



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB
CURSO DE FARMÁCIA**

Nayra Suélen Gomes Dias Alves

**TRANSMISSÃO NÃO VETORIAL DA DOENÇA DE CHAGAS:
VIA CONGÊNITA, IMPORTÂNCIA E DESAFIOS NOS ÚLTIMOS
ANOS**

BRASÍLIA 2017

Nayra Suélen Gomes Dias Alves

**TRANSMISSÃO NÃO VETORIAL DA DOENÇA DE CHAGAS:
VIA CONGÊNITA, IMPORTÂNCIA E
DESAFIOS NOS ÚLTIMOS ANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial
para obtenção do grau de
Farmacêutico, na Universidade de
Brasília.

Brasília, 19 de junho de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Mariana Machado Hecht

Prof. Dra. Nadjar Nitz

AGRADECIMENTO

Ao longo da jornada na UnB, adquiri muito crescimento pessoal e profissional, que foram enriquecidos pela presença, apoio e colaboração de pessoas que fizeram a diferença possibilitando eu chegar nesse ponto da caminhada.

Agradeço assim a meus professores que ao longo do curso colaboraram para meu crescimento, que possibilitou uma base sólida para elaboração desse trabalho. Aos amigos que me apoiaram nos momentos bons e nos momentos de profundo estresse.

Aos meus pais Abner e Silvania e irmãos Romantiezer e Efraym, que estiveram sempre presente, me ajudando, apoiando, incentivando e sendo pacientes, que sempre acreditaram em mim, em especial aos meus pais que me tornaram a pessoa que sou hoje.

A minha orientadora Mariana Hecht que me aceitou para essa jornada, que esteve sempre presente, com conselhos, orientações, muita paciência e disposição, sendo fundamental para que o processo de desenvolvimento do trabalho fosse menos estressante, trazendo calma e confiança na elaboração de um bom trabalho.

RESUMO

Estima-se que existam cerca de 7 milhões de pessoas infectadas com o *Trypanosoma cruzi* no mundo. Um terço dos indivíduos com doença de Chagas desenvolve a fase crônica sintomática décadas após a infecção, sendo considerada uma doença de impacto econômico significativo gerando custo de 7,2 bilhões de dólares. Ao longo dos anos, a infecção foi adquirindo novas características epidemiológicas, associadas ao controle vetorial em alguns países endêmicos e ao aumento da migração de pessoas, resultando em crescimento de vias alternativas de transmissão da infecção, como dentre elas a via congênita. Assim, o objetivo dessa revisão bibliográfica foi de avaliar o cenário atual da transmissão congênita da doença de Chagas, considerando aspectos epidemiológicos, de diagnóstico e desafios para os próximos anos. Foi realizada pesquisa nas bases de dados Scielo, BVS e Pubmed, compreendendo o período de 2006-2016, com seleção final de 30 artigos elegíveis. Após análise e compilação dos dados, foi verificado que alguns países realizaram maior número de estudos, Argentina (10), Bolívia (8) e Espanha (5). Apenas um estudo realizado no Brasil nesse período seguiu os critérios de seleção. Quanto à metodologia de diagnóstico, 90% utilizaram pelo menos dois métodos, um parasitológico e um sorológico. Quanto à taxa de transmissão congênita, foram encontrados índices muito variados de 1,98% a taxas de 23%. Durante a revisão, notou-se uma grande perda de seguimento das crianças infectadas com *T.cruzi*. A migração de mulheres em idade fértil para áreas não endêmicas contribui para a disseminação da infecção nessas localidades, sendo reforçada a necessidade de rastreio de gestantes e suas crianças ainda no pré-natal para controle dos casos.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1.1 INTRODUÇÃO..... | 6 |
| 1.1 Aspectos gerais da doença de Chagas..... | 6 |
| 1.2 Manifestações clínicas e diagnóstico..... | 8 |
| 1.2.1 Tratamento..... | 9 |
| 2. O <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> E SEU CICLO DE VIDA..... | 10 |
| 3. VIAS DE TRANSMISSÃO..... | 11 |
| 3.1 Transmissão congênita da doença de Chagas..... | 12 |
| 4. JUSTIFICATIVA..... | 14 |
| 5. OBJETIVOS..... | 16 |
| 5.1 Objetivos específicos..... | 16 |
| 6. MATERIAS E MÉTODOS..... | 16 |
| 6.1. Coleta e extração de dados..... | 17 |
| 7. RESULTADOS..... | 18 |
| 8. DISCUSSÃO..... | 28 |
| 8.1 Aspectos gerais..... | 28 |
| 8.2. Transmissão congênita da DC em áreas endêmicas e não endêmicas..... | 30 |
| 8.3. Identificação da transmissão congênita e características da população estudada... | 31 |
| 8.4. Fatores determinantes para a transmissão congênita da DC..... | 30 |
| 8.5. Métodos de diagnóstico | 31 |
| 9. CONCLUSÕES..... | 32 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 33 |

1.INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais da doença de Chagas

A Doença de Chagas (DC), ou Tripanossomíase Americana, foi descrita pela primeira vez no ano de 1909 pelo pesquisador Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, que detalhou aspectos do seu agente etiológico, o *Trypanosoma (Schizotripanum) cruzi* (WESTPHALEN; BISUGO; ARAÚJO, 2012), dos hospedeiros invertebrados e vertebrados, das diversas formas clínicas da doença humana e, ainda, da epizootia resultante da infecção de mamíferos pelo parasito.

Os primórdios da cadeia de transmissão do *T. cruzi* remetem para interações ambientais que associou parasito-vetor-hospedeiro há cerca de 100 milhões de anos. Nas Américas, tal enfermidade apresentou-se inicialmente como uma zoonose, com a dinâmica de transmissão restrita aos animais. O ciclo silvestre do *T. cruzi* abrange mais de 100 espécies de mamíferos passíveis de infecção com o protozoário. (WESTPHALEN; BISUGO; ARAÚJO, 2012). Sabe-se que o parasito alcançou a população humana devido à ocupação territorial de áreas rurais, o que levou à domiciliação do vetor e conseqüente infecção de humanos (PRATA; DIAS; COURA, 2011; STEVERDING, 2014). Quanto ao vetor, existem hoje cerca de 130 espécies de triatomíneos, também chamados de barbeiros ou chupões, capazes de transmitir o *T. cruzi*, as quais variam em relação ao país. Cerca de 12 espécies têm maior potencial de infecção, como o *Triatoma infestans* ao sul da linha do Equador e *Rhodnius prolixus* ao norte (BERN, 2015; PRATA; DIAS; COURA, 2011).

Considerada endêmica em muitos países pertencentes ao Cone Sul e classificada como uma doença tropical negligenciada pela *World Health Organization* (WHO), a DC gera um ônus anual de cerca de 7,2 bilhões de dólares, segundo dados referentes ao ano de 2013 (CONNERS *et al.*, 2016). Estima-se que existam entre 6 e 7 milhões de

peessoas infectadas com o *T. cruzi* no mundo, principalmente na América Latina, com casos relatados em 21 países dessa região, concentrados principalmente no Brasil, México e Argentina (WHO, 2015). De acordo com o II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, a estimativa atual é de que cerca de 1,0 a 2,4% da população brasileira esteja infectada com *T.cruzi*. No que se refere à mortalidade em nosso país, com dados de obituários entre o ano de 1998-2007, 2,8% das mortes de pacientes infectados com *T.cruzi* foram relacionadas à fase aguda da DC e a taxa padronizada de mortalidade média foi de 3,36 por 100.000 habitantes/ano(MARTINS-MELO *et al.*, 2012). Acredita-se que, no ano de 2015, cerca de 80% das pessoas com DC no mundo estaria sem diagnóstico ou tratamento adequado de acordo com Consenso Brasileiro em Doença de Chagas.

Com a globalização e intenso fluxo de pessoas entre países, principalmente no que se refere aos imigrantes latinos para países da Europa, EUA, Japão, Canadá e a Austrália, ocorreu a disseminação da infecção para áreas não endêmicas (BERN *et al* 2011; ANGHEBEN *et al*, 2011; REQUENA-MÉNDEZ *et al*, 2015).

REQUENA-MÉNDEZ *et al* (2015) estimaram a prevalência de imigrantes com DC em 4,2%, porém com grande variação de porcentagem entre os imigrantes oriundos de diferentes países, como Bolívia e Paraguai, dentre os que vivem na Europa. Na Itália, um dos países europeus com mais imigrantes latinos, o acompanhamento de 867 pessoas consideradas oriundas de regiões de risco encontrou prevalência idêntica ao do estudo anterior (ANGHEBEN *et al* 2011). De interesse, outro estudo verificou que apenas 8% dos imigrantes latinos residentes na Suíça realizaram exames para detecção do *T.cruzi*, assim como cerca de 40% dos imigrantes de origem boliviana e paraguaia terem falta de conhecimento sobre DC. (CONNERS *et al*, 2016). Poucos países europeus realizam algum tipo de controle de doadores de sangue quanto a presença do

parasita causador da DC (STRASEN *et al.*, 2014). No que se refere aos EUA, apesar de já ter sido relatada a presença do ciclo enzoótico neste país, a maioria dos casos de portadores da *T.cruzi* está presente na população de imigrantes, sendo a estimativa de 300.167 pessoas infectadas, e seu país vizinho, o México, país considerado endêmico, com estimativa de 1.100.000, (BERN *et al.*, 2011).

1.2. Manifestações clínicas e diagnóstico

A doença apresenta duas fases, a fase aguda e fase crônica. Na fase aguda da doença, pacientes sintomáticos podem apresentar diversas manifestações clínicas, dentre elas febre, hepatomegalia, esplenomegalia, inchaço no local da inoculação (chagoma de inoculação) e edema da pálpebra (Sinal de Romana). Tais sinais, quando com evolução normal, desaparecem em torno de 4 a 8 semanas em 90% dos pacientes, mesmo sem tratamento com antiparasitários (BERN, 2015). No entanto é sabido que a maioria dos pacientes são assintomáticos e quando apresentam sintomas eles são leves, sendo que somente 1% dos infectados apresentam quadro grave(BERN; MARTIN; GILMAN, 2011).

O índice de mortalidade na fase aguda está relacionado preponderantemente a crianças menores de 2 anos, devido ao desenvolvimento de quadro agudo mais importante e dificuldade quanto ao diagnóstico. A taxa de mortalidade entre os indivíduos está em torno de 5-10% na infância, com apresentação de quadro geral, febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia (BERN *et al.*, 2011; PEREZ-MOLINA *et al.*, 2009). Desta forma, destaca-se a importância de testes parasitológicos, visto que a parasitemia está mais elevada nos estágios iniciais da infecção, sendo detectável no sangue (JUNIOR; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

De importância a transmissão oral é a que apresenta maior número de casos sintomáticos com manifestações clínicas de alta morbidade. Os principais sintomas

agudos são febre prolongada, cefaleia, palidez e mialgias, podendo apresentar comprometimento cardíaco (CARLOS PINTO DIAS et al., 2016).

Passando a fase aguda, o paciente pode evoluir para a fase crônica, forma indeterminada, que pode durar de 10 a 30 anos ou permanecer a vida inteira do indivíduo, sem que ocorram manifestações clínicas cardíacas ou intestinais. Aproximadamente 1/3 dos pacientes evoluem para fase crônica sintomática, tendo manifestações clínicas relacionadas principalmente ao sistema cardiovascular e sistema digestório (WESTPHALEN; BISUGO; ARAÚJO, 2012).

Para maior confiabilidade de um diagnóstico correto, é recomendado o uso de mais de um tipo de exame. Os considerados de rotina são hemocultura, xenodiagnóstico, sorologia, reação em cadeia da polimerase (PCR) e mapeamento dos vetores e reservatórios (BARBOSA *et al.*, 2015). Durante a fase aguda, a parasitemia está mais elevada e mais facilmente detectável microscopicamente, podendo ser realizados testes como esfregaço sanguíneo, meio de cultura e PCR. Já durante a fase crônica, o esfregaço sanguíneo não demonstra eficiência, teste de PCR é eficaz em 20-70% dos casos, havendo predominância por testes sorológicos (BERN, 2015).

1.2.1-Tratamento

Apesar de a DC ter sido descoberta há mais de 100 anos, ainda não existe tratamento eficaz para a enfermidade, no que se refere à fase crônica da doença. Existem dois medicamentos disponíveis: o benznidazol, primeira linha de escolha no Brasil, e o nifurtimox, utilizado apenas em caso de falha terapêutica. No entanto, nenhuma das duas drogas é aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), devido aos efeitos adversos e diversidade de eficácia, dependendo da cepa de *T.cruzi* (RODRIGUEZ; FALCONE; SZAJNMAN, 2016).

O nifurtimox possui ação contra as formas amastigotas do *T. cruzi*, porém parou de ser produzida no Brasil ainda na década de 1980 e, posteriormente, em outros países, devido principalmente a resistência de algumas cepas e ao desinteresse dos laboratórios. (BARBOSA *et al.*, 2015). O benznidazol vem sendo usado desde a década de 1970, apesar de apresentar elevada toxicidade e variados eventos adversos como vômitos, dermatite e depressão da medula óssea, não sendo recomendado durante a gestação. Ainda assim, o tratamento com o benznidazol é bem mais tolerado do que com o nifurtimox pelos pacientes. (PÉREZ-MOLINA, *et al.*, 2009). Possui eficácia em 80% dos casos agudos de DC, no entanto, não é capaz de controlar a evolução das manifestações clínicas na fase crônica (BENEFIT, 2015), sendo que os efeitos adversos são bastante significativos (SOBRINHO *et al.*, 2007).

Existe necessidade do desenvolvimento de novos fármacos para tratar pacientes com DC, para isso deve haver maior investimento por parte das indústrias farmacêuticas, busca de fármacos mais seletivos e alvo terapêutico mais específico, para alcançar esse objetivo o aprofundamento do conhecimento do parasita quanto ao seu ciclo de vida e metabolismo são partes fundamentais do processo (SOBRINHO *et al.* 2007).

2.O TRYPANOSOMA CRUZI E SEU CICLO DE VIDA

A transmissão vetorial ocorre principalmente por meio de insetos hemípteros hematófagos da subfamília Triatominae, durante o repasse sanguíneo da fêmea infectada. (WESTPHALEN; BISUGO; ARAÚJO, 2012).

As formas evolutivas do *T. cruzi* são a forma infectante, tripomastigota, forma de multiplicação no vetor, epimastigota, e a forma que multiplica dentro da célula do hospedeiro vertebrado, que são as amastigotas (SOBRINHO *et al.*, 2007).

O ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* começa quando o vetor ingere a forma tripomastigotas durante a hematofagia, ocorrendo, então, a diferenciação das formas tripomastigotas em epimastigotas, seguida de multiplicação, etapas que se dão predominante no intestino médio do vetor. Ainda no triatomíneo, as formas epimastigotas migram para o intestino posterior, onde se diferenciam em tripomastigotas metacíclicos, forma infectante e eliminada nas fezes do inseto (BERN, 2015).

O triatomíneo infectado com o *T. cruzi* repassa o parasito por meio das fezes no local da picada ou por meio da membrana de mucosa. As formas tripomastigotas apresentam boa motilidade e invadem células nucleadas do indivíduo. Já no citoplasma, ocorre a diferenciação em formas amastigotas intracelular e sua multiplicação por meio de fissões binárias, por um período de 4 a 5 dias, após o qual a forma amastigota se transforma em tripomastigota, que rompe a célula do hospedeiro e invade o espaço extracelular, podendo infectar novas células (BERN, 2015).

3.VIAS DE TRANSMISSÃO

A transmissão vetorial é a de maior importância epidemiológica segundo dados da *World Health Organization* (WHO, 2015). Essa via de transmissão apresenta relação direta às condições precárias de habitação, pobreza, desmatamento e distribuição vetorial na região (WESTPHALEN; BISUGO; ARAÚJO, 2012). Os países que apresentam maior número de casos de transmissão vetorial são Bolívia, México e Colômbia (WHO, 2015). Associados à transmissão vetorial, ainda existem casos de transmissão por meio de alimentos contaminados, correspondendo à via de transmissão oral do *T. cruzi* (DIAS; NETO, 2011), na qual o risco de apresentação de quadro grave e morte é mais elevado (JUNIOR; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Vias alternativas tiveram sua importância aumentada à medida que programas de controle vetorial foram implementados em países endêmicos. No que se refere à transfusão de sangue, é considerada a principal via de transmissão na zona urbana, onde residem 70% da população das Américas (DIAS; NETO, 2011). A transmissão por via sanguínea pode ocorrer em 20-30% dos procedimentos em indivíduos infectados, dependendo da carga parasitária e do componente transfundido. Destaca-se o fato que a avaliação de sangue contaminado com *T. cruzi* é realizada no Brasil desde a década de 1980, porém muitos países ainda não contam com este controle, o que contribui para a ampla disseminação da doença além das áreas endêmicas. (DIAS, 2013).

Quanto ao transplante de órgãos, existem casos relatados em regiões endêmicas e não endêmicas, porém o número de casos não é bem evidenciado. A infecção acidental é pouco frequente e a transmissão por via sexual ainda não foi demonstrada em seres humanos (DIAS, 2013).

3.1-Transmissão congênita da doença de Chagas

A transmissão congênita de uma infecção pode ser definida como aquela em que ocorre transferência do patógeno, no caso específico da DC, transferência de parasitas vivos, durante a gestação ou no momento do parto, os quais permanecem viáveis no organismo da criança. Devem-se excluir casos de transmissão pós-natal, como por aleitamento materno (CARLIER *et al.*, 2012).

Em 1911, Carlos Chagas, ao descrever casos clínicos, comprovou que o *T. cruzi* poderia ser transmitido por via congênita, porém, apenas em 1949, foi identificado o primeiro caso em humanos de transmissão congênita da DC na Venezuela (WESTPHALEN; BISUGO; ARAÚJO, 2012). Na DC, a infecção pelo parasito pode ocorrer tanto quando a gestante se apresenta na fase aguda da doença como na fase

crônica, sendo mais comum em mulheres que adquiriram o parasito ainda jovens, em regiões endêmicas. A forma mais comum de transferência de carga parasitária da mãe para o feto é através da via transplacentária hematogênica (CARLIER *et al.*, 2012).

Atualmente, a taxa de transmissão congênita varia bastante dependendo da localidade: cerca de 1% no Brasil, chegando a 12% em outros países da América Latina (DIAS; NETO, 2011). Estima-se que, em regiões endêmicas, cerca de dois milhões de mulheres em idade fértil estão infectadas com o *T. cruzi* de forma crônica, com incidência estimada em 15 mil casos por ano na América Latina, passíveis de transmitir o parasito para o filho durante a gestação (CARLIER *et al.*, 2015).

Revisão sistemática feita no Brasil entre os anos de 1980 até 2007 em sete estados brasileiros forneceu estimativas de transmissão por via congênita, com uma prevalência que variou entre 0% a 5,2%. O mesmo estudo também forneceu estimativa sobre a porcentagem de mulheres grávidas para o ano de 2010 no Brasil, com previsão de que 34.629 mulheres grávidas infectadas poderiam resultar em 18,7 casos congênitos por 100.000 nascidos vivos (MARTINS-MELO *et al.*, 2014).

De interesse, a migração de latino-americanos gerou maior número de imigrantes infectados com o parasito, surgindo o registro de casos de transmissão por vias alternativas em diversos países do mundo, como Japão, EUA, Espanha, Suécia e Suíça. Estudos mostram uma prevalência elevada do parasito em gestantes imigrantes na Suíça (25%) e Espanha (0-28,6%). Se comparados aos dados encontrados na América Latina, a porcentagem é muito maior, sendo que tal diferença pode variar de acordo com a forma de diagnóstico, parasitemia das pacientes e manifestação da fase aguda (MARTINS-MELO *et al.*, 2014).

Acredita-se que existam cerca de 300 mil pessoas infectadas com o *T. cruzi* nos EUA e entre 59 e 108 mil na Europa. Esse fato expõe a importância das vias alternativas

de infecção, como por transplante de órgãos, doação de sangue e transmissão congênita. Apesar de haver muita divergência de dados, sabe-se que poucos países não endêmicos realizam o controle do *T. cruzi* em procedimentos de risco e acompanhamento pré-natal, tendo como agravante o subdiagnóstico nesses países (ANGHEBEN *et al*, 2011; JUNIOR; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Nota-se que os dados sobre a transmissão congênita da DC são bastante heterogêneos, sendo influenciados pela forma de controle e programas de rastreio e diagnóstico, o que reforça a necessidade de aprofundamentos de estudos e pesquisas de pacientes suspeitos. Apesar de poder gerar maior trabalho e custo, teria como benefício a diminuição de crianças infectadas com o parasito. Se a criança for tratada até um ano de idade, a chance de cura é maior. Para isso, é necessário o diagnóstico correto, que começa com a anamnese de mulheres em idade fértil, seguida da realização de exames que comprovem a possível infecção (CARLIER *et al.*, 2015; RODRIGUEZ; FALCONE; SZAJNMAN, 2016).

A esse respeito, a qualidade dos testes utilizados para diagnóstico são de grande importância, podendo ser fundamental para garantia da detecção precoce de transmissão congênita da DC. A detecção de anticorpos da classe IgM contra antígenos do parasito deve ser realizada na criança até 30 dias após o nascimento. O método de PCR vem demonstrando eficácia no diagnóstico a diversos períodos após o nascimento. (CARLIER *et al.*, 2012; CARLIER *et al* 2015).

4.JUSTIFICATIVA

A doença de Chagas, transmitida pelo parasita *T.cruzi*, é considerada endêmica em diversos países da América Latina e, nos últimos anos, novos casos têm sido registrados em todo o mundo, tendo estimativa de 10 milhões de pessoas infectadas.

Cerca de 30% dos indivíduos infectados pelo parasito podem desenvolver fase crônica sintomática 10-30 anos após o contágio, período em que há elevada probabilidade de desenvolver limitações que diminuem a qualidade de vida e produtividades do indivíduo e, até mesmo, o risco de morte, devido à “síndrome dos megas” atingir o sistema cardíaco e digestivo.

Com a diminuição da transmissão por via vetorial em países endêmicos, como o Brasil, onde programas de controle do vetor estão surtindo efeito, vias alternativas de transmissão se destacaram ao longo dos últimos anos. Dentre elas, temos a via oral, transmissão congênita, transfusão sanguínea e transplante de órgãos, as quais contribuem para a expansão da Tripanossomíase Americana em países onde o controle é ineficiente ou países não endêmicos, sem medidas preventivas.

A transmissão congênita da DC adquiriu maior relevância mediante o aumento de imigrantes para regiões não endêmicas, incluindo mulheres em idade fértil, potenciais transmissoras. O recém-nascido, infectado com *T. cruzi* e não tratado, pode desenvolver a fase crônica sintomática da doença de Chagas quando adulto. O tratamento iniciado logo após nascimento, resulta em grandes chances de cura para a criança, o que torna imprescindível o acompanhamento pré-natal das gestantes chagásicas e o diagnóstico precoce do recém-nascido. Entretanto, muitos estudos têm demonstrado a dificuldade referente à fase de identificação e diagnóstico do *T. cruzi* em recém-nascidos.

Com base no exposto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a epidemiologia, diagnóstico e principais desafios da transmissão congênita da DC.

5.OBJETIVO GERAL

Realizar revisão bibliográfica sobre a transmissão congênita da doença de Chagas em âmbito mundial.

5.1Objetivos específicos:

- Identificar dados epidemiológicos da transmissão congênita no Brasil e no mundo.
- Verificar os métodos de diagnóstico para gestantes e recém-nascidos.
- Identificar os principais desafios para diminuição, controle e registro de transmissão do parasita *T. cruzi* por via congênita.

6.MATERIAS E MÉTODOS

O tipo de estudo escolhido foi o de revisão bibliográfica de literatura científica, tendo como objetivo a sistematização de pesquisas com relação a transmissão congênita da doença de Chagas, abrangendo principalmente fatores relacionadas à epidemiologia e desafios nessa área nos últimos anos. Dessa forma, foi delimitado artigos publicados dos anos 2006 até 2016.

Para seleção dos artigos científicos, serão utilizadas as seguintes bases de dados para pesquisa: Biblioteca virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e *Public Medline* (Pubmed). As palavras chaves a serem utilizadas na pesquisa são: Doença de Chagas; transmissão congênita, *Trypanosoma cruzi*; gestação, (keywords: Chagas disease; congenital transmission; *Trypanosoma cruzi*; *Pregnancy*).

Como critério de inclusão foi estabelecido os seguintes norteadores

- 1- O estudo trata de transmissão congênita da doença de Chagas
- 2- O estudo foi realizado em humanos
- 3- O trabalho foi escrito em português ou inglês

Os critérios de exclusão determinados são: relato de caso, estudos de revisão, dissertações e teses, trabalhos sem ligação com aspectos epidemiológico e diagnóstico, estudos realizados em modelo animal e *in vitro*.

Sendo que a pergunta central para da revisão bibliográfica foi: Qual o panorama da transmissão congênita da doença de Chagas nos últimos anos, tendo em consideração aspectos epidemiológicos e diagnóstico?

6.1. Coleta e extração de dados

Foi realizada pesquisa em bases eletrônicas em dias diferentes seguindo o uso dos descritores pré-estabelecidos. No Pubmed, a pesquisa foi realizada no dia 13/02/2017 com uso dos seguintes termos: “*Chagas disease*” como detalhe da pesquisa os termos utilizados foram: *and congenital transmission; and Trypanosoma cruzi; and pregnancy*, delimitando a busca de 2006 a dezembro de 2016, foram encontrados 95 artigos. Os mesmos descritores foram utilizados para pesquisa na BVS em pesquisa realizada no dia 23/02/2017, sendo encontrados 91 artigos dentro do período estabelecido. Na base Scielo, a pesquisa foi realizada em 03/03/2017. Inicialmente, foi realizada uma busca com descritores em língua inglesa, não sendo encontrado nenhum artigo. Foi então realizada a busca por meio dos descritores em português: doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, transmissão congênita e gestação, sendo encontrados dois artigos.

Após análise inicial dos resumos, desconsiderando os artigos duplicados, foram selecionados para leitura integral 51 artigos. Dos artigos encontrados na base Scielo, um era escrito em espanhol, ficando de fora do critério de inclusão, e outro era duplicado. Na base BVS, somente três artigos não eram duplicados em relação à base

Pubmed. Após análise minuciosa dos artigos remanescentes, 30 foram considerados aptos à proposta do estudo, conforme mostra a Figura 1.

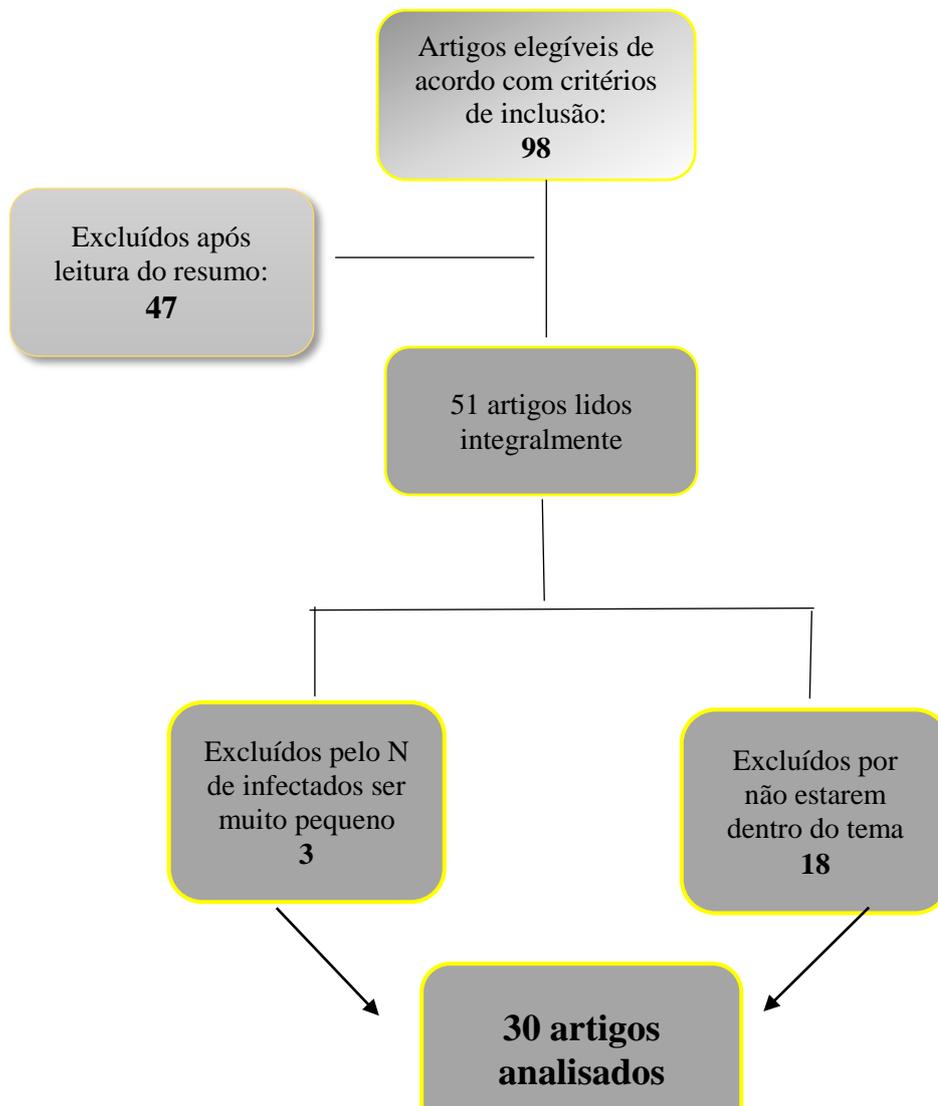


Figura 1- fluxograma da busca de artigos para Revisão Bibliográfica.

7.RESULTADOS

Ao concluir todas as etapas de seleção dos artigos, 30 publicações foram consideradas apropriadas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. A tabela 1 apresenta os trabalhos dispostos em ordem cronológica, do mais recente (2016) ao mais antigo (2007). Todos os artigos selecionados foram publicados na língua inglesa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a Revisão Bibliográfica

| Autores | Títulos | Periódicos | Fator de impacto |
|--|--|--|-------------------------|
| Montes- Rincón, LM. <i>et al.</i> , 2016 | <i>Trypanosoma cruzi</i> seroprevalence in pregnant women and screening by PCR and microhaematocrit in newborns from Guanajuato, Mexico | Journal Acta Tropica | 2.380 |
| Vargas, CC. <i>et al.</i> , 2015 | Seroprevalence of <i>Trypanosoma cruzi</i> Infection in Schoolchildren and in Pregnant Women from an Amazonian Region in Orellana Province, Ecuador | The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene | 2.453 |
| Kaplinski, M. <i>et al.</i> , 2015 | Sustained Domestic Vector Exposure Is Associated With Increased Chagas Cardiomyopathy Risk but Decreased Parasitemia and Congenital Transmission Risk Among Young Women in Bolivia | Clinical Infectious Diseases | 8.736 |
| Volta, BJ. <i>et al.</i> , 2015 | Diagnosis of congenital <i>Trypanosoma cruzi</i> infection: A serologic test using Shed Acute Phase Antigen (SAPA) in mother-child binomial samples | Journal Acta Tropica | 2.380 |
| Luquetti, AO. <i>et al.</i> , 2015 | Congenital transmission of <i>Trypanosoma cruzi</i> in central Brazil. A study of 1,211 individuals born to infected mothers | Memórias do Instituto Oswaldo Cruz | 1.789 |
| Rendell, VR. <i>et al.</i> , 2015 | <i>Trypanosoma cruzi</i> -Infected Pregnant Women without Vector Exposure Have Higher Parasitemia Levels: Implications for Congenital Transmission Risk | PLOS One | 4.411 |
| Moscattelli, G. <i>et al.</i> , 2015 | Urban Chagas disease in children and women in primary care centres in Buenos Aires, Argentina | Memórias do Instituto Oswaldo Cruz | 1.789 |
| Soriano-Arandes, A. <i>et al.</i> , 2014 | Controlling congenital and paediatric Chagas disease through a community health approach with active surveillance and promotion of paediatric awareness | BMC Public Health | 2.209 |
| Fabbro, D. <i>et al.</i> , 2014 | Trypanocide treatment of women infected with <i>Trypanosoma cruzi</i> and its effect on preventing congenital Chagas | PLOS Neglected Tropical Disease | 4.446 |
| Velázquez, EB. <i>et al.</i> , 2014 | Predictive role of polymerase chain reaction in the early diagnosis of congenital <i>Trypanosoma cruzi</i> infection | Journal Acta Tropica | 2.380 |
| Bua J, Volta BJ, Perrone AE., 2013 | How to improve the early diagnosis of <i>Trypanosoma cruzi</i> infection: relationship between validated conventional diagnosis and quantitative DNA amplification in congenitally infected children | PLOS Neglected Tropical Disease | 4.446 |
| Murcia, L. <i>et al.</i> , 2013 | Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic country | Clinical Infectious Diseases | 8.736 |
| Apt, W. <i>et al.</i> , 2013 | Congenital infection by <i>Trypanosoma cruzi</i> in an endemic area of Chile: a multidisciplinary study | Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene | 1.631 |
| Duffy, T. <i>et al.</i> , 2013 | Analytical Performance of a Multiplex Real-Time PCR Assay Using TaqMan Probes for Quantification of <i>Trypanosoma cruzi</i> Satellite DNA in Blood Samples | PLOS Neglected Tropical Disease | 4.446 |
| Ortiz, S. <i>et al.</i> , 2012 | Presence of <i>Trypanosoma cruzi</i> in pregnant women and typing of lineages in congenital cases | Journal Acta Tropica | 2.380 |

| | | | |
|--|--|--|-------|
| Otero, S. <i>et al.</i> , 2012 | Congenital transmission of <i>Trypanosoma cruzi</i> in non-endemic areas: evaluation of a screening program in a tertiary care hospital in Barcelona, Spain | The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene | 2.453 |
| Clavijo, NAS. <i>et al.</i> , 2012 | Prevalence of Chagas disease in pregnant women and incidence of congenital transmission in Santa Cruz de la Sierra, Bolivia | Journal Acta Tropica | 2.380 |
| Barona-Vilar, C. <i>et al.</i> , 2012 | Prevalence of <i>Trypanosoma cruzi</i> infection in pregnant Latin American women and congenital transmission rate in a non-endemic area: the experience of the Valencian Health Programme (Spain) | Epidemiology and Infection | 2.515 |
| Cardoso, EJ. <i>et al.</i> , 2012 | Maternal fetal transmission of <i>Trypanosoma cruzi</i> : a problem of public health little studied in Mexico | Experimental Parasitology | 1.623 |
| Bisio, M. <i>et al.</i> , 2011 | Urbanization of congenital transmission of <i>Trypanosoma cruzi</i> : Prospective polymerase chain reaction study in pregnancy | Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene | 1.631 |
| Flore-Chavez, MD. <i>et al.</i> , 2011 | Surveillance of Chagas disease in pregnant women in Madrid, Spain, from 2008 to 2010 | Eurosurveillance | 5.98 |
| Romero, M. <i>et al.</i> , 2011 | Door-to-door screening as a strategy for the detection of congenital Chagas disease in rural Bolivia | TM & IH. Tropical Medicine and International Health | 2.519 |
| Brutus, L. <i>et al.</i> , 2010 | Detectable <i>Trypanosoma cruzi</i> Parasitemia during Pregnancy and Delivery as a Risk Factor for Congenital Chagas Disease | The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene | 2.453 |
| Rissio, AM. <i>et al.</i> , 2010 | Congenital <i>Trypanosoma cruzi</i> Infection. Efficacy of Its Monitoring in an Urban Reference Health Center in a Non-Endemic Area of Argentina | The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene | 2.453 |
| Mallimaci, MC. <i>et al.</i> , 2010 | Early diagnosis of congenital <i>Trypanosoma cruzi</i> infection, using shed acute phase antigen, in Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina | The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene | 2.453 |
| Apt, W. <i>et al.</i> , 2010 | Vertical transmission of <i>Trypanosoma cruzi</i> in the Province of Choapa, IV Region, Chile. Preliminary Report (2005-2008) | Biological Research | 1.328 |
| Bern, C. <i>et al.</i> , 2009 | Congenital <i>Trypanosoma cruzi</i> Transmission in Santa Cruz, Bolivia | Clinical Infectious Diseases | 8.736 |
| Diez CN. <i>et al.</i> , 2008 | The Value of Molecular Studies for the Diagnosis of Congenital Chagas Disease in Northeastern Argentina | The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene | 2.453 |
| Brutus, L. <i>et al.</i> , 2008 | Congenital Chagas disease: Diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia | Journal Acta Tropica | 2.380 |
| Salas, NA. <i>et al.</i> , 2007 | Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuiba, south Bolivia | TM & IH. Tropical medicine and International Health | 2.519 |

Ao analisar a quantidade de publicação por periódico, foi verificado que, dos 30 artigos, distribuídos em doze diferentes revistas, seis foram publicados no *Journal Acta Tropica* e no *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, três no *PLOS Neglected Tropical Disease* e no *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, dois na *Clinical Infectious Diseases*, no Memórias do Instituto Oswaldo Cruz e no *TM & IH. Tropical medicine and international health*, e um nos seguintes periódicos: *PLOS One*, *Epidemiology and Infection*, *Experimental parasitology*, *Eurosurveillance*, *Biological Research*, *Bmc Public Health*.

O fator de impacto das revistas variou entre 1.631 e 8.736. A busca por artigos compreendeu o período de 2006 a 2016, porém no primeiro ano analisado, nenhum artigo se enquadrou dentro dos critérios de inclusão. A maioria dos artigos foi publicada entre 2012 e 2015, com 5, 4, 3 e 6 publicações, respectivamente, conforme a Figura 2.

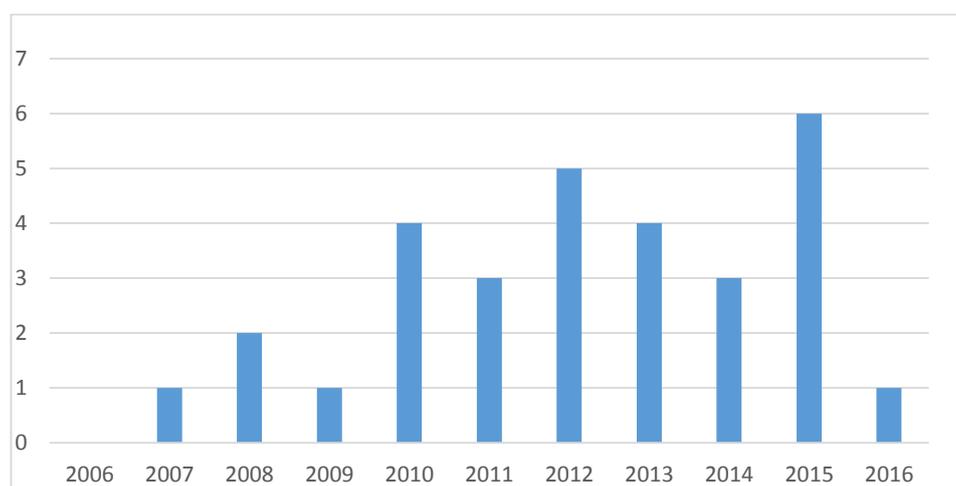


Figura 2- Artigos publicados entre os anos de 2006 e 2016 que se enquadram nos critérios de inclusão e exclusão do presente estudo.

Na figura 2, é possível verificar uma escassez no número de publicações entre os anos de 2006 a 2009. A partir de então, houve uma evolução nesse número, tendo como

destaques os anos de 2012, com cinco publicações, e o ano de 2015, com seis publicações.

A análise dos estudos selecionados demonstrou uma variedade de metodologias sendo utilizadas para o diagnóstico da transmissão congênita da DC. A esse respeito, 90% (27/30) dos artigos utilizaram mais de uma metodologia: teste parasitológico, teste sorológico, teste molecular - para o diagnóstico, conforme apresentado na Figura 3.

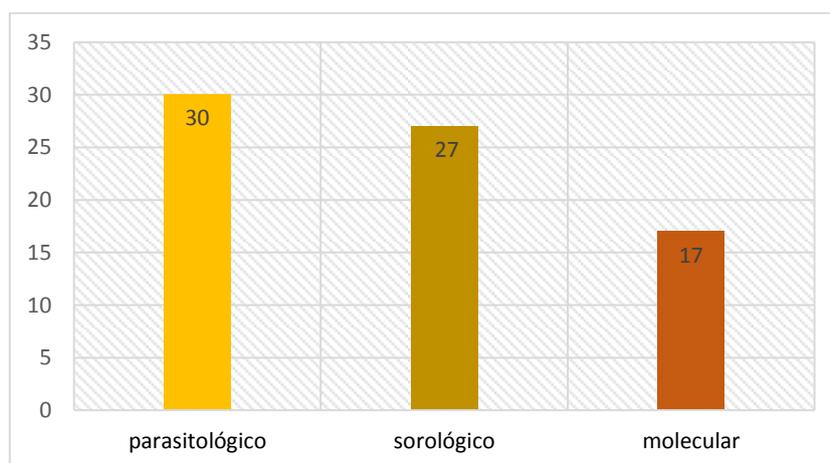


Figura 3. Métodos utilizados para diagnóstico da infecção congênita por *Trypanosoma cruzi*.

Na tabela 2, estão reunidas as características mais relevantes para o estudo, incluindo área geográfica, período de pesquisa, número amostral e técnica de diagnóstico utilizada. Nota-se que o tamanho amostral variou bastante, de 19 a 4355 crianças, variando também o tempo de abrangência do estudo: o menor intervalo de tempo na coleta de dados e pesquisa, ocorreu de março a abril (VARGAS *et al.*, 2015) e o maior período de dados coletados de foi 20 anos, de 1994-2014, em um estudo retrospectivo (LUQUETTI *et al.*, 2015). Dos 30 estudos selecionados, somente um não apresentou o período de abrangência do estudo.

Tabela 2. Características de interesse dos artigos selecionados para Revisão Bibliográfica.

| Referência | Período do estudo | País do estudo | Tamanho amostral (crianças) | Técnica para diagnóstico utilizada |
|--|-------------------|--------------------------|-----------------------------|---|
| Montes-Rincón, LM. <i>et al.</i> , 2016 | 2014-2015 | México | 20 | PCR e microhematócrito |
| Vargas, CC. <i>et al.</i> , 2015 | 2012 | Equador | 1649 | ELISA, HAI e IFI |
| Kaplinski, M. <i>et al.</i> , 2015 | 2010-2013 | Bolívia | 1000 | Micrométodo, ELISA/HAI, Western-Blots e PCR |
| Volta, BJ. <i>et al.</i> , 2015 | 2008-2011 | Argentina (Buenos Aires) | 91 | Micrométodo, HAI, IFI e SAPA-ELISA, PCR |
| Luquetti, AO. <i>et al.</i> , 2015 | 1994-2014 | Brasil | 1212 | ELISA, HAI, IFI |
| Rendell, VR. <i>et al.</i> , 2015 | 2010-2011 | Bolívia | 135 | Microhematócrito, IgM <i>Immunoblots</i> e qPCR, HAI, ELISA |
| Moscattelli, G. <i>et al.</i> , 2015 | 2005-2007 | Argentina (Buenos Aires) | 19 | HAI e ELISA |
| Soriano-Arandes, A. <i>et al.</i> , 2014 | 2011 | Espanha | 42 | Microhematócrito, método sorológico |
| Fabbro, D. <i>et al.</i> , 2014 | 2012-2013 | Argentina | 354 | Método parasitológico, HAI, ELISA e IFI |
| Velázquez, EB. <i>et al.</i> , 2014 | 2004-2009 | Argentina (Buenos Aires) | 468 | Micrométodo, PCR, HAI, IFI, ELISA |
| Bua J, Volta BJ, Perrone AE., 2013 | 2008-2011 | Argentina | 843 | Micrométodo, ELISA, HAI e IFI, PCR |
| Murcia, L. <i>et al.</i> , 2013 | 2007-2011 | Espanha | 65 | PCR e parasitológico |
| Apt, W. <i>et al.</i> , 2013 | 2006-2009 | Chile | 4280 | Método parasitológico, PCR, ELISA e IFI |
| Duffy, T. <i>et al.</i> , 2013 | 2011-2012 | Argentina | 74 | Microhematócrito e PCR |
| Ortiz, S. <i>et al.</i> , 2012 | 2006-2010 | Chile | 100 | Método parasitológico, PCR, ELISA e IFI |
| Otero, S. <i>et al.</i> , 2012 | 2008-2010 | Espanha | 20 | Microhematócrito, ELISA, Western blots, PCR |

| | | | | |
|---|-----------|-----------------------------|------|---|
| Clavijo, NAS. <i>et al.</i> , 2012 | 2006-2008 | Bolívia | 3579 | Método parasitológico, ELISA |
| Barona-Vilar, C. <i>et al.</i> , 2012 | 2009-2010 | Espanha | 217 | Método parasitológico, ELISA, IFI, PCR |
| Cardoso, EJ. <i>et al.</i> , 2012 | 2006-2008 | México | 106 | ELISA, PCR |
| Bisio, M. <i>et al.</i> , 2011 | 2002-2007 | Argentina (Buenos Aires) | 83 | Microhematócrito, PCR, HAI |
| Flores-Chavez, MD. <i>et al.</i> , 2011 | 2008-2010 | Espanha | 152 | Método parasitológico PCR, ELISA, IFI. |
| Romero, M. <i>et al.</i> , 2011 | 2004-2007 | Bolívia | 299 | Microhematócrito, ELISA e HAI |
| Brutus, L. <i>et al.</i> , 2010 | 2004-2005 | Bolívia | 147 | Microhematócrito |
| Rissio, AM. <i>et al.</i> , 2010 | 1994-2004 | Argentina | 4355 | Micrométodo, ELISA, IFI e HAI |
| Mallimaci, MC. <i>et al.</i> , 2010 | 2001-2002 | Argentina | 68 | Microhematócrito, HAI, EIA-SAPA |
| Apt, W. <i>et al.</i> , 2010 | 2006-2008 | Chile | 80 | Método parasitológico, PCR, IFI e ELISA IgG |
| Bern, C. <i>et al.</i> , 2009 | 2006-2007 | Bolivia | 138 | Micrométodo, Western blots, ELISA e PCR. |
| Diez CN. <i>et al.</i> , 2008 | ND* | Argentina | 121 | Método parasitológico, PCR, ELISA, HAI |
| Brutus, L. <i>et al.</i> , 2008 | 2002-2004 | Bolivia | 231 | Microhematócrito |
| Salas, NA. <i>et al.</i> , 2007 | 2003-2005 | Bolívia | 2742 | Microhematócrito |

ND*: não determinado; Hemaglutinação indireta(HAI); imunofluorescência indireta (IFI)

Outro aspecto avaliado em nossa revisão bibliográfica foi a importância dada pela área científica sobre a temática. Para isso, alguns dados como a região onde foi realizado o estudo foram observados, conforme apresentado na Tabela 2. Houve uma predominância de estudos realizados na Argentina (10), Bolívia (8) e Espanha (5). No período de abrangência da revisão sistemática, foi verificado que sete diferentes países realizaram estudos sobre transmissão congênita da DC. De interesse, um único estudo foi realizado no Brasil. Na Figura 4, observa-se a divisão dos trabalhos publicados de acordo com a endemicidade da área de estudo. Os critérios utilizados para divisão entre áreas endêmicas e não endêmicas, foram: país nunca considerado endêmico como o caso da Espanha, ou ser uma cidade considerada não endêmica, por exemplo, Buenos Aires na Argentina, áreas essas que recebem grande fluxo migratório (BISIO *et al.*, 2011; MOSCATELLI *et al.*, 2015; VELÁZQUEZ *et al.*, 2014; VOLTA *et al.*, 2015). Observa-se na Figura 4 que, até 2010, as pesquisas se concentravam em áreas endêmicas e os dados publicados em localidades não endêmicas ganharam maior importância a partir de 2011. Deve-se levar em consideração que alguns estudos tiveram maior duração, conforme demonstrado na Tabela 2.

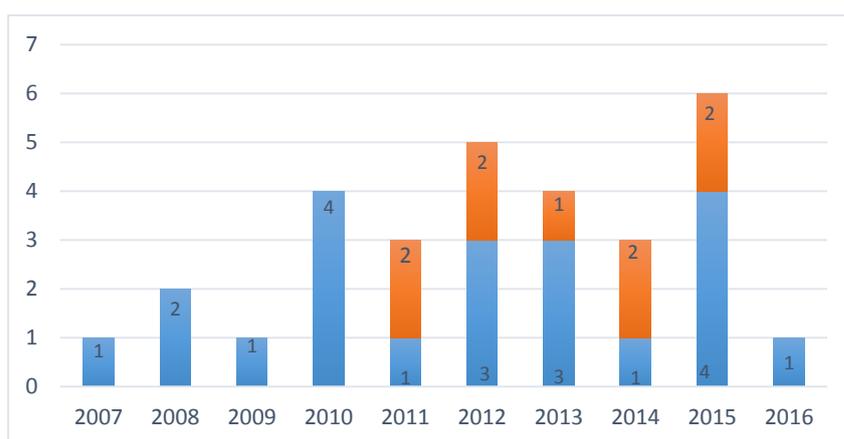


Figura 4- distribuição de artigos por área de estudo: endêmica (azul) e não endêmica (laranja).

Na tabela 3, estão concentrados dados sobre tamanho amostral de gestantes infectadas, porcentagem de infectados e incidência da transmissão congênita. A taxa de

transmissão congênita variou muito conforme o tamanho da amostra e da localidade, variando de 1,98% em estudo realizado em um estado brasileiro a 23% em pesquisa realizada na cidade de Buenos Aires, Argentina, área considerada não endêmica (VOLTA *et al.*, 2015). Porém, nesse último estudo, foi considerado um número menor de gestantes infectadas e com grande porcentagem de bolivianas. Quanto aos nove estudos realizados em áreas não endêmicas de Buenos Aires (4) e Espanha (5), a taxa de transmissão congênita variou de 2,6% na Espanha (FLORES-CHAVEZ *et al.*, 2011) a 23% em Buenos Aires (VOLTA *et al.*, 2015). No que se refere à taxa de transmissão congênita encontrada em área endêmica, a mesma variou de 1,98% a 20% em estudo realizado, respectivamente, no Brasil no México. Em nossa Revisão, foi possível observar que as taxas de transmissão foram próximas entre as diferentes áreas, ao se considerar o valor mínimo e o máximo. Em revisão sistemática realizada em 2014, países endêmicos apresentaram uma taxa de transmissão congênita mais elevada do que os não endêmicos (5,0% e 2,7%) (BADALÀ; NOURI-MAHDAVI; RAOOF, 2008). Dentre os estudos avaliados em áreas endêmicas, 61,9% apresentaram taxa de transmissão congênita $\geq 5\%$ e, dentre realizados em áreas não endêmicas, o valor foi de 55,5% dos estudos com taxa de transmissão $\geq 5\%$, conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 3. Dados epidemiológicos sobre mãe e suas crianças infectadas

| Referência | Tamanho amostral de gestantes infectadas por número de testadas | Crianças infectadas | Incidência entre crianças infectadas |
|--|---|---------------------|--------------------------------------|
| Montes- Rincón, LM. <i>et al.</i> , 2016 | 20/520 | 4/20 | 20% |
| Vargas, CC. <i>et al.</i> , 2015 | OBS* | 22/1649 | ND |
| Kaplinski, M. <i>et al.</i> , 2015 | 456/1696 | 31 | 6,8% |
| Volta, BJ. <i>et al.</i> , 2015 | 91 | 21 | 23% |
| Luquetti, AO. <i>et al.</i> , 2015 | 678 | 24/1211 | 1,98% |
| Rendell, VR. <i>et al.</i> , 2015 | 128/596 | 18/135 | 11,7% |
| Moscatelli, G. <i>et al.</i> , 2015 | ND | 17 | Variada* |
| Soriano-Arandes, A. <i>et al.</i> , 2014 | 42 | 2/29 | 6,9% |
| Fabbro, D. <i>et al.</i> , 2014 | 354 ² | 34/222 | 15,3% |
| Velázquez, EB. <i>et al.</i> , 2014 | 463 | 49/468 | 10,47% |
| Bua J, Volta BJ, Perrone AE. 2013 | 843/1742 | 95 | 11,27% |
| Murcia, L. <i>et al.</i> , 2013 | 59 | 9/65 | 13,8% |
| Apt, W. <i>et al.</i> , 2013 | 147/4280 | 6 | 4,7% |
| Duffy, T. <i>et al.</i> , 2013 | 74 | 3/74 | 4,05% |
| Ortiz, S. <i>et al.</i> , 2012 | 110 | 3/100 | 3% |
| Otero, S. <i>et al.</i> , 2012 | 22/663 | 1/20 | 5% |
| Clavijo, NAS. <i>et al.</i> , 2012 | 3725/15767 | 125 | 3,4% |
| Barona-Vilar, C. <i>et al.</i> , 2012 | 226/1975 | 8 | 3,7% |
| Cardoso, EJ. <i>et al.</i> , 2012 | 106/1448 | 11/106 | 14,15% |
| Bisio, M. <i>et al.</i> , 2011 | 104 | 3 | 4,7% |
| Flores-Chavez, MD. <i>et al.</i> , 2011 | 152/3839 | 4 | 2,6% |
| Romero, M. <i>et al.</i> , 2011 | 339/526 | 24 | 5% |
| Brutus, L. <i>et al.</i> , 2010 | 147/359 | 11 | 7,48% |
| Rissio, AM. <i>et al.</i> , 2010 | 3068/6204 | 267/4355 | 6,1% |
| Mallimaci, MC. <i>et al.</i> , 2010 | 61 | 3/68 | 4,4% |
| Apt, W. <i>et al.</i> , 2010 | 123 | 2/80 | 2,5% |
| Bern, C. <i>et al.</i> , 2009 | 154/530 | 10 | 6,4% |
| Diez CN. <i>et al.</i> , 2008 | 121 | 12/121 | 9,9% |
| Brutus, L. <i>et al.</i> , 2008 | 172/508 | 8/153 | 5,2% |
| Salas, NA. <i>et al.</i> , 2007 | 1144/2711 | 58 | 5,1% |

Estudo realizado em crianças de 5-15 anos, 106 gestantes testadas durante o pré-natal, 4 sendo positivas, mas não acompanhadas pela pesquisa¹ Em 5 desses casos a transmissão congênita foi desconsiderada após análise da família. Variada* prevalência global: 0-5 anos: 0,36%; 6-10: 1,64%; 11-15: 5,26%; 16-20: 4,46% ² 132 eram gestantes anteriormente tratadas ND: não determinado. Os dados marcados de cinza representam as regiões consideradas para avaliação como áreas não endêmica.

Tabela 4- Distribuição de países de origem de gestantes que vivem em áreas de maior fluxo migratório.

| Referência | Área | Países mais frequentes de nascimento das mães |
|--------------------------------------|-----------------------------|--|
| Moscatelli <i>et al.</i> , 2015 | Argentina (Buenos Aires) | 58,7% Argentina 17% Bolívia 12,4% Peru 10% Paraguai |
| Volta <i>et al.</i> , 2015 | Argentina (Buenos Aires) | 69,23% argentina 18,68% Bolívia 12% Paraguai |
| Velázquez <i>et al.</i> , 2014 | Argentina (Buenos Aires) | 63,5% Argentina 26,8% Bolívia 8,2% Paraguai |
| Fabbro <i>et al.</i> , 2014 | Argentina | 85% Argentina 10% Bolívia 4% Paraguai |
| Soriano-Arandes <i>et al.</i> , 2014 | Espanha | 90,5% Bolívia |
| Murcia <i>et al.</i> , 2013 | Espanha | 96,6% Bolívia 3,4% Paraguai |
| Bua <i>et al.</i> , 2013 | Argentina | 60% Argentina 35% Bolívia 5% Paraguai |
| Barona-Vilar <i>et al.</i> , 2012 | Espanha | Equador 30% Bolívia 21,7% Colômbia 17,8% Argentina 6, 4% |
| Otero <i>et al.</i> , 2012 | Espanha | Equador: 34% Bolívia: 18% Peru: 13% |
| Flores-Chavez <i>et al.</i> , 2011 | Espanha | Bolívia 44,4% Variados* |
| Bisio, M. <i>et al.</i> , 2011 | Argentina (Buenos Aires) | 37,5% Argentina 24% Bolívia 23,1% Paraguai 1% Peru 14,4% indeterminado |

Variado*: Estudo realizado em sete hospitais, dois deles não fizeram diferença por região de nascimento das mães.

8.DIUSSÃO

8.1. Aspectos gerais

O presente estudo realizou uma pesquisa para identificar artigos publicados nos 10 últimos anos que tratassem sobre a transmissão congênita da DC, utilizando para isso

os critérios de inclusão e exclusão anteriormente descritos. Ao final das análises, 30 artigos foram selecionados para avaliação de seu conteúdo. Deve ser ressaltado o fato que a seleção dos descritores é determinante para realização de uma revisão sistemática de qualidade, pois a associação dos termos utilizados nos bancos de pesquisa é que garantirá a seleção dos artigos que tratam da temática.

Na leitura inicial dos resumos, foram identificados 51 artigos elegíveis. No decorrer da leitura integral, foram observados alguns critérios que levaram à exclusão de 21 deles, como: ausência de descrição de protocolo de estudo, tamanho amostral muito pequeno, sem significância estatística, assim como artigos que não possuíam dados epidemiológicos claros e nem taxa de transmissão.

A maioria dos artigos foi publicada nos últimos cinco anos, sendo 19/30 publicados entre 2012 e 2016 em periódicos indexados. Cabe uma ressalva para o ano de 2016, onde apenas um artigo selecionado estava dentro dos critérios pré-estabelecidos.

Considerando o período de abrangência da revisão bibliográfica, somente um artigo publicado foi realizado no Brasil, com número elevado de crianças e de forma retrospectiva. Com base em informações do II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015, apesar do Brasil ter avançado no controle vetorial e de banco de sangue, tem-se que o Brasil, ao longo dos anos, teve poucas publicações sobre DC, dificultando a sistematização de dados sobre o tema. Somente em 2014 foi publicada a primeira revisão sistemática e metanálise sobre a prevalência da DC no país, com número de pessoas infectadas variando de 1,9 milhão a 4,6 milhões. Apesar de ser considerada de notificação compulsória, o Consenso informa que no país não é estabelecido um serviço de vigilância específica para gestantes ou crianças.

Deve-se ainda ressaltar que o fator de impacto dos periódicos com publicações variou de 1.631 a 8.736, como demonstrado na tabela 1, sugerindo um pequeno interesse da comunidade científica quanto ao tema proposto. Somente 10% dos artigos foram publicados em revistas com fator de impacto maior que 5,0.

8.2. Transmissão congênita da DC em áreas endêmicas e não endêmicas

Nota-se que, a partir de 2011, foi possível se identificar publicações de artigos cujas pesquisas foram realizadas em áreas não endêmicas, o que pode estar associado a um aumento da transmissão congênita da DC nessas localidades devido a extensa migração, alcançando países europeus, asiáticos, assim como cidades e estados sem transmissão vetorial. (BERN *et al* 2011; ANGHEBEN *et al*, 2011; REQUENA-MÉNDEZ *et al*, 2015). A esse respeito, a Espanha realizou um número significativo de estudos sobre o assunto.

Onze estudos relataram divisão de mães infectadas por país de origem, conforme demonstrado na tabela 4. Ao analisar os dados tabelados, é possível verificar que não somente na Europa se encontra grande fluxo migratório, sendo significativo o impacto em regiões da América Latina consideradas não endêmica.

Os trabalhos realizados em áreas não endêmicas demonstraram que os principais acometidos realmente são os filhos de imigrantes. No trabalho de VOLTA *et al.*, 2015, realizado em Buenos Aires, verificou-se que mães nativas, bolivianas e paraguaias, tinham grande contribuição na prevalência dos casos de transmissão congênita da DC, reforçando, mais uma vez, o impacto que as imigrações têm sobre tal via de transmissão. Assim, faz-se necessário acompanhamento mais próximo desses indivíduos, visando identificar e tratar mães e filhos.

Trabalho realizado por VELÁZQUEZ *et al.*, 2014, em Buenos Aires, relatou a taxa de transmissão congênita da DC por país de origem: de nascidas na Bolívia teve taxa de 8,4% (11/131), nascidas no Paraguai 10,5% (4/38) dentre as argentinas a taxa variou muito conforme a província de origem indo de 30,8%(4/14) em Jujuy a 10,5% (9/88) em Buenos Aires. Estudo realizado na Argentina detectou contribuição de 27% na taxa de transmissão congênita por filhos de bolivianas. (DE RISSIO *et al.*, 2010).

A influência da carga genética do parasito pode influenciar a taxa de transmissão, revisão realizada sobre DC vem relatando fatores como resposta imunológica, virulência da cepa de *T.cruzi* como fatores contributivos para infecção. (BERN, 2015).

Dentre as localidades endêmicas, a Bolívia foi o país com mais estudos realizados, assim como o país com maior impacto na transmissão congênita em áreas não endêmicas, o que corrobora com o fato de o maior número de imigrantes na Europa com DC serem de bolivianos. (REQUENA-MÉNDEZ *et al.*, 2015).

8.3. Identificação da transmissão congênita e características da população estudada

Em conformidade com os dados apresentados na Tabela 2 e na figura 3, é possível analisar os tipos de exames utilizados para o diagnóstico das crianças nascidas de mães infectadas, sendo que 90% utilizaram mais de um método de diagnóstico. De interesse, a seleção das mães com *T.cruzi* variou conforme o estudo, alguns autores optaram por estudo em mães previamente diagnósticas enquanto outros realizaram todo o processo de triagem nas gestantes da localidade.

Conforme demonstrado na Tabela 3, houve grande variação do tamanho amostral e do método de estudo. Em algumas pesquisas, se optou por realizar estudo

retrospectivo, considerando apenas gestantes infectadas com *Trypanosoma cruzi*, enquanto outras realizaram dados de prevalência da DC em gestantes de determinada comunidade. Algumas pesquisas foram inéditas na localidade, como a realizada por MONTES-RINCÓN *et al.*, 2016, em Guanajuato, México, apresentando uma elevada taxa de transmissão congênita de 20% (4/20). De interesse, trabalho de revisão realizado por CARABARIN-LIMA *et al.*, 2013, reforça o fato de que no México a pesquisa por *T. cruzi* não é incluída entre os exames realizados durante o pré-natal.

Ademais, é importante destacar que, em alguns casos, o número de mães infectadas era pequeno e não houve acompanhamento pré-natal das gestantes para detecção de DC. A esse respeito, a falta do acompanhamento pré-natal contribui para continuidade do ciclo de transmissão congênita e diminuição da qualidade de vida e anos de vida produtivos, uma vez que crianças infectadas, quando jovens ou adultos, poderão desenvolver a fase crônica da infecção, tendo manifestações cardíacas e/ou digestivas. Como agravante, tem-se o fato de a maior parte das crianças que são infectadas por essa via serem assintomáticas, como relatado por (BISIO *et al.*, 2011; FLORES-CHAVEZ *et al.*, 2011; LUQUETTI *et al.*, 2015), o que faz que diversos casos não sejam identificados.

A WHO, em boletim publicado no ano de 2014, destaca a falta de acompanhamento de gestantes, principalmente em áreas não endêmicas. Países europeus tem estimativa de que 90% dos portadores de DC que vivem nessa região não estejam identificados. Mesmo com um custo maior quanto a exames em gestantes advindas de localidade de risco de transmissão, o diagnóstico e tratamento precoce representaria maiores benefícios à saúde pública e individual, devendo ser considerada como ação prioritária (JACKSON; HERRERA; GASCON, 2014). Dos artigos analisados foi possível observar que 33,3% mencionaram o acompanhamento pré-natal,

com diagnóstico realizado durante a gestação, os demais artigos não mencionaram claramente ou citaram diagnóstico somente na hora do parto.

Destaca-se o fato de que nem sempre os trabalhos determinaram a taxa de transmissão congênita da DC em crianças de até um ano de idade, o que pode comprometer a veracidade dos dados, visto que as crianças também poderiam ter se infectado por outras vias. No trabalho realizado por VARGAS *et al.*, 2015, por exemplo, realizou-se busca de casos de transmissão da DC em crianças de 5-15 anos em 12 aldeias do Equador, com número amostral elevado, porém apenas com cálculo da possível taxa de transmissão congênita na comunidade, baseada na taxa de infecção das gestantes que foi de 3,8%, havendo acompanhamento pré-natal. MOSCATELLI *et al.*, 2015, realizaram estudo multicêntrico com busca de pacientes residentes em área endêmica. A idade das crianças incluídas no estudo variou de 0 a 18 anos, sendo encontrados 17 casos (23,3%) positivos, dos quais, sete crianças com até seis anos de idade. Nesse trabalho, um fato relevante ocorreu, fortalecendo a necessidade de busca ativa nas famílias. Ao realizar busca de parentes infectados, foram localizados duas crianças de 4 e 10 anos, nascidas em Buenos Aires, infectadas por *Trypanosoma cruzi*, sem histórico de viagem e nem transfusão sanguínea.

O acompanhamento a longo prazo nem sempre ocorre para todos os nascidos, como anteriormente demonstrado. BUA *et al.*, 2013 verificaram que apenas 51/95 crianças diagnosticadas com *Trypanosoma cruzi* tiveram o acompanhamento até cerca de um ano de idade. De importância, em algumas localidades, o acompanhamento apenas começou recentemente. Por exemplo, na comunidade de Choapa, Chile, não havia triagem sorológica até 2006 (APT *et al.*, 2013).

8.4. Fatores determinantes para a transmissão congênita da DC

Ao analisar os estudos quanto aos fatores que contribuiriam para transmissão congênita, verificou-se que 16,6% indicaram relação direta da carga parasitária materna e a taxa de infecção como nos trabalhos de RENDELL *et al.*, 2015 e VELÁZQUEZ *et al.*, 2014, outras correlações como idade das mães e número de filhos foram consideradas não estatisticamente significativas pelos estudos que observaram esse fator.

KAPLINSKI *et al.*, 2015, forneceram dados sobre maior taxa de transmissão entre gêmeos se comparada com partos únicos (27,3% e 6,4%, $p = 0,04$), usualmente com ambos os nascidos infectados. Mulheres com exposição contínua ao vetor transmitiam menos o parasito à sua progênie (4,6% e 9,7%, $P = 0,04$) (RENDELL *et al.*, 2015).

Conforme a Tabela 3, estudo realizado por FABBRO *et al.*, 2014, comparou a taxa de transmissão congênita em filhos de gestantes anteriormente tratadas com gestantes com DC não tratadas, sendo possível observar que não houve transmissão para filhos de mulheres tratadas. Assim, sugere-se que o tratamento de mulheres em idade fértil seria protetivo quanto à infecção congênita. Dados similares a esses foram encontrados no estudo realizado por MURCIA *et al.*, 2013, onde todas as 10 mães com tratamento não transmitiram a infecção para seus filhos.

8.5. Métodos de diagnóstico

O acompanhamento das crianças pelo tempo recomendado pela WHO, 12 meses, nem sempre foi possível. Em nossa revisão foi possível identificar uma taxa de perda de acompanhamento em 46,6 % dos artigos analisados, variando de 0% a 66,6%, respectivamente, nos estudos realizado na Espanha (FLORES-CHAVEZ *et al.*, 2011) em hospitais com triagem universal de mães latinas e em estudo realizado na Bolívia

(SALAS *et al.*, 2007) . Dentre os estudos que relataram perda de acompanhamento ocorriam normalmente a partir dos 6 meses. Dois estudos realizaram diagnóstico apenas no primeiro mês de vida sem promover o acompanhamento por 9-12 meses(DE RISSIO *et al.*, 2010; SALAS CLAVIJO *et al.*, 2012).

9.CONCLUSÕES

Por meio da análise minuciosa dos trabalhos selecionados, pudemos observar que:

- A prevalência da transmissão congênita varia muito conforme localidade, chegando até a 23% em algumas áreas endêmicas.
- Há um alto índice de perda de seguimento das crianças infectadas por via congênita.
- A migração de mulheres em idade fértil para áreas não endêmicas contribui para a disseminação da infecção nessas localidades, sendo reforçada a necessidade de rastreio de gestantes e suas crianças ainda no pré-natal para controle dos casos
- Existem localidades onde o acompanhamento de gestantes advindas de área de risco não existe.
- Notou-se uma predominância do uso de pelo menos dois testes de diagnóstico, normalmente o método parasitológico predominando o uso do microhematócrito 11 e um sorológico prevalecendo o uso de ELISA(19), HAI(13), IFI (12) e o uso de PCR como método molecular para um diagnóstico mais precoce.
- Em relação ao Brasil, somente um artigo foi localizado seguindo os critério pré-definidos, sugerindo, um baixo índice de pesquisa nessa temática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGHEBEN, A. *et al.* Chagas disease in Italy: Breaking an epidemiological silence. **Eurosurveillance**, v. 16, n. 37, p. 1, 2011.

APT, W. *et al.* Congenital infection by *Trypanosoma cruzi* in an endemic area of Chile: A multidisciplinary study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 107, n. 2, p. 98–104, 2013.

APT, W. *et al.* Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* in the Province of Choapa, IV Region, Chile. Preliminary report (2005-2008). **Biological Research**. p. 269–274, 2010.

BARBOSA, M. DAS G. V. *et al.* Chagas disease in the state of Amazonas History, epidemiological evolution, risks of endemicity and future perspectives. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. December 2013, p. 27–33, 2015.

BARONA-VILAR, C. *et al.* Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant Latin American women and congenital transmission rate in a non-endemic area: the experience of the Valencian Health Programme (Spain). **Epidemiology and Infection**, v. 140, n. 10, p. 1896–903, 2012.

BERN, C. *et al.* Congenital *Trypanosoma cruzi* Transmission in Santa Cruz, Bolivia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 11, p. 1667–1674, 2009.

BERN, C. *et al.* *Trypanosoma cruzi* and chagas' disease in the united states. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 4, p. 655–681, 2011.

BERN, C. Chagas' Disease. **the new England journal of medicinal**, p. 11, 2015.

BERN, C.; MARTIN, D. L.; GILMAN, R. H. **Acute and Congenital Chagas Disease**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Ltd., 2011. v. 75

BISIO, M. *et al.* Urbanization of congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: Prospective polymerase chain reaction study in pregnancy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 10, p. 543–549, 2011.

BRUTUS, L. *et al.* Congenital Chagas disease: Diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia. **Acta Tropica**, v. 106, n. 3, p. 195–199, 2008.

BRUTUS, L. *et al.* Short report: Detectable *Trypanosoma cruzi* parasitemia during pregnancy and delivery as a risk factor for congenital chagas disease. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 5, p. 1044–1047, 2010.

BUA, J. *et al.* How to Improve the Early Diagnosis of *Trypanosoma cruzi* Infection: Relationship between Validated Conventional Diagnosis and Quantitative DNA

Amplification in Congenitally Infected Children. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 10, p. 12–14, 2013.

CARABARIN-LIMA, A. *et al.* Chagas disease (American trypanosomiasis) in Mexico: An update. **Acta Tropica**, v. 127, n. 2, p. 126–135, 2013.

CARDOSO, E. J. *et al.* Maternal fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*: A problem of public health little studied in Mexico. **Experimental Parasitology**, v. 131, n. 4, p. 425–432, 2012.

CARLIER, Y. *et al.* Congenital parasitic infections: A review. **Acta Tropica**, v. 121, n. 2, p. 55–70, 2012.

CARLIER, Y. *et al.* Congenital Chagas disease: An update. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 3, p. 363–368, 2015.

CONNER, E.E. *et al.* A global systematic review of Chagas disease prevalence among migrants. **Acta Tropica**. v. 156, April 2016, p. 68–78.

DE RISSIO, A. M. *et al.* Congenital *Trypanosoma cruzi* infection. Efficacy of its monitoring in an urban reference health center in a non-endemic area of Argentina. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 82, n. 5, p. 838–845, 2010.

DIAS, J. C. P.; AMATO NETO, V. [Prevention concerning the different alternative routes for transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil]. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44 Suppl 2, p. 68–72, 2011.

DIEZ, C. N. *et al.* Short report: The value of molecular studies for the diagnosis of congenital Chagas disease in northeastern Argentina. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, n. 4, p. 624–627, 2008.

DUFFY, T. *et al.* Analytical Performance of a Multiplex Real-Time PCR Assay Using TaqMan Probes for Quantification of *Trypanosoma cruzi* Satellite DNA in Blood Samples. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 1, 2013.

FABBRO, D. L. *et al.* Trypanocide Treatment of Women Infected with *Trypanosoma cruzi* and Its Effect on Preventing Congenital Chagas. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 11, 2014.

FLORES-CHAVEZ, M. *et al.* Surveillance of Chagas disease in pregnant women in Madrid (Spain), 2008-2010. **Trop. Med. Int. Health**, v. 16, p. 368, 2011.

HOWARD, E.J. *et al.* “Frequency of the Congenital Transmission of *Trypanosoma Cruzi*: A Systematic Review and Meta-Analysis.” **BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology** 121.1 (2014): 22–33. PMC. Web. 25 May 2017.

JACKSON, Y.; HERRERA, M. V.; GASCON, J. Economic crisis and increased immigrant mobility: New challenges in managing Chagas disease in Europe. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 92, n. 10, p. 771–772, 2014.

KAPLINSKI, M. *et al.* Sustained Domestic Vector Exposure Is Associated with

Increased Chagas Cardiomyopathy Risk but Decreased Parasitemia and Congenital Transmission Risk among Young Women in Bolivia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 6, p. 918–926, 2015.

LUQUETTI, A. O. *et al.* Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in central Brazil. A study of 1,211 individuals born to infected mothers. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 3, p. 369–376, 2015.

MALLIMACI, M. C. *et al.* Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection, using shed acute phase antigen, in Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 82, n. 1, p. 55–9, 2010.

MARTINS-MELO, F. R. *et al.* Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, 2012.

MARTINS-MELO, F. R. *et al.* Systematic review: Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Tropical Medicine and International Health**, v. 19, n. 8, p. 943–957, 2014.

MONTES- RINCÓN, L. M. *et al.* *Trypanosoma cruzi* seroprevalence in pregnant women and screening by PCR and microhaematocrit in newborns from Guanajuato, Mexico. **Acta Tropica**, v. 164, p. 100–106, 2016.

MOSCATELLI, G. *et al.* Urban Chagas disease in children and women in primary care

centres in Buenos Aires, Argentina. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. AHEAD, p. 644–648, 2015.

MURCIA, L. *et al.* Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic country. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 4, p. 496–502, 2013.

ORTIZ, S. *et al.* Presence of *Trypanosoma cruzi* in pregnant women and typing of lineages in congenital cases. **Acta Tropica**, v. 124, n. 3, p. 243–246, 2012.

OTERO, S. *et al.* Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in non-endemic areas: Evaluation of a screening program in a tertiary care hospital in Barcelona, Spain. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, n. 5, p. 832–836, 2012.

PEREZ-MOLINA, J. A. *et al.* Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. {[Review]} [45 refs]. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. 6, p. 1139–1147, 2009.

PINTO DIAS, J. C. Human chagas disease and migration in the context of globalization: Some particular aspects. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2013, 2013.

PRATA, A.; DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. The beginning of the disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44 Suppl 2, p. 6–11, 2011.

RASSI, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **The Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388–1402, 2010.

RENDELL, V. R. *et al.* *Trypanosoma cruzi*-infected pregnant women without vector exposure have higher parasitemia levels: Implications for congenital transmission risk. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3, p. 1–9, 2015.

REQUENA-MÉNDEZ, A. *et al.* Prevalence of Chagas Disease in Latin-American Migrants Living in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 2, p. 1–15, 2015.

RODRIGUEZ, J. B.; FALCONE, B. N.; SZAJNMAN, S. H. Detection and treatment of *Trypanosoma cruzi*: a patent review (2011-2015). **Expert opinion on therapeutic patents**, v. 3776, n. September, 2016.

ROMERO, M. *et al.* Door-to-door screening as a strategy for the detection of congenital Chagas disease in rural Bolivia. **Tropical Medicine and International Health**, v. 16, n. 5, p. 562–569, 2011.

SALAS, N. A. *et al.* Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuiba, south Bolivia. **Tropical Medicine and International Health**, v. 12, n. 12, p. 1498–1505, 2007.

SALAS CLAVIJO, N. A. *et al.* Prevalence of Chagas disease in pregnant women and incidence of congenital transmission in Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. **Acta Tropica**, v. 124, n. 1, p. 87–91, 2012.

SOBRINHO, J. L.S *et al.* Delineamento de alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas. **Revista de Patologia Tropical** v. 36, n. 81, p. 103–118, 2007.

SORIANO-ARANDES, A. *et al.* Controlling congenital and paediatric Chagas disease through a community health approach with active surveillance and promotion of paediatric awareness. **BMC public health**, v. 14, n. 1, p. 1201, 2014.

STEVERDING, D. The history of Chagas disease. **Parasites & vectors**, v. 7, n. 1, p. 317, 2014.

STRASEN, J. *et al.* Epidemiology of Chagas disease in Europe: Many calculations, little knowledge. **Clinical Research in Cardiology**, v. 103, n. 1, p. 1–10, 2014.

VARGAS, C. C. *et al.* Seroprevalence of *trypanosoma cruzi* infection in schoolchildren and in pregnant women from an Amazonian Region in Orellana Province, Ecuador. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 4, p. 774–778, 2015.

VELÁZQUEZ, E. B. *et al.* Predictive role of polymerase chain reaction in the early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection. **Acta Tropica**, v. 137, p. 195–200, 2014.

VOLTA, B. J. *et al.* Diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection: A serologic test using Shed Acute Phase Antigen (SAPA) in mother-child binomial samples. **Acta Tropica**, v. 147, p. 31–37, 2015.

WESTPHALEN, E. V. N. A.; BISUGO, M. C.; ARAÚJO, M. DE F. L. Aspectos epidemiológicos e históricos do controle da doença de Chagas no Continente Americano. **Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo**, v. 9, n. 105, p. 17–34, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. **Weekly Epidemiological Record**, n. 6, p. 33–44, 2015.