



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PATRÍCIA MELLO ANDRADE

SÍNDROME METABÓLICA, POLIFARMÁCIA E EVENTOS ADVERSOS A
MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS
CRÔNICA.

Rio de Janeiro
2020

PATRÍCIA MELLO ANDRADE

**SÍNDROME METABÓLICA, POLIFARMÁCIA E EVENTOS ADVERSOS A
MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS
CRÔNICA.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em ciências.

Orientador: Dr. Gilberto Marcelo Sperandio da Silva
Co-orientador: Dr. Manoel Marques Evangelista de Oliveira

Rio de Janeiro
2020

Mello Andrade, Patricia.

Síndrome Metabólica, Polifarmácia e Eventos Adversos a Medicamentos Em Pacientes Com Doença de Chagas Crônica / Patricia Mello Andrade. - Rio de Janeiro, 2020.

63 f.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2020.

Orientador: Gilberto Marcelo Sperandio da Silva.

Co-orientador: Manoel Marques Evangelista de Oliveira.

Bibliografia: f. 48-51

1. Doença de Chagas. 2. Síndrome Metabólica. 3. Eventos Adversos a Medicamentos . 4. Polifarmácia. I. Título.

PATRÍCIA MELLO ANDRADE

**SÍNDROME METABÓLICA, POLIFARMÁCIA E EVENTOS ADVERSOS A
MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS
CRÔNICA.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em ciências.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Teixeira de Holanda (Presidente - Revisor)

Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Luiz Henrique Conde Sangenis (Membro)

Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dra. Juliana de Meis (Membro)

Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dra. Claudia Valete (Suplente)

Fundação Oswaldo Cruz

Agradecimento

Em primeiro lugar, não posso deixar de agradecer aos meus orientadores, aos Professores Dr. Gilberto e Dr. Manoel, pelo exemplo de boa vontade, dedicação e por toda paciência com que sempre me orientaram. Muito obrigada por sempre me motivar.

Ao Prof. Dr. Marcelo de Holanda, por sua participação nos seminários científicos, sua disponibilidade, paciência e incentivo durante as etapas de elaboração da dissertação.

Agradeço a todos os meus colegas de mestrado e do laboratório de pesquisa clínica em doença de Chagas, especialmente Heloísa, Michelle e Fernanda que estiveram presente comigo em todos os momentos.

Por último, quero agradecer à minha família pelo apoio incondicional que me deram especialmente a minha mãe Maria e meu padrasto Ivan pela compreensão, ao serem privados da minha companhia e pela atenção e apoio nos momentos difíceis.

ANDRADE, Patrícia Mello. **Síndrome Metabólica, Polifarmácia e Eventos Adversos a Medicamentos Em Pacientes Com Doença de Chagas Crônica**. 63f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica). Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro 2020.

Resumo

Introdução: A doença de Chagas (DC) é uma doença parasitária causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, com prevalência estimada de 1.9 a 4.6 milhões de indivíduos no Brasil. A DC apresenta duas fases: aguda e crônica. A fase aguda da doença é geralmente subclínica e 60-70% dos pacientes seguem para a fase crônica indeterminada da doença. Dos pacientes com DC que evoluem para fase crônica, aproximadamente 30- 40% irão evoluir para a forma cardíaca e 10% para forma digestiva ou mista. Os pacientes com cardiopatia chagásica podem apresentar insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e tromboembolismo, fato que pode levar à utilização de polifarmácia (cinco ou mais medicamentos por dia) para tratamento e minimização de possíveis complicações. A Síndrome metabólica (SM) é um conjunto de alterações fisiológicas que aumenta a chance de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e é caracterizada por circunferência abdominal elevada, hipertrigliceridemia, lipoproteína de alta densidade reduzida, além de hipertensão arterial e diabetes mellitus. Nesta dissertação apresentam-se os dados de pesquisa realizada com objetivo principal de correlacionar a síndrome metabólica (SM) e a polifarmácia com evento adverso a medicamento (EAM) em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. **Métodos:** Os critérios da Federação Internacional de Diabetes foram utilizados para classificar a SM. O algoritmo de Naranjo foi aplicado para determinar a causalidade do EAM. O teste do Qui-quadrado de Pearson, o teste exato de Fisher, o teste t de Mann Whitney e Student foram realizados para avaliar a associação das variáveis estudadas com EAM e polifarmácia. **Resultados:** A idade média da população foi de 65,4 anos, a frequência de SM foi de 57,5%, a polifarmácia foi de 46,3% e a EAM foi de 26,8%. Não foi observada correlação significativa entre SM e EAM ($p = 0,644$), entretanto foi observada frequência maior de polifarmácia entre os pacientes com SM ($p = 0,002$). Além disso, as formas cardíacas da doença de Chagas, especialmente as complicadas por insuficiência cardíaca, apresentaram correlação significativa com EAM ($p = 0,001$) e polifarmácia ($p = 0,001$). **Conclusão:** Os resultados sugerem a necessidade de acompanhar de perto esses pacientes, principalmente em idosos, para tentar reduzir fatores que possam induzir a SM, a polifarmácia e o EAM nessa população.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Síndrome Metabólica; Eventos Adversos a Medicamentos; Polifarmácia.

ANDRADE, Patrícia Mello. **Metabolic Syndrome, polypharmacy and Adverse Drug Events in Individuals with Chronic Chagas Disease**. 63f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica). Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2020.

Abstract

Introduction: Chagas disease (CD) is a parasitic disease caused by the flagellated protozoan *Trypanosoma cruzi*, with an estimated prevalence of 1.9 to 4.6 million individuals in Brazil. CD has two phases: acute and chronic. The acute phase of the disease is usually subclinical and 60-70% of patients go on to the chronic indeterminate phase of the disease. Of patients with CD who progress to the chronic phase, approximately 30-40% will progress to cardiac and 10% for digestive or mixed form. Patients with Chagas heart disease may have heart failure, cardiac arrhythmias or thromboembolism, which can lead to the use of polypharmacy (five or more drugs per day) for treatment and minimization of possible complications. Metabolic syndrome (MS) is a set of physiological changes that increases the chance of developing cardiovascular diseases and is characterized by high waist circumference, hypertriglyceridemia, high blood pressure lipoprotein, in addition to hypertension and diabetes mellitus. This dissertation presents data from research carried out with the main objective of correlating metabolic syndrome (MS) and polypharmacy with adverse drug events (ADE) in patients with chronic Chagas heart disease. **Methods:** The International Diabetes Federation criteria were used to classify MS. Naranjo's algorithm was applied to determine the causality of ADE. Pearson's Chi-square test, Fisher's exact test, Mann Whitney and Student's t test were performed to assess the association of the variables studied with ADE and polypharmacy. **Results:** The average age of the population was 65.4 years, the prevalence of MS was 57.5%, polypharmacy was 46.3% and ADE was 26.8%. There was no significant correlation between MS and ADE ($p = 0.644$), however a high prevalence of polypharmacy was observed among patients with MS ($p = 0.002$). In addition, the cardiac forms of Chagas disease, especially those complicated by heart failure, showed a significant correlation with ADE ($p = 0.001$) and polypharmacy ($p = 0.001$). **Conclusion:** The results suggest the need to closely monitor these patients, especially in the elderly, to try to reduce factors that may induce MS, polypharmacy and ADE in this population

Keywords: Chagas disease; Metabolic Syndrome; Adverse Drug Event; Polypharmacy.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1: Manifestações clínicas típicas da fase aguda.....	13
Quadro1: Critérios para classificação da Síndrome Metabólica.....	18
Figura 2: Relação Problema Relacionado a Medicamento e Evento Adverso a Medicamento.....	21
Quadro 2: Algoritmo de Naranjo para a classificação da Reação Adversa a Medicamento.....	22
Quadro 3: Classificação do Evento Adverso a Medicamento quanto a sua intensidade.....	23

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 - Características demográficas e distribuição de exames laboratoriais, forma clínicas da doença de Chagas, dados antropométricos de acordo com a classificação de eventos adversos a medicamentos em 317 pacientes com doença de Chagas crônica acompanhados no centro de referência do Rio de Janeiro (2018).....32

Tabela 2 - Características demográficas e distribuição de exames laboratoriais, forma clínicas da doença de Chagas, dados antropométricos de acordo com a classificação polifarmácia em 317 pacientes com doença de Chagas crônica acompanhados no centro de referência do Rio de Janeiro, Brasil (2018).....35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CA- Circunferência Abdominal

CCC - Cardiopatia Chagásica Crônica

CD - Chagas Disease

DC - Doença de Chagas

DM - Diabetes Mellitus

EAM - Evento Adverso a Medicamento

FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

FID - Federação Internacional de Diabetes

HA - Hipertensão Arterial

IDF - International Diabetes Federation

HDL - Lipoproteína de Alta Densidade

NCEP-ATP III - Programa Nacional de Educação em Colesterol

MS - Metabolic syndrome

OMS - Organização Mundial da Saúde

PRM - Problema Relacionado a Medicamento

RAM - Reação Adversa a Medicamento

SM - Síndrome Metabólica

TG – Triglicérido

VE – Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	10
1.1Doença de Chagas.....	10
1.1.2Fases, formas clínicas e diagnóstico da doença de Chagas.....	12
1.2Síndrome Metabólica.....	16
1.2.1 Critérios diagnósticos e tratamento da síndrome metabólica.....	18
1.3 Problemas relacionados a medicamentos, eventos adversos a medicamentos e reações adversas a medicamentos.....	20
2.OBJETIVOS	24
2.1Objetivo geral.....	24
2.2Objetivos específicos.....	24
3ARTIGO	25
3.1Abstract.....	26
3.2Introduction.....	27
3.3Methods.....	28
3.4Results.....	31
3.5Discussion.....	37
3.6Conclusion.....	41
3.7References.....	42
4CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48
APÊNDICE A. FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	52
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	59
ANEXO B – PROTOCOLO DO ARTIGO SUBMETIDO	61

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas (DC) ou tripanossomíase americana é uma enfermidade negligenciada causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), que pertence à ordem *Kinetoplastida*, da família *Trypanosomatidae* e também conhecido vulgarmente como barbeiro, chupão, beijo de inseto, bicudos e dentre outros (BATISTA et al., 2007; CHAGAS, 1909; LIDANI et al., 2019).

A primeira publicação sobre a DC foi em 1909 pelo médico sanitarista Carlos Justiniano Ribeiro Chagas ocorrida na cidade Lassance, no interior de Minas Gerais (CHAGAS, 1909). Foi um grande feito científico de Carlos Chagas, onde o cientista descreveu agente etiológico, vetor, ciclo da doença, modo de transmissão e diferentes manifestações clínicas no hospedeiro humano (CHAGAS, 1909). Existem mais de 140 espécies de insetos vetores distribuídas pelo continente americano, sendo as mais importantes para infecção humana *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata* (DIAS et al., 2015; LIDANI et al., 2019; RASSI et al., 2010).

Estimam-se que haja seis a sete milhões de pessoas infectadas por *T. cruzi* no mundo, sendo a maioria em países endêmicos da América Latina e aproximadamente 14.000 pessoas morrem ao ano na região (DNDI, 2017). Além disso, cerca de 70 milhões de pessoas no mundo estão suscetíveis a contrair a doença (DNDI, 2017). No Brasil, o número de pessoas infectadas varia de 1,9 a 4,6 milhões (DIAS et al., 2016; HOTEZ; FUJIWARA, 2014).

A DC era uma doença endêmica confinada na área rural dos países da América Latina e estava associada a um nível socioeconômico precário, mas devido ao processo de migração, desmatamento e urbanização, a doença se expandiu para centros urbanos e países desenvolvidos onde a doença se tornou um problema de saúde pública (DIAS et al., 2016; RASSI et al., 2010).

No Brasil, a transmissão da DC por via vetorial era a principal forma de contaminação por *T. cruzi* na área rural, onde os fatores socioeconômicos precários favoreciam a reprodução do vetor. Esta transmissão ocorria através da pele lesionada ou mucosa do hospedeiro com as fezes contaminadas do triatomíneo no repasto sanguíneo. A principal espécie vetor que transmitia a DC em área endêmica era o *Triatomas infestans*, porém, em

2006 o Brasil foi certificado pela OPAS/OMS pela erradicação dessa espécie de vetor. Além disso, medidas de controle e vigilância da doença adotadas nos últimos 30 anos no Brasil culminaram com a redução de novos casos (DIAS et al., 2016; MARTINS-MELO et al., 2014). Já a transmissão por via oral, que vem ganhando importância epidemiológica, ocorre através de surtos de alimentos contaminados como, por exemplo, açaí, bacaba, jaci (coquinho), caldo de cana, palmito de babaçu e carne crua ou mal cozida de animal silvestre (DIAS et al., 2016; LIDANI et al., 2019; RASSI; et al., 2010; SANGENIS et al., 2016). Ademais, a DC pode ser transmitida também por via acidental, congênita, transfusional e transplante de órgãos (DIAS et al., 2016).

1.1.2 Fase, Forma Clínica e Diagnóstico da Doença de Chagas

A DC apresenta duas fases sucessivas: a fase aguda e fase crônica. A fase aguda da DC é caracterizada por alta parasitemia na circulação sanguínea, podendo ser detectada através dos exames laboratoriais parasitológicos diretos como gota espessa, esfregaço e lâmina corada, dentre outros (DIAS et al., 2016; LIDANI et al., 2019; RASSI et al., 2010). O período de incubação nessa fase varia de acordo com a via de contaminação. Na via vetorial, o período de incubação varia de 4 a 15 dias, na via transfusional esse período varia de 8 a 112 dias e na via oral varia de 3 a 22 dias (DIAS et al., 2016). O quadro clínico pode ser assintomático, oligossintomático ou sintomáticos com febre, anorexia, cefaleia, mialgia, taquicardia, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e em casos graves podem ocorrer miocardite aguda e até meningoencefalites. No local onde ocorre a contaminação por via vetorial, os pacientes podem apresentar inflamação na pálpebra, conhecido como de Sinal de Romaña, que é caracterizado por um inchaço periorbital (Figura 1A). Além disso, podem apresentar inflamação no local da lesão conhecido como chagoma de inoculação cutâneo, que apresenta uma formação endurecida, avermelhada, pouco dolorosa e circundada por edema elástico (Figura 1B) (DIAS et al., 2016; LIDANI et al., 2019; RASSI et al., 2010).

Figuras 1: Manifestações clínicas da Doença de Chagas na fase aguda.



Legenda: A) Sinal de Romaña

Fonte: acessado em <http://chaguismo.blogspot.com/2013/08/sinais-e-sintomas.htm>

Disponível em: pdfs.semanticscholar.org. Acesso em 20 fev. 2020.



B) Chagoma de Inoculação

Fonte: Imagem extraída da tese de doutorado da Universidade de Brasília

Disponível em: pdfs.semanticscholar.org. Acesso em 20 fev. 2020.

A fase crônica da DC é caracterizada por baixa parasitemia, sendo assim o diagnóstico da DC é feito através da detecção anticorpo imunoglobulina G (IgG) anti *T. cruzi* no soro do paciente infectado. Os exames utilizados para o diagnóstico nessa fase são os testes sorológicos como ELISA, imunofluorescência indireta e hemaglutinação indireta (DIAS et al., 2016; LIDANI et al., 2019). A fase crônica pode ser subdividida em formas clínicas que podem ser a forma indeterminada, cardíaca, digestiva ou mista (cardiopatia mais megaesôfago e/ou megacólon) (DIAS et al., 2016).

A forma indeterminada da DC é caracterizada por testes sorológicos positivos e ausência de alterações clínicas, eletrocardiográficas e radiológicas (cardíaca, esôfago e cólon) (DIAS et al., 2016; LIDANI et al., 2019; RIBEIRO; ROCHA, 1998). Pacientes com forma indeterminada apresentam bom prognóstico da doença e boa capacidade para executar sua vida diária (RIBEIRO; ROCHA, 1998) e podem permanecer na nesta forma por 10 a 30 anos, em alguns casos por toda vida. Mas desses pacientes, cerca de 30 a 40% podem evoluir para a forma cardíaca e 10% para forma digestiva ou mista (DIAS et al., 2016; LIDANI et al., 2019).

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é caracterizada por um processo inflamatório crônico, miocitólise e fibrose no pericárdio, endocárdio e miocárdio. Além disso, acomete a função do sistema de condução, o que pode dar origem às arritmias e intensa fibrose que favorece o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (BATISTA et al., 2007; DIAS et al., 2016; LIDANI et al., 2019; RASSI et al., 2010). Suas principais manifestações clínicas incluem insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e atriais, bloqueios atrioventriculares, tromboembolismo e morte súbita (DIAS et al., 2016; RASSI et al., 2010). Ademais, a CCC é classificada pelo II Consenso Brasileiro de Doença de Chagas em diferentes estágios. O estágio A é caracterizado por alterações eletrocardiográficas atribuíveis à doença de Chagas sem alterações detectáveis ao ecocardiograma. O estágio B1 apresenta as alterações eletrocardiográficas e no ecocardiograma, com normalidade na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) > 45%. O estágio B2 apresenta as alterações do estágio B1, porém a fração de ejeção do ventrículo esquerdo apresenta valores inferiores a 45%. Já nos estágios C e D encontram-se todas as alterações anteriores, com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (DIAS et al., 2016).

Na forma digestiva ocorre a desnervação autonômica, acometendo esôfago (megaesôfago) e o intestino grosso (megacólon), provocando vários sintomas como disfagia, acalasia, ptialismo, soluços, odinofagia, regurgitação, sensação de sufocação noturna, além de quadros oclusivos intestinais, diarreia paradoxal, disquesia, distensão abdominal e

fecaloma. Os sintomas têm caráter progressivo e podem levar a desnutrição crônica, além de dificultar enormemente o uso de medicações, dados os problemas de absorção observados nos casos de megaesôfago (DIAS et al., 2016; RASSI et al., 2010). Estes pacientes frequentemente requerem intervenções medicamentosas (dinitrato de isossorbida, nefedipina, toxina botulínica e laxante); Procedimentos invasivos (dilatação pneumática por balão nos casos iniciais de megaesôfago) e cirúrgicos para manejo de graus avançados de megaesôfago e do megacólon, para restabelecimento de sua qualidade de vida (DIAS et al., 2016).

Um pequeno grupo de pacientes apresenta a forma mista, onde se evidenciam sinais e sintomas de cardiopatia e graus variáveis de megaesôfago e megacólon. Geralmente são pacientes de difícil manejo clínico, por apresentarem necessidade de uso de múltiplas medicações com problemas de absorção, além da limitação diária relacionada à progressão dos sintomas de insuficiência cardíaca (DIAS et al., 2016).

1.2 Síndrome Metabólica

Nas últimas décadas houve uma redução de casos novos da DC em indivíduos jovens devido a medidas de controle da transmissão vetorial pelo *Triatomas infestans* e melhoria no rastreio transfusional, levando um envelhecimento da população com DC (DIAS et al., 2016; PEREIRA et al., 2015). Acredita-se que a maioria dos pacientes com DC já se encontram na terceira idade ou estão caminhando para ela (PEREIRA et al., 2015). Como consequência do envelhecimento, observou-se desenvolvimento outras comorbidades como cardiopatia isquêmica, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças osteoarticulares (ALMEIDA et al., 2007; ALVES et al., 2009; GUARIENTO et al., 2009). Além disso, favorece o desenvolvimento da Síndrome Metabólica (SM) que consiste em um conjunto de disfunção metabólica como hiperglicemia, aumento da circunferência abdominal, dislipidemia, hipertensão (SAKLAYEN, 2018). Que está relacionada a aumento da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares, dentre outras. (MARTINS-MELO et al., 2014; PEREIRA et al., 2015).

O conjunto de desequilíbrios metabólicos e hemodinâmicos que conhecemos atualmente como SM foi pela primeira vez definida por Kylin na década de 20, que caracterizava SM nos pacientes que apresentavam Hipertensão (PA), Hiperglicemia e Gota. Posteriormente, associou-se à adiposidade abdominal como fator importante para anormalidades metabólicas e fator de risco para doenças cardiovasculares e Diabetes Mellitus (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006). Em 1988, Reaven definiu como portador da Síndrome X o paciente que apresentava resistência insulínica, triglicérido (TG) elevado, Hipertensão Arterial (HA) e Hiperuricemia. (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006; REAVEN, 2001).

Devido a este cenário, vários pesquisadores tentaram definir a SM a partir critérios e pontos de cortes que incluem circunferência abdominal (CA), hipertensão arterial (HA), redução lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérido (TG) elevado e diabetes mellitus (DM) (PATEL; SHAH; FLAHERTY, 2012; ROCHLANI et al., 2017; SAKLAYEN, 2018).

Logo o diagnóstico e tratamento adequado para SM nos pacientes é de suma importância para controlar os fatores de risco e aparecimento de novas enfermidades como desenvolvimento de Diabetes tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica (esteatose hepática) (PATEL; SHAH; FLAHERTY, 2012; BRANDÃO et al., 2005; LOPES et al., 2020; VIDIGAL et al., 2013).

1.2.1 Critérios Diagnósticos e Tratamento da Síndrome Metabólica

Atualmente não existe um consenso entre os critérios para classificar a SM (SANTOS; SCHRANK; KUPFER, 2009). As definições atualmente utilizadas são da Organização Mundial da Saúde (OMS) que classifica como portador de SM o indivíduo que apresenta resistência insulínica ou hiperglicemia, mais dois fatores predisponentes para SM que incluem HA, HDL, TG e/ou CA. O Programa Nacional Brasileiro de Educação em Colesterol (NCEP-ATP III) definiu como portador da SM o indivíduo que apresenta três ou mais fatores alterados como: DM, HA, HDL, TG e/ou CA. Já Federação Internacional de Diabetes (FID) adota a CA aumentada como fator imprescindível para o diagnóstico da SM além de dois ou mais fatores alterados que incluem DM, HA, HDL e/ou TG (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006; NAKAZONE et al., 2007; SAKLAYEN, 2018; SANTOS; SCHRANK; KUPFER, 2009). O quadro abaixo resume os principais critérios para classificação da SM (Quadro 1).

Quadro 1 Critérios para classificação da Síndrome Metabólica

	OMS 1999	NCEP-ATP III 2005	FID 2006
Cintura Abdominal	>90 cm (homem) >80 cm (mulher)	>102 cm (homem) >88 cm (mulher)	>90 cm (homem) >80 cm (mulher)
HDL	<35 mg/dl (homem) <40 mg/dl (mulher)	<40 mg/dl (homem) <50 mg/dl (mulher)	<40 mg/dl (homem) <50 mg/dl (mulher)
Triglicérides	>150 mg/dl	>150 mg/dl	>150 mg/dl
Pressão Arterial	> 140/90 mmHg	>130/85 mmHg ou tratamento para hipertensão	>130/85 mmHg ou tratamento para hipertensão
Glicose	>110 mg/dl / Resistência Insulínica	>100 mg/dl	>100 mg/dl

Fonte: SAKLAYEN, 2018

Em 2005 foi publicada a Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da SM (BRANDÃO et al., 2005). As medidas terapêuticas utilizadas em pacientes com SM consistem na combinação da mudança do estilo de vida com hábitos alimentares saudáveis e prática de exercícios físicos. Além disso, intervenções farmacológicas podem ser utilizadas para tratar as alterações metabólicas e/ou hemodinâmicas e evitar novas comorbidades (BRANDÃO et al., 2005).

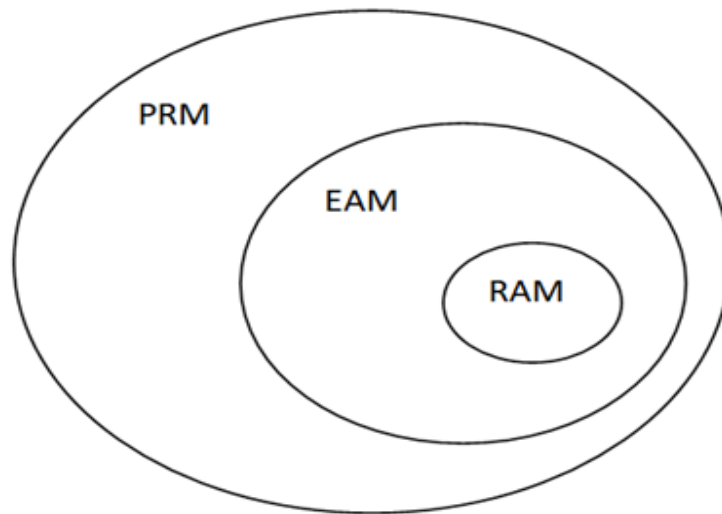
O tratamento da SM é um grande desafio para a equipe médica, já que a terapia medicamentosa raramente consiste em monoterapia, geralmente havendo a necessidade de uso de múltiplos medicamentos (polifarmácia) (BRANDÃO et al., 2005). A polifarmácia atualmente não apresenta consenso na sua classificação, mas diversos autores a classificam como o uso de cinco ou mais medicamentos por dia pelo mesmo paciente (CARMONA-TORRES et al., 2018; PAYNE, 2016). De acordo com as alterações metabólicas e hemodinâmicas apresentadas por um paciente, várias classes medicamentosas podem ser utilizadas no tratamento da SM, como estatinas, fibratos, ácido nicotínico (niacina), ácidos graxos ômega-3 e ezetimiba para o controle das dislipidemias; inibidores da alfa-glicosidases, biguanidas, glitazonas, sulfoniluréias e glinidas para controlar glicose plasmática e diuréticos, inibidores adrenérgicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II, antagonistas de canais de cálcio e vasodilatadores diretos para o tratamento da pressão arterial (BRANDÃO et al., 2005 ROCHLANI et al., 2017).

1.3 Problemas Relacionados aos Medicamentos, Eventos Adversos aos Medicamentos e Reações Adversas aos Medicamentos

Os medicamentos na medicina contemporânea exercem efeitos importantes na saúde da população seja para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de pacientes com SM, contribuindo para melhorar sua qualidade de vida. Entretanto, estes mesmos medicamentos podem induzir problemas de saúde, necessitando suspensão ou troca do medicamento ou em alguns casos internação ou até mesmo podendo levar o paciente a morte (BRAHMA et al., 2013; SOUSA et al., 2018). Neste contexto, alguns estudos apontam que a maioria dos atendimentos no setor de emergência ou pronto socorro estão relacionados com os Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRMs), que são definidos pelo Segundo Consenso de Granada como “problemas de saúde, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados da farmacoterapia que, produzidos por diversas causas, conduzem ao não alcance dos objetivos terapêuticos ou ao surgimento de efeitos não desejados” (AMARILES et al., 2012; SANTOS et al. 2004; STORPIRTIS, 2008). Os PRMs são termos bastante amplos e podem acontecer devido à necessidade, efetividade e segurança no uso do medicamento (SANTOS et al. 2004; STORPIRTIS, 2008).

No contexto deste trabalho e da segurança no uso de medicamentos, o primeiro termo bastante usado seria evento adverso a medicamento (EAM) que é considerado como qualquer alteração desfavorável para o paciente, que pode ocorrer durante seu tratamento farmacológico, mas que não necessariamente tem relação causal com o fármaco utilizado pelo paciente. O segundo termo seria a reação adversa a medicamento (RAM), que é definida como qualquer resposta negativa ou indesejada que ocorre após administração do medicamento em doses terapêuticas utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento e que necessariamente tem relação causal com o medicamento usado pelo paciente (MENDES et al., 2008; SOUSA et al., 2018; LAVAN; GALLAGHER, 2016). Na figura 2 demonstra relação do PRM com EAM.

Figura 2 - Relação Problema Relacionado a Medicamento e Evento Adverso a Medicamento.



PRM - problema relacionado a medicamento; EAM - evento adverso a medicamento; RAM - Reação adversa medicamento

Fonte: STORPIRTIS, 2008 (adaptada pelo autor)

Na maioria das vezes os problemas de segurança ao uso de medicamentos são inicialmente classificados como EAMs, uma vez para avaliar a causalidade dos EAMs devemos classificar como sendo ou não RAMs. Como exemplo, paciente que faz uso de captopril que é medicamento prescrito para tratamento de hipertensão e, ao longo do seu tratamento apresenta tosse seca. Esta tosse pode estar relacionada com o fármaco, devido ao mecanismo de ação que aumenta a concentração da bradicinina ocasionando a tosse, neste caso é possível considerada sendo uma RAM. Entretanto, essa tosse pode não estar relacionada com o medicamento e se classificado EAMs que pode ocorrer por diversas causas uma delas a interação medicamentosa (LOPES et al., 2020).

O mesmo pode acontecer com pacientes em tratamento com benzonidazol (BZN), que é um medicamento utilizado para tratamento DC, que apresenta bastantes eventos cutâneos como erupção cutânea ou erupção cutânea eritematosa e pruriginosa nas primeiras duas semanas de tratamento. Estes eventos cutâneos podem ser classificados como RAM devido à composição do medicamento. Entretanto estes eventos cutâneos podem ter outras origens que não necessariamente o medicamento, alergia alimentar ou picada de inseto, sendo considerada como EAM (SPERANDIO et al., 2012, 2017).

Neste contexto, os EAMs podem ser classificados quanto a sua causalidade através do algoritmo de Naranjo. O algoritmo é o mais utilizado para avaliar a relação causal do medicamento utilizado nos tratamentos realizados pelos pacientes com o (s) evento (s) adversos observados durante os mesmos (NARANJO et al., 1981). O algoritmo é formado por dez perguntas com três possíveis respostas e com suas respectivas pontuações (Quadro 2). De acordo com as respostas tem-se um score que classifica a reação como duvidosa, possível, provável e definida. Nosso grupo de pesquisa considera a classificação a partir de possível como RAMs (SPERANDIO et al., 2012a, 2017b). Considerando o exemplo anterior, seria necessário aplicar às perguntas do algoritmo no intuito de descartar que os eventos cutâneos não estariam ligados a outra causa como a picada de um inseto ou contato com um objeto alérgico.

Quadro 2 - Algoritmo de Naranjo para a classificação da RAM

PERGUNTAS		SIM	NÃO	NA
1- Existem estudos prévios sobre essa reação?		+1	0	0
2- A reação adversa ocorreu após administração do medicamento		+2	-1	0
3- O paciente melhora quando o medicamento é retirado ou quando se administra um antagonista específico?		+1	0	0
4- A reação reapareceu quando se administra o medicamento?		+2	-1	0
5- Excluindo o uso de medicamento, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação?		-1	+2	0
6- A reação reapareceu ao se administrar o placebo?		-1	+1	0
7- O medicamento foi detectado em sangue ou outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas?		+1	0	0
8- A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose ou menos intensa quando a dose foi reduzida?		+1	0	0
9- O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou outro similar?		+1	0	0
10- A reação adversa foi confirmada por meio de alguma evidência objetiva?		+1	0	0
Duvidosa ≤ 0	Possível 1 a 4	Provável 5 a 8	Definida ≥ 9	

Fonte: NARANJO et al., 1981 *NA- Não se aplica

Ainda em relação à classificação dos EAMs, estes podem ser classificados de acordo com a intensidade dos sinais e sintomas relatados pelos pacientes ou seus acompanhantes no momento da consulta e/ou pela conduta médica em relação ao medicamento prescrito (SPERANDIO et al., 2012, 2017) (Quadro 3).

Quadro 3 - Classificação do EAM quanto a sua intensidade

LEVE	Quando a reação não afeta significativamente a vida normal do paciente e em alguns casos requer tratamento e não exige interrupção do medicamento.
MODERADA	Quando a reação altera a vida normal do indivíduo, podendo levar a atendimento nas unidades de saúde e hospitalização, com suspensão temporária do tratamento.
GRAVE	Quando há ameaça a vida do paciente, levando à interrupção total do tratamento e podendo levar a óbito.

Fonte: SPERANDIO et al., 2012a, 2017b.

Logo, o aumento na expectativa de vida de indivíduos com DC, assim como a sua migração de áreas rurais para as metrópoles levaram muitos deles a mudarem de estilo de vida e criar hábitos mais sedentários, refletindo em inúmeras consequências como obesidade, resistência insulínica, Hipertensão Arterial e Dislipidemia (PEREIRA et al., 2015; VIZZONI et al., 2018). Assim, parte destas pessoas rotineiramente tem a necessidade de fazer uso de diferentes tipos de medicamentos e polifarmácia aumentando a chance de possíveis interações medicamentosas prejudiciais e como consequência apresentarem EAMs.

Considerando a hipótese que pacientes com DC e SM apresentam um perfil de morbidade maior que os com DC sem SM, seria importante compreender melhor o impacto que a SM causa no perfil de segurança dos medicamentos prescritos em especial os EAMs. Outra hipótese seria investigar se os pacientes com SM teriam maior frequência de polifarmácia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a correlação da frequência de Evento Adverso a Medicamento e Síndrome Metabólica em pacientes com Doença de Chagas.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Avaliar a correlação da frequência de polifarmácia e Síndrome Metabólica em pacientes com Doença de Chagas.
- ✓ Avaliar o perfil socioeconômico desta população bem como investigar as possíveis associações entre essas variáveis com Evento Adverso a Medicamento e polifarmácia.
- ✓ Estimar a frequência de Evento Adverso a Medicamento e polifarmácia nas diferentes formas clínicas e estágio da Doença de Chagas crônica na população estudada.
- ✓ Testar outros fatores de risco (variáveis como alterações metabólicas, índice de massa corporal e número de medicamento) para presença de Evento Adverso a Medicamento e polifarmácia em pacientes com Doença de Chagas.

3 ARTIGO

Metabolic Syndrome, polypharmacy and Adverse Drug Events in Individuals with Chronic Chagas Disease

Running title: Metabolic Syndrome, polypharmacy, Adverse Drug Events and Chagas disease.

Patrícia Mello Andrade, Mauro Felipe Felix Mediano, Marcelo Teixeira de Holanda, Sophia Isabel Linnemann Kilgore, Roberto Magalhães Saraiva, Luiz Henrique Conde Sangenis, Andréa Silvestre de Sousa, Manoel Evangelista de Oliveira, Gilberto Marcelo Sperandio da Silva *

*The authors confirm that the Principal Investigator for this paper is Gilberto Marcelo Sperandio da Silva and that he had direct clinical responsibility for the patients.

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Corresponding Author: Gilberto Marcelo Sperandio da Silva

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. Fundação Oswaldo Cruz. Av.

Brasil. 4365. Rio de Janeiro – RJ. Brazil 21040-900

Phone: (55) 21 38659113 email: gilbertomarcelo@gmail.com

3.1 Structured Abstract

Objetives: This study aimed to test the hypothesis of a correlation between metabolic syndrome (MS) and adverse drug events (ADE) in patients with Chagas disease (CD). In addition, the secondary objective was to test the correlation of the same factor with polypharmacy. **Methods:** The International Diabetes Federation (IDF) criterias were used to classify MS. The Naranjo algorithm was applied to determine causality of ADEs. Patients who consumed > 5 medications per day were considered with polypharmacy. Pearson's chi-square test, Fisher's exact test, Mann Whitney and Student's t-test were performed to evaluate all studied variables with ADE or polypharmacy outcome. **Results:** The mean age of population was mean 65.4 years, the prevalence of MS was 57.5%, polypharmacy was 46.3% and ADE was 26.8%. No significant correlation was observed between MS and ADE ($p=0.644$), however significant high prevalence of polypharmacy was observed among patients with MS ($p=0.002$). In addition, cardiac forms of Chagas disease, especially the ones complicated by heart failure, had significant correlation with ADE ($p=0.001$) or polypharmacy ($p=0.001$). **Conclusions:** The results suggest the need to provide a close follow-up to these patients especially the elderly, in order to try to reduce factors that can induce MS, polypharmacy and ADE in this population.

Keywords: Chagas disease; Metabolic Syndrome; Adverse Drug Events; Polypharmacy.

3.2 Introduction

Chagas disease (CD), also known as American Trypanosomiasis, is an anthrozoosis caused by the *Trypanosoma cruzi* first described in 1909 by Carlos Chagas [1]. CD is an endemic disease in Latin American countries, but due to the migration process it has expanded to urban centers and non-endemic countries [2,3] and nowadays about 8 million people worldwide are estimated to be infected with *T. cruzi* [4,5].

Virtually all patients living with CD present the chronic phase of the disease. The chronic phase is classified into the indeterminate form, characterized by positive serologic tests and absence of clinical, electrocardiographic (ECG) and radiological changes [6], cardiac form, characterized by typical ECG changes, and digestive form, characterized by changes in the esophagus or colon. A small group of individuals may have digestive and heart combined disorders (cardiodigestive form) [3]. The Chagas heart disease (CHD) can be further classified into stages that reflect prognosis: stage A (ECG changes attributable to CD with no left ventricular (LV) wall movement abnormalities detected by echocardiography), stage B1 (ECG changes with LV wall movement abnormalities and an ejection fraction (EF) >45 %), stage B2 (ECG changes with LVEF <45 % without heart failure symptoms), stage C (ECG changes with LVEF <45 % and compensated heart failure symptoms), and stage D (endstage heart failure) [3].

CD control initiatives together with urban migration movements and increased life expectancy allowed a substantial change in the clinical profile of CD patients [2, 3]. Today, CD cohorts in Brazilian urban areas are characterized by a preponderance of elderly individuals (over 60 years old) with a high prevalence of comorbidities (Hypertension, Diabetes, dyslipidemia) [2, 3, 7] and changes in the lifestyle such as: hypercaloric diet and, sedentary lifestyle. With advancing age, these patients are more likely to be diagnosed with MS, due to decreased metabolic rate, lower energy expenditure and predisposition to abdominal obesity [8]. It comes at no surprise that the prevalence of metabolic syndrome (MS) among patients with CD was reported to be up to 16.8 % [7].

Other characteristic of CD urban cohorts is the high proportion of patients with CHD [4], which has high morbi-mortality with labor and social impact and reduced quality of life [10,11]. Taken together the advanced age, high prevalence of CHD, and co-morbidities, such as MS, those patients with CD living in urban areas usually requires multiple drugs for

their treatment, which is known as polypharmacy. Polypharmacy consists in the use of more than five drugs per day which favors the occurrence of adverse drug events (ADE) [8,12].

From these observations, we hypothesize that patients with CD and MS may have a high prevalence of ADE. Since 2012, our group has been studying ADE in the etiological treatments of CD [13, 14, 15] and recently we studied drug-related problems in patients with CD and heart failure [15]. In addition, advanced CD heart failure were related as risk factor for ADE in chronic CD patients [16]. Therefore, the primary objective of this study was to test the correlation between MS and ADE in patients with CD and the secondary objective was to test the correlation of the same factor with polypharmacy.

3.3 Methods

3.3.1 Patients and study design

This is a cross-sectional study conducted with the review of medical records of patients with chronic CD. The study was carried out at the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas (INI) of the Oswaldo Cruz Foundation, located in Rio de Janeiro, Brazil. Since 1986, INI is a reference center for care and research in CD patients with a cohort of more than 1000 patients. The INI review committee (CAAE / INI 22985313.8.0000.5262) approved this study.

The eligibility criteria were as follows: adults (> 18 years old) of both sexes with chronic CD diagnosed by two positive serological tests (ELISA and immunofluorescence) performed simultaneously and regularly followed in the INI outpatient clinic. Patients with any of the following were excluded from the study: pregnant women, patients with cancer, hepatitis, autoimmune disease and co-infected.

Clinical research forms were developed to collect patient data retrospectively from medical records for the first medical appointment. The variables analyzed were socioeconomic and demographic data, which included gender; ethnicity (white, black and other race); schooling (failed to graduate from elementary/illiterate education or graduated from elementary school or more); and income (up to 2 minimum wages or more than 2 minimum wages). The clinical form of CD was classified as indeterminate, cardiac (A, B1,

B2, C and D), digestive and cardio-digestive according to the Brazilian consensus on CD [3]. The laboratory data collected were plasma glucose, high-density lipoprotein (HDL), triglycerides (TG), cholesterol and low-density lipoprotein (LDL). In addition, other parameters were collected: waist circumference (WC), weight, height and systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). Furthermore, the number of drugs and the occurrence of ADEs were counted. The body mass index (BMI) was calculated by dividing the weight (in kilograms) by the height (in meters) squared. Overweight was identified when the BMI was $\geq 25.0\text{kg/m}^2$.

3.3.2 Classification of Metabolic Syndrome

The International Diabetes Federation (IDF) criterias was used to classify MS which included the following parameters: (1) patients with altered WC (> 80 cm and > 90 cm for women and men, respectively) and (2) more than two of the following factors: HDL (≤ 40 mg/dl for men and ≤ 50 mg/dL for women or in treatment for dyslipidemia; TG (≥ 150 mg/dl); BP ($\geq 130 \times 85$ mmHg or previously reported elevated hypertension); and plasma Glucose ≥ 100 mg/dL or treatment for DM [17,18]

3.3.3 Classification of Adverse Drug Events

The assessment of the causality of ADE was performed by applying the Naranjo algorithm. This algorithm consists of 10 questions with three possible answers: positive ("yes"), negative ("no") or unknown ("I'm not sure"). Based on the scores produced by the algorithm, the ADRs were classified as absent (score ≤ 0), possible (score 1 to 4), probable (score 5 to 8) and definitive (score ≥ 9). ADEs was established when the Naranjo's score was ≥ 1 [16, 19].

3.3.4 Patients with polypharmacy

Patients who consumed ≥ 5 medications per day were considered with polypharmacy [8].

3.3.5 Sample size

Due to the absence of studies with estimated ADE in MS associated with CD, the proportions of ADE considered were obtained from a pilot study in a preliminary sample of 67 patients with CD and MS and 34 with CD without MS. The sample size was calculated considering the differences in the proportions of ADE between the groups with and without MS (27.3% and 15.2% respectively), significance level of 5% and power of 80%. The calculated value was 140 individuals in each group considering a 10% loss.

3.3.6 Data analysis

In the descriptive analysis, we associated variables to primary (ADEs) and secondary (polypharmacy) outcomes. In the association between the variables and the ADE, Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was used in the case of tables with expected counts < 5 . Continuous variables were tested for the nature of their distributions by the Kolmogorov-Smirnov test, and for the homogeneity of variances by the Levene test and when not normally distributed, the McNemar and Mann Whitney tests were used. In case of normal distribution, the differences of means between groups were tested using Student's t-test. The 5% significance level was used in all statistical tests. Statistical analyses were conducted using R version 3.5.1 (2018-07-02) with R package “epiDisplay” (version 3.2.2.0).

3.4 Results

In period of the study, March 2018 to October 2019, 317 records were evaluated to measure the frequency of MS, ADEs and polypharmacy in patients with chronic CD. The sample consisted of 138 men (43%) and 179 women (57%). The age of the patients ranged from 36 to 94 years (mean 65.4 years; median 67 years). After analysis of records, 182 (57.5%) were diagnosed with MS, 85 (26.8%) patients had at least one ADE and 147 (46.3%) were classified as polypharmacy. In relation to the DC stages in the data 86 indeterminate, 81 A, 78 B1, 20 B2, 52 C/D.

In the first part of this study, the correlation between MS and ADEs was tested. In addition, all the other included variables were also tested for presence of ADEs. With regard to MS and ADEs, no significant difference was observed between patients with and without MS (25.8% and 28.1%, respectively). In addition, there was no significant difference in age, sex, race, income, plasma Glucose, HDL, Cholesterol, LDL, BMI, BP and WC between patients. The frequency of ADEs was significantly higher among individuals with less education (30.7%), patients with cardiac form (31.5%), patients with more advanced stages C/D (51.9%), patients with increase of triglyceride rate (36.8%) and polypharmacy (34.7%) (Table 1). Moreover, according to the Naranjo algorithm classification, the causal relationship of the ADE was all considered as possible.

Table 1 Demographic characteristics and Distribution of laboratory tests, clinical forms of Chagas disease anthropometric data according to the classification of adverse drug event (ADE) in 317 patients with chronic Chagas disease (CD) followed at the Rio de Janeiro reference center (2018).

Variable	With ADE n = 85 (26.8%)	Without ADE n =232 (73.2%)	P value
MetabolicSyndrome			
With SM	47(25.8)	135 (74.2)	0.644
Without SM	38 (28.1)	97 (71.9)	
Age			
Mean	66 (60, 72)	67 (57.8, 73.2)	0.633
Sex			
Male	39 (28.3)	99 (71.7)	0.061
Female	46 (25.7)	133 (74.3)	
Schooling			
Failed to graduate from elementary school/illiterate	65(30.7)	147(69.3)	0.028
Graduated from elementary school or more	20 (19.0)	85 (81.0)	
Race			
Black	12(31.6)	26(68.4)	0.775
White	18(25.7)	52(74.3)	
Mulatto or Indigenous	55(26.3)	154(73.7)	
MonthlyIncome			
< 2 salaries	59(25.4)	173(74.6)	0.359
≥2 salaries	26(30.6)	59(69.4)	

Table 1 Demographic characteristics and Distribution of laboratory tests, clinical forms of Chagas disease, anthropometric data according to the classification of adverse drug event (ADE) in 317 patients with chronic Chagas disease (CD) followed at the Rio de Janeiro reference center (2018).

Variable	With ADE	Without ADE	P value
	n = 85 (26.8%)	n =232(73.2%)	
ClinicalForms of CD			
Indeterminate	11 (14.9)	63 (85.1)	0.007
Cardiac	62 (31.5)	135 (68.5)	
Digestive	0(0.0)	10(100)	
Mixed	12 (33.3)	24 (66.7)	
CD Stages			
A	14 (17.3)	67 (82.7)	0.001
B1	25 (32.1)	53 (67.9)	
B2	7 (35.0)	13 (65.0)	
C/D	28 (51.9)	26 (48.1)	
Plasma Glucose			
≤ 99 mg/dl	27(33.3)	54(66.7)	0.125
≥ 100 mg/dl	58 (24.6)	178 (75.4)	
Triglycerides (TG)			
≤149 mg/dl	57(23.7)	184 (76.3)	0.024
≥150 mg/dl	28(36.8)	48(63.2)	
High-DensityLipoprotein (HDL)			
≥41 mg/dl female or ≥ 51mg/dl men	36(22.1)	127 (77.9)	0.051
≤40 mg/dl female or ≤ 50mg/dl men	49 (31.8)	105 (68.2)	
Cholesterol			
≤199 mg/dl	63(29)	154 (71.0)	0.242
≥200 mg/dl	21 (22.6)	72 (77.4)	

Table 1 Demographic characteristics and Distribution of laboratory tests, clinical forms of Chagas disease anthropometric data according to the classification of adverse drug event (ADE) in 317 patients with chronic Chagas disease (CD) followed at the Rio de Janeiro reference center (2018).

Variable	With ADE	Without ADE	P value
	n = 85 (26.8%)	n =232(73.2%)	
Low-DensityLipoprotein (LDL)			
≤129 mg/dl	53(30.8)	119(69.2)	0.137
≥130 mg/dl	11(20.4)	43(79.6)	
Body Mass Index			
≤ 24.9 Kg/m ²	29(30.2)	67(69.8)	0.369
≥ 25 Kg/m ²	56(25.3)	165 (74.7)	
BloodPressure			
≤129 x 84mmHg	34(25.0)	102 (75.0)	0.527
≥130 x 85 mmHg	51(28.2)	130 (71.8)	
WaistCircumference			
≤ 79 cm female or ≤ 89cm men	46(28.0)	118 (72.0)	0.607
≥ 80cm female or ≥ 90cm men	39 (25.5)	114 (74.5)	
NumberofDrugs			
Polypharmacy	51(34.7)	96(65.3)	0.003
WithoutPolypharmacy	34(20.0)	136(80.0)	

In the second part of this study, the prevalence of polypharmacy in patients with chronic CD is presented, according to the exposure variables studied. Higher prevalence of polypharmacy stands out among older individuals (≥ 69 years), most women (62.6%) and low education (53.8%). Polypharmacy was higher among patients with the cardiac form of CD (51.9%) and more advanced stage of disease C/D (71.7%). As for comorbidities, patients with MS (53.6%), normal LDL (50.3%) and WC (53.6%) had a strong association with this outcome. On the other hand, variables as changes in plasma glucose, cholesterol higher than 200 mg / dl, hypertension or in use of antihypertensive medication and obese patients were not associated with the polypharmacy.

Table 2 Demographic characteristics and Distribution of laboratory tests, clinical forms of Chagas disease, anthropometric data according to the classification polypharmacy in 317 patients with chronic Chagas disease followed at the reference center of Rio de Janeiro, Brazil (2018).

Variable	With Polypharmacy n=147 (46.3%)	Without polypharmacy n=170 (53.7%)	P value
<u>Metabolic Syndrome</u>			
With SM	98(53.8)	84(46.2)	0.002
Without SM	49(36.3)	86(63.7)	
<u>Age</u>			
Mean	69 (63, 74)	64.5(55, 70)	0.001
<u>Sex</u>			
Male	55(39.9)	83 (60.1)	0.041
Female	92(51.4)	87 (48.6)	
<u>Schooling</u>			
Failure to complete primary education / illiterate	113 (53.6)	98(46.4)	0.001
Graduated from elementary school or more	33(31.4)	72(68.6)	
<u>Race</u>			
Black	18(47.4)	20(52.6)	0.976
White	33(47.1)	37(52.9)	
Mulatto or Indigenous	96(45.9)	113(54.1)	
<u>MonthlyIncome</u>			
< 2 salaries	113(48.7)	119(51.3)	0.168
≥2 salaries	34(40.0)	51(60.0)	
<u>ClinicalFormsof CD</u>			
Indeterminate	23(31.1)	51(68.9)	0.006
Cardiac	99 (50.3)	98 (49.7)	
Digestive	3(30.0)	7(70.0)	
Mixed	22 (61.1)	14 (38.9)	

Table 2 Demographic characteristics and Distribution of laboratory tests, clinical forms of Chagas disease anthropometric data according to the classification polypharmacy in 317 patients with chronic Chagas disease followed at the reference center of Rio de Janeiro, Brazil (2018). Continuation

Variable	With Polypharmacy n=147 (46.3%)	Without polypharmacy n=170 (53.7%)	P value
<u>CD Stages</u>			
A	38(46.9)	43(53.1)	
B1	33 (42.3)	45 (57.7)	0.001
B2	11 (55.0)	9 (45.0)	
C/D	38 (71.2)	15(28.8)	
<u>Plasma Glucose</u>			
≤ 99 mg/dl	30(37.0)	51(63.0)	0.055
≥ 100 mg/dl	117(49.6)	119(50.4)	
<u>Triglycerides (TG)</u>			
≤149 mg/dl	113(46.9)	128 (53.1)	0.743
≥150 mg/dl	34(44.7)	42(55.3)	
<u>High-Density Lipoprotein (HDL)</u>			
≥41 mg/dl female or ≥ 51mg/dl men	77(47.2)	86 (52.8)	0.075
≤40 mg/dl female or ≤ 50mg/dl men	70(45.5)	84 (54,5)	
<u>Cholesterol</u>			
≤199 mg/dl	107(49.3)	100(50.7)	0.086
≥200 mg/dl	36(38.7)	57(61.3)	
<u>Low-density lipoprotein (LDL)</u>			
≤129 mg/dl	86(50.3)	85(49.7)	0.018
≥130 mg/dl	18(32.1)	38(67.9)	
<u>Blood Pressure</u>			
≤129 x 84 mmHg	55(40.4)	81(59.6)	0.066
≥130 x 85 mmHg	92(50.8)	89(49.2)	

Table 2 Demographic characteristics and Distribution of laboratory tests, clinical forms of Chagas disease, anthropometric data according to the classification polypharmacy in 317 patients with chronic Chagas disease followed at the reference center of Rio de Janeiro, Brazil (2018).

Continuation

Variable	With Polypharmacy n=147 (46.3%)	Without polypharmacy n=170 (53.7%)	P value
<u>Body Mass Index</u>			
$\leq 24.9 \text{ Kg/m}^2$	40(41.7)	56(58.3)	0.268
$\geq 25 \text{ Kg/m}^2$	107(48.4)	114(51.6)	
<u>Waist Circumference</u>			
$\leq 79 \text{ cm}$ female or $\leq 89\text{cm}$ men	65(39.6)	99(60.4)	0.013
$\geq 80\text{cm}$ female or $\geq 90\text{cm}$ men	82(53.6)	71(46.4)	

3.5 Discussion

Similar to that reported by Pereira *et al* (2015) and Lopes *et al* (2020), the results of the present study have confirmed an ageing of the Chagas cohort follow up at INI, with a mean age of 65.4 years. In this context, a more sedentary lifestyle in urban areas associated with the reduction of metabolism that occurs due to the ageing of the population are factors associated with the development of the MS [2, 21]. The incidence of cardiac forms has been shown to be more prevalent in studies related to drugs used in chronic forms of CD [16]. The present work confirms the observation of our study, where the vast majority (73%) also had the cardiac or mixed form of CD. Considering MS related aspects, previous studies (Beleigoli *et al* 2012 and Jackson *et al* 2012) report a prevalence (range, 47.3% - 63.5%) of high BMI in Chagas disease patients. The results of the present study agree with that reported by Jackson, where the prevalence of high BMI was 69, 71%. However, in the present study, there was a higher prevalence of MS (57.7%) which disagreed with the Jackson's prevalence (16.8%) result, and it could be related to the higher mean age of the Brazilian population or

the form used to classify MS. In this context, Saad *et al* 2014 reported a similar prevalence (around 60%) result in Brazilian patients older 60 years by the IDF criterion. Therefore, our results suggested beyond the ageing of the Chagas cohort followed at INI, a high prevalence of MS in this population.

There was a slightly higher prevalence of ADEs among patients without MS when compared to those with MS, however there was no significant difference in this comparison. In this context, our group has previously shown that the presence of cardiac stages of C/D (RR 3.24; 95% CI 1.30 - 4.58) was an important clinical factor associated with ADEs in patients with chronic CD [16]. Additionally, it was observed in the present study that patients without MS have a higher prevalence of HF compared to those with MS. This fact could contribute to the increased frequency of ADEs among patients without MS. In addition, in patients complicated by heart failure requiring the use of several medications and, consequently, being exposed to an increase in the frequency of ADEs, similar results were observed by CHAMBELA *et al.*, 2020. Patients with HF had about 9 to 22% drug-related problems (DRPs). According to Lopes *et al.*, 2020, patients with cardiac form in stage C/D (OR 3.24; 95% CI 1.30 - 4.58) were more likely to developed some type of ADEs. In this context, the results of this study also indicated a significant increase in ADEs in patients with mixed form followed by cardiac form (33.3% and 31.5% respectively) with more advanced stage of C/D disease (51.9%). In this scenario, cardiac stages, specially HF patients, had a significantly high prevalence of polypharmacy.

In the present study, elderly patients with low educational level may impair the level of understanding about the proper and safe use of medication, affecting adherence and treatment and contributing to a worsening of the patient's clinical condition, favoring possible ADES [24, 25]. Similar observation was obtained in the present study, where 65 (30.7%) of patients with low educational level developed some type of ADEs, very similar to what was described by Lopes *et al.* , 2020 in elderly patients without CD.

Elderly patients complicated by Chagas disease can also present comorbidities: systemic arterial hypertension (SAH), ischemic heart disease, Osteoporosis, Osteoarthritis, Dyslipidemia, Diabetes Mellitus(DM), among others [26]. Additionally, they have shown that 20% of these patients had dyslipidemia, which is recognized as a prominent risk factor for cardiovascular disease. In the present study, similar fact was observed increased levels of LDL and TG, respectively 24.7% and 24.1% of patients. Consequently these patients may need a health service, which increases the risk of ADEs. In this context, in the present study, an increase in the prevalence of ADEs was observed in patients with TG

≥ 150 mg / dL when compared to patients with TG ≤ 149 mg / dL. In addition, Silva *et al.*, 2017 reported that the mean TG value in regularly monitored patients with Chagas affected by the cardiac form in stages B, C and D varies from 76.6 to 90.4 mg / dL. Therefore, patients with values above 150 mg / dL, in addition to being higher than the reference for this serum lipid, could be using a greater number of drugs to control this parameter, favoring a higher prevalence of ADEs.

Regarding HDL, it would be another result that corroborates with what was observed previously, and although it was not significant ($p = 0.051$), there was a higher prevalence of ADEs among patients with HDL below 40 mg / dL and 50 mg / dL (women and men respectively), suggesting that patients with changes in serum lipids, especially TGs and HDL, could require greater drug intervention and hence a higher prevalence of ADEs.

Moreover Patel *et al.*, 2012, correlated MS with increasing age. According to the reference, 40% of people over 60 years old were likely to be diagnosed with MS. In view of this scenario, in which elderly patients are more likely to develop MS in addition to other chronic non-communicable diseases acquired throughout life, they require polypharmacy as described in the guidelines for the treatment of MS and other comorbidities[8,29], that corroborate with the results of this work. Patients with MS had significant higher prevalence of polypharmacy than patients without MS due to the risk of developing cardiovascular diseases. In addition, WC alteration is a mandatory requirement to classify MS according to IDF. Patients with high WC are more likely to develop metabolic abnormalities, elevated blood pressure and consequently cardiovascular disease and other comorbidities, such as DM. Consequently, these patients possibly will need drug therapy to avoid these possible health problems [24, 28]. In this scenario, we show that there was a higher prevalence of elevated WC compared to patients with normal WC.

In relation to age, a similar result was described by Hovstadius *et al.*, 2010. Polypharmacy is directly associated with the individual's age group - the older the patient is, the greater the chance of medication consumption. In addition, the prevalence of polypharmacy in Sweden between 2005 and 2008 increased by 8.2% (from 0.102 to 0.111) in all age groups, except from 0 to 9 years. Guthrie *et al.*, 2015 demonstrated that polypharmacy has increased over the years, patients who consumed 5 to 9 medications went from 9.7% to 16.3% and that elderly patients are 3 times more likely to be exposed to polypharmacy (from 11.4% to 17.2%). Age and multimorbidities are important factors for polypharmacy, since the number of drugs prescribed is related to the patient's functional status, clinical conditions and life expectancy. The 75-year-old patients are 1.44 times more

likely to be exposed to polypharmacy in relation to 65-69 year-olds (95% CI 1.24 - 1.67) [24]. Previous literature corroborates with the present study, where elderly patients are more likely to suffer polymorbidities and consequently be exposed to polypharmacy [32].

Regarding sex, older women are more likely to develop cardiovascular disease due to hormonal changes that favor the accumulation of abdominal fat and increased concentration of lipids in the bloodstream. In addition, the prevalence of DM, hypercholesterolemia and abdominal obesity is higher in this group [33], requiring more medical care and medication to control their clinical condition. Guthrie *et al.*, 2015; Payne, 2016; demonstrated similar results, that female patients are more susceptible to consuming multiple drugs. According to Viktil *et al.*, 2006, about 15% of elderly women are exposed to polypharmacy. Carmona *et al.*, 2018 demonstrated that female patients have 1.82 times more chances of polypharmacy (95% CI 1.56 - 2.12). On the other hand, Hovstadius *et al.*, 2010 described that the prevalence of polypharmacy in males is 2 times more likely in females and that polypharmacy increased (11.9%) from 2005 to 2008. This analysis is similar to the present study, in which the higher prevalence of polypharmacy was significantly correlated to female patients.

The majority of patients with CD have a low level of education (53.8%), are more exposed to acquiring chronic non-communicable diseases and in need of various medications. Guthrie *et al.*, 2015 and Payne 2016, in which they reported that patients with less social and financial resources are more likely to acquire comorbidities earlier, which consequently favors polypharmacy, described a similar result. In addition, patients with a low level of education are 2.12 times more likely to be exposed to polypharmacy than patients with more instruction (95% IC 1.59-2.81) [24].

As demonstrated in the study Silva *et al.* 2017, the average of patients with CD who had abnormal plasma glucose was 92.3% to 95.2%. A similar result was found in the present study, where the average of patients with elevated plasma glucose was 103.5. Although it was not a significant result, it demonstrated that these patients are more likely to be exposed to polypharmacy. According to Dobrica *et al.* 2019, patients with type 2 diabetes mellitus are predisposed to polypharmacy. Due to vascular complications and other acquired comorbidities, it was demonstrated in their study that patients with DM2 have more comorbidities (10.35 ± 3.09 vs. 7.48 ± 3.59 , $p = 0.0001$) compared to the control group.

In the study carried out by Silva *et al.* 2017 with 42 patients with chronic Chagas cardiomyopathy in stages B, C and D, it was observed that patients in this stage presented changes in LDL with a mean of 100.7 to 110.1. In the present work, we have analyzed the same parameter in patients at stages A, B, C and D and found an average of 109.1 patients

with high LDL. We observed that patients in the mildest stage of CD presented a lower prevalence of polypharmacy and a higher prevalence of LDL alteration, as naturally these patients with a milder stage of the disease make use of fewer medications due to their clinical status.

3.6 Conclusion

No significant correlation was observed between MS and ADE, however significant high prevalence of polypharmacy was observed among patients with MS. In addition, the mean age of population was mean 65.4 years which suggested an ageing of the Chagas cohort follow up at INI, in addition with a high prevalence of MS, polypharmacy and ADE. Therefore, it is suggested the need for close follow up of these patients, especially the elderly patients, in order to try to reduce factors that can induce MS, polypharmacy and ADE in this population.

References

1. Chagas C.; Nova tripanossomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. SP, agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Mem Inst. Oswaldo Cruz, 1:159-218, 1909.
2. Vizzoni AG, Varela MC, Sangenis LHC, Hasslocher-Moreno AM, do Brasil PEAA, Saraiva RM. Ageing with Chagas disease: an overview of an urban Brazilian cohort in Rio de Janeiro. Parasit Vectors. 11, 354, 2018.
3. Dias JCP, Novaes Ramos A, Dias Gontijo E, Luquetti A, Aparecida Shikanai-Yasuda M, Rodrigues Coura J, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Epidemiol E Serviços Saúde. 25(21):1–10, 2016.
4. Lidani KCF, Andrade FA, Bavia L, Damasceno FS, Beltrame MH, Messias-Reason IJ, et al. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. Front Public Health. 2019.
5. WHO Available:http://www.who.int/chagas/epidemiology_history/en/.2019 [november 2019].
6. Ribeiro ALP, Rocha MO da C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. Rev.Soc. Bras Med. Trop.31(3:301-14,1998.
7. Jackson Y, Castillo S, Hammond P, Besson M, Brawand-Bron A, Urzola D, et al. Metabolic, mental health, behavioural and socioeconomic characteristics of migrants with Chagas disease in a non-endemic country. Trop Med Int Health TM IH. 17(5):595–603, 2012.
8. Patel AY, Shah P, Flaherty JH. Number of medications is associated with outcomes in the elderly patient with metabolic syndrome. J Geriatr Cardiol JGC. 213–219,2012.

9. Hasslocher-Moreno AM, do Brasil PEAA, de Sousa AS, Xavier SS, Chambela MC, Sperandio da Silva GM. Safety of benznidazole use in the treatment of chronic Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother.* 67(5):1261–6, 2012.
10. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet Lond Engl.*375(9723):1388-105,2010.
11. Sousa GR, Costa HS, Souza AC, Nunes MCP, Lima MMO, Rocha MO da C, et al. Health-related quality of life in patients with Chagas disease: a review of the evidence. *Rev Soc Bras Med Trop.*48(2):121-8, 2015.
12. Al-Aqeedi RF, Abdullatef WK, Dabdoob W, Bener A, Albinali HA, Gehani A. The prevalence of metabolic syndrome components, individually and in combination, in male patients admitted with acute coronary syndrome, without previous diagnosis of diabetes mellitus. *Libyan J Med.*2013.
13. Sperandio da Silva GM, Mediano MFF, Alvarenga Americano do Brasil PE, da Costa Chambela M, da Silva JA, de Sousa AS, et al. A Clinical Adverse Drug Reaction Prediction Model for Patients with Chagas Disease Treated with Benznidazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 58(11):6371-7, 2014a.
14. Sperandio da Silva GM, Felix Mediano MF, Hasslocher-Moreno AM, Holanda MT de, Silvestre de Sousa A, Sangenis LHC, et al. Benznidazole treatment safety: the Médecins Sans Frontières experience in a large cohort of Bolivian patients with Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother.* 72(9):2596-601, 2017b.
15. Chambela M da C, Mediano MFF, Carneiro FM, Ferreira RR, Waghbi MC, Mendes VG, et al. Impact of pharmaceutical care on the quality of life of patients with heart failure due to chronic Chagas disease: Randomized clinical trial. *Br J ClinPharmacol.* 86(1):143-54, 2020.

16. Lopes LBC, Pereira RR, Andrade PM, Carneiro FM, Kilgore SIL et al. Adverse Drug Events and Associated Factors in patients chronic Chagas. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine* 2020.
17. Nakazone MA, Pinheiro A, Braile MCVB, Pinhel MA de S, Sousa GF de, Pinheiro Júnior S, et al. Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios de NCEP-ATPIII e IDF. *Rev Assoc Médica Bras.* 2018. 53(5):407-13, 2007.
18. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.*2018.
19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *ClinPharmacolTher.* 30(2):239-45, 1981.
20. Pereira L dos S, Freitas EC, Fidalgo ASO de BV, Andrade MC, Cândido D da S, da Silva Filho JD, et al. Clinical and epidemiological profile of elderly patients with Chagas disease followed between 2005-2013 by pharmaceutical care service in Ceará State, Northeastern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 57(2):145-52, 2015.
21. Mazzucchetti L, Galvão PP de O, Tsutsui ML da S, Santos KM dos, Rodrigues DA, Mendonça SB, et al. Incidence of metabolic syndrome and related diseases in the Khisêdjê indigenous people of the Xingu, Central Brazil, from 1999-2000 to 2010-2011. *Cad Saúde Pública.* 30(11):2357-67, 2014.
22. Beleigoli AM, Ribeiro AL, Diniz M de FH, Lima-Costa MF, Boersma E. The “obesity paradox” in an elderly population with a high prevalence of Chagas disease: The 10-year follow-up of the Bambuí (Brazil) Cohort Study of Aging. *Int J Cardiol.* 166(2):523-6.

23. Saad MAN, Cardoso GP, Martins W de A, Velarde LGC, da Cruz RA. Prevalence of Metabolic Syndrome in Elderly and Agreement among Four Diagnostic Criteria. *Arq Bras Cardiol.* 102(3):263-9, 2014
24. Carmona-Torres JM, Cobo-Cuenca AI, Recio-Andrade B, Laredo-Aguilera JA, Martins MM, Rodríguez-Borrego MA. Prevalence and factors associated with polypharmacy in the older people: 2006-2014. *J Clin Nurs.* 27(15-16):2942-52.
25. Jin H, Kim Y, Rhie SJ. Factors affecting medication adherence in elderly people. *Patient Prefer Adherence.*10:2117-25,2016.
26. Alves RM de A, Thomaz RP, Almeida EA de, Wanderley J da S, Guariento ME. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 42(6):622-8, 2009.
27. Silva PS da, Mediano MFF, Silva GMS da, Brito PD de, Cardoso CS de A, Almeida CF de, et al. Omega-3 supplementation on inflammatory markers in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: a randomized clinical study. *Nutr J.*2017.
28. Rezende FAC, Vidigal de C, Vasques ACJ, Bonard IS, de Carvalho CR. Body Mass Index and Waist Circumference: Association with Cardiovascular Risk Factors. 87, 728–734, 2006.
29. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 11(8):215-25,2017.
30. Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol.*10:16, 2010

31. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.*13:74,2015.
32. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL, et al. Polypharmacy and Polymorbidity in Older Adults in Brazil: a public health challenge.2016.
33. Ramires EKNM, Menezes RCE de, Longo-Silva G, Santos TG dos, Marinho P de M, Silveira JAC da, et al. Prevalence and Factors Associated with Metabolic Syndrome among Brazilian Adult Population: National Health Survey - 2013.
34. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. *Clin Med.* 16(5):465-9,2016.
35. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol.* 63(2):187–95,2007.
36. Dobrică E-C, Găman M-A, Cozma M-A, Bratu OG, Pantea Stoian A, Diaconu CC. Polypharmacy in Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from an Internal Medicine Department. *Medicina (Mex).*2019.

4 CONCLUSÃO

Ao contrário da hipótese inicial do estudo, não foi observado diferença na frequência de EAM em pacientes que tinham SM. Entretanto, houve aumento na frequência de polifarmácia entre os pacientes com SM. Adicionalmente, foi observado aumento na frequência de EAMs e polifarmácia entre os pacientes nos estágios cardíacos mais avançados da doença de Chagas e com baixa escolaridade. Houve também correlação entre o aumento da idade e a frequência de polifarmácia. Houve correlação entre pacientes que faziam uso de polifarmácia e na frequência de EAMs, sugerindo que a polifarmácia favorece o aparecimento de EAMs. Portanto, com o intuito de melhorar o perfil de segurança nos tratamentos dos pacientes com DC crônica, sugere-se a necessidade de atenção integral, principalmente a atenção farmacêutica nos pacientes idosos, com baixa escolaridade, com cardiopatia avançada, SM e polifarmácia. Ademais, sugiro o acompanhamento longitudinal destes pacientes, no intuito de avaliar outros desfechos clínicos relevantes como internações e óbitos e suas relações com estes possíveis fatores de risco.

REFERÊNCIAS

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 5, p. 469–480, 2006.

ALMEIDA, E. A. DE *et al.* Apresentação clínica da doença de Chagas crônica em indivíduos idosos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 3, p. 311–315, jun. 2007.

ALVES, R. M. DE A. *et al.* Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 622–628, 2009.

AMARILES, P. *et al.* Effectiveness of Dader Method for Pharmaceutical Care on Control of Blood Pressure and Total Cholesterol in Outpatients with Cardiovascular Disease or Cardiovascular Risk: EMDADER-CV Randomized Controlled Trial. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 18, n. 4, p. 311–323, 2012.

BATISTA, R. S. *et al.* **Moléstia de Chagas**. Rio de Janeiro, RJ: Editora Rubio, 2007.

BRAHMA, D. *et al.* Adverse drug reactions in the elderly. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 4, n. 2, p. 91, 2013.

BRANDÃO, A. P. *et al.* I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, p. 3–28, 2005.

CARMONA-TORRES, J. M. *et al.* Prevalence and factors associated with polypharmacy in the older people: 2006-2014. **Journal of Clinical Nursing**, v. 27, n. 15–16, p. 2942–2952, 2018.

CHAGAS, C.; Nova tripanossomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum Cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst. Oswaldo Cruz*, 1:159-218, 1909.

DIAS, C. P. *et al.* II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 21, p. 1–10, 2016.

Doença de Chagas – DNDi América Latina. Disponível em: <<https://www.dndial.org/doencas/doenca-chagas/>>. Acesso em: 20 fev. 2020.

GUARIENTO, M. E.; ALLIEGRO, F. C.; DE ALMEIDA, E. A. Doença de Chagas associada a doenças crônicas em pacientes assistidos em ambulatório de hospital universitário. p. 5, 2009.

HOTEZ, P. J.; FUJIWARA, R. T. Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card. **Microbes and Infection**, v. 16, n. 8, p. 601–606, 2014.

LAVAN, A. H.; GALLAGHER, P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 7, n. 1, p. 11–22, 2016.

LIDANI, K. C. F. *et al.* Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. **Frontiers in Public Health**, v. 7, 2 2019.

LOPES, L.B.C. *et al.* Adverse Drug Events and Associated Factors in patients chronic Chagas. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 53, 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.

MENDES, M. C. P. *et al.* Pharmacovigilance history in Brazil. p. 6, 2008.

NAKAZONE, M. A. *et al.* Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios de NCEP-ATPIII e IDF. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 5, p. 407–413, 2007.

NARANJO, C. A. *et al.* A Method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239–245, 1981.

PATEL, A. Y.; SHAH, P.; FLAHERTY, J. H. Number of medications is associated with outcomes in the elderly patient with metabolic syndrome. **Journal of Geriatric Cardiology : JGC**, v. 9, n. 3, p. 213–219, 2012.

PAYNE, R. A. The epidemiology of polypharmacy. **Clinical Medicine**, v. 16, n. 5, p. 465–469, 2016.

PEREIRA, L. DOS S. *et al.* Clinical and epidemiological profile of elderly patients with Chagas disease followed between 2005-2013 by pharmaceutical care service in Ceará State, Northeastern Brazil. **Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo**, v. 57, n. 2, p. 145–152, 2015.

RASSI, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet (London, England)**, v. 375, n. 9723, p. 1388–1402, 17, 2010.

REAVEN, G. M. Syndrome X: A Short History. **The Ochsner Journal**, v. 3, n. 3, p. 124–125, 2001.

RIBEIRO, A. L. P.; ROCHA, M. O. DA C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, n. 3, p. 301–314, 1998.

ROCHLANI, Y. *et al.* Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v. 11, n. 8, p. 215–225, 2017.

SAKLAYEN, M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 2, 2018.

SANGENIS, L. H. C. *et al.* Chagas disease transmission by consumption of game meat: systematic review. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 4, p. 803–811, 2016.

SANTOS, C. E.; SCHRANK, Y.; KUPFER, R. Análise crítica dos critérios da OMS, IDF e NCEP para síndrome metabólica em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 9, p. 1096–1102, 2009.

SANTOS, H. *et al.* Segundo Consenso de Granada Sobre Problema Relacionados com Medicamentos. p. 8, 2004.

SOUSA, L. A. O. DE *et al.* Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 4, 29, 2018.

SPERANDIO DA SILVA, G. M. *et al.* Impact of pharmaceutical care on the quality of life of patients with Chagas disease and heart failure: randomized clinical trial. **Trials**, v. 13, p. 244, 27, 2012a.

SPERANDIO, G. M. *Set al.* Benznidazole treatment safety: the Médecins Sans Frontières experience in a large cohort of Bolivian patients with Chagas' disease. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 9, p. 2596–2601, 1, 2017b.

STORPIRTIS, S. *et al.* **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

VIDIGAL, F. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, 2013.

VIZZONE, A. G. *et al.* Ageing with Chagas disease: an overview of an urban Brazilian cohort in Rio de Janeiro. **Parasites & Vectors**, v.11,n,1, p.354,19 2018.

APÊNDICE A. FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

FORMULÁRIO

Page 1 of 7

1 Número de rastreamento

2 Dados Pessoais

A.1 Iniciais do nome

A.2 Número do prontuário

A.3 Sexo

Masculino Feminino

A.4 Cor e Raça

1. Preto 2. Indígena
 3. Parda 4. Amarela
 5. Branca

A.5 Data de nascimento

A.6 Data da 1ª visita

_____ ((Data da 1ª visita com o cardiologista))

A.7 Data da 2ª visita

_____ ((caso verificado algum EA/ próxima consulta com o cardiologista))

A.8 Bairro

A.9 Estado de origem

A.10 CEP

A.11 Código de GPS

A.12 Escolaridade

sem instrução ou fundamental incompleto Ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto
 Ensino médio ou superior incompleto Ensino Superior completo não determinado

A.13 Renda familiar

A.14 Total de salário mínimo

1 Até um salário 2 um - dois
 3 três ou mais
(Salário R\$954.00)

3 Dados antropométricos

B.1 Peso

(KG)

B.2 Estatura

((colocar dados em centímetro))

B.3 Cintura 1ª

((colocar dados em centímetro))

B.4 Cintura 2ª

((colocar dados em centímetro))

B.5 Quadril

((colocar dados em centímetro))**4 Medicamentos**

C.1 Uso de benzonidazol

 Yes No**5 Outros Medicamentos**

D.1 Ácido Acetil-salicílico (AAS)

 Yes No

D.2 Amiodarona

 Yes No

D.3 Anlodipina

 Yes No

D.4 Atorvastatina

 Yes No

D.5 Bezafibrato (cedur)

 Yes No

D.6 Captopril

 Yes No

D.7 Carvedilol

 Yes No

D.8 Ciprofibrato

 Yes No

D.9 Digoxina

 Yes No

D.10 Enalapril

 Yes No

D.11 Espironolactona

 Yes No

D.12 Furosemida

 Yes No

D.13 Glibenclamida

 Yes No

D.14 Hidroclorotiazida	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.15 Isossorbida	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.16 Losartana	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.17 Metformina	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.18 Propatilnitrato (sustrate)	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.19 Propanolol	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.20 Sotalol	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.21 Sinvastatina	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.22 Warfarina (marevan)	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.23 Outros	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.23.1 Quais	_____
D.24 Número de medicamnetos utilizados	_____
D.25 A receita foi mantida na 2ª visita	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D. 25.1 Medicamnetos incluídos	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.25.1.2 Quais	_____
D.25.2.1 Medicamentos excluídos	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.25.2.2 Quais	_____
D.25.3 Reduziu a dose do medicamento	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
D.25.3.1Quais medicamentos	_____

6.0 Exames laboratoriais para SM

E.1 Glicose

E.2 HDL

E.3 Triglicéridio

6.1 Exames complementares

E.4 Colesterol Total

E.4.1 LDL

E.4.2 VLDL

E.5 HB Glicada

E.6 INR

E.7 Sódio

E.8 Potássio

E.9 Uréia

E.10 Albumina

E.11 Creatinina

E.12 AST - Aspartato transaminase (TGO)

E.13 ALT-Alamina transaminase(TGP)

E.14 GGT

E.15 Número de alteração considerada suave

E.16 Número de alteração considerada moderada

((classificação FDA))

E.17 Número alteração considerada severa

E.18 Número de alteração considerada potencialmente fatal

7 Classificação Doença de chagas

F.1 Classificação da DC

Cardíaca Indeterminada Digestiva Mista

F.2 Estágio Clínico DC forma crônica

A B1 B2 C
 D Indeterminada

8.1 Classificação da SM

G.1 Critério para classificar SM

- Triglicerídeos totais elevados (≥ 150 mg/dL).
 HDL-colesterol (< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres ou uso de medicações para tratamento de dislipidemia).
 Pressão arterial aumentada (PASD ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg) ou diagnóstico prévio de PA
 glicose plasmática (glicose 100 mg/dL) ou diagnóstico prévio de DM II
 circunferência de cintura (90 cm para homens e 80 cm para mulheres)
 (International Diabetes Federation para a classificação de síndrome metabólica)

G.2 Paciente apresenta SM

Yes No

G.3 SCORE DE SM

Yes No

8.2 Critérios para SM - NCEP

- Triglicerídeos totais elevados (≥ 150 mg/dL).
 HDL-colesterol (< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres).
 Pressão arterial aumentada (PASD ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg)
 glicose plasmática (glicose ≥ 110 mg/dL)
 circunferência de cintura (> 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres)
 (NCEP (National Cholesterol Education Program))

SM-NCEP

Yes No
(NCEP (National Cholesterol Education Program))

9 Eventos Adversos

H.1 Houve alguma suspeita de EA ao medicamento

Yes No

H.2 Houve alguma alteração laboratorial associada ao medicamento

Yes No

H.3 Quais exames

H.4 Houve INR maior que 5 ao uso de varfarina

Yes No

H.5 Qual evento adverso

H.6 Houve algum evento importante (interrupção, internação ou morte devido ao tratamento)

Yes No

H.7 Medicamento suspeito

H.8 Causa do Evento Adverso

Interações medicamentosas
 toxicidade outros

H.9 Quais

H.10 Causalidade

Definido Provável
 Possível Duvidosa
 ((algoritmo de naranjo))

H.11 Caso duvidosa, qual

H.12 Intensidade

leve Moderada Grave
 Fatal

H.13 Observação

10 Interação Medicamentosa

I.1 Ocorreu alguma interação medicamentosa

Yes No

I.2 Entre quais medicamentos

I.3 Grau de interação medicamentosa
 1 Leve

1.1 Quais medicamentos com interação leve

2 Moderada

2.1 Quais medicamentos com interação moderada

3 Grave

3.3 medicamentos com interação grave

4 Contra - indicada

4.1 medicamentos com interação contra-indicação

Observação

5. Numero de consulta

1-2 3-5 mais de 5

5.1 Total de consulta

5.2 tempo entres as consultas

menos de 1 mês 1-2 meses
 3-4 meses 5- 6 meses
 mais de 6

6. óbito

Yes No

6.1 Período do óbito

7. Internação

Yes No

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM INDIVÍDUOS COM
DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA RESIDENTES NA REGIÃO
METROPOLITANA DO RIO DE JANEIRO PESQUISADOR RESPONSÁVEL:
Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano CO-RESPONSÁVEIS MÉDICOS: Profa.
Dra. Andrea Silvestre de Sousa/ Prof. Dr. Roberto Magalhães Saraiva**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo identificar alterações do estado nutricional (peso corporal, circunferência de cintura e quadril), da pressão arterial, da estrutura do coração e dos vasos sanguíneos, de marcadores sanguíneos (metabólicos e inflamatórios), da qualidade de vida e do uso de medicamentos bem como a ocorrência de possíveis efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos em indivíduos diagnosticados com doença de Chagas. Além disso, também serão obtidas informações relacionadas à prática de atividade física, hábitos alimentares, fumo e de alguns indicadores socioeconômicos como, por exemplo, escolaridade, cor da pele e renda familiar. Para participar deste estudo o (a) sr. (a), como voluntário, deverá ser submetido a algumas

avaliações, sendo necessárias três visitas em dias diferentes. A primeira visita consistirá na aplicação de questionário para avaliação do nível socioeconômico, do estilo de vida, da qualidade de vida e do uso de medicamentos. Nessa visita também serão realizadas a medida do peso, altura, circunferências, dobras cutâneas e medida da pressão arterial. Na segunda visita serão realizados os exames para avaliar a estrutura do seu coração e dos vasos sanguíneos (ecocardiogramatranstorácico e doppler de artérias carótidas). Esses procedimentos não são invasivos e não trazem riscos a sua saúde. Por fim, na terceira visita, será realizada coleta de sangue para avaliação do perfil lipídico, glicose, insulina e alguns marcadores de inflamação. A coleta de sangue será realizada no setor de coleta do Ipec e poderá causar um pequeno desconforto (semelhante a uma picada de inseto), com eventual, transitória e pequena ardência no local da coleta. Será retirada uma amostra de 10 ml de sangue. O sr. (a) deverá estar ciente que participando deste projeto, autoriza o armazenamento da amostra do sangue coletado por um período mínimo de 5 anos. Esta amostra não será utilizada para outra finalidade ou outra pesquisa sem aviso prévio. Qualquer alteração que seja detectada nos resultados dos seus exames será comunicada ao seu médico assistente do Ipec que determinará a conduta terapêutica a ser tomada. Esteja ciente que sua participação é VOLUNTÁRIA, o que significa que o (a) sr. (a) poderá decidir se quer ou não participar deste estudo, ou caso haja qualquer DESCONFORTO ou CONSTRANGIMENTO durante o mesmo o sr. (a) poderá solicitar a não participação ou desistência do estudo. Caso não aceite ou desista de participar do estudo seu tratamento ou investigação diagnóstica ocorrerá sem nenhum prejuízo. Este estudo ocorrerá de forma CONFIDENCIAL e manterá seu ANONIMATO em todos os exames que realizar e também sobre seu diagnóstico. Somente a equipe de profissionais envolvida neste estudo terá conhecimento dos resultados dos exames que realizar e do conteúdo que foi informado durante a (s) consulta(s). A sua participação neste estudo é fundamental e poderá gerar benefícios para você ou para as pessoas portadoras de doença de Chagas no futuro, após o

término do estudo.

Rubrica do paciente do estudo: _____

Rubrica do representante legal (se houver): _____

Rubrica do membro da equipe que obteve o termo: _____

Em caso de participação voluntária, este documento deverá ser assinado em duas vias onde uma ficará com você (voluntário) ou seu responsável e outra com o pesquisador.

Em caso de qualquer dúvida, o (a) sr. (a) poderá entrar em contato com o pesquisador responsável pelo projeto, Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano, ou com algum co-responsável médico, Profa. Dra. Andrea Silvestre de Sousa ou Prof. Dr. Roberto Magalhães Saraiva, no Ipec/Fiocruz no endereço: Av. Brasil, 4365, IPEC – CECLIN – Manguinhos, Rio de Janeiro, CEP.: 21.040-361. Telefones: (21) 3865-9648/3865-9696.

Rubrica do Paciente do Estudo: _____

Rubrica do Representante Legal (se houver): _____

Rubrica do membro da equipe que obteve o termo: _____

Eu _____, declaro estar esclarecido (a) sobre os termos apresentados e aceito a participar deste estudo. Entretanto, tenho pleno direito de desistir de participar a qualquer momento se assim considerar conveniente.

Data: ___ / ___ / _____

Digital se paciente analfabeto

Assinatura do voluntário ou responsável legal:

Assinatura do profissional membro da equipe que obteve o termo:

ANEXO B – PROTOCOLO DO ARTIGO SUBMETIDO

PLOS Neglected Tropical Diseases
Rio de Janeiro, February 25, 2020
Metabolic Syndrome ,polypharmacy and Adverse Drug Events in Individuals with
Chronic Chagas Disease
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PNTD-D-20-00312
Full Title:	Rio de Janeiro, February 25, 2020 Metabolic Syndrome ,polypharmacy and Adverse Drug Events in Individuals with Chronic Chagas Disease
Short Title:	Metabolic Syndrome,polypharmacy and Adverse Drug Event in Individual with Chronic Chagas
Article Type:	Research Article
Keywords:	
Corresponding Author:	patricia mello patricia mello andrade andrade Fundacao Oswaldo Cruz RIO DE JANEIRO, BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Fundacao Oswaldo Cruz
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	patricia andrade
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	patricia andrade
	mauro Mediano
	marcelo holanda
	Sophia Kilgore
	roberto saraiva
	luiz sangenis
	andrea souza
	manoel oliveira
	gilberto Silva