

**ESCOPO**

**Protocolo Clínico e  
Diretrizes Terapêuticas**

**Doença de Chagas**

Abril/2016



**protocolo**





## APRESENTAÇÃO

A presente proposta de elaboração de **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Chagas (DC)** apresenta o escopo do que se pretende construir como diretrizes do Ministério da Saúde para a atenção integral ao indivíduo afetado pela doença de Chagas no Brasil.

A doença de Chagas apresenta-se historicamente no Brasil com elevada carga de morbimortalidade e alto impacto social e econômico. Observa-se novo cenário epidemiológico, no qual apesar da redução substancial de casos agudos por transmissão vetorial, devido às ações de controle sistematizadas no final do século XX, estima-se que esta forma de transmissão tenha resultado em milhões de pessoas infectadas nas diferentes regiões<sup>1,2,3,4</sup>. Esta situação revela a magnitude da doença como condição crônica, o que demanda esforços para articulação das ações de vigilância em saúde, com envolvimento multissetorial, principalmente no eixo da participação efetiva da rede assistencial do Sistema Único de Saúde (SUS).

A vigilância da doença de Chagas, no nível federal, é de responsabilidade da Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis, no Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (CGDT/DEVIT/SVS/MS). Dentre seus eixos prioritários, encontram-se o desenvolvimento e manutenção de estratégias de vigilância, prevenção controle, compatíveis com o padrão epidemiológico atual, e discussão de estratégias para o diagnóstico da infecção e estruturação de rede de atenção para o cuidado e condução de tratamento específico ou não específico, de acordo com a forma clínica e o estágio da doença. Estas ações têm por objetivo qualificar o acesso a diagnóstico e tratamento oportunos e, conseqüentemente, evitar potenciais complicações no quadro clínico, com impactos diretos na melhora na qualidade de vida das pessoas, e redução dos custos no SUS.

Nesse contexto, ressalta-se a importância da constituição do PCDT da doença de Chagas, estabelecendo diretrizes para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos afetados pela infecção por *Trypanosoma cruzi* em suas diferentes fases (aguda e crônica) e formas clínicas, além da possível coexistência com situações de imunossupressão, servindo de subsídio a gestores, profissionais e usuários do SUS na garantia de uma atenção integral e de qualidade.



## INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), ou Tripanossomíase Americana, é uma doença tropical negligenciada, de elevada prevalência e expressiva morbimortalidade. É ocasionada pela infecção humana pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, cujos vetores são os triatomíneos (família Reduviidae), insetos hematófagos popularmente conhecidos como barbeiros ou bicudos. A doença de Chagas apresenta-se clinicamente em duas fases distintas, a aguda (aparente ou não) e a crônica, que pode se manifestar nas formas indeterminada ou determinada, neste último caso, cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva<sup>5</sup>.

A transmissão da DC pode ocorrer por diferentes formas: vetorial, por meio das formas infectantes de *T. cruzi* presentes nas fezes dos triatomíneos, eliminadas após o repasto; transfusão de sangue ou hemocomponentes, ou transplante de órgãos de doadores infectados a receptores sadios; vertical ou congênita, pela passagem de parasitos de mulheres infectadas por *T. cruzi* para seus bebês durante a gestação ou o parto; pela ingestão de alimentos contaminados com parasitos provenientes de triatomíneos infectados; e por meio de acidentes laboratoriais, pelo contato da pele ferida ou de mucosas com material contaminado (sangue de pessoas infectadas, excretas de triatomíneos, animais contaminados, dentre outros)<sup>5</sup>.

A situação epidemiológica da DC no país foi substancialmente alterada nas últimas décadas, como resultado das ações de controle e, também, em função de transformações ambientais e de ordem econômica e social. Após a significativa redução da transmissão vetorial e transfusional de *T. cruzi*, o número de casos agudos da doença foi reduzido de forma contundente (as taxas de transmissão vetorial declinaram em mais de 95% na tradicional área endêmica)<sup>6,7</sup>.

Entretanto, como consequência das elevadas incidências ao longo do século XX, estima-se que haja no Brasil, atualmente, pelo menos um milhão de pessoas infectadas por *T. cruzi*<sup>1</sup>. Em estudos recentes, as estimativas variaram de 1,9 a 4,6 milhões de pessoas<sup>2,3,4</sup>, provavelmente, mais próximo atualmente à variação de 1,0 a 2,4% da população<sup>8</sup>. Reflexo disso é a elevada carga de mortalidade por DC no país, representando uma das quatro maiores causas de mortes por doenças infecciosas e parasitárias<sup>9</sup>. No período de 2000 a 2013, segundo o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), foram registradas 68.206 mortes pela doença, uma média de 4.872 por ano.

Durante a fase crônica da DC, estima-se que 30% das pessoas infectadas desenvolvam a forma cardíaca, principal responsável pela elevada morbimortalidade da doença<sup>10,11</sup>. Nessa fase existem evidências de acometimento cardíaco que geralmente evolui para miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), complicações que, se não manejadas de forma oportuna, serão agravadas e irão requerer tratamentos de alto custo, como transplante cardíaco, uso de desfibrilador e marca-passo, evidenciando o elevado impacto econômico da enfermidade durante a fase crônica<sup>12</sup>. Estima-se que ocorra na América Latina a perda de 752.000 dias de trabalho ao ano por causa de mortes



prematuras por DC e um gasto de 1,2 bilhões de dólares por ano em produtividade perdida em sete países sul-americanos<sup>13</sup>.

Apesar da grande redução na incidência dos casos de doença de Chagas aguda (DCA), evidencia-se nos últimos 15 anos a ocorrência sistemática destes casos relacionados à transmissão oral pela ingestão de alimentos contaminados, principalmente na região amazônica, bem como à transmissão vetorial extradomiciliar, com a exposição acidental ao ciclo silvestre do agente etiológico.

A casuística de DCA passou a ser evidenciada, de fato, a partir do primeiro surto oficialmente investigado de doença de Chagas aguda por transmissão oral ocorrido em Santa Catarina em 2005, com provável relação à ingestão de caldo de cana contaminado com *T. cruzi*. A partir desse momento, percebeu-se que a forma oral teria importante papel na dinâmica de transmissão do parasito, com repercussão positiva no aumento da sensibilidade da vigilância epidemiológica. No período de 2000 a 2013 foram notificados no Brasil 1.570 casos de DCA e a forma de transmissão oral foi a mais frequente em todos os anos, totalizando 1.081 casos neste período<sup>14</sup>.

A transmissão vertical pode ocorrer em cerca de 5% das crianças nascidas de mães infectadas<sup>15</sup>. No Brasil, inquérito nacional demonstrou prevalência de 0,02% para esta forma de transmissão, identificando que 60% das crianças confirmadas com a infecção pela via congênita eram originadas do Rio Grande do Sul<sup>14</sup>. Esta diferença regional possivelmente está relacionada à existência, no estado, de *T. cruzi* dos grupos IId e IIe, atualmente classificados como TcV e TcVI, linhagens habitualmente responsáveis pelas infecções no Uruguai, Argentina, Chile, Paraguai e Bolívia, onde se observam taxas relativamente elevadas de transmissão congênita<sup>16</sup>. Em gestantes, a coinfeção *T. cruzi* e HIV representa risco aumentado de transmissão congênita de DC, pela possibilidade de reativação da doença e consequente elevação da parasitemia<sup>10,17,18</sup>.

A partir da década de 1990, têm-se relatos cada vez mais comuns de casos com grave expressão clínica de reativação da DC em pacientes com coinfeção por HIV e *T. cruzi*, em fase avançada de imunodeficiência<sup>19</sup>. Além destes casos, a reativação da DC pode ocorrer em outros pacientes imunodeprimidos, como portadores de neoplasias hematológicas ou usuários de drogas imunodepressoras<sup>10</sup>. A partir de janeiro de 2004, a reativação da DC (miocardite e/ou meningoencefalite) passou a ser reconhecida oficialmente na lista de doenças indicativas de Aids em indivíduos com 13 ou mais anos de idade<sup>20</sup>.

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 34, de 11 de junho de 2014, os serviços de hemoterapia devem realizar obrigatoriamente um teste para detecção de anticorpo anti-*T. cruzi* nas triagens laboratoriais para seleção de doadores<sup>21</sup>. No ano de 2013, segundo dados da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde, foram registradas 4.139 (0,19%) sorologias positivas para doença de Chagas nas triagens realizadas pelos serviços de hemoterapia brasileiros<sup>22</sup>.



A atenção ao portador de DC exige do SUS uma rede regionalizada e hierarquizada de serviços que proveja o atendimento ambulatorial básico nas diversas modalidades clínicas da infecção. Concomitantemente, além do tratamento antiparasitário e sintomático, o enfoque também deve estar voltado para a melhora da qualidade de vida e aspectos psicossociais, considerando todo o estigma relacionado à doença. Ademais, há o desafio de incluir a pessoa com infecção crônica no escopo das ações de vigilância em saúde, com envolvimento multissetorial, principalmente no eixo da participação efetiva da rede assistencial do SUS. Assim, é de suma importância a elaboração do presente PCDT, tendo em vista a necessidade de padronização e sistematização da conduta clínica e terapêutica às pessoas atingidas pela doença de Chagas.

## OBJETIVO

Estabelecer diretrizes para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos afetados pela doença de Chagas em suas diferentes formas, associadas ou não a situações de imunossupressão, com base em evidências científicas e dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação, para o atendimento nos serviços de saúde do SUS, em todos os níveis de atenção, tendo a Atenção Básica em Saúde o papel de coordenadora do cuidado e ordenadora da rede assistencial, realizando tratamento e acompanhamento de casos sem complicações e de formas indeterminadas, com referência e contrarreferência para situações clínicas de maior complexidade.

## POPULAÇÃO-ALVO

Estas diretrizes serão dirigidas a todos os indivíduos afetados pela doença de Chagas aguda, considerando as distintas formas de transmissão, bem como a todos afetados pela fase crônica em suas diferentes formas clínicas (indeterminada, cardíaca, digestiva e cardiodigestiva), além de situações especiais, como gestantes, nutrízes, casos de imunossupressão com ou sem reativação da doença.

No que concerne a exames comprobatórios:

- **Serão considerados afetados por doença de Chagas aguda:** Indivíduos com exame parasitológico direto positivo com ou sem sintomas OU sorologia reagente com anticorpos anti-*T. cruzi* classe IgM no sangue periférico (título  $\geq 1:40$ ) OU sorologia reagente (título  $\geq 1:80$ ) com anticorpos da classe IgG, com soroconversão ou alteração na concentração de pelo menos dois (2) títulos em um intervalo mínimo de 21 dias em amostras pareadas.
- **Serão considerados afetados por doença de Chagas crônica:** Indivíduos com pelo menos dois (2) testes sorológicos de princípios distintos para detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG, reagentes.



## **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10ª Revisão (CID-10):**

- B57.0 Forma aguda da doença de Chagas, com comprometimento cardíaco
- B57.1 Forma aguda da doença de Chagas, sem comprometimento cardíaco
- B57.2 Doença de Chagas (crônica) com comprometimento cardíaco
- B57.3 Doença de Chagas (crônica) com comprometimento do aparelho digestivo
- B57.4 Doença de Chagas (crônica) com comprometimento do sistema nervoso
- B57.5 Doença de Chagas (crônica) com comprometimento de outros órgãos

## **ABORDAGENS INCLUÍDAS**

### **Abordagem geral**

- Diagnóstico: serão descritas características de anamnese adequada e aspectos clínicos que permitam a suspeição do caso, as etapas para diagnóstico laboratorial da infecção por *T. cruzi*, assim como, diagnóstico diferencial e outros exames complementares, dentre os quais:

Fase aguda: Urinálise (exame do sedimento urinário - EAS), Hemograma, Eletrocardiograma (ECG), Testes de função hepática, Radiografia de tórax. Em casos de sintomas sugestivos de miopericardite, Ecocardiograma.

Fase crônica: ECG; Radiografia de tórax. Em caso de ECG com alterações típicas de cardiopatia chagásica: Ecocardiograma, Holter. Em casos suspeitos de megacólon e/ou megaesôfago: enema opaco e radiografia contrastada do esôfago, respectivamente.

- Tratamento etiológico: Em relação aos fármacos, serão abordados o Benznidazol (1ª escolha) e o Nifurtimox (alternativa terapêutica em casos intolerância ou ineficácia ao Benznidazol), cujas indicações já são consenso no cuidado. Porém, devem ser avaliados, por ainda serem dúvidas na prática clínica: alopurinol e os antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, posaconazol).

Deverão ser considerados nas diretrizes: esquemas de administração; tempo de tratamento; benefícios esperados (curar a infecção e diminuir a possibilidade da transmissão de *T. cruzi* por qualquer modalidade conhecida, prevenir lesões orgânicas ou a evolução delas, prevenir de modo primário ou secundário a reativação da doença em casos de imunossupressão); contraindicações; exames para acompanhamento e periodicidade; reações adversas e respectivas condutas; interações medicamentosas; critérios de interrupção; acompanhamento pós-tratamento. Além disso, as diretrizes também incluirão as condutas não medicamentosas (acompanhamento nutricional, atividades físicas, acompanhamento psicológico, acompanhamento em assistência social [reabilitação socioeconômica]).



A construção do PCDT considerará em sua abordagem geral as seguintes situações clínicas:

- a) **Doença de Chagas Aguda:** manejo de forma geral; transmissão vertical; indicação de profilaxia em caso de transmissão acidental.
- b) **Doença de Chagas Crônica:** Estadiamento da fase crônica da doença (algoritmo para avaliação inicial da pessoa com infecção por *T. cruzi*) e conduta em:
  1. Forma indeterminada;
  2. Formas cardíaca, digestiva e cardiodigestiva. A abordagem destas formas pelo PCDT irá focar-se na construção de algoritmos:
    - Estadiamento inicial do comprometimento miocárdico e/ou digestivo;
    - Estratificação do risco na cardiopatia chagásica crônica e respectiva indicação de tratamento etiológico conforme grau de risco;
    - Estratificação do risco na doença digestiva chagásica crônica e respectiva indicação de tratamento etiológico conforme grau de risco;

**Tratamento farmacológico das complicações decorrentes da evolução da doença ou indicação de cirurgia não serão alvo da abordagem do PCDT, mas serão referenciados os guias, protocolos e diretrizes correspondentes, ou sinalização da necessidade de elaboração dos mesmos.**

### Situações especiais

- Abordagem em casos que necessitam de uma criteriosa avaliação da relação risco-benefício:
  - a) Situações de Imunossupressão, como por exemplo, coinfeção HIV/*T. cruzi* e transplantes, e conduta na reativação da doença de Chagas (aspectos clínicos, diagnóstico laboratorial, exames complementares, indicação de tratamento e recomendações terapêuticas).
  - b) Definição da conduta em Gestantes/Nutrizes na: Fase aguda; Fase crônica; Coinfeção HIV /*T. cruzi*.
  - c) Definição da conduta em crianças expostas a *T. cruzi* a partir de Gestantes/Nutrizes na: Fase aguda; Fase crônica; Coinfeção HIV /*T. cruzi*.



## Vigilância em Saúde

Descrição sucinta das ações de vigilância epidemiológica para investigação e prevenção de casos e surtos de DCA. Em relação aos casos crônicos, serão definidas as ações para acompanhamento de familiares e outras pessoas no mesmo contexto epidemiológico (histórico ou atual), incluindo mulheres em idade fértil e os filhos de mulheres identificadas com a infecção por *T. cruzi*. Serão definidas ainda as ações específicas para desenvolvimento de hemovigilância em doença de Chagas. Para maior detalhamento, serão referenciados os guias, manuais e portarias do Ministério da Saúde.

## PERGUNTAS DE PESQUISA

### 1) TRATAMENTO

**1.1.** A partir de evidências que demonstraram que o parasitismo tissular persistente seria diretamente responsável pelas reações inflamatórias, acarretando em dano miocárdico irreversível, surgiram novas possibilidades quanto à indicação de tratamento etiológico na fase crônica da doença de Chagas<sup>23,24</sup>. Atualmente é fortemente indicado o tratamento em crianças com idade igual ou inferior a 12 anos e adolescentes com idade entre 13 e 18 anos com infecção crônica, com base em estudos controlados no Brasil e Argentina. No entanto, os resultados na Bolívia sugerem diferenças regionais dependendo possivelmente do parasito. Os resultados no Brasil também são derivados de poucos estudos controlados apenas em algumas regiões, evidenciando uma boa resposta terapêutica. Porém, apesar de recomendado, é considerada incerta a eficácia do tratamento etiológico na fase crônica de longa duração, especialmente em indivíduos na faixa etária acima de 50 anos<sup>25, 26</sup>.

**O tratamento com benznidazol é eficaz na negatificação sorológica (seguimento  $\geq$  5 anos), redução da morbimortalidade ou evitar mudança das alterações eletrocardiográficas em curto prazo de evolução, em crianças com idade igual ou inferior a 12 anos e adolescentes com idade entre 13 e 18 anos com infecção crônica?**

- 
- P Crianças com idade igual ou inferior a 12 anos; Adolescentes com idade entre 13 e 18 anos com infecção crônica
- I Tratamento antiparasitário com benznidazol
- C Placebo ou nenhuma intervenção
- O Negatificação sorológica em um tempo de seguimento maior ou igual a 5 anos; Evitar mudança das alterações eletrocardiográficas em curto prazo de evolução; Redução da morbimortalidade
-



**O tratamento com benznidazol é eficaz na redução da morbimortalidade e progressão da cardiopatia ou na negatificação sorológica (seguimento  $\geq 5$  anos) em adultos na forma crônica indeterminada da doença de Chagas?**

---

- P Adultos na faixa etária a partir de 19 anos, na fase crônica, assintomáticos e com ECG sem anormalidades sugestivas de cardiopatia chagásica.
  - I Tratamento antiparasitário com benznidazol
  - C Placebo ou nenhuma intervenção
  - O Impedir o aparecimento ou retardar a progressão para formas cardíacas; negatificação sorológica em um tempo de seguimento maior ou igual a 5 anos; redução da morbimortalidade;
- 

**1.2.**A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a principal forma clínica responsável pela elevada carga de morbimortalidade da doença de Chagas, com grande impacto social e médico-trabalhista. Estudos observacionais e a própria experiência acumulada em diversos países demonstraram possível benefício clínico do tratamento etiológico na CCC leve ou moderada<sup>25,27,28</sup>, porém foram publicados em 2015 os resultados de estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado, denominado BENEFIT<sup>29</sup>, no qual a deterioração clínica cardíaca não foi reduzida significativamente com o uso do benznidazol em pacientes com cardiopatia estabelecida.

**Em adultos com CCC estabelecida (presença de alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas sugestivas de comprometimento cardíaco), leve a moderada, o tratamento com benznidazol é eficaz na redução da morbimortalidade, progressão da doença, ou na negatificação sorológica?**

---

- P Adultos com cardiopatia chagásica crônica estabelecida (presença de alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas sugestivas de comprometimento cardíaco), leve a moderada
  - I Tratamento antiparasitário com benznidazol
  - C Placebo ou nenhuma intervenção
  - O Redução da morbimortalidade e progressão da doença; negatificação sorológica em um tempo de seguimento maior ou igual a 5 anos; impacto positivo na qualidade de vida
- 

**1.3.**Apesar de não haver evidências que demonstrem benefício do tratamento na progressão da forma digestiva da doença de Chagas crônica, usualmente não se contraindica o tratamento antiparasitário, baseado na potencial redução de risco de desenvolvimento ou progressão da cardiopatia chagásica<sup>25,30,31</sup>.

**Em pessoas apresentando a forma digestiva da fase crônica da doença de Chagas, na ausência de cardiopatia avançada, o tratamento com benznidazol é eficaz na progressão da forma digestiva da doença e na redução do risco de desenvolvimento da forma cardíaca ou na negatificação sorológica?**

---

- P Pessoas apresentando a forma digestiva da fase crônica da doença de Chagas, na ausência de cardiopatia avançada.
  - I Tratamento antiparasitário com benznidazol.
-



- 
- C Placebo ou nenhuma intervenção
  - O Redução da progressão da forma digestiva; redução de risco de desenvolvimento ou progressão da forma cardíaca; negatificação sorológica em um tempo de seguimento maior ou igual a 5 anos; impacto positivo na qualidade de vida
- 

**1.4.A** recomendação de profilaxia primária da reativação de doença de Chagas com antiparasitários ainda é controversa. Na 2ª edição do Consenso Brasileiro em doença de Chagas (prelo), não há indicação definitiva de profilaxia antiparasitária primária em pessoas que receberam transplantes, pois estudos citados que demonstram benefício desta conduta são relatos de pequeno número de casos em transplante de rim e fígado, além de não serem controlados e não utilizarem o monitoramento sistemático de parasitemia.

**A profilaxia primária com benznidazol por 10 dias é eficaz na prevenção de reativação pós-transplante em receptores infectados por doença de Chagas?**

---

- P Pessoas com doença de Chagas que receberam transplante de órgãos
  - I Profilaxia primária com benznidazol – 10 dias
  - C Nenhuma Intervenção
  - O Prevenção de reativação pós-transplante; Ampliação da sobrevida; Impacto positivo na qualidade de vida.
- 

**A profilaxia primária com benznidazol por 60 dias é eficaz na prevenção de reativação pós-transplante e diminuição transitória da parasitemia em receptores infectados por doença de Chagas?**

---

- P Pessoas com doença de Chagas que receberam transplante de órgãos
  - I Profilaxia com benznidazol – 60 dias
  - C Nenhuma Intervenção
  - O Prevenção de reativação pós-transplante; Diminuição transitória da parasitemia
- 

**Tratamento preemptivo com benznidazol, baseado no monitoramento da carga parasitária detectada por PCR, é eficaz na prevenção de reativação pós-transplante e redução da morbimortalidade em receptores infectados por doença de Chagas?**

---

- P Pessoas com doença de Chagas que receberam transplante de órgãos
  - I Tratamento Preemptivo com benznidazol, baseado no monitoramento da carga parasitária detectada por reação em cadeia da polimerase (PCR)
  - C Nenhuma Intervenção
  - O Prevenção de reativação pós-transplante; Redução da morbimortalidade
- 

**Benznidazol é eficaz na cura clínica da reativação pós-transplante, na redução da mortalidade e em evitar a falência do enxerto em receptores infectados por doença de Chagas?**

---

- P Reativação pós-transplante em receptores infectados por doença de Chagas
  - I Tratamento com benznidazol
  - C Nenhuma Intervenção
-



---

O Cura clínica da reativação pós-transplante; Evitar a falência do enxerto; Redução da mortalidade.

---

1.5. Também conforme a 2ª edição do Consenso Brasileiro em doença de Chagas (prelo), ainda não há evidências consistentes que validem o uso do benznidazol como profilaxia secundária após o tratamento convencional da reativação na coinfeção HIV/*T. cruzi*.<sup>32,33,34</sup>

**A profilaxia secundária com benznidazol é eficaz na prevenção de recidivas e redução da morbimortalidade em pessoas com coinfeção HIV/*T. cruzi*?**

---

- P Pessoas com coinfeção HIV/*T. cruzi* que receberam tratamento antiparasitário da reativação da doença de Chagas
- I Profilaxia secundária com benznidazol
- C Nenhuma Intervenção
- O Prevenção de novos episódios de reativação da doença de Chagas; Redução da morbimortalidade; Impacto positivo na qualidade de vida
- 

**A profilaxia primária com benznidazol, baseada no monitoramento dos níveis de linfócitos T-CD4<sup>+</sup>, é eficaz na prevenção da ocorrência de reativação da doença de Chagas e redução da morbimortalidade em pessoas com coinfeção HIV/*T. cruzi*?**

---

- P Pessoas com coinfeção HIV/*T. cruzi*
- I Profilaxia primária com benznidazol, baseada no monitoramento dos níveis de linfócitos T-CD4<sup>+</sup>
- C Nenhuma Intervenção
- O Prevenção da ocorrência de reativação da doença de Chagas; Redução da morbimortalidade.
- 

1.6. Em decorrência de teratogenicidade demonstrada em animais, o tratamento específico da infecção por *T. cruzi* está contraindicado durante a gestação<sup>10,35,36</sup>. Porém, considera-se necessária uma cuidadosa avaliação da relação risco-benefício e revisão de protocolos de uso de benznidazol em gestantes na fase aguda da doença de Chagas e nos casos de coinfeção HIV/*T. cruzi*, já que há um maior risco de transmissão vertical, além de que relatos de exposição acidental ao benznidazol em gestantes não indicaram efeitos adversos no recém-nascido<sup>35,37,38</sup>.

**O tratamento com benznidazol em gestantes na fase aguda da doença de Chagas é eficaz na prevenção de transmissão vertical, regressão de sintomas e eliminação da infecção na mãe, ou redução da morbidade relativa à infecção por *T. cruzi* nas crianças, e qual a relação risco-benefício considerando potenciais riscos do medicamento: aborto espontâneo; anormalidades congênitas, retardo do crescimento intrauterino; prematuridade; baixo peso ao nascer; natimorto?**

---

- P Gestantes na fase aguda da doença de Chagas;
- I Tratamento antiparasitário com benznidazol
- C Nenhuma Intervenção
-



- 
- O Prevenção de transmissão vertical; potenciais riscos do medicamento (aborto espontâneo; anormalidades congênitas, retardo do crescimento intrauterino; prematuridade; baixo peso ao nascer; natimorto); regressão de sintomas e eliminação da infecção na mãe; Redução da morbidade relativa à infecção por *T. cruzi* nas crianças infectadas por este protozoário.
- 

**O tratamento com benznidazol em gestantes coinfectadas HIV/*T. cruzi* ou com imunodepressão por outras causas é eficaz na prevenção de transmissão vertical e qual a relação risco-benefício, considerando potenciais riscos do medicamento: aborto espontâneo; anormalidades congênitas, retardo do crescimento intrauterino; prematuridade; baixo peso ao nascer; natimorto?**

---

- P Gestantes coinfectadas HIV/*T. cruzi* ou com imunodepressão por outras causas  
I Tratamento antiparasitário com benznidazol  
C Nenhuma Intervenção para Chagas [manutenção do protocolo de HAART, no caso de  
O coinfeção]  
Prevenção de transmissão vertical; potenciais riscos do medicamento (aborto espontâneo; anormalidades congênitas, retardo do crescimento intrauterino; prematuridade; baixo peso ao nascer; natimorto); Redução da morbidade relativa à infecção por *T. cruzi* nas crianças infectadas por este protozoário, infectadas ou não por HIV a partir de suas mães.
- 

1.7.O tratamento da doença de Chagas com benznidazol está associado a efeitos colaterais que podem levar à descontinuação do tratamento e conseqüente ineficácia, contudo é o fármaco mais efetivo para o tratamento desse agravo no cenário atual<sup>39</sup>. Assim, considera-se a possibilidade de uma nova abordagem dentro da estratégia de curto prazo para melhora terapêutica, partindo-se da análise de regimes de administração do benznidazol, avaliando a melhor combinação de dose, frequência de dosagem e duração do tratamento<sup>40</sup>. Em 2015, foram publicados resultados do estudo de avaliação da farmacocinética populacional do benznidazol em pacientes adultos na fase crônica da doença de Chagas, que demonstraram que o esquema de 2,5 mg/kg/24 horas seria suficiente para atingir as concentrações plasmáticas da faixa terapêutica admitidas pelos autores (3-6 mg/L)<sup>41</sup>, reforçando o sugerido por Altcheh e colaboradores<sup>42</sup> de que a administração de doses menores de benznidazol em adultos poderia ser benéfica e deveria ser avaliada. Neste contexto, acrescentam-se os diferentes esquemas terapêuticos preconizados em consensos e guias internacionais<sup>25,31,43,44,45</sup>.

**Qual o perfil de segurança e eficácia de diferentes esquemas terapêuticos do benznidazol para tratamento da doença de Chagas crônica?**

---

- P Pessoas com doença de Chagas na fase crônica da doença de Chagas  
I Benznidazol, via oral: Adultos (5 mg/kg/dia, 60 dias; 5 mg/kg/dia, 30 dias; 2,5 mg/kg/dia, 60 dias; 2,5 mg/kg/dia, 30 dias; 10 mg/kg/dia (10 dias) e 3 mg/kg/dia (50 dias; dose fixa de 300mg/dia, com tempo de tratamento em dias igual ao peso em Kg
-



---

do indivíduo a ser tratado). Crianças menores de 12 anos (5 a 10 mg/kg/dia, 30 dias; 5 a 7,5 mg/kg/dia, 60 dias). Crianças até 1 ano de idade (10 mg/kg/dia, 60 dias)

- C Benznidazol administrado via oral, na dose de 5 a 7 mg/kg/dia em adultos, durante 30 a 60 dias e em crianças menores de 12 anos na dose de 5 a 10 mg/kg/dia, durante 60 dias
  - O Eficácia (considerar diferenças regionais entre os genótipos de *T. cruzi* circulantes); Redução de eventos adversos e toxicidade; Interrupção do tratamento; Adesão ao tratamento; Falha terapêutica.
- 

**1.8.** Alguns ensaios clínicos randomizados (ECR) mostram efeito benéfico no tratamento da doença de Chagas crônica pelo uso do alopurinol e do itraconazol. Outros trabalhos citam que esses fármacos podem ser úteis em algumas situações específicas, como nas reativações em imunodeprimidos, quando houver impossibilidade do uso do benznidazol ou nifurtimox. Vale ressaltar, no entanto, que a maioria desses estudos foram conduzidos no Chile, e que não há evidências clínicas comprovadas da eficácia terapêutica, tendo em vista que existem pouquíssimos estudos primários sobre o tema <sup>32,33,34,46,47,48,49,50,51</sup>.

---

**Alopurinol e os antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, posaconazol) são eficazes na redução da morbimortalidade, da parasitemia por *T. cruzi* ou reversão dos sinais clínicos típicos da doença de Chagas?**

---

- P Pacientes com doença de Chagas
  - I Tratamento com: alopurinol; antifúngicos azólicos;
  - C Comparação entre pacientes tratados com benznidazol
  - O Redução da parasitemia por *T. cruzi* ou reversão dos sinais clínicos expressos, típicos da doença de Chagas; Redução da morbimortalidade; Estabilidade clínica da doença; Impacto positivo na qualidade de vida
- 

---

**Quais os efeitos da associação do benznidazol ao alopurinol ou antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, posaconazol) na redução da morbimortalidade, da parasitemia por *T. cruzi* ou reversão dos sinais clínicos típicos da doença de Chagas?**

---

- P Pacientes com doença de Chagas
  - I Tratamento com: benznidazol + alopurinol; benznidazol + antifúngicos azólicos
  - C Comparação entre pacientes tratados somente com benznidazol
  - O Redução da parasitemia por *T. cruzi* ou reversão dos sinais clínicos expressos, típicos da doença de Chagas; Redução da morbimortalidade; Estabilidade clínica da doença; Impacto positivo na qualidade de vida.
- 

---

**Alopurinol e os antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, posaconazol) são eficazes na redução da morbimortalidade, da parasitemia por *T. cruzi* ou reversão dos sinais clínicos típicos em casos de reativação da doença de Chagas em imunodeprimidos?**

---

- P Casos de reativação da doença de Chagas em imunodeprimidos
  - I Tratamento com: alopurinol; antifúngicos azólicos;
  - C Comparação entre pacientes tratados com benznidazol
  - O Redução da parasitemia por *T. cruzi* ou reversão dos sinais clínicos típicos da
-



---

reativação da doença de Chagas; Redução da morbimortalidade; Estabilidade clínica da doença; Impacto positivo na qualidade de vida.

---

**Quais os efeitos da associação do benznidazol ao alopurinol ou antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, posaconazol) na redução da morbimortalidade, da parasitemia por *T. cruzi* ou reversão dos sinais clínicos típicos em casos de reativação da doença de Chagas em imunodeprimidos?**

---

- P Casos de reativação da doença de Chagas em imunodeprimidos
  - I Tratamento com: benznidazol + alopurinol; benznidazol + antifúngicos azólicos
  - C Comparação entre pacientes tratados somente com benznidazol
  - O Redução da parasitemia por *T. cruzi* ou reversão dos sinais clínicos típicos da reativação da doença de Chagas; Redução da morbimortalidade; Estabilidade clínica da doença; Impacto positivo na qualidade de vida.
- 

**1.9.** O nifurtimox, que pode ser utilizado como alternativa em casos de intolerância ou que não respondam ao tratamento com benznidazol, não possui registro no Brasil e não está incluído na RENAME, porém é adquirido pelo Ministério da Saúde via doação da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), com respaldo no § 5º do Art. 8º da Lei 9.782 de 26/01/1999. Necessita-se, portanto, de avaliação do perfil de eficácia e segurança para análise de inclusão do nifurtimox no SUS conforme trâmites da CONITEC.

**O nifurtimox é eficaz e seguro como alternativa terapêutica nos casos de ineficácia ou intolerância ao benznidazol?**

---

- P Casos de ineficácia ou intolerância ao benznidazol
  - I Tratamento com nifurtimox
  - C Interrupção e reintrodução do benznidazol
  - O Eficácia; Redução de eventos adversos e toxicidade; Interrupção do tratamento; Adesão ao tratamento; Falha terapêutica
- 

**2) DIAGNÓSTICO:**

**2.1.** O diagnóstico laboratorial na fase crônica é essencialmente sorológico, por meio da detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG, e deve ser realizado utilizando um teste de elevada sensibilidade em conjunto a outro de alta especificidade. Os testes de Ensaio Imunoenzimático (ELISA), Imunofluorescência Indireta (IFI) e Hemaglutinação Indireta (HAI), são os indicados atualmente para determinar o diagnóstico, e a confirmação ocorre quando pelo menos dois (2) testes por princípios distintos são reagentes. Em caso de resultados discordantes se recomenda utilizar teste sorológico diferente e/ou encaminhar para laboratório de referência, onde podem ser realizadas técnicas como reação em cadeia da polimerase (PCR) ou *Western blotting*, as quais são de uso limitado devido ao alto custo, além da ausência de protocolos padronizados para PCR<sup>10,52</sup>. Alternativamente, pode-se repetir dois dos três testes recomendados



(ELISA, IFI ou HAI) em nova amostra de sangue<sup>53</sup>. Além disso, outras técnicas sorológicas, como a prova de quimioluminescência, têm se mostrado promissoras<sup>5</sup>.

**Qual a melhor recomendação para diagnósticos discordantes de DCC (uma sorologia reagente e outra não reagente) em termos de custo-efetividade e aplicabilidade no SUS?**

- 
- P Diagnósticos inconclusivos de doença de Chagas crônica (permanência de uma sorologia IgG reagente e outra não reagente, por dois métodos convencionais distintos, prioritariamente ELISA + RIFI)
- I PCR; Western blotting; Quimioluminescência; Testes convencionais modificados (ELISA-recombinante); repetir dois dos três testes recomendados (ELISA, IFI ou HAI) em nova amostra de sangue
- C Realizar uma terceira metodologia, dentre as três preconizadas: HAI
- O Custo-efetividade; Reprodutibilidade; Acurácia (sensibilidade e especificidade); Validade
- 

**2.2.** Em casos suspeitos de transmissão vertical da doença Chagas, existem diferentes recomendações quanto ao diagnóstico sorológico:

- O Consenso colombiano sobre doença de Chagas congênita recomenda que, em situações em que os testes parasitológicos iniciais são negativos, a determinação de infecção congênita por sorologia convencional IgG anti -*T. cruzi* deve ser feita a partir de oito meses de idade. Qualquer teste positivo aos oito (8) meses deve ser confirmado após dez (10) meses de idade com dois (2) exames sorológicos de métodos diferentes<sup>43</sup>;
- No Guia argentino para doença de Chagas existe a recomendação da realização de dois testes sorológicos de métodos distintos a partir dos dez (10) meses de idade<sup>44</sup>;
- No Manual boliviano de doença de Chagas congênita é recomendada a realização das técnicas sorológicas a partir dos seis (6) meses de idade<sup>54,55</sup>;
- Já o Consenso brasileiro em doença de Chagas (prelo) descreve que crianças expostas a *T. cruzi*, por transmissão vertical, apresentam anticorpos maternos da classe IgG circulantes que podem ser detectados por testes sorológicos de rotina até nove (9) meses de idade, desta forma, recomenda-se realizar a pesquisa de anticorpos IgG anti-*T. cruzi* após o nono (9º) mês, realizando dois (2) testes de princípios distintos.

**Em casos suspeitos de transmissão vertical da doença de Chagas, nos quais o exame parasitológico na criança resultou negativo ou não foi realizado, qual deve ser o período, após o nascimento, para pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG?**

- 
- P Crianças com suspeita de transmissão vertical da doença de Chagas
- I Diagnóstico sorológico por pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG a partir de nove (9) meses após o nascimento
- C Diagnóstico sorológico por pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG a partir de: seis (6) meses após o nascimento; oito (8) meses após o nascimento; dez (10) meses após o nascimento
- O O período com maior acurácia para o diagnóstico sorológico da transmissão vertical da doença.
-



**1.3** Considerando que a estimativa para o número de pacientes infectados no país seja no mínimo de 1 milhão de infectados, torna-se de fundamental importância o estabelecimento de estratégias para definir as populações prioritárias para tratamento alternativamente à demanda espontânea. Considerando que novos focos de doença por transmissão oral sugerem a presença da doença em regiões não consideradas endêmicas como a Região Amazônica, e a presença de populações imigrantes de áreas também de alta endemicidade e com alta frequência de mulheres em idade fértil, estes são grupos que podem ser considerados prioritários por estarem sob risco de transmissão da doença.

**Quais as melhores estratégias de diagnóstico para doença de Chagas em mulheres no pré-natal e em idade fértil, considerando possível custo-efetividade, estimativa do número de casos de infecção e diminuição da parasitemia para prevenção da doença congênita?**

- 
- P Mulheres no pré-natal; Mulheres em idade fértil  
I Realizar provas sorológicas para doença de Chagas obrigatoriamente no pré-natal e em mulheres em idade fértil  
C Manter a demanda espontânea  
O Estimativa de mulheres em idade fértil com infecção por *T. cruzi* no Brasil; diminuição da parasitemia para prevenção da doença congênita; Custo-efetividade; Acurácia
- 

## INDICADORES DE IMPLEMENTAÇÃO

A ênfase na teoria como estratégia metodológica para a avaliação de programas remete à elaboração de modelos lógicos como componente necessário do processo avaliativo, pois descreve a intervenção de uma forma racional e organizada, assim como define os pressupostos sobre os recursos e operações/ações e como estes levam aos resultados esperados<sup>56</sup>. Portanto, para avaliação de implementação do PCDT da doença de Chagas, deverá ser construído modelo lógico da intervenção, abordando insumos, atividades e efeitos (produtos, resultados e impacto), construindo o plano de avaliação e respectiva matriz de análise e julgamento a partir da categoria acesso.

Tal plano deve ser elaborado com a colaboração de usuários potenciais da avaliação, dentre indivíduos afetados pela doença, profissionais de saúde, gestores do SUS e pesquisadores/professores universitários, e considerar os seguintes componentes técnicos: assistência (clínica, laboratorial e farmacêutica) e vigilância em saúde.

Como indicadores de monitoramento, podem ser abordados:

- % de pessoas registradas como estando no mesmo contexto de vulnerabilidade e risco para infecção por *T. cruzi* do caso referência [DCA ou DCC] com realização de exames diagnósticos para a infecção;



- % de indivíduos infectados com realização de exames básicos para definição do grau de comprometimento cardíaco;
- % de casos com indicação de tratamento que receberam benznidazol;
- % de crianças expostas a *T. cruzi* por meio de suas mães com exames parasitológicos no primeiro mês de vida;
- % de indivíduos infectados por HIV e história epidemiológica compatível com infecção por *T. cruzi* com realização de sorologia para DC.
- % de candidatos à doação de sangue com sorologia reagente para infecção por *T. cruzi* como resultado da triagem em hemocentros que tiveram confirmação do *status* sorológico.

## RECURSOS

Os recursos necessários para a elaboração e implementação do PCDT são referentes aos seguintes itens:

- Reunião com o Comitê Gestor e Grupo Elaborador do PCDT da Doença de Chagas;
- Realização de enquete;
- Publicação e divulgação do PCDT;
- Desenvolvimento de material de referência (incluindo para ensino à distância – EAD) para educação permanente em doença de Chagas fundamentado no PCDT;
- Capacitação de profissionais que utilizarão o PCDT. O adequado desempenho de uma rede de atenção integral à pessoa com infecção por *T. cruzi* depende fundamentalmente da integração entre os profissionais da atenção básica, especialistas focais e centros de referência, e neste intento podem-se implementar as seguintes estratégias:
  - Estabelecer referências médicas e de outras profissões de saúde na Atenção Básica (em Núcleos de Apoio ao Saúde da Família – NASFs ou nas próprias equipes de saúde da família – ESF) em âmbito locorregional como apoio e consultoria às demais equipes da ABS;
  - Estabelecer referências estaduais e/ou locorregionais de atenção em Média e Alta Complexidade;
  - Potencializar ações de matriciamento na rede de saúde junto à ABS a partir de centros de referência e NASFs;
  - Instituir mecanismos de integração entre os níveis de atenção: além de estabelecer fluxos de referência e contrarreferência, implantar instrumentos e núcleos de teleconsultoria e telediagnóstico por meio do programa Telessaúde.



- Potencializar ações de farmacovigilância e tecnovigilância relacionadas ao processo de diagnóstico e tratamento da doença de Chagas.

-Reorganização do sistema quanto à atenção a pessoas acometidas pela doença de Chagas em sua fase crônica. Destaca-se a necessidade de estabelecer a rotina de notificação compulsória para vigilância epidemiológica e/ou de vigilância clínica por meio sistema para cadastramento de casos de doença de Chagas na fase crônica, visando à qualificação da informação para monitoramento e avaliação dos serviços de saúde, pois apenas, no momento, somente a DCA está incluída na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória e Imediata, segundo a Portaria de Notificação Compulsória nº 204, de 17 de fevereiro de 2016;

-Por tratar-se de uma doença negligenciada, existe o desafio relacionado à implementação e sustentabilidade de mecanismos de gestão e governança intersetorializados, a partir de uma rede de atenção à saúde (SUS) em conexão a uma rede de assistência social (SUAS – Sistema único de Assistência Social) às pessoas com infecção por *T. cruzi*, devendo-se analisar processos de pactuação interfederativa e respectiva aplicabilidade;

-Visando uma possível ampliação da demanda de kits diagnósticos e, principalmente, de medicamentos para tratamento específico, é necessária uma avaliação da capacidade produtiva dos laboratórios e uma estimativa mais precisa da necessidade de insumos, que encontra limitações referentes à ausência de dados confiáveis dos casos de doença de Chagas em sua fase crônica.

## INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O PCDT incluirá:

- 1) Fluxograma de Tratamento.
- 2) Ficha Farmacoterapêutica, para acompanhamento dos pacientes em relação a eventos adversos, exames laboratoriais, interações medicamentosas e contraindicações.
- 3) Guia de orientação às pessoas acometidas pela doença de Chagas, contendo as principais orientações sobre a doença e o medicamento a ser dispensado.

## REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates.** Weekly epidemiological record, n. 6, fev. 2015, 90, 33–44.
2. MARTINS-MELO, FR et al. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Acta Trop**; v. 130, p. 167-174, 2014.



3. BERN, C et al. Trypanosoma cruzi and Chagas disease in the United States. **Clin Microbiol Rev**; v. 24, n. 4, p. 655-681, 2011.
4. HOTEZ, PJ; FUJIWARA, RT. Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card. **Microbes Infect**, v. 16, n. 8, p. 601-606, 2014.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 812 p.
6. SILVEIRA, Antônio Carlos. Os novos desafios e perspectivas futuras do controle. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 44, supl. 2, p. 122-124, 2011.
7. VILLELA, Marcos Marreiro et al. Avaliação do Programa de Controle da Doença de Chagas em relação à presença de *Panstrongylus megistus* na região centro-oeste do Estado de Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 4, p. 907-917, 2009.
8. DIAS, JCP et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2016. **Epidemiol. Serv. Saúde** v. 24, n. 1, no prelo, 2016
9. MARTINS-MELO FR, RAMOS AN JR, ALENCAR CH, HEUKELBACH J. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000-2011. **Bull World Health Organ.**, v. 94, n. 2, p.103-110. 2016
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro de Doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 38 (Suplemento III): 1-29, 2005.
11. ANDREOLLO, N.A.; MALAFAIA, O. Os 100 anos da doença de Chagas no Brasil. **Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva**, São Paulo, v. 22, n. 4, Dec. 2009.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 816 p.
13. CONTEH, Lesong; ENGELS, Thomas; MOLYNEUX, David H. Socioeconomic aspects of neglected tropical diseases. **The Lancet**, v. 375, n. 9710, p. 239-247, 2010.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013**. Boletim Epidemiológico, v. 46, nº 21, 2015. ISSN 2358-9450
15. HOWARD, Elizabeth J. et al. Frequency of the congenital transmission of Trypanosoma cruzi: a systematic review and meta-analysis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 121, n. 1, p. 22-33, 2014.
16. OSTERMAYER, Alejandro Luquetti et al. O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 44, supl. 2, p. 108-121, 2011.



17. CARLIER, Yves et al. Congenital Chagas disease: an update. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 110, n. 3, p. 363-368, 2015.
18. SCAPELLATO, Pablo Gustavo; BOTTARO, Edgardo Gabriel; RODRÍGUEZ-BRIESCHKE, María Teresa. Mother-child transmission of Chagas disease: could coinfection with human immunodeficiency virus increase the risk?. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 42, n. 2, p. 107-109, 2009.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual Técnico: Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-Infecção *Trypanosoma cruzi*-Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 34, de 11 de junho de 2014**. Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. Brasília: MS/ANVISA, 2014.
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Nota Técnica nº 032/2014/CGSH/DAHU/SAS/MS**. Número de doadores de sangue com teste de triagem sorológica reagente para doença de Chagas no ano de 2013.
23. VIOTTI, R. et al. Towards a paradigm shift in the treatment of chronic Chagas disease. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 2, p. 635-639, 2014.
24. DIAS, Luiz C. et al. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 32, n. 9, p. 2444-2457, 2009.
25. BERN, Caryn et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. **Jama**, v. 298, n. 18, p. 2171-2181, 2007.
26. PÉREZ-MOLINA, JA et al. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. **J Antimicrob Chemother**, 64(6):1139-47, 2009.
27. RASSI JR, Anis; RASSI, Anis; MARIN-NETO, José Antonio. Chagas disease. **The Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388-1402, 2010.
28. VIOTTI, Rodolfo et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. **Annals of internal medicine**, v. 144, n. 10, p. 724-734, 2006.
29. MORILLO, Carlos A. et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 14, p. 1295-1306, 2015.



30. COURA, José Rodrigues; DE CASTRO, Solange L. A critical review on Chagas disease chemotherapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 1, p. 3-24, 2002.
31. BERN, Caryn. Chagas' disease. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 5, p. 456-466, 2015.
32. ALMEIDA, Eros Antonio de et al. Co-infection Trypanosoma cruzi/HIV: systematic review (1980-2010). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 6, p. 762-770, 2011.
33. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção Trypanosoma cruzi: vírus da imunodeficiência humana. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 39, n. 4, p. 392-415, 2006.
34. SARTORI, A. M. C. et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 101, n. 1, p. 31-50, 2007.
35. GONZÁLEZ-TOMÉ, María Isabel et al. Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la embarazada y del niño con enfermedad de Chagas. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 31, n. 8, p. 535-542, 2013.
36. CARLIER, Yves et al. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 10, p. e1250, 2011.
37. CORREA, Valeria Rita et al. Uneventful benznidazole treatment of acute Chagas disease during pregnancy: a case report. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 47, n. 3, p. 397-400, 2014.
38. PINTO, Ana Yecê das Neves et al. Doença de Chagas congênita por infecção aguda materna por Trypanosoma cruzi transmitida via oral. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 2, n. 1, mar. 2011.
39. DNDi. **Informativo no. 4 - Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas**. Jul.2015.
40. DNDi. **Doença de Chagas. Estratégia da DNDi**. [Internet]. 2015. Disponível em: <http://www.dndial.org/pt/doencas-negligenciadas/doenca-de-chagas/estrategia-da-dndi.html>> Acesso em: 16 nov 2015.
41. SOY, D. et al. Population pharmacokinetics of benznidazole in adult patients with chagas disease. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 59, n. 6, p. 3342-3349, 2015.
42. ALTCHER, Jaime et al. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 5, p. e2907, 2014.



- 43.CUCUNUBA, Zulma M. et al . Primer consenso colombiano sobre Chagas congénito y orientación clínica a mujeres en edad fértil con diagnóstico de Chagas. **Infect.**, Bogotá , v. 18, n. 2, June 2014 .
- 44.ARGENTINA. Ministerio de Salud de la Nación. **Guías para la atención al paciente infectado con Trypanosoma cruzi (Enfermedad de Chagas)**. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2012.
- 45.MITELMAN, Jorge E. et al. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. **Rev Argent Cardiol**, v. 79, p. 544-64, 2011.
- 46.APT, W. et al. Itraconazole or allopurinol in the treatment of chronic American trypanosomiasis: the regression and prevention of electrocardiographic abnormalities during 9 years of follow-up. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 97, n. 1, p. 23-29, 2003.
- 47.APT, Werner et al. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 59, n. 1, p. 133-138, 1998.
- 48.SÁNCHEZ, GITTIH et al. Treatment with allopurinol and itraconazole changes lytic activity in patients with chronic, low grade Trypanosoma cruzi infection. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, n. 4, p. 438-439, 1995.
- 49.APT, W. et al. [Treatment of chronic human Chagas disease with itraconazole and allopurinol. Preliminary report]. **Revista medica de Chile**, v. 122, n. 4, p. 420-427, 1994.
- 50.GALLERANO, Rafael H.; MARR, J. Joseph; SOSA, Raul R. Therapeutic efficacy of allopurinol in patients with chronic Chagas' disease. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 43, n. 2, p. 159-166, 1990.
- 51.RASSI, Anis et al. Specific treatment for Trypanosoma cruzi: lack of efficacy of allopurinol in the human chronic phase of Chagas disease. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 76, n. 1, p. 58-61, 2007.
- 52.BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de Chagas aguda e crônica. Informe Técnico. **Rev Patol Trop** Vol. 42 (4): 475-478. out.-dez. 2013
- 53.(Lapa, J. S., R. M. Saraiva, A. M. Hasslocher-Moreno, I. Georg, A. S. Souza, S. S. Xavier, and P. E. do Brasil. 2012. Dealing with initial inconclusive serological results for chronic Chagas disease in clinical practice. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.** 31: 965-974.)
- 54.BOLÍVIA. Ministerio de Salude y Deportes. **Chagas congénito: estrategias de diagnóstico y control**. Cochabamba: Ministerio de Salud y Deportes, 2007.



55.ALONSO-VEGA, Cristina; BILLOT, Claire; TORRICO, Faustino. Achievements and challenges upon the implementation of a program for national control of congenital Chagas in Bolivia: results 2004–2009. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 7, p. e2304, 2013.

56.VIEIRA da SILVA, L.M. Conceitos, abordagens e estratégias para a avaliação em saúde. In: HARTZ, Z.M.A.; VIEIRA da SILVA, L.M. **Avaliação em Saúde: Dos modelos conceituais à prática na análise de programas e sistemas de saúde**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2005. 275p.