



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

JOSÉ AUGUSTO PASSOS GÓES

**MORTALIDADE POR DOENÇA DE CHAGAS EM SERGIPE: ANÁLISE
ESPACIAL, TENDÊNCIA TEMPORAL E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

**ARACAJU
2021**

JOSÉ AUGUSTO PASSOS GÓES

**MORTALIDADE POR DOENÇA DE CHAGAS EM SERGIPE: ANÁLISE
ESPACIAL, TENDÊNCIA TEMPORAL E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Enfermagem.

Orientador: Prof Dr. Allan Dantas dos Santos.

**ARACAJU
2021**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

G598m Góes, José Augusto Passos
Mortalidade por doença de chagas em Sergipe: análise espacial, tendência temporal e aspectos epidemiológicos / José Augusto Passos Góes ; orientador Allan Dantas dos Santos. – Aracaju, 2021. 59f. : il.

Dissertação (mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal de Sergipe, 2021.

1. Ciências da saúde. 2. Chagas, Doença de. 3. Mortalidade. 4. Doenças negligenciadas. 5. Estudos de séries temporais. 6. Análise espacial (Estatística). I. Santos, Allan Dantas dos, orient. II. Título.

CDU 616.937

JOSÉ AUGUSTO PASSOS GÓES

**MORTALIDADE POR DOENÇA DE CHAGAS EM SERGIPE: ANÁLISE
ESPACIAL, TENDÊNCIA TEMPORAL E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Enfermagem.

Orientador: Prof Dr. Allan Dantas dos Santos.

Aprovada em: ____/____/____.

Presidente: Prof. Dr. Allan Dantas dos Santos

Membra interna: Prof.^a Dr.^a Andreia freire de Menezes

Membro externo ao programa: Prof. Dr. Diego Moura Tanajura

Membra suplente: Prof.^a Dr.^a Shirley Verônica Melo Almeida Lima

Membro suplente: Prof. Dr. Caíque Jordan Nunes Ribeiro

Dedico este trabalho ao meu pai Góes (in memoriam), por todo incentivo à educação, e por me ensinar que através da honestidade, esforço e humildade alcançamos todos nossos sonhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente pela dádiva da vida e por guiar todos os meus passos sempre.

Aos meus pais Maria e Góes (*in memoriam*), que me educaram no caminho do bem, fazendo sempre o possível para garantir minha segurança, saúde e bem-estar. Em especial ao meu pai, que sempre apostou em meu potencial, e sei que lá do Céu, deve estar muito orgulhoso por mais essa minha conquista.

Aos meus filhos Vinicius, Marlon e Adriel, pela compreensão nos momentos em que estive fisicamente ausente em decorrência dos estudos, embora sempre estiveram presentes no meu coração.

Aos meus irmãos, André, Carlos, Paulo, Tania, Luiz e Marcos pelo companheirismo, cumplicidade e força transmitida em todas as fases da minha vida. Vocês são um pouco de mim e eu um pouco de vocês.

À Ana Paula, amiga e namorada, que tanto me ajudou em momentos de grandes dificuldades durante o decorrer do mestrado, principalmente nessa reta final. Obrigado por acreditar na concretização deste objetivo. Suas palavras de incentivo e conforto me fizeram mais forte e perseverante.

Ao meu orientador e eterno professor Dr. Allan Dantas dos Santos, profissional muito competente, dedicado e humanizado. Um exemplo de ser humano a ser seguido. Desde a graduação tive a oportunidade de conhecer, passando a admirar o trabalho que desempenha com tanto amor e esmero. Muito obrigado por todos os ensinamentos, orientações e colaboração no desenvolvimento dessa jornada.

A todo os docentes do PPGEN - UFS, por suas contribuições, compartilhamento de experiências, orientações e ensinamentos. Sinto-me honrado em ter participado de um programa tão promissor. O agradecimento estende-se a toda equipe diretiva e técnica do programa e da UFS como um todo.

Aos Profs. Drs. Diego Moura e Andreia Freire, por aceitarem o convite de participar das bancas de seminários, qualificação e defesa. Suas contribuições tiveram papel importante na construção da dissertação. Muito obrigado pela disposição e atenção que sempre tiveram.

Aos colegas mestrandos, com quem juntos dividimos os medos, angustias e ansiedades. Superando nossas dificuldades, cada um com sua peculiaridade, mas conseguindo chegar fortalecidos e vitoriosos ao final.

Aos colegas do SAMU, minha equipe USA – Itabaiana (Marcio Krempser, Enf^a Florzinha e Juliana), que acompanharam meu esforço para conciliar trabalho e estudos, levarei sempre comigo cada palavra de apoio e incentivo. Em especial a Socorro Andrade, uma irmã que o serviço me apresentou, e a Evanilde (Nega do SAMU), amiga de todas as horas que sempre proporcionou bastante atenção e cuidados.

A minha amiga e fonte de inspiração Enf^a Klícia Andrade, que se fez presente desde meu ingresso no mestrado. Grato por todas as palavras de incentivo, e por me fazer acreditar que esse sonho era possível.

Aos amigos Lucas Almeida e Danilo Gois, irmãos que a UFS colocou em meu caminho. Não teria como descrever aqui em palavras a gratidão e a consideração que tenho por vocês. Obrigado pelo companheirismo, sempre disponíveis e solícitos, esta conquista tem muito de vocês.

“Nascer sabendo é uma limitação porque obriga a apenas repetir e, nunca, a criar, inovar, refazer, modificar.

Quanto mais se nasce pronto, mais refém do que já se sabe e, portanto, do passado; aprender sempre é o que mais impede que nos tornemos prisioneiros de situações que, por serem inéditas, não saberíamos enfrentar.”

(Mario Sergio Cortella)

RESUMO

Introdução: A Doença de Chagas (DC) ainda hoje é considerada um problema de saúde pública com repercussões socioeconômicas. A principal forma de transmissão da doença é a vetorial, por intermédio de insetos triatomíneos, conhecidos como barbeiros, infectados pelo protozoário *Trypanosoma Cruzi*. Cerca de 6 a 7 milhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo *T. cruzi*, sendo a maioria em países endêmicos da América Latina, e mais de 25 milhões de pessoas estão em risco de adquirir a doença. Estima-se que na América Latina ainda existam 10 milhões de infectados, dos quais 2 milhões somente no Brasil, e cerca de dez mil morrem todos os anos como resultado da doença. Como a DC é determinada no espaço e no tempo por fatores de risco, as técnicas de geoprocessamento são ferramentas importantes que podem ser utilizadas para uma melhor compreensão da sua dinâmica de transmissão e distribuição. **Objetivo:** Analisar padrões espaciais e a tendência temporal da mortalidade por Doença de Chagas para identificação de áreas de risco prioritárias no controle no estado de Sergipe, Nordeste do Brasil. **Método:** Estudo ecológico, de série temporal e com técnicas de análise espacial sobre óbitos por Doença de Chagas no estado de Sergipe (1996-2016), a partir de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). A análise temporal foi realizada através de técnica estatística capaz de descrever alterações no padrão da tendência para o período. Foram elaborados mapas temáticos a partir de análises pontual e poligonal. **Resultados:** Foram registrados 247 óbitos por Doença de Chagas, com média de 11,7 mortes/ano, sendo a maioria do sexo masculino (64%) e nas faixas etária de 50-59 anos (21%) e 60-69 anos (26%). Observou-se dois segmentos com tendências crescentes, não constantes e significativas: 1996-2005 (APC = 21,6%; $p=0,01$) e 2005-2016 (APC= 4,4%; $p=0,01$), com APPC = 11,8% ($p=0,01$). Houve autocorrelação espacial positiva e significativa com áreas de maior risco de morte localizadas na região Sul do estado. **Conclusão:** A tendência da mortalidade por DC de chagas no estado de Sergipe foi crescente no período analisado, com distribuição heterogênea dos casos e principal área de risco identificada na região Sul do estado.

Descritores: Doença de Chagas. Mortalidade. Doenças Negligenciadas. Estudos de Séries Temporais. Análise Espacial.

ABSTRACT

Introduction: Chagas' disease (CD) is still considered a public health problem with socioeconomic repercussions. The main form of disease transmission is vector, through triatomine insects, known as barbers, infected by the protozoan *Trypanosoma Cruzi*. About 6 to 7 million people worldwide are infected with *T. cruzi*, the majority of which are in endemic countries in Latin America, and more than 25 million people are at risk of acquiring the disease. It is estimated that in Latin America there are still 10 million infected, of which 2 million in Brazil alone, and about ten thousand die every year as a result of the disease. As DC is determined in space and time by risk factors, geoprocessing techniques are important tools that can be used to better understand its transmission and distribution dynamics. **Objective:** To analyze spatial patterns and the temporal trend of mortality from Chagas Disease to identify priority risk areas for control in the state of Sergipe, Northeastern Brazil. **Methods:** Ecological study, time series and with spatial analysis techniques on deaths from Chagas' disease in the state of Sergipe (1996-2016), using data from the Mortality Information System (SIM). The temporal analysis was performed using a statistical technique capable of describing changes in the trend pattern for the period. Thematic maps were elaborated from point and polygonal analyzes. **Results:** There were 247 deaths due to Chagas' disease, with an average of 11.7 deaths / year, the majority being male (64%) and in the age group of 50-59 years (21%) and 60-69 years (26%). Two segments with increasing trends, not constant and significant, were observed: 1996-2005 (APC = 21.6%; $p = 0.01$) and 2005-2016 (APC = 4.4%; $p = 0.01$), with APPC = 11.8% ($p = 0.01$). There was positive and significant spatial autocorrelation with areas of greater risk of death located in the southern region of the state. **Conclusions:** The trend of mortality from CHD in the state of Sergipe was increasing in the analyzed period, with a heterogeneous distribution of cases and the main risk area identified in the southern region of the state.

Descriptors: Chagas disease. Mortality. Neglected Diseases. Time Series Studies. Spatial Analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Ciclo biológico do <i>T. cruzi</i> no hospedeiro invertebrado e hospedeiro vertebrado	16
Figura 2. Distribuição global de casos da doença de Chagas, 2020	18
Figura 3. Distribuição de casos de doença de Chagas aguda, segundo provável forma de transmissão e ano de início de sintomas. Brasil, 2007 a 2019.....	20
Figura 4. Mapa da América do Sul, Brasil e Estado de Sergipe.....	26
Figura 5. Tendência temporal dos coeficientes padronizados de mortalidade por DC. Sergipe, Brasil, 1996 a 2016.....	33
Figura 6. Mapa da distribuição espacial dos casos de óbitos por DC georreferenciados (A) e mapa de intensidade de Kernel (B).	33
Figura 7. Análise espacial do coeficiente de mortalidade por DC por 100.000 habitantes: A) Coeficiente Bruto; B) Coeficiente suavizado pelo modelo bayesiano empírico Local; C) Box Map; D) Moran Map.....	34

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Características sócio demográficas dos óbitos por Doença de Chagas no estado Sergipe, Brasil, 1996 a 2016.....	34
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BZN - Benzonidazol

CDC - Center Disease Control

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CNS - Conselho Nacional de Saúde

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DC - Doença de Chagas

DNDi - Drugs for Neglected Diseases initiative

ELISA - Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay

GPS - Sistemas de Posicionamento Global

HAI - Hemaglutinação direta

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC - Insuficiência Cardíaca

ICR - insuficiência cardíaca refratária

IFI - Imunofluorescência indireta

IgM - Imunoglobulina da classe M

LISA - Local Index of Spatial Association

OMS - Organização Mundial da Saúde

SIG - Sistemas de Informações Geográficas

SIRGAS - Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UTM - Universal Transversa de Mercator

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 DOENÇA DE CHAGAS	17
3.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DC	19
3.3 TRANSMISSÃO DA DOENÇA	21
3.4 FASES E FORMAS DA DOENÇA	22
3.5 DIAGNÓSTICO	23
3.6 TRATAMENTO	24
3.7 PREVENÇÃO E MEDIDAS DE CONTROLE	24
3.8 GEOPROCESSAMENTO EM SAÚDE	25
4 OBJETIVOS	27
4.1 OBJETIVO GERAL	27
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
5 MATERIAIS E MÉTODO	28
5.1 TIPO DO ESTUDO	28
5.2 LOCAL DO ESTUDO	28
5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	29
5.4 VARIÁVEIS DE ESTUDO	29
5.5 ANÁLISE DOS DADOS	29
5.5.1 Análise estatística	29
5.5.2 Análise da tendência temporal	30
5.5.3 Análise espacial	30
5.6 ASPECTOS ÉTICOS	32
5.6.1 Riscos e benefícios	32
7 DISCUSSÃO	38
8 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXO A	46
ANEXO B	50

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC) é um grave problema de saúde pública. Trata-se de uma antroponose classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como doença tropical negligenciada associada às inequidades sociais e com forte impacto econômico global. A principal forma de transmissão da doença é a vetorial, por intermédio de insetos triatomíneos, conhecidos como barbeiros, infectados pelo protozoário *Trypanosoma Cruzi*. A doença evolui com uma fase aguda, que pode ter manifestações clínicas inespecíficas ou ser assintomática, e progride para uma fase crônica que pode ser indeterminada, cardíaca, digestiva ou mista (LEE et al. 2013; WHO, 2017).

Estima-se que 6 a 7 milhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo *T. cruzi*, sendo a maioria em países endêmicos da América Latina e mais de 25 milhões de pessoas estão em risco de adquirir a doença (WHO, 2016; PAHO, 2017). Acredita-se que na América Latina ainda existam 10 milhões de infectados, dos quais 2 milhões somente no Brasil (WHO, 2016; PAHO, 2017).

O estado de Sergipe apresenta municípios que são considerados de alto risco para transmissão da DC dentre eles estão: Aquidabã, Canindé do São Francisco, Itabaiana, Itabaianinha, Lagarto, Macambira, Poço Redondo, Ribeirópolis e Umbaúba que, em 2016, apresentou soroprevalência de 12,1% da infecção por *T. cruzi* (GLASS et al., 2018; SES-SE, 2010).

As técnicas de análise espacial destacam-se como importantes ferramentas na compreensão da distribuição geográfica da DC. Em paralelo, estudos de tendência temporal possibilitam a compreensão do comportamento da doença em um período de análise. Ambas permitem a averiguação de possíveis correlações entre os principais fatores causais, fornecendo subsídios para a estratificação do risco e melhor equacionamento das medidas de prevenção, diagnóstico e controle.

Diante desse contexto, tornou-se relevante buscar resposta ao questionamento surgido: Qual a distribuição espacial e temporal da mortalidade por DC no estado de Sergipe?

A hipótese desse estudo é que há tendência crescente de mortalidade por DC em Sergipe nos últimos anos, apresentando distribuição heterogênea de casos com aglomerações em determinadas regiões de risco.

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

As doenças crônicas são responsáveis por grande parte dos problemas de saúde da população contemporânea. Geralmente são progressivas e sua evolução afeta diretamente aspectos no cotidiano dos doentes. A interação e combinação de diversos fatores podem causar impactos distintos no nível de satisfação de vida desses indivíduos (PONTES, 2004).

O Estado de Sergipe apresenta alguns municípios de alto risco para a transmissão da infecção chagásica (GLASS, 2018). No entanto, a dinâmica espacial e a delimitação das potenciais áreas de risco para mortalidade por DC no estado ainda não foram estudadas até a presente data.

Como a DC é uma doença determinada no espaço e no tempo por fatores de risco, a análise espacial e o geoprocessamento são ferramentas importantes utilizadas para uma melhor compreensão da sua transmissão e distribuição. Estas técnicas têm grande impacto na identificação de características ambientais que permitem a determinação e delimitação de áreas e fatores de risco, levando à otimização dos recursos e à melhoria das ações voltadas para as condições específicas de monitoramento e controle da doença (BERGQUIST, 2002; GUIMARÃES et al., 2008).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DOENÇA DE CHAGAS

A DC é um sério problema de saúde que envolve fatores socioeconômicos e ambientais, justificando a necessidade de abordagens multissetoriais. Foi descoberta no ano de 1909 pelo médico e pesquisador brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano Chagas durante trabalhos realizados em expedição na cidade de Lassance, no estado brasileiro de Minas Gerais. Carlos Chagas ganhou destaque com suas pesquisas que permitiram identificar o vetor e o agente etiológico da doença, descrevendo a patologia da DC (MALAFAIA E RODRIGUES, 2010; WHO, 2018).

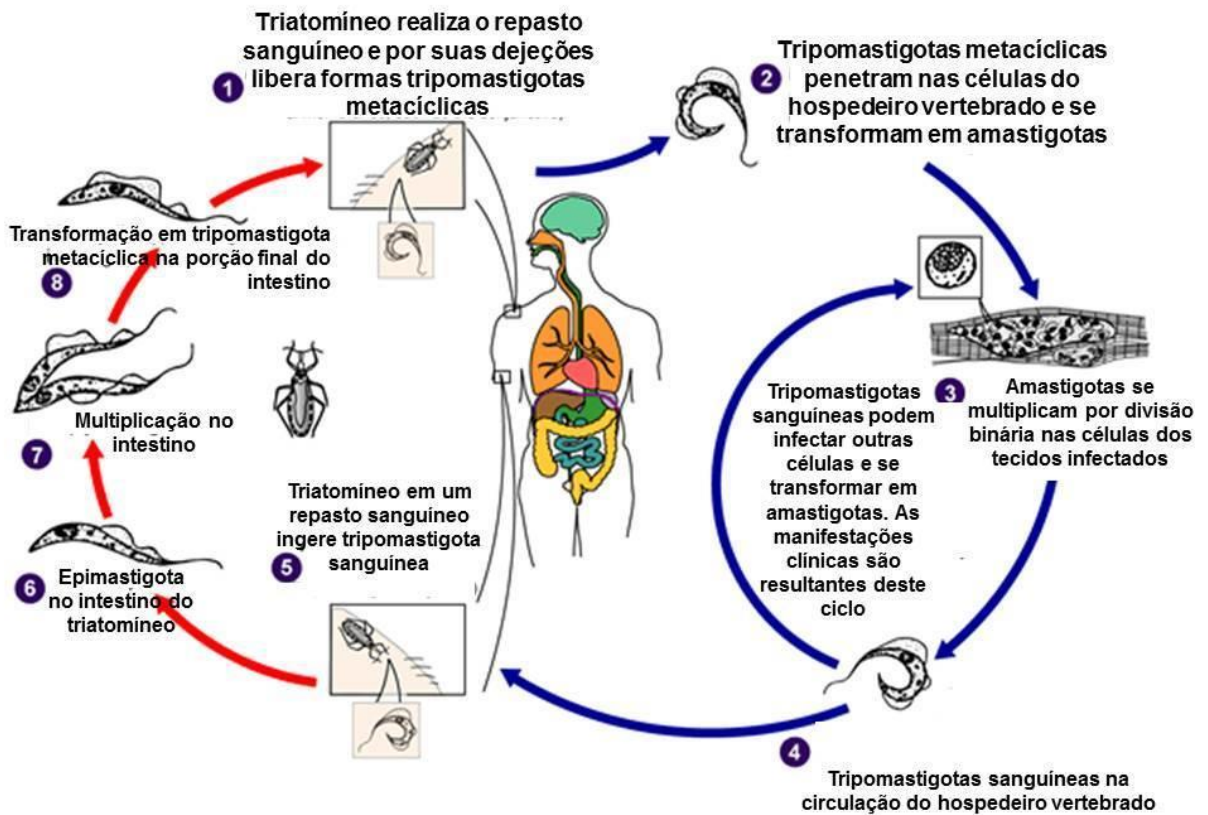
Embora a DC só tenha sido descrita em 1909, pesquisas paleoparasitológicas registraram presença do DNA de *T.cruzi* em múmias humanas no Chile e Peru, indicando que há mais de 9 mil anos a DC já acometia seres humanos na região das Américas (AUFDERHEIDE et al., 2004).

Trata-se de uma doença negligenciada de evolução aguda e crônica, que apresenta-se como uma das principais infecções parasitárias no mundo, mesmo em países não endêmicos, que acolhem imigrantes de países americanos (RASS. et.al, 2010).

O mecanismo de transmissão da DC depende da interação entre o vetor (triatomíneos) e hospedeiro vertebrado (mamífero). O ciclo de vida desse protozoário é heteróxico, onde parte do ciclo ocorre em hospedeiro invertebrado através da transmissão por insetos hematófagos e outra parte envolvendo mamíferos (REY, 2008).

Durante a fase no hospedeiro invertebrado, o *T. cruzi* diferencia-se em epimastigotas e no intestino posterior do inseto, transformam-se em tripomastigotas metacíclicos (metaciclogênese) que ao serem eliminados pelas fezes e urina do vetor, são capazes de infectar o hospedeiro vertebrado durante o repasto. Nos mamíferos, os parasitos se desenvolvem no interior das células sendo liberados no sangue circulante após as células do hospedeiro se romperem. Durante o repasto sanguíneo, as formas tripomastigotas que se encontram no sangue do hospedeiro vertebrado infectado, são ingeridas pelos insetos dando continuidade ao ciclo biológico (Figura 1) (BRASIL, 2017).

Figura 1. Ciclo biológico do *T. cruzi* no hospedeiro invertebrado e hospedeiro vertebrado



FONTE: Center Disease Control (CDC,2020)

Desde a descoberta da DC, o pesquisador Carlos Chagas já abordava a urgência e necessidade do controle da doença, considerando a dimensão continental da endemia. Ciente da dificuldade de uma terapia medicamentosa e do controle da doença, Carlos Chagas alertava autoridades sanitárias do Brasil na época, sobre o impacto social e as graves consequências da DC, apontando ações técnicas e político-sociais que deveriam ser executadas (COURA et al., 2007).

Na década de 90, a DC foi classificada como a mais grave das doenças infecciosas parasitárias da América Latina, devido a sua elevada morbidade que além de incapacitar indivíduos para o trabalho, ainda gerava altos custos ao sistema de saúde de países em desenvolvimento (DIAS; SILVEIRA; SCHOFIELD, 2002).

Em 1991, o Brasil sediou uma Assembleia Regional da Saúde que reuniu os ministérios da saúde da Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai, onde discutiram estratégias voltadas ao controle da DC. Durante o evento foi criado um

plano de eliminação do *T. infestans* e da transmissão do *T. cruzi* via transfusão sanguínea (COURA et al., 2009).

No Brasil, as ações voltadas ao combate do *T. infestans* levou a uma redução significativa da transmissão vetorial, e em 2006 o país recebeu da OMS um certificado internacional de erradicação da transmissão da DC pelo *T. infestans* em seu território, embora ainda persistam focos residuais do principal vetor e demais espécies triatomíneas, destacando a relevância de ações de vigilância da doença. (DIAS et al., 2016).

Outra ação importante relacionada a DC, foi a inserção da sua fase crônica como notificação compulsória no Brasil através da Portaria nº 264, de 17 de Fevereiro de 2020. A fase aguda da doença já estava incluída na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória e Imediata desde o ano de 2017 (BRASIL, 2020).

Reconhecendo a magnitude do agravo de saúde pública e buscando aumentar a visibilidade e a conscientização do público sobre a prevenção, controle e erradicação da DC, a OMS instituiu em 2019, durante a 72ª Assembleia Mundial da Saúde, o “Dia Mundial da Doença de Chagas” para ser comemorado em 14 de abril, data em que Carlos Chagas identificou pela primeira vez o *T. cruzi*, causador da DC (WHO, 2020).

3.2 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DA DC

Historicamente, considerou-se a DC como uma infecção comum em ambiente rural, entretanto, o perfil epidemiológico da doença passou por transformações devido alguns fatores como as mudanças socioeconômicas, o êxodo rural e o processo de urbanização dessas áreas (VARGAS et al., 2018; WHO, 2018; OPAS, 2018).

A DC é uma antropozoonose classificada como endêmica em 21 países da América Latina (Figura 2). Apesar da quase totalidade dos casos serem encontrados em território americano, nos últimos anos observou-se a disseminação da DC para outras regiões do mundo em decorrência da crescente migração entre os países. Estima-se que nos últimos anos cerca de 14 milhões de indivíduos infectados tenham imigrado de áreas endêmicas para a América do Norte, Europa, Japão e Austrália (GASCON, 2010; WHO, 2017).

Figura 2: Distribuição global de casos da doença de Chagas, 2020.



Fonte: Boletim de Registro Anual do *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi, 2020).

Estima-se que cerca de 70 milhões de pessoas estejam expostas ao risco de contrair a infecção pelo *T.Cruzi* no mundo. Aproximadamente 30 mil novos casos de DC são diagnosticados por ano, causando mais de 14 mil mortes anualmente (WHO, 2015; DNDi, 2020).

Somente no Brasil, estima-se que 4,6 milhões de pessoas estejam infectadas pelo parasita. Um inquérito de soroprevalência realizado no país entre 1975 e 1980, apontou que a prevalência da infecção chagásica na população brasileira atingiu 4,2% (DIAS et al., 2000; SILVEIRA et al., 2011). As maiores taxas foram registradas em Minas Gerais e Rio Grande do Sul (8,8%), Goiás (7,4%), Sergipe (5,9%) e Bahia (5,4%). Apesar desses estados apresentarem as maiores taxas de prevalência, houve um número significativo de municípios sem nenhuma amostra positiva, revelando que a distribuição espacial da infecção chagásica é bastante desigual, mesmo em áreas geograficamente próximas (SILVEIRA et al., 2011).

A taxa de mortalidade anual média no país é de 3,37 mortes por 100 mil habitantes, e as maiores taxas de prevalência encontram-se na região Nordeste do país (BRASIL, 2017; MARTINS-MELO et al., 2014). Além de afetar a saúde dos

pacientes, a DC também gera forte impacto econômico para o Brasil com um custo anual de aproximadamente 129 milhões de dólares (LEE *et al.*, 2013).

Somente no período de 2007 a 2017, foram registradas 51.293 mortes pela DC no Brasil, configurando uma média de 4.663 mortes por ano. O que supera a média anual de óbitos atribuídos à outras doenças crônicas de relevância no território nacional como a tuberculose e às hepatites virais que no mesmo período foi de 4.616 e 2.815, respectivamente. Dentre as formas clínicas de DC, destaca-se a forma cardíaca como a principal responsável pela elevada carga de morbimortalidade da doença, que está dentre as quatro principais causas de óbito por doenças infecciosas e parasitárias no Brasil (Brasil, 2020).

3.3 TRANSMISSÃO DA DOENÇA

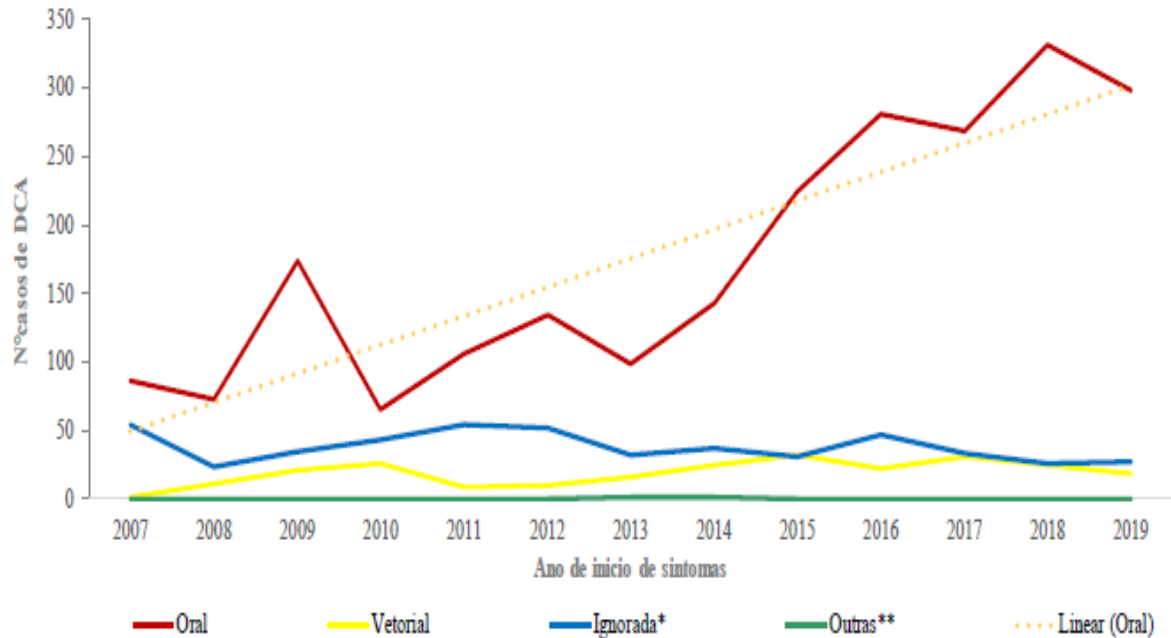
Comumente o principal mecanismo de transmissão do parasita tem sido o vetorial em ambientes domiciliar e peridomiciliar. Esta transmissão ocorre a partir do contato da mucosa ou pele lesionada com as fezes contaminadas eliminadas pelo triatomíneo infectado, durante o repasto sanguíneo no homem (BRASIL, 2012).

Outras mecanismos de transmissão da doença incluem transfusão sanguínea, transmissão vertical, transmissão oral através de alimentos contaminados, e por acidentes em laboratório e transplante de órgãos (MORENO, 2017).

Embora tenha ocorrido redução da transmissão vetorial no Brasil, ainda assim, não se deve descartar o risco da transmissão vetorial devido a existência de espécies de triatomíneos autóctones com elevado potencial de colonização e reservatórios silvestres do *T. cruzi* em áreas ocupadas por humanos (DIAS *et al.*, 2016).

Diante da redução dos mecanismos de transmissões vetorial e por transfusão, a transmissão da DC pela via oral tem se destacado no Brasil. Entre os anos de 2007 e 2019, o país registrou 3.060 casos confirmados de DC aguda (Figura 3), com maior frequência pela transmissão oral (DIAS *et al.*, 2016; BRASIL, 2020).

Figura 3 - Distribuição de casos de doença de Chagas aguda, segundo provável forma de transmissão e ano de início de sintomas. Brasil, 2007 a 2019.



FONTE: Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde, Brasil, 2020.

3.4 FASES E FORMAS DA DOENÇA

A infecção pelo *T. cruzi* compreende as fases aguda e crônica. Na fase aguda da doença, que dura de 6 a 8 semanas, a maioria dos pacientes geralmente são assintomáticos ou apresentam apenas sintomas discretos e inespecíficos de um quadro infeccioso. Os sintomas quando presentes, surgem entre 4 e 6 dias após a infecção, podendo ocorrer ou não um sinal de porta de entrada caracterizado por edema bipalpebral unilateral (Sinal de Romaña) ou lesão avermelhada semelhante a um furúnculo nos braços, pernas ou rosto (Chagoma de Inoculação) (COURA & BORGES-PEREIRA, 2010; DIAS, 2016). Nessa fase os sinais e sintomas podem desaparecer espontaneamente, evoluindo para a fase crônica, ou progredir para formas agudas graves, que podem levar a óbito (WHO, 2002).

Na fase crônica, a doença pode apresentar-se nas formas indeterminada, cardíaca, digestiva ou mista/cardiodigestiva de acordo com suas manifestações clínicas (BRASIL, 2010).

A forma indeterminada é a mais frequente, ocorre ao redor de 50 a 70% dos casos e os indivíduos infectados permanecem assintomáticos e sem manifestações clínicas da presença do *T. cruzi*, podendo permanecer por até décadas nessa forma (WHO, 2002; IANNI et al., 1998). No entanto 2 a 5% podem evoluir anualmente para uma das formas clínicas manifestadas da doença (DIAS, 1989).

O comprometimento cardíaco vai desde a presença de anormalidades silenciosas, registradas em exames complementares sofisticados, até algumas formas mais graves, como a insuficiência cardíaca refratária (ICR), arritmias complexas, aneurismas de ventrículo, tromboembolismo ou a morte súbita (MARIN-NETO et al., 2007).

A cardiopatia chagásica é o mais frequente acometimento crônico, afetando de 20 a 30 % das pessoas infectadas que apresentam arritmias, tromboembolismo e Insuficiência Cardíaca (IC). Essas complicações são responsáveis pela elevada morbidade e mortalidade da DC, além de comprometer de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. A IC é responsável pela morte de 25-30% dos pacientes com DC, sendo mais grave do que a IC causada por outras etiologias (FREITAS et al., 2005).

A forma digestiva abrange as repercussões da doença no trato gastrointestinal, dentre as quais sobressaem as alterações de motilidade do esôfago e do cólon, resultando em megaesôfago e megacólon endêmicos. Verifica-se aumento do diâmetro das vísceras ocas em proporção ao estágio evolutivo da afecção. A manifestação clínica inicial quase sempre é representada pela disfagia, podendo associar-se a dor epigástrica ou retroesternal, regurgitação, soluço, ptialismo e hipertrofia das glândulas salivares, notadamente das parótidas. Tosse e sufocação noturna podem estar presentes, sendo causadas por bronco aspiração de alimentos regurgitados (FIGUEIREDO et al., 2002).

3.5 DIAGNÓSTICO

Na fase aguda o diagnóstico atende a dois critérios, o parasitológico, definido pela presença do *T. cruzi* no exame do sangue periférico, e o sorológico, caracterizado pela presença de anticorpos anti-*T.cruzi* da classe IgM no sangue periférico, principalmente quando associados a questões epidemiológicas e clínicas sugestivas (BRASIL, 2017).

Na fase crônica, os métodos parasitológicos convencionais não são indicados, por possuírem baixa sensibilidade, tendo baixo valor diagnóstico. Nesses casos, devem ser utilizados testes com elevada sensibilidade como ensaio imunoenzimático (ELISA) com antígeno total ou imunofluorescência indireta (IFI), combinado com hemaglutinação direta (HAI) que apresenta elevada especificidade. Para confirmação do diagnóstico sorológico, o indivíduo deve apresentar anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG detectados por dois testes sorológicos de princípios distintos ou com diferentes preparações antigênicas (BRASIL, 2017).

3.6 TRATAMENTO

O tratamento etiológico da DC é indicado durante a fase aguda e também tem sido recomendado na fase crônica com menos de 10 anos de infecção, ficando na prática restrita a crianças em idade escolar. Nos casos crônicos de maior duração, o tratamento tem sido adotado em formas indeterminada, cardíacas leves e digestivas (BRASIL, 2010).

Atualmente no Brasil, o único fármaco disponível para o tratamento etiológico da DC é o Benzonidazol (BZN). O tratamento com BZN tem como principal objetivo eliminar o *T. cruzi*, interrompendo a cadeia de transmissão do parasito com o intuito de diminuir as chances de progressão da doença (MENEZES et al. 2011). O tratamento é recomendado para todos os indivíduos diagnosticados com infecção aguda, casos de infecção congênita, crianças na fase crônica, contaminação acidental e em casos de pacientes imunodeprimidos (WHO, 2016).

3.7 PREVENÇÃO E MEDIDAS DE CONTROLE

A prevenção da doença está diretamente associada com seu mecanismo de transmissão. É de fundamental importância a instituição de estratégias que objetivem a prevenção da transmissão vetorial, que é a principal forma de transmissão da enfermidade. Medidas de educação em saúde como mobilização social e educação permanente devem ser conduzidas sempre em consonância com as políticas públicas vigentes. Além disso, práticas de manejo sustentável do ambiente, medidas de higiene e melhoria nas condições de moradia são fundamentais para o controle do vetor. Para

o alcance dessas medidas é imprescindível que informações sobre a DC sejam divulgadas para a população em geral, principalmente às pessoas em área de risco para a transmissão da doença (AGEVISA, 2020).

Em relação à transmissão oral, deve-se adotar boas práticas de higiene e manipulação dos alimentos, além da realização de ações de vigilância sanitária com inspeção em toda cadeia de produtiva de alimentos. Os processos de resfriamento ou congelamento de alimentos não previne a transmissão oral, apenas cozimento acima de 45°C, a pasteurização e a liofilização.

Na transmissão vertical, em casos de gestante infectada, instituir o tratamento ao recém-nascido/criança logo após a confirmação do diagnóstico, para aumentar a chance de cura. Recomenda-se realizar triagem sorológica para infecção por T. cruzi em todas as gestantes que vivem em áreas endêmicas, preferencialmente na primeira consulta de pré-natal. O tratamento dos casos congênitos tem eficácia superior a 95%, sendo oferecido pelo SUS (DIAS, 2016).

3.8 GEOPROCESSAMENTO EM SAÚDE

O desenvolvimento de tecnologias de mapeamento digital e particularmente dos ambientes genericamente denominados Sistemas de Informações Geográficas (SIG) abriu novos caminhos para investigações epidemiológicas que têm se utilizado de técnicas para mapear e analisar a distribuição de eventos relacionados à saúde (CARVALHO, 2005). Os SIG são ferramentas eletrônicas que processam dados, permitindo capturar, armazenar, manipular, analisar e demonstrar informações a partir de dados referenciados geograficamente (SANSON et al., 1991). Há cerca de uma década a Organização Pan-Americana de Saúde sinaliza a utilização de SIG como um importante instrumento para análise de algumas condições de saúde (OPAS, 2002).

As condições ambientais relacionadas com a saúde populacional podem ser demonstradas através de mapas que apresentam a distribuição espacial de áreas prioritárias ou de risco, possibilitando melhor entendimento sobre o dinamismo espacial de determinada doença ou agravo, além das respectivas variações apresentadas no tempo e no espaço geográfico. Neste âmbito, a análise espacial é considerada uma das ferramentas mais importantes relacionadas ao

geoprocessamento. Ela é definida como uma técnica que busca descrever os padrões existentes nos dados espaciais e estabelecer, de forma quantitativa, os relacionamentos entre as diferentes variáveis geográficas (CARVALHO et al., 2000).

Para realizar a análise espacial dos fatores de risco socioeconômicos, comportamentais, biológicos e ambientais é necessário a utilização de mapas físicos e topográficos, em formato de malha digital, dos locais em estudo, contendo dados geográficos tais como: bairros, lotes, edificações, coleções hídricas, relevo e vegetação; bem como o uso de coordenadas geográficas a partir de Sistemas de Posicionamento Global (GPS) e softwares de estatística espacial (BARBOSA et al., 2004; ARAÚJO et al., 2007).

Os métodos de análise espaciais são importantes para a criação ou delimitação de áreas homogêneas, definição de critérios de monitoramento e avaliação para uma determinada intervenção, estabelecimento de prioridades para planejamento e alocação de recursos. Esta ferramenta contribui, significativamente, para as ações de vigilância epidemiológica (CARDIM, 2011).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os aspectos epidemiológicos, tendência temporal e distribuição espacial da mortalidade por Doença de Chagas no estado de Sergipe.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar as características epidemiológicas da Mortalidade por DC no estado de Sergipe.
- Avaliar a tendência temporal da mortalidade por DC no estado de Sergipe.
- Identificar áreas de risco para mortalidade por DC no estado de Sergipe.

5 MATERIAIS E MÉTODO

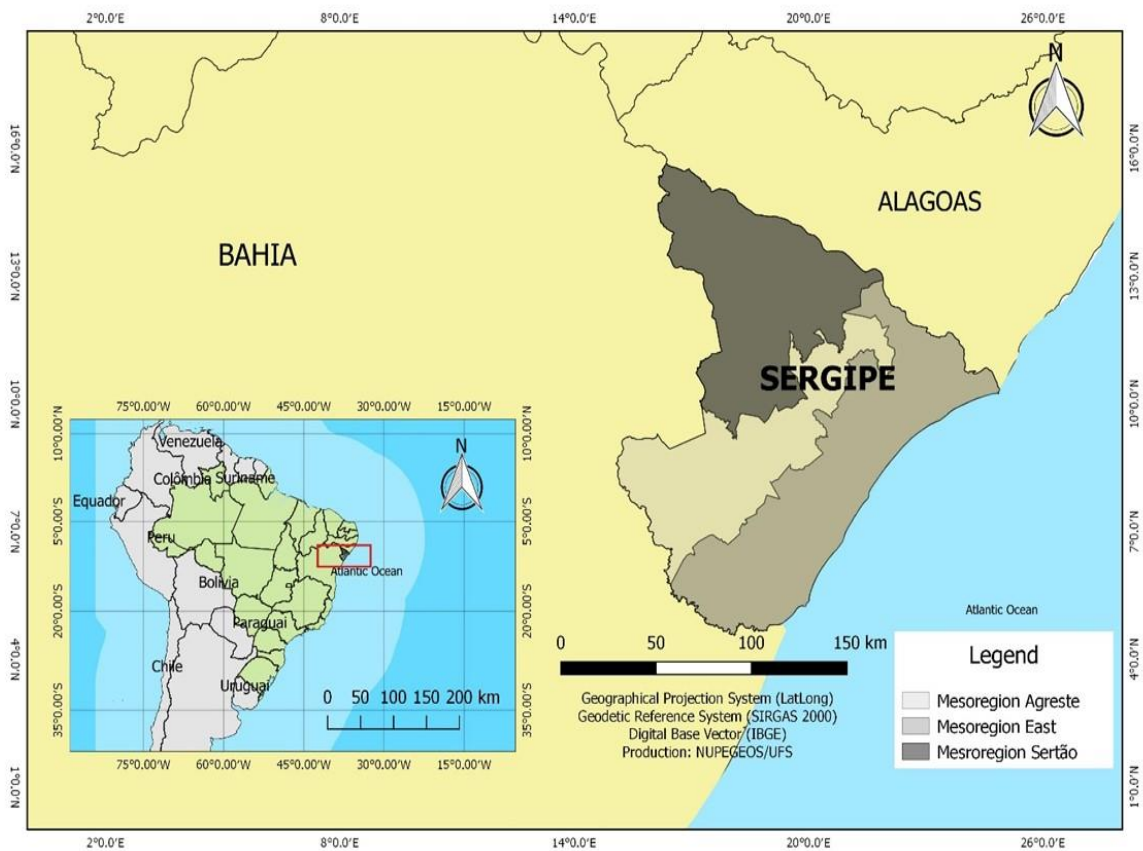
5.1 TIPO DO ESTUDO

Estudo ecológico, de série temporal com técnicas de análise espacial dos casos de óbitos por DC de residentes em Sergipe, no período de 1996 a 2016.

5.2 LOCAL DO ESTUDO

O estado de Sergipe (Figura 4), localizado no nordeste do Brasil, possui uma área de 21.918,45km² sendo o menor estado da federação com 75 municípios e uma população de 2.288.166 habitantes. Faz limites ao norte com o estado de Alagoas, ao leste com o Oceano atlântico, ao sul e oeste com a Bahia (IBGE, 2010).

Figura 4. Mapa da América do Sul, Brasil e Estado de Sergipe.



FONTE: NUPEGEOS/UFS

5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população de estudo foi constituída por todos os casos de óbitos por DC de residentes em Sergipe, entre os anos de 1996 a 2016, através de dados secundários notificados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) da base de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foi considerado como caso de DC o código B57, segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID), 10ª revisão.

5.4 VARIÁVEIS DE ESTUDO

A análise do estudo compreendeu as seguintes variáveis sócio demográficas:

- Sexo (masculino, feminino);
- Faixa etária (20-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69; 70-79; ≥80 anos);
- Raça/cor (branca; preta; amarela; parda; ignorado);
- Estado civil (solteiro; casado; viúvo; separado judicialmente; outro; ignorado);
- Escolaridade (nenhuma; 1 a 3 anos; 4 a 7 anos; 8 a 11 anos; ≥12 anos; ignorado);
- Região de residência (região metropolitana; fora da região metropolitana);
- Região de saúde (Aracaju; Estância, Itabaiana; Lagarto; Nossa Senhora da Glória, Nossa Senhora do Socorro, Propriá).

5.5 ANÁLISE DOS DADOS

5.5.1 Análise estatística

O coeficiente de mortalidade específica por DC foi calculado por 100.000 habitantes, tendo como denominador a população residente. Os coeficientes de mortalidade foram ajustados a partir do método direto de padronização utilizando-se a população-padrão para o período estudado. Utilizou-se dados do Censo Demográfico de 2010 e das projeções intercensitárias produzidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e disponibilizadas pelo DATASUS.

Aplicou-se o Estimador Bayesiano para minimizar a instabilidade ocasionada pela flutuação aleatória dos casos, suavizando os coeficientes padronizados por aplicação de médias ponderadas e criando um segundo coeficiente corrigido. A Taxa Bayesiana Empírica ilustra a correção da taxa multiplicativa igual a 100.000, levando-se em consideração a população em risco e o número de casos para cada ano analisado, por área municipal.

5.5.2 Análise da tendência temporal

A análise temporal foi realizada por meio do método de regressão de Poisson utilizando-se o *Joinpoint Regression Program* versão 7.0.0. Essa técnica estatística utiliza as taxas log-transformadas para identificar os pontos de inflexão (Joinpoints) capazes de descrever alterações significativas no padrão de tendência observado. O Joinpoint é usado para encontrar o melhor modelo, testando se vários segmentos de reta (com vários Joinpoints) explicam melhor uma tendência do que uma única reta (0 Joinpoint).

O teste de significância estatística para escolha do melhor modelo teve como base o método de permutação de Monte Carlo, considerando $p < 0,05$. Foram estimadas e testadas a variação percentual anual (annual percentual change – APC), calculada para cada segmento de reta, e a variação percentual anual média (average annual percentual change – AAPC), calculada para quantificar a tendência no intervalo de tempo analisado, com seus correspondentes Intervalos de Confiança de 95% (IC95%). O modelo final selecionado foi o mais ajustado, que permitiu a melhor representação da tendência, com o menor número de pontos de inflexão.

5.5.3 Análise espacial

Os endereços de locais dos óbitos foram georreferenciados e realizou-se a marcação dos pontos a partir da captura das coordenadas de latitude e longitude fornecidas pelo Google Maps. Foram construídos mapas temáticos das taxas de mortalidade por DC nos municípios para o período analisado.

Adotou-se o estimador de intensidade Kernel que através da suavização estatística gera uma superfície de densidade para a detecção visual de “áreas

quentes” (*hot spots*), indicando aglomeração em uma distribuição espacial e superfície contínua a partir dos dados. A técnica de Kernel foi aplicada para identificar a intensidade da distribuição dos óbitos por DC no estado de Sergipe. Esta é uma técnica apropriada de interpolação e suavização de dados para aplicação em dados de localização de pontos. A distribuição dos pontos foi transformada em uma superfície alisada e apresentada como um mapa contínuo, representando diferentes níveis de intensidade de casos.

A autocorrelação espacial entre os coeficientes de mortalidade foi utilizada para investigar se a distribuição espacial da doença ocorria de forma aleatória ou se seguia algum padrão de ocorrência no espaço. Posteriormente, elaborou-se uma matriz de proximidade espacial obtida pelo critério de contiguidade, adotando-se um nível de significância de 5% e calculado o Índice Global de Moran (“I”), variando entre -1 e +1, que representa a expressão da autocorrelação espacial da mortalidade por DC no espaço geográfico analisado para identificar aglomerados espaciais e áreas de riscos. Valores próximos de zero indicam aleatoriedade espacial; valores entre 0 e +1 indicam autocorrelação espacial positiva e, entre -1 e 0, autocorrelação espacial negativa.

O Diagrama de espalhamento de Moran foi utilizado para indicar as áreas críticas ou de transição, a fim de comparar o valor de cada município com os municípios vizinhos e verificar a dependência espacial mostrada pelo Índice de Moran Local (Local Index of Spatial Association – LISA) para detecção de regiões com correlação espacial significativa.

Quadrantes espaciais foram gerados: Q1 (alto / alto) e Q2 (baixo / baixo), ou seja, municípios com valores semelhantes aos de seus vizinhos, indicando pontos de associação espacial positivos caracterizando os agregados espaciais; Q3 (alto/baixo) e Q4 (baixo/alto) indicando pontos negativos de associação espacial onde os municípios que possuem valores distintos de seus vizinhos, caracterizando observações discrepantes, representadas visivelmente pelo BoxMap.

Foram mescladas as áreas que possuem correlação espacial positiva (identificadas por BoxMap) com espaços estatisticamente significativos, acima de 95%, gerando o MoranMap, utilizado para a visualização de clusters e a identificação de áreas prioritárias. Mapas de Moran foram construídos para a representação espacial quando os municípios apresentarem diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

Obteve-se a base cartográfica do estado de Sergipe através do IBGE. A projeção cartográfica correspondeu ao sistema Universal Transversa de Mercator (UTM), usando o modelo da Terra Datum SIRGAS 2000 (Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas 2000). Os dados descritivos foram tabulados e analisados pelos programas *GraphPad Prism* versão 5.01 e *Microsoft Office Excel* 2010. Para a análise espacial utilizou-se o programa TerraView 4.2.2.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

Foram respeitadas todas as questões éticas descritas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (CEP/HU/UFS) sob parecer de número 3.422.678 (Anexo). Dispensou-se o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de estudo com dados secundários.

5.6.1 Riscos e benefícios

O estudo apresenta riscos mínimos, por seu caráter observacional a partir do uso de dados secundários. Para garantir o sigilo e anonimato dos indivíduos, não incluiu-se no estudo quaisquer dados que possam identificar o paciente através dos resultados obtidos ou até mesmo nos bancos de dados utilizados.

Quanto aos benefícios, as técnicas de geoprocessamento em saúde aliadas aos estudos de séries temporais, auxiliam na identificação de áreas de risco consideradas prioritárias durante o processo de formulação e implementação das políticas públicas de saúde. O conhecimento de áreas de risco para mortalidade por DC pode colaborar com ações futuras de prevenção e combate à doença no estado de Sergipe.

6 RESULTADOS

Durante o período de 1996 a 2016, foram registrados 247 óbitos por DC no estado de Sergipe, com média de 11,7 óbitos/ano. O maior percentual dos óbitos ocorreu em indivíduos do sexo masculino (64%), nas faixas etária de 50-59 anos (21%) e 60-69 anos (26%), de etnia parda (55%), casados (44%), residentes fora da região metropolitana de Aracaju (72%) e entre residentes de municípios que compõe a regional de saúde de Estância (47%). Destaca-se ainda, que não foram registrados óbitos de indivíduos em faixa etária abaixo de 20 anos. (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sócio-demográficas dos óbitos por Doença de Chagas no estado Sergipe, Brasil, 1996 a 2016.

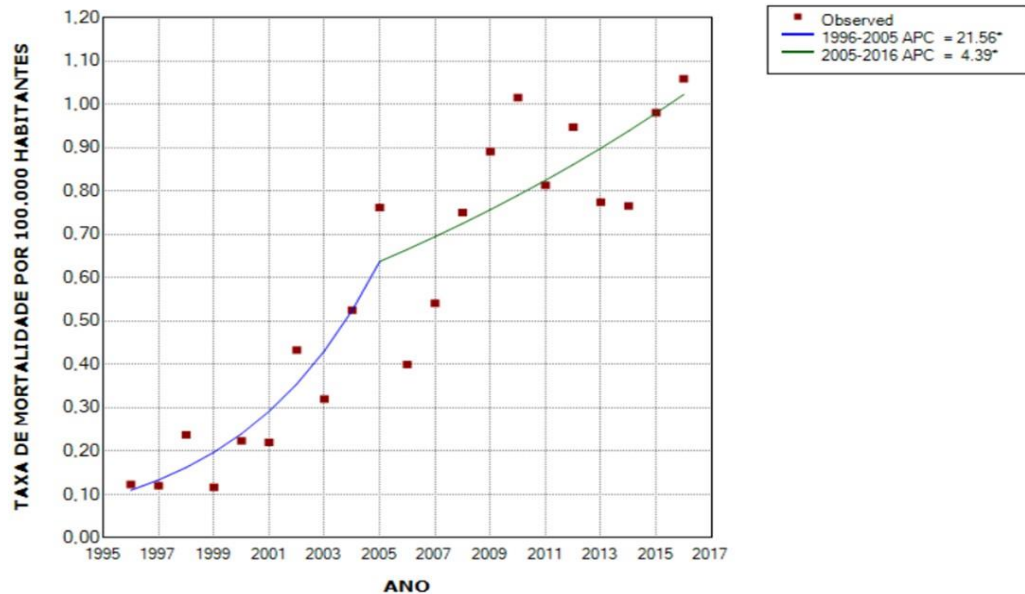
Variáveis sócio-demográficas	n	%
Sexo		
Masculino	157	64
Feminino	90	36
Faixa etária		
20 a 29 anos	3	1
30 a 39 anos	17	7
40 a 49 anos	33	13
50 a 59 anos	51	21
60 a 69 anos	65	26
70 a 79 anos	42	17
80 anos e mais	36	15
Raça/Cor		
Branca	41	17
Preta	35	14
Amarela	2	1
Parda	136	55
Ignorado	33	13
Estado civil		
Solteiro	75	30

Tabela 1 - Características sóciodemográficas dos óbitos por Doença de Chagas no estado Sergipe, Brasil, 1996 a 2016. **(Continuação)**

Variáveis sóciodemográficas	n	%
Viúvo	25	10
Separado judicialmente	6	2
Outro	13	5
Ignorado	20	8
Escolaridade		
Nenhuma	78	32
1 a 3 anos	45	18
4 a 7 anos	34	14
8 a 11 anos	14	6
12 anos e mais	4	2
Ignorado	72	29
Região de residência		
Região metropolitana	68	28
Fora da região metropolitana	179	72
Região de saúde		
Aracaju	57	23
Estância	115	47
Itabaiana	13	5
Lagarto	24	10
Nossa Senhora da Glória	7	3
Nossa Senhora do Socorro	24	10
Propriá	7	3
Total geral	247	100

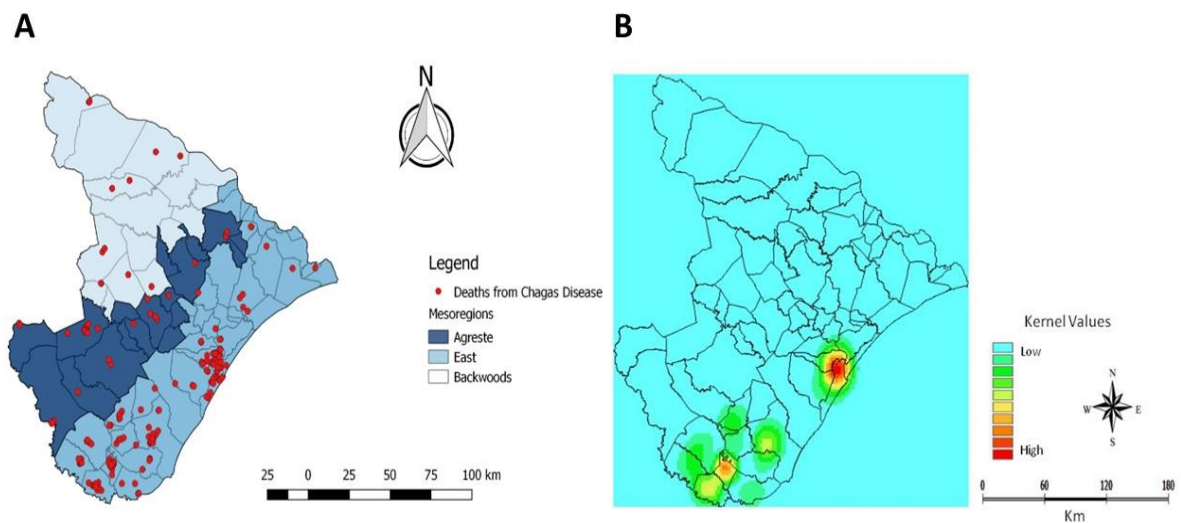
Ao analisar a tendência temporal das taxas padronizadas da mortalidade, observou-se tendência crescente, variando de 0,12 (1996) para 1,06 (2016) por 100 mil habitantes. Foram identificados dois segmentos com significância estatística, ambos com tendências crescentes e não constantes: entre 1996 e 2005, com um APC de 21,6% (IC: 10,5 - 33,7; $p=0,01$); e entre 2005 e 2016, representado por um APC de 4,4% (IC: 0,7 - 8,3; $p=0,01$). O AAPC para todo o intervalo analisado foi de 11,8% (IC: 7,0 - 16,8; $p=0,01$) (Figura 5).

Figura 5. Tendência temporal dos coeficientes padronizados de mortalidade por DC. Sergipe, Brasil, 1996 a 2016.



Todos os óbitos registrados no período foram georreferenciados e sua distribuição espacial estão visualizados na Figura 6A. A análise de Kernel identificou agrupamentos de maior adensamentos (*hot spot*) dos óbitos nas regiões Sul e Leste do estado representadas por aglomerados nas áreas urbanas e rurais (Figura 6B).

Figura 6. Mapa da distribuição espacial dos casos de óbitos por DC georreferenciados (A) e mapa de intensidade de Kernel (B).



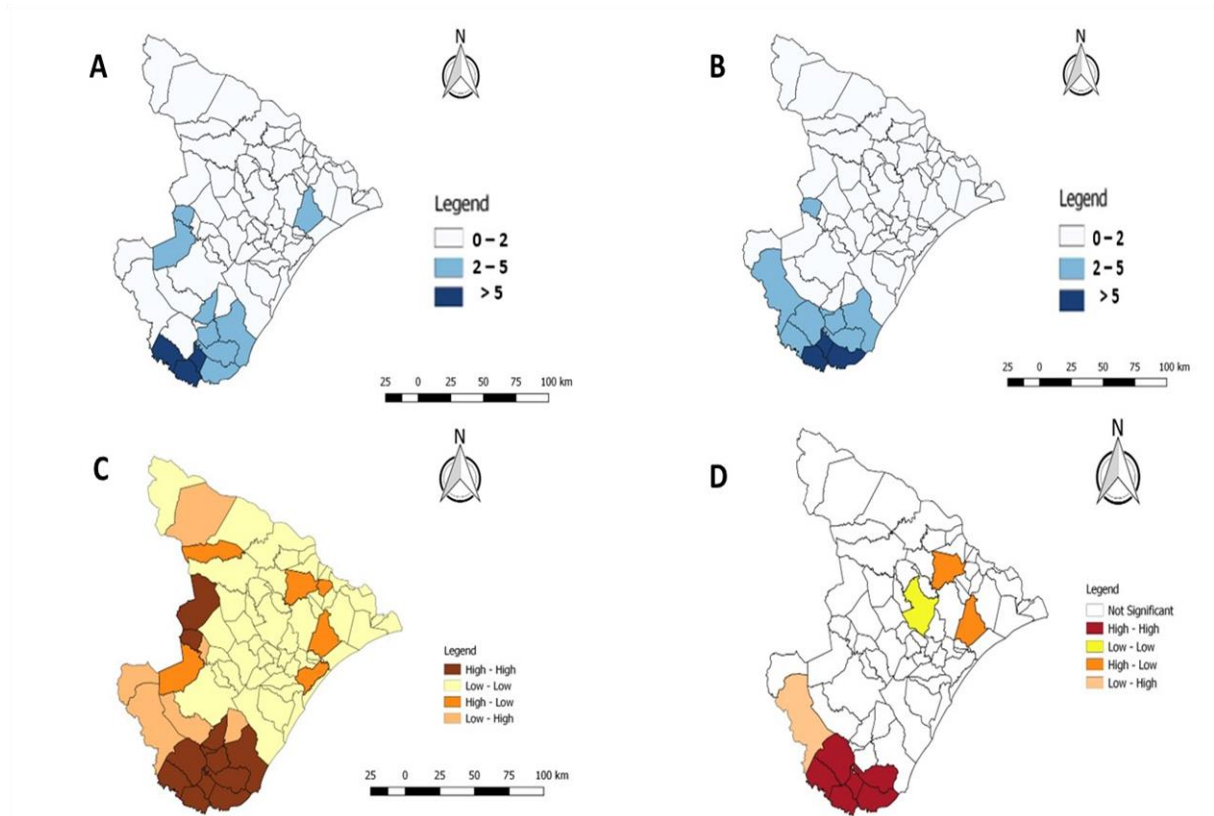
A autocorrelação espacial calculada pelo Índice Global de Moran (I) foi positiva e significativa para o período analisado ($I=0,53$; $p=0,001$). O valor positivo do Moran permitiu inferir que municípios com altas taxas de mortalidade por DC estão próximos de municípios com as mesmas características, ao tempo em que municípios com baixas taxas encontram-se vizinhos de outros municípios com o mesmo padrão. A comparação da distribuição dos coeficientes brutos e suavizados é visualizada nas Figuras 7 A e 7 B.

O BoxMap destacou as áreas de acordo com sua posição no diagrama de espalhamento de Moran. Foram observadas áreas com elevada mortalidade por DC (alto-alto), compreendendo dois municípios localizados no Oeste de Sergipe, além de um conglomerado composto por dez municípios situados no extremo Sul. Outros 51 municípios apresentaram baixa mortalidade (baixo-baixo) e formam um agrupamento que abrange as regiões Norte, Nordeste, Central, Leste e Sudeste do estado (Figura 7C).

Áreas de transição foram identificadas, compreendendo seis municípios com mortalidade alta, porém não agrupados, uma vez que seus vizinhos apresentam valores baixos (alto-baixo). Outros seis municípios que apresentaram baixa mortalidade estão rodeados de municípios com altas taxas (baixo-alto), três destes municípios estão situados dispersamente nas regiões Noroeste, Oeste e Sul, além de um conjunto de três cidades localizado no Sudoeste de Sergipe (Figura 7C).

O MoranMap apresenta um *cluster* de autocorrelação positiva e significativa, considerado de alto risco para a mortalidade por DC, devido a aglomeração de municípios com valores elevados (alto-alto). As áreas prioritárias foram indentificadas na região Sul de Sergipe, formadas pelos municípios de Cristinápolis, Indiaroba, Itabaianinha, Santa Luzia do Itanhy, Tomar do Geru e Umbaúba (Figura 7D).

Figura 7. Análise espacial do coeficiente de mortalidade por DC por 100.000 habitantes: A) Coeficiente Bruto; B) Coeficiente suavizado pelo modelo bayesiano empírico Local; C) Box Map; D) Moran Map



7 DISCUSSÃO

Várias intervenções foram implementadas nas últimas décadas em áreas endêmicas de CD do Brasil, como a eliminação do triatomíneo doméstico, com o objetivo de interromper a transmissão e combater a doença (ABAD-FRANCH *et al.*, 2013; DIAS *et al.*, 2016). Entretanto, devido a evolução crônica da DC, a redução da exposição ao *T. cruzi* ainda não gerou impacto significativo nas taxas de mortalidade pela doença (WALDMAN; SILVA; MONTEIRO, 1999).

Dados apontam aumento do número de mortes no Nordeste do Brasil (MARTINS-MELO *et al.*, 2012). O presente estudo sinaliza que o estado de Sergipe acompanha o cenário dessa região, apresentando tendência crescente das taxas de mortalidade por DC (AAPC: 11,8%; IC95%: 7,0 a 16,8), o que corrobora com crescimento encontrado em investigação que analisou a tendência dos óbitos associados às doenças tropicais negligenciadas em Sergipe no período de 1980 a 2013 (AAPC: 7,13; IC95%: 5,4 a 8,9) (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017). Este comportamento crescente da tendência pode estar relacionada à história natural do Tripanossomíase Americana, que apresenta evolução lenta e progressivamente crônica e, provavelmente, a maioria das mortes está relacionada a infecção adquirida nas décadas de maior transmissão vetorial (BRAZ *et al.*, 2011; MARTINS-MELO *et al.*, 2012).

Outro achado que sugere a estreita relação entre a elevada mortalidade e a cronicidade da doença é o maior percentual dos óbitos de pessoas com mais de 50 anos de idade, especulando-se que esses indivíduos possivelmente foram infectados no período de expressiva infestação triatomínica no Brasil, que compreendeu as décadas de 1960 a 1990 (NÓBREGA *et al.*, 2014). O aumento da expectativa de vida da população e a interação da DC com outras morbidades prevalentes nesse grupo etário como, diabetes mellitus, hipertensão arterial e neoplasias, aumentam o risco do desenvolvimento de formas graves da doença e morte (MARTINS-MELO *et al.*, 2012).

Portanto, devido as características clínicas da doença e a longevidade aumentada da população, é possível que a tendência da mortalidade por DC permaneça crescente durante os próximos anos no Brasil, inclusive no estado de Sergipe (ALBUQUERQUE, M.A.C., *et al.*; MARTINS-MELO *et al.*, 2012). Confere assim, um grande desafio aos gestores e profissionais da saúde, diante da necessidade de fortalecimento das medidas de prevenção da doença e garantias de

diagnóstico e tratamento precoces aos indivíduos afetados por esse agravamento (MARTINS-MELO *et al.*, 2012).

Observou-se que 21% dos óbitos ocorreram em indivíduos jovens, principalmente em idade produtiva, sugerindo exposição precoce à infecção por *T. cruzi* (COURA; VINAS; JUNQUEIRA, 2014). Além disso, o número significativo de mortes por DC em pessoas mais jovens pode estar relacionado à transmissão oral do parasita. Essa situação sugere falhas nas atividades de vigilância e controle em Sergipe e, portanto, torna-se necessário a intensificação de ações de vigilância sanitária na cadeia de produção de alimentos suscetíveis à contaminação, além de medidas educativas a população em risco (BRASIL, 2017; DIAS *et al.*, 2016).

A ausência de óbitos em faixa etária abaixo de 20 anos sugere possível falha no processo de notificação dos casos (BRASIL, 2017). Os sistemas de informação tem um papel importante para a vigilância em saúde, inclusive no monitoramento da mortalidade. Entretanto, no Brasil, a qualidade dessas informações, pode ocasionar a subnotificação das taxas (SIMÕES *et al.*, 2018).

Quanto ao sexo, evidenciou-se maior número de mortes de homens. Este resultado pode ser reflexo da maior busca aos serviços de saúde por parte das mulheres, garantindo-lhes mais acesso às ações de prevenção, diagnóstico e tratamento da doença. Devido a questões socioculturais, os homens tendem a procurar os serviços de saúde em estágios mais avançados da DC, geralmente quando já acometidos por complicações da fase crônica da doença, diminuindo assim, sua sobrevivência em relação ao sexo feminino (SIMÕES *et al.*, 2018).

O baixo nível de escolaridade também foi observado na maioria dos óbitos em estudo. O reduzido grau escolar pode interferir na adequada aquisição de informações relacionadas à saúde e, conseqüentemente, gerar dificuldades na busca aos serviços de saúde (FERNÁNDEZ; GASPE; GÜRTLER, 2019). Estes resultados podem, ainda, indicar uma suposta ligação da doença com a vulnerabilidade socioeconômica, o que favorece a segregação espacial destes indivíduos para áreas insalubres aumentando o risco de exposição à infecção (FERNÁNDEZ; GASPE; GÜRTLER, 2019).

A análise espacial revelou que a área de maior risco para mortalidade por DC em Sergipe corresponde a região Sul. As áreas de risco localizadas ao Sul do estado compreendem os municípios de Cristinápolis, Indiaroba, Itabaianinha, Santa Luzia do Itanhhy, Tomar do Geru e Umbaúba. O alto risco de morte nessa região pode ser explicado por trata-se de municípios com alta endemicidade e expressiva transmissão

vetorial em décadas passadas, decorrentes das características ambientais, geográficas e habitacionais próprias dessa região. A maior parte dessas áreas eram rurais, com existência de conjuntos habitacionais em condições insalubres, saneamento básico inadequado, casas construídas com barro e taipa, facilitando a reprodução e manutenção de triatomíneos. Além disso, Sergipe apresenta municípios com alta prevalência para a DC, a exemplo de Umbaúba, ao Sul do estado, que em 2016 apresentou soroprevalência de 12,1% da infecção por T. Cruzi (GLASS et al., 2018).

Para a melhor compreensão da elevada mortalidade por DC na região sul de Sergipe e entendimento das variações regionais encontradas, são necessários novos estudos prospectivos que abordem métodos de estática espacial preditiva associada aos determinantes sociais da saúde para conhecer a evolução da doença no estado.

O estudo apresenta limitações devido a utilização de dados secundários, o que pode englobar problemas inerentes à subnotificação de casos. Para minimizar esse risco e garantir maior confiabilidade, confrontou-se os bancos de dados do SIM estadual e nacional. Compreende-se ainda como fator limitante a característica local do estudo, que pode impossibilitar a extrapolação dos resultados a níveis mais abrangentes, sem necessariamente desqualificar a cientificidade e importância das informações geradas.

8 CONCLUSÃO

Sergipe apresentou tendência crescente de óbitos por DC no período analisado, demonstrando que a mortalidade por essa doença ainda constitui-se sério agravo de saúde pública no estado. As técnicas de análise espacial configuraram-se como importante ferramenta metodológica para melhor definição das principais áreas de risco, revelando que a distribuição dos óbitos apresentou-se heterogênea, sendo a região Sul a principal área para mortalidade por DC no estado. Entende-se que podem existir fatores e determinantes locais e regionais relacionados às tendências e padrões da distribuição espacial de taxas de mortalidade por DC em Sergipe.

O estudo contribuiu para a identificação das características epidemiológicas das mortes por DC em Sergipe, o que pode subsidiar a elaboração de políticas públicas direcionadas aos grupos populacionais mais suscetíveis a mortalidade pela DC no estado.

REFERÊNCIAS

- ABAD-FRANCH, F., et al. Certifying the interruption of Chagas disease transmission by native vectors: cui bono?. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.108, n.2, p.251-254, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762013000200251&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 29 nov. 2020.
- AGEVISA. AGENCIA ESTADUAL DE VIGILANCIA EM SAÚDE DE RONDÔNIA. Controle da Doença de Chagas. Disponível em : <http://www.rondonia.ro.gov.br/agevisa/institucional/vigilancia-ambiental/controle-da-doenca-de-chagas/> Acessado em: 29 nov. 2020.
- ALBUQUERQUE, M.A.C., et al. Mortality Trends for Neglected Tropical Diseases in the State of Sergipe, Brazil, 1980–2013. **Infectious Diseases Of Poverty**, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40249-016-0232-8>. Acesso em: 29 nov. 2020.
- ARAUJO, S.M. Programa ACHEI: Atenção ao Chagásico com Educação Integral no Município de Maringá e região Noroeste do Paraná, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**. v. 33 p. 6, p. 565-72, 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822000000600008>. Acesso em: 30 nov. 2020.
- BERGQUIST, N.R. Schistosomiasis: from risk assessment to control. **Trends Parasitol**. v. 18, p. 309-314, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12379951/>. Acesso em: 30 nov. 2020.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença de Chagas. 2010. Disponível em: www.portal.saude.gov.br/. Acesso em: 28 nov. 2020.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Oswaldo Cruz. Portal da Doença de Chagas. Brasília: 2017. Disponível em <http://chagas.fiocruz.br/fisiologia/>. Acesso em: 28 nov. 2020.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde vol 3. ed. atual. – Brasília: 2017.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Oswaldo Cruz. Brasília. 2012. Disponível em: www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=130. Acesso em: 29 nov. 2020.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas: 14 de abril – Dia Mundial. Bol Epidemiol. Brasília: 2020. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 29 nov. 2020.
- BRAZ, S.C.M., et al. Chagas disease in the State of Pernambuco, Brazil: analysis of admissions and mortality time series. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 44, n. 3, p. 318-323, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000300011&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 29 nov. 2020.

CARVALHO, M.S; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. **Cad Saúde Pública**, v.21, n. 2, 2005.

CARDIM, L.L. et al. Análises espaciais da identificação das áreas de risco para a esquistossomose mansônica no município de Lauro de Freitas, Bahia, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 27, n. 5, p. 899- 908, 2011.

COURA, J.R.; VINAS, P.A.; JUNQUEIRA, A.C.V. Ecoepidemiology, short history and control of Chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 7, p. 856-862, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0074-0276140236>. Acesso em: 29 nov. 2020

DIAS, J.C.P. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 22, n.3, p. 147-56, 1989.

DIAS, J.C.P. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n. esp, p. 7 86, jun. 2016. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000500007 Acesso em: 29 nov. 2020.

DIAS, J.C.P., *et al.* Changes in the paradigm of clinical and therapeutic management of Chagas' disease: progress and perspectives in the pursuit of comprehensive health. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n., p. 87-90, 2016. Disponível em https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-96222016000500087&script=sci_arttext&tlnq=en. Acesso em: 29 nov. 2020.

FERNÁNDEZ, M.P.; GASPE, M.S.; GÜRTLER, R.E. Inequalities in the social determinants of health and Chagas disease transmission risk in indigenous and creole households in the Argentine Chaco. **Parasites & Vectors**, v. 12, n. 1, p. 1-18, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029147/>. Acesso em: 29 nov. 2020.

FREITAS, H.F.G. et al. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. **Int. Journal of Cardiology**, v.102, p. 239-247, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15982491/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

GLASS, I.R., et al. Clinical and epidemiological characteristics of Chagas disease in an endemic area of Sergipe State, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 51, n. 5, p. 660-64, 2018. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822018000500660. Acesso em: 29 nov. 2020.

GUARIENTO, M.E.; WANDERLEY, J.S.; ALMEIDA, E.A. Doença de Chagas. In: Lopes AC, Ward LS, Guariento ME. Medicina ambulatorial. São Paulo: Atheneu; 2006. p.225-36.

GUIMARÃES, R.J. et al. Schistosomiasis risk estimation in Minas Gerais state, Brazil, using environmental data and GIS techniques. **Acta Trop**, v. 108, p. 234-

241, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692017/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

HOTEZ, P.J. et al. Control of Neglected Tropical Diseases. **N Engl J Med**, v. 357, p.1018-1027, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17804846/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

IANNI, B. M.; MADY, C. Terapêutica da Forma Crônica da Doença de Chagas. **Arq. Bras. Cardiol**, v.70, n.1,1998.

LANA, M.; TAFURI, W.L. *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas. In: NEVES D P; Parasitologia Humana, 11 ed. São Paulo: Editora Atheneu, p.85-108, 2010.

MARTINS-MELO, F.R., et al. Epidemiology of Mortality Related to Chagas' Disease in Brazil, 1999–2007. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, p. e1508, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001508>. Acesso em: 29 de novembro de 2020.

MARTINS-MELO, F.R., et al. Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 45, n. 5, p. 591-596, 2012. Disponível: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822012000500010&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 29 nov. 2020.

MARTINS-MELO F.R. et al. Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Acta Tropica**.v.130, p. 167–174, 2014. Disponível em: 10.1016/j.actatropica.2013.10.002. Acesso em: 30 nov. 2020.

MARIN-NETO, J.A. et al. Heart Disease in Latin America-Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. **Circulation**, v.115, p. 1109-1123, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17339569/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

MENEZES, C.; COSTA, G. C.; GOLLOB, K. J.; DUTRA, W. O. Clinical aspects of Chagas disease and implications for novel therapies. **Drug Development Research**, v.72, n 6, p 471-479, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3259567/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

MONCAYO, A. Chagas Disease: Current Epidemiological Trends after the Interruption of Vectorial and Transfusional Transmission in the Southern Cone Countries. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 98, n.5, p. 577-591, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12973523/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

NÓBREGA, A.A., et al. Mortality Due to Chagas Disease in Brazil According to a Specific Cause. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 91, n. 3, p. 528-533, 2014. Disponível em: [10.4269/ajtmh.13-0574](https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0574). Acesso em: 29 nov. 2020.

PAHO WHO – Chagas disease = Pan American Health Organization. 2017. Disponível: www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics. Acesso em: 30 nov. 2020

PRATA, A. O Inquérito de soroprevalência da infecção chagásica humana (1975-1980). **Rev. da Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 44:33-39, Suplemento II, 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822011000800006&script=sci_arttext&lng=pt. Acesso: 30 nov. 2020.

RASSI, J.R.A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, p.1388-1402, 2010.

SES - Secretaria do Estado da Saúde de Sergipe. Resultado de estratificação dos municípios prioritários para doença de Chagas, 2010. SILVEIRA, AC.; SILVA, G. R.

SIMÕES, T.C., et al. Chagas disease mortality in Brazil: a bayesian analysis of age-period-cohort effects and forecasts for two decades. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 9, p. e0006798, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265661>. Acesso em: 30 nov. 2020.

THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Soc Sci Med**. v.10 p.1403-9, 1995.

UCHOA, A.E. Signos, significados e ações associadas à Doença de Chagas. **Cad Saude Publica**. v.18, p.71-9, 2002. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2002000100008&script=sci_abstract&lng=pt. Acesso em: 29 nov 2020.

WALDMAN, E.A.; SILVA, L.J.; MONTEIRO, C.A. Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera. **Inf. Epidemiol. Sus**, Brasília, v.8, n.3, p.05-47,1999. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731999000300002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 29 de novembro de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Chagas disease (American trypanosomiasis). Fact sheet No. 340. Geneva WHO; 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, bulletin of the WHO, v. 87:485-564, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas` disease (American trypanosomiasis). Fact sheet

ANEXO A



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DA MORTALIDADE EM SERGIPE E SUA ASSOCIAÇÃO COM OS DETERMINANTES SOCIAIS DE SAÚDE

Pesquisador: Allan Dantas dos Santos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 14384719.8.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.422.678

Apresentação do Projeto:

A Apresentação do Projeto foi retirada do documento PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 1356273.pdf postado em 23/05/2019.

INTRODUÇÃO

As grandes transformações globais que ocorreram em décadas passadas mudaram o panorama de saúde da população mundial pelos novos modos de vida, urbanização acelerada e novos padrões de consumo. O Brasil também tem passado por períodos de grandes modificações, com mudanças estruturais e epidemiológicas importantes (BRASIL, 2014). O processo denominado por Omran (1971) de transição epidemiológica vem acontecendo de forma acelerada no país, mudando de forma importante o perfil de mortalidade da população brasileira (BRASIL, 2014). Há diminuição da mortalidade de menores de 5 anos, queda do número de mortes por doenças transmissíveis e redução das causas evitáveis de óbitos, impactando no aumento da expectativa de vida (GLOBAL BURDEN OF DISEASE, 2016; LINDELOW et al., 2015). Além do predomínio de mortalidade por doenças cardiovasculares, causas externas, neoplasias e outras doenças consideradas crônico-degenerativas, instigando a construção de um novo cenário para a atuação de políticas públicas (BRASIL, 2014; SOUZA; FRANÇA; CAVALCANTE, 2017). As políticas de saúde devem responder às novas necessidades de ofertas de serviços, à promoção da saúde e à prevenção de doenças. Para o planejamento dessas ações, o diagnóstico situacional e epidemiológico de saúde da população é de extrema importância. Porém, apenas informações de boa qualidade possibilitarão um

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 3.422.678

diagnóstico que expresse a real situação (MATHERS et al., 2005). Nesse contexto, os dados sobre as estatísticas vitais estão entre os mais importantes para a área da saúde, pois a análise e interpretação dessas informações possibilitam o estabelecimento de metas, o acompanhamento de programas de intervenção sobre a saúde da população e a mediação de indicadores demográficos sobre os níveis e a qualidade de vida (BRASIL, 2014). Uma importante fonte de dados para o diagnóstico situacional e epidemiológico e o conhecimento sobre o perfil de mortalidade no Brasil é o Sistema de Informações Sobre Mortalidade (SIM). Implantado em 1975, o SIM tornou-se um sistema informatizado em 1979 e iniciou sua fase de descentralização em 1991. Seu instrumento de coleta padronizado é a declaração de óbito (DO), devendo ser seu preenchimento obrigatório

para todos os óbitos ocorridos em território nacional (BRASIL, 2009).

Hipótese:

Em Sergipe, a transição epidemiológica vem acontecendo de forma acelerada, mudando de forma importante o seu perfil de mortalidade da população. Há diminuição da mortalidade de menores de 5 anos, queda do número de mortes por doenças transmissíveis e redução das causas evitáveis de óbitos, impactando no aumento da expectativa de vida. Além do predomínio de mortalidade por doenças cardiovasculares, causas externas, neoplasias e outras doenças consideradas crônico-degenerativas, instigando a construção de um novo cenário para a atuação de políticas públicas.

Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo ecológico, de série temporal e com técnicas de análise espacial, a partir de dados secundários do Ministério da Saúde obtidos através do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). A coleta será realizada a partir do uso de dados secundários notificados no SIM. O banco de dados com as devidas notificações será obtido junto à Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe (SES/SE). Visando minimizar possíveis vieses, o banco de dados do SIM estadual será confrontado com os dados do SIM nacional, disponível a partir do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). O estudo utilizará amostragem não - probabilística por conveniência, que será composta por todos os casos de mortalidade registrados no estado de Sergipe durante o período de 2000 a 2017.

Critério de Inclusão:

Todos os casos de óbitos de residentes em Sergipe durante o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017 registrados no SIM.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo os casos de óbitos com endereço incompleto e/ou endereços que não tenham suas coordenadas geográficas localizadas pelo software de acesso aberto do Google Earth

Endereço: Rua Cláudio Batista s/n°

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 3.422.678

(GOOGLE, 2019), impossibilitando assim o georreferenciamento. Serão excluídos ainda os óbitos com informações incompletas, que impossibilitem a identificação da causa básica da morte.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar a distribuição espaço-temporal da mortalidade em Sergipe e a sua associação com os determinantes sociais de saúde.

Objetivo Secundário:

Descrever o perfil epidemiológico de mortalidade da população residente no estado de Sergipe. Analisar o comportamento temporal da mortalidade proporcional e das taxas de mortalidade geral e de mortalidades específicas em Sergipe. Analisar a distribuição espacial das causas de mortes de residentes no estado de Sergipe. Detectar as principais áreas de risco para mortalidade geral e específicas no estado. Avaliar a associação espacial dos determinantes sociais de saúde e o risco de mortalidade. Investigar as principais causas de mortes nas diferentes faixas etárias e nos diferentes grupos populacionais de residentes em Sergipe.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa oferece o risco mínimo de identificação e, conseqüentemente, exposição dos indivíduos. Este aspecto será minimizado com o sigilo dos dados, onde o nome e sobrenome do paciente será substituído pelas respectivas letras iniciais. Os resultados oriundos da pesquisa assegurarão o sigilo e a confidencialidade, visto que dados relacionados à identificação não serão divulgados.

Benefícios: o estudo permitirá a identificação do perfil epidemiológico e as principais causas de óbitos no estado de Sergipe. Possibilitando ainda o conhecimento sobre o padrão de distribuição espaço-temporal dos casos e o mapeamento das áreas consideradas de risco para a mortalidade. Subsidiando o planejamento, elaboração e implementação de estratégias que visem a promoção de saúde e um controle eficaz desse evento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Desfecho Primário:

O projeto não envolve estudos clínicos. Baseia-se na identificação das causas do óbito, classificação dos óbitos, correlação com fatores socioeconômicos e demográficos e análise da tendência das taxas de mortalidade geral e específicas.

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br



Continuação do Parecer: 3.422.678

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos Obrigatórios devidamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com as RES. 466-2012 e 510-2016, é de responsabilidade do relator apresentar os relatórios parcial e final da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1356273.pdf	23/05/2019 13:14:58		Aceito
Outros	termo.pdf	23/05/2019 13:14:27	Allan Dantas dos Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MortalidadeemSergipe.pdf	16/05/2019 11:38:53	Allan Dantas dos Santos	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	16/05/2019 11:08:23	Allan Dantas dos Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACAJU, 28 de Junho de 2019

Assinado por:
Anita Hermínia Oliveira Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cláudio Batista s/n°

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br

ANEXO B

Spatial patterns and temporal tendency of mortality related to Chagas disease in an endemic area of northeastern Brazil

José Augusto Passos Góes¹, Lucas Almeida Andrade¹, Mylena Simões Carvalho², Damiano da Conceição Araújo³, Márcio Bezerra Santos⁴, Diego Moura Tanajura⁵, Andreia Freire de Menezes¹, Karina Conceição Gomes Machado de Araújo³ and Allan Dantas dos Santos¹

¹ Graduate Nursing Programme, Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil

² Department of Physiotherapy, Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil

³ Graduate Programme in Health Sciences, Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil

⁴ Post-graduate Programme in Parasitic Biology, Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil

⁵ Department of Health Education, Federal University of Sergipe Lagarto, Lagarto, Brazil

Abstract

OBJECTIVE To analyse spatial patterns and the temporal tendency of mortality related to Chagas disease, in order to identify priority control areas in the state of Sergipe, Northeast Brazil.

METHODS We conducted an ecological and time-series study with spatial analysis techniques on deaths from Chagas disease in the state of Sergipe (1996–2016). We used data from the Mortality Information System (SIM). The temporal analysis was performed using a statistical technique capable of describing changes in the trend pattern for the period. Thematic maps were elaborated from point and polygonal analyses.

RESULTS There were 247 deaths related to Chagas disease, with a mean of 11.7 deaths/year, most of them male (64%), and aged 50–59 years (21%) and 60–69 years (26%). Two segments with increasing, non-constant and significant trends were identified: 1996–2005 (APC = 21.6%; $P = 0.01$) and 2005–2016 (APC = 4.4%; $P = 0.01$), with APPC = 11.8% ($P = 0.01$). A positive and significant spatial autocorrelation with areas of higher risk of death was found in the southern region of the state.

CONCLUSIONS The trend of mortality related to Chagas disease in the state of Sergipe was increasing during the period analysed, with a heterogeneous distribution of cases. A main risk area was identified in the southern region of the state.

keywords Chagas disease, mortality, neglected diseases, time-series studies, spatial analysis

Sustainable Development Goals (SDGs): SDG 3 (good health and well-being), SDG 4 (quality education), SDG 5 (gender equity)

Introduction

Chagas Disease (CD), or American Trypanosomiasis, is a serious parasitic disease caused by the intracellular parasite *Trypanosoma cruzi*. A neglected tropical anthroponosis CD has an acute and a chronic phase which can manifest in indeterminate, cardiac, digestive or cardiiodigestive forms [1]. The forms of disease transmission comprise: vectorial, through triatomine insects known as barbers; oral, through ingestion of food contaminated with parasites; blood transfusion; organ transplantation; vertical transmission; and accidents in the laboratory [2].

Chagas disease is endemic in 21 countries of Latin America and, according to WHO, affects around six to seven million people. About 70 million people live in

areas at risk for infection; approximately 30 000 new cases of vector-borne transmission are diagnosed each year, and about 12 000 deaths occur annually from clinical complications of CD [1, 2]. Although almost all cases are found in Latin America, CD has spread to non-endemic countries such as Australia, Canada and Spain due to the increasing migration of Latin Americans to these areas [3].

In Brazil, until the 1950s, CD was considered rural, with a predominance of vector transmission. Industrialisation and internal migration from rural to urban areas in the country generated a new epidemiological scenario, spreading the infection to urban areas [4]. By the end of the 1970s, more than 2200 Brazilian municipalities knew the areas at risk for vector transmission of CD. Action

was taken to combat and control the main vector, such that in 2006 Brazil was certified to have interrupted transmission through *Triatoma infestans* by the Pan American Health Organization (PAHO). The disease transmission patterns in Brazil changed and in recent years the oral form of CD has predominated [4, 5].

Currently, an estimated 4.6 million people in Brazil are infected with *T. cruzi*, with approximately 6000 deaths per year and an average annual mortality rate of 3.37 deaths per 100 000 inhabitants. With a rate of 5.0%, Brazil's southeastern and northeastern regions have the highest prevalence of the disease [6, 7]. The state of Sergipe has some municipalities at high risk for the transmission of Chagas infection [8]. However, the spatial dynamics and the delimitation of potential risk areas for mortality due to CD are not known, and analyses of the various factors associated with the occurrence of CD and related mortality are needed that take into consideration socio-environmental and economic aspects.

Spatial analysis techniques are important tools in understanding the geographical distribution of CD. In parallel, the temporal tendency enables us to understand the behaviour of the disease in a period of analysis. Both allow the investigation of possible correlations with the main causal factors, providing data for risk stratification and better planning of prevention, diagnosis and control measures [9, 10]. The objective of this study was to analyse the spatial distribution and temporal trend of mortality from CD in Sergipe, in northeastern Brazil, and thus identify priority areas of risk of death for disease control.

Methods

Study design and ethics approval

This was an ecological, time-series study using spatial analysis techniques, approved by the Ethics and Research Committee of the Federal University of Sergipe (UFS), under CAAE No. 14384719.8.0000.5546. Data on mortality related to CD were collected in the municipalities of the state of Sergipe, from 1996 to 2016.

Sergipe is located in the northeast region of Brazil and consists of 75 municipalities in three mesoregions: East, Agreste and Sertão (Figure 1). The population is approximately 2.28 m inhabitants, in a territorial area of 21 910 354 km², with a demographic density of 94.3 inhabitants/km² [11].

Sample, data collection and outcome

The sample consisted of all deaths related to CD in residents of the state of Sergipe, from 1996 to 2016. Data

were collected from the Mortality Information System (Sistema de Informação sobre Mortalidade-SIM) provided by the State Department of Health. The state SIM database was compared with the national SIM database, available in the Informatics Department of the Unified Health System (DATASUS), with the aim of minimising bias. Code B57-B57.5 for CD, based on the International Classification of Diseases (ICD) 10th edition, was used to include notifications in the study [12].

The variables analysed for association with mortality related to CD were as follows: sex, age group, ethnicity, marital status, education, region of residence and health region (Aracaju; Estância, Itabaiana; Lagarto; Nossa Senhora da Glória; Nossa Senhora do Socorro; Propriá).

Analysis of epidemiological data

Data were stored and analysed in the *BioEstat* programme (5.0). Initially, descriptive statistics were performed on the data. Numerical variables were calculated by measures of central tendency and dispersion, and categorical variables were presented as absolute and relative frequencies. The 95% confidence interval (95% CI) of each independent variable was calculated in relation to the outcome. The chi-square equality test (χ^2) was used to associate variables with mortality related to CD. Data were considered statistically significant when a *P* value < 0.05 was obtained.

The epidemiological indicator analysed was mortality related to the CD coefficient, which was calculated considering the deaths per year, and the constant per 100 000 inhabitants, using the resident population as the denominator. Mortality coefficients were adjusted based on the direct method of standardisation across the standard population for the study period, using data from the 2010 Population Census [11]. Temporal trend analysis was performed by means of the Poisson regression method, using Joinpoint Regression (7.0.0) [13]. This statistical technique uses log-transformed rates to identify Joinpoints capable of describing significant changes in the trend pattern observed in a given period [13].

The statistical significance test for choosing the best model was based on the Monte Carlo permutation method [14], considering *P* < 0.05. The annual percentage change (APC) calculated for each line segment and the average annual percentage change (AAPC) calculated to quantify the trend in the time interval analysed were estimated and tested with their corresponding 95% confidence intervals (95% CI). The final model selected was the most adjusted, enabling the best representation of the trend, with the lowest number of inflection points [13, 14].

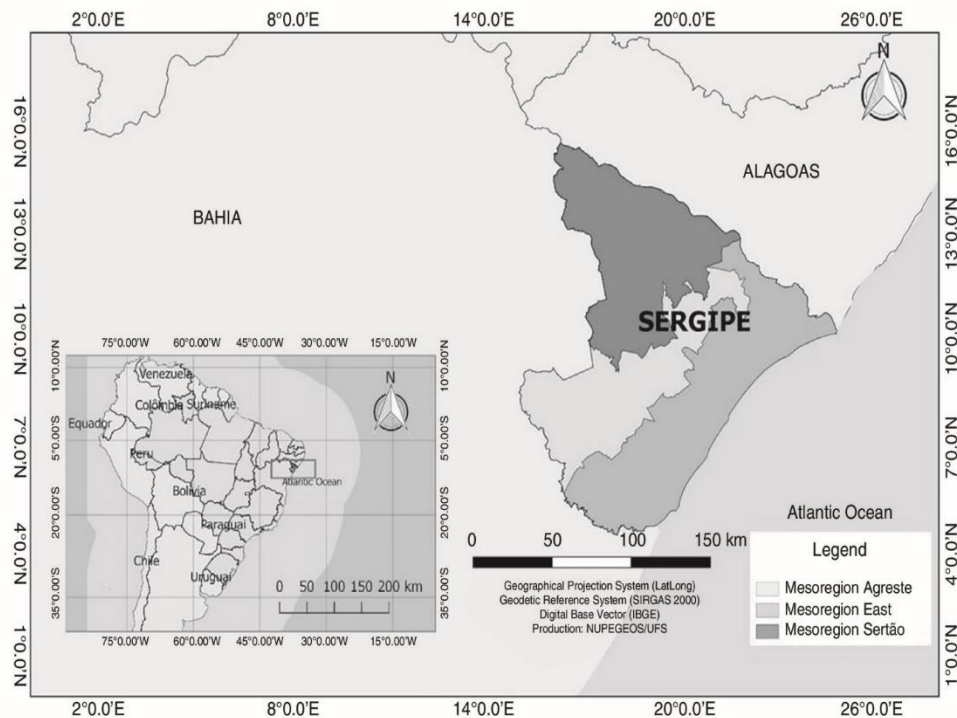


Figure 1 Location of study areas in the state of Sergipe, Brazil. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Spatial analysis

TerraView 4.2.2 and Qgis 2.18 software were used for spatial analysis. The gross mortality coefficient was used in the analysis. However, the Bayesian estimator was applied to minimise instability caused by the random fluctuation of deaths, smoothing the standardised coefficients by applying weighted means, and creating a second corrected coefficient [15]. To visualise the distribution of the raw and updated coefficients in space, thematic maps were generated.

Spatial autocorrelation between the mortality coefficients was used to investigate whether the spatial distribution of the disease occurs randomly or follows any pattern of occurrence in space. To identify spatial clusters and risk areas, a spatial proximity matrix obtained by the contiguity criterion was developed, adopting a significance level of 5%, and calculating the Moran Global Index (I^*), varying between -1 and $+1$, which represents the expression of spatial autocorrelation of CD mortality in the geographic space analysed. Values close to zero indicate spatial randomness; values between 0 and $+1$ indicate positive spatial autocorrelation and, between -1 and 0 , negative spatial autocorrelation [16].

The Moran scatter diagram was used to indicate critical or transitional areas to compare the value of each municipality with neighbouring municipalities and to verify the spatial dependence shown by the Local Index of Spatial Association (LISA), to detect regions with significant spatial correlation [16].

Spatial quadrants presented were Q1 (high/high) and Q2 (low/low), that is, municipalities with values similar to those of their neighbours, indicating positive spatial association points characterising the spatial aggregates; Q3 (high/low) and Q4 (low/high) indicating negative points of spatial association where municipalities have different values from their neighbours, indicating discrepant observations. They were visualised on the map with BoxMap [17]. Areas with positive spatial correlation were associated for MoranMap analysis, with statistically significant areas above 95%. Clusters were visualised to identify priority areas. Moran maps were composed for spatial representation when the municipalities showed statistically significant differences ($P < 0.05$) [17].

For application of the non-parametric Kernel test, the addresses of the deaths were georeferenced, and the

points were marked by capturing the latitude and longitude coordinates provided by Google Maps [18]. In the analysis, the kernel intensity estimator was used, which generated a density surface for the visual detection of *hot spots* by means of statistical smoothing, indicating crowding in a spatial distribution and continuous surface from the data [15].

For map elaboration, the cartographic base of the municipalities of the state of Sergipe in *shapefile* format was used, available on the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) website, in the latitude/longitude geographic projection system and in the SIRGAS 2000 geodetic reference system [11].

Results

From 1996 to 2016, 247 deaths related to CD were recorded in the state of Sergipe, with a mean of 11.7 deaths/year. The highest percentage of deaths occurred in males (64%), ages 50–59 (21%) and 60–69 (26%) years, of mixed race (55%), married (44%), living outside the metropolitan region of Aracaju (72%) and among the residents of municipalities that constitute the Estância health region (47%). It is also noteworthy that nobody under the age of 20 years died (Table 1).

When analysing the temporal trend of standardised mortality rates, an increasing trend was observed, ranging from 0.12 (1996) to 1.06 (2016) per 100,000 inhabitants. Two segments with statistical significance were identified, both with increasing and non-constant trends: between 1996 and 2005, with an APC of 21.6% (CI: 10.5–33.7; $P = 0.01$); and between 2005 and 2016, with an APC of 4.4% (CI: 0.7–8.3; $P = 0.01$). The AAPC for the entire range analysed was 11.8% (CI: 7.0–16.8; $P = 0.01$) (Figure 2).

All deaths recorded in the period were georeferenced, and their spatial distributions are shown in Figure 3a. Kernel analysis identified clusters of higher *hot spot* deaths in the southern and eastern regions of the state, represented by clusters in urban and rural areas (Figure 3b).

Spatial autocorrelation calculated by the Moran Global Index (I) was positive and significant for the analysed period ($I = 0.53$; $P = 0.001$). Moran's positive value enabled the inference that municipalities with high mortality rates related to CD are close to municipalities with the same characteristics, while municipalities with low rates neighbour other municipalities with the same pattern. The comparison of the distribution of raw and updated coefficients is shown in Figures 4a and b.

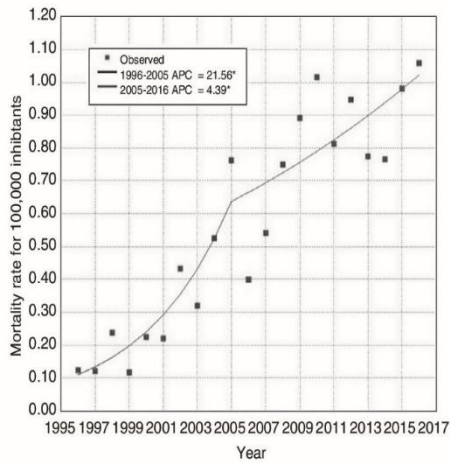
The BoxMap highlighted the areas according to their position in the Moran scatter diagram. Areas with high

Table 1 Socio-demographic characteristics of Chagas disease deaths in Sergipe state, Brazil, 1996–2016

Socio-demographic characteristics	<i>n</i>	%
Sex		
Male	157	64
Female	90	36
Age group		
20–29 years	3	1
30–39 years	17	7
40–49 years	33	13
50–59 years	51	21
60–69 years	65	26
70–79 years	42	17
>80 years	36	15
Ethnicity/Skin colour		
White	41	17
Black	35	14
Yellow	2	1
Brown	136	55
Unknown	33	13
Civil status		
Single	75	30
Married	108	44
Widowed	25	10
Legally separated	6	2
Other	13	5
Unknown	20	8
Education		
None	78	32
1–3 years	45	18
4–7 years	34	14
8–11 years	14	6
12 years or more	4	2
Unknown	72	29
Region of residence		
Metropolitan area	68	28
Outside metropolitan area	179	72
Health region		
Aracaju	57	23
Estância	115	47
Itabaiana	13	5
Lagarto	24	10
Nossa Senhora da Glória	7	3
Nossa Senhora do Socorro	24	10
Propriá	7	3
Total	247	100

n – absolute frequency; % – relative frequency.

(high–high) CD mortality were observed, comprising two municipalities located in the west of Sergipe, as well as a conglomerate composed of ten municipalities located in the extreme south. Another 51 municipalities presented low mortality (low–low) and formed a group that covers the north, northeast, central, east and southeast regions of the state (Figure 4c).



*Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level Final Selected Model: 1 Joinpoint

Figure 2 Temporal trend of the standardised CD mortality coefficients. Sergipe, Brazil, 1996 to 2016. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Transition areas were identified, comprising six municipalities with high mortality but not clustered, because their neighbours presented low values (high–low). Another six municipalities with low mortality were surrounded by municipalities with high rates (low–high); three of these were scattered throughout the northwest, west and south, and three cities were located in the southwest of Sergipe (Figure 4c).

The Moran Map has a positive and significant autocorrelation cluster considered high risk for CD mortality due to the clustering of high (high-high) municipalities. Priority areas were identified in southern Sergipe: the municipalities of Cristinápolis, Indiaroba, Itabaianinha, Santa Luzia do Itanh, Tomar do Geru, and Umbaúba (Figure 4d).

Discussion

Several interventions have been implemented in the last decades in CD endemic areas of Brazil, such as home triatomine elimination, with the purpose of interrupting transmission and combating the disease [5, 19]. However, due to the chronic evolution of CD, the reduction of exposure to *T. cruzi* has not yet generated a significant impact on mortality rates due to the disease [20].

Data indicate an increase in the number of deaths in the northeast of Brazil [21]. The present study shows that the state of Sergipe follows the scenario of this region, presenting an increasing trend of mortality rates due to CD (AAPC: 11.8%; 95% CI: 7.0–16.8). Our findings are consistent with the progression found in an investigation that analysed death trends associated with neglected tropical diseases in Sergipe from 1980 to 2013 (AAPC: 7.13; 95% CI: 5.4–8.9) [22]. This increasing trend can be related to the natural history of American Trypanosomiasis, which presents a slow and progressively chronic evolution. Presumably, most of deaths are related to infection acquired in the decades of greater vector transmission [21, 23].

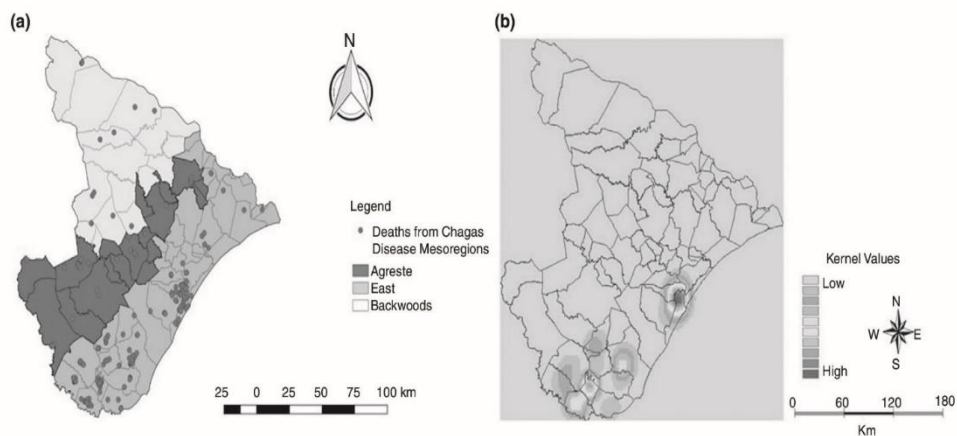


Figure 3 Spatial distribution map of geo-referenced CD death cases (a) and the Kernel intensity map (b). [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

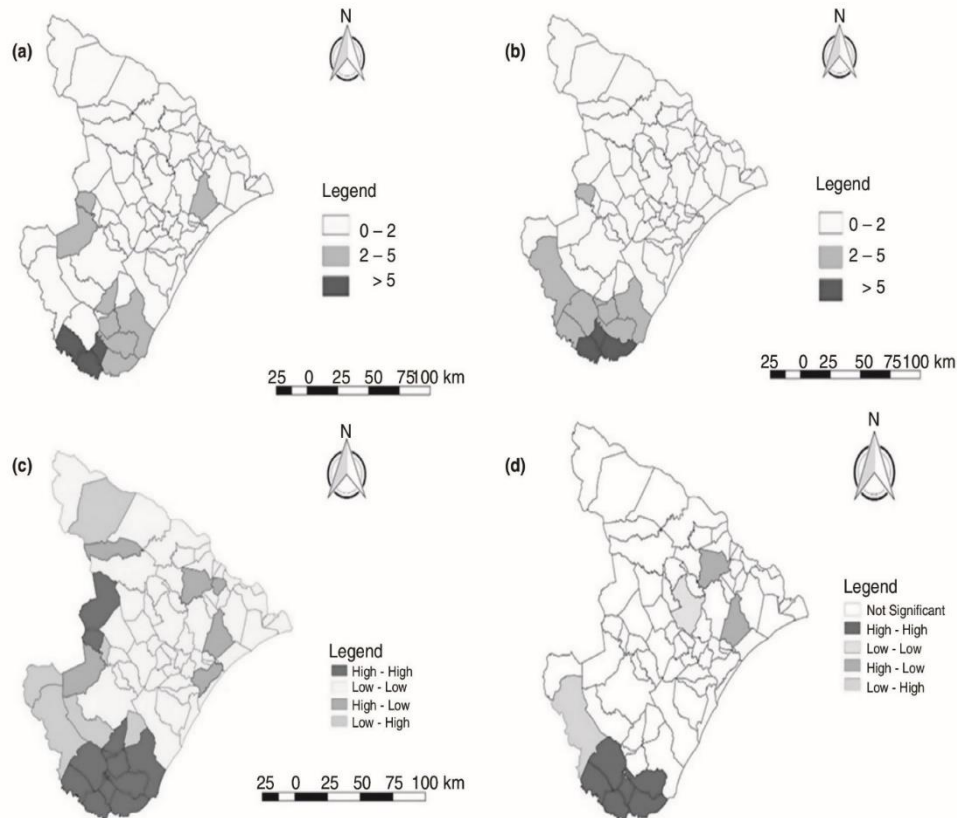


Figure 4 Spatial analysis of the mortality related to coefficient per 100 000 inhabitants: (a) Gross coefficient; (b) Coefficient updated by the local empirical Bayesian model; (c) Box Map; (d) Moran Map. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Another relevant finding of our study was the highest percentage of deaths in people over 50 years old. It suggests that these individuals were probably infected during the period of significant triatomine infestation in Brazil between 1960 and 1990 [24]. The increase in life expectancy of the population, and the interaction of CD with other prevalent morbidities in this age group, such as diabetes mellitus, hypertension and neoplasms, increases the risk of developing severe forms of the disease and death [25].

Due to the clinical characteristics of CD and the increasing longevity of the population, the trend of mortality from CD may continue to grow over the next few years in Brazil [21, 22]. This presents a great challenge for managers and health professionals, given the need to strengthen prevention measures and ensure early diagnosis and treatment for affected individuals [21].

We observed that 21% of deaths occurred in young individuals, especially those at productive age, suggesting early exposure to *T. cruzi* infection [26] and related to oral transmission of the parasite. This situation suggests failures in surveillance and control activities in Sergipe. Surveillance of the food production chain susceptible to contamination must be intensified, and the population at risk must be educated [5, 27].

The absence of deaths in the age group below 20 years may indicate failures of case notification due to the absence of signs of symptoms of chronic CD, which can take decades to manifest [27]. Information systems play an important role in health surveillance, including monitoring mortality. However, in Brazil, the quality of this information can cause underreporting of rates [28].

We observed a higher number of CD deaths among men. This finding may be due to healthcare seeking

behaviours: women use health services more frequently, ensuring better access to prevention, diagnosis and treatment. Due to sociocultural issues, Brazilian men tend to seek health care at more advanced stages of disease, usually when they have already developed complications of the chronic phase, which reduces their survival compared to women [28].

Most deaths were observed in those with low educational attainment. Deficiencies in education can interfere with adequate acquisition of information related to health and, consequently, generate difficulties in the search for health services [29]. These results may suggest a link between CD and socioeconomic vulnerability, which favours the spatial segregation of these individuals to unhealthy areas and increases their risk of exposure to infection [29].

Spatial analysis revealed that the region of greatest risk for mortality from CD in Sergipe corresponds to the south. The risk areas comprise the municipalities of Cristinápolis, Indiaroba, Itabaianinha, Santa Luzia do Itanh, Tomar do Geru and Umbaúba. The high risk of death in this region can be explained by the fact that these are municipalities with high endemicity and abundant vector transmission in past decades, due to their environmental, geographical and housing characteristics. Most municipalities are in rural areas, with unhealthy housing, inadequate basic sanitation and mud huts, all of which facilitate the reproduction and maintenance of triatomines. A pilot study in 2016 showed 12.1% of seropositivity for *T. cruzi* infection in the city of Umbaúba [8].

To better understand the high mortality from CD in the southern region of Sergipe and the regional variations found, new prospective studies are needed that use predictive spatial static methods associated with the social determinants of health to understand the evolution of the disease in the state.

This study has limitations due to the use of secondary data, which can include inherent problems such as under-reporting of cases. To minimise this risk and ensure greater data reliability, state and national SIM databases were compared. The local characteristic of the study is also understood as a limiting factor, which may make it impossible to extrapolate the results to more comprehensive levels, without necessarily disqualifying the scientific importance of the information generated.

Conclusion

Sergipe presents increasing mortality from CD between 1996 and 2016, confirming that CD remains a serious public health problem. Spatial analysis techniques configured as an important methodological tool for better

definition of the main risk areas revealed that the distribution of deaths was heterogeneous. However, the southern region was the main area for CD mortality in Sergipe. Local and regional factors may determine trends and patterns in the spatial distribution of mortality rates.

The study contributes to the identification of the epidemiological characteristics of deaths from CD in Sergipe, which may support the development of public policies aimed at population groups most susceptible to mortality from CD.

References

1. WHO. *Chagas Disease (American trypanosomiasis)*. Geneva: World Health Organization. (Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>) [18 May 2020].
2. WHO. *Weekly Epidemiological Record*. Geneva: World Health Organization 2015; **90**: 33–44.
3. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non endemic countries: the role of international migration. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2007; **102**(Suppl 1): 75–86.
4. Dias JCP, Ramos Júnior AN, Gontijo ED *et al.* Brazilian consensus on Chagas disease, 2015. *Epidemiol Serv Saúde* 2016; **25**: 7–86.
5. Dias JCP, Cláudio LG, Lima MM *et al.* Changes in the paradigm of clinical and therapeutic management of Chagas disease: progress and perspectives in the pursuit of comprehensive health. *Epidemiol Serv Saúde* 2016; **25**: 87–90.
6. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop* 2014; **130**: 167–174.
7. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. Boletim Epidemiológico: Indicadores de Vigilância em Saúde descritos segundo a variável raça/cor Brasil. Brasília (DF); 2017. (Available from: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/17/Indicadores-de-Vigilancia-em-Saude-descritos-segundo-ra-a-cor.pdf>) [18 May 2020].
8. Glass IR, dos Santos AD, Varjão AEL, Costa IS, Correia D, Silva AM. Clinical and epidemiological characteristics of Chagas disease in an endemic area of Sergipe State. *Brazil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 2018; **51**: 660–664.
9. Medronho RA, Werneck GL. Técnicas de análise espacial em saúde. In: Medronho RA, Carvalho DM, Block KV, Luis RR Werneck GL (eds). *Epidemiologia*. Editora Atheneu: Rio de Janeiro, 2004, 427–463.
10. Antunes JLF, Cardoso MRA. Using time series analysis in epidemiological studies. *Epidemiol Serv Saúde* 2015; **24**: 565–576.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Censo 2010*. IBGE: Rio de Janeiro; 2010. (Available from: <https://censo2010.ibge.gov.br/>) [18 May 2020].
12. WHO. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th Revision. Version: 2016. World Health Organization: Geneva; 2016.

J. A. P. Góes *et al.* **Mortality patterns of Chagas disease in NE Brazil**

13. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program. Version 4.5.0.1. Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program: Bethesda, MD; 2013. (Available from: <http://surveillance.Cancer.gov/joinpoint>) [18 May 2020].
14. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19: 335–351.
15. Bailey T, Gatrell AC. *Interactive Spatial Data Analysis* (1st edn), Longman Scientific & Technical: New York, 1995.
16. Chen Y. New Approaches for Calculating Moran's Index of Spatial Autocorrelation. *PLoS One* 2013; 8: e68336.
17. Druck S, Carvalho MS, Câmara G, Monteiro AMV (eds.). *Análise espacial de dados geográficos*. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA): Brasília (DF), 2004.
18. Google. Google maps geocoding API; 2018. (Available from: <https://developers.google.com/maps/documentation/geocoding>) [18 May 2020].
19. Abad-Franch F, Diotaiuti L, Gurgel-Gonçalves R, Gürtler RE. Certifying the interruption of Chagas disease transmission by native vectors: cui bono? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013; 108: 251–254.
20. Waldman EA, da Silva LJ, Monteiro CA. Infectious diseases trends: from polio elimination to the reintroduction of cholera. *Inf. Epidemiol. Sus* 1999; 8: 5–47.
21. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN Jr, Heukelbach J. Epidemiology of mortality related to Chagas Disease in Brazil, 1997–2007. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1508.
22. Costa de Albuquerque MA, Dias DM, Vieira LT, Lima CA, da Silva MA. Mortality trends for neglected tropical diseases in the state of Sergipe, Brazil, 1980–2013. *Infect Dis Poverty* 2017; 6: 1980–2013.
23. Braz SCM, Melo MFAD, Lorena VMB, Souza WV, Gomes YM. Chagas disease in the state of Pernambuco, Brazil: analysis of admissions and mortality time series. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44: 318–323.
24. da Nóbrega AA, de Araújo WN, Vasconcelos AMN. Mortality due to Chagas disease in Brazil according to a specific cause. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 91: 528–533.
25. Martins-Melo FR, Ramos Junior AN, Alencar CH, Heukelbach J. Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012; 45: 591–596.
26. Coura JR, Viñas PA, Junqueira AC. Ecoepidemiology, short history and control of Chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109: 856–862.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. *Guia de Vigilância em Saúde: volume 3/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços*, 1st edn. Ministério da Saúde: Brasília, 2017.
28. Simões TC, Borges LF, Parreira de Assis AC, Silva MV, dos Santos J, Meira KC. Chagas disease mortality in Brazil: A Bayesian analysis of age-period-cohort effects and forecasts for two decades. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12: e0006798.
29. Fernández MDP, Gaspe MS, Gürtler RE. Inequalities in the social determinants of health and Chagas disease transmission risk in indigenous and creole households in the Argentine Chaco. *Parasit Vectors* 2019; 12: 184.

Corresponding Author Lucas Almeida Andrade, Graduate Nursing Programme – PPGEN, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil. Tel.: +55 7999929-4247; E-mail: lucas_almeidandrade@hotmail.com