



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO

VINÍCIUS TORQUATO ALVES ALEXANDRE

**ANÁLISE TEMPORAL E AGLOMERADOS ESPACIAIS DE ELEVADO RISCO
PARA A DOENÇA DE CHAGAS AGUDA NO BRASIL: estudo ecológico de base
populacional**

Lagarto
2025

VINÍCIUS TORQUATO ALVES ALEXANDRE

**ANÁLISE TEMPORAL E AGLOMERADOS ESPACIAIS DE ELEVADO RISCO
PARA A DOENÇA DE CHAGAS AGUDA NO BRASIL: estudo ecológico de base
populacional**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Departamento de Medicina de Lagarto (DMEL) como
requisito para obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Victor Santana Santos

**Lagarto
2025**

VINÍCIUS TORQUATO ALVES ALEXANDRE

**ANÁLISE TEMPORAL E AGLOMERADOS ESPACIAIS DE ELEVADO RISCO
PARA A DOENÇA DE CHAGAS AGUDA NO BRASIL: ESTUDO ECOLÓGICO DE
BASE POPULACIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Departamento de Medicina de Lagarto (DMEL) como
requisito para obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Victor Santana Santos (Orientador)
Universidade Federal de Sergipe

Profa. Dra. Luciana Nalone Andrade (1º Examinador)
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Makson Gleydson Brito de Oliveira (2º Examinador)
Universidade Federal de Sergipe

PARECER

RESUMO

Introdução: A Doença de Chagas (DC) é uma antropozoonose com quadro clínico variável, podendo ser tanto assintomática, quanto uma doença capaz de acarretar cardiomiopatias, disfunção gastrointestinal e outros sintomas, muitas vezes associados com significativa morbidade e perda de qualidade de vida, podendo até mesmo evoluir a óbito. Apesar de sua grande relevância, ainda são poucos os estudos que demonstram o seu verdadeiro impacto na saúde pública brasileira. **Objetivo:** Analisar a tendência temporal e a distribuição espacial das notificações de DC aguda (DCA) no Brasil, de janeiro de 2010 a dezembro de 2022, considerando *clusters* espaciais e suas relações com os indicadores socioeconômicos. Trata-se de um estudo ecológico de base populacional referente a todos os casos da DCA notificados no Brasil entre janeiro de 2010 a dezembro de 2022. Informações sobre os casos da DCA foram obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Dados sobre o Índice de Vulnerabilidade Social foram obtidos a partir do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e os dados populacionais foram extraídos do Censo de 2010. Para a análise temporal, foi utilizado o método *Seasonal-Trend Model* (STM), ao passo que, para a análise espacial, após o mapeamento da incidência a cada 100.000 habitantes com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), fez-se o agrupamento e estratificação dos municípios e cálculo posterior do Índice Global de Moran para identificar correlações espaciais, sendo o Índice Local de Associação Espacial (LISA) utilizado posteriormente para quantificar o grau de associação espacial. Para a avaliação da correlação entre as variáveis e o Índice de Vulnerabilidade Social (IVS), foi utilizada a estatística de Moran Global Bivariada, com obtenção posterior do LISA bivariado, os quais resultaram em diagramas de dispersão de Moran identificando áreas de correlação críticas. **Resultados:** Observou-se, durante o período estudado, uma tendência crescente da incidência de DCA, sazonalidade na incidência da DCA entre os meses de agosto e novembro além de uma dependência espacial estatisticamente significativa entre alguns dos municípios estudados. Simultaneamente, também foi encontrado que municípios com um alto IVS estavam associados a maiores taxas de incidência da DCA e que, atualmente, a principal forma de transmissão da DCA é a forma de transmissão oral, a qual está muito associada à região Norte do Brasil. **Conclusão:** Apesar dos grandes avanços no controle da DC em tempos recentes, principalmente da contaminação vetorial, atualmente a incidência de novos casos de DC encontra-se em ascensão, estando fortemente atrelada à vulnerabilidade social, principalmente no que concerne à infraestrutura urbana precária.

Descritores: Doença de Chagas, Doenças Transmitidas por Vetores, Epidemiologia, Saúde Pública, Brasil

ABSTRACT

Introduction: Chagas disease (CD) is an anthroponosis with a variable clinical presentation, which can be both asymptomatic and a disease capable of causing cardiomyopathy, gastrointestinal dysfunction, and other symptoms, often associated with significant morbidity and loss of quality of life, potentially leading to death. Despite its great relevance, there are still few studies that prove its true impact on Brazilian public health. **Objective:** To analyze the temporal trend and spatial distribution of notifications of acute Chagas disease (ACD) in Brazil, from January 2010 to December 2022, considering spatial *clusters* and their relationships with socioeconomic indicators. This is a population-based ecological study referring to all cases of ACD that occurred in Brazil between January 2010 and December 2022. Information on ACD cases was obtained from the Notifiable Diseases Information System (SINAN). Data on the Social Vulnerability Index was obtained from the Institute for Applied Economic Research (IPEA) and population data extracted from the 2010 census. For the temporal analysis, the *Seasonal-Trend Model* (STM) method was used, while for the spatial analysis, after mapping the incidence per 100,000 inhabitants with data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), the municipalities were grouped and stratified, and the Global Moran Index was then calculated to identify spatial correlations, with the Local Spatial Association Index (LISA) used later to quantify the degree of spatial association. To evaluate the correlation between the variables and the Social Vulnerability Index (SVI), the Bivariate Global Moran statistic was used, with the subsequent bivariate LISA, which resulted in Moran dispersion diagrams identifying critical correlation areas. Results: During the study period, an increasing trend in the incidence of ACD was noted, with seasonality in the incidence of ACD between August and November, as well as statistically significant spatial dependence between some of the studied municipalities. At the same time, it was also found that municipalities with a high SVI were associated with higher ACD incidence rates and that, currently, the main form of transmission of ACD is the oral transmission route, which is strongly associated with the North region of Brazil. **Conclusion:** Despite the great advances in the control of CD in recent times, mainly in vector-borne transmission, the incidence of new cases of CD is currently on the rise, being strongly linked to social vulnerability, especially regarding poor urban infrastructure.

Keywords: Chagas Disease, Vector Borne Diseases, Epidemiology, Public Health, Brazil

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos casos confirmados de DCA. Brasil, 2010-2022 (continua).....	24
Tabela 2 – Tendências de crescimento da taxa de incidência da DCA nos períodos estudados. Brasil, 2010 a 2022.....	26
Tabela 3 – Distribuição espacial da taxa de incidência de DCA no Brasil entre 2010 e 2022, de acordo com a Região e o número de municípios em cada categoria	28
Tabela 4 – Índice de Moran univariado para a incidência de DCA no Brasil entre 2010 e 2022, segundo UF.....	28
Tabela 5 – Municípios com RR estatisticamente significativo para maior incidência da DCA, Brasil, 2010 a 2022.....	29
Tabela 6 – Índice de Moran bivariado entre a incidência da DCA e os Índices de Vulnerabilidade Social, Brasil de 2010 a 2022.	31
Tabela 7 – Correlação espacial entre a incidência da DCA no Brasil e os indicadores de vulnerabilidade social, no período de 2010 a 2022.	31
Tabela 8 – Distribuição espacial da taxa de incidência de DCA no Brasil entre 2010 e 2022, de acordo com a Região e o número de municípios em cada categoria, subdivido conforme a forma de transmissão.	33
Tabela 9 – Índice de Moran univariado para a incidência de DCA, no Brasil entre 2010 e 2022, segundo UF e forma de transmissão.....	33
Tabela 10 – Índice de Moran bivariado entre a incidência da DCA e os Índices de Vulnerabilidade Social, Brasil de 2010 a 2022, de acordo com a forma de transmissão.....	35
Tabela 11 – Correlação espacial entre a incidência da DCA, por transmissão oral, no Brasil e os indicadores de vulnerabilidade social, no período de 2010 a 2022.	36
Tabela 12 – Correlação espacial entre a incidência da DCA, por transmissão vetorial, no Brasil e os indicadores de vulnerabilidade social, no período de 2010 a 2022.	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Incidência anual por 100.000 habitantes da DCA no Brasil, 2010 a 2022.	26
Figura 2 – Padrão sazonal dos casos de DCA no Brasil, 2010-2022. Box plot demonstrando a mediana, quartis e valores extremos da incidência mensal. Outliers são representados por pontos individuais.....	27
Figura 3 – Distribuição espacial da incidência de DCA no Brasil, 2010-2022.....	28
Figura 4 – Correlação espacial entre os indicadores socioeconômicos e a incidência de DCA no Brasil, entre 2010 e 2022: os mapas (A), (C), (E) e (G) correspondem à distribuição espacial dos índices (IVS, IVS de infraestrutura urbana, IVS de capital humano e IVS de trabalho e renda, respectivamente) e os mapas imediatamente à direita à correlação espacial entre o índice específico e a incidência de DCA.	30
Figura 5 – Distribuição espacial da incidência da DCA no Brasil, entre 2010 e 2022, subdividida por contágio oral e contágio vetorial.	32
Figura 6 – Correlação espacial entre os indicadores socioeconômicos e a incidência de DCA no Brasil, entre 2010 e 2022, de acordo com o método de transmissão: vetorial ou oral.	34

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

CID	Classificação Internacional de Doenças
DC	Doença de Chagas
DCA	Doença de Chagas Aguda
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
ECG	Eletrocardiograma
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IFN-γ	Interferon Gamma
IL	Interleucina
IM	Índice de Moran
IVS	Índice de Vulnerabilidade Social
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
QT	Segmento de linha que une a onda Q à onda T no eletrocardiograma
ST	Segmento de linha que une a onda S à onda T no eletrocardiograma
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SUS	Sistema Único de Saúde
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
UF	Unidade Federativa

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS.....	8
SUMÁRIO	9
1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Epidemiologia	13
2.2 Agente etiológico	13
2.3 Vetor	14
2.4 Manifestações clínicas	16
• Fase aguda	16
• Fase crônica	16
• Fase crônica indeterminada	17
2.5 Tratamento	18
3 OBJETIVOS	20
3.1 Geral	20
3.2 Específicos	20
4 MÉTODOS	21
5 RESULTADOS	24
6 DISCUSSÃO	37
7 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC), conhecida também como tripanossomíase americana, é uma doença parasitária causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (SOUZA; POVOA, 2016). Se trata de uma antroponose, ou seja, uma doença capaz de ser transmitida entre animais vertebrados e humanos, sendo que ela, tipicamente, apresenta um padrão evolutivo clínico bifásico, o qual se inicia com uma fase aguda – que geralmente não é percebida – e que pode evoluir em uma fase crônica, podendo esta apresentar diferentes formas, sendo elas a digestiva, a cardíaca ou a mista (SOUZA; POVOA, 2016). A DC pode ser transmitida através das fezes contaminadas dos insetos triatomíneos (popularmente conhecidos como barbeiros), ou por outras formas, tais como: transfusões sanguíneas, transplantes de órgãos, transmissão vertical ou a ingestão de bebidas e alimentos contaminados (BERN, 2015).

A forma de transmissão vetorial, isto é, através do triatomíneo, é a forma de transmissão clássica da doença, sendo que ela tem sido controlada pelos esforços governamentais, principalmente após 1976 com a criação do Programa de Controle da Doença de Chagas (PCDCh) – programa que resultou em um controle efetivo do vetor, ao menos até o final da década de 1990 (RAFAEL, 2023). Contudo, conforme previamente discutido essa não é a única forma de transmissão da doença e, principalmente a partir da década de 2010 houve novamente uma ascensão no número de novos casos da DC (SANTOS, 2020). Em parte, esse aumento na incidência pode ser justificado pela descentralização do controle do vetor do âmbito federal para o municipal, fator que tornou esse processo menos efetivo, juntamente com o aumento da incidência de casos da DC aguda (DCA) causados pela contaminação oral, método de contágio cada vez mais relevante, principalmente na Região Norte do país (RAFAEL, 2023; SANTOS, 2020).

O diagnóstico da DC é tipicamente feito pela detecção do *T. cruzi* no sangue fresco ou pela detecção de marcadores sorológicos específicos e, caso não tratada adequadamente, a infecção pelo *T. cruzi* é vitalícia, podendo levar a sérias complicações, incluindo alterações na motilidade gastrointestinal e na eletrofisiologia cardíaca, sendo que as últimas, principalmente, apresentam grande potencial de serem potencialmente debilitantes ou fatais (RASSI; MARIN-NETO, 2010). Ainda assim, em parte devido ao seu *status* como doença negligenciada e em parte devido à dificuldade de realizar o diagnóstico para pacientes na forma indeterminada, sabe-se que 90% dos pacientes com a doença não têm o seu diagnóstico e que, desses pacientes, apenas 1% chega a receber a terapia antitripanossômica (RAMOS

JR., 2022).

Ainda sobre o tratamento, é essencial que todo paciente receba tanto o tratamento etiológico – no intuito de erradicar o protozoário – e o sintomatológico – no intuito de aliviar os sintomas da doença (ANDRADE, 2023). Nesse ponto, para o tratamento etiológico existem duas opções: o Benznidazol e o Nifurtimox, por outro lado, para o tratamento sintomatológico, existem diversas opções, sendo que anti-hipertensivos muitas vezes são utilizados em pacientes com insuficiência cardíaca – uma das complicações mais frequentes da forma crônica da DC – e que mudanças na dieta e o uso de laxantes são frequentemente utilizados em pacientes com complicações gastrointestinais (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Além disso, a DC é uma doença tropical negligenciada, afetando principalmente as parcelas mais vulneráveis da população, as quais se encontram expostas ao vetor em seu ambiente peridomiciliar (DIAS et al., 2015). Isso não apenas se manifesta na maior prevalência de casos da DC em regiões do Brasil menos favorecidas economicamente – tal como ocorre na Região Norte, que apresenta a maior taxa de incidência da DCA no país –, como também na distribuição desproporcional, até mesmo nas regiões mais vulneráveis, da DC nas populações com menor poder econômico (DIAS et al., 2015; NUNES et al., 2013). Conforme citado previamente, a União implementou medidas para tentar compensar o avanço dessa doença, contudo, pesquisas recentes, tal como Santos (2020), demonstram que atualmente a prevalência da DC é crescente, principalmente nas regiões supracitadas e, atualmente, com um padrão de contaminação não mais vetorial, mas sim oral.

Dessa forma, a DC é um importante desafio no cenário da saúde pública brasileira e, conseqüentemente, o desenvolvimento de um estudo ecológico que vise identificar as tendências temporais e a distribuição espacial das notificações da Doença de Chagas Aguda (DCA) seria de grande importância para a nossa saúde pública. Além disso, a identificação de aglomerados espaciais e a relação destes com o Índice de Vulnerabilidade Social (IVS) poderia permitir a identificação de possíveis fatores determinantes para uma maior taxa de disseminação da doença. De forma geral, essa pesquisa permitiria uma análise comparativa com dados históricos, tais como aqueles já previamente relatados na literatura, os quais contribuíram para a redução significativa da incidência e da mortalidade da DC vetorial na América Latina entre as décadas de 1990 e 2000 (RASSI; MARIN-NETO, 2010). Ademais, tal estudo seria capaz de prover informações cruciais sobre o atual cenário epidemiológico da DC no Brasil, aspecto essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle efetivas da doença (RAMOS et al., 2015).

Finalmente, os resultados desse estudo poderiam ter um impacto substancial no

desenvolvimento de futuras políticas públicas, permitindo uma alocação de recursos mais eficiente e a concentração de esforços em áreas e populações de risco. Além disso, também facilitaria a implementação de ações de saúde sustentáveis e integradas (RAMOS, et al., 2015). Tais políticas não apenas envolveriam o controle do vetor, mas também o controle e determinantes sociais da doença, resultando em intervenções mais efetivas para o controle da DC no Brasil.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia

Apesar dos grandes avanços no controle da doença desde o seu descobrimento em 1909 por Carlos Chagas, no Brasil, especificamente, a DC ainda representa um problema de saúde pública significativo (RAMOS, et al., 2015). Nos anos 90, foi estimado que entre 2 e 3 milhões de pessoas estavam infectadas com a doença, sendo que ela apresentava uma incidência anual de 100 novos casos. Entretanto, devido a medidas preventivas mais efetivas adotadas pelo governo da época, a transmissão vetorial apresentou uma redução significativa, de forma que, na década seguinte, já não era mais o principal método de transmissão da doença (SOUZA; POVOA, 2016; RAMOS et al., 2015). Desse modo, atualmente, a principal forma de transmissão é a oral, principalmente nos últimos anos, nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, durante a safra do açaí. Evidência disso é que, entre os anos de 2000 e 2013, dos 1,570 casos confirmados, 1,081 foram por contaminação oral. Tal contaminação ocorreu principalmente com alimentos como açaí, bacaba, coco e caldo de cana. A maior parte dos surtos ocorreu no estado do Pará (75,9%) e no Amapá (12,5%), com apenas casos esporádicos em outros estados, dentre os quais o surto relacionado ao caldo de cana em 2005 no estado de Santa Catarina se destaca (SOUZA; POVOA, 2016).

Também deve ser destacado que diversos fatores socioeconômicos e ambientais também estão relacionados com a DC e agem como determinantes sociais para a transmissão do *T. cruzi* para os seres humanos. De acordo com Ramos et al. (2015), a migração humana desenfreada, a degradação ambiental e as mudanças climáticas contribuem significativamente para a persistência e disseminação da DC. De forma mais específica, o crescimento populacional, quando combinado com condições socioeconômicas precárias – as quais podem incluir habitações inadequadas, baixo nível educacional ou sanitário e baixa renda –, cria um ambiente ideal para a manutenção do ciclo transmissivo da DC. Fatores complexos e correlacionados como esses demonstram a necessidade de intervenções holísticas e multissetoriais que sejam capazes de combater a doença além do mero controle do vetor, envolvendo também o controle dos determinantes sociais associados.

2.2 Agente etiológico

O *T. cruzi* é o agente etiológico da DC. Tipicamente, a DC é transmitida por insetos hematófagos da família dos *Triatominae*. Após a picada, tais insetos eliminam o *T. cruzi* em

suas fezes, os quais conseguem invadir o corpo humano mediante falhas na pele – como, por exemplo, o local da picada – ou por meio de mucosas, atingindo a corrente sanguínea. Uma vez dentro do corpo do hospedeiro humano, o parasita se reproduz rapidamente de forma intracelular, causando lise celular e a sua rápida disseminação pelo corpo. Posteriormente, o ciclo se completa quando triatomíneos se alimentam do sangue de um hospedeiro contaminado (SOUZA; POVOA, 2016).

No que se refere ao ciclo de vida do *T. cruzi* sabe-se que ele é complexo, apresentando estágios de desenvolvimento dentro do inseto vetor e do hospedeiro mamífero. Tipicamente, tripomastigotas no sangue, a forma não replicativa, e amastigotas intracelulares, a forma replicativa, são as formas encontradas nos mamíferos, sendo que o parasita consegue infectar diversas células nucleadas no corpo do hospedeiro durante a fase aguda da doença. Posteriormente, com o desenvolvimento de uma resposta imune, há uma queda na carga parasitária, contudo, o *T. cruzi* persiste em certos tecidos, tais como músculos ou gânglios entéricos, ao longo de toda a vida do hospedeiro (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Em aspectos genéticos, o *T. cruzi* é uma espécie heterogênea, apresentando diversas cepas que circulam entre hospedeiros humanos e vetores artrópodes, sendo que certos estudos demonstram que essa heterogeneidade pode justificar as diferentes manifestações clínicas da DC e parte das diferenças geográficas nos indicadores de morbidade e mortalidade. Nesse âmbito, duas linhagens principais foram identificadas, *T. cruzi I* e *T. cruzi II*. A primeira predomina no ciclo de transmissão silvestre e é, aparentemente, menos resistente a drogas antitripanossômicas, enquanto a segunda linhagem predomina no ciclo de transmissão doméstico, especialmente nos países do Cone Sul – do qual o Brasil faz parte –, apresentando ser, também, mais resistente às drogas tripanocidas conhecidas. Ademais, *T. cruzi II* ainda pode ser subdividido em cinco subtipos distintos: IIa, IIb, IIc, IId e IIe. Apesar de toda essa diversidade genética, não existe uma correlação definitiva entre a gravidade da doença e a linhagem do parasita em questão (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

2.3 Vetor

Nos países do Cone Sul, o *Triatoma infestans* é o principal vetor da Doença de Chagas. No passado, acreditava-se que esse inseto não apresentava focos silvestres na região, necessitando da intervenção humana para sua propagação, uma vez que a maioria da sua população vivia ao redor de áreas habitadas por seres humanos. Contudo, verdadeiros focos selvagens foram encontrados na Bolívia, em vales rochosos perto da Cochabamba e, posteriormente, em outras regiões andinas, tipicamente em regiões rochosas com pequenos

roedores e marsupiais, alimento preferido pelo *T. infestans* (NOIREAU et al., 2005).

Quanto à sua origem, acredita-se que o *T. infestans* tenha surgido nos Vales Andinos de clima mesotérmico. Inclusive, possivelmente, foi justamente a domesticação pré-colombiana do porquinho-da-índia, um reservatório natural da doença, que levou à adaptação do inseto ao ambiente doméstico. Dessa forma, posteriormente, o *T. infestans* se espalharia para outros países do Cone Sul, incluindo o Brasil, durante o século XX. Contudo, isso é altamente debatido, visto que a descoberta de populações nativas no Chaco Boliviano sugira que populações do *T. infestans* estivessem presentes na floresta subtropical do Chaco desde períodos antigos, em locais como o sul da Bolívia, Paraguai e o norte da Argentina (NOIREAU et al., 2005).

De forma mais específica, sobre o *T. infestans*, se trata de um inseto hematófago da família *Reduviidae*, sendo que ele apresenta características morfológicas que o diferencia de outras espécies. Um espécime adulto mede entre 1,5 e 2cm e apresenta uma coloração que varia do marrom escuro ao preto. Sua cabeça é alongada e apresenta olhos compostos, claramente visíveis em ambos os lados. Apresenta antenas curtas e separadas em 4 segmentos. O aparelho bucal é do tipo picador-sugador e apresenta 4 estiletos recobertos pelo labium, sendo que ele é dividido transversalmente por duas suturas visíveis, resultando em 3 partes. No tórax ventral, há a inserção das patas, cujas coxas apresentam uma coloração alaranjada. Apresenta, também, dois pares de asas, sendo o primeiro hemielítico e o segundo membranoso. Finalmente, o abdômen possui um aro periférico chamado conexivo, que intercala bandas claras e escuras (RODRÍGUEZ et al., 2013).

O *T. infestans* se reproduz através de ovos e apresenta um ciclo com 3 estágios: ovo, ninfa (as quais apresentam 5 estágios) e adultos, sendo a sua metamorfose considerada incompleta. Seus ovos são pequenos, apresentando cerca de 2 a 3mm em comprimento. Possuem uma coloração branco pérola inicialmente e, com a maturidade, ganham coloração. O período de incubação dos ovos varia conforme a temperatura, chocando tipicamente após 28 a 35 dias. O ciclo completo, da fase de ovo até o estágio adulto, pode durar entre 8 e 12 meses, sendo que após esse período os adultos apresentam uma expectativa de vida de 12 a 24 meses. As fêmeas são capazes de colocar entre 120 e 160 ovos mensalmente, em temperaturas acima de 25 °C. Indivíduos adultos, seja macho ou fêmea, e ninfas, se alimentam de sangue, sendo o mesmo essencial para ativar o processo de muda e crescimento nos indivíduos juvenis. Aliás, como em outros insetos hematófagos, o sangue fornece nutrientes essenciais para a produção de ovos férteis (RODRÍGUEZ et al., 2013).

Além disso, quando aos seus hábitos, esses insetos são noturnos, escondendo-se

durante o dia em fendas, atrás de quadros ou móveis, local onde passam grande parte do seu tempo. Tipicamente são encontrados em climas quentes. Vale ressaltar que o *T. infestans* só é capaz de transmitir a Doença de Chagas quando infectado pelo protozoário *T. cruzi*, o que acontece após picar um hospedeiro infectado (RODRÍGUEZ et al., 2013).

2.4 Manifestações clínicas

A DC pode se manifestar de diferentes formas ao longo do tempo. Por exemplo, na fase aguda, os sintomas são muito variáveis e inespecíficos, podendo se apresentar desde uma forma assintomática, até casos com manifestações sérias, tais como insuficiência cardíaca e choque cardiogênico, os quais podem rapidamente evoluir para óbito (SOUZA; POVOA, 2016). Durante essa fase, pacientes tipicamente apresentam febre, mal-estar, adinamia, cefaleia, hiporexia e algumas manifestações sistêmicas, como hepatomegalia e/ou esplenomegalia. Ocasionalmente, a entrada do *T. cruzi* no corpo pode apresentar sinais característicos, como o chagoma de inoculação na pele ou edema periorbital com conjuntivite, caso a entrada tenha ocorrido pela mucosa ocular (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

- **Fase aguda**

Além das manifestações inespecíficas citadas previamente, a fase aguda também pode se apresentar com manifestações cardíacas. Tais manifestações podem variar muito, sendo a maioria dos pacientes assintomáticos do ponto de vista cardíaco. Outros, entretanto, apresentam alterações no eletrocardiograma (ECG), alterações como bloqueio de ramo direito, alargamento do intervalo QT e taquicardia sinusal são frequentes. Em casos mais graves, pode até ocorrer supradesnivelamento do segmento ST, de forma bem similar ao ocorrido nas síndromes coronarianas. Finalmente, arritmias cardíacas são frequentes, afetando mais do que 30% dos pacientes e, em casos extremos, a cardiomiopatia chagásica aguda pode ser fatal (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

- **Fase crônica**

Caso não tratada adequadamente, a DC entra em uma fase crônica, podendo esta ser indeterminada, cardíaca, digestiva ou mista. No que se refere à cardiomiopatia chagásica crônica, sabe-se que ela afeta cerca de 20 a 30% dos pacientes, afetando principalmente o sistema de condução elétrica do coração, levando ao surgimento de bloqueios atrioventriculares, taqui ou bradiarritmias, aneurismas apicais, insuficiência cardíaca,

tromboembolismos – principalmente a partir da fibrilação atrial – e até mesmo morte súbita. Nos estágios iniciais da forma cardíaca estão presentes alterações ao ECG, similares às citadas previamente. Já em estágios mais avançados, a insuficiência cardíaca predomina, levando a um quadro de edema periférico, hepatomegalia, ascite e congestão pulmonar (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Além das manifestações cardíacas, a DC também afeta o trato gastrointestinal, acometendo principalmente o esôfago e o cólon, gerando sintomas como a disfagia, a odinofagia, o refluxo esofágico, perda de peso e constipação (SOUZA; POVOA, 2016).

Em indivíduos imunossuprimidos, a DC pode ser particularmente perigosa, sendo capaz de reativar, levando a um quadro de miocardite aguda, meningoencefalite e sintomas em outros sistemas, sendo estes tipicamente mais severos. De maneira geral, manifestações neurológicas são mais frequentes em pacientes imunossuprimidos, sendo raras em pacientes imunocompetentes. Vale ressaltar que o tratamento da forma aguda com drogas antitripanossômicas é capaz de parar a progressão da doença para a fase crônica (BERN, 2015; SOUZA; POVOA, 2016).

- **Fase crônica indeterminada**

Após a fase aguda da DC, a maioria dos pacientes desenvolve uma fase assintomática e prolongada da infecção pelo *T. cruzi*, denominada de fase crônica indeterminada. Durante essa fase – que pode durar entre 5, 15 anos ou até mesmo durante toda a vida – o protozoário desaparece da corrente sanguínea e o paciente permanece sem nenhum sintoma digestivo ou cardíaco, apresentando apenas exames parasitológicos ou sorológicos positivos. Tipicamente, esses pacientes apresentam um ECG normal e, apesar de que exames complementares de alta acurácia, tais como: ecocardiograma, angiocardiorrafia nuclear, estudo hemodinâmico e avaliação cardíaca autonômica consigam relevar alterações cardíacas sutis, tais achados geralmente não apresentam relevância prognóstica (RASSI; MARIN-NETO, 2010; SIMÕES et al., 2018).

Dessa forma, apesar das pequenas alterações laboratoriais e dos exames positivos, pacientes classificados na forma indeterminada, tipicamente apresentam um excelente prognóstico clínico, desde que mantenham um ECG normal. Aliás, a mortalidade desses pacientes é muito similar a grupos controle da mesma faixa etária que não apresentam a infecção pelo *T. cruzi*. A maioria desses pacientes (60 a 90%) não vão desenvolver uma forma crônica sintomática da DC ao longo de suas vidas (RASSI; MARIN-NETO, 2010; SOUZA;

POVOA, 2016).

2.5 Tratamento

O tratamento da DC é complexo e varia em função do estágio e dos sintomas da doença, sendo o seu principal objetivo erradicar o parasita e aliviar os sinais e sintomas da doença (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Todos os casos de DC aguda, congênita ou reativada devem ser tratados com terapia antitripanossômica. Crianças e pacientes crônicos com até 18 anos também devem receber o tratamento. Para adultos entre 19 e 50 anos sem doença cardíaca de Chagas avançada, o tratamento deve ser oferecido, enquanto, em adultos acima de 50 anos, ele é opcional e deverá ser discutido individualmente com cada paciente. Existem duas drogas com eficácia comprovada para a DC: o benznidazol e o nifurtimox, sendo que o primeiro é tipicamente utilizado como o tratamento de escolha, sendo tipicamente administrado entre 60 e 90 dias, a depender do estágio da doença (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

No caso de pacientes com sintomas cardíacos, tais como taquicardias ventriculares (TV), amiodarona associada a betabloqueadores é recomendada, especialmente para uma TV sustentada com risco de morte significativo (RASSI; MARIN-NETO, 2010). (SIMÕES et al., 2018). O uso de desfibriladores cardioversores implantáveis (CDIs) frente à amiodarona pode ser considerado em determinados casos. Além disso, pacientes com insuficiência cardíaca crônica devido à DC podem se beneficiar da terapia de ressincronização cardíaca (RASSI; MARIN-NETO, 2010). No que se refere a outros sintomas cardíacos, como bloqueios atrioventriculares e bradiarritmias, o uso de marca-passos definitivos é a medida terapêutica preferida (SIMÕES et al., 2018). O transplante cardíaco é uma opção para pacientes com insuficiência cardíaca avançada, e estudos demonstram que os pacientes com DC submetidos a transplantes apresentam uma taxa de sobrevida melhor do que pacientes com outras causas de insuficiência cardíaca (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Finalmente, para o tratamento dos sintomas gastrointestinais, como o megaesôfago, pode-se fazer uso de várias abordagens. Para casos não avançados, a terapia pode incluir mudanças no estilo de vida, incluindo uma dieta rica em fibras e ingestão abundante de líquidos, além de laxantes e eventualmente enemas. Em casos avançados, pode ser necessária a ressecção cirúrgica do órgão afetado. Para o megaesôfago, técnicas como a miotomia de Heller laparoscópica e funduplicatura são as opções mais definitivas de tratamento. Para pacientes avançados aguardando intervenções, o uso de nitratos e nifedipina sublinguais antes das refeições pode ser utilizado, induzindo relaxamento do esfíncter esofágico inferior e

reduzindo os sintomas (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar a tendência temporal e a distribuição espacial dos casos de Doença de Chagas aguda no Brasil, de janeiro de 2010 a dezembro de 2022, considerando agrupamentos espaciais e suas relações com os indicadores socioeconômicos.

3.2 Específicos

- Verificar se existem potenciais áreas de maior risco para a incidência da DCA.
- Obter o perfil dos indivíduos com a DCA.
- Verificar se existe relação entre os indicadores socioeconômicos e a distribuição espacial da DCA.
- Investigar possíveis diferenças na distribuição espacial da incidência oral e vetorial da DCA.
- Identificar a presença de sazonalidade na incidência da DCA

4 MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Foi conduzido um estudo ecológico de base populacional com análise da distribuição espacial e tendência temporal a respeito dos casos de DCA notificados no Brasil de janeiro de 2010 a dezembro de 2022. Foram analisados 5.572 municípios brasileiros, verificando a relação entre a incidência da DCA e o Índice de Vulnerabilidade Social próprio de cada município, sendo este ainda subdividido em 3 índices específicos, conforme infraestrutura urbana, capital humano e renda e trabalho.

4.2 Local do estudo

O Brasil é o maior país da América Latina, com uma área de 8.510.417,77 km², tendo uma população de 212 milhões de pessoas e apresentando uma divisão territorial em 26 estados e um Distrito Federal, os quais são agrupados em 5 macrorregiões, sendo elas: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul (IBGE, 2023). Além disso, o país apresenta um IDH de 0,760, sendo considerado um país com um índice de desenvolvimento alto (UNDP, 2023). Contudo, o Brasil é um país com fortes desigualdades sociais, apresentando um Índice de Gini de 52,0 em 2022, o maior da América Latina, sendo que, adicionalmente, há grande disparidade entre as macrorregiões do país: em 2019, a Região Norte e Nordeste apresentaram Índices de Gini de 53,7 e 55,9, respectivamente, frente a um índice de 46,7 na Região Sul (BANCO MUNDIAL, 2022; IBGE, 2019).

4.3 Análise de Dados

Inicialmente os dados foram coletados por meio da plataforma on-line do DATASUS referentes às notificações de DCA nos períodos de 2010 a 2022 no Brasil (<https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos>), em que foram filtrados apenas os casos confirmados da doença. Para a análise descritiva exploratória foi aplicada a frequência absoluta e relativa, onde os dados foram apresentados sob forma de tabelas. Para calcular a frequência foram utilizadas variáveis categóricas como: Faixa Etária, Sexo, Gestante, Raça, Escolaridade, Sintomas, Critério de Confirmação, Evolução do Caso, Modo Provável de Infecção e Local Provável de Infecção. A informações sobre o Índice de Vulnerabilidade Social (IVS) e suas dimensões (Infraestrutura Urbana, Capital Humano e Renda e Trabalho)

foram obtidos no site do (<https://ivs.ipea.gov.br/>) e referem-se a resultados do Censo de 2010.

O processamento e organização dos dados e todas as análises estatísticas (análise descritiva, análise temporal e análise espacial) foram realizadas no software R, versão 4.4.0 (THE R CORE TEAM, 2024). O nível de significância adotado em todo o trabalho é de 5%, e consequente nível de confiança de 95%.

4.4 Análise Temporal

A estimativa de tendência foi realizada através do método *Seasonal-Trend Model* (STM), que é baseada no modelo clássico de decomposição aditiva e segue o modelo de detecção de quebra no componente sazonal e de tendência de uma série temporal univariada (VERBESSELT et al., 2010a, 2010b). Termos lineares e harmônicos são ajustados à série temporal original usando regressão de mínimos quadrados ordinários, permitindo detectar tendências e mudanças de tendências (pontos de interrupção) em uma série temporal. Uma descrição detalhada destes métodos pode ser encontrada em Forkel et al. (2013). A avaliação da sazonalidade foi feita através do teste de Kruskal-Wallis (1952).

4.5 Análise Espacial

Na análise espacial, foi mapeado o coeficiente de incidência por 100 mil habitantes, utilizando as Bases Cartográfica Contínua do Brasil, dividida por municípios disponíveis pelo IBGE através do pacote “geobr”, com atualização para o ano de 2022. A técnica de agrupamento K-means (HAIR et al., 2009), com o algoritmo de Hartigan-Wong foi utilizada para a estratificação dos municípios. As taxas brutas de dados foram suavizadas pelo Estimador Bayesiano Empírico Local (YAMAMOTO; LANDIM, 2013) para minimizar a instabilidade causada pela flutuação aleatória. Foi calculado o Índice Global de Moran (MORAN, 1948) para identificar autocorrelações espaciais e, quando identificadas, foi utilizado o Índice Local de Associação Espacial (LISA) (ANDRIOTTI, 2013; YAMAMOTO; LANDIM, 2013) com o objetivo de quantificar o grau de associação espacial a que cada local do conjunto amostral está submetido em função de um modelo de vizinhança.

Para avaliar a correlação espacial entre as variáveis estudadas com os indicadores de IVS, foi utilizada a estatística de Moran Global Bivariado (ANSELIN, 2010; WARTENBERG, 2010). O resultado é expresso dentro do intervalo fechado entre -1 e 1, em

que quanto mais próximo de zero, mais fraca é a correlação espacial, e quanto mais próximo dos extremos, mais forte será a correlação espacial. Também será obtido o Índice Local de Associação Espacial Bivariado (LISA Bivariado) (ANDRIOTTI, 2013; YAMAMOTO; LANDIM, 2013).

O LISA e o LISA Bivariado resultaram no diagrama de dispersão de Moran para identificação de áreas críticas ou de transição, no qual o valor de cada município é comparado com os valores dos municípios vizinhos. Os quadrantes gerados serão interpretados da seguinte forma: Q1- Alto/Alto (valores positivos e médias positivas); Q2- Baixo/Baixo (valores negativos e médias negativas); Q3-Alto/Baixo (valores positivos e médias negativas); Q4-Baixo/Alto (valores negativos e médias positivas). Os Mapas LISA consideram apenas as áreas cujos índices foram significativos. A formação de clusters, assim como o Risco Relativo de infecção dentro de cada cluster foi verificado através da técnica de Varredura Espacial (ANDRIOTTI, 2013; YAMAMOTO; LANDIM, 2013).

4.6 Considerações Éticas

Visto que se trata de um estudo que utiliza dados secundários de domínio público, sem identificação individual dos pacientes, não é necessária a submissão ao Comitê de Ética. No entanto, todos os procedimentos éticos relativos à pesquisa com dados secundários foram rigorosamente observados, em conformidade com as resoluções vigentes do Conselho Nacional de Saúde.

5 RESULTADOS

No período de 2010 a 2022, no Brasil, foram notificados um total de 3.539 casos de DCA. Dessas notificações, 3.158 (89,2%) apresentaram seguimento registrado e, estas, foram acompanhadas de 49 (1,6%) óbitos. A tabela 1 demonstra as características sociodemográficas e clínicas. Observou-se predominância do sexo masculino (53,6%), de pessoas na faixa etária entre 18 e 59 anos (64,4%), pardas (82,6%) e com ensino fundamental incompleto (54%). A infecção foi sintomática em 95% dos casos, sendo que o sintoma mais frequente foi a febre persistente (95,6%), seguido de astenia (77%) e edema (37,6%). Quanto ao provável método de infecção, observou-se uma predominância da forma oral (90,4%), seguida da forma vetorial (8,6%), sendo que 86,7% dos casos foram autóctones de residência.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos casos confirmados de DCA. Brasil, 2010-2022 (continua).

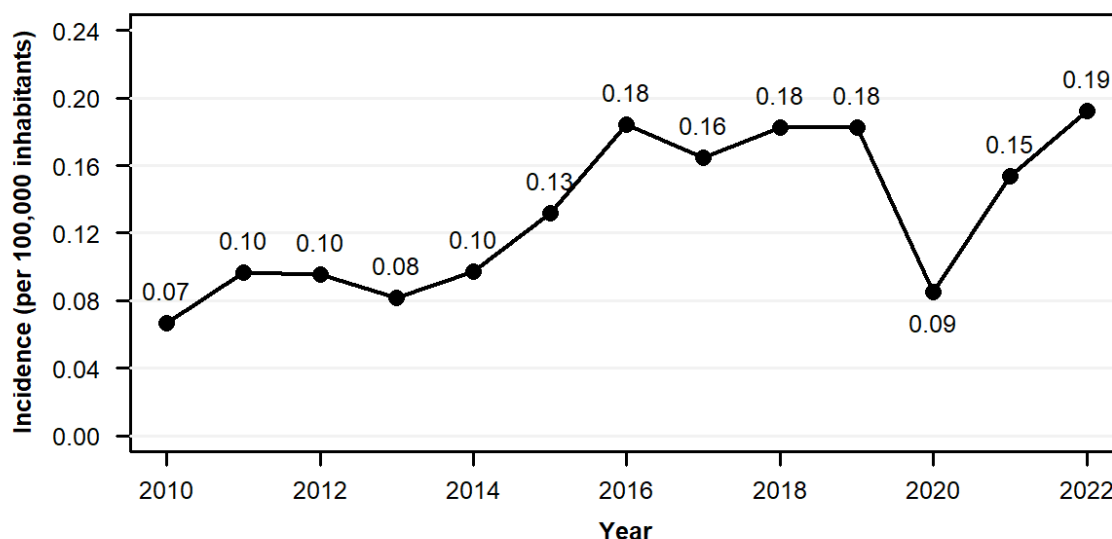
Variável (n)	N (%)
Faixa Etária (n = 3539)	
17 ou menos	856 (24,2%)
18 a 59 anos	2280 (64,4%)
60 ou mais	403 (11,4%)
Sexo (n = 3539)	
Feminino	1641 (46,4%)
Masculino	1898 (53,6%)
Gestante (n = 1641)	
Não	1595 (97,2%)
Sim	46 (2,8%)
Raça (n = 3361)	
Amarela	15 (0,5%)
Branca	355 (10,6%)
Indígena	47 (1,4%)
Parda	2777 (82,6%)
Preta	167 (5%)
Escolaridade (n = 2557)	
Analfabeto	134 (5,2%)
Ensino Fundamental Incompleto	1368 (54%)
Ensino Fundamental Completo	157 (6,1%)
Ensino Médio Incompleto	222 (8,7%)
Ensino Médio Completo	461 (18%)
Ensino Superior Incompleto	71 (2,8%)
Ensino Superior Completo	144 (5,6%)

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos casos confirmados de DCA. Brasil, 2010-2022 (conclusão).

Variável (n)	N (%)
Assintomático (n = 3368)	
Sim	168 (5%)
Não	3200 (95%)
Sintomas (n = 3200)	
Febre Persistente	3068 (95,9%)
Astenia	2465 (77%)
Edema	1203 (37,6%)
Taquicardia Presente	716 (22,4%)
Hepatomegalia	422 (13,2%)
Esplenomegalia	298 (9,3%)
Insuficiência Cardíaca Congestiva	165 (5,2%)
Chagoma de Inoculação	125 (3,9%)
Poliadenopatia	78 (2,4%)
Meningoencefalite	28 (0,9%)
Critério de Confirmação (n = 3453)	
Laboratório	3349 (96,7%)
Clínico-Epidemiológico	94 (2,7%)
Clínico	10 (0,3%)
Evolução do Caso (n = 3158)	
Vivo	3098 (98%)
Óbito por Chagas	49 (1,6%)
Óbito por Outras Causas	11 (0,4%)
Modo Provável de Infecção (n = 3103)	
Oral	2806 (90,4%)
Vetorial	266 (8,6%)
Transplancetária	15 (0,5%)
Acidental	8 (0,3%)
Outra	8 (0,3%)
Transfusional	0 (0%)
Autóctone de residência (n = 3393)	
Sim	2947 (86,7%)
Não	240 (7,1%)
Indeterminado	206 (6,1%)

Fonte: SINAN/DATASUS, 2024.

A figura 1 apresenta a evolução temporal da incidência de DCA durante o período estudado. A incidência média foi de 0,13 casos/100.000 habitantes, com um desvio padrão de $\pm 0,05$ e valores máximos e mínimos de 0,19 e 0,07 casos/100.000 habitantes, respectivamente. Além disso, observou-se uma tendência crescente ao longo período estudado.

Figura 1 – Incidência anual por 100.000 habitantes da DCA no Brasil, 2010 a 2022.

Fonte: SINAN/DATASUS, 2024.

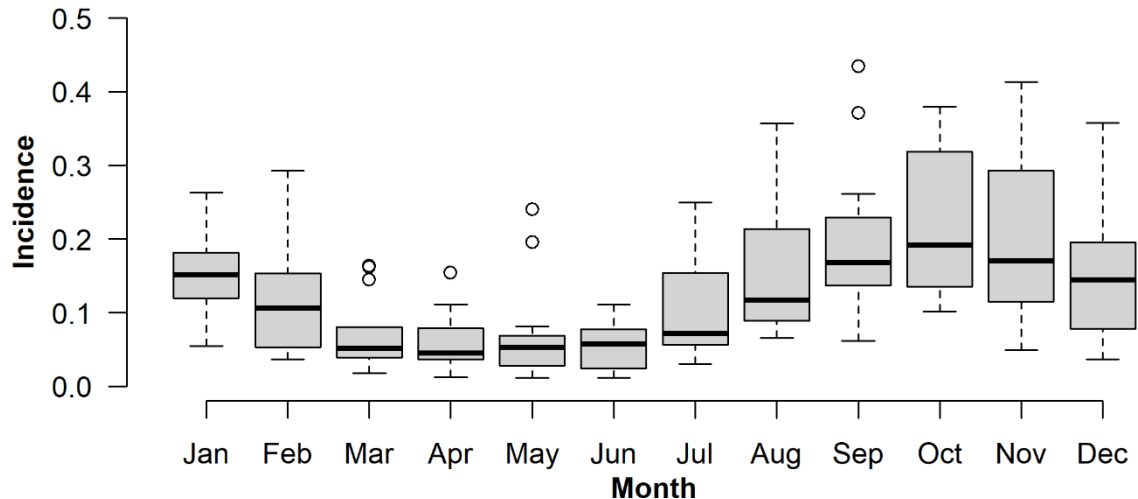
Conforme a tabela 2 demonstra, observou-se uma tendência crescente da incidência de DCA entre 2010 e 2022, com um aumento anual da taxa de incidência de 6,7% (IC 95% 2,1% a 11,2%; $P=0,008$), sendo que este período pode ser ainda subdividido em dois períodos distintos: 2010 a 2019 e 2020 a 2022. Nessa divisão, ambos períodos apresentaram tendências de crescimento, sendo estas 11,5% (IC 95% 7,7% a 15,3% $P<0,001$) entre 2010 e 2019 e 40,8% (IC 95% 1,9% a 65,7% $P=0,025$) entre 2020 e 2022.

Tabela 2 – Tendências de crescimento da taxa de incidência da DCA nos períodos estudados. Brasil, 2010 a 2022.

Período	AAPC/APC	IC 95%	p-valor	Tendência
2010 a 2022	6,7	2,1 a 11,2	0.008	Crescente
2010 a 2019	11,5	7,7 a 15,3	<0.001	Crescente
2020 a 2022	40,8	1,9 a 65,7	0.025	Crescente

A figura 2 mostra a distribuição sazonal dos casos de DCA durante o período estudado. Foi notado um padrão sazonal bem definido com maior concentração de casos nos meses de setembro, outubro e novembro, sendo que o mês de outubro apresentou a maior incidência mediana. Valores atípicos foram identificados principalmente durante os meses de março, abril e maio, meses que apresentaram as menores taxas de incidência mediana.

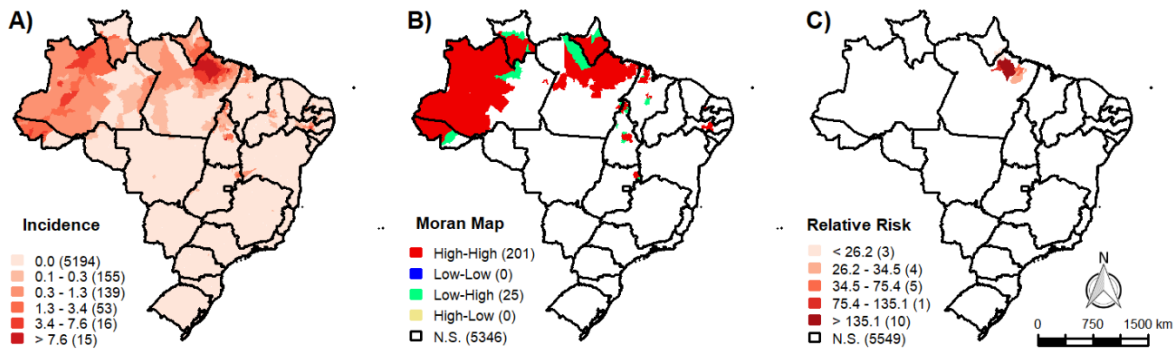
Figura 2 – Padrão sazonal dos casos de DCA no Brasil, 2010-2022. Box plot demonstrando a mediana, quartis e valores extremos da incidência mensal. Outliers são representados por pontos individuais.



A figura 3 ilustra a análise espacial da incidência da DCA no Brasil. O mapa A demonstra a incidência por município, classificada em seis faixas de incidência, sendo que foi notado um predomínio de municípios com maiores taxas de incidência na Região Norte, conforme a tabela 3 demonstra. Além disso, foi encontrado um Índice de Moran Global univariado de 0,59 ($p < 0,001$) e de 0,79 ($p < 0,001$), após a suavização bayesiana, revelando correlação espacial positiva estatisticamente significativa na distribuição da DCA.

Por outro lado, o mapa B apresenta o índice local de Moran (LISA), evidenciando aglomerados significativos ($p < 0,05$) do tipo alto-alto nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte, sendo que nestas mesmas regiões também foram detectados aglomerados do tipo baixo-alto, conforme disposto na tabela 4. O mapa de risco relativo em C evidenciou 10 municípios com risco relativo estatisticamente significativo ($p < 0,05$), todos eles localizados no estado do Pará. Esses municípios foram classificados em cinco grupos de risco relativo (RR): muito baixo ($< 26,2$), baixo ($26,2 - 34,5$), intermediário ($34,5 - 75,4$), alto ($75,4 - 135,1$), e muito alto ($> 135,1$), de acordo com a tabela 5.

Figura 3 – Distribuição espacial da incidência de DCA no Brasil, 2010-2022



Legenda: A) Mapa demonstrando a incidência da DCA no Brasil; B) Mapa de Moran demonstrando a distribuição dos aglomerados espaciais encontrados; C) Mapa demonstrando as localidades com Risco Relativo para a incidência da DCA estatisticamente significativa.

Tabela 3 – Distribuição espacial da taxa de incidência de DCA no Brasil entre 2010 e 2022, de acordo com a Região e o número de municípios em cada categoria

Região	Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul	Brasil
Incidência						
0,0	452	1676	214	1666	1186	5194
0,1 – 0,3	8	71	67	2	7	155
0,3 – 1,3	4	40	95	—	—	139
1,3 – 3,4	3	5	45	—	—	53
3,4 – 7,6	—	2	14	—	—	16
> 7,6	—	—	15	—	—	15

Tabela 4 – Índice de Moran univariado para a incidência de DCA no Brasil entre 2010 e 2022, segundo UF.

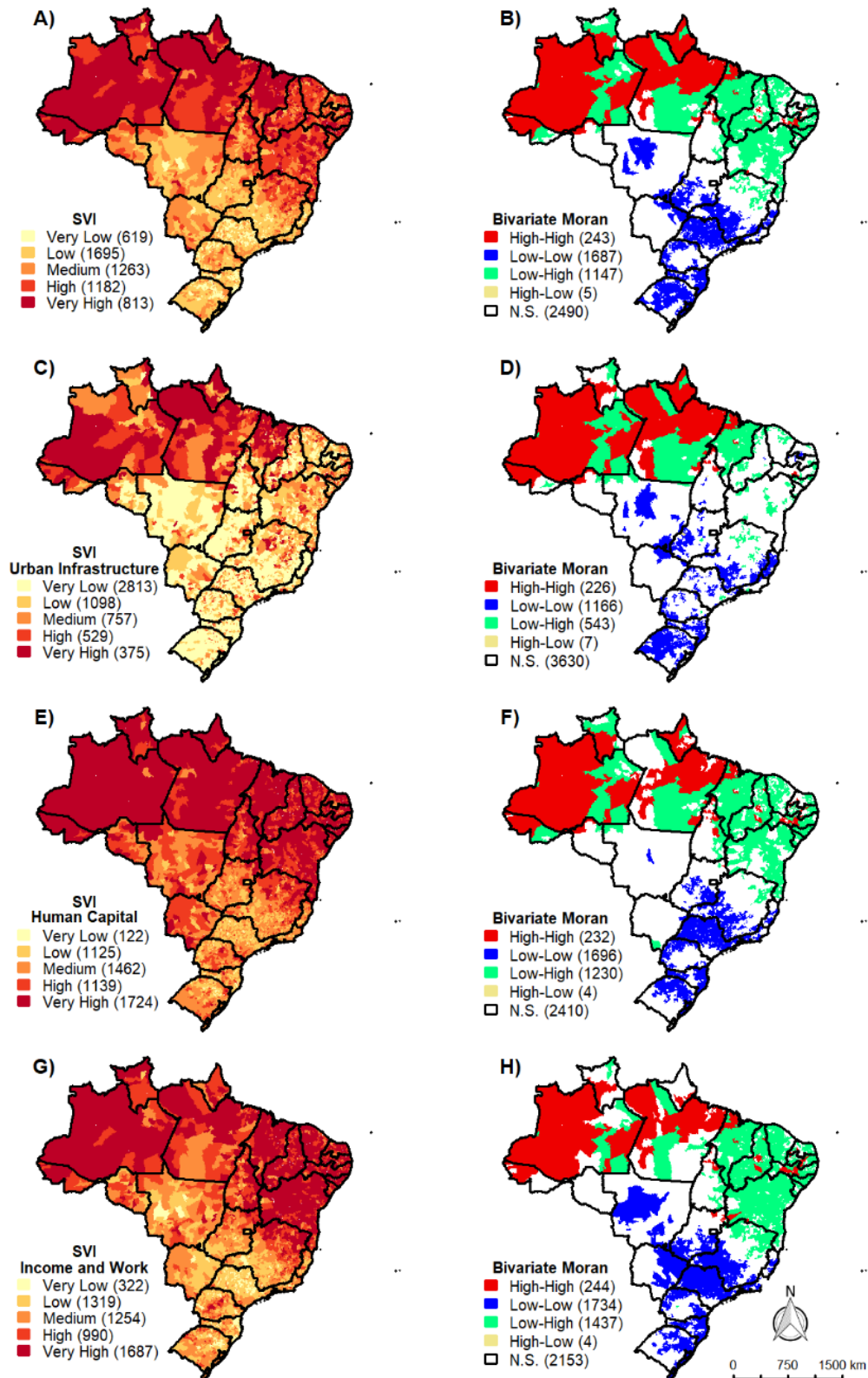
Região	Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul	Brasil
LISA						
Alto-Alto	7	37	157	—	—	201
Baixo-Alto	2	7	16	—	—	25

LISA: Índice Local de Associação Espacial

Tabela 5 – Municípios com Risco Relativo estatisticamente significativo para maior incidência da DCA, Brasil, 2010 a 2022.

Município	Risco Relativo
Afuá	Muito baixo
Santana	Muito baixo
Macapá	Muito baixo
São Domingos do Capim	Baixo
Moju	Baixo
Tomé-Açu	Baixo
Tailândia	Baixo
Abaetetuba	Intermediário
Bujaru	Intermediário
Acará	Intermediário
Barcarena	Intermediário
Belém	Intermediário
Melgaço	Alto
Limoeiro do Ajuru	Muito alto
Breves	Muito alto
Curralinho	Muito alto
Anajás	Muito alto
Bagre	Muito alto
São Sebastião da Boa Vista	Muito alto
Muaná	Muito alto
Oeiras do Pará	Muito alto
Igarapé-Miri	Muito alto
Cametá	Muito alto
Aparecida do Rio Negro	Muito alto

Figura 4 – Correlação espacial entre os indicadores socioeconômicos e a incidência de DCA no Brasil, entre 2010 e 2022: os mapas (A), (C), (E) e (G) correspondem à distribuição espacial dos índices (IVS, IVS de infraestrutura urbana, IVS de capital humano e IVS de trabalho e renda, respectivamente) e os mapas imediatamente à direita à correlação espacial entre o índice específico e a incidência de DCA.



O Índice de Moran Global Bivariado entre a incidência da DCA e os IVS relevou correlação espacial positiva estatisticamente significativa para todos os quatro indicadores analisados, sendo que o IVS de infraestrutura urbana apresentou correlação espacial mais forte e o IVS de renda e trabalho a correlação mais fraca, conforme a tabela 6.

Tabela 6 – Índice de Moran bivariado entre a incidência da DCA e os Índices de Vulnerabilidade Social, Brasil de 2010 a 2022.

Indicador	Índice de Moran	P valor
IVS	0,17	<0,001
IVS Infraestrutura Urbana	0,18	<0,001
IVS Capital Humano	0,14	<0,001
IVS Renda e Trabalho	0,12	<0,001

IVS: Índice de Vulnerabilidade Social

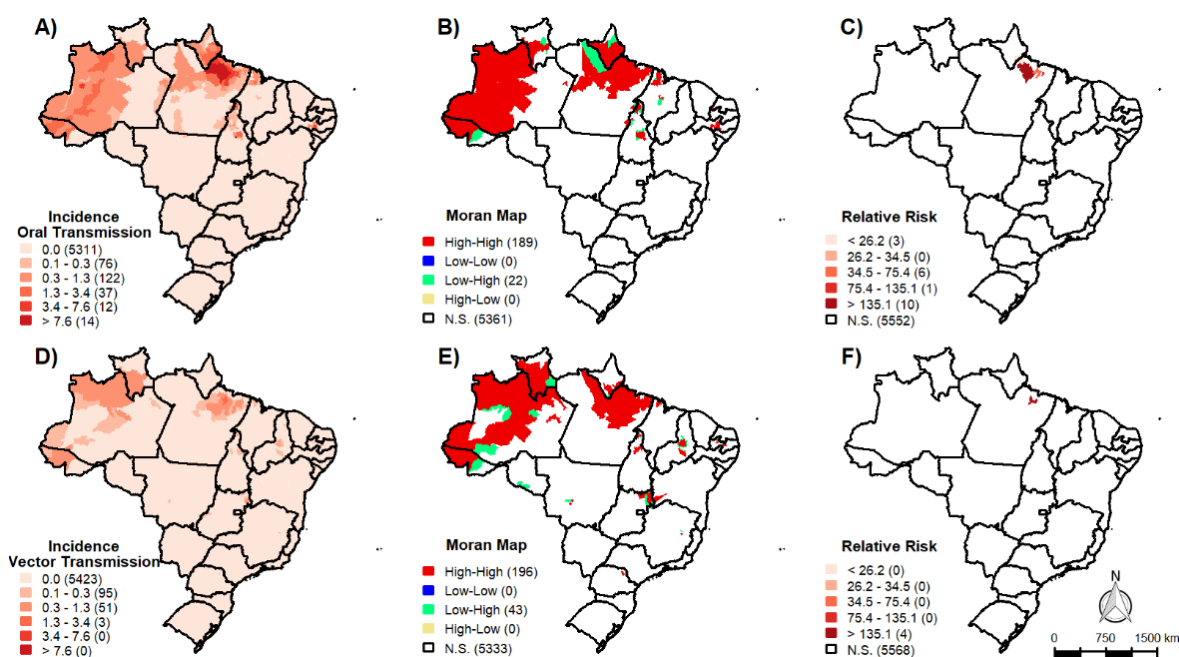
Tabela 7 – Correlação espacial entre a incidência da DCA no Brasil e os indicadores de vulnerabilidade social, no período de 2010 a 2022.

	Região					
Variáveis	Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul	Brasil
LISA IVS						
Alto-Alto	—	58	185	—	—	243
Baixo-Baixo	103	—	—	825	759	1687
Baixo-Alto	2	1015	73	57	—	1147
Alto-Baixo	1	—	—	—	4	5
LISA Infraestrutura Urbana						
Alto-Alto	—	34	192	—	—	226
Baixo-Baixo	97	18	4	443	604	1166
Baixo-Alto	11	403	62	62	5	543
Alto-Baixo	1	1	1	—	4	7
LISA Capital Humano						
Alto-Alto	1	75	156	—	—	232
Baixo-Baixo	74	—	—	858	764	1696
Baixo-Alto	9	1093	83	45	—	1230
Alto-Baixo	—	—	—	—	4	4
LISA Renda e Trabalho						
Alto-Alto	5	100	139	—	—	244
Baixo-Baixo	139	—	—	945	650	1734
Baixo-Alto	1	1296	38	101	1	1437
Alto-Baixo	—	—	—	—	4	4

A figura 4 representa os achados da análise LISA bivariada, a qual identificou correlação espacial significativa ($p < 0,05$) do tipo alto-alto, baixo-baixo, baixo-alto e alto-baixo para análises com todos os Índices de Vulnerabilidade Social utilizados. A tabela 7 detalha esse achado e, no Brasil, foram encontrados 243 municípios com alto IVS e alta

incidência da DCA, os quais estão restritos às regiões Norte e Nordeste, apresentando 185 e 58 municípios respectivamente. Foram encontrados achados similares com os índices de vulnerabilidade social específicos, contudo, quando se refere ao IVS de capital humano e ao IVS de renda e trabalho, foram encontrados cinco e um, respectivamente, municípios alto-alto na região Centro-Oeste.

Figura 5 – Distribuição espacial da incidência da DCA no Brasil, entre 2010 e 2022, subdividida por contágio oral e contágio vetorial.



Além disso, no que se refere à análise quanto à forma de transmissão, a distribuição espacial da DCA demonstrou padrões distintos. Conforme a tabela 8 e os mapas (A) e (D) ilustram, na transmissão oral, observou-se um predomínio de municípios na região Norte, a qual contém os 14 municípios de maior incidência, ao passo que as Sul e Sudeste, não apresentaram casos registrados no período. Simultaneamente, na transmissão vetorial, observou-se casos em todas as cinco macrorregiões do Brasil, com um predomínio pela região Norte, a qual também apresenta os três municípios de maior incidência.

Além disso, o Índice de Moran Global revelou padrões de distribuição similares para os dois métodos de transmissão estudados. Para a transmissão vetorial, o índice apresentou valor de $IM = 0,19$ ($p < 0,001$), indicando correlação espacial positiva. Após a aplicação da suavização bayesiana, o IM foi ajustado para 0,73 ($p < 0,001$), aumentando a evidência de correlação espacial. Já para a transmissão oral, o IM inicial foi de 0,56 ($p < 0,001$), sendo

ajustado após a suavização para 0,78 ($p > 0,001$), demonstrando novamente padrão espacial. Além disso, a tabela 9 e os mapas (B) e (E), na figura 5, representam os índices de Moran Locais (LISA) para a transmissão oral e vetorial, respectivamente. Quanto à forma vetorial, observou-se aglomerados estatisticamente significativos ($p < 0,05$) do tipo alto-alto e baixo-alto em todas as regiões do Brasil, com predomínio de municípios nas regiões Norte e Nordeste. Contudo, no que se refere à forma oral, houve correlação espacial significativa apenas nas regiões Norte e Nordeste.

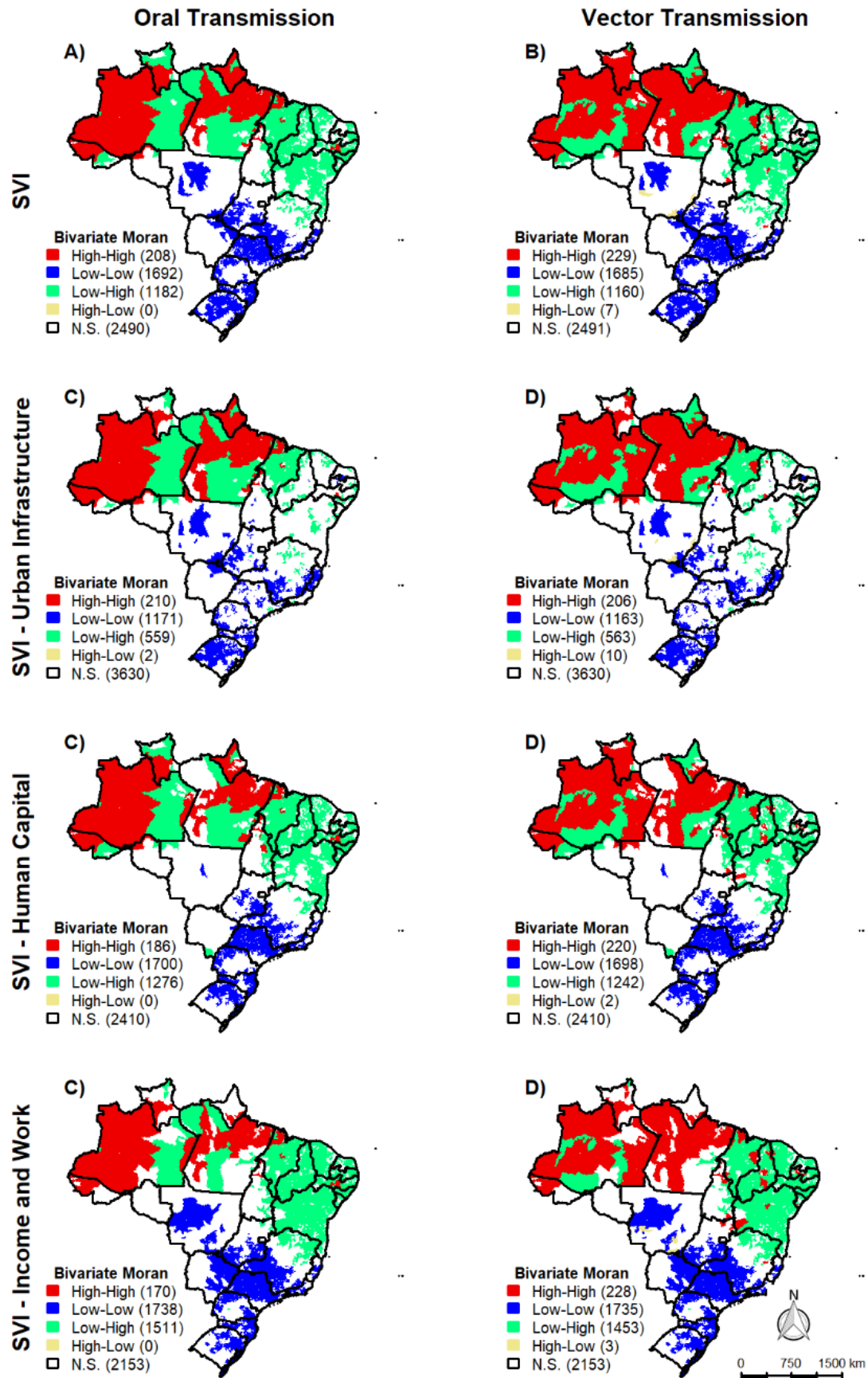
Tabela 8 – Distribuição espacial da taxa de incidência de DCA no Brasil entre 2010 e 2022, de acordo com a Região e o número de municípios em cada categoria, subdividido conforme a forma de transmissão.

Região						
	Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul	Brasil
Incidência Vetorial						
0,0	453	1749	365	1666	1190	5423
0,1 – 0,3	10	35	45	2	3	95
0,3 – 1,3	4	10	37	–	–	51
1,3 – 3,4	–	–	3	–	–	3
3,4 – 7,6	–	–	–	–	–	–
> 7,6	–	–	–	–	–	–
Incidência Oral						
0,0	466	1746	238	1668	1193	5311
0,1 – 0,3	1	13	62	–	–	76
0,3 – 1,3	–	30	92	–	–	122
1,3 – 3,4	–	3	34	–	–	37
3,4 – 7,6	–	2	10	–	–	12
> 7,6	–	–	14	–	–	14

Tabela 9 – Índice de Moran univariado para a incidência de DCA, no Brasil entre 2010 e 2022, segundo UF e forma de transmissão.

Região						
	Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul	Brasil
LISA Transmissão Vetorial						
Alto-Alto	14	47	128	1	6	196
Baixo-Alto	7	19	14	2	1	43
LISA Transmissão Oral						
Alto-Alto	–	35	154	–	–	189
Baixo-Alto	–	5	17	–	–	22

Figura 6 – Correlação espacial entre os indicadores socioeconômicos e a incidência de DCA no Brasil, entre 2010 e 2022, de acordo com o método de transmissão: vetorial ou oral.



Finalmente, os mapas de risco relativo em (C) e (F) evidenciaram 4 municípios com risco relativo muito alto estatisticamente significativo ($p < 0,05$) para a transmissão vetorial da DCA. Todos esses municípios se encontram no estado do Pará, assim como dez municípios com RR muito alto, um município com RR alto, seis municípios com RR intermediário e um município com RR muito baixo para a transmissão oral da DCA.

Conforme a tabela 10 demonstra, o Índice de Moran Global bivariado entre a incidência da DCA e os IVS apresentaram correlação espacial positiva e estatisticamente significativa em todas as oito análises realizadas. Observou-se uma correlação espacial mais significativa entre o IVS e a transmissão vetorial da doença do que entre o IVS e a transmissão oral. Além disso, na transmissão oral, se identificou uma correlação com maior IM quando analisado frente ao IVS de infraestrutura urbana. Já na transmissão vetorial, também se observou uma correlação espacial bem significativa, contudo, o maior IM foi encontrado na análise do IVS de capital humano.

Tabela 10 – Índice de Moran bivariado entre a incidência da DCA e os Índices de Vulnerabilidade Social, Brasil de 2010 a 2022, de acordo com a forma de transmissão.

Forma de Transmissão	Oral		Vetorial	
	Índice de Moran	P Valor	Índice de Moran	P Valor
IVS	0,16	<0,001	0,19	<0,001
IVS Infraestrutura Urbana	0,17	<0,001	0,17	<0,001
IVS Capital Humano	0,13	<0,001	0,18	<0,001
IVS Renda e Trabalho	0,11	<0,001	0,15	<0,001

Finalmente, conforme a figura 6 demonstra, na análise LISA bivariada entre os IVS e as diferentes formas de transmissão, foi encontrada correlação espacial estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em todas as oito análises, apresentando correlações do tipo alto-alto, baixo-baixo, baixo-alto em todos os mapas e alto-baixo em sua maioria. A tabela 11 detalha esse achado, demonstrando o predomínio de municípios alto-alto nas regiões Norte e Nordeste para todas as análises realizadas. Já a tabela 12 revela a correlação espacial entre a incidência da DCA por transmissão vetorial e os indicadores de vulnerabilidade social, sendo que, novamente, há um grande predomínio de municípios nas regiões Norte e Nordeste, contudo, quando comparado à transmissão oral, nota-se na transmissão vetorial a presença de alguns aglomerados com municípios alto-alto e baixo-alto nas regiões Centro-Oeste e Sudeste.

Tabela 11 – Correlação espacial entre a incidência da DCA, por transmissão oral, no Brasil e os indicadores de vulnerabilidade social, no período de 2010 a 2022.

Região	Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul	Brasil
LISA IVS						
Alto-Alto	–	36	172	–	–	208
Baixo-Baixo	104	–	–	825	763	1692
Baixo-Alto	2	1036	87	57	–	1182
Alto-Baixo	–	–	–	–	–	–
LISA Infraestrutura Urbana						
Alto-Alto	1	32	177	–	–	210
Baixo-Baixo	98	18	4	443	608	1171
Baixo-Alto	10	405	77	62	5	559
Alto-Baixo	–	1	1	–	–	2
LISA Capital Humano						
Alto-Alto	–	39	147	–	–	186
Baixo-Baixo	74	–	–	858	768	1700
Baixo-Alto	10	1129	92	45	–	1276
Alto-Baixo	–	–	–	–	–	–
LISA Renda e Trabalho						
Alto-Alto	–	44	126	–	–	170
Baixo-Baixo	139	–	–	945	654	1738
Baixo-Alto	6	1352	51	101	1	1511
Alto-Baixo	–	–	–	–	–	–

Tabela 12 – Correlação espacial entre a incidência da DCA, por transmissão vetorial, no Brasil e os indicadores de vulnerabilidade social, no período de 2010 a 2022.

Região	Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul	Brasil
LISA IVS						
Alto-Alto	–	58	170	1	–	229
Baixo-Baixo	99	–	–	825	761	1685
Baixo-Alto	2	1014	88	56	–	1160
Alto-Baixo	5	–	–	–	2	7
LISA Infraestrutura Urbana						
Alto-Alto	1	32	173	–	–	206
Baixo-Baixo	93	16	5	442	607	1163
Baixo-Alto	10	405	81	62	5	563
Alto-Baixo	5	3	–	1	1	10
LISA Capital Humano						
Alto-Alto	2	78	140	–	–	220
Baixo-Baixo	74	–	–	858	766	1698
Baixo-Alto	8	1090	99	45	–	1242
Alto-Baixo	–	–	–	–	2	2
LISA Renda e Trabalho						
Alto-Alto	5	90	132	1	–	228
Baixo-Baixo	136	–	–	945	654	1735
Baixo-Alto	1	1306	45	100	1	1453
Alto-Baixo	3	–	–	–	–	3

6 DISCUSSÃO

A DC se trata de um importante desafio para a saúde pública brasileira, afetando indivíduos muitas vezes em seu ápice de idade produtiva e levando a uma perda de funcionalidade ou encurtamento generalizado da expectativa de vida, aspecto que pode trazer não apenas impactos pessoais e sociais, mas também econômicos (NUNES et al., 2013). Nesse viés, analisar as tendências temporais e a distribuição espacial da DCA, além de possíveis agrupamentos mais afetados pela doença, se torna imperativo para seu efetivo controle e para a criação de futuras políticas públicas com esse mesmo intuito (RAMOS et al., 2015).

De forma geral, o presente estudo confirmou que a DC ainda é uma doença tropical negligenciada, a qual, mesmo com políticas públicas efetivas no passado, atualmente apresenta uma incidência crescente no cenário brasileiro, principalmente no que concerne à região Norte do país, onde foram detectados a maior parte dos aglomerados espaciais. Além disso, o presente estudo também confirmou uma mudança no padrão de transmissão da DCA, a qual agora já ocorre majoritariamente por via oral, sendo responsável por 90,4% dos casos, somado à evidência de sazonalidade nos meses da safra do açaí, esses achados muito provavelmente indicam um novo paradigma da DCA no país. A relação entre a vulnerabilidade social (de renda e trabalho, infraestrutural e de capital humano) e a incidência da DCA também se tornaram evidentes, formando verdadeiros aglomerados espaciais no qual a incidência da DCA está correlacionada com essa vulnerabilidade, demonstrando regiões de grande interesse à saúde pública nacional, além de áreas fronteiriças que possivelmente se relacionam às tendências futuras da DCA no país.

Por outro lado, apesar da existência de poucos estudos que analisem a incidência da DCA no território brasileiro ao longo do tempo, um paralelo claro pode ser traçado entre o presente trabalho e Santos et al. (2020), o qual analisou a distribuição espaçotemporal da DCA no Brasil entre 2001 e 2018. No estudo em questão, foram 5.184 notificações, com uma incidência média de 0,16 casos por 100.000/habitantes, sendo que, das notificações, 50,3% eram homens, 60,6% eram pardos e 70,7% tinham entre 20 e 54 anos de idade. Em comparação, o presente estudo avaliou 3.539 notificações, com uma incidência média de 0,13 casos por 100.000/habitantes, com 53,6% dos casos em pessoas do sexo masculino, 82,6% em pardos e 64,4% em pessoas entre 18 e 59 anos. Apesar de que os dados não são necessariamente equivalentes, é possível afirmar, também que houve uma queda na incidência média e um predomínio do contágio de homens pardos jovens, possivelmente relacionado à

exposição ocupacional ao vetor.

Além disso, no que se refere ao método de transmissão, Santos et al. (2020) identificaram que 35,4% das notificações haviam ocorrido por transmissão vetorial, frente a 38,3% para a transmissão oral. O presente estudo encontrou dados vastamente diferentes, com 90,4% dos casos tendo ocorrido por transmissão oral e apenas 8,6% por transmissão vetorial. Aqui, existem evidências de uma tendência recente da forma oral de transmissão da doença como a forma predominante de contágio no cenário moderno.

Ademais, no que se refere aos dados encontrados, torna-se evidente uma clara tendência crescente dos casos de DCA, a qual apresentou um crescimento constante em todo o período estudado que, mesmo com uma queda pontual no ano de 2020, possivelmente relacionada à pandemia da COVID-19, não resultou em alteração estatística dessa tendência e, pelo contrário, no período pós-pandêmico, a tendência global se manteve e, quando este período foi estudado isoladamente, o mesmo demonstrou uma taxa de crescimento muito significativa.

Autores como Souza e Pova (2016), encontraram tendências bem similares, sendo que, assim como demonstrado no presente estudo, existe uma clara tendência atual da transmissão da doença pela via oral e não mais vetorial. Além disso, o grande predomínio pela Região Norte do país se manteve, principalmente no estado do Pará, local que conteve a maioria dos municípios com Risco Relativo para incidência da DCA aumentado nesta pesquisa. Ademais, Souza e Pova (2016) e Santos et al. (2020) também descrevem o estado do Amazonas como uma área de incidência significativa, sendo que este estudo encontrou agrupamentos muitos importantes nesta região, além de agrupamentos nos estados de Roraima, Rondônia e no Acre, possivelmente indicando uma tendência de expansão da DCA na região Norte do país.

Além disso, esta pesquisa demonstra que existe uma clara associação entre a vulnerabilidade social e uma maior incidência da DCA, principalmente no que concerne à vulnerabilidade decorrente de uma infraestrutura urbana precária. Apesar de que pesquisas anteriores não demonstraram tal achado com esta clareza, autores como Marin-Neto, Rassi e Rassi (2010), Dias et al. (2015) e Souza e Pova (2016) citam a invasão peridomiciliar e domiciliar do vetor como um importante fator na disseminação da doença, além de que a sua presença silvestre em áreas nas quais alimentos como o açaí, a bacaba e a cana-de-açúcar são consumidas pode estar relacionada a posteriores infecções autóctones.

Ainda nesse sentido, Souza e Pova (2016), descreveram a incidência da DCA com uma certa sazonalidade, predominando nos meses entre agosto e novembro, correlacionada à

safras do açaí. O presente estudo também observou um padrão de sazonalidade, com um padrão muito semelhante, também predominando nesse mesmo período. Também foi identificada uma baixa mediana de incidência entre os meses de março e junho. Contudo, foram justamente nesses meses de menor incidência no qual foram detectados o maior número de outliers, muito provavelmente relacionados a surtos locais esporádicos, os quais são descritos por Souza e Pova (2016) e são característicos da forma de transmissão oral da DCA.

Quanto à distinção entre a forma de transmissão vetorial e a oral e suas relações com o espaço brasileiro, este estudo aponta que existe uma tendência clara de aglomerados da DCA transmitida por via oral na região Norte do país, sendo que essa região apresentou a maior parte dos aglomerados espaciais de alta incidência da DCA. Esse achado é compatível com dados descritos por Santos et al. (2020), o qual também descreveu um predomínio da transmissão oral da doença na região Norte do país. Esses mesmos autores descrevem a região Nordeste como um importante ponto de disseminação da DCA pela transmissão vetorial, sendo na pesquisa que essa foi responsável pela vasta maioria dos casos na região. Apesar de que a presente pesquisa encontrou focos importantes da transmissão vetorial da DCA no Nordeste, em comparação com Santos et al. (2020), estes são muito menos significativos.

Até o momento foi percebido que houve uma redução na incidência total da DCA na primeira década do século XIX, com subsequente aumento da incidência com o início da década de 2010, achados encontrados tanto nessa pesquisa, quanto em Santos et al. Aqui, é possível que a redução da transmissão vetorial na região Nordeste do país seja tanto responsável pela queda geral da incidência da DCA, quanto pelo surgimento da forma oral de transmissão como a forma predominante. Conforme previamente citado, principalmente no final do século XX, com a implementação de programas como o Programa de Controle da Doença de Chagas (PCDCh), houve um controle extensivo do vetor da DC, seguido também por melhorias na qualidade de vida e na infraestrutura urbana do país, as quais dificultam a disseminação do vetor no ambiente peridomiciliar (DIAS et al., 2015).

O *T. infestans* é tipicamente encontrado atrás de móveis, pequenas janelas, em regiões urbanas que se expandiram em zonas prévias de mata (RODRÍGUEZ et al., 2013). Caso haja contato dos triatomíneos infectados, ou de suas excreções, com alimentos que posteriormente serão ingeridos por humanos, pode ocorrer a transmissão da doença. Além de que essa colonização domiciliar também facilitaria a transmissão vetorial (RASSI, MARINETTO, 2010). Dessa forma, é de se imaginar que exista uma associação entre estrutura urbana precária (traduzida neste estudo como o IVS de infraestrutura urbana) e a incidência da DCA,

sendo que a presente pesquisa consegue demonstrar essa associação.

Além disso, com relação à ao Índice de Moran Global bivariado referente às taxas de incidência de transmissão oral e vetorial, observa-se uma maior associação da transmissão vetorial com o capital humano e a infraestrutura urbana. Isso pode estar diretamente associado com os hábitos de vida do triatomíneo, os quais foram previamente citados, e com a maior frequência numérica de pessoas com menor nível educacional afetadas, fator que foi demonstrado nesta pesquisa, tendo em vista que 53,5% dos pacientes contaminados pela DCA no período estudado tinham o ensino fundamental incompleto como escolaridade. Portanto, isso reforça a ideia de que a DC afeta desproporcionalmente as parcelas mais simples da população, fator descrito por vários autores, como Souza e Pova (2016), Dias et al. (2015) e Rodriguez et al. (2013). Por outro lado, foi encontrada, com base no IM bivariado, uma associação positiva, contudo menor, no que se refere à transmissão oral da DCA e o IVS de renda e trabalho ($IM = 0,11$), principalmente em frente ao IVS de infraestrutura urbana ($IM = 0,17$). Esse achado pode estar relacionado à ambientes urbanos precários os quais favorecem a disseminação do triatomíneo e, como a transmissão oral está associada ao consumo de alimentos contaminados e não à exposição ocupacional, é possível que a natureza mais cosmopolita desse modo de transmissão justifique essa correlação mais fraca.

No que se refere às manifestações clínicas da DCA, os achados encontrados neste estudo são compatíveis com trabalhos anteriores, dentre os quais Souza e Pova (2016) se destaca, trazendo dados de um estudo no estado do Pará que mostram que, dos 997 pacientes com DCA, 86,6% e 71,7% apresentaram febre persistente e astenia como principais sintomas, respectivamente. Sinais clínicos como hepato ou esplenomegalia ocorreram em 17,7% e 13,4% dos casos, respectivamente, valores estes similares aos encontrados neste estudo.

Finalmente, o presente estudo apresenta alguns limites. Como o estudo se limita ao estudo apenas de casos notificados, é possível que, principalmente em regiões com baixo acesso à saúde, exista uma subnotificação dos reais casos de DCA, além disso, é também possível que, casos extremos, ou seja, que evoluem rapidamente ao óbito ou que são totalmente assintomáticos, não tenham sido considerados neste estudo, devido a limites da fonte de dados. Ademais, existem certas limitações quanto aos dados socioeconômicos, tendo em vista que os dados analisados correspondem aos anos de 2010 a 2022, enquanto o senso do IPEA mais atual, para o período referente, é datado de 2010, sendo possível que esta pesquisa superestimou a vulnerabilidade socioeconômica de certos municípios, principalmente se eles tiverem se desenvolvido rapidamente no intervalo estudado. Também vale ressaltar que, se tratando de um estudo ecológico, o presente estudo é incapaz de verdadeiramente indicar

causalidade entre os IVS e a incidência de DCA, sendo apenas possível demonstrar associações estatísticas entre essas variáveis, possivelmente indicando essa relação.

7 CONCLUSÃO

A DC é um antroponose negligenciada com importante morbimortalidade nos países do Cone Sul. Uma doença inicialmente descrita por um brasileiro, sempre se apresentou como uma grande questão de saúde pública nacional, inicialmente nas regiões de clima mais quente e seco do país, local de habitação do vetor da doença, e nos grupos populacionais mais marginalizados que, devido muitas vezes às suas condições de moradia, estavam mais suscetíveis à infecção.

Apesar de grandes saltos no controle da doença em tempos recentes e até a mesmo a inversão da principal forma de transmissão de vetorial para oral, ainda se trata de uma afecção negligenciada. Trabalhos como este que trazem visibilidade à doença e visam entender melhor a sua epidemiologia são fundamentais para a criação de futuras políticas públicas para controlar ainda mais a transmissão da DC. Além disso, dado a sua complexa fisiopatologia e história natural da doença ainda duvidosa, é possível que este trabalho também contribua para o melhor entendimento da DC em si.

Isso posto, é evidente que esse trabalho demonstrou a forma de transmissão oral da doença como sendo a predominante e que, atualmente, novos casos da DC estão muito associados à Região Norte do país, local o qual apresentou as maiores taxas de incidência da DCA no período estudado. Também ficou claro que no período estudado existe uma tendência de crescimento e possivelmente de expansão dos casos de DCA no país, indicando a necessidade de políticas públicas efetivas para impedir esse avanço.

Além disso, esse trabalho reforça a susceptibilidade que populações mais carentes apresentam frente à DCA, estabelecendo clara associação entre o IVS e a disseminação da doença no país. Trabalhos futuros dirão se as tendências aqui encontradas são realmente apenas pequenas inflexões ou se são o início de um novo paradigma da DC no Brasil.

REFERÊNCIAS

- ANDRIOTTI, J. L. S. (2013). Fundamentos de estatística e geoestatística. **UNISINOS**.
- ANSELIN, L. (2010). Local Indicators of Spatial Association-LISA. **Geographical Analysis**, 27(2), 93–115. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>
- BERN, C. (2015). Chagas' disease. **New England Journal of Medicine**, 373(5), 456–466.
- COURA, J. R., & Borges-Pereira, J. (2010). Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta Tropica**, 115(1–2), 5–13.
- CUCUNUBÁ, Z. M. et al. The epidemiology of Chagas disease in the Americas. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 37, p. 100881, set. 2024.
- DIAS J.C.P., RAMOS Jr. AN, GONTIJO ED, LUQUETTI A, SHIKANAI-YASUDA MA, COURA JR, et al. II **Consenso Brasileiro em Doença de Chagas**, 2015. Epidemiol Serv Saúde [Internet]. 2016Jun;25(spe):7–86. Available from: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000500002>
- FORKEL, M., CARVALHAIS, N., VERBESSELT, J., MAHECHA, M., NEIGH, C., & REICHSTEIN, M. (2013). Trend Change Detection in NDVI Time Series: Effects of Inter-Annual Variability and Methodology. **Remote Sensing**, 5(5), 2113–2144. <https://doi.org/10.3390/rs5052113>
- HAIR, J. F., BLACK, W. C., BABIN, B. J., ANDERSON, R. E., & TATHAM, R. L. (2009). Análise multivariada de dados (6th ed.). **Bookman**.
- HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G.; GØTZSCHE, P. C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, n. 7829, p. 1–9, 2011.
- HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). **Cochrane**, 2021. Disponível em: <http://www.training.cochrane.org/handbook>. Acesso em: 01 oct. 2023.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo Demográfico 2022: população e domicílios: primeiros resultados. Rio de Janeiro: **IBGE**, 2023.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Síntese de Indicadores Sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira: 2019. Rio de Janeiro: **IBGE**, 2019. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/9221-sintese-de-indicadores-sociais.html>. Acesso em: 15 jan. 2025.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics Eleventh Revision. **OMS**, (2022). <https://icd.who.int/browse11/l->. Acesso em: 01 oct 2023.

KRUSKAL, W. H., & WALLIS, W. A. (1952). Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. **Journal of the American Statistical Association**, 47(260), 583–621.
<https://doi.org/10.2307/2280779>

MARTINS-MELO FR, ALENCAR CH, RAMOS AN Jr, HEYKELBACH J (2012) Epidemiology of Mortality Related to Chagas' Disease in Brazil, 1999–2007. **PLoS Negl Trop Dis** 6(2): e1508. doi: 10.1371/journal.pntd.0001508

MORAN, P. (1948). The Interpretation of Statistical Maps. **Journal of the Royal Statistical Society**, 40, 283–294.

NOIREAU, F., CORTEZ, M. G. R., MONTEIRO, F. A., JANSEN, A. M., & TORRICO, F. (2005). Can wild *Triatoma infestans* foci in Bolivia jeopardize Chagas disease control efforts? **Trends in Parasitology**, 21(1), 7–10.

NUNES, M.C.P.; DONES, W.; MORILLO; C.A. et. al. (2013). Chagas Disease: An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. **Journal of the American College of Cardiology**. Vol. 62, No. 9, 2013

RAFAEL, A. F. et al. Overview of Chagas disease surveillance in an endemic region in Southeastern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 65, 2023.

RASSI, A., & MARIN-NETO, J. A. (2010). Chagas disease. **The Lancet**, 375(9723), 1388–1402.

RODRÍGUEZ, A., VALDEZ, E., CASILLAS, J. (2013). Manual sobre ectoparasitos em animais de produção. **Universidad de Guadalajara**. 294–307.

SANTOS, E. F. et al. Acute chagas disease in brazil from 2001 to 2018: A nationwide spatiotemporal analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 8, p. 1–16, 1 ago. 2020.

SIMÕES, M. V., ROMANO, M. M. D., SCHMIDT, A., MARTINS, K. S. M., & MARIN-NETO, J. A. (2018). Cardiomiopatia da doença de Chagas. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 31, 173–189.

SOUSA, G. J. B. et al. Spatiotemporal trends of Chagas disease-related mortality in the Northeast of Brazil, 2007-2017. **Parasitology**, v. 147, n. 13, p. 1552–1558, 1 nov. 2020.

SOUZA, D. do S. M. de, & POVOA, R. M. dos S. (2016). Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença de Chagas aguda no Brasil e na América Latina. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, 222–229.

The R Core Team. (2024). R: A Language and Environment for Statistical Computing. **R Foundation for Statistical Computing**. <https://www.r-project.org/>

UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME (UNDP). Human Development Report 2023/2024: Breaking the Gridlock: Reimagining Cooperation in a Polarized World. New York: **UNDP**, 2023.

VERBESSELT, J., HYNDMAN, R., NEWNHAM, G., & CULVENOR, D. (2010). Detecting trend and seasonal changes in satellite image time series. **Remote Sensing of Environment**, 114(1), 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.rse.2009.08.014>

VERBESSELT, J., HYNDMAN, R., ZEILEIS, A., & CULVENOR, D. (2010). Phenological change detection while accounting for abrupt and gradual trends in satellite image time series. **Remote Sensing of Environment**, 114(12), 2970–2980. <https://doi.org/10.1016/j.rse.2010.08.003>

WARTENBERG, D. (2010). Multivariate Spatial Correlation: A Method for Exploratory Geographical Analysis. **Geographical Analysis**, 17(4), 263–283. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1985.tb00849.x>

WORLD BANK. Gini index. **World Bank**. Disponível em: <https://data.worldbank.org/indicator/SI.POV.GINI>. Acesso em: 15 jan. 2025.

YAMAMOTO, J. K., & LANDIM, P. M. B. (2013). Geoestatística: conceitos e aplicações. **Oficina de Textos**.