



Considerações sobre o tratamento etiológico da doença de chagas e critério de cura

Considerations about etiological treatment of the chagas disease and cure criterion

Consideraciones sobre el tratamiento etiológico de la enfermedad de chagas y los criterios de cura

Ana Laura Miranda Campanha¹, Ana Carolina Lima Barros¹, Daiane Aparecida Soares de Sousa¹, Gabriela Mozdzen dos Passos¹, Marta de Lana², Michelle Carvalho Maia¹.

RESUMO

Objetivo: Compreender a importância do tratamento etiológico dos infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, considerando o critério de cura clássico. **Revisão bibliográfica:** A doença de Chagas (DC) é uma doença tropical negligenciada e configura um problema de saúde pública com elevada morbimortalidade na América Latina. Seu tratamento deve ser oferecido a todo paciente soropositivo, exceto idosos nas formas clínicas graves da fase crônica. Sua eficácia depende do estágio em que a doença se encontra, sendo mais baixa na fase crônica tardia da doença. Alguns aspectos desestimulam o emprego do tratamento, principalmente sua baixa eficácia na fase crônica tardia, a lentidão da soroconversão e os efeitos adversos. Nesse sentido, vem-se buscando o reposicionamento de fármacos já existentes e novos medicamentos que consigam superar os benefícios obtidos com nifurtimox e benznidazol. **Considerações finais:** Para maior aceitação do tratamento da DC, são necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia e a reavaliação do critério de cura empregando metodologias mais adequadas. Soma-se a isso a importância da preparação dos profissionais de saúde para o enfrentamento dessa parasitose de grande importância médica sobretudo quanto à elegibilidade do tratamento etiológico, que resulta em melhor prognóstico da doença, ainda que a cura clínica e/ou parasitológica não sejam alcançadas.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Epidemiologia, Tratamento Primário.

ABSTRACT

Objective: To understand the importance of the etiological treatment of those infected by *Trypanosoma cruzi*, considering the classic cure criterion. **Bibliographic review:** The Chagas Disease (CD) is a neglected tropical illness and configures a public health problem with high morbidity and mortality in Latin America. Its treatment should be offered to every seropositive patient, except the elderly in severe clinical forms of the chronic phase. Its effectiveness depends on the stage of the disease, being lower in the late chronic phase. Some aspects discourage the use of the treatment, mainly its low effectiveness in the late chronic phase, the slowness of

¹ União Educacional do Vale do Aço (UNIVAÇO), Ipatinga - MG.

² Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto - MG.

seroconversion and the adverse effects. In this sense, efforts have been made to reposition existing drugs and new drugs that can overcome the benefits obtained with nifurtimox and benznidazole. **Final considerations:** For greater acceptance of CD treatment, more studies are needed to prove its effectiveness and the reassessment of the cure criterion using more appropriate methodologies. Furthermore, it's important to prepare health professionals to face this parasitosis of great medical importance, especially regarding the eligibility of the etiological treatment, which results in a better prognosis of the disease, even if the clinical and/or parasitological cure is not achieved.

Keywords: Chagas Disease, Epidemiology, Primary Treatment.

RESUMEN

Objetivo: Comprender la importancia del tratamiento etiológico de los infectados con *Trypanosoma cruzi*, a través del criterio clásico de cura. **Revisión de la literatura:** La enfermedad de Chagas es una afección tropical desatendida y constituye un problema de salud pública con alta mortalidad y morbilidad en América Latina. Todos los infectados deben ser tratados, excepto a los ancianos en las formas clínicas graves de la fase crónica. Algunos aspectos desaconsejan el uso del tratamiento etiológico, principalmente su baja eficacia en la fase crónica tardía, la lentitud de la seroconversión y los efectos adversos. Por eso, se han realizado esfuerzos para repositionar los medicamentos existentes y crear nuevos fármacos que puedan superar los beneficios obtenidos con nifurtimox y benznidazol. **Consideraciones finales:** Son necesarios más estudios que demuestren su efectividad y la reevaluación del criterio de cura utilizando metodologías más adecuadas para mayor aceptación del tratamiento. A esto se suma la importancia de preparar a los profesionales de la salud para enfrentar esta parasitosis de gran importancia médica, especialmente en lo que se refiere a la elegibilidad del tratamiento etiológico, que redundará en un mejor pronóstico de la infección, aunque no se logre la cura clínica y/o parasitológica.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, Epidemiología, Tratamiento etiológico.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) é um problema de saúde pública que impacta o Estado com os gastos em relação às complicações clínicas e tratamento, por ser uma doença de evolução crônica progressiva negligenciada com elevada carga de morbimortalidade e de importante impacto psicológico, social e econômico (BRASIL, 2021). A Organização Panamericana de Saúde (OPAS), no seu “Guia para o Diagnóstico e Tratamento da Doença de Chagas” (2018), cita que mesmo diante dos avanços importantes na prevenção e no controle, a DC permanece como uma infecção desassistida pela atenção médica em função das dificuldades de diagnóstico e de tratamento (OPAS, 2018).

Segundo o II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (DIAS JCP, et al., 2016), o tratamento etiológico deve ser realizado o mais rápido possível em todos os casos na fase aguda, independentemente da via de transmissão do parasito. Já na fase crônica, o tratamento deve ser realizado de acordo com a forma clínica da doença e do tempo de infecção do paciente. Alguns estudos corroboram a importância do tratamento etiológico ao demonstrarem melhora no prognóstico dos pacientes tratados na fase crônica, inclusive se não curados (VIOTTI R, et al., 2006; MACHADO-DE-ASSIS GF, et al., 2013; FRAGATA-FILHO AA, et al., 2016; HASSLOCHER-MORENO AM, et al., 2021).

Entretanto, ressalta-se que, mesmo apresentando melhora clínica, de acordo com o II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (2016), a sorologia negativa é o único método de indicação de cura dessa parasitose em pacientes com exames parasitológicos como a hemocultura e a reação em cadeia de enzima polimerase (PCR) consistentemente negativos. A lentidão da seroconversão é um dos aspectos que mais desencoraja os médicos a prescreverem a terapia etiológica, além do descrédito no benefício do tratamento etiológico. Sabe-se que pacientes tratados na fase crônica tardia negativam a sorologia 20 anos ou mais após o

tratamento (DIAS JCP, et al., 2016; DE LANA M e MARTINS-FILHO OA, 2015). Apesar de não existir um marcador padrão ouro, a negatificação da PCR é considerada um indicativo importante da efetividade da ação terapêutica (DIAS JCP, et al., 2016), já adotado em outros países endêmicos.

Portanto, o presente trabalho se propõe a abordar aspectos da enfermidade a fim de contribuir na melhor preparação dos profissionais de saúde, sobretudo da classe médica, especialmente, sobre a administração do tratamento etiológico mesmo com as limitações das opções independentemente da fase da doença, dado que é o profissional médico que pode fazê-lo e eleger a melhor conduta para o paciente (tratamento etiológico e/ou farmacológico ou clínico).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia da DC

A doença de Chagas (DC) é uma importante parasitose resultante da infecção pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, tendo os insetos triatomíneos como vetores, popularmente conhecidos como barbeiros (DIAS JCP, et al., 2016). A DC apresenta-se endêmica em 21 países da América Latina com cerca de 30 mil novos casos e 14 mil mortes ao ano, configurando como a primeira causa de morte entre as doenças negligenciadas entre 2000 e 2011 (WHO, 2020). A OPAS, no seu “Guia para o Diagnóstico e Tratamento da Doença de Chagas” (2018), cita que houve avanços importantes na prevenção e no controle, mas que, ainda assim, a DC permanece como uma infecção desassistida pela atenção médica. Sabe-se que o tratamento adequado atinge a cura parasitológica em 80-90% dos casos agudos, porém há entraves como a grande escassez de especialização médica e de disponibilidade de laboratórios em áreas endêmicas que realizam as metodologias laboratoriais para o diagnóstico da doença. Soma-se o problema da perda progressiva de interesse e de visibilidade dessa patologia após a implementação das diversas medidas de controle (DIAS JCP e SCHOFIELD CJ, 2017).

Entretanto a epidemiologia está defasada como indicador, especialmente nos casos que cronificaram, visto que o último inquérito nacional de soroprevalência ocorreu entre 2001 e 2008 (OSTERMAYER AL, et al., 2011) e investigou a faixa etária de apenas 0 a 5 anos. Como não há dados recentes, a subnotificação da doença na forma crônica é um dos impeditivos para o estabelecimento de áreas prioritárias para DC uma vez que a doença é clinicamente assintomática na forma indeterminada que constitui a maioria dos infectados. A fim de valorar quantas pessoas eram portadores da DC no Brasil, o Boletim Epidemiológico empregou a taxa de prevalência do último inquérito sorológico e estimou que em 2022 havia no Brasil cerca de dois milhões de habitantes com a doença na forma indeterminada, quase um milhão na forma cardíaca e 300 mil pessoas na forma digestiva (BRASIL, 2021).

Nesse sentido, com o intuito de obter dados mais realistas, a portaria Ministerial Nº 1.061, de 18 de maio de 2020 incluiu a DC crônica na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional (BRASIL, 2020) .

O tratamento da DC e suas indicações

Desde o início do século XX se conhece a doença de Chagas, mas apenas nos anos 1960 foram descobertos medicamentos eficientes no tratamento etiológico, sendo eles o nifurtimox e o benznidazol. Essas duas opções são empregadas até os dias atuais, com discretas alterações na posologia dos fármacos (COURA JR e DE CASTRO SL, 2002).

De acordo com o II Consenso Brasileiro em DC (2016), na fase aguda e em pacientes diagnosticados com DC congênita, o tratamento etiológico deve ser realizado em todos os casos, e o mais rápido possível, independentemente da via de transmissão do parasita (classe I, nível de evidência B) (DIAS JCP, et al., 2016). O tratamento tripanocida na fase aguda pode reduzir a gravidade dos sintomas, reduzir o tempo de doença e minimizar a duração de parasitemia detectável ao exame a fresco e, dessa forma, a posterior ocorrência de cura parasitológica, além da cura clínica, que é estimada em 80 a 90% dos casos (COURA JR e DE CASTRO SL, 2002; MENDES FSNS, et al., 2022).

Entretanto, o tratamento etiológico da pessoa afetada com a doença na fase crônica deve ser realizado de acordo com o perfil do paciente e a condição clínica da doença. Quando se consegue estabelecer que a fase aguda ocorreu até 12 - 14 anos antes, considera-se como infecção recente, sendo usualmente recomendado o tratamento antiparasitário (DIAS JCP, et al., 2016). Ainda em harmonia com o II Consenso Brasileiro em DC (2016), para os indivíduos com DC sem infecção recente documentada e com idade entre 19- 50 anos, o tratamento etiológico deve ser considerado individualmente, seja na forma crônica indeterminada (classe IIa, nível de evidência B), ou na forma crônica determinada sem cardiopatia avançada (classe IIb, nível de evidência C). Para indivíduos com mais de 50 anos, sem cardiopatia avançada, não há evidências que justifiquem o tratamento antiparasitário. Apesar de não apresentarem justificativa para o tratamento, esses pacientes não estão fora do plano terapêutico da DC, pois ainda pode-se fazer um tratamento individualizado em uma recomendação de classe IIb e nível de evidência C (DIAS JCP, et al., 2016).

De acordo com o “Guia para o Diagnóstico e Tratamento da Doença de Chagas” (2018), o tratamento tripanocida pode reduzir o risco de desenvolver doenças cardíacas em longo prazo (OR, 0,38; IC95%: 0,18-0,78), devido à redução da carga parasitária e os benefícios potencialmente substanciais em termos dos resultados clinicamente relevantes (diminuição do dano a órgãos específicos), além de aumentar substancialmente a probabilidade de parasitemia negativa em curto prazo (RR, 1,44; IC95%: 1,21-1,72) e sorologia negativa em longo prazo (OR, 3,32; IC95%: 1,4-7,8) (OPAS, 2018).

Já o resultado do BENEFIT o maior estudo randomizado que comparou, após 5,4 anos, pacientes com cardiomiopatia recebendo placebo com aqueles recebendo benznidazol, demonstrou que, apesar de ter reduzido a quantidade de parasitos circulantes no sangue dos pacientes tratados, não houve redução do agravamento dos problemas cardíacos (MORILLO CA, et al., 2015). Segundo o estudo de Weaver et al. (2019), a carga parasitária está fortemente relacionada com a gravidade da inflamação, ou seja, é bastante provável a hipótese de que a persistência do parasitismo em baixo grau possa participar do mecanismo fisiopatogênico mediante apresentação continuada de antígenos, que alimenta o processo inflamatório, amplificado por mecanismos de autoimunidade, o que justifica a ausência de melhora clínica na pesquisa de Morillo CA, et al. (2015). Desse modo, Morillo CA, et al. (2015), não contestam as diretrizes atuais que recomendam o tratamento com tripanocida para infecção crônica por Chagas, principalmente porque foi um estudo de pouco tempo de acompanhamento se considerarmos o tempo necessário para a negatificação dos títulos sorológicos indicativos de presença do parasito, reversão da inflamação e consequente melhora clínica, observadas em seguimentos de 10 anos ou mais.

Em contrapartida, o estudo de Viotti R, et al. (2006), que acompanhou os pacientes por uma média de 9,8 anos, teve como resultado a redução do risco de progressão da DC na forma cardíaca. Além disso, uma pesquisa realizada por Fragata-Filho AA, et al. (2016), que acompanhou os sujeitos da pesquisa pelo tempo médio de 19,59 anos, mostrou que o tratamento com benznidazol previne alterações eletrocardiográficas, resultando em um melhor prognóstico, além de reduzir a detecção de antígenos pela técnica de imunofluorescência enquanto os títulos permaneceram estáveis nos pacientes não tratados. Em concordância, o estudo de acompanhamento de longo prazo de Hasslocher-Moreno AM, et al. (2021), demonstrou redução de 54% na progressão da doença da forma indeterminada para a forma cardíaca nos pacientes tratados com Benznidazol, além de efeito cardiovascular protetor com o uso da droga. Redução na evolução clínica da doença foi também registrada particularmente em pacientes tratados na forma clínica indeterminada em comparação aos sintomáticos (MACHADO-DE-ASSIS GF, et al., 2013).

Já em indivíduos na fase crônica da DC com a forma cardíaca grave, Dias JCP, et al. (2016) indicam uma recomendação de classe III e nível de evidência C que o tratamento antiparasitário não deve ser realizado, restando o tratamento paliativo. O motivo é que não há estudos expressivos que apontem benefícios clínicos da terapia etiológica na evolução desses pacientes em estado avançado grave da tripanossomíase, por outro lado, o tratamento sintomático deve ser realizado (DIAS JCP, et al., 2016).

Ainda em relação ao tratamento etiológico, os principais benefícios esperados são a redução da parasitemia e da reativação da doença, melhora dos sintomas clínicos, aumento da expectativa de vida, redução de complicações clínicas (tanto na fase aguda, quando os índices de cura são elevados, quanto na

crônica) e aumento da qualidade de vida (DIAS JCP, et al., 2016). Entretanto, nem sempre esses resultados são alcançados, uma vez que: o tratamento é individualizado; a melhora clínica é, muitas vezes, discreta; e a eficácia terapêutica está relacionada ao tempo da infecção, à imunidade do paciente, à adesão do paciente ao tratamento e à suscetibilidade da cepa de *T. cruzi* ao medicamento (DIAS JCP, et al., 2016).

Além disso, segundo Molina-Morant D, et al. (2020), os esquemas atuais de tratamento têm algumas limitações: por um lado, possui uma eficácia limitada baseada na soroconversão com cerca de 50-80% na fase aguda da doença e 8–20% na fase crônica, além de uma alta taxa de eventos adversos ao usar essas drogas. Desse modo, cerca de 15% desses pacientes precisam interromper definitivamente o tratamento por esse motivo, com a taxa ainda maior em pacientes tratados com nifurtimox (MOLINA-MORANT D, et al., 2020). Isto resulta em uma estimativa de menos de 1% dos pacientes receberem tratamento etiológico (PINAZO MJ, et al., 2015). No entanto, é responsabilidade do SUS acolher o paciente com diagnóstico da DC, avaliar clinicamente e tratar clínica e/ou etiológicamente segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Chagas (BRASIL, 2018).

Critério de Cura

Um dos principais desafios em relação à DC é determinar um critério de cura ideal. Assim, em 1962, foi feita uma reunião com pesquisadores brasileiros e com representantes da indústria farmacêutica. Eles concluíram que o critério de cura para a DC não poderia ser clínico, devido à lenta evolução natural da doença e conseqüentemente a sua regressão. Desse modo, definiu-se que a indicação de cura deveria ser feita com a prova da eliminação do *T. cruzi* (CANÇADO JR, 1999). Esse critério permanece até hoje, segundo o II Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (DIAS JCP, et al., 2016), e deve ser feito por meio de testes parasitológicos (PCR, hemocultura e/ou xenodiagnóstico) e sorológicos como o ensaio imunoenzimático indireto (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI) e hemoaglutinação indireta (HAI). Ainda de acordo com esse Consenso, a redução dos títulos dos exames sorológicos se faz gradativamente e o declínio persistente e progressivo acima de três diluições é sugestivo de que o teste sorológico irá negativar, indicando que o paciente está em processo de cura. Já os exames parasitológicos não são obrigatórios como controles de cura, porém em qualquer momento da evolução do paciente e a positividade desses indica fracasso terapêutico (DIAS JCP, et al., 2016).

Portanto, a negatificação sorológica é um critério de cura clássico. Ele é adotado há várias décadas, contudo, a demora da soroconversão desmotiva os médicos a prescreverem o tratamento etiológico (DE LANA M e MARTINS-FILHO OA, 2015). O tempo necessário para que o anticorpo não seja mais detectado nos exames sorológicos é variável e depende da fase e do tempo da doença, sendo de um ano para a infecção congênita, de três a cinco anos para a fase aguda, de cinco a 10 anos para a fase crônica recente e acima de 10 anos (usualmente, 20-25 anos) para a fase crônica de longa duração (DIAS et al., 2016).

Além dos testes parasitológicos e das sorologias convencionais, tem-se as sorologias não convencionais: como o teste da lise mediada por complemento (LMC^o) que detecta anticorpos líticos contra tripomastigotas vivos e o teste do anticorpo anti-*Trypanosoma cruzi* vivo por citometria de fluxo (AATV-CF). Ambos negativam mais rapidamente do que a sorologia convencional e estão associadas à ausência de infecção (GALVÃO LMC, et al., 1993).

Em síntese, conforme revisão De Lana M e Martins-Filho OA (2015), em caso de testes parasitológicos positivos ou negativos com sorologia convencional positiva, o paciente é considerado não curado; quando o(s) exame (s) parasitológicos (hemocultura e/ou PCR) são negativo(s) e os testes ELISA, IFI e/ou HAI negativos se interpreta como paciente curado conforme o critério clássico; e se os exames parasitológicos foram negativos, a sorologia convencional positiva e a sorologia não convencional (LMCo ou AATV_CF) negativa, considera-se o paciente como dissociado/curado conforme o critério alternativo sugerido por Krettl AU e Brener Z (1982).

Em vista disso, diversos marcadores da progressão da infecção por *T. cruzi* estão sendo descobertos e desenvolvidos, mas poucos foram avaliados e estudados adequadamente (PINAZO MJ, et al., 2015). Nesse sentido, de acordo com De Lana M e Martins-Filho OA (2015) o desejável é que seja descoberto um

biomarcador sensível, específico, de fácil execução, barato e simples. Entretanto, para esses autores, o monitoramento da DC não deve se restringir a uma análise laboratorial, e sim ser estendido a um sistema integrado da situação clínica e laboratorial dos pacientes tratados, empregando métodos de avaliação laboratorial mais específicos.

Nessa perspectiva, D'ávila DA, et al. (2018) estudaram a empregabilidade da qPCR (quantitative real time PCR) para avaliar a eficácia do tratamento, especialmente no monitoramento de pacientes crônicos. Os pesquisadores concluíram que a técnica pode ser empregada para estimar com precisão a carga parasitária em pacientes na fase crônica, desde que se estabeleça um valor para uma linha de corte. A metodologia também colaboraria para o monitoramento da progressão da doença, avaliação da parasitemia em resposta a tratamento específico, infecção congênita e detecção precoce da reativação. Além disso, os autores ainda citam que a quantificação da carga parasitária auxiliaria na decisão médica quanto à introdução ou não de terapêutica específica contra a infecção por *T. cruzi* (D'ÁVILA DA, et al., 2018).

Ademais, o estudo de Viotti R, et al. (2014), de acompanhamento de longo prazo usando PCR qualitativo antes e após o tratamento com benznidazol, realizado em um país onde a DC não é endêmica, demonstrou alguns achados chave. Entre os adultos com doença de Chagas crônica, 68% eram PCR positivo antes do tratamento etiológico e 100% deles foram convertidos em PCR negativos imediatamente após a intervenção terapêutica. Após um ano de tratamento, a manutenção dos resultados negativos para PCR foi observada em 90% dos pacientes.

A resposta ao PCR qualitativo padronizado para a avaliação do impacto da carga parasitária no tratamento foi disponibilizada e está sendo usada em estudos pré-clínicos e clínicos em andamento. Esses estudos esclarecerão o valor de medidas quantitativas e qualitativas do DNA do *T. cruzi* para monitorar a resposta terapêutica e sua associação com os resultados (VIOTTI R, et al., 2014), uma vez que a redução da carga parasitária (tecidual) e/ou parasitemia (sanguínea) implicaria em menor intensidade das lesões (WAGHABI MC, 2017). Por conseguinte, Viotti R et al., (2014) opinam que é mandatório o tratamento etiológico para adultos com DC crônica.

Ainda com o objetivo de reduzir o tempo de soroconversão, Medina LJ, et al. (2021) concluíram que o ensaio MultiCruzi pode antecipar a indicação da cura parasitológica em relação à ELISA convencional principalmente em crianças infectadas e tratadas. O MultiCruzi é um imunoenensaio multiplex, que mede sinais de anticorpos de maneira mais robusta, devido à sua natureza multiparamétrica. Quando combinado com uma fórmula de interpretação, o ensaio pode ser capaz de prever o desaparecimento de anticorpos e dar uma visão potencial sobre a cura parasitológica em crianças infectadas pelo *T. cruzi*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DC é um problema de saúde pública que merece atenção no manejo dos pacientes já infectados pelo parasito. Há tratamentos eficazes disponíveis, contudo, a educação médica ainda não discute adequadamente o tratamento etiológico na fase crônica e o critério de cura clássico adotado pelo Ministério da Saúde, que é a soroconversão de ocorrência tardia, particularmente em pacientes crônicos, representando uma desmotivação para a realização do tratamento etiológico. Por isso, reforça-se a necessidade de empregar novos biomarcadores de cura e do tratamento personalizado para instituir o tratamento antiparasitário que, mesmo não levando à cura parasitológica, reduz a parasitemia, retarda a progressão da doença e melhora o seu prognóstico e a qualidade de vida, o que já justificaria a sua administração.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas. 2018. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/doenca-de-chagas/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-doenca-de-chagas_-_relatorio-de-recomendacao.pdf/view#:~:text=relat%C3%B3rio%20de%20Recomenda%C3%A7%C3%A3o-.Protocolo%20Cl%C3%ADnico%20e%20Diretrizes%20Terap%C3%AAuticas%20para%20Doen%C3%A7a%20de%20Chagas%3A%20relat%C3%B3rio,no%20Sistema%20%C3%9Anico%20de%20Sa%C3%BBAd](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/doenca-de-chagas/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-doenca-de-chagas_-_relatorio-de-recomendacao.pdf/view#:~:text=relat%C3%B3rio%20de%20Recomenda%C3%A7%C3%A3o-.Protocolo%20Cl%C3%ADnico%20e%20Diretrizes%20Terap%C3%AAuticas%20para%20Doen%C3%A7a%20de%20Chagas%3A%20relat%C3%B3rio,no%20Sistema%20%C3%9Anico%20de%20Sa%C3%BBAd.). Acessado em: 28 de fevereiro de 2023.

2. BRASIL. Portaria Ministerial Nº 1.061. 2020. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1061_29_05_2020.html. Acessado em: 28 de fevereiro de 2023
3. BRASIL. Boletim Epidemiológico. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-especial-de-doenca-de-chagas-numero-especial-abril-de-2022/view>. Acessado em: 18 de março de 2023.
4. CANÇADO JR. Criteria of Chagas disease cure. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 1999; 94 (suppl 1): 331-335.
5. COURA JR e DE CASTRO SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2002; 97(1): 3-24.
6. D'ÁVILA DA, et al. Monitoring the parasite load in chronic Chagas disease patients: comparison between blood culture and quantitative real time PCR. PLoS One, 2018; 13(11): e0208133.
7. DE LANA M e MARTINS-FILHO OA. Revisiting the posttherapeutic cure criterion in Chagas disease: time for new methods, more questions, doubts, and polemics or time to change old concepts?. BioMed Research International, 2015; 2015: 652985.
8. DIAS JCP e SCHOFIELD CJ. Social and medical aspects on Chagas disease management and control. American Trypanosomiasis Chagas Disease, 2017; Elsevier, 2017: 47-57.
9. DIAS JCP, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2016; 25(núm. esp.): 7-86.
10. FRAGATA-FILHO AA, et al. Evaluation of parasiticide treatment with benznidazol in the electrocardiographic, clinical, and serological evolution of Chagas disease. PLoS Neglected Tropical Diseases, 2016; 10(3): 1-12.
11. GALVÃO LMC, et al. Lytic antibody titre as a means of assessing cure after treatment of Chagas disease: a 10 years follow-up study. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1993; 87(2): 220-223.
12. HASSLOCHER-MORENO AM, et al. Benznidazole decreases the risk of chronic Chagas disease progression and cardiovascular events: A long-term follow up study. EClinicalMedicine, 2021; 31(2021): 100694.
13. KRETTLI AU e BRENER Z. Resistance against Trypanosoma cruzi associated to anti-living trypomastigote antibodies. The Journal of Immunology, 1982; 128(5): 2009-2012.
14. MACHADO-DE-ASSIS GF, et al. A serological, parasitological and clinical evaluation of untreated Chagas disease patients and those treated with benznidazole before and thirteen years after intervention. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2013; 108 (2013): 873-880.
15. MEDINA LJ, et al. Prediction of parasitological cure in children infected with Trypanosoma cruzi using a novel multiplex serological approach: an observational, retrospective cohort study. The Lancet Infectious Diseases, 2021; 21(8): 1141-1150.
16. MENDES FSNS, et al. Critical analysis of Chagas disease treatment in different countries. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2022; 117: e210034.
17. MOLINA-MORANT D, et al. Efficacy and safety assessment of different dosage of benznidazol for the treatment of Chagas disease in chronic phase in adults (MULTIBENZ study): study protocol for a multicenter randomized Phase II non-inferiority clinical trial. Trials, 2020; 21(328): 1-10.
18. MORILLO CA, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. New England Journal of Medicine, 2015; 373(14): 1295-1306.
19. OPAS. Guia para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. 2018. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275320433_spa.pdf?sequence=9&isAllowed=y. Acessado em: 6 de fevereiro de 2023.
20. OSTERMAYER AL, et al. O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2011; 44: 108-121.
21. PINAZO MJ, et al. Biomarkers of therapeutic responses in chronic Chagas disease: state of the art and future perspectives. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2015; 110(3): 422-432.
22. SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN). Doença de Chagas Aguda. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinannet/cnv/Chagasbr.def>. Acessado em: 22 de janeiro de 2022.
23. VIOTTI R, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. Annals of Internal Medicine, 2006; 144(10):724-734.
24. VIOTTI R, et al. Towards a Paradigm Shift in the Treatment of Chronic Chagas Disease. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014; 58(2): 635-639.
25. WAGHABI MC. Portal de Chagas. 2017. Fibrose cardíaca. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/patologia/#cardiopatia>. Acessado em: 6 de fevereiro de 2023.
26. WEAVER JD, et al. Low-level parasite persistence drives vasculitis and myositis in skeletal muscle of mice chronically infected with Trypanosoma cruzi. Infection and Immunity, 2019; 87(6): 1-21.
27. WHO - World Health Organization = OMS - Organização Mundial da Saúde. 2020. Chagas disease (American trypanosomiasis) – Epidemiology. Disponível em: <https://www.who.int/chagas/epidemiology/en/>. Acessado em: 6 de fevereiro de 2023.