UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

MAYRA SOUZA CHAGAS

TRIAGEM NEONATAL SISTEMÁTICA PARA DOENÇA DE CHAGAS CONGÊNITA NO NORDESTE DO BRASIL: PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI* NA REGIÃO SUL DE SERGIPE

Aracaju
2018

MAYRA SOUZA CHAGAS

TRIAGEM NEONATAL SISTEMÁTICA PARA DOENÇA DE CHAGAS CONGÊNITA NO NORDESTE DO BRASIL: PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI* NA REGIÃO SUL DE SERGIPE

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

.

Orientadora: Profª. Dra. Angela Maria da Silva

Aracaju
2018

MAYRA SOUZA CHAGAS

TRIAGEM NEONATAL SISTEMÁTICA PARA DOENÇA DE CHAGAS CONGÊNITA NO NORDESTE DO BRASIL: PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI* NA REGIÃO SUL DE SERGIPE

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora: Profª. Dra. Angela Maria da Silva

Aprovada em _____/_____/_____

Autora: _____
Mayra Souza Chagas

Orientadora: _____
Profª. Dra. Angela Maria da Silva

Aracaju
2018

“Imagine uma nova história para a sua vida, e acredite nela. Concentre-se apenas nos momentos em que conseguiu o que desejava – e esta força irá lhe ajudar a conseguir o que quer.”

Paulo Coelho

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, por me dar saúde e me permitir chegar até aqui e finalizar este trabalho de conclusão de curso. Sem Ti nada seria possível. A Nossa Senhora, minha fiel intercessora.

A minha mãe, Maura, pessoa mais importante da minha vida, por seu amor incondicional, por sonhar junto a mim e possibilitar que meu sonho se tornasse real.

A Lita por dedicar sua vida a cuidar tão bem de mim, te dedico amor de filha.

Ao meu Pai, Haroldo, pelas palavras de sabedoria e incentivo, te ter ao meu lado tornou esse momento mais feliz.

Aos meus amados irmãos: Amanda, minha irmãe, grande colaboradora na realização deste sonho. Não vejo minha vida sem você! Admario, agradeço seu apoio e carinho.

Meu filhote de 4 patas, Guga, por alegrar meus dias, mesmo os mais difíceis.

Ao meu grupo de internato, Hiago, Larissa, Márcio, Guilherme e Matheus, nesses 6 anos formamos uma família! Agradeço pela paciência diária, amizade sincera, por todos bons momentos juntos, os quais jamais serão esquecidos, e laços de amizade que perdurarão.

A minha orientadora Dra. Angela, meu grande exemplo a ser seguido tanto profissional como ser humano. Agradeço por todo carinho, incentivo, conselhos, oportunidades e por também compartilhar sua experiência de vida e me dar apoio nas horas mais difíceis dessa caminhada. MUITO OBRIGADA!

A Dr. Jerônimo, grande médico e professor, obrigada pela zelosa acolhida, por toda dedicação, ensinamentos e pela disposição em me ajudar em diversos trabalhos, sendo por vezes um amigo e fonte de inspiração.

Agradeço também a todos que fizeram parte comigo da linha de pesquisa em Doença de Chagas Congênita, Alex, Lídia e, especialmente, a Mestra Fábia, que foram fundamentais para a construção deste trabalho.

Agradeço também a todos os pacientes que se voluntariaram para participar deste estudo, contribuindo imensamente para o conhecimento científico.

E por fim, um agradecimento especial e saudoso a Haroldo Chagas Júnior (*in memoriam*), amado irmão, OBRIGADA pelos 19 anos de companheirismo e amor, sua “doutorinha” formou! A você dedico este momento!

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBDC - Consenso Brasileiro de Doença de Chagas
CDC - Centers for Disease Control and Prevention
DC - Doença de Chagas
DCC - Doença de Chagas Congênita
HU – UFS - Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe
IFI - Imunofluorescência Indireta
IgG - Imunoglobulina G
LACEN - SE- Laboratório Central de Saúde Pública de Sergipe
OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde
OMS- Organização Mundial de Saúde
PCDC - Programa de Controle de Doença de Chagas
PCR – Reação em Cadeia de Polimerase
PNTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal
PTN/SE – Programa de Triagem Neonatal de Sergipe
SES- Secretaria Estadual de Saúde
SRTN- Serviço de Referência de Triagem Neonatal
SRTN/SE - Serviço de Referência de Triagem Neonatal de Sergipe
T. Cruzi - Trypanosoma Cruzi
TN - Triagem Neonatal
WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 8
1. HISTÓRICO 9
2. EPIDEMIOLOGIA 11
   2.1. Soroprevalência em gestante e neonatos 12
3. TRANSMISSÃO 13
   3.1. Transmissão vetorial 14
   3.2. Transmissão oral 14
   3.3. Transmissão transfusional 15
   3.4. Transmissão vertical 15
4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS 16
5. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CHAGAS EM GESTANTES E CRIANÇAS 17
6. TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS CONGÊNITA 19
   6.1. Tratamento materno 19
   6.2. Tratamento do neonato 20
7. PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL (PNTN) 20
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 23

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO 32

ARTIGO ORIGINAL 46
RESUMO 48
ABSTRACT 49
INTRODUÇÃO 50
MÉTODOS 52
RESULTADOS 55
DISCUSSÃO 56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 60
TABELAS 64
FIGURAS 66
APÊNDICES 68
ANEXOS 82

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. HISTÓRICO

A doença de Chagas (DC) foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas, que nomeou o parasita, um protozoário flagelado, de *Trypanosoma cruzi* em homenagem a seu mentor, Oswaldo Cruz (NUNES et al., 2013). Ele descreveu o agente etiológico, os vetores, os principais reservatórios, os mecanismos de infecção, bem como as manifestações clínicas agudas do primeiro caso humano (RASSI et al., 2012). Presumiu inicialmente uma associação entre o parasita encontrado no intestino dos insetos que normalmente habitavam as casas no interior do sertão nordestino, e logo viu que esse mesmo parasita também se encontrava no sangue de animais domésticos, como os cães e gatos (KÖBERLE, 1968). Hoje sabe-se que a DC é transmitida principalmente pela contaminação com fezes infectadas dos vetores enquanto sugam o sangue humano (ROCHA-GASO et al. 2017).

Os vetores mais frequentes são *Triatoma infestans, Rhodnius proxilus* e *Panstrongylus megistus*, e podem ser encontrados na América do Sul e Central (COURA, 2015). Inicialmente, por ser uma doença restrita ao continente americano era conhecida por “tripanossomíase americana” (DIAS et al., 2016). Em áreas endêmicas, a transmissão vetorial é a forma mais frequente de adquirir a infecção (CEVALLOS E HERNÁNDEZ, 2014). Atualmente há registros de DC em países não endêmicos, como nos Estados Unidos, Espanha e Itália (MIGUEL et al., 2017; BLUMENTAL et al., 2015) devido à migração em massa de pessoas de países endêmicos que estejam infectadas (COURA, 2015), assim assumindo fundamental importância as transmissões vertical, transfusional e por transplante de órgãos (CEVALLOS E HERNÁNDEZ, 2014; REQUENA-MÉNDEZ et al., 2015).

A DC atualmente é um grave problema de saúde pública na América Latina, além de ocupar a quarta posição em mortalidade e a oitava em morbidade entre as doenças tropicais negligenciadas globais (ROCHA-GASO et al., 2017). É desfavorável para este cenário o fato de ainda não haver vacina ou medicamentos adequados para intervenções de saúde pública em larga escala, sendo importante métodos diagnósticos eficazes para identificação precoce e acompanhamento de casos transmitidos por vetores numa tentativa conter sua disseminação pelos meios não vetoriais (MUCCI et al., 2017).

Na década de 70, foram adotadas no Brasil medidas químicas contra os

vetores, levando a uma significativa redução destes e, consequentemente, houve queda na infecção pelo *Trypanosoma cruzi* (BARBOSA et al., 2015). Na década de 80, a partir do surgimento da pandemia de AIDS e a preocupação com a transmissão transfusional, houve o surgimento de programas de controle em bancos de sangue nos países da América Latina que avaliavam a situação sorológica do sangue doado, inclusive para doença de Chagas. Com a eficácia desses programas, nos últimos vinte anos ocorreu uma redução considerável da forma de transmissão transfusional (ANGHEBEN et al., 2015). No inicio dos anos 90, os países endêmicos elaboraram ações de controle e prevenção da DC, apoiados pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) (CEVALLOS E HERNÁNDEZ, 2014).

As ações de controle implantadas nos anos 90 provocaram mudança no perfil epidemiológico da DC no Brasil, tendo-se uma redução dos casos agudos por transmissão vetorial, no entanto como esta forma de transmissão resultou em milhões de pessoas infectadas, esta doença tem, atualmente, magnitude por sua forma crônica. O que torna imprescindível a necessidade de ações de vigilância em saúde, prevenção, diagnóstico e controle da DC. (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DOENÇA DE CHAGAS, 2016).

Por a DC ainda representar um problema de saúde pública de alta morbimortalidade, mesmo em face da redução considerável da transmissão vetorial e transfusional (DIAS et al., 2016), faz necessário ampliar as medidas de controle para as outras formas de infecção, como a congênita, que pode ser definida como um problema global já que pode estar presente em áreas endêmicas ou não endêmicas (CARLIER et al., 2011).

Em 2004 a OPAS “reafirmou a necessidade de desenvolver programas e medidas de controle da Doença de Chagas Congênita em áreas endêmicas e não endêmicas, devido às realidades demográficas e migratórias, além de ter recomendado que DC fosse integrada ao sistema de informação perinatal do Centro Latino-Americano de Perinatologia / Saúde da Mulher e Reprodutiva (CLAP / SMR)” (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2004; CEVALLOS & HERNÁNDEZ, 2014). Na assembleia de maio de 2010 da Organização Mundial da Saúde foi aprovada a Resolução 63.20 sobre “Doença de Chagas: controle e eliminação” em que exortou os Estados Membros a “promover o desenvolvimento de medidas de saúde pública em países endêmicos e não endêmicos, com foco em áreas endêmicas, para a prevenção da transmissão por transfusão de sangue e

transplante de órgãos, para o diagnóstico precoce de transmissão congênita e manejo de casos (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2010).

A triagem neonatal é uma estratégia de saúde pública altamente efetiva e utilizada no mundo inteiro para o diagnóstico de doenças tratáveis quando detectadas precocemente, reduzindo os custos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (ANDRADE & GONTIJO, 2008). Estudos têm mostrado que o tratamento até o primeiro ano de vida da criança com Doença de Chagas Congênita possui altas taxas de cura, então torna-se imperativo o seu diagnóstico precoce e início da terapêutica, isto pode ser conseguido com um sistema eficaz de triagem neonatal para DC (ROTTA et al., 2013).

2. EPIDEMIOLOGIA

A doença de Chagas possui alta prevalência e morbimortalidade, está associada a áreas rurais pobres, sendo classificada como enfermidade tropical negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (DIAS et al., 2016). É um importante problema de saúde pública no Brasil e na América Latina (ARAÚJO et al., 2009; MARTINS-MELO et al., 2014), sendo considerada a doença infecciosa endêmica mais letal do hemisfério ocidental (TEIXEIRA et al., 2011).

Atualmente, a DC é endêmica em 21 países latino-americanos (CUCUNUBÁ et al., 2016), porém, vem sendo um problema crescente em países não-endêmicos devido ao número cada vez maior de imigrantes vindos das áreas endêmicas (NUNES et al., 2013). A doença de Chagas causa infecção crônica em oito a quatorze milhões de pessoas na América Latina, e o número de casos agudos relatados no continente e nas áreas amazônicas tem aumentado (COSTA et al, 2017), levando à morte cerca de 12.000 pessoas por ano aproximadamente (CUCUNUBÁ et al., 2016). Além disso, a doença de Chagas é a principal causa de cardiomiopatia na América Latina (TRAINA et al., 2017). No final da década de 1970, 18 estados brasileiros foram incluídos nas áreas endêmicas, com risco de transmissão de doenças (BARBOSA et al., 2015).

Um levantamento de casos feito no Brasil entre os anos de 1980 e 2012 mostrou uma prevalência de 4,2% em relação à população nacional, embora em termos gerais esse número tenha diminuído com o tempo, a maioria dos casos especialmente encontrou-se na região Nordeste, e mais especificamente no estado

do Piauí, acometendo mais mulheres que homens (MARTINS-MELO, RAMOS, et al., 2014; COSTA et al, 2017). Em Sergipe, segundo inquérito nacional realizado em 1975-1980, a prevalência é cerca de 5,9% (SILVEIRA et al., 2011). Dados demográficos de 2010 revelaram uma prevalência da infecção por transmissão vetorial na Bolívia igual a 6,1%, Argentina de 3,6%, Paraguai de 2,1%, Equador de 1,3%, El Salvador de 1,2% e Guatemala de 1.2% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Pérez-Molina e Molina relataram em seu estudo que nos sete países mais meridionais da América, a doença causa a perda de cerca de 752 mil dias úteis devido a mortes prematuras e US $ 1,2 bilhão em produtividade. Anualmente estima-se que os gastos com a doença é de US $ 627,46 milhões em custos de saúde e 806.171 anos de vida ajustados por incapacidade; 10% dessa carga afeta países não endêmicos (PÉREZ-MOLINA & MOLINA, 2018).

Medidas de controle dos vetores, bem como mudanças ambientais, sociais e culturais, incluindo as medidas de vigilância epidemiológica e o controle dos bancos de sangue têm contribuído com a redução do número de novos casos (BARBOSA et al., 2015). Um estudo realizado por Lins, em uma zona rural no Estado de Sergipe, encontrou 100% de soronegatividade dos indivíduos com faixa etária 0-30 anos submetidos à sorologia para Chagas, sugerindo não haver transmissão ativa da infecção nos últimos 30 anos (LINS et al., 2013). Corroborando com esse estudo, Teles encontrou também 100% de soronegatividade em um inquérito socioepidemiológico realizado com 198 crianças na faixa etária de 1-14 anos no município de Itabaianinha, no Estado de Sergipe (TELES et al., 2013).

2.1. Soro prevalência em gestante e neonatos

Apesar das medidas tomadas para a redução dos casos, pouca atenção tem sido dada à transmissão congênita da DC, e ainda pouco se sabe sobre a resposta genética do ambiente da placenta produzida contra a infecção (JUIZ et al., 2017). Essa forma de transmissão assume importância sobretudo por não limitar os casos às regiões endêmicas, e perpetuá-los nas regiões não endêmicas devido ao crescente processo de imigração, onde representa um dos principais meios de transmissão da doença. Com isso, casos de DC por infecção congênita foram descritos no Japão, EUA e Europa, especialmente na Espanha (OLIVEIRA et al,

2010; IMAI et al., 2014).

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) trouxe uma estimativa de que cerca 40.000 mulheres em idade fértil nos Estados Unidos estejam infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*. Afirma também que o risco de transmissão de mãe para filho é baixo, em torno de 1 a 5% dos bebês nascidos nos Estados Unidos para mães com doença de Chagas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018).

Um estudo mostrou um risco geral de DC por infecção congênita em países endêmicos de cerca de 5% contra 2,7% em países não endêmicos (HOWARD et al, 2014; CEVALLOS & HERNÁNDEZ, 2014). No Brasil, essa taxa cai para aproximadamente 1%, ainda por motivos não completamente esclarecidos (MARTINS-MELO, SILVEIRA LIMA et al., 2014).

Outro levantamento de casos feito no Brasil entre os anos de 1980 e 2013, a prevalência de DC nas gestantes variou de 0,1 a 8,5%, e as taxas de infecção congênita variaram de 0% a 5,2%; ainda segundo ele, em 2010 39.629 mulheres grávidas foram infectadas com *T. cruzi* e 312-1073 (média: 589) nasceram com infecção congênita (MARTINS-MELO, SILVEIRA LIMA et al., 2014), o que revela um número considerável de transmissão. Um estudo retrospectivo de base hospitalar realizado no Brasil entre 1994 e 2014 encontrou o diagnóstico de DC em 24 filhos de mães infectadas com DC em um total de 1211 mães com sorologia positiva, dentre elas, a maioria (57,4%) havia nascido na Bahia, embora a maior parte (66%) das mães que transmitiram a doença para seus filhos tenham vindo de Goiás (LUQUETTI et al., 2015).

3. TRANSMISSÃO

A doença de Chagas é principalmente transmitida pelo contato com as fezes de triatomíneos infectados por *Trypanosoma cruzi*, a via vetorial (SANGENIS et al., 2015). Outras formas de contágio são por transfusão de sangue, doação de órgãos ou transmissão vertical, em áreas não endêmicas predominam estas vias, já que não possuem os vetores (LIU E ZHOU, 2015). Recentemente foi também descoberta a transmissão oral, responsável por pequenos surtos especialmente na região da Amazônia (NUNES et al., 2013).

3.1. Transmissão vetorial

Os vetores mais frequentes, *Triatoma infestans, Rhodnius proxilus* e *Panstrongylus megistus*, são amplamente distribuídos na América Latina, do México à Argentina e ao Chile, e habitam áreas florestais e áreas mais secas (COURA, 2015; PÉREZ-MOLINA & MOLINA, 2018). Os insetos que possuem em seu intestino o parasita *Tripanosoma cruzi*, sugam o sangue dos humanos e despejam suas fezes na pele do homem. Com isso, o parasita penetra através das microlesões provocadas ou não pela picada, e a partir de então é capaz de penetrar mucosas intactas, como a gástrica e a conjuntiva. Em áreas endêmicas, esta é a forma mais frequente de adquirir a infecção (CEVALLOS & HERNÁNDEZ, 2014).

Devido à preferência dos insetos em morar em telhados de pau ou rachaduras de casas de taipa, há uma prevalência de DC em áreas de maior pobreza (CIELO et al., 2017). Com o desenvolvimento de medidas de controle dos vetores no Brasil, como o uso de pesticidas, principalmente, a partir da década de 90, e com a Iniciativa do Cone Sul para erradicação da DC, tem-se notado uma redução considerável nesta via de transmissão no país. Flores–Ferrer et al. afirmaram que o controle dos triatomíneos hematófagos por pulverização de inseticidas em larga escala tem sido a principal estratégia para limitar o impacto da doença por mais de 25 anos (FLORES–FERRER et al., 2018). Em 2006, a OMS declarou o Brasil livre de transmissão vetorial por *T. infestans* (DIAS et al., 2016).

3.2. Transmissão oral

O *T. cruzi* pode ser transmitido por via oral por ingestão de alimentos ou líquidos contaminados com as fezes de triatomíneos silvestres. Esta forma de infecção tem tido maior relevância epidemiológica na última década, sobretudo em áreas em que possuem um forte controle da transmissão vetorial da DC, regiões da América Latina, especialmente na Amazônia (RUEDA et al., 2014).

Em 1969, Shaw et al. descreveram os quatro primeiros casos agudos de doença de Chagas, com provável transmissão por via oral, em Belém, PA (SHAW et al., 1969). Vários surtos de DC humana adquirida oralmente foram relatados no Brasil, Argentina, Colômbia, sendo o maior deles em 2007 na Venezuela, com um total de 103 casos agudos, 80% dos quais eram crianças (LIU & ZHOU, 2015).

Nos diversos surtos não foram encontrados o sinal de Romaña ou de qualquer ponto externo de entrada do *T. cruzi*, mas sintomas agudos simultâneos de doença de Chagas em membros da mesma família ou comunidade foram relatados (CIELO et al., 2017). No Brasil, nos surtos, há descrição de alimentos, suco de cana-de-açúcar, água, açaí ou sopa contaminada com triatomíneos infectados ou suas fezes (SHIKANAI-YASUDA & CARVALHO, 2012).

3.3. Transmissão transfusional

A transmissão do *T. cruzi* por transfusão de sangue tem grande expressão em áreas urbanas e em países não-endêmicos, deixando assim de ser evidente apenas na América Latina, isso devido ao aumento da emigração de pacientes portadores da doença de Chagas para os países sem o vetor (COURA, 2015). Foi em 1952, que Pedreira de Freitas relatou pela primeira vez dois casos de pacientes infectados por esta via no Brasil, em São Paulo (SILVA, 2010).

Como a maioria dos pacientes com DC são assintomáticos, por não saberem de sua condição, podem doar sangue, representando elevado risco por transmissão transfusional para países endêmicos e não-endêmicos, como na Europa, em particular nos países do sul, como Espanha e Itália, onde a imigração de latino-americanos é maior (BLUMENTAL et al., 2015). A fim de evitar a propagação da doença, medidas de rastreio rigoroso dos doadores de sangue devem ser instituídas. Estimativas apontam que nos Estados Unidos pelo menos 300.000 novos casos de CD tenham ocorrido entre pessoas de países latino-americanos (MIGUEL et al., 2017).

No Brasil, o controle dos bancos de sangue, através de uma rigorosa triagem clínica permitiu que a prevalência média estimada de sorologia reagente para *T. cruzi* entre candidatos à doação de sangue passasse de 8,3% em 1950 para 0,18% em 2010 (DIAS et al., 2016)

3.4. Transmissão vertical

Ainda é possível a transmissão congênita que tem preocupado as autoridades sanitárias e despertado o interesse em diagnosticar esta infecção durante a gravidez, sobretudo devido às sequelas que a DC pode levar, e à prevalência de

destaque ainda existente (BONNEY, 2014). A infecção congênita foi documentada pela primeira vez em 1911 por Carlos Chagas, que encontrou parasitas nas necrópsias de dois gêmeos que faleceram após o nascimento depois de terem apresentado um episódio convulsivo, depois disso outros casos também foram relatados em países como Venezuela, Argentina e Chile (ALONSO-VEGA et al, 2013). Essa forma de transmissão do *T. cruzi* ganhou importância a partir do controle vetorial e transfusional, tornando-se um dos principais meios de infecção em áreas não endêmicas (CEVALLOS & HERNÁNDEZ, 2014).

A via transplacentária é a principal forma da transmissão vertical da DC, que pode ocorrer em qualquer fase da doença, aguda, indeterminada ou crônica, e em qualquer período da gestação, sendo o último trimestre, o mais provável (COSTA et al., 2013). A transmissão também pode ocorrer no canal do parto, através do contato de mucosas fetais com o sangue materno contaminado por *T. cruzi* (GONTIJO et al, 2009). A parasitemia materna é tida como principal determinante biológico da transmissão congênita, que pode chegar a 31% quando o *T. cruzi* é detectável pela PCR, embora mesmo com PCR negativa a transmissão seja possível (PÉREZ-MOLINA & MOLINA, 2018).

Mesmo as mulheres infectadas com *T. cruzi* na infância ou congenitamente possuem risco de transmissão vertical durante seus anos férteis, e assim sustentam o ciclo através das gerações na ausência do vetor. Hoje a uma estimativa que a transmissão congênita do *Trypanosoma cruzi* seja responsável por 22% das novas infecções mundialmente (MESSENGER et al., 2017). Portanto, a transmissão vertical deve ser investigada em todos recém-nascido de mães com sorologia positiva para DC (CARLIER et al., 2015).

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença no adulto se apresenta em duas fases, a fase aguda, que começa 6-10 dias depois da infecção e dura aproximadamente 4-8 semanas, e se manifesta através de sintomas clínicos inespecíficos, incluindo febre, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Especificamente, pode haver um edema inflamatório na região da picada, que na pele é conhecido como Chagoma, e no olho é conhecido com Romaña, pode também haver miocardite e meningocefalite agudas em crianças de 1-5 anos, e anormalidades eletrocardiográficas que podem desaparecer com o

tempo, eventualmente as manifestações podem ser fatais. Nesse período, os parasitas são facilmente encontrados no sangue infectado (RODRIGUEZ & LOAIZA, 2017). Na fase crônica, o paciente se torna assintomático e a parasitemia é reduzida, sendo que muitos deles continuam numa fase crônica indeterminada sem desenvolver maiores sintomas. No entanto, normalmente 10-25 anos após a infecção, 15-30% dos pacientes entram na fase crônica determinada com sintomas que levam à disfunção orgânica, como dilatação orgânica (cardiomiopatia chagásica), e dilatação de segmentos digestivos, como megaesôfago e megacólon (STEVERDING, 2014).

Na infecção congênita, a maioria dos bebês têm sinais leves ou são assintomáticos (MOYA et al., 2005). Como a infecção persistirá por toda a vida, esses bebês correm o risco de desenvolver manifestações clínicas da doença de Chagas crônica mais tarde, a menos que sejam tratados (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018). Baixo peso de nascimento, prematuridade, baixos índices de Apgar, anemia, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia são alguns sinas que os bebês com Doença de Chagas Congênito podem manifestar (MESSENGER et al., 2017; ANDRADE & GONTIJO, 2008; ROTTA et al., 2013). Os casos com maior gravidade cursam com alterações cardíacas (miocardite, cardiomegalia, arritmias), neurológicas (encefalite, meningite), respiratórias (síndrome da angustia respiratória aguda). A doença pode levar ao abortamento ou até ao óbito de neonatos (ROTTA et al., 2013).

5. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CHAGAS EM GESTANTES E CRIANÇAS

A DCC pode ser suspeitada com base em critérios clínicos e epidemiológicos, mas somente é confirmada com a realização de testes laboratoriais, desde que excluída a possibilidade de transmissão por outras vias (CARLIER et al., 2011; DIAS et al., 2016). É de fundamental importância os testes diagnósticos para a vigilância de doenças, assim como, para ajudar a interromper a transmissão do parasita (MUCCI et al., 2017).

Uma vez que a infecção congênita geralmente é assintomática ou inespecífica, a triagem laboratorial de casos suspeitos ou de crianças cujas mães são soropositivas é obrigatória, possibilitando um diagnóstico precoce (MARTINS-MELO et al., 2014; GEBREKRISTOS & BUEKENS, 2014). Quando realizado no

primeiro ano de vida, o tratamento específico possibilita a cura da infecção em quase 100% dos casos e, portanto, a prevenção da evolução para formas crônicas (PINTO, 2011; CARLIER & TRUYENS, 2015).

A triagem sorológica de gestantes deve ser realizada em todo caso suspeito de infecção chagásica e nas seguintes situações: se a gestante reside ou residiu em região endêmica para a doença; se recebeu transfusão sanguínea em uma área endêmica; ou se é nascida ou morou em área endêmica, podendo ser realizada em qualquer momento da gravidez (PEREIRA & NAVARRO, 2013).

O diagnóstico da gestante é confirmado através de dois testes sorológicos com metodologias diferentes, estando disponíveis o teste imunoenzimático (ELISA), o teste de imunofluorescência indireta (IFI) e o teste de hemaglutinação indireta (HAI) (MERINO et al., 2013; MARTINS-MELO et al., 2014).

A estratégia utilizada para o diagnóstico da infecção congênita depende da idade da criança. É recomendada a testagem logo após o nascimento, que deve ser feita com métodos parasitológicos diretos. (PEREIRA & NAVARRO, 2013; DIAS et al., 2016). Nos primeiros meses de vida os testes sorológicos são ineficazes, em razão da presença de anticorpos da classe IgG provenientes da mãe, transferidos por via placentária para o sangue da criança, o que leva a resultados falso-positivos (RUSSOMANDO et al., 2014). Deve ser feito o seguimento daqueles com resultados iniciais negativos ou que não tenham sido testado, mas que tenham suspeição para a doença, até o primeiro ano de vida. Nesses casos, deve ser feita a testagem sorológica aos 9 meses e, caso positivo, deve ser repetida aos 12 meses de idade (ABRAS et al., 2017).

Os métodos parasitológicos disponíveis são o exame microscópico de sangue a fresco e o exame microscópico de sangue concentrado por centrifugação, sendo este mais sensível que o primeiro, chegando a 80-90% de sensibilidade (GOMES et al., 2009; GONTIJO et al., 2009; VOLTA et al., 2015). A coleta de sangue pode ser feita a partir do cordão umbilical ou por punção de uma veia periférica da criança (MERINO et al., 2013). No entanto, Messenger et al., em seu trabalho, afirmaram que os atuais testes para detecção precoce não detectam mais de 50% das infecções, mas continuam sendo amplamente utilizados pois apresentam como vantagem o diagnóstico inequívoco especialmente em bebês sintomáticas, o que reflete o resultado direto das altas cargas parasitárias. Em face a esta baixa sensibilidade, afirmam ainda que menos de 20% das crianças completam os 9

meses de acompanhamento para o diagnóstico inequívoco (MESSENGER et al., 2017).

O diagnóstico molecular com PCR (Polimerase Chain Reaction) é considerado um método promissor para o diagnóstico de Chagas congênita. Seus atributos incluem a possibilidade de diagnóstico nos primeiros dias de vida, maior sensibilidade em relação às provas habituais, chegando a até 91,3%, e a identificação da linhagem do parasita (DIAS et al., 2011; CASTRO-SESQUEN et al., 2014). É sugerido que o PCR somente é eficaz após o terceiro mês, evitando-se assim falso-positivos (CEVALLOS & HERNÁNDEZ, 2014). No entanto, ainda não é recomendado como método diagnóstico rotineiro, estando em avaliação, além de necessitar de infraestrutura especializada para sua implementação (GEBREKRISTOS & BUEKENS, 2014).

Os testes sorológicos são considerados de primeira escolha para o diagnóstico da infecção congênita após o 9º mês de vida. É recomendada a utilização de dois testes de metodologias diferentes para a confirmação da doença, podendo ser utilizados o teste imunoenzimático (ELISA), o teste de imunofluorescência indireta (IFI) ou o teste de hemaglutinação indireta (HAI) (ORTIZ et al., 2013; GEBREKRISTOS & BUEKENS, 2014). A testagem deve ser feita inicialmente aos 9 meses de vida da criança e, caso seja negativa, repetidos aos 12 meses (MERINO et al, 2013; DIAS et al., 2011; DIAS et al., 2016).

O estudo de Mucci et al. com antígenos peptídicos curtos sintéticos para o sorodiagnóstico da Doença de Chagas apresentou alto desempenho diagnóstico, com sensibilidade de 96,3% e especificidade de 99,15%, mostrando ser uma alternativa atraente no diagnóstico da doença de Chagas (MUCCI et al., 2017).

6. TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS CONGÊNITA

6.1. Tratamento materno

O tratamento durante a gestação e amamentação com benzonidazol ou nifurtimox não é recomendado atualmente devido à falta de dados de segurança fetal destes medicamentos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018), devendo ser retardado para depois desse período. O

benznidazol e o nifurtimox são os únicos fármacos tripanocidas aprovados com eficácia comprovada para o tratamento da doença de Chagas (ABRAS et al., 2017).

Existem evidências da eficácia do tratamento de mulheres infectadas em idade fértil como uma medida para prevenir a transmissão congênita em futuras gestações (CORRÊA et al., 2014; DIAS et al., 2016; MOSCATELLI et al., 2015). Um estudo de coorte histórica incluiu 67 mães com Doença de Chagas crônica e a prevalência de Chagas congênita foi de 14% de crianças nascidas de mães não tratadas e 0% crianças nascidas de mães tratadas com benznidazol. Este estudo também mostrou uma taxa de conversão de 32% para sorologia negativa em mulheres tratadas com benznidazol após longo período de acompanhamento (ÁLVAREZ et al., 2017).

O uso de antiparasitários em gestante em fase aguda com alta carga parasitaria, devido ao alto risco de abortamento e de lesões ao feto, deve ser avaliado por especialista em razão de risco-benefício da sua indicação nesse caso (ALEXANDRE et al., 2014; SOSA-ESTANI et al., 2009).

6.2. Tratamento do neonato

O tratamento de casos de crianças com infecção congênita por doença de Chagas é obrigatório sendo sintomáticos ou não, e é mandatório ser refeito o teste sorológico nos 6º e 9º meses. O tratamento tem alta eficácia e segurança para as crianças, e sendo feito dentro do primeiro ano de vida possui uma taxa de cura próximo a 100% e sem as reações adversas observadas em adultos (ALEXANDRE et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2011).

O esquema terapêutico, no Brasil, com boa tolerância, é com benznidazol 10-15mg/Kg/dia em duas ou três doses por 60 dias, a depender da avalição de especialistas. Há necessidade de avaliação clínica e laboratorial ao iniciar o tratamento, com repetições a cada 30 dias, até completar 30 dias pós-tratamento (COSTA et al., 2013).

Para a comprovação da cura, são necessários, após o tratamento, dois testes sorológicos com titulação negativa, sendo de seis meses o intervalo entre eles (DIAS et al., 2016).

7. PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL (PNTN)

O PNTN é uma estratégia de prevenção em Saúde Pública que possibilita a eliminação ou minimização das sequelas e diminuição da mortalidade infantil (ROSA et al., 2008). A triagem neonatal, também conhecida como teste do pezinho, trata-se de exames laboratoriais realizados na amostra de sangue do calcanhar do recém-nato, a qual é colhida em papel filtro, e deve ser obtida do terceiro ao quinto dia do nascimento. A triagem neonatal é de grande importância para a saúde do bebê, pois através dela é possível chegar ao diagnóstico de doenças graves, evitando-se assim consequências catastróficas ao desenvolvimento do recém-nato, incluindo o óbito (BRASIL, 2016).

No Brasil a nova política de Triagem Neonatal (TN) foi oficializada em 2001, pelo Ministério da Saúde, através da Portaria GM/MS nº 822, para ser executada tanto pelo Ministério, como também pela Secretaria Estadual de Saúde de todos os Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, de forma articulada, estabelecendo uma hierarquia de responsabilidades em todos os níveis. As Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal credenciaram Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), objetivando a realização do exame laboratorial, a busca ativa dos casos suspeitos, a confirmação diagnóstica e o tratamento e o acompanhamento multidisciplinar especializado dos pacientes portadores de alguma das doenças triadas (COHEN et al., 2011; BRASIL, 2001). Em Sergipe o Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe foi nomeado como Serviço Público de Referência em Triagem Neonatal, mediante a Portaria N° 368, de 7 de maio de 2014. (BRASIL, 2014).

Os programas de triagem neonatal começaram a se organizar e estruturar em fases evolução da triagem, as quais definem que doenças serão diagnosticadas em cada serviço de referência a partir da disponibilidade tecnológica dos mesmos. Na fase I, as doenças triadas são a fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito. Na fase II, é adicionada ao painel da fase I a triagem para anemia falciforme e outras hemoglobinopatias. Na fase III, acrescenta-se ao painel de doenças a triagem para fibrose cística. Na fase IV, acrescenta-se ao painel de doenças triadas a hiperplasia adrenal congênita e a biotinidase. O Estado de Sergipe encontra-se atualmente na fase IV (BRASIL, 2012).

O Consenso Brasileiro de Doenças de Chagas (CBDC) recomenda que a melhor estratégia para identificação da transmissão vertical de doença de Chagas, em saúde pública, seja pela sua inserção no Programa Nacional de Triagem

Neonatal, uma vez que já existe laboratório, ambulatório multidisciplinar e sistema de informação, permitindo monitoramento, e acompanhamento da criança durante o tratamento (BRASIL, 2001; BRASIL 2005).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAS, A. et al. Towards a New Strategy for Diagnosis of Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 5, p. 1396-1407, May 2017.

2. ANDRADE, A. Q.; GONTIJO, E. D. Triagem neonatal para infecção chagásica congênita: aplicação de análise de classe latente para avaliação dos testes diagnósticos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 6, p. 615–620, nov - dez 2008.

3. ALEXANDRE, J. P. O.; TESTON, A. P. M.; JÚNIOR, G. Z. Tratamento etiológico da doença de Chagas: um antigo problema de saúde pública. **Revista UNINGÁ Review**, v. 20, n. 2, p. 91–96, Out-Dez 2014.

4. ALONSO-VEGA, C.; BILLOT, C.; TORRICO, F. Achievements and Challenges upon the Implementation of a Program for National Control of Congenital Chagas in Bolivia: Results 2004–2009. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 7, p. e2304, Jul. 2013.

5. ÁLVAREZ, M. G. et al. Prevention of congenital Chagas disease by Benznidazole treatment in reproductive-age women. An observational study. **Acta Tropica**, v. 174, p. 149-152, Oct 2017.

6. ANGHEBEN, A. et al. Chagas disease and transfusion medicine: A perspective from non-endemic countries. **Blood Transfusion**, v. 13, n. 4, p. 540-550, Oct. 2015.

7. ARAÚJO, A. B. et al. Prevalência da doença de Chagas em gestantes da região sul do Rio Grande do Sul. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 42, n. 6, p. 732–733, nov. - dez. 2009.

8. BARBOSA, M. G. V. et al. Chagas disease in the State of Amazonas: history, epidemiological evolution, risks of endemicity and future perspectives. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**., v. 48, supl. 1, p. 27-33, Jun. 2015.

9. BLUMENTAL, S. et. al. First Documented Transmission of *Trypanosoma cruzi* Infection through Blood Transfusion in a Child with Sickle-Cell Disease in Belgium. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 10, p. 1–8, Out. 2015.

10. BONNEY, K. M. Chagas disease in the 21st century: a public health success or an emerging threat? **Parasite**, v. 21, p. 11, Mar. 2014.

11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**. v. 38, supl. III, p . 1 – 29, 2005. Disponível em: <http://www.saude.campinas.sp.gov.br/vigilancia/informes/consenso_chagas.pdf >, Acesso em: 17 Mar 2017.

12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Triagem Neonatal Biológica: Manual Técnico**. Brasília – DF, 2016. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual _tecnico.pdf>, Acesso em: 17 Mar 2017.

13. _____. Portaria nº 368, de 7 de Maio de 2014. **Habilita o estado do Sergipe na Fase IV de implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal.** Brasil: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0368_07_05_2014.html>, Acesso em: 17 Mar 2017.

14. _____. Portaria nº 822, de 06 de Junho de 2001. **Institui o Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Brasil: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html>, Acesso em: 17 Mar 2017.

15. _____. Portaria nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012. **Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)**. Brasil: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.html>, Acesso em: 17 Mar 2017.

16. CARLIER, Y.; TRUYENS, C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. **Acta Tropica**, v. 151, p. 103–115, Nov 2015.

17. CARLIER, Y. 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. 4-6, Oct. 2011.

18. CASTRO-SESQUEN, Y. E. et al. Use of a Novel Chagas Urine Nanoparticle Test (Chunap) for Diagnosis of Congenital Chagas Disease. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 10, Oct 2014.

19. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Congenital Chagas Disease**. Last updated: May 15, 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/congenital_chagas.html>, Acesso em: 30 Jun. 2018.

20. CEVALLOS, A. M.; HERNÁNDEZ, R. Chagas disease: Pregnancy and congenital transmission. **BioMed Research International**, v. 2014, Mai. 2014.

21. CIELO, R.; IVAN, M.; BELKISYOLÉ, A. N. Chagas Disease by Oral Transmission: Cardiovascular Manifestations. **J Cardiol Curr Res**, v. 8, n. 1, Jan. 2017.

22. COHEN, M. A. et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com fibrose cística por meio do Cystic Fibrosis Questionnaire. **J. bras. pneumol.**, v. 37, n. 2, p. 184-192, Apr. 2011.

23. CORRÊA, V. R. et al. Uneventful benznidazole treatment of acute Chagas disease during pregnancy: a case report. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 47, n. 3, p. 397–400, May-Jun 2014.

24. COSTA M. et al. Doença De Chagas: Uma Revisão Bibliográfica. **REFACER - Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, v. 2, n. 1, 2013.

25. COSTA, E. de G. et al. Acute Chagas Disease in the Brazilian Amazon: Epidemiological and clinical features. **International Journal of Cardiology**, v. 235, p. 176–178, May 2017.

26. COURA, J. R. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - A comprehensive review. **Fiocruz**. v. 110, n.3, p. 277–282, May 2015.

27. CUCUNUBÁ, Z. M. et. al. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. **Parasites & Vectors**, v. 9, n. 1, p. 42, Jan. 2016.

28. DIAS, J. C. P. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 25, n. esp, p. 7-86, Jun. 2016.

29. DIAS, J. C. P.; NETO, V. A.; LUNA, E. J. A. Mecanismos alternativos de transmissão do *Trypanossoma cruzi* no Brasil e sugestões para sua prevenção. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 44, n. 3, p. 375-379, May-Jun 2011.

30. FLORES-FERRER, A. Evolutionary ecology of Chagas disease; what do we know and what do we need? **Evolutionary Applications**, v. 11, n. 4, p. 470-487, Apr. 2018.

31. GEBREKRISTOS, H. T.; BUEKENS, P. Mother-to-Child Transmission of *Trypanosoma cruzi.* **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 3, n. 1, p. 36–40. Sep 2014.

32. GOMES, Y. M.; LORENA, V. M. B.; LUQUETTI, A. O. Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 1, p. 115-121, July 2009.

33. GONTIJO, E. D. et al. Triagem neonatal da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em Minas Gerais, Brasil: transmissão congênita e mapeamento das áreas endêmicas. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 18, n. 3, p. 243–254, jul-set 2009.

34. 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**, v. 121, n. 1, p. 22–33, Jan. 2014.

35. IMAI, K. et al. Mother-to-Child Transmission of Congenital Chagas Disease, Japan. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 146–148, Jan. 2014.

36. JUIZ, N. A. et. al. Different genotypes of *Trypanosoma cruzi* produce distinctive placental environment genetic response in chronic experimental infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 3, p. e0005436, Mar. 2017.

37. KÖBERLE, F. Chagas' Disease and Chagas' Syndromes: The Pathology of American Trypanosomiasis. **Advances in Parasitology**, v. 6, p. 63–116, fev. 1968.

38. LINS, J. S. **Taxa de infecção triatomínica e pesquisa de infecção humana por *Trypanosoma cruzi* em uma área rural de Sergipe**. Dissertação de Mestrado

em Ciências da Saúde – Faculdade de Sergipe. 65f. Sergipe: Universidade Federal de Sergipe, 2013.

39. LIU, Q.; ZHOU, X-N. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 4, p. 60, Dez. 2015.

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

41. MARTINS-MELO, F. R. et al. Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Acta Tropica**, v. 130, n. 1, p. 167–174, Fev. 2014.

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

43. MERINO, F. J. et al. Control de la infección por *Trypanosoma cruzi* / Enfermedad de Chagas en gestantes Latinoamericanas y sus hijos. **Rev Esp Quimioter**, v. 26, n. 3, p. 253-260, 2013.

44. MESSENGER, L. A. et al. Toward Improving Early Diagnosis of Congenital Chagas Disease in an Endemic Setting. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 2, p. 268-275, Jul 2017.

45. MIGUEL, C. B. et al. Chagas Disease and Transfusion Transmission: A Review. **SM Trop Med J**. v. 2, n. 1, p. 1012, Mar. 2017.

46. MOSCATELLI, G. et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 507–509, Jun 2015.

47. MOYA, P.; BASSO, B.; MORETTI, E. Congenital Chagas disease in Córdoba, Argentina: epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. Experience of 30 years of follow up. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, n. 2, p. 33-40, 2005.

48. MUCCI, J. et al. Next-generation ELISA diagnostic assay for Chagas Disease based on the combination of short peptidic epitopes. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 10, 2017.

49. NUNES, M. C. et al. Chagas disease: An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 9, p. 767–776, ago. 2013.

50. OLIVEIRA, I. et. al. Congenital transmission of Chagas disease: a clinical approach. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 8, n. 8, p. 945-56, Ago. 2010.

51. ORTIZ, A. M. et al. Enfermedad de Chagas neonatal de transmisión vertical en países no endémicos. El uso de la PCR en el diagnóstico: ventajas sobre técnicas convencionales. **Anales Sis San Navarra**, v. 36, n. 1, p. 115-118, abr. 2013.

52. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **PAHO Consultation on Congenital Chagas Disease, Its Epidemiology and Management** (Montevideo, Uruguay, 24–25 June 2004). Disponível em: <http://www1.paho.org/english/ad/dpc/cd/dch-chagas-congenita-2004.pdf>., Acesso em: 17 Mar. 2017.

53. PEREIRA, P. C.; NAVARRO, E. C. Challenges and perspectives of Chagas disease: a review. **J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis**, v. 19, n. 1, p. 34, Dec 2013.

54. PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 82-94, jan. 2018.

55. PINTO, A. Y. N. et al. Doença de Chagas congênita por infecção aguda maternal por *Trypanosoma cruzi* transmitida via oral. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 2, n. 1, p. 89-94, 2011.

56. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DOENÇA DE CHAGAS. Brasil: Ministério da Saúde – **CONITEC**, Abr. 2016. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/PropostaEscopo_PCDT_DoencaChagas.pdf>, Acesso em: 17 Mar. 2017.

57. RASSI, A. JR.; RASSI, A.; REZENDE, J. M. de. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 275-291, jun. 2012.

58. 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, Fev. 2015.

59. ROCHA-GASO, M. I. et al. Biosensors to Diagnose Chagas Disease: A Brief Review. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 17, n. 11, p. 2629, nov. 2017.

60. RODRIGUEZ, I. G.; LOAIZA, J. R. American trypanosomiasis, or Chagas disease, in Panama: a chronological synopsis of ecological and epidemiological research. **Parasites & Vectors**, v. 10, n. 1, p. 459, Oct 2017.

61. ROSA, F. R. et al. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Rev. Nutr.**, vol. 21 n. 6, p. 725-737, Dec. 2008.

62. ROTTA, D. S.; SIQUEIRA, L.; PEDROSO, D. Transmissão congênita da Doença de Chagas: Uma revisão. **Arq Ciênc Saúde**, v. 20, n. 4, p. 140-146, Out-Dez 2013.

63. RUEDA K. et. al. Transmisión oral de *Trypanosoma cruzi*: una nueva situación epidemiológica de la enfermedad de Chagas en Colombia y otros países suramericanos. **Biomédica**, v. 34, p. 631–641, 2014.

64. RUSSOMANDO, G. et al. Shed acute-phase antigen protein in an ELISA system for unequivocal diagnosis of congenital Chagas disease. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 10, n. 6, p. 705–707, Jan 2014.

65. SANGENIS, L. H. C. et al. First Report of Acute Chagas Disease by Vector Transmission in Rio de Janeiro State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 4, p. 361-364, Jul.-Aug. 2015.

66. SHAW, J.; LAINSON, R.; FRAIHA, H. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 3, n. 2, p. 153-157, Dec. 1969.

67. SHIKANAI-YASUDA, M. A.; CARVALHO, N. B. Oral transmission of Chagas Disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 6, p. 845–852, Mar. 2012.

68. SILVA, V. L. C. **Subsídios ao processo de certificação do Brasil como área livre da transmissão transfusional da doença de Chagas**. 2010. 101f. Dissertação de Mestrado em Saúde Coletiva – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2010.

69. SILVEIRA, A. C.; SILVA, G. R. da; PRATA, A. O inquérito de soroprevalência da infecção chagásica humana (1975-1980). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p. 33–39, 2011.

70. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, 2n. 3, p. 1-48, Ago 2011.

71. SOSA-ESTANI, S. et al. Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 42, n. 5, p. 484–487, Sep-Oct 2009.

72. STEVERDING, D. The history of Chagas disease**. Parasites & Vectors**, v. 7, p. 317, Jul 2014.

73. TELES, W S. **Avaliação Epidemiológica e Laboratorial da Doença de Chagas em Área Rural de Sergipe.** Dissertação de Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade Tiradentes. 79 f. Aracaju (SE): Universidade Tiradentes, 2013.

74. TEIXEIRA, A. R. L. et al. Pathogenesis of Chagas' disease: Parasite persistence and autoimmunity. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 3, p. 592–630, Jul. 2011.

75. TRAINA, M. I. et al. Prevalence of Chagas Disease in a U.S. Population of Latin American Immigrants with Conduction Abnormalities on Electrocardiogram. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 1, p. e0005244, Jan. 2017.

76. 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, Jul 2015.

77. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease: control and elimination. **Sixty-third World Health Assembly**, p. 39–42, May 2010. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf>, Acesso em: 17 Mar 2017.

78. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. **Wkly. Epidemiol. Rec.**, v. 90, n. 6, p. 33–44, Fev. 2015. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2015/wer9006.pdf?ua=1>, Acesso em: 17 Mar. 2017.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA DE MEDICINA BRASILEIRA TROPICAL

ESCOPO

A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical é um periódico multidisciplinar, com acesso aberto, que publica pesquisas originais e estudos clínicos sobre Medicina Tropical (incluindo Epidemiologia, Patologia, Imunologia, etc.) e doenças infecciosas. É um periódico oficial da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Os artigos de revisão são a convite do Editor, mas também publica artigos originais, comunicações breves, relatos de caso, editoriais, cartas ao editor, imagens em doenças infecciosas e parasitárias, relatórios técnicos e números especiais (suplementos). A Revista possui um sistema de revisão por pares, é publicada em inglês e sua periodicidade é bimestral e o conteúdo é de acesso livre para os leitores e nenhuma taxa é cobrada dos autores.

Considerando que a partir de 2016, a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical apenas recebeu suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), não tendo recebido fomento de nenhum outro órgão. O suporte financeiro foi essencial para garantir a qualidade, a melhoria do fator de impacto, número de citações, a geração do XML e revisão/edição do inglês em todos os artigos aceitos, que foram pagos pela própria revista.

A partir de 2017, a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical estabeleceu que, quando necessário, solicitará gentilmente aos autores que paguem pelo serviço profissional de revisão e edição do inglês realizado por uma empresa especializada, na versão final de seus manuscritos aceitos para publicação.

POLÍTICA DE AVALIAÇÃO

Submissões à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical indicam que não foram publicadas anteriormente (exceto resumo) e que não estão sendo consideradas para publicação em outro periódico.

Os manuscritos submetidos com vistas à publicação em nosso periódico, são avaliados inicialmente pelos profissionais da secretaria, quanto à adequação às

normas. Em seguida, se estiverem dentro das Normas para Publicação, serão encaminhados, no mínimo, para dois revisores para avaliação e emissão de parecer fundamentado através do sistema de revisão por pares. Os editores, com base no parecer dos revisores, irão decidir quanto à aceitação ou não do manuscrito. Se houver divergência de opinião entre os revisores, o manuscrito será enviado a um terceiro revisor para validar a decisão editorial final de acordo com o fluxograma da Revista, disponível no seguinte endereço eletrônico: http://www.scielo.br/revistas/rsbmt/iinstruc.htm#005

Os manuscritos devem ser escritos em Inglês e submetidos apenas eletronicamente através do endereço: http://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo

A baixa qualidade do inglês é a maior causa de atraso na publicação. Recomendamos fortemente aos autores, com inglês como língua estrangeira, que seus manuscritos sejam preferencialmente traduzidos e editados por um serviço profissional de inglês ou verificados por um cientista com inglês como primeira língua, e uma cópia do certificado deve ser enviada para a Revista.

O contato com a Secretaria da Revista pode ser estabelecido no endereço abaixo:

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Av. Getúlio Guraritá s/n, Caixa Postal: 118, CEP: 38001-970 Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Tel: 55 34 3318-5287; Fax: 55 34 3318-5279

e-mail: rsbmt@rsbmt.uftm.edu.br ; http://www.scielo.br/rsbmt

TIPOS DE MANUSCRITOS

A Revista convida à publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão e Minirrevisões, Editoriais, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Cartas e Números Especiais.

Artigos Originais: devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou consideradas para publicação em outros periódicos. O limite de palavras é de 3.500 (excluindo resumo, título e referências). O manuscrito deve conter resumo estruturado com até 250 palavras, com os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo Estruturado, Palavras-Chaves

(máximo de cinco), Texto do Manuscrito (Introdução, Métodos, Resultados, Discussão), Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas. Um total de cinco ilustrações (tabelas e figuras) é permitido.

Artigos de Revisão: devem ser uma análise crítica de avanços recentes e não apenas revisão da literatura, geralmente a convite do editor. Artigos de Revisão têm o limite de 3.500 palavras (excluindo resumo, título e referências). Devem ter resumo com até 250 palavras (não estruturado). Cinco ilustrações são permitidas (tabelas e figuras). São publicadas também minirrevisões. Minirrevisões têm no máximo 3.000 palavras (excluindo resumo, título e referências). Devem ter resumo (não estruturado) com até 200 palavras, três ilustrações (tabelas e figuras) e máximo de 3.000 palavras. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo não estruturado, Palavras-Chaves (máximo de cinco), Texto do Manuscrito, Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas.

Editoriais: usualmente, escritos a convite, considerando os tópicos da área de enfoque da revista, não excedendo a 1.500 palavras, sem resumo e palavras-chaves e no máximo uma figura ou tabela e dez referências.

Comunicações Breves: devem ser relatos sobre novos resultados interessantes dentro da área de abrangência da revista. As comunicações breves devem ter no máximo 2.000 palavras (excluindo resumo, título e referências); Devem conter resumo estruturado com no máximo 100 palavras (com os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões) e com até 15 referências. Um máximo de três ilustrações (tabelas e figuras) é permitido. Até três palavras-chaves devem ser fornecidos. O corpo do manuscrito não devem conter subdivisões ou subtópicos. Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro devem ser incluídos.

Relatos de Casos: devem ser relatos breves com extensão máxima de 1.500 palavras (excluindo título, resumo e referências), com máximo de três ilustrações (tabelas e figuras), até 12 referências, resumo não estruturado com no máximo 100 palavras e três palavras-chaves. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os

seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo, Palavras-Chaves, Texto do Manuscrito (Introdução, Relato de Caso, Discussão), Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas. Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro devem ser incluídos.

Relatórios Técnicos: devem ser precisos e relatar os resultados e recomendações de uma reunião de experts. Será considerado, se formatado como um editorial.

Imagens em Doenças Infecciosas: até três figuras com a melhor qualidade possível. Até três autores e até três referências são permitidos. O tamanho máximo é de 250 palavras (excluindo título e referências) com ênfase na descrição da figura. Os temas devem envolver alguma lição clínica, contendo título e a descrição das figuras.

Cartas: leitores são encorajados a escrever sobre qualquer tópico relacionado a doenças infecciosas e medicina tropical de acordo com o escopo da Revista. Não devem exceder 1.200 palavras, sem resumo e palavras-chaves, com apenas uma inserção (figura ou tabela) e pode tratar de material anteriormente publicado na revista, com até 12 referências.

Números Especiais: Propostas de números especiais devem ser feitas ao o Editor e/ou Editor Convidado. A proposta será analisada levando em consideração o tema, organização do programa ou produção de acordo com escopo da revista.

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Autores são aconselhados a ler atentamente estas instruções e segui-las para garantir que o processo de revisão e publicação de seu manuscrito seja tão eficiente e rápido quanto possível. Os editores reservam-se o direito de devolver manuscritos que não estejam em conformidade com estas instruções.

Sistema de Submissão on-line: Todos os manuscritos a serem considerados para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical devem ser submetidos por via eletrônica através do sistema de submissão on-line no endereço:

http://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo . O autor deve escolher dentro do item “Tipos de Manuscrito” uma categoria para o manuscrito: Artigos Originais, Editoriais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Cartas, Réplica à Carta ou Outros (quando não se encaixar em nenhuma das categorias listadas). A responsabilidade pelo conteúdo do manuscrito é inteiramente do autor e seus co-autores.

Carta de Apresentação: a) deve conter uma declaração, assegurando de que se trata de pesquisa original e que, ainda, não foi publicada, nem está sendo considerada por outro periódico científico. Devem constar, também, que os dados/resultados do manuscrito não são plágio. b) deve ser assinada por todos os autores e, na impossibilidade restrita, o autor principal e o último autor podem assinar pelos outros co-autores, mediante procuração. c) Os autores devem incluir na Cover Letter uma declaração de ciência de que o manuscrito, após submetido, não poderá ter a ordem, nem o número de autores alterados, sem justificativa e/ou informação à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. d) Devem declarar que concordam, caso o manuscrito seja aceito para publicação, transferir todos os direitos autorais para a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

Contribuição dos autores: Os autores devem incluir, em documento separado, uma declaração de responsabilidade especificando a contribuição, de cada um, no estudo.

Edição da Pré-Submissão: todos os manuscritos submetidos à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical devem ser em inglês. É altamente recomendável que os autores utilizem os serviços de uma empresa profissional de edição e/ou tradução. A revisão/edição da língua inglesa não garante que o manuscrito será aceito para publicação.

FORMATAÇÃO DO MANUSCRITO

O manuscrito deve ser preparado usando software padrão de processamento de textos e deve ser impresso (fonte Times New Roman tamanho 12) com espaço

duplo em todo o texto, título/legendas para as figuras, e referências, margens com pelos menos 3cm. O manuscrito deve ser dividido nas seguintes seções: Cartão de Apresentação (endereçada ao Editor-Chefe), Página de Título, Título, Resumo, palavras-chaves, Texto do Manuscrito, Agradecimentos, Declaração de Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências, Título das Figuras/Legendas. A Carta de Apresentação, Página de Título, Agradecimentos e Suporte Financeiro devem ser incluídos em documentos separados (estes dois últimos podem ser incluídos junto com a Página de Título). Abreviações devem ser usadas com moderação.

Página de Título: deve incluir o nome dos autores na ordem direta e sem abreviações, afiliações institucionais (Departamento, Instituição, Cidade, Estado e País de cada autor). O endereço completo do autor para correspondência deve ser especificado, incluindo telefone, fax e e-mail. Na página de título também podem ser incluídos agradecimentos e suporte financeiro. A quantidade de autores por manuscrito deve ser limitada ao número real de autores que realmente contribuíram com o manuscrito, exceto para estudos multicêntricos nacionais e internacionais, que devem limitar-se a vinte autores. Quando exceder a vinte autores, o restante será publicado em notas de rodapé.

Indicação de potenciais revisores: Os autores são convidados a fornecer os nomes e informações de contato (e-mail e telefone) por três potenciais revisores imparciais. Favor informar revisores de instituições diferentes dos autores.

Título: deve ser conciso, claro e o mais informativo possível, não deve conter abreviações e não deve exceder a 200 caracteres, incluindo espaços.

Título Corrente: com no máximo 40 caracteres.

Resumo Estruturado: deve condensar os resultados obtidos e as principais conclusões de tal forma que um leitor, não familiarizado com o assunto tratado no texto, consiga entender as implicações do artigo. O resumo não deve exceder 250 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves) e abreviações devem ser evitadas. Deve ser subdivido em: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões.

Palavras-chaves: 3 a 6 palavras devem ser listados em Inglês, imediatamente abaixo do resumo estruturado.

Introdução: deve ser curta e destacar os propósitos para o qual o estudo foi realizado. Apenas quando necessário citar estudos anteriores de relevância.

Métodos: devem ser suficientemente detalhados para que os leitores e revisores possam compreender precisamente o que foi feito e permitir que seja repetido por outros. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

Ética: em caso de experimentos em seres humanos, indicar se os procedimentos realizados estão em acordo com os padrões éticos do comitê de experimentação humana responsável (institucional, regional ou nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1964, revisada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000. Quando do relato de experimentos, em animais, indicar se seguiu um guia do conselho nacional de pesquisa, ou qualquer lei sobre o cuidado e uso de animais em laboratório foram seguidas e o número de aprovação deve ser enviado à Revista. No caso de pesquisa em seres humanos, os autores devem incluir na seção métodos no subtítulo Considerações Éticas uma declaração de que o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional.

Ensaios Clínicos: No caso de Ensaios Clínicos, o manuscrito deve ser acompanhado pelo número e órgão de registro do ensaio clínico (Plataforma REBEC). Estes requisitos estão de acordo com a BIREME/OPAS/OMS e o Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas (http://www.icmje.org) e do Workshop ICTPR.

Resultados: devem ser um relato conciso e impessoal da nova informação. Evitar repetir no texto os dados apresentados em tabelas e ilustrações.

Discussão: deve relacionar-se diretamente com o estudo que está sendo relatado. Não incluir uma revisão geral sobre o assunto, evitando que se torne excessivamente longa.

Agradecimentos: devem ser curtos, concisos e restritos aqueles realmente necessários, e, no caso de órgãos de fomento não usar siglas.

Conflito de Interesse: todos os autores devem revelar qualquer tipo de conflito de interesse existente durante o desenvolvimento do estudo.

Suporte Financeiro: informar todos os tipos de fomento recebidos de agências de fomento ou demais órgãos ou instituições financiadoras da pesquisa.

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na medida em que aparecem no texto. Listar todos os autores quando houver até seis. Para sete ou mais, listar os seis primeiros, seguido por “et al”. Digitar a lista de referências com espaçamento duplo em folha separada e no final do manuscrito. Referências de comunicações pessoais, dados não publicados ou manuscritos “em preparação” ou “submetidos para publicação” não devem constar da lista de referência. Se essenciais, podem ser incorporados em local apropriado no texto, entre parênteses da seguinte forma: (AB Figueiredo: Comunicação Pessoal, 1980); (CD Dias, EF Oliveira: dados não publicados). Citações no texto devem ser feitas pelo respectivo número das referências, acima da palavra correspondente, em ordem numérica crescente, separados por vírgula ou por hífen quando houver uma sequência sem intervalo. Ex.: Mundo[1,2]; Vida[30,42,44-50]. As referências no fim do manuscrito devem estar de acordo com o sistema de requisitos uniformes utilizado para manuscritos enviados para periódicos biomédicos (Consulte: http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus (Consulte: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals).
A responsabilidade pelas citações bibliográficas contidas no texto e na lista de referências recai exclusivamente sobre os autores.

Alguns exemplos de referências:

1. **Citação de Artigos em Geral:** Sobrenome seguido das iniciais dos seis primeiros autores. Para sete ou mais autores, liste os seis primeiros, seguidos de "et al."), título completo do artigo (no idioma original), título abreviado do periódico (pode ser encontrado Em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals), ano de publicação, volume (número), páginas inicial e final abreviada.

- Exemplo 1: Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005;62(1):112-6.
- Exemplo 2: Freitas EC, Oliveira MF, Vasconcelos ASOB, Filho JDS, Viana CEM, Gomes KCMS, et al. Analysis of the seroprevalence of and factors associated with Chagas disease in an endemic area in northeastern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;50(1):115-21.

2. **Capítulo de livro:** Sobrenome seguido das iniciais dos autores do capítulo, título completo do capítulo, editores, título do livro, Edição, local de publicação: editor, ano de publicação, páginas inicial e final do capítulo abreviada.
   - Exemplo: Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165-78.

3. **Livro:** Sobrenome seguido das iniciais dos autores do livro, título do livro, edição, local de publicação: editor, ano de publicação e número de páginas do livro.
   - Exemplo: Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

4. **Sites:** Nome do autor/organização. Título da página [Internet]. Local de publicação: Nome do editor; Data ou ano de publicação [atualizado ano mês dia; Citado ano mês dia]. Disponível em: endereço.
   - Exemplo: Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/ Understanding-Diabetes/DiabetesGlobally/

5. **Dissertação/Tese:** A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical não aceitará a citação de dissertação/mestrado, teses de doutorado ou similar.

Ilustrações: devem ser submetidas, em arquivos separado

Título e Legendas: devem ser digitados com espaçamento duplo no final do manuscrito.

Dimensões: As dimensões das figuras não devem ultrapassar o limite de 18cm de largura por 23cm de altura. Veja abaixo a correta configuração para cada formato de figura:

- **Imagens/Fotografias:** devem ser obrigatoriamente submetidas em alta resolução no formato TIFF. Certifique-se que a mesma foi capturada na resolução mínima de 600 DPI, preferencialmente entre 900-1200dpi, preparadas utilizando programa de Editoração de Imagens (*Adobe Photoshop, Corel Photo Paint*, etc).
- **Gráficos:** Devem ser criados usando software estatístico e devem ser salvos/exportados com a extensão original (**.xls, .xlsx, .wmf, .eps ou .pdf**).
- **Mapas:** devem ser vetorizadas (desenhados) profissionalmente utilizando os *softwares Corel Draw* ou *Illustrator* em alta resolução.

Tabelas: devem ser digitadas com espaçamento simples, com título curto e descritivo (acima da tabela) e submetidas em arquivos separados. Legendas para cada tabela devem aparecer abaixo da mesma. O significado de todas as siglas e símbolos utilizados na tabela devem constar no rodapé da tabela. Todas as tabelas devem ter numeração arábica, citadas no texto, em ordem numérica crescente. Tabelas não devem ter linhas verticais, e linhas horizontais devem ser limitadas ao mínimo. Tabelas devem ter no máximo 18cm de largura por 23cm de altura, fonte *Times New Roman*, tamanho 9.

Processo de Envio: os artigos submetidos à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical deverão utilizar apenas a via eletrônica. Todos os manuscritos deverão ser enviados via internet para http://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo , seguindo as instruções no topo de cada tela. O processo de revisão pelos pares também será totalmente pela via eletrônica.

Sobre Reenvio e Revisões: a revista diferencia entre: a) manuscritos que foram rejeitados e b) manuscritos que serão re-avaliados após a realização das correções que foram solicitadas aos autores.

Reenvio: caso o autor receba uma carta informando que seu trabalho foi rejeitado e queira que os editores reconsiderem tal decisão, o autor poderá reenviá-lo. Neste caso será gerado um novo número para o manuscrito.

Revisão: caso seja necessário refazer seu manuscrito com base nas recomendações e sugestões dos revisores, ao devolvê-lo, para uma segunda análise, por favor, encaminhe o manuscrito revisado e informe o mesmo número do manuscrito.

Após a Aceitação: Uma vez aceito para publicação, o processo de publicação inclui os passos abaixo:

1. Formulário de concessão de direitos autorais, fornecido pela secretaria da revista, deve retornar para a revista assinado pelos autores.
2. Provas: serão enviadas ao autor responsável, mencionado no endereço para correspondência, no formato PDF, para que o texto seja cuidadosamente conferido. Nesta etapa do processo de edição, não serão permitidas mudanças na estrutura do manuscrito. Após os autores receberem as provas, deverão devolvê-las assim que possível.
3. Os artigos aceitos comporão os números impressos obedecendo ao cronograma em que foram submetidos, revisados e aceitos.
4. Todos os artigos aceitos que ainda não tenham sido impressos estarão disponíveis on-line enquanto aguardam publicação na versão impressa (*ahead of print*).

Custos de Publicação: Não haverá custos de publicação.

A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical não indica qualquer tipo de serviços de tradução.

A tradução de todo manuscrito deve ser realizada antes da submissão do mesmo. A contratação e o pagamento dos serviços de tradução são de responsabilidade dos

autores. Custos de publicação de imagens coloridas são de responsabilidade dos autores.

WORKFLOW

Workflow do processo de submissão da Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Todos os manuscritos a serem considerados para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical devem ser submetidos por via eletrônica através do sistema de submissão online no endereço http://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo .

Política de Revisão do Periódico (*workflow*):

1. Todos os manuscritos submetidos para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical são inicialmente avaliados pela Secretaria quanto à adequação do texto às normas do periódico.
2. Após esta etapa, os manuscritos adequados às Normas Para Publicação da Revista serão avaliados pelo Editor ou Editores Associados quanto ao escopo e a política editorial do periódico. A Secretaria envia o manuscrito para o Editor-Chefe.
3. O Editor-Chefe designa um Editor Associado ou designa revisores.
4. O manuscrito será enviado a pelo menos dois revisores num sistema duplo-cego para avaliação e emissão de um relatório fundamentado (*peer review)*, que será usado pelos Editores para decidir se o manuscrito será aceito ou não. O manuscrito também é enviado para Revisores de Métodos Quantitativos para análise. No caso de conflito de pareceres dos revisores, o manuscrito será enviado a um terceiro parecerista para validar uma decisão final.
5. Comentários dos Revisores (*Free Form Review*) serão encaminhados ao autor correspondente (autor principal para correspondência editorial) para responder aos questionamentos feitos.

6. Os autores enviam suas respostas aos questionamentos e reenviam a versão revisada do manuscrito. A versão revisada será enviada aos revisores que emitirão um relatório final fundamentado.
7. Os apontamentos dos Revisores e as respostas dos autores serão analisados pelo Editor-Chefe, Editores Associados ou Editores de Seção.

8. O Editor-Chefe emite uma decisão final.
9. A decisão editorial final (aceitação ou rejeição) é enviada aos autores.
10. Após esta etapa, inicia-se o processo de edição. O manuscrito aceito é enviado à edição quanto à qualidade linguística do inglês.
11. A revisão de inglês é enviada aos autores para análise e declaração de aceitação da revisão.
12. Após esta etapa, inicia-se o processo de diagramação, com contato com o autor correspondente no que diz respeito às figuras, tabelas, fotografias, mapas, ilustrações e formatação em geral.
13. Após esta etapa, é requerido aos autores declarar formalmente qualquer conflito de interesse, suporte financeiro e cessão de direitos autorais.
14. Provas são enviadas ao autor correspondente para cuidadosa correção e acuidade tipográfica.
15. A versão final de cada manuscrito é selecionada para compor o próximo número e será enviada ao *Ahead of Print* na plataforma SciELO.
16. A versão impressa é publicada a cada dois meses e será disponibilizada em acesso aberto em http://www.scielo.br/rsbmt .

ARTIGO ORIGINAL

TRIAGEM NEONATAL SISTEMÁTICA PARA DOENÇA DE CHAGAS CONGÊNITA NO NORDESTE DO BRASIL: PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI* NA REGIÃO SUL DE SERGIPE

SYSTEMATIC NEONATAL SCREENING FOR CONGENITAL CHAGAS DISEASE IN NORTHEAST BRAZIL: PREVALENCE OF *TRYPANOSOMA CRUZI* INFECTION IN THE SOUTHERN REGION OF SERGIPE

Fábia Regina dos Santos[1], Diana Matos Euzébio[2], Genilde Gomes de Oliveira[2], Mayra Souza Chagas[3], Alex Ricardo Ferreira[3], Lídia Almeida Mendonça[3], Dalmo Correia[4], Angela Maria da Silva[1,3]

[1]Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.
[2]Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.
[3]Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.
[4]Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

Correspondência: Fábia Regina dos Santos.

e-mail: fafy.sol@hotmail.com

Received 2 february 2018

Accepted 6 june 2018

RESUMO

TRIAGEM NEONATAL SISTEMÁTICA PARA DOENÇA DE CHAGAS CONGÊNITA NO NORDESTE DO BRASIL: PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI* NA REGIÃO SUL DE SERGIPE

Introdução: A doença de Chagas é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade nas Américas com cerca de seis a sete milhões de pessoas infectadas em todo mundo. No Brasil, a melhora no controle vetorial e na triagem de doadores de sangue tem evidenciado o importante papel epidemiológico da transmissão congênita da doença de Chagas.

Métodos: Foi realizado um inquérito sorológico para doença de Chagas de 3952 recém-nascidos da região Sul de Sergipe utilizando discos de papel de filtro de amostras de sangue seco. Os recém-nascidos foram triados pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado de Sergipe entre julho de 2015 e julho de 2016, sendo obtidos 3749 e 750 amostras de sangue para ensaio imunoenzimático IgG e Imunofluorescência Indireta, respectivamente. Além disso, mães das crianças que apresentaram sorologia reagente inicial foram examinadas.

Resultados: Das 3749 amostras de sangue, as amostras de duas crianças foram positivas para o ensaio imunoenzimático; no entanto, os resultados dos testes de confirmação foram negativos, sugerindo transferência passiva de anticorpo materno. Uma puérpera foi identificada com doença de Chagas, com uma prevalência de 0,02%.

Conclusões: A doença de Chagas Congênita não foi observada em recém-nascidos na região sul de Sergipe. Entretanto, a doença de Chagas foi observada em mulheres em idade reprodutiva. Portanto, medidas efetivas de monitoramento e avaliação sistemática devem ser conduzidas. O Programa de Triagem Neonatal mostrou ser uma estratégia eficaz de saúde pública para a prevenção e controle da doença de Chagas.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Epidemiologia**.** Triagem Neonatal. *Trypanosoma cruzi*.

ABSTRACT

SYSTEMATIC NEONATAL SCREENING FOR CONGENITAL CHAGAS DISEASE IN NORTHEAST BRAZIL: PREVALENCE OF TRYPANOSOMA CRUZI INFECTION IN THE SOUTHERN REGION OF SERGIPE

Introduction: Chagas disease is caused by the flagellate protozoan *Trypanosoma cruzi*, being one of the leading causes of morbidity and mortality in the Americas with an estimated six to seven million infected people worldwide. In Brazil, the improvement in vector control and blood donor screening has evidenced the important epidemiological role of congenital transmission of Chagas disease.

Methods: A serological survey for Chagas disease was performed in 3,952 newborns in the southern region of Sergipe using paper filter disks of dried blood samples. The newborns were screened using the Sergipe State Neonatal Screening Program between July 2015 and July 2016, and 3,749 and 750 blood samples were obtained for the IgG enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay, respectively. In addition, mothers of the children who presented initial reagent serology were examined.

Results: Among 3,749 blood samples, samples of two children were positive for the enzyme-linked immunosorbent assay; however, their confirmation test results were negative, suggesting passive transfer of the mother's antibody. One puerpera was identified with Chagas disease, with a prevalence of 0.02%.

Conclusions: Congenital Chagas disease was not observed in newborns in the Southern region of Sergipe. However, Chagas disease was observed in women of reproductive age. Therefore, effective measurements for monitoring and systematic evaluation should be conducted. The Neonatal Screening Program proved to be an effective public health strategy for the prevention and control of Chagas disease.

Keywords: Chagas disease. Epidemiology. Neonatal screening. *Trypanosoma cruzi*.

INTRODUÇÃO

Atualmente, a doença de Chagas (DC) é considerada uma doença endêmica em 21 países da América Latina[1]; entretanto, sua prevalência é uma preocupação crescente em países com doenças não endêmicas devido ao aumento da migração humana, especialmente de áreas endêmicas[2]. Isso tem causado grande impacto econômico em tais áreas devido a internações recorrentes e mortes precoces[3].

Apesar da redução considerável da transmissão por meio de vetores e transfusões sanguíneas, a DC continua sendo um problema de saúde pública com alta morbimortalidade [4]. Portanto, a implementação generalizada de medidas de controle para outras formas de infecção, como a transmissão congênita, é necessária, e pode ser definida como um problema global devido à sua presença em áreas endêmicas e não endêmicas [5]. Pouca atenção tem sido dada a essa via de transmissão e, embora tenham sido tomadas medidas para reduzir o número de casos, a resposta genética do ambiente placentário contra a infecção não é bem compreendida [6]. A transmissão congênita é importante, especialmente porque não limita os casos a áreas endêmicas, mas também por poder afetar áreas não endêmicas devido ao aumento da migração, que se tornou a principal forma de transmissão da doença [7]. A via transplacentária é a principal forma de transmissão vertical da DC, que pode ocorrer em qualquer fase da doença (aguda, indeterminada ou crônica) e em qualquer período da gestação, com risco elevado no último trimestre [8]. Além disso, a transmissão pode ocorrer dentro do canal do parto, pelo contato entre as mucosas fetais e o sangue materno contaminado pelo *Trypanosoma cruzi* [3]. A via de transmissão vertical deve ser investigada em todos os recém-nascidos cujas mães têm sorologia positiva para DC[9].

Aproximadamente 40.000 mulheres grávidas e 2.000 recém-nascidos foram infectados pelo *T. cruzi* no Canadá, México e Estados Unidos [10], enquanto o número estimado de gestantes infectadas seja de 1.400 na Espanha e 43-93 recém-nascidos infectados no mesmo período[11]. Um estudo de rastreamento revelou que o risco geral de DC por infecção congênita é de cerca de 5% [12, 13], especialmente na Argentina, Bolívia e Paraguai. No entanto, no Brasil, essa taxa cai para aproximadamente 1% por motivos ainda não completamente compreendidos [14]. De acordo com uma revisão sistemática, a prevalência de DC em gestantes varia de 0,1% a 8,5%, e a taxa de transmissão congênita é de 0-5,2%. Estas taxas de

transmissão congênita são menores do que nos países endêmicos, ou seja, 0,75-17% na Argentina, 3,4-11% na Bolívia, 0,49-19% no Chile, 1,44-10% no Paraguai e 0,13-1,57% no Uruguai, e do que nos países não endêmicos, ou seja, 0-28,6% na Espanha e 25% na Suíça[7].

As altas taxas de cura no tratamento dos casos congênitos, bem como a melhora na qualidade de vida e prognóstico dos pacientes[14], justificam a aplicação de programas de triagem de rotina para DC em gestantes e recém-nascidos em áreas de risco. No entanto, essas medidas são negligenciadas na maioria das áreas endêmicas e países não endêmicos que recebem emigrantes latino-americanos. No Brasil, apenas alguns estados realizam a triagem pré-natal para DC, a saber, Mato Grosso do Sul e Goiás[7]. A Organização Pan-Americana da Saúde em 2004 e as diretrizes da Organização Mundial da Saúde em 2010 afirmaram a necessidade de implementação de medidas de saúde pública para o controle, o diagnóstico precoce e a eliminação da via de transmissão congênita da DC em todo o mundo[15, 16].

A maioria das crianças infectadas é assintomática e o tratamento proporciona um alto índice de cura [14]. Portanto, há necessidade de estratégias para diagnóstico e tratamento precoces. O teste de triagem neonatal realizado no Brasil, também conhecido como *teste do pezinho* , é considerado uma boa estratégia para identificar a transmissão vertical, pois existem laboratórios especializados, equipes multidisciplinares de assistência complementar e sistemas automatizados de informação na rede pública de saúde de todos os estados [17, 18]. Sergipe possui o *Serviço de Referência em Triagem Neonatal* , do Hospital Universitário da *Universidade Federal de Sergipe*, que além de realizar exames de saúde, conta com uma equipe multidisciplinar para avaliação de crianças com alterações nos resultados dos exames.

Sergipe possui condições favoráveis à multiplicação dos vetores do *T. cruzi*, como condições de moradia precárias, baixo investimento em vigilância sanitária e epidemiológica, e desativação ou pausa nos programas de controle da doença em alguns municípios, o que resultou em perda da efetividade do Programa de Controle da Doença de Chagas. Além disso, Sergipe é o epicentro para a dispersão de duas espécies de difícil controle: *Triatoma brasiliensis e Triatoma pseudomaculata*. A maioria das espécies de triatomíneos é encontrada na região Sul do Brasil, o que provavelmente contribui para o aumento da incidência de DC nesta região[19]. Considerando a importância epidemiológica da DC em Sergipe,

especificamente na região sul, e a escassez de dados sobre o assunto, o presente estudo foi delineado para estimar a prevalência de DC entre recém-nascidos e mães cujos filhos tiveram sorologia reagente. O estudo foi realizado com base na avaliação dos testes sorológicos para DC utilizando amostras de sangue de recém-nascidos da região sul de Sergipe, coletadas por meio do Programa de Triagem Neonatal de Sergipe (PTN/SE).

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo transversal, estruturado como um levantamento sorológico baseado na avaliação de testes sorológicos para DC em recém-nascidos da região sul do estado de Sergipe; os testes foram realizados pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado de Sergipe, de julho de 2015 a julho de 2016.

O estudo foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil. Trata-se de um hospital geral de referência em triagem neonatal e também no tratamento da doença de Chagas. O hospital realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência às pessoas em Sergipe, bem como àquelas de estados vizinhos[20].

População e amostra

O estudo envolveu recém-nascidos da região sul de Sergipe. Sergipe está localizado no Nordeste do Brasil, com uma área de 21.910,3 km e densidade demográfica de 89,9 hab/km. Tem uma população de 2.068.031 pessoas, das quais 1.062.982 são mulheres. A região sul de Sergipe compreende vários municípios: Arauá, Boquim, Cristinápolis, Estância, Indiaroba, Itabaianinha, Pedrinhas, Salgado, Umbaúba, Santa Luzia do Itanhy e Tomar do Geru (**Figura 1**). A região ocupa uma área total de 313.099km². A população estimada é de 241.292 pessoas distribuídas entre as áreas urbana (14,3%) e rural (12,4%). O território apresenta uma densidade demográfica de 77,06 hab/km² e um índice de desenvolvimento humano que varia de 0,545 e 0,672 entre as cidades[21].

Um total de 4.287 recém-nascidos nasceram nesses municípios no período de julho de 2015 a julho de 2016. Destes, 3.952 crianças foram selecionadas como

sujeitos do estudo após triagem realizada pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado de Sergipe do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

Critérios de inclusão e exclusão

Todas as crianças que realizaram o teste do pezinho em unidades básicas de saúde e/ou maternidades e cujas mães aceitaram participar do estudo, após terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido, foram incluídas no estudo. As crianças cujas amostras de sangue eram insuficientes ou contaminadas foram excluídas do estudo.

Técnica de coleta de amostras

As amostras foram coletadas nas unidades básicas de saúde e/ou maternidades do estado e enviadas ao laboratório pelos correios, após secagem em temperatura ambiente.

Os testes de ensaio imunoenzimático (ELISA) e imunofluorescência indireta (IFI) realizados com sangue seco para detecção da infecção pelo *T. cruzi* foram baseados na pesquisa da imunoglobulina G (IgG) *anti-T. cruzi*. A correlação entre a mãe e a IgG fetal é observada a partir da 33º semana gestacional. Portanto, os recém-nascidos positivos para infecção por *T. cruzi* foram considerados positivos possivelmente devido à infecção materna[22].

Triagem sorológica em amostras de sangue utilizando papel filtro

Um levantamento das crianças que realizaram o teste do pezinho foi feito utilizando o banco de dados do laboratório para identificar e localizar as amostras.

As amostras primeiramente foram submetidas ao teste ELISA IgG (CHAGATEST ELISA recombinante v.4.0- Wiener) *anti-T. cruzi* no Laboratório Central de Saúde Pública de Sergipe (LACEN-SE). Todas as amostras com resultados positivos e 20% das negativas para o teste ELISA de cada município, alocadas aleatoriamente, foram submetidas ao teste IFI (IFI - Doença de Chagas-BIO Manguinhos) no Laboratório do Hospital Universitário da Universidade Federal

de Sergipe. Além do controle interno para validação da técnica laboratorial, foi realizado um controle externo do paciente com DC.

No dia anterior do teste ELISA as amostras, discos de papel filtro de 3 mm de diâmetro, foram colocadas nas placas revestidas com *T. cruzi*. Para a etapa de eluição, 200µL de solução salina tamponada com fosfato (PBS) foram adicionados aos discos; estes foram agitados a 100 rpm durante 60 minutos e mantidos a 4°C durante 14-16 horas (durante a noite). O protocolo do teste ELISA foi então realizado nas peças de papel filtro após lavagem com o tampão de acordo com as instruções do fabricante com a seguinte modificação: o tempo de incubação foi duplicado após a adição do conjugado diluído.

Para o teste IFI, as amostras foram eluídas pela adição de 100µL de PBS aos discos de 3mm; estes foram agitados a 100 rpm durante 1 hora e mantidos durante a noite na geladeira a 4°C durante no máximo 16 horas. No dia do teste, 10µL do eluato foram transferidos para lâminas sensibilizadas com antígeno seguindo o protocolo do fabricante do IFI, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio Manguinhos, na cidade do Rio de Janeiro.

Busca ativa de crianças com resultados positivos no teste ELISA e IFI em amostras de sangue em papel filtro

Foi solicitada a colaboração de todos os Secretários de Saúde e Coordenadores de Atenção Primária para identificar as crianças cujos resultados de ELISA e IFI foram positivos, bem como suas respectivas mães; meios de transporte para coleta de sangue venoso, avaliação e acompanhamento ambulatorial foram oferecidos a todos os participantes. No primeiro contato, todas as mães receberam informações e explicações sobre o estudo; ao concordarem em participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de prosseguir com a pesquisa.

Para confirmar a transmissão vertical da DC, uma amostra de sangue venoso foi coletada das crianças e mães. A amostra foi obtida por punção venosa periférica e submetida aos testes ELISA e IFI no LACEN e no laboratório do Hospital Universitário, respectivamente. As crianças e mães que apresentaram resultados sorológicos positivos para DC tiveram acompanhamento e tratamento garantidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário. Além disso, os

seguintes exames laboratoriais e complementares foram disponibilizados: ultrassonografia abdominal, eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia. As diretrizes gerais foram seguidas para os participantes com resultados negativos de DC.

Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe e registrado sob o número CAAE 55348616.7.0000.5546. O estudo obedeceu aos critérios estabelecidos na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Os exames confirmatórios de DC foram realizados após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelas mães ou tutores.

RESULTADOS

Um total de 3.952 amostras de sangue de recém-nascidos da região sul de Sergipe foram triadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Sergipe de julho de 2015 a julho de 2016.

A **Tabela 1** apresenta uma distribuição aproximadamente homogênea por sexo e zona domiciliar, com discreto predomínio para homens (47,9%) e áreas urbanas (52,6%).

Um total de 203 amostras foram excluídas por serem consideradas inadequadas para análise devido a material insuficiente ou contaminação de fungos. No total, 3.749 amostras foram submetidas ao teste ELISA, dos quais dois foram positivos. As amostras positivas e 20% das amostras negativas (748 amostras) foram submetidas ao teste IFI, resultando em um total de 750 amostras. As amostras deste teste foram consideradas negativas como observado na **Figura 2**.

Dois recém-nascidos do município de Itabaianinha tiveram resultados positivos para o teste ELISA; entretanto, apresentaram sorologia negativa para o teste IFI (**Figura 2**). A busca ativa dessas crianças e de suas mães foi realizada para confirmação sorológica da doença.

A infecção por *Trypanosoma cruzi* foi confirmada em uma das mães por sorologia através de sangue obtido por punção venosa. Entretanto, seus filhos apresentaram sorologia negativa em ambos os testes (**Tabela 2**).

A prevalência entre puérperas foi de 0,02%. Isso corresponde ao número de puérperas infectadas em 3.749 amostras de neonatos examinados, com intervalo de confiança de 95%.

DISCUSSÃO

Neste estudo, tentamos estimar a prevalência de DC entre recém-nascidos e suas mães, que tiveram resultados sorológicos iniciais positivos por meio do PTN/SE. Os resultados obtidos foram considerados bons com base na qualidade dos kits utilizados e na sensibilidade dos testes, utilizados também em outros inquéritos nacionais, e a experiência de técnicos como fatores importantes na redução de resultados prejudicados. A busca ativa por mães cujos filhos tiveram resultados positivos revelou que as possíveis perdas de mães com infecção por *T. cruzi* foram mínimas. Considerando que, a partir da 33º semana gestacional, existe uma correspondência entre IgG materna e fetal e que a maioria das crianças deste estudo, no momento da amostragem, eram recém-nascidos[18, 22], um pequeno número de participantes foi excluído (5,1%) por causa da amostra insuficiente ou contaminação por fungo devido a problemas técnicos durante o armazenamento. Assim, sugere-se que estudos futuros incluam exames realizados imediatamente após a amostragem.

O risco de aborto espontâneo é 1,8 vezes maior em mulheres com anticorpos anti-*T. cruzi*, levando à hipótese de que quanto maior o número de aborto espontâneo menor a chance de identificar crianças infectadas pelo *T. cruzi* em inquéritos sorológicos em áreas com transmissão vetorial controlada ou inativa[23]. De acordo com dados da Secretaria Estadual de Saúde de Sergipe[24], o número de curetagens pós-aborto na região sul de Sergipe, no período estudado, foi de 372. Isso não justifica a não identificação de crianças infectadas pelo *T. cruzi* durante o período do estudo, mas aponta para uma possibilidade. Portanto, tal fato sugere a necessidade de investigação posterior sobre a infecção por *T. cruzi* entre as mulheres com história de abortamento.

A utilização de amostras coletadas em papel filtro rotineiramente para triagem neonatal permitiu a avaliação de 87,5% das crianças nascidas no período do estudo. Entre estas, duas crianças apresentaram resultados positivos para o teste ELISA, no entanto, foram negativos para o teste IFI. Um estudo de 23.308 amostras coletadas em discos de papel filtro demonstrou que o teste ELISA em sangue seco apresentou um alto número de resultados falso-positivos devido a sua alta sensibilidade. Os testes imunoenzimáticos em sangue seco podem ser utilizados com a mesma especificidade do teste de IFI[22] e são considerados o melhor procedimento a ser utilizado em levantamentos soroepidemiológicos em massa[25].

Amostras de sangue venoso foram coletadas de dois recém-nascidos com resultados ELISA inicialmente positivos e suas respectivas mães; essas novas amostras demonstraram resultados negativos para testes ELISA e IFI em ambos os recém-nascidos. No entanto, foi confirmada a infecção pelo *T. cruzi* em uma das genitoras. A média de idade desses recém-nascidos foi de quatro dias no momento da primeira coleta da amostra de sangue, utilizando discos de papel de filtro, sugerindo transmissão passiva de anticorpos maternos. A idade das crianças durante a segunda coleta foi >9 meses, conforme preconizado pelo II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas[4]. Os resultados deste estudo evidenciaram a existência de DC em uma puérpera, mas com ausência de transmissão congênita. Este achado sugere a importância de programas de vigilância epidemiológica dos vetores e da triagem sorológica de doadores em bancos de sangue para controle da transmissão transplacentária de *T. cruzi*[24].

A prevalência de DC em uma parturiente neste estudo (0,02%) foi menor que a observada em gestantes (0,3%) em um estudo realizado em Pelotas[3], sem confirmação de DC congênita, e no Mato Grosso do Sul (0,1%)[26]. Por outro lado, observou-se maior prevalência de DC em puérperas (1%) de Minas Gerais, onde a transmissão vertical foi confirmada em três crianças[27]. Na última década no Brasil, a prevalência da transmissão congênita vem sendo inferior a 1%[13]. Mesmo sabendo da complexidade e da multiplicidade dos fatores envolvidos, deve-se reconhecer que as medidas de controle de vetores adotadas na década de 90, iniciadas pelo Cone Sul para o controle da DC, resultaram em uma diminuição considerável dos casos da doença nos últimos anos[4]. No presente estudo, a puérpera soropositiva para a doença infecciosa era uma trabalhadora rural, com 41 anos de idade, analfabeta, morou em casa de taipa por aproximadamente 25 anos e tinha gatos e cachorros. A

mulher nunca recebeu uma transfusão de sangue e desconhecia seu status sorológico; não apresentava sinais de comprometimento do aparelho circulatório (eletrocardiograma e radiografia de tórax normais) e nem do aparelho digestivo (avaliação clínica e radiológica normais do esôfago e do cólon). Seu perfil clínico demonstrou que ela se encontrava na forma crônica indeterminada de DC. Essa condição pode durar por toda a vida ou progredir para uma forma cardíaca, digestiva ou associada. Na maioria das pessoas infectadas pelo *T. cruzi*, a DC evolui silenciosamente, sem sintomas clínicos. Isto é entendido como o desafio crítico da DC congênita, pois a falta de conhecimento sobre sua sorologia faz da mulher uma potencial transmissora[28]. A forma assintomática da doença e o diagnóstico tardio podem agravar o quadro clínico do paciente e a evolução da enfermidade, o que pode interferir no prognóstico dos casos[29].

A puérpera soropositiva para anticorpo anti-*T. cruzi* residia na zona rural de Itabaianinha desde o nascimento. Este município está localizado na região de transição entre a Mata Atlântica e a Caatinga. Portanto, está sujeito aos efeitos ecótono que abrigam a maioria das espécies de triatomíneos e, provavelmente, contribuem para a infecção na população local[19]. Entre 1999 e 2017[30], Itabaianinha apresentou o maior número de casos registrados de DC (64), seguido por: Umbaúba (16); Estância (11); Boquim e Pedrinhas (7); Indiaroba e Cristinápolis (6); Simão Dias (4); Arauá, Canindé de São Francisco, Lagarto, Nossa Senhora do Socorro, Pinhão e Tomar do Geru (2); e Capela, Carira, Cumbe, Itabaiana, Moita Bonita, Nossa Senhora da Glória, Pedra Mole, Poço Verde, Porto da Folha, Santa Luzia do Itanhy, São Cristóvão e São Domingos (1). Esses dados demonstram a falta de investimentos no Programa de Controle da Doença de Chagas em Sergipe. Nota-se que a epidemiologia dos vírus da dengue, chikungunya e zika nas cidades e regiões acarretam o remanejamento de agentes e recursos para o seu controle, afetando negativamente o desenvolvimento do Programa de Controle da Doença de Chagas. Outro ponto que deve ser considerado é a assistência ao paciente que é marcada por um sistema de saúde fragilizado, organizado em um sistema fragmentado voltado à atenção das condições agudas, apesar do número de doenças crônicas no Brasil, e pela estrutura hierárquica e sem comunicação entre referência e contra referência [31].

A confirmação de DC em uma puérpera na região Sul de Sergipe estabelece a evidência da infecção pelo *T. cruzi* em mulheres em idade reprodutiva. A literatura

relata grande variabilidade das taxas de soroprevalência da DC em gestantes e crianças, ratificando a importância de pesquisas que demonstrem a atual situação epidemiológica desse tipo de infecção. O conhecimento atual sobre a epidemiologia da DC no Brasil, principalmente em Sergipe, permanece limitado, devido à subnotificação dos casos, a inexistência de programas de rastreamento de doenças em gestantes e recém-nascidos a nível nacional ou em áreas endêmicas, além de que a maioria das crianças infectadas congenitamente é assintomática. Isto aponta a necessidade de realizar novas pesquisas para o real conhecimento da situação epidemiológica, que contribuirá para o planejamento de ações entre os profissionais de saúde que prestam assistência às gestantes e aos recém-nascidos.

Considerando que a maioria das mulheres infectadas pelo *T. cruzi* é assintomática e desconhece seu estado sorológico, a transmissão congênita pode configurar um problema de saúde pública, pois esse tipo de transmissão contribui para a ocorrência de novos casos. Enquanto houver mulheres em idade reprodutiva com DC[28], estratégias nas políticas de saúde pública para prevenção e controle da doença devem ser mantidas. O PTN/SE demonstrou ser uma excelente estratégia, devido à existência de uma estrutura laboratorial (facilidade operacional para coleta de amostras e alta sensibilidade ao teste ELISA) e ambulatorial para o diagnóstico e tratamento de casos confirmados. Portanto, essa estratégia poderia ser usada em conjunto com outras estratégias de políticas de saúde pública em áreas endêmicas para essa doença.

Em conclusão, a DC congênita não foi encontrada em recém-nascidos na região sul de Sergipe. No entanto, a infecção por DC diagnosticada em mulheres em idade reprodutiva indica a necessidade de adoção de medidas efetivas no monitoramento e avaliação sistemática como políticas de saúde pública para a prevenção e controle da doença. A detecção de DC por PTN mostrou-se uma estratégia eficiente, que poderia ser financiada pelo Sistema Único de Saúde e incluída nos exames de pré-natal e triagem de recém-nascidos em áreas endêmicas para a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cucunubá ZM, Okuwoga O, Basáñez M-G, Nouvellet P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. Parasit Vectors. 2016;9:42.

2. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. J Am Coll Cardiol. 2013;62(9):767-76.

3. Araújo AB, Castagno VD, Gallina T, Berne MEA. Prevalência da doença de Chagas em gestantes da região sul do Rio Grande do Sul. Rev Soc Bras Med Trop. 2009;42(6):732-3.

4. Dias JCP, Ramos Jr. AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;49 (Suppl 1):3-60

5. Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, et al. Congenital Chagas Disease: Recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(10):e1250.

6. Juiz NA, Solana ME, Acevedo GR, Benatar AF, Ramirez JC, da Costa PA, et al. Different genotypes of *Trypanosoma cruzi* produce distinctive placental environment genetic response in chronic experimental infection. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(3):e0005436.

7. Martins-Melo FR, Lima Mda S, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Systematic review: Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2014;19(8):943-57.

8. Costa M, Tavares VR, Aquino MVM, Moreira DB. Doença De Chagas: Uma Revisão Bibliográfica. REFACER - Rev Eletrôn Fac Ceres. 2013;2(1): Disponível em: http://ceres.facer.edu.br/revista/index.php/refacer/article/view/42

9. Carlier Y, Truyens C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. Acta Trop. 2015;151:103-15.

10. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2014;121(1):22-33.

11. Soriano-Arandes A, Basile L, Ouaarab H, Clavería I, Gómez i Prat J, Cabezos J, et al. Controlling congenital and paediatric chagas disease through a community health approach with active surveillance and promotion of paediatric awareness. BMC Public Health. 2014;14:1201.

12. Cevallos AM, Hernández R. Chagas' disease: pregnancy and congenital transmission. Biomed Res Int. 2014;2014:401864.

13. Luquetti AO, Tavares SBN, Siriano LR, Oliveira RA, Campos DE, Morais CA, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in central Brazil. A study of 1,211 individuals born to infected mothers. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015;110(3):369–76.

14. Mizzaci CC, Souza TGSE, Targueta GP, Tótora APF, Mateos JCP, Mateos JCP. Pacemaker Implants in Children and Adolescents with Chagas Disease in Brazil: 18-Year Incidence. Arq Bras Cardiol. 2017;108(6):546-51.

15. Moya P, Basso B, Moretti E. Congenital Chagas disease in Córdoba, Argentina: epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. Experience of 30 years of follow up. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(Suppl 2):33-40.

16. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90(6):33-43.

17. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(Suppl III):1-29.

18. Gontijo ED, Andrade GMQ, Santos SE, Galvão LMC, Moreira EF, Pinto FS, et al. Triagem neonatal da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em Minas Gerais, Brasil: transmissão congênita e mapeamento das áreas endêmicas. Epidemiol Serv Saúde. 2009;18(3):243-54.

19. Dias DM, Dantas LNA, Dantas JO. Distribuição geográfica dos vetores de chagas em Sergipe. Rev Multidisc da UNIESP, Saber Acadêmico. 2010;10:50-6.

20. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Diretoria de Atenção à Saúde e Gestão de Contratos. Hospital Universitário de Sergipe/UFS – Ebserh. Dimensionamento de serviços assistenciais e da gerência de ensino e pesquisa. Brasília: EBSERH; 2013. 25p. Disponível em: http://www.ebserh.gov.br/documents/15796/103064/dimensionamento_servicos_hu_ufs.pdf/01c3313d-95ae-4dc4-98e1-7021029af40f

21. Secretaria de Estado do Planejamento, Habitação e do Desenvolvimento Urbano. Sergipe em dados 2009. Aracaju; 2010. 111p. Disponível em: http://seplag.se.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/sergipe_em_dados_2009.pdf

22. Andrade AQ, Gontijo ED. Neonatal screening for congenital Chagas infection: application of latent class analysis for diagnostic test evaluation. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(6):615-20.

23. Borges-Pereira J, Castro JAF, Silva AG, Zauza PL, Bulhões TP, Gonçalves ME, et al. Seroprevalence of Chagas disease infection in the State of Piauí, 2002. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(6):530-9.

24. Secretaria do Estado da Saúde de Sergipe (SES). Quantitativo de abortamento por Região de Saúde. Julho/2015 - julho/2016. Disponível em banco de dados - Movimento de AIH da Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe, 2017. Sergipe: SES; 2017.

25. Zicker F, Smith PG, Luquetti AO, Oliveira OS. Mass screening for *Trypanosoma cruzi* infections using the immunofluorescence, ELISA and haemagglutination tests on serum samples and on blood eluates from filter-paper. Bull World Health Organ. 1990;68(4):465–71.

26. Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA, Morais OO, Souza Júnior VG, Maia, TL, et al. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(2):181-7.

27. Rotta DS, Siqueira L, Pedroso D. Transmissão congênita da Doença de Chagas: uma revisão. Arq Ciênc Saúde. 2013;20(4):140-6.

28. Capuani L, Bierrenbach AL, Pereira Alencar A, Mendrone A Jr, Ferreira JE, Custer B, et al. Mortality among blood donors seropositive and seronegative for Chagas disease (1996-2000) in São Paulo, Brazil: A death certificate linkage study. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(5):e0005542.

29. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Escopo - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Chagas. Brasil: Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS; 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/PropostaEscopo_PCDT_DoencaChagas.pdf

30. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravo de Notificação (SINAN). Doença de Chagas – Notificações Registradas. Disponível em banco de dados da Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe. Aracaju: SINAN; 2017. 80p.

31. Mendes EV. Os fundamentos para a construção e os elementos constitutivos das Redes de Atenção à Saúde no SUS. In: Minas Gerais. Escola de Saúde Pública do Estado de Minas Gerais. Implantação do Plano Diretor da Atenção Primária à Saúde: Oficina I – Redes de Atenção à Saúde. Belo Horizonte: ESPMG; 2009. p. 50-56.

TABELAS

Tabela 1 - Distribuição demográfica dos participantes. Soroprevalência da doença de Chagas congênita nos municípios do sul de Sergipe de julho de 2015 a julho de 2016.

Municípios	Sexo						Zona					
	Feminino		Masculino		Não informado		Urbano		Rural		Não informado	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Arauá	61	38.6	85	53.8	12	7.6	72	45.6	86	54.4	0	0.0
Boquim	158	47.7	150	45.4	23	6.9	167	50.5	157	47.4	7	2.1
Cristinápolis	141	49.7	129	45.4	14	4.9	197	69.4	71	25.0	16	5.6
Estância	484	45.1	509	47.4	81	7.5	750	69.8	312	29.1	12	1.1
Indiaroba	126	47.9	128	48.7	9	3.4	102	38.8	157	59.7	4	1.5
Itabaianinha	300	46.9	315	49.3	24	3.7	240	37.5	382	59.8	17	2.7
Pedrinhas	65	52.0	56	44.8	4	3.2	96	76.8	27	21.6	2	1.6
Salgado	131	48.3	133	49.1	7	2.6	90	33.2	178	65.7	3	1.1
Santa Luzia do Itanhy	96	44.1	113	51.8	9	4.1	66	30.3	149	68.3	3	1.4
Tomar do Geru	87	44.6	92	47.2	16	8.2	85	43.6	103	52.8	7	3.6
Umbaúba	190	48.2	184	46.7	20	5.1	214	54.3	167	42.4	13	3.3
Total	1839	46.5	1894	47.9	219	5.6	2079	52.6	1789	45.3	84	2.1

TABELA 2: Soropositividade para anticorpos *T. cruzi* em testes confirmatórios de amostras da região sul de Sergipe de julho de 2015 a julho de 2016.

		Teste sorológico / amostras de sangue venoso			
		ELISA		IFI	
Participante	Número	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Recém-nascido	2	-	2	-	2
Mãe	2	1	1	1	1
Total	4	1	3	1	3

ELISA: imunoensaio enzimico; **IFI:** imunofluorescência indireta.

FIGURAS

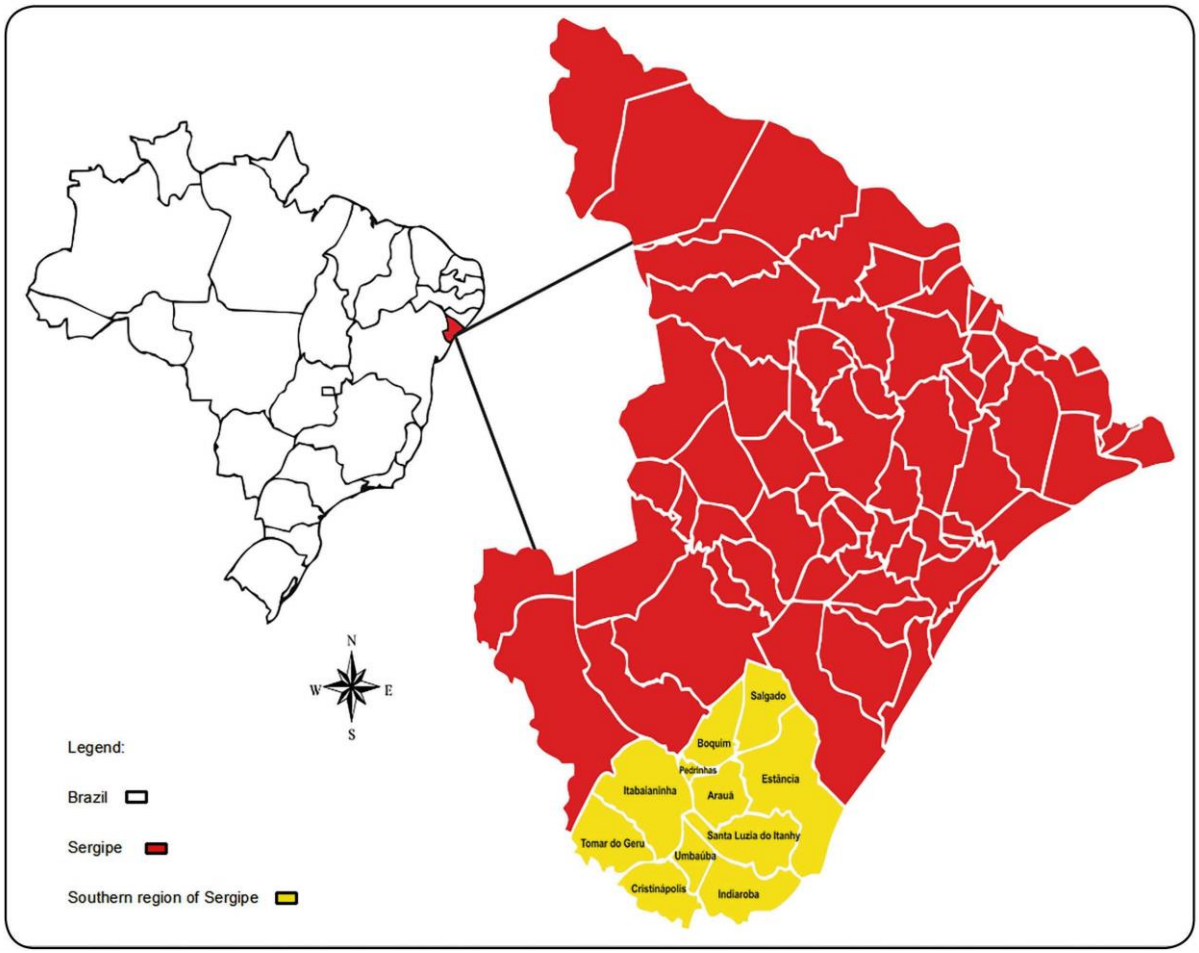


FIGURA 1: Localização Geográfica da Zona Sul de Sergipe.

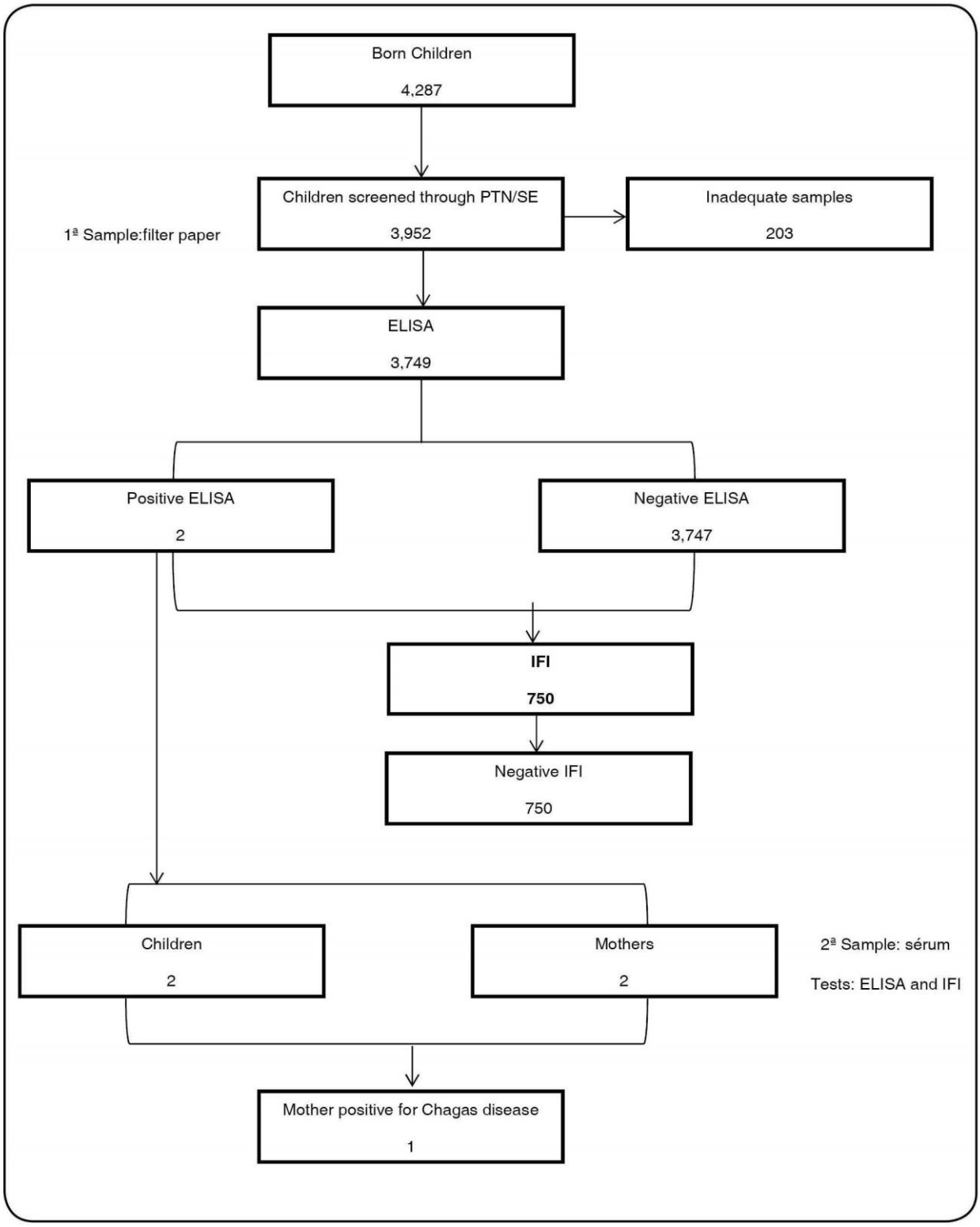


FIGURA 2: Triagem neonatal para infecção congênita da doença de Chagas na Região Sul de Sergipe, Brasil, julho 2015 a julho 2016. **PTN/SE:** Programa de Triagem Neonatal de Sergipe; **IFI:** teste de imunofluorescência indireta; **ELISA:** teste imunoenzimático.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto de Pesquisa: **"Triagem Neonatal para Infecção da Doença de Chagas Congênita: avaliação da prevalência ao nascer na Região Sul de Sergipe''.**

Pesquisadora: Fábia Regina dos Santos (1), sob a orientação da Drª. Ângela Mª da Silva.

Instituição a que pertence o pesquisador: Universidade Federal de Sergipe- UFS

Telefones para contato: (79) 991481812/(79) 21051726

Meu nome é Fábia Regina dos Santos, sou Enfermeira e aluna do curso de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe. Estou realizando uma pesquisa sobre Doença de Chagas Congênita. A doença de Chagas quando ocorre na mulher grávida pode passar para o seu bebê, podendo afetar seu crescimento e desenvolvimento e causar abortamento ou malformações fetais. A maioria dos bebês com doença de Chagas parece normal ao nascer. Porém , mais tarde eles podem apresentar problemas no coração, fígado, entre outras coisas. Quando descobre logo que o bebê tem Chagas e trata cedo, ele pode não desenvolver nenhum problema ou esses problemas podem ser menores.

No exame "teste do pezinho" de seu filho verificou-se que ele pode ter a Doença de Chagas. Para confirmação, precisamos fazer outro exame de sangue dele e da Senhora. A coleta de sangue será feita no braço. Os riscos relativos à coleta são mínimos, podendo apresentar dor leve e o local da coleta ficar roxo. Esses riscos são mínimos, pois a coleta de sangue será realizada por técnicos altamente capacitados para realização do exame. Caso seja confirmada a doença de Chagas na Senhora e/ou em seu filho, serão agendadas consultas no ambulatório de doenças infecciosas no Hospital Universitário para acompanhamento clínico e tratamento, que serão de graça. Também serão disponibilizados gratuitamente exames laboratoriais e complementares como: raio-x, ultrassonografia abdominal, eletrocardiograma e eco cardiograma.

Os benefícios esperados: diagnóstico e tratamento precoces da doença de Chagas no bebê e na sua genitora, possibilitando grandes chances de cura,

prevenção de complicações ou mesmo de morte, além de contribuir com dados locais para decisão de politicas públicas que garantam a saúde materna e infantil.

Os resultados ficarão guardados, sob a responsabilidade da pesquisadora da Universidade Federal de Sergipe, e somente os participantes deste estudo terão acesso às amostras e/ou os resultados. Cada voluntário participante terá acesso apenas ao seu próprio resultado. Quanto à indenização, não há danos previsíveis decorrentes da pesquisa, mesmo assim, fica prevista indenização, caso se faça necessário.

São garantidos os direitos:

1. Informações: Os participantes têm a garantia de que receberão respostas a qualquer pergunta e esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos assuntos relacionados à pesquisa. Também a pesquisadora supracitada assume o compromisso de proporcionar informações atualizadas obtidas durante a realização do estudo.

2. Retirada do consentimento: tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, não acarretando nenhum dano ao voluntário.

3. Confiabilidade: A segurança de que o nome e sobrenomes dos participantes não serão identificados em nenhuma apresentação. Porém, os voluntários assinarão o termo de consentimento para que os resultados obtidos possam ser apresentados em congressos e publicações.

4. A garantia do acompanhamento clínico, realização de exames laboratoriais e complementares e tratamento medicamentoso para os recém-nascidos identificados com Chagas congênita e suas mães gratuitamente.

5. A garantia de que o participante da pesquisa receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eu, _____,
RG: _____ e, meu filho (a) aceitamos participar da pesquisa intitulada ’’Triagem Neonatal para Infecção da Doença de Chagas Congênita: avaliação da prevalência ao nascer na Região Sul de Sergipe’’. Estou devidamente informada e esclarecida, como disposto acima.

Nome da Criança: _____

_____, _____/_____/_____Local:_____

_____

Assinatura do Responsável

_____

Fábia Regina dos Santos
Pesquisadora – Mestranda

APÊNDICE B

Triagem sorológica para doença de Chagas em amostras de sangue em papel filtro

Nº EXAME	DATA NASCIMENTO	NOME	MÃE	ENDEREÇO	CIDADE	TELEFONE	RESULTADO DE ELISA	RESULTADO DE IFI

IFI- Teste de Imunofluorescência

ELISA- teste Imunozimático

APÊNDICE C

Testes de sorologia convencional em sangue

Nº EXAME	DATA NASCIMENTO	NOME	ENDEREÇO	CIDADE	TELEFONE	RESULT.ADO DE ELISA	RESULT.ADO DE IFI	DC

DC- Doença de Chagas

IFI- Teste de Imunofluorescência

ELISA- teste Imunozimático

APÊNDICE D

Artigo publicado pela Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Rev Soc Bras Med Trop 51(3):310-317, May-June, 2018
doi: 10.1590/0037-8682-0024-2018

Major Article

Systematic neonatal screening for congenital Chagas disease in Northeast Brazil: prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in the Southern region of Sergipe

***Fábia Regina dos Santos*[1], *Diana Matos Euzébio*[2], *Genilde Gomes de Oliveira*[2], *Mayra Souza Chagas*[3], *Alex Ricardo Ferreira*[3], *Lídia Almeida Mendonça*[3], *Dalmo Correia*[4] and *Angela Maria da Silva*[1],[3]**

[1]. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.
[2]. Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.
[3]. Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.
[4]. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

Abstract

Introduction: Chagas disease is caused by the flagellate protozoan *Trypanosoma cruzi*, being one of the leading causes of morbidity and mortality in the Americas with an estimated six to seven million infected people worldwide. In Brazil, the improvement in vector control and blood donor screening has evidenced the important epidemiological role of congenital transmission of Chagas disease. **Methods:** A serological survey for Chagas disease was performed in 3,952 newborns in the southern region of Sergipe using paper filter disks of dried blood samples. The newborns were screened using the Sergipe State Neonatal Screening Program between July 2015 and July 2016, and 3,749 and 750 blood samples were obtained for the IgG enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay, respectively. In addition, mothers of the children who presented initial reagent serology were examined. **Results:** Among 3,749 blood samples, samples of two children were positive for the enzyme-linked immunosorbent assay; however, their confirmation test results were negative, suggesting passive transfer of the mother's antibody. One puerpera was identified with Chagas disease, with a prevalence of 0.02%. **Conclusions:** Congenital Chagas disease was not observed in newborns in the Southern region of Sergipe. However, Chagas disease was observed in women of reproductive age. Therefore, effective measurements for monitoring and systematic evaluation should be conducted. The Neonatal Screening Program proved to be an effective public health strategy for the prevention and control of Chagas disease.

Keywords: Chagas disease. Epidemiology. Neonatal screening. *Trypanosoma cruzi.*

INTRODUCTION

At present, Chagas disease (CD) is considered an endemic disease in 21 Latin American countries[1]; however, its prevalence is a growing concern in countries with non-endemic diseases due to the increase in human migration, especially from endemic areas[2]. This has caused a great economic impact in such areas due to recurring hospitalizations and early deaths[3].

Despite the considerable reduction in transmission through vectors and blood transfusions, CD remains a public health problem with high morbidity and mortality[4]. Therefore, the widespread implementation of control measures for other forms of infection, such as congenital transmission, is necessary, and can be defined as a global problem because of its presence in endemic and non-endemic areas[5]. Little attention has been paid to this transmission and although measures have been taken to reduce the number of cases, the genetic response in the placental environment against the infection is not well understood[6]. The congenital transmission is important, especially because it does not limit cases to endemic areas but can also affect non-endemic areas due to the increase in migration, which has become the main transmission route for the disease[7]. The transplacental route is the main vertical transmission route for CD, which can occur at any phase of the disease (acute, undetermined, or chronic) and at any stage of gestation, with the risk being high in the last trimester[8]. In addition, transmission can occur within the birth canal, from contact between the fetal mucous membranes and mother's blood contaminated with *Trypanosoma cruzi*[3].

Corresponding author: Dra. Fábia Regina dos Santos.
e-mail: fafy.sol@hotmail.com
Received 2 february 2018
Accepted 6 june 2018

The vertical transmission route should be investigated in all newborns whose mothers have positive serology for CD[9].

Approximately 40,000 pregnant women and 2,000 newborns were infected with *T. cruzi* in Canada, Mexico, and United States[10], while the estimated the number of infected pregnant women was 1,400 in Spain, and 43-93 newborns were infected in the same period[11]. A screening test revealed that the general risk of CD via congenital infection is 5%[12,13], especially in Argentina, Bolivia, and Paraguay. However, in Brazil, this rate decreases to approximately 1% for reasons that are still not completely understood[14]. According to a systematic review, the prevalence of CD in pregnant women varies from 0.1% to 8.5%, and the congenital transmission rate is 0-5.2%. The congenital transmission rates are lower than in endemic countries, i.e., 0.75-17% in Argentina, 3.4-11% in Bolivia, 0.49-19% in Chile, 1.44-10% in Paraguay, and 0.13-1.57% in Uruguay, and in non-endemic countries, i.e., 0-28.6% in Spain and 25% in Switzerland[7].

The high rates of recovery in congenital cases, as well as the increase in quality of life and prognosis of patients[14], justify the application of routine screening procedures for CD among pregnant women and newborns in risk areas. However, these measures are neglected in most endemic areas and non-endemic countries that receive Latin American emigrants. In Brazil, only some states conduct prenatal screening for CD, namely Mato Grosso do Sul and Goiás[7]. The 2004 Pan American Health Organization and the 2010 World Health Organization guidelines affirmed the need to implement public health measures for the control, early diagnosis, and elimination of CD congenital transmission worldwide[15,16].

Most infected children are asymptomatic, and treatment provides a high rate of cure[14]. Therefore, there is a need for strategies for early diagnosis and treatment. The neonatal screening test conducted in Brazil, also known as *the little foot test*, is considered a good strategy to identify vertical transmission because there are specialized laboratories, multidisciplinary teams providing complementary assistance, and automated information systems in the public health network in all states[17,18]. Sergipe has the *Serviço de Referência em Triagem Neonatal*, the University Hospital of the *Universidade Federal de Sergipe*, that besides conducting health examinations, has a multidisciplinary team for the assessment of children with alterations in their test results.

Sergipe has conditions that are favorable for the multiplication of the vectors of *T. cruzi*, such as poor housing conditions, low investment in sanitary and epidemiological surveillance, and deactivation of or pause in programs to control the disease in some municipalities, which has resulted in a loss of the effectiveness of the Chagas Disease Control Program. In addition, Sergipe is the epicenter for the dispersion of two species that are difficult to control: *Triatoma brasiliensis and Triatoma pseudomaculata*. Most of the triatomine species are found in the Southern region of Brazil, which probably contributes to the increased incidence of CD in this region[19]. Considering the epidemiological importance of CD in Sergipe, specifically in the southern region, and the scarcity of data on this subject, the present study was delineated to estimate the prevalence of CD among newborns and mothers whose children had reactive serology. The study was conducted based on the evaluation of serology tests for CD using blood samples from newborns in the southern region of the Sergipe, collected through the Sergipe Neonatal Screening Program [*Programa de Triagem Neonatal de Sergipe* (PTN/SE)].

METHODS

We conducted a cross-sectional descriptive study that was structured as a serological survey based on the evaluation of serology tests for CD among newborns from the southern region of Sergipe state; the tests were performed by the Sergipe State Neonatal Screening Program from July 2015 to July 2016.

The study was conducted at the University Hospital of the Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil. It is a general reference hospital in screening neonatal and also in the treatment of Chagas disease. The hospital conducts teaching procedures, research, and provides assistance to people in Sergipe, as well as those in neighboring states[20].

Population and sample

The study involved newborns in the Southern region of Sergipe. Sergipe is located in the Northeast of Brazil, with an area of 21,910.3km and demographic density of 89.9 hab/km. It has a population of 2,068,031 people, of which 1,062,982 are women. The Southern region of Sergipe comprises various municipalities: Arauá, Boquim, Cristinápolis, Estância, Indiaroba, Itabaianinha, Pedrinhas, Salgado, Umbaúba, Santa Luzia do Itanhy, and Tomar do Geru (**Figure 1**). The region occupies a total area of 313,099km². The estimated population is 241,292 people distributed between urban (14.3%) and rural areas (12.4%). The territory presents a demographic density of 77.06 hab/km² and a human development index that varies from 0.545 and 0.672 between cities[21].

A total of 4,287 newborns were born in these municipalities from July 2015 to July 2016. Among these, 3,952 children were selected as the study subjects after screening conducted by the Sergipe State Neonatal Screening Program at the University Hospital of the Federal University of Sergipe.

Inclusion and exclusion criteria

All children who underwent the foot test at basic health units and/or maternity units and whose mothers participated in the study after providing signed informed consent were included in the study. Children whose blood samples were insufficient or contaminated were excluded from the study.

Sample collection technique

Samples were collected at the state's basic health units and/or maternity units and sent to the laboratory by mail after being dried at room temperature.

The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and indirect immunofluorescence (IFI) tests conducted using dry blood for *T. cruzi* infection detection was based on the immunoglobulin G (IgG) *anti-T. cruzi* research. A correlation between the mother and fetal IgG is observed from gestational

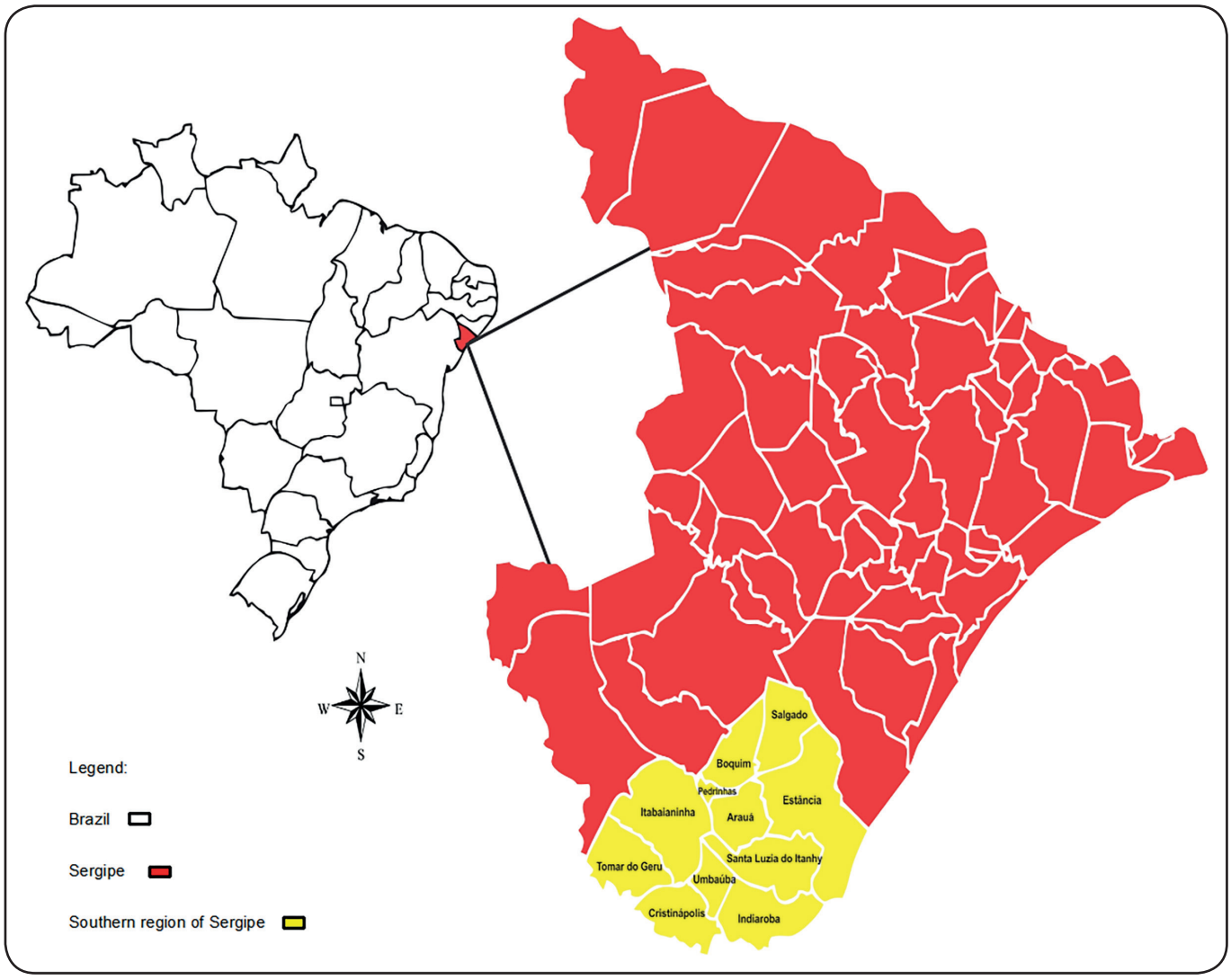


FIGURE 1: Geographic Location of the South Area of Sergipe.

week 33. However, the newborns positive for *T. cruzi* infection were considered to be positive possibly because of maternal infection[22].

Serology screening in blood samples using paper filters

A survey of the children who had the little foot test performed was conducted using the laboratory databases to identify and locate samples.

The samples were first submitted to the *anti-T. cruzi* ELISA IgG (Chagatest ELISA recombinant v.4.0-Wiener) test in the Sergipe Central Laboratory of Public Health (LACEN-SE). All samples with positive ELISA test results and 20% negative samples randomly identified in each municipality were submitted to the IFI test (IFI - Chagas-BIO Manguinhos Disease) at the Laboratory of the University Hospital of the Federal University of Sergipe. In addition, besides internal control for validation of laboratorial technique, an external control of the CD patient was conducted.

On the day prior to the ELISA test, the samples on the 3-mm diameter paper filter disks were placed on plates coated with *T. cruzi*. For the elution step, 200µL of phosphate-buffered saline (PBS) was added to the disks; these were shaken at 100rpm for 60 minutes and maintained at 4°C for 14-16 hours (overnight). The ELISA test protocol was then performed on the paper filter pieces after washing with buffer in accordance with the manufacturer's instructions with the following modification: the incubation time was doubled after the addition of the diluted conjugate.

For the IFI test, the samples were eluted by adding 100µL of PBS to the 3-mm disks; these were shaken at 100rpm for 1 hour and maintained overnight in the refrigerator at 4°C for a maximum of 16 hours. On the testing day, 10µL of the eluate was transferred to antigen-sensitized slides following the IFI manufacturer's protocol the Institute of Immunobiology Technology Bio Manguinhos in Rio de Janeiro City.

Active search for children with positive ELISA and IFI test results of blood samples on paper filters

The collaboration of all health secretaries and coordinators at primary care sites was requested to identify children whose ELISA and IFI results were positive as well as their respective mothers; means of transportation for venous blood collection and evaluation and outpatient follow-up was offered to all participants. At the first contact, all mothers were provided information and explanation about the study; upon agreeing to participate in the study, they signed the informed consent form before proceeding with study.

To confirm CD vertical transmission, a sample of venous blood was collected from children and mothers. The sample was obtained through a peripheral venous puncture and submitted to ELISA and IFI tests in LACEN and at the University Hospital laboratory, respectively. The children and mothers who presented positive serological results for CD were guaranteed follow-up and treatment in the outpatient clinic of infectious diseases at the University Hospital. In addition, the following laboratory and complementary exams were made available: abdominal ultrasonography, electrocardiogram, echocardiogram, and X-ray. General guidelines were followed for participants with negative CD results.

Ethical considerations

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Sergipe and registered under the number CAAE 55348616.7.0000.5546. The study complied with the criteria established in Resolution 466/2012 of the National Health Council.

The confirmatory exams of CD were performed after the acquiring signed informed consent from mothers or tutors.

RESULTS

A total of 3,952 blood samples from newborns from the Southern region of Sergipe were screened by the Sergipe Neonatal Screening Program from July 2015 to July 2016.

Table 1 presents an approximately homogeneous distribution by sex and domicile zone, with a slight predominance for men (47.9%) and urban areas (52.6%).

A total of 203 samples were excluded because they were considered inadequate for analysis due to insufficient material or fungal contamination. In total, 3,749 samples were submitted for ELISA testing, of which two were positive. The positive samples and 20% of negative samples (748 samples) were submitted for IFI testing, resulting in a total of 750 samples. The samples from this test were considered negative as observed in **Figure 2**.

Two newborns from the municipality of Itabaianinha had positive ELISA results; however, they had negative serology for the IFI test (**Figure 2**). The active search for these children and their mothers were conducted for serological confirmation of the disease.

TABLE 1: Demographic distribution of participants. Seroprevalence of congenital Chagas disease in the southern municipalities of Sergipe from July 2015 to July 2016.

Municipalities	Sex						Zone					
	female		male		not informed		urban		rural		not informed	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Arauá	61	38.6	85	53.8	12	7.6	72	45.6	86	54.4	0	0.0
Boquim	158	47.7	150	45.4	23	6.9	167	50.5	157	47.4	7	2.1
Cristinápolis	141	49.7	129	45.4	14	4.9	197	69.4	71	25.0	16	5.6
Estância	484	45.1	509	47.4	81	7.5	750	69.8	312	29.1	12	1.1
Indiaroba	126	47.9	128	48.7	9	3.4	102	38.8	157	59.7	4	1.5
Itabaianinha	300	46.9	315	49.3	24	3.7	240	37.5	382	59.8	17	2.7
Pedrinhas	65	52.0	56	44.8	4	3.2	96	76.8	27	21.6	2	1.6
Salgado	131	48.3	133	49.1	7	2.6	90	33.2	178	65.7	3	1.1
Santa Luzia do Itanhy	96	44.1	113	51.8	9	4.1	66	30.3	149	68.3	3	1.4
Tomar do Geru	87	44.6	92	47.2	16	8.2	85	43.6	103	52.8	7	3.6
Umbaúba	190	48.2	184	46.7	20	5.1	214	54.3	167	42.4	13	3.3
Total	1,839	46.5	1,894	47.9	219	5.6	2,079	52.6	1,789	45.3	84	2.1

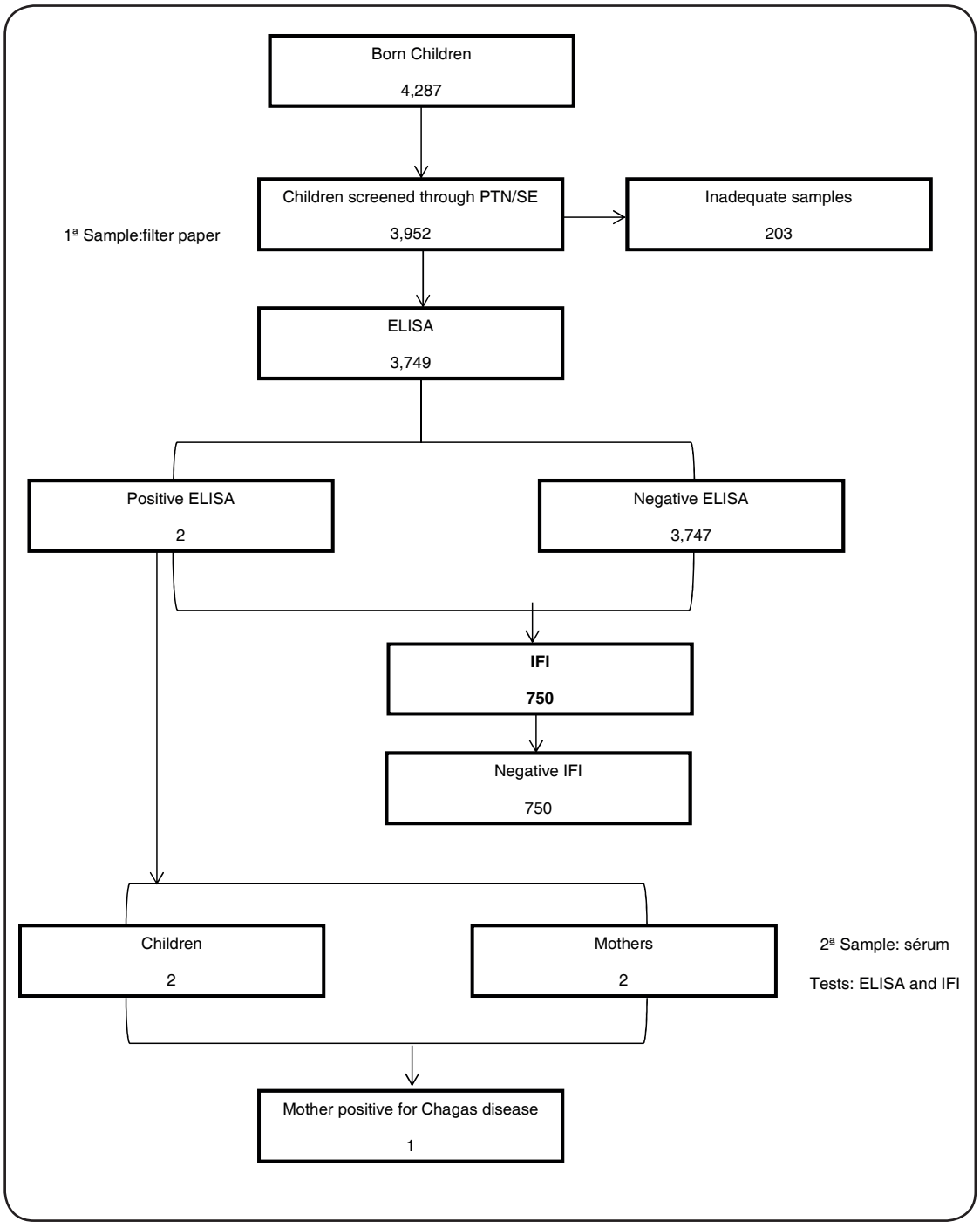


FIGURE 2: Neonatal screening for congenital Chagas disease infection in the Southern Region of Sergipe, Brazil, July 2015 to July 2016. **PTN/SE:** Programa de Triagem Neonatal de Sergipe; **IFI:** indirect Immunofluorescence test; **ELISA:** immunoenzymatic test;

Trypanosoma cruzi infection was confirmed in one of the mothers by serology through blood obtained by venipuncture. However, her children showed negative serology in both tests (**Table 2**).

The prevalence among puerperae was 0.02%. This corresponds to the number of puerpera infected in 3,749 samples of neonates examined, with a 95% confidence interval.

DISCUSSION

In this study, we attempted to estimate the prevalence of CD among newborns and their mothers, who had initial positive serology results through PTN/SE. The results obtained were considered good based on the quality of the kits used and the sensibility of the tests, with additional national questionnaires and the experience of technicians as important factors in the

TABLE 2 - Seropositivity for *Trypa cruzi* antibodies in confirmatory tests of samples from the southern region of Sergipe from July 2015 to July 2016.

Participant	Number	Serological test/venous blood samples			
		ELISA		IFI	
		positive	negative	positive	negative
Newborn	2	-	2	-	2
Mother	2	1	1	1	1
Total	4	1	3	1	3

ELISA: enzyme immunoassay; **IFI:** indirect immunofluorescence.

reduction of hindered results. The active search for mothers whose children had positive outcomes revealed that the rates of maternal death with *T. cruzi* infection was minimal. Considering that from gestational week 33, there is a correspondence between maternal and fetal IgG and that most children in this study at the time of sampling were newborns[18,22], a small number of participants were excluded (5.1%) because of insufficient screening or contamination by mold owing to technical problems during storage. Thus, it is suggested that future studies should include examinations conducted immediately after sampling.

The risk of spontaneous abortion is 1.8 times greater in women with anti-*T. cruzi* antibodies, leading to the hypothesis that higher the number of spontaneous abortions smaller the chance of identifying children infected by *T. cruzi* in serological surveys in areas with controlled or inactive vector transmission[23]. According to data from the state Health Secretary of Sergipe[24], the number of post-abortion curettage in the southern region of Sergipe during the study period was 372. This does not justify the non-identification of children infected with *T. cruzi* during the study period but points to a possibility. Therefore, this fact suggests the need for further investigation on *T. cruzi* infection among women with a history of abortion.

The use of samples collected routinely for neonatal screening on paper filters allowed the evaluation of 87.5% of children born in the study period. Among these, two children demonstrated positive results for the ELISA test: however, these were negative for the IFI test. A study of 23,308 samples collected on paper filter disks demonstrated that the dry blood ELISA test had a high number of false positive results due to its high sensitivity. Immunoenzymatic tests with dry blood can be used with the same specificity as the IFI[22] test and is considered the best procedure to be used in mass seroepidemiological surveys[25].

Venous blood samples were collected from two newborns with initially positive ELISA results and their respective mothers; these new samples demonstrated negative results for ELISA and IFI tests in both newborns. Nevertheless, *T. cruzi* infection was confirmed in one of the mothers. The median age of these newborns was four days at the time of the first blood sample collection using paper filter disks, suggesting passive transmission of maternal antibodies. The age of the children during the second sampling was >9 months, as recommended by the II Brazilian Consensus on Chagas Disease[4]. The results of this study evidenced the existence of CD in one puerpera but with the absence of congenital transmission. This finding suggests the importance of epidemiological surveillance programs for vectors and serological screening of donors in blood banks to control the transplacental transmission of *T. cruzi*[24].

The prevalence of CD in one parturient in this study (0.02%) was lower than that observed in pregnant women (0.3%) in a study conducted in Pelotas[3], with no confirmation of congenital CD, and in Mato Grosso do Sul (0.1%)[26]. Conversely, a greater CD prevalence was observed in puerperae (1%) from Minas Gerais, where vertical transmission was confirmed in three children[27]. The prevalence of congenital transmission has been <1% in the last decade in Brazil[13]. Despite knowing the complexity and multiplicity of the factors involved, it should be recognized that the vector control measures adopted in the 1990s, initiated by the Southern Cone to control CD, resulted in a considerable decrease in the cases of the disease in the last years[4]. In the current study, the serum-positive puerpera who had an infectious disease was an agricultural worker, aged 41 years, illiterate, and lived in a house of mud for approximately 25 years and had cats and dogs. The woman never received a blood transfusion and was unaware of her serological status; she showed no signs of impairments in the circulatory (normal electrocardiogram and chest X-ray) and digestive systems (normal and radiological evaluation of the esophagus and colon). Her clinical profile revealed that she had the indeterminate chronic form of CG. This condition may last for life or progress to a cardiac, digestive, or associated form. CD progresses silently without clinical symptoms in most people infected with *T. cruzi*. This is understood to be the critical problem of congenital CD because the lack of knowledge about the serology of the woman makes her a potential transmitter[28]. The asymptomatic form of the disease and late diagnosis may aggravate the patients' clinical condition and disease evolution, which may interfere with the prognoses of cases[29].

The puerpera who tested seropositive for anti-*T. cruzi* antibodies has resided in the rural area of Itabaianinha since birth. This municipality is located in the transition region between the Atlantic Forest and caatinga. Therefore, it is subject to ecotone effects that harbor most triatomines species, and probably contribute to infection in the local population[19]. Between

1999 and 2017[30], Itabaianinha presented the highest number of registered CD cases (64), followed by Umbaúba (16); Estância (11); Boquim and Pedrinhas (7); Indiaroba and Cristinápolis (6); Simão Dias (4); Arauá, Canindé de São Francisco, Lagarto, Nossa Senhora do Socorro, Pinhão, and Tomar do Geru (2); and Capela, Carira, Cumbe, Itabaiana, Moita Bonita, Nossa Senhora da Glória, Pedra Mole, Poço Verde, Porto da Folha, Santa Luzia do Itanhy, São Cristóvão, and São Domingos (1). These data demonstrate the lack of investments in the Chagas Disease Control Program in Sergipe. It is noted that the epidemiology of dengue, chikungunhya, and zika viruses in the cities and areas leads to the relocation of agents and resources for its control, negatively affecting the development of the Chagas Disease Control Program. Another point that should be considered is the patient assistance that is marked by a fragile health system organized in a fragmented system dealing with acute conditions, despite the number of chronic diseases in Brazil and the hierarchical structure and by the hierarchical structure and without communication between reference and counter reference[31].

The confirmation of CD in one parturient in the Southern region of Sergipe establishes the evidence of *T. cruzi* infection in women of reproductive ages. The literature reports great variability in CD seroprevalence rates in pregnant women and children, ratifying the importance of studies that demonstrate the current epidemiological situation of this type of infection. The current knowledge on the epidemiology of CD in Brazil, mainly in Sergipe remains limited, due to the underreporting of the cases, non-existence of disease screening programs in pregnant women and newborns at national level or in endemic areas, in addition, as children congenitally infected are asymptomatic. This points to a need to perform new research for the real understanding of the epidemiological situation that will contribute to measures taken among health professionals who provide assistance to pregnant women and newborns.

Considering that most women infected with *T. cruzi* are asymptomatic and unaware of their serological status, the congenital transmission may constitute a public health problem, because this type of transmission contributes to the occurrence of new cases. As long as there are women of reproductive age with CD[28], strategies in public health policies for disease prevention and control should be maintained. The PTN/SE proved to be an excellent strategy because of the existence of a laboratory and outpatient structure (operational ease for sample collection and high sensitivity of ELISA testing) and for the diagnosis and treatment of confirmed cases. Therefore, this strategy could be used together with other public health policy strategies in areas that are endemic to this disease.

In conclusion, congenital CD was not observed in newborns in the southern region of Sergipe. However, CD infection diagnosed in women of reproductive age indicates the need for effective measures for monitoring and systematic evaluation as public health policies for the prevention and control of the disease. The detection of CD through PTN proved to be an efficient strategy, which could be funded by the Single Health System and included in prenatal and screening tests of newborns in areas that are endemic to the disease.

Acknowledgments

The authors thank the following institutions for their collaboration: Sergipe Neonatal Reference Screening Service/University Hospital/Federal University of Sergipe and the Sergipe Public Health Laboratory.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support

The research was funded with researcher's own resources.

REFERENCES

1. Cucunubá ZM, Okuwoga O, Basáñez M-G, Nouvellet P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. Parasit Vectors. 2016;9:42.
2. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. J Am Coll Cardiol. 2013;62(9):767-76.
3. Araújo AB, Castagno VD, Gallina T, Berne MEA. Prevalência da doença de Chagas em gestantes da região sul do Rio Grande do Sul. Rev Soc Bras Med Trop. 2009;42(6):732-3.
4. Dias JCP, Ramos Jr AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;49 (Suppl 1):3-60
5. Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, et al. Congenital Chagas Disease: Recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(10):e1250.
6. Juiz NA, Solana ME, Acevedo GR, Benatar AF, Ramirez JC, da Costa PA, et al. Different genotypes of *Trypanosoma cruzi* produce distinctive placental environment genetic response in chronic experimental infection. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(3):e0005436.
7. Martins-Melo FR, Lima Mda S, Ramos Jr AN, Alencar CH, Heukelbach J. Systematic review: Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2014;19(8):943-57.
8. Costa M, Tavares VR, Aquino MVM, Moreira DB. Doença de Chagas: uma Revisão Bibliográfica. REFACER - Rev Eletrôn Fac Ceres. 2013;2(1): Disponível em: <http://ceres.facer.edu.br/revista/index.php/refacer/article/view/42>
9. Carlier Y, Truyens C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. Acta Trop. 2015;151:103-15.
10. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2014;121(1):22-33.
11. Soriano-Arandes A, Basile L, Ouaarab H, Clavería I, Gómez i Prat J, Cabezos J, et al. Controlling congenital and paediatric chagas disease through a community health approach with active surveillance and promotion of paediatric awareness. BMC Public Health. 2014;14:1201.
12. Cevallos AM, Hernández R. Chagas' disease: pregnancy and congenital transmission. Biomed Res Int. 2014;2014:401864.
13. Luquetti AO, Tavares SBN, Siriano LR, Oliveira RA, Campos DE, Morais CA, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*

in central Brazil. A study of 1,211 individuals born to infected mothers. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015;110(3):369-76.

14. Mizzaci CC, Souza TGSE, Targueta GP, Tótora APF, Mateos JCP, Mateos JCP. Pacemaker Implants in Children and Adolescents with Chagas Disease in Brazil: 18-Year Incidence. Arq Bras Cardiol. 2017;108(6):546-51.
15. Moya P, Basso B, Moretti E. Congenital Chagas disease in Córdoba, Argentina: epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. Experience of 30 years of follow up. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(Suppl 2):33-40.
16. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90(6):33-43.
17. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(Suppl III):1-29.
18. Gontijo ED, Andrade GMQ, Santos SE, Galvão LMC, Moreira EF, Pinto FS, et al. Triagem neonatal da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em Minas Gerais, Brasil: transmissão congênita e mapeamento das áreas endêmicas. Epidemiol Serv Saúde. 2009;18(3):243-54.
19. Dias DM, Dantas LNA, Dantas JO. Distribuição geográfica dos vetores de chagas em Sergipe. Rev Multidisc da UNIESP, Saber Acadêmico. 2010;10:50-6.
20. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Diretoria de Atenção à Saúde e Gestão de Contratos. Hospital Universitário de Sergipe/UFS – Ebserh. Dimensionamento de serviços assistenciais e da gerência de ensino e pesquisa. Brasília: EBSERH; 2013. 25p. Disponível em:: http://www.ebserh.gov.br/documents/15796/103064/dimensionamento_servicos_hu_ufs.pdf/01c3313d-95ae-4dc4-98e1-7021029af40f
21. Secretaria de Estado do Planejamento, Habitação e do Desenvolvimento Urbano. Sergipe em dados 2009. Aracaju: 2010. 111p. Disponível em: http://seplag.se.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/sergipe_em_dados_2009.pdf
22. Andrade AQ, Gontijo ED. Neonatal screening for congenital Chagas infection: application of latent class analysis for diagnostic test evaluation. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(6):615-20.
23. Borges-Pereira J, Castro JAF, Silva AG, Zauza PL, Bulhões TP, Gonçalves ME, et al. Seroprevalence of Chagas disease infection in the State of Piauí, 2002. Rev Soc Bras Med Trop. 2006**;**39(6):530-9.
24. Secretaria do Estado da Saúde de Sergipe (SES). Quantitativo de abortamento por Região de Saúde. Julho/2015 - julho/2016. Disponível em banco de dados - Movimento de AIH da Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe, 2017. Sergipe: SES; 2017
25. Zicker F, Smith PG, Luquetti AO, Oliveira OS. Mass screening for *Trypanosoma cruzi* infections using the immunofluorescence, ELISA and haemagglutination tests on serum samples and on blood eluates from filter-paper. Bull World Health Organ. 1990;68(4):465-71.
26. Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA, Morais OO, Souza Júnior VG, Maia TL, et al. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(2):181-7.
27. Rotta DS, Siqueira L, Pedroso D. Transmissão congênita da Doença de Chagas: uma revisão. Arq Ciênc Saúde. 2013;20(4):140-6.
28. Capuani L, Bierrenbach AL, Pereira Alencar A, Mendrone Jr A, Ferreira JE, Custer B, et al. Mortality among blood donors seropositive and seronegative for Chagas disease (1996-2000) in São Paulo, Brazil: A death certificate linkage study. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(5):e0005542.
29. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Escopo - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Chagas. Brasil: Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS; 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/PropostaEscopo_PCDT_DoencaChagas.pdf
30. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravo de Notificação (SINAN). Doença de Chagas - Notificações Registradas. Disponível em banco de dados da Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe. Aracaju: SINAN; 2017. 80p.
31. Mendes EV. Os fundamentos para a construção e os elementos constitutivos das Redes de Atenção à Saúde no SUS. *In:* Minas Gerais. Escola de Saúde Pública do Estado de Minas Gerais. Implantação do Plano Diretor da Atenção Primária à Saúde: Oficina I – Redes de Atenção à Saúde. Belo Horizonte: ESPMG; 2009. p. 50-6.

ANEXOS

ANEXO A

Declaração do Conselho de Ética em Pesquisa autorizando a pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE/ HU-

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Triagem Neonatal para Infecção da Doença de Chagas Congênita: avaliação da prevalência ao nascer e mapeamento das áreas de risco na Região Sul de Sergipe

Pesquisador: Fábia Regina dos Santos
Área Temática:
Versão: 3
CAAE: 55348616.7.0000.5546
Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.639.018

Apresentação do Projeto:
Trata-se de um projeto de mestrado, orientado pelo Profª Drª Ângela Maria da Silva, no qual pretende estimar a prevalência ao nascer de Chagas Congênita e mapear sua distribuição na região sul do estado de Sergipe.

Objetivo da Pesquisa:
Objetivo Primário:
Avaliar se a infecção de Chagas congênita é um problema de Saúde Pública na região Sul do Estado de Sergipe, determinando sua prevalência ao nascer ,além de mapear as áreas de risco dessa região.
Objetivo Secundário:
•Estimar a prevalência da doença de Chagas ao nascer entre os recém-nascidos dos Municípios da Região Sul do Estado de Sergipe. •Mapear as áreas de risco para doenças de Chagas congênitas na região sul do Estado de Sergipe.

ANEXO B

Nascidos Vivos - Região Sul de Sergipe/Julho de 2015 a Julho de 2016

Cidades	Nascidos Vivos
Arauá	162
Boquim	326
Cristinápolis	326
Estância	1175
Indiaroba	300
Itabaianinha	695
Pedrinhas	139
Salgado	310
Santa Luzia Itanhy	222
Tomar do Geru	203
Umbaúba	420
Total	**4287**

Fonte: SIM/NSI/DIVEP/SES/2016

ANEXO C

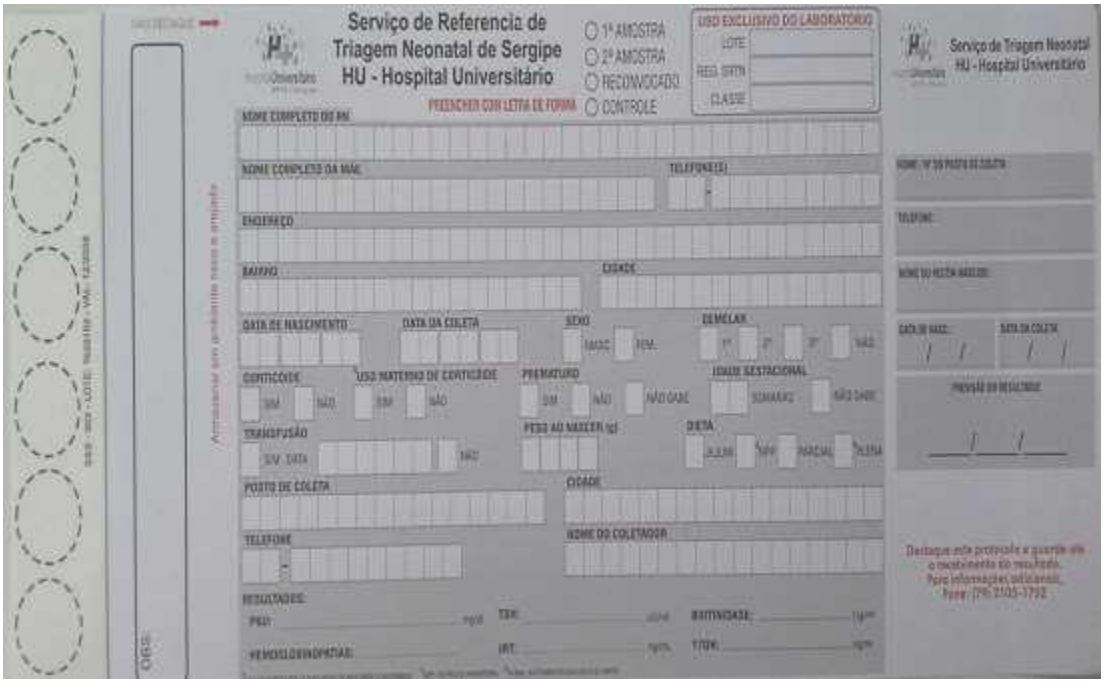
Quantitativo de Recém-Nascidos Triados pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal/Julho de 2015 a Julho de 2016

Cidades	Nascidos Vivos
Araruá	158
Boquim	331
Cristinápolis	284
Estância	1074
Indiaroba	263
Itabaianinha	639
Pedrinhas	125
Salgado	271
Santa Luzia Itanhy	218
Tomar do Geru	195
Umbaúba	394
Total	**3952**

Fonte: SRTN/SE

ANEXO D

Cartão de Coleta do Teste do Pezinho



Fonte: SRTN/SE