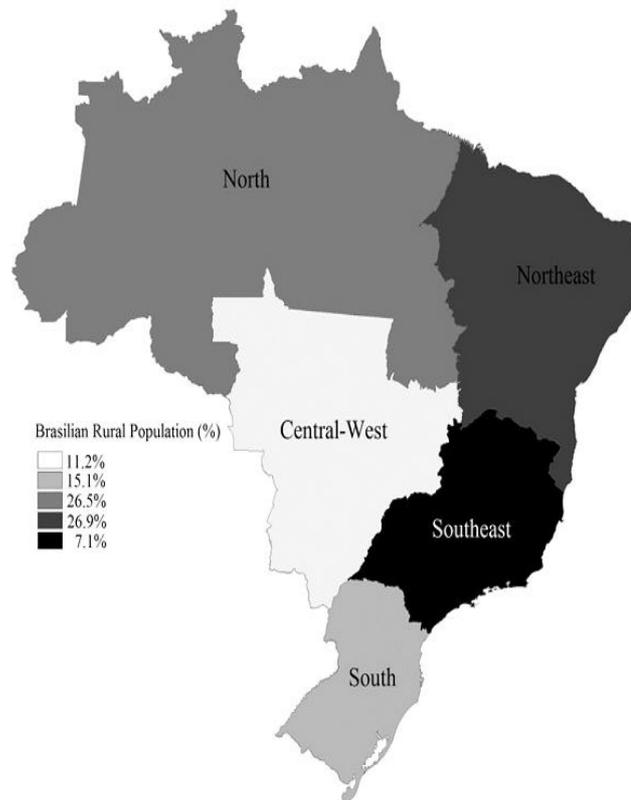


FIGURE 1. Map of Brazil showing the five geographic regions and percentage of Brazilian rural population in each one.

ICD-10. The causes of death were grouped as follows: 1) acute and chronic CD with heart involvement (B57.0 and B57.2); 2) CD (chronic) with digestive system involvement (B57.3); 3) CD (chronic) with nervous system involvement (B57.4) and involvement of other organs (B57.5); and 4) acute CD without heart involvement (57.1). We compared the proportion of reduction of the mortality rates using the first (2000) and last (2010) year of the period studied.

This study was submitted to and approved by the Research Ethics Committee of the School of Medicine of the University of Brasília (Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília) under No. 041/2011.

RESULTS

In the studied period, 54,236 deaths caused by CD were recorded, which corresponded to 0.5% (11,319,541 deaths) of all certifications of underlying causes. During the 11-year period, the standardized mortality rate was reduced by 32.4%, decreasing from 3.4 deaths per 100,000 inhabitants in 2000 to 2.3 in 2010.

Most of the subjects (31,171 of 54,236; 57.5%) were male, and the mortality rates were higher among men than among women (Figure 2). In both genders, a decline in the mortality rates was observed, being more pronounced in males (34.8%) than in females (28.9%). Sixty-three percent (34,165 of 54,236) of the patients were 60 years of age or more, and the mortality

rate during the studied period decreased in all age ranges, except among those over 80 years of age (Figure 3).

Cardiac involvement was responsible for 86% (46,581 of 54,236) of the deaths, and 97% (45,065 of 46,581) of these deaths occurred as a result of the chronic form of the disease. A compromised digestive system accounted for 11% (5,994 of 54,236) of the deaths. The involvement of other organs caused 2.6% (1,418 of 54,236) of the deaths, and the acute form of the disease was responsible for 0.4% (237 of 54,236) of the deaths. Among the study subjects that died, 52% (28,149 of 54,236) lived in the Southeast, 22% (11,847 of 54,236) lived in the Central-West, 19% (10,345 of 54,236) lived in the Northeast, 6% (3,119 of 54,236) lived in the South, and 1% (776 of 54,236) lived in the North.

The mortality rates for CD caused by cardiac involvement and the involvement of other organs decreased during the studied period; however, the mortality rates as a result of a compromised digestive system and the acute form of the disease without cardiac involvement increased in male (Figure 4) and in female genders (Figure 5).

The mortality rate caused by cardiac involvement decreased in all regions of Brazil, except in the North region, where it increased by 1.6%. The Northeast region had the smallest decrease (-8.5%) in mortality rate, and the Central-West showed the largest decrease, with a 50.2% reduction (Figure 6).

The mortality rate caused by a compromised digestive tract was increased in all regions, and the largest increases occurred

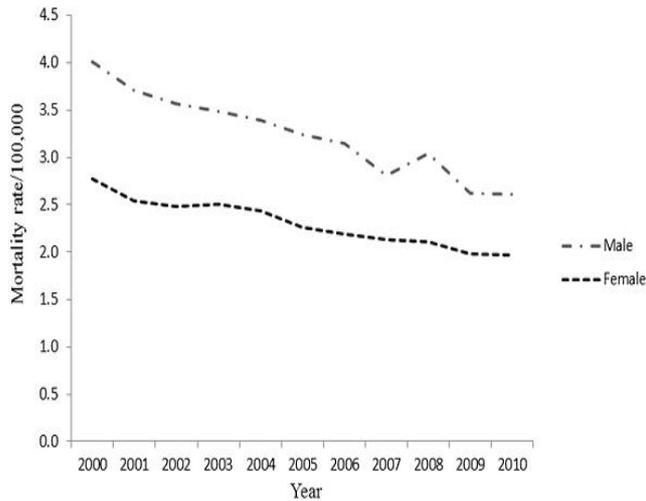


FIGURE 2. Mortality rates (per 100,000 people) caused by Chagas disease in Brazil, standardized by age, gender, and year of occurrence.

in the North (+282%), Northeast (+86%), and Central-West (+67%) regions (Figure 7). Additional data are available in Supplemental Tables 1 and 2.

DISCUSSION

One century after its discovery,¹⁸ CD remains a public health issue of national importance. Considering the natural history of CD, when analyzing the age of individuals who died between 2000 and 2010, we speculated that they were infected between the 1960s and 1990s, when *T. infestans* was still the main vector of CD in Brazil, mainly in the Southeast, South, and Central-West regions,¹² and a national serological survey for infection showed high (4.2%) prevalence of the disease in rural area.¹⁹ Population aging is leading to the occurrence of deaths at a more advanced age. The combined effect of reduced mortality and fertility rate has caused the aging index to increase 113% over 19 years.²⁰ This fact may offer a possible

explanation for the increased mortality rate among those > 80 years of age, assuming the same expectancy life in all countries. Furthermore, with the creation of the Unified Health System (SUS) in 1988, health services were expanded, allowing for performing early diagnosis and offering support treatments and more adequate follow-up, in addition to free treatment.²¹ There are only two drugs available for the treatment of CD: benznidazole and nifurtimox, which were developed nearly 40 years ago, have many side effects, and are effective in only some stages of the disease.^{22,23}

In our study, cardiac involvement was responsible for most of the deaths in all regions of the country, although a histopathological study has shown the existence of strains of the parasite with tissue tropism for cardiac muscle in Central-West and for skeletal muscle in the South region of Brazil.²⁴ Nonetheless, the mortality rate as a result of this cause has been decreasing in the country, except for the North region. Advances in the control of the disease, which can be observed in the reduced

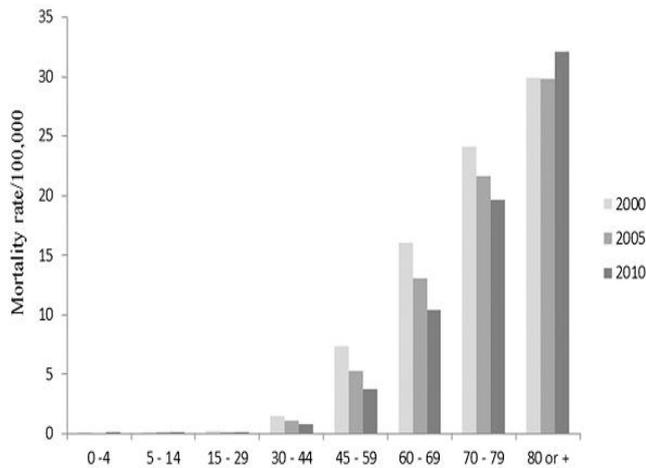


FIGURE 3. Standardized mortality rate caused by Chagas disease in Brazil according to age range and year of occurrence.

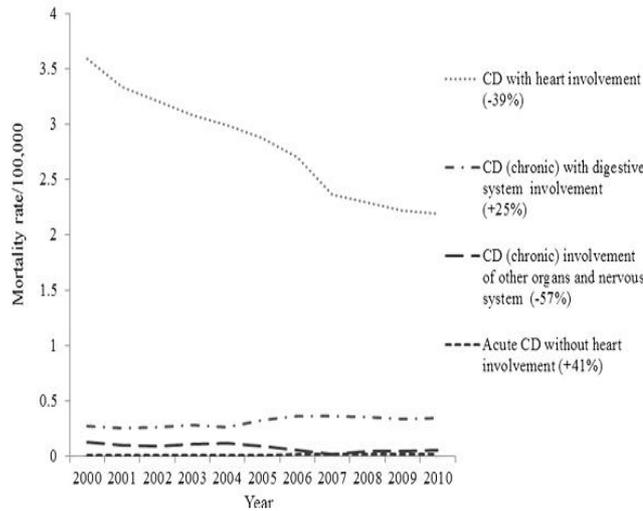


FIGURE 4. Standardized mortality rate (per 100,000 people) caused by specific cause in male gender in Brazil.

prevalence²⁵ and risk for other forms of transmission, such as congenital and transfusion²⁶ transmission, may have resulted from public investment. The actions resulting from this investment were aimed at improving housing in endemic areas for CD since 1967 to 1969²⁷ and from the Southern Cone Initiative (of which Brazil is a signatory), whose objectives consisted of eliminating *T. infestans* infestations from houses and peridomestic environments in endemic areas, reducing and eliminating the infestation of other triatomine species in the same areas occupied by *T. infestans* and reducing and eliminating the transmission by blood transfusions.²⁸ Other factors, such as the urbanization process of the country observed since the 1970s and the increase in the income of the population, may have contributed to this reduction.²¹

Nonetheless, the number of deaths caused by the digestive form of the disease has increased in all regions. We hypothe-

sized that there are two possible explanations for this fact. The first hypothesis refers to the absence of a specific coding for the digestive component of CD in the 9th version of the International Classification of Diseases (ICD-9).²⁹ With the adoption of ICD-10, which has a specific coding, the digestive component could be described on the death certificate and, therefore, had greater visibility. Additionally, the quality of the diagnosis was possibly improved by the available health technologies (laboratory diagnosis, etc.) and skilled health professionals, increasing its sensitivity and causing an increase in the number of cases of CD. Furthermore, the relative reduction in the mortalities caused by other forms may have given a greater visibility to the digestive form.

Two factors may have contributed to the increased mortality rate caused by CD in the North region of Brazil. The first factor is the increased coverage of the Mortality Information

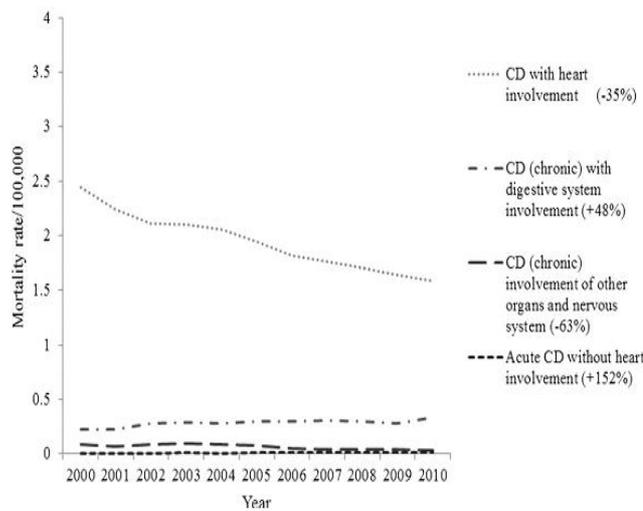


FIGURE 5. Standardized mortality rate (per 100,000 people) caused by specific cause in female gender in Brazil.

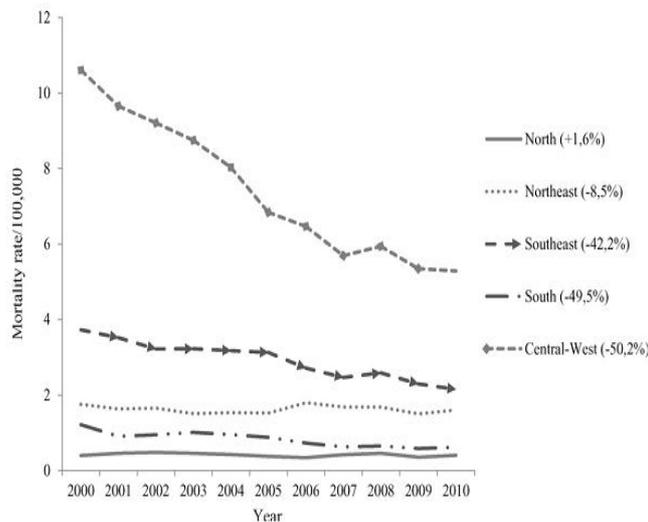


FIGURE 6. Standardized mortality rate (per 100,000 people) caused by cardiac involvement by region in Brazil.

System records. From 1991 through 2010, the ratio between the number of reported and estimated deaths increased from 59.5 to 85.4.¹³

The second factor is the increased sensitivity of the health surveillance system. Although the presence of animal reservoirs and wild vectors of *T. cruzi* in the North region of Brazil has been well known since 1924,³⁰ this area is considered non-endemic for CD, and the first autochthonous case of the disease was recorded only in 1969.³¹ However, further investigation of the disease began because the occurrence of acute cases caused by oral transmission had been acquiring importance in the region since 2000,³² and these events may have sensitized the surveillance system to record more deaths caused by CD, which were previously misdiagnosed. Nonetheless, because most of the deaths that occurred during the studied period were a result of the chronic form of the disease, it is possible that the individuals who died were those who had migrated from other regions of Brazil to the

North in the 1970s and 1980s,³³ as suggested by Drumond and Marcopito.³⁴

The heterogeneity of the Mortality Information System coverage within the Brazilian regions may have underestimated the data presented. The North and Northeast regions have lower capacity of etiological diagnosis of the diseases and it has higher percentages about undefined causes in the database of the Mortality Information System.³⁵ In addition, because these are secondary data, the existence of misclassified cases of the disease could not be evaluated.

Despite control of transmission by vectors, transfusions, and the reduced mortality caused by the cardiac form of the disease, CD should remain on the list of priority diseases for the public health service in Brazil because of its severity and economic burden.^{36,37} Therefore, surveillance and control actions cannot be interrupted, and the public and private pharmaceutical industries should be encouraged to develop new drugs to treat the different phases of the disease.

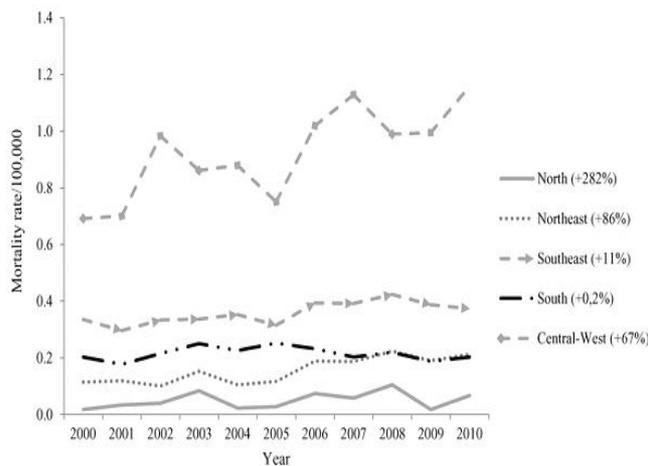


FIGURE 7. Standardized mortality rate (per 100,000 people) caused by digestive involvement by region in Brazil.

Received October 2, 2013. Accepted for publication May 31, 2014.

Published online July 7, 2014.

Note: Supplemental tables appear at www.ajtmh.org.

Financial support: Support for this project was provided by the Brazilian Federal Agency for the Support and Evaluation of Graduate Education (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES) and University of Brasília (UnB).

Authors' addresses: Aglaêr Alves da Nóbrega, Department of Tropical Medicine, University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil, E-mail: aglaeran@yahoo.com.br. Wildo Navegantes de Araújo, Adjunct Professor of Post-Graduation in Tropical Medicine Center, University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil, E-mail: wildo74@gmail.com. Ana Maria Nogales Vasconcelos, Associate Professor of the Department of Statistics of University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil, E-mail: nogales@unb.br.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

REFERENCES

- World Health Organization. 2010. First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. France: WHO/DUPWHO/HTM/NTD/2010.1, 75–81.
- Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministério. 2011. Portaria Ministerial no. 104 de 25 de janeiro de 2011. Diário Oficial da União, n. 16, Seção 1: 37–38.
- Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. 2010. Chagas disease in Spain, the United States and others non-endemic countries. *Acta Trop* 115: 22–27.
- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. 2009. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104: 152–158.
- Prata A. 2001. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 1: 92–100.
- Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. 2007. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 115: 1101–1108.
- World Health Organization. 2012. Research Priorities for Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis: Report of the TDR Disease Reference Group/WHO Technical Report Series, No. 975.
- Almeida EA, Ramos AN Jr, Correia D, Shikanai-Yasuda MA. 2011. Coinfecção *Trypanosoma cruzi*/HIV: revisão sistemática (1980–2010). *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 762–770.
- Martins-Melo FR, Ramos Junior AN, Alencar CH, Heukelbach J. 2012. Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007. *Rev Soc Bras Med Trop* 45: 591–596.
- Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Perigo MR. 2008. The neglected tropical disease of Latin America and Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *Neglected Tropical Disease* 2: 1–10.
- Massad E. 2008. The elimination of Chagas disease from Brazil. *Epidemiol Infect* 136: 1153–1164.
- Silveira AC. 2011. O inquérito triatomínico (1975–1983). *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 26–32.
- Department of Informatics, SUS/DATASUS. 2012. Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ftb2011/matriz.htm>. Accessed May 1, 2013.
- Mello Jorge MH, Laurenti R, Gotlieb SL. 2007. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência da implantação do SIM e do SINASC. *Cien Saude Colet* 12: 643–654.
- Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2012. Brazilian Institute of Geography and Statistics Foundation. Available at: <http://www.ibge.gov.br/home/>. Accessed May 13, 2012.
- Murray CJL, Lopez AD. 1994. Quantifying disability: data, methods and results. *Bull World Health Organ* 73: 481–494.
- Gordis L. 2004. *Epidemiology. Measuring the Occurrence of Disease II: Mortality*. Third edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 48–70.
- Carvalho JR, Azevedo N, Araújo-Jorge T, Lanes-Vieira J, Socio MN, Klein L, (organizers). 2009. *Clássicos em doença de Chagas: história e perspectivas no centenário da descoberta*. Editora Fiocruz.
- Silveira AC, da Silva GR, Prata A. 2011. O inquérito de soroprevalência da infecção chagásica (1975–1980). *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 33–39.
- Ministério da Saúde. [Ministry of Health.] Rede Interagencial de Informação para Saúde. 2011. Indicadores e dados básicos para a saúde. Periódico anual de circulação dirigida ao setor saúde, da Rede Interagencial de Informação para Saúde (Ripsa).
- Pain J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. 2011. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 377: 1778–1797.
- Oliveira MF, Nagao-Dias AT, Pontes VM, Souza Júnior AS, Coelho HL, Coelho IC. 2008. Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil. *Revista de Patologia Tropical* 37: 209–228.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2005. Consenso Brasileiro em doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 38(Suppl III): 1–29.
- Martins HM, Alves MF, Silveira LA, Pfrimer IA, Andrade SG. 1997. Quadro histopatológico em camundongos isogênicos C3H/HeJ e C57BL/10 na fase aguda da infecção com cepas de *Trypanosoma cruzi* isoladas nas regiões central (Goiás) e Sul (Rio Grande do Sul) do Brasil. *Revista de Patologia Tropical* 26: 189–193.
- Ostermayer AL, Passos AD, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V, Prata AR. 2011. O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001–2008). *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 108–121.
- Silva VL, Luna EJ. 2013. Prevalência de infecção pelo *T. cruzi* em doadores de sangue nos hemocentros coordenadores do Brasil em 2007. *Epidemiol Serv Saúde* 22: 103–110.
- Brasil. Fundação Nacional de Saúde. 2006. Manual para elaboração de projeto de melhoria habitacional para o controle da doença de Chagas. 1ª reimpressão—Brasília: Funasa.
- Silveira AC. 2002. O controle da doença de Chagas nos países do Cone Sul da América. História de uma iniciativa internacional. In: Silveira AC et al. O controle da doença de Chagas nos países do Cone Sul da América. História de uma iniciativa internacional, 1991/2001. Chap. 1, 15–38.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). 1985. *Manual da Classificação Internacional de Doenças, Lesões e Causas de Óbitos*. 9ª Revisão. São Paulo: Centro da OMS para Classificação das Doenças em Português.
- Coura JR. 1990. Doença de Chagas como endemia na Amazônia brasileira: risco ou hipótese? *Rev Soc Bras Med Trop* 23: 67–70.
- Shaw J, Lainson R, Fraiha H. 1969. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. *Rev Saude Publica* 3: 153–157.
- Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. 2012. Oral transmission of Chagas disease. *Clin Infect Dis* 54: 845–852.
- Brasil MC. 1996. A migração interestadual na região Norte: a década de 70. Anais do X Encontro da Associação Brasileira de Estudos Populacionais. *Associação Brasileira de Estudos Populacionais* 2: 639–658.
- Drumond JA, Marcopito LF. 2006. Migração interna e a distribuição da mortalidade por doença de Chagas, Brasil, 1981/1998. *Cad Saude Publica* 22: 2131–2140.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. 2007. Mortalidade no Brasil e regiões. Saúde Brasil 2007: uma análise de situação de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 109–142.
- Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez P. 2013. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet* 13: 342–348.
- Schmunis G. 2013. Status of and cost of Chagas disease worldwide. *Lancet* 13: 283–284.