

Fabiane Scalabrini Pinto

**CONDIÇÕES DE NASCIMENTO DE FILHOS DE PUÉRPERAS
INFECTADAS PELO *TRYPANOSOMA CRUZI*, DIAGNOSTICADAS A
PARTIR DE TRIAGEM NEONATAL EM MINAS GERAIS**

**Belo Horizonte, Minas Gerais
2009**

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Departamento de Pediatria

**CONDIÇÕES DE NASCIMENTO DE FILHOS DE PUÉRPERAS
INFECTADAS PELO *TRYPANOSOMA CRUZI*, DIAGNOSTICADAS A
PARTIR DE TRIAGEM NEONATAL EM MINAS GERAIS**

Fabiane Scalabrini Pinto

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do título de Mestre em Pediatria.

Orientadora: Dra. Eliane Dias Gontijo
Co-orientadora: Dra. Gláucia Manzan Queiroz de Andrade

Belo Horizonte, Minas Gerais
2009

Pinto, Fabiane Scalabrini.
P659a Condições de nascimento de filhos de puérperas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, diagnosticadas a partir de triagem neonatal em Minas Gerais [manuscrito]. / Fabiane Scalabrini Pinto. - - Belo Horizonte: 2009.

106f.: il.

Orientadora: Eliane Dias Gontijo.

Co-orientadora: Gláucia Manzan Queiroz de Andrade.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. *Trypanosoma cruzi*. 2. Triagem Neonatal. 3. Gestantes. 4. Complicações na Gravidez. 5. Dissertações acadêmicas. I. Gontijo, Eliane Dias. II. Andrade, Gláucia Manzan Queiroz de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM: WC 705

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Profa. [Heloisa Maria Murgel Starling](#)

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: João Lúcio dos Santos Jr.

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de Concentração em Pediatria: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof^ª Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Francisco José Penna

Prof^ª Ivani Novato Silva

Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof^ª Regina Lunardi Rocha

Ludmila Teixeira Fazito (Rep. Disc. Titular)

Dorotéa Starling Malheiros (Rep. Disc. Suplente)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9640
epg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **FABIANE SCALABRINI PINTO**, nº de registro 2007667023. Às quatorze horas do dia nove do mês de fevereiro de dois mil e nove, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho final intitulado: **“CONDIÇÕES DE NASCIMENTO DE FILHOS DE PUÉRPERAS INFECTADAS PELO TRYPANOSOMA CRUZI, DIAGNOSTICADAS A PARTIR DE TRIAGEM NEONATAL, EM MINAS GERAIS”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Eliane Dias Gontijo, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Eliane Dias Gontijo/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Gláucia Manzan Queiroz de Andrade/Co-orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Silvana Maria Elói Santos	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Eduardo Hage Carmo	Instituição: USP	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada Aprovada.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 09 de fevereiro de 2009.

Profa. Eliane Dias Gontijo/Orientadora Eliane Dias Gontijo

Profa. Gláucia Manzan Queiroz de Andrade/Co-orientadora Gláucia Manzan Queiroz de Andrade

Profa. Silvana Maria Elói Santos Silvana Maria Elói Santos

Prof. Eduardo Hage Carmo Eduardo Hage Carmo

Prof. Joel Alves Lamounier/Coordenador Joel Alves Lamounier

[Assinatura]
CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

PROF. JOEL ALVES LAMOUNIER
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

DEDICATÓRIA

A Deus, fonte de todo o bem, aos meus pais, pelo amor abnegado, e aos meus irmãos pelo incentivo carinhoso.

Às minhas amigas do Centro Cultural Farol pelo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Às professoras Eliane Dias Gontijo e Gláucia Manzan Queiroz de Andrade pela disponibilidade na orientação deste estudo e pelo exemplo.

Ao professor José Nélio Januário e a todos os amigos do NUPAD, sem os quais não seria possível realizar essa pesquisa.

Às professoras Lúcia Maria da Cunha Galvão, Silvana Eloi Santos e Eliana Furtado Moreira pelo compromisso na realização dos exames das mães e crianças do projeto.

Aos alunos do curso médico da FM-UFMG, que participaram desta pesquisa, especialmente Maria Cecília Almeida pela ajuda na coleta de dados.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1.	O agente etiológico.....	4
2.2.	<i>Trypanosoma cruzi</i> e doença humana.....	5
2.3.	Situação atual da transmissão da DCH.....	6
2.3.1.	Prevalência geral da doença de Chagas.....	8
2.4.	Doença de Chagas congênita.....	9
2.4.1.	Doença de Chagas na gestação.....	9
2.4.2.	Transmissão vertical.....	10
2.4.2.1.	Fatores de risco da transmissão vertical.....	11
2.4.2.2.	Gestação e imunidade celular.....	11
2.4.2.3.	Fatores placentários.....	12
2.4.2.4.	Fatores associados ao parasita.....	12
2.4.3.	Aspectos clínicos da infecção congênita.....	13
2.5.	Diagnóstico laboratorial.....	14
2.5.1.	Diagnóstico parasitológico.....	15
2.5.2.	Diagnóstico sorológico.....	16
2.5.3.	Diagnóstico laboratorial na fase crônica.....	19
2.6.	Tratamento específico e acompanhamento.....	20
2.6.1.	Fase aguda.....	20
2.6.2.	Fase crônica.....	21
2.7.	Estratégias de controle da doença de Chagas congênita.....	22
2.7.1	Triagem pré-natal.....	23
2.7.2	Triagem pré-natal.....	24

3.	OBJETIVOS.....	26
3.1.	Objetivo geral.....	26
3.2.	Objetivos específicos.....	26
4.	MÉTODO.....	27
4.1.	Delineamento do estudo	27
4.2.	Área de atuação	27
4.3.	População estudada.....	27
4.4.	Critério diagnóstico de doença de Chagas na puérpera	28
4.5.	Critérios para definição de caso de doença de Chagas congênita	28
4.6.	Inquérito sorológico	29
4.6.1.	Triagem neonatal para doença de Chagas em papel filtro: 1ª amostra de sangue.....	29
4.6.2.	Confirmação sorológica das amostras positivas ou indeterminadas em papel filtro: 2ª amostra de sangue.....	29
4.6.3.	Sorologia da criança após o sexto mês de vida: 3ª amostra de sangue.....	32
4.7.	Avaliação clínica das mães e das crianças.....	32
4.8.	Componente caso-controle: avaliação das condições de nascimento dos recém-nascidos.....	33
4.8.1.	Informações do banco de dados do SINASC utilizadas para a análise.....	34
4.9.	Análise estatística.....	35
4.10.	Aspectos éticos.....	35
4.11.	Financiamento do estudo.....	36
5.	RESULTADOS.....	37
5.1.	ARTIGO DE REVISÃO.....	38
5.1.1.	Introdução.....	40
5.1.2.	Método.....	41
5.1.3.	Desenvolvimento.....	41
5.1.4.	Conclusões.....	51
5.1.5.	Referências bibliográficas.....	51

5.2.	ARTIGO ORIGINAL.....	57
5.2.1.	Introdução.....	60
5.2.2.	Material e métodos.....	61
5.2.3.	Resultados.....	65
5.2.4.	Discussão.....	68
5.2.5.	Referências bibliográficas.....	71
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	74
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
	ANEXOS.....	87

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Prevalência da doença de Chagas em puérperas em estudos de países endêmicos 9

TABELA 2: Taxa de transmissão congênita da doença de Chagas de acordo com o local do estudo e método diagnóstico utilizado. 11

TABELA 3: Critérios utilizados para definição dos resultados dos testes de ELISA, IFI e HAI no inquérito sorológico. 30

TABELA 4: Comparação da idade, número de filhos em gestações anteriores e escolaridade entre as mães chagásicas e não chagásicas. 58

TABELA 5: Comparação das condições de nascimento entre o grupo de filhos de mães chagásicas e não chagásicas. 59

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: História natural da doença de Chagas humana.	6
FIGURA 2: Curvas sorológicas em filhos infectados e não infectados de mães chagásicas.	18
FIGURA 3: Fluxograma de diagnóstico da transmissão congênita da doença de Chagas.	22
FIGURA 4: Fluxograma da triagem neonatal para investigação da transmissão congênita da doença de Chagas.	23
FIGURA 5: Municípios que participaram da segunda etapa do inquérito sorológico.	26
FIGURA 6: Resultados do inquérito sorológico, incluindo as duas etapas da triagem neonatal e a confirmação dos resultados positivos e indeterminados.	29
FIGURA 7: Estratégias de diagnóstico e controle da doença de Chagas congênita em áreas endêmicas.	45
FIGURA 8: Protocolo do inquérito sorológico para doença de Chagas congênita em Minas Gerais.	55
FIGURA 9: Composição do grupo controle de crianças filhas de mães soronegativas.	56
FIGURA 10: Percentual de mães com sorologia positiva para doença de Chagas de acordo com a faixa etária.	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

COEP	Comitê de Ética
DCC	Doença de Chagas crônica
DCH	Doença de Chagas Humana
DN	Declaração de nascido vivo
DP	Desvio Padrão
ELISA	<i>Enzyme Linked Immosorbent Assay</i>
FCI	Fase Crônica Indeterminada
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FMUFMG	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
HAI	Hemaglutinação indireta
HIV	<i>Human immunodeficiency vírus</i>
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IFI	Imunofluorescência indireta
IFN- γ	Interferon gama
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
LIT	<i>Liver Infusion Tryptose</i>

<i>n</i>	Tamanho da amostra ou frequência observada
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PETN/MG	Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RN	Recém-nascido
SAPA	Shed Acute Phase Antigen
SINASC	Sistema de Informações de Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Th	<i>T helper</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

RESUMO

A prevalência da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em puérperas, em Minas Gerais, é de cerca de 0,5%, com taxa de transmissão congênita de 0,2%. São poucos os estudos dos efeitos da infecção chagásica crônica na gravidez e na saúde dos filhos não infectados.

Objetivos: Avaliar as condições de nascimento dos recém-nascidos filhos de puérperas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* e as características epidemiológicas das mães chagásicas em Minas Gerais. **Métodos:** Foi realizado inquérito sorológico em 63.673 recém-nascidos, através da pesquisa de IgG específica em amostra de sangue seco, em Minas Gerais. Para as crianças com resultado positivo ou indeterminado foi realizada confirmação sorológica da mãe e do filho. A infecção chagásica na mãe foi confirmada pela sorologia positiva em dois testes diferentes, e foi solicitada sorologia do filho após o sexto mês de vida. As condições de nascimento dos recém-nascidos foram obtidas do banco de dados do Sistema de Informações de Nascidos Vivos. **Resultados:** O estudo envolveu 407 filhos de mães chagásicas e 407 filhos de mães não chagásicas. A média de idade das mães soropositivas foi de 32 anos (IC95% 31,3-32,6), maior que das soronegativas (25 anos - IC95% 24,86; 25,2). O nível de escolaridade materna foi maior no grupo de mães não chagásicas ($p < 0,001$). O tipo de parto vaginal foi mais freqüente entre as mães chagásicas ($p = 0,012$) do que não chagásicas. Não houve diferença significativa na comparação entre filhos de puérperas chagásicas com filhos de não chagásicas com relação ao sexo, idade gestacional, peso de nascimento e APGAR 1º e 5º minuto. **Conclusões:** A média de idade das gestantes chagásicas foi maior que a média das não chagásicas. A infecção materna pelo *Trypanosoma cruzi* não interferiu nas condições de nascimento dos recém-nascidos.

Palavras chave: *Trypanosoma cruzi*. Triagem neonatal. Gestante. Minas Gerais

ABSTRACT

The prevalence rate of *T-cruzi* infection among puerperas in the state of Minas Gerais is around 0.5%, with a 0.2% vertical transmission rate. There are few studies on the effects of chronic chagasic infection during pregnancy and on the health of non-infected children.

Objectives: The aim of this study was to assess the birth conditions of neonates born to *T. cruzi*-infected puerperas and the epidemiological characteristics of chagasic mothers in the State of Minas Gerais. **Methods:** A serological survey was conducted on 63,673 newborn babies in the state of Minas Gerais, by means of the search for specific igG in dried blood samples. If the results of serological screening of children were positive or indeterminate, confirmatory serology was requested for both child and mother. *T-cruzi* infection in the mothers was confirmed through positive serology in two different tests, and the child's serology was requested after the sixth month. Birth conditions of neonates were obtained from the System of Information on Live Births. **Results:** 407 children born to *T-cruzi*-infected mothers and 407 children born to non-infected mothers were involved in this study. The average age of seropositive mothers was 32 (CI95% 31,3-32,6), greater than the average age of seronegative mothers (25 – CI 95% 24,86; 25,2). The mothers' level of education was higher among non-chagasic mothers ($p < 0,001$). Vaginal delivery was also more frequent among chagasic mothers ($p = 0,012$). There was no significant difference between these two groups of children concerning sex, gestational age, birth weight or APGAR score between the 1st and 5th minutes. **Conclusions:** The average age of chagasic pregnant women was greater than the average age of the non-chagasic ones. Maternal *T-cruzi* infection did not interfere with the birth conditions of the newborn babies studied.

Key words: *Trypanosoma cruzi*. Neonatal screening. Pregnant woman. Minas Gerais.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas humana (DCH) é uma antropozoonose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, endêmica nos países da América Latina, onde atinge cerca de doze milhões de pessoas, a maioria pobre e procedente da zona rural.¹ Cerca de noventa milhões de pessoas encontram-se sob risco de adquirir a doença, apesar da interrupção da transmissão vetorial e transfusional já ter ocorrido em várias áreas.¹ A doença de Chagas, nos países em que é endêmica, representa um custo médico e social alto, pelo absenteísmo laboral, pela necessidade de procedimentos médicos e utilização de tecnologias diagnósticas e terapêuticas complexas, além de aposentadoria precoce por invalidez e anos de vida perdidos.²

Com o controle da transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans*, principal vetor responsável pela expansão da endemia, e com a triagem dos doadores nos bancos de sangue, a via congênita desponta como um dos principais mecanismos de transmissão da doença de Chagas.³ A incidência da infecção congênita depende principalmente da prevalência do agravo em gestantes e do risco de transmissão, que varia amplamente de acordo com a região.⁴ A prevalência da infecção pelo *T. cruzi* em gestantes, principal fator de risco para a infecção congênita, varia de 0,73% no Peru a 42,2% na Bolívia.⁵

A doença de Chagas congênita pode resultar em aborto, prematuridade e baixo peso ao nascer.⁶ Além disso, entre 10% e 40% das crianças não tratadas progridem para a cardiopatia crônica, com significativa morbidade e mortalidade.¹ No entanto, cerca de 50% a 90% dos recém-nascidos infectados nascem assintomáticos, reforçando a necessidade do diagnóstico laboratorial.⁷ Poucos estudos avaliaram os efeitos da infecção crônica na gravidez, no crescimento fetal e na saúde dos filhos não infectados de mães com doença de Chagas. Alguns autores encontraram índices de prematuridade

e perda fetal maiores em gestantes infectadas, enquanto outros não encontraram influência da infecção materna na saúde do recém-nascido.^{8,9} O diagnóstico precoce e o tratamento das crianças infectadas são importantes medidas de saúde pública, considerando que o índice de cura chega a mais de 90% dos casos, quando o tratamento é iniciado no primeiro ano de vida.³

No encontro internacional de especialistas em doença de Chagas, intitulado “Infecção congênita pelo *Trypanosoma cruzi*”, realizado na Bolívia em 2002, houve o consenso de que o melhor momento para a investigação de risco de transmissão congênita da doença de Chagas é durante o pré-natal. Mas a dificuldade de abordagem sistemática da gestante nesse período dificulta a implantação de um programa de controle que possibilite atingir todas as gestantes.

Uma reunião sobre a abordagem da doença de Chagas, promovida pelo Ministério da Saúde do Brasil em maio de 2005, agrupou especialistas no assunto, que consideraram que a melhor estratégia para a identificação da transmissão vertical de doença de Chagas, em saúde pública, seria pela sua inserção no Programa Nacional de Triagem Neonatal (teste do pezinho), uma vez que já existe uma estrutura laboratorial, com ambulatório multidisciplinar especializado, rede assistencial complementar e sistema de informação automatizado em todos os estados (Portaria GM/MS no 822/2001).

O presente estudo faz parte do projeto “Transmissão Congênita da Infecção Chagásica em Minas Gerais”, que ocorreu no período de agosto de 2005 a outubro de 2006, cujos objetivos foram estimar a soroprevalência da infecção chagásica em puérperas e o risco de transmissão congênita, além de desenvolver um modelo de atenção à doença de Chagas congênita em Minas Gerais. Participaram desse projeto pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

(FMUFMG), do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), do laboratório de sorologia da Fundação Ezequiel Dias (FUNED), da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e do laboratório de parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais.

O Projeto “Transmissão Congênita da Infecção Chagásica em Minas Gerais” encontrou prevalência de 0,5% da infecção pelo *T. cruzi* em puérperas no estado de Minas Gerais. Em apenas uma criança a infecção congênita foi confirmada, com risco de transmissão estimado em 0,2%.¹⁰ Em 1997, os autores desse projeto realizaram estudo piloto que consistiu em triagem sorológica em 18.443 amostras de sangue seco provenientes dos municípios participantes do Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN/MG). Esse estudo encontrou prevalência de 1% de puérperas chagásicas em Minas Gerais, com a detecção de três crianças com doença de Chagas congênita, sugerindo um risco de transmissão vertical de 1,7%.¹¹

Os objetivos deste estudo foram avaliar as condições de nascimento dos filhos nascidos vivos de mães chagásicas e as características epidemiológicas das puérperas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* em Minas Gerais.

Esta dissertação será apresentada em forma de artigo e está composta por Introdução, Referencial teórico, Objetivos, Metodologia e dois artigos, sendo um de revisão e outro original.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. O agente etiológico

A doença de Chagas humana foi descoberta pelo cientista Carlos Chagas em 1909, ao examinar o sangue de uma criança febril, de dois anos de idade, e descobrir o mesmo protozoário encontrado em barbeiros e outras espécies de animais. Os principais mecanismos de transmissão são o vetorial (por hemípteros da sub-família *Triatominae*), transfusional e a via congênita. Atualmente, são reconhecidos dois ciclos do *T. cruzi*, que correspondem à circulação do parasito entre vetores e reservatórios silvestres (ciclo silvestre), e a DCH, em que o *T. cruzi* se localiza no ambiente doméstico, onde entra em contato com o homem, animais domésticos e vetores domiciliados (ciclo doméstico).¹ O parasito possui, em seu ciclo biológico, diferentes formas evolutivas, sendo que no hospedeiro vertebrado (homem e mamíferos) formas amastigotas são encontradas intracelularmente e as formas tripomastigostas estão presentes na circulação sanguínea. As formas epimastigotas são encontradas basicamente no tubo digestivo do vetor.¹² Estudos de caracterização bioquímico-molecular permitiram a classificação do *T. cruzi* em seis subdivisões genéticas ou linhagens: *T. cruzi* I, *T. cruzi* IIa, *T. cruzi* IIb, *T. cruzi* IIc, *T. cruzi* IId e *T. cruzi* IIE.¹³ A grande biodiversidade do parasito contribui para as diferenças na apresentação clínica e morbidade nas áreas endêmicas, no tropismo por diferentes tecidos, nas variações na sensibilidade a quimioterápicos e na adaptação a diferentes espécies do vetor.^{14, 15}

O ciclo biológico do *T. cruzi* passa por uma fase de multiplicação intracelular no hospedeiro vertebrado e extracelular no inseto vetor. Os insetos vetores ingerem formas tripomastigotas ao sugar mamíferos infectados e, na sua luz estomacal, inicia-se um ciclo de multiplicação, formando-se epimastigotas. Essas formas se diferenciam em tripomastigotas no intestino terminal do vetor. As dejeções do inseto contêm

tripomastigotas metacíclicos (formas infectantes), que são eliminados para o meio externo. No início da infecção no hospedeiro vertebrado, os tripomastigotas adentram as células do sistema mononuclear fagocitário da pele ou mucosas, transformando-se em amastigotas. A interiorização na célula, pelo parasito, é feita por fagocitose mediada por receptores da membrana plasmática da célula hospedeira. Dentro da célula ocorre a multiplicação do parasito, diferenciação em tripomastigotas, que, então, são liberados para o interstício, de onde alcançam a circulação sanguínea. Do sangue, os tripomastigotas invadem células vizinhas, especialmente fibras musculares lisas e estriadas, macrófagos, fibroblastos e células epiteliais. Na fase aguda da doença, o número de tripomastigotas circulantes e de células parasitadas aumenta com a sucessão dos ciclos do parasito, até que o hospedeiro consiga estabelecer uma resposta imune capaz de diminuir a parasitemia, o que caracteriza o início da fase crônica.¹⁴

2.2. *Trypanosoma cruzi* e doença humana

A DCH progride em três fases consecutivas, sendo a fase aguda caracterizada por intenso parasitismo que ocorre após a infecção pelo parasita (Fig.1). Quando o homem desenvolve resposta imune eficaz ou recebe tratamento específico, ocorre redução da parasitemia e a infecção pode evoluir para a cura ou pode se cronificar.¹⁶⁻¹⁸ Após a fase aguda, a maioria dos pacientes estará por dez a vinte anos na fase crônica indeterminada (FCI), podendo nela permanecer ou evoluir para uma forma clinicamente definida. Em torno de 30% das pessoas desenvolvem a fase crônica definida, na qual a maioria dos casos evolui para uma cardiopatia debilitante para a qual não há cura.¹⁹ A resposta imune celular parece importante na resistência à infecção, visto que, em pacientes com a síndrome da imunodeficiência humana ou em uso de imunossupressores, a DCH cursa com quadro clínico mais grave.²⁰ O reconhecimento de antígenos do parasito pelo sistema imune resulta na liberação de citocinas que têm

um papel fundamental na ativação de mecanismos destruidores do parasita.^{21, 22} Alguns estudos sugerem que altos níveis de IFN- γ produzidos pelas células mononucleares do sangue periférico podem agir sinergicamente com a quimioterapia durante a fase aguda para eliminar o parasita.²³

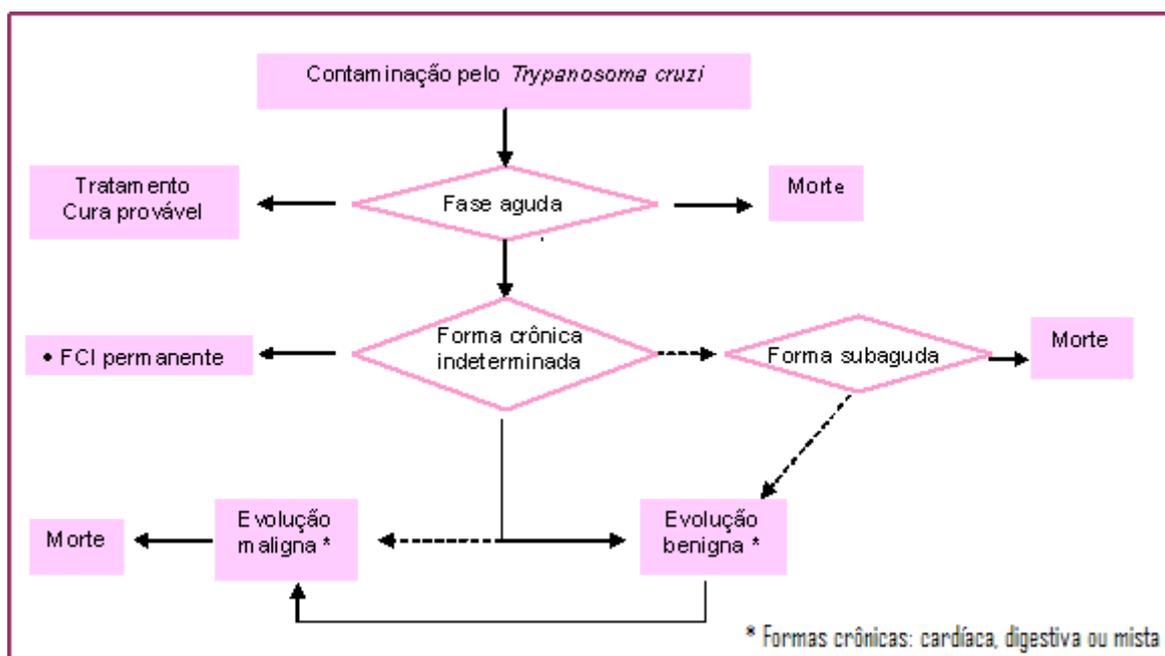


FIGURA 1: História natural da doença de Chagas humana¹⁴

2.3. Situação atual da transmissão da DCH

Além das vias de transmissão vetorial, transfusional e transplacentária, outros mecanismos são considerados ocasionais: via oral, acidentes de laboratório e por transplantes de órgãos.^{1, 24} A transmissão vetorial por hemípteros hematófagos da subfamília *Triatominae*, especialmente o *Triatoma infestans*, é a que tem maior importância epidemiológica, porém esta forma de transmissão foi interrompida no Brasil.²⁵ São conhecidas mais de 130 espécies de vetores, mas apenas cerca de doze têm maior interesse médico social, vivendo em casas de má qualidade que possuem frestas nas paredes, facilitando a transmissão da DCH. Os reservatórios silvestres e domésticos se contaminam através das dejeções do vetor infectado, pela ingestão de triatomíneos ou

outros mamíferos menores infectados. Os reservatórios silvestres mais importantes são os que se aproximam da vivenda humana e estabelecem ligação entre os ciclos silvestre e doméstico, destacando-se os marsupiais e roedores. No ciclo doméstico, além do homem, são reservatórios importantes o cão, gato, rato, camundongo e a ratazana de esgoto. A infecção do homem ocorre pela penetração de tripomastigotas (eliminados nas fezes ou urina de triatomíneos, durante o hematofagismo) em solução de continuidade da pele ou mucosa íntegra.¹

A transmissão transfusional vem perdendo cada vez mais a importância devido à seleção dos doadores nos bancos de sangue. A infecção pode-se dar através da papa de hemácias, plasma e de outros derivados do sangue. A taxa de sorologia positiva para doença de Chagas entre candidatos a doar sangue no Rio de Janeiro é de $< 0,1\%$, sendo a média brasileira de $0,6\%$.^{14, 26}

A transmissão oral entre seres humanos pode ocorrer através da ingestão de alimentos contaminados com fezes ou urina de triatomíneos infectados, ou pela trituração de barbeiros na preparação dos alimentos.²⁴ O aleitamento materno é uma forma possível de transmissão da infecção da mãe para o filho, mas é extremamente raro. Experimentalmente, foi demonstrado que mesmo na fase aguda da infecção pelo *T. cruzi* a transmissão é infreqüente, ainda que sejam encontrados parasitas no leite.²⁷ A amamentação não deve ser suspensa em nutrízes infectadas, apenas deve ser evitada em caso de fissuras mamilares sangrantes.¹⁴

2.3.1. Prevalência geral da doença de Chagas

Na primeira metade do século XX, ocorreu a maior expansão da DCH nas áreas endêmicas, principalmente pela transmissão vetorial, ocorrendo, após os anos 40, progressiva urbanização da endemia, estimando-se que 60% dos chagásicos no Brasil estariam vivendo nas cidades. A partir das décadas de 70-80, houve um esforço

progressivo por parte dos governos dos países da América Latina com respeito às medidas de controle da transmissão da infecção chagásica.²⁸ As principais medidas instituídas foram o combate ao vetor através do uso de inseticidas no domicílio e peridomicílio, melhoria das condições de habitação da população e educação sanitária. No princípio dos anos 90, foi iniciada uma estratégia de ação compartilhada por diferentes países do Cone Sul (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai), com o objetivo de eliminar o *Triatoma infestans* do ambiente doméstico nas áreas endêmicas e reduzir ou eliminar a transmissão transfusional através da seleção dos doadores de sangue.^{1, 29}

Na Bolívia, país de maior prevalência da DCH, a taxa de infestação vetorial no domicílio caiu de 66% nos anos 1999-2000 para menos de 2% em 2004.⁵ A doença de Chagas ainda representa o maior problema de saúde pública desse país, onde 55% do território nacional são considerados endêmicos e a soroprevalência na população varia de 32% a 93% em adultos.⁵ Estudo em região de alta endemicidade na Bolívia encontrou soroprevalência de 12% em menores de 15 anos, chegando a 94,7% em maiores de 45 anos de idade.³⁰ No Brasil, a transmissão vetorial da doença de Chagas foi interrompida em todos os estados originalmente endêmicos para o *T. infestans*.²⁵ Segundo estimativas recentes, existem cerca de dois milhões de indivíduos infectados pelo *T. cruzi* no Brasil e a incidência atual de transmissão vetorial da doença de Chagas é próxima de zero.³¹ Na maioria dos pacientes infectados, o início da infecção ocorreu antes de 1980, sendo a idade atual estimada de trinta anos ou mais. Cerca da metade são mulheres, com uma tendência de redução progressiva da população feminina em idade fértil, considerando-se a expansão do controle da transmissão vetorial e transfusional.^{31,}

O estado de Minas Gerais, que apresentava elevada prevalência da infecção chagásica na década de 70 (8,8% da população rural), recebeu, em 2001, o certificado da OMS/OPAS de erradicação do *Triatoma infestans*.¹¹ Um inquérito sorológico realizado no estado, no período de 1989 a 1998, encontrou prevalência de 0,04% da infecção pelo *T. cruzi* em crianças entre sete e quatorze anos de idade.³³ Em 2001, foi iniciado inquérito sorológico em crianças de zero a cinco anos de idade em Minas Gerais, cujos resultados parciais mostraram, em 9.556 amostras analisadas, apenas uma criança com infecção confirmada aos três anos de idade, provavelmente adquirida por transmissão congênita.³¹ Inquérito sorológico no Vale do Jequitinhonha encontrou 0,42% de crianças soropositivas entre nove e quatorze anos de idade.³⁴

2.4. Doença de Chagas congênita

Para a definição de infecção chagásica, utiliza-se o critério da Organização Mundial de Saúde³⁵, que exige a positividade em pelo menos dois testes sorológicos com técnicas diferentes. Considera-se caso de doença de Chagas congênita a criança nascida de mãe com sorologia positiva para infecção chagásica e que apresenta exames parasitológicos positivos a partir do nascimento, ou exame sorológico positivo após o sexto mês de vida. Devem ser excluídas outras formas de transmissão da doença, como a transmissão vetorial, por transfusão sanguínea e por aleitamento materno.³

2.4.1. Doença de Chagas na gestação

A prevalência da infecção pelo *T. cruzi* em gestantes, principal fator de risco para a doença de Chagas congênita, varia de 0,73% no Peru a 42,2% na Bolívia (Tab.1).^{5, 36} A média da idade das mulheres infectadas varia de 24,4 anos na Bolívia a 29,9 anos na Argentina e a média de gestações varia entre 1,9 a 2,7 filhos.^{5, 6, 8} No Brasil, essa prevalência varia de 0,3-33%, sendo que, em Minas Gerais, um inquérito sorológico realizado através do Programa de Triagem Neonatal encontrou índice de 1%

de puérperas com doença de Chagas.¹¹ A maioria das gestantes chagásicas está na forma crônica indeterminada da doença, o que não compromete a evolução da gestação ou do parto.⁹ Cardiopatia chagásica grave indica atenção pré-natal redobrada, eventualmente hospitalização. As formas digestivas geralmente não representam maiores riscos à gravidez, recomendando-se atenção ao megacólon e megaesôfago avançados, pelos riscos de volvo e de desnutrição.¹⁴

TABELA 1: Prevalência da doença de Chagas em puérperas em estudos de países endêmicos

Local do estudo	Prevalência n(%)	Amostra	Diagnóstico	Referência
Bolívia	1144(42,2)	2.712	Sorologia antes do parto	Salas et al. 2007 ⁵
Bolívia	172(33,9)	508	Sorologia antes do parto	Brutus et al. 2008 ⁶
Bolívia	671(17,3)	3.879	Sorologia antes do parto	Torrice et al. 2004 ⁸
Paraguai	7.802(12,7)	61.091	Sorologia pré-natal	Russomando et al. 2005 ³⁷
Argentina	927(5,5)	16.842	Sorologia pré-natal	Blanco et al. 2000 ³⁶
Peru	22(0,73)	3.000	Sorologia logo após o parto	Ticona et al. 2005 ³⁸
Brasil (Uberaba)	544(4,3)	1.266	Sorologia em sangue de cordão	Gontijo et al. 1998 ³⁹
Brasil (Belo Horizonte)	22(1,4)	1.631	Sorologia em sangue de cordão	Gontijo et al. 1998 ³⁹
Brasil (Belo Horizonte)	220(1,2)	18.414	Sorologia em amostra de sangue seco	Gontijo et al. 1998 ¹¹

2.4.2. Transmissão vertical

A possibilidade da transmissão vertical da doença de Chagas já era suspeitada desde o descobrimento do parasita por Carlos Chagas em 1909, e o primeiro caso de infecção congênita foi documentado por Dao, em 1949, na Venezuela. Com o crescente controle da transmissão do *T. cruzi*, mediada pelo *Triatoma infestans*, e o controle da transmissão transfusional, a via vertical desponta como um problema de saúde pública.¹ Pelo menos dois casos de DCC de segunda geração já foram publicados, o que demonstra a necessidade de programas para o seu controle.⁴⁰

A gestante com infecção pelo *T. cruzi* pode transmitir o parasita para o feto durante qualquer fase da doença (aguda ou crônica) e em qualquer momento da gestação.^{5, 41} O risco da transmissão parece ser maior na fase aguda da infecção materna, quando a parasitemia é mais elevada e persistente.⁵ A transmissão também pode ocorrer no canal do parto, pelo contato das mucosas do feto com o sangue da mãe infectada.⁷ As taxas de transmissão da DCC variam de acordo com a área geográfica em estudo e com a sensibilidade e a especificidade dos métodos diagnósticos empregados. Os estudos mostram variações de 0,1% em regiões do Brasil e Argentina até de 7% ou mais em algumas áreas da Bolívia, Chile e Paraguai (Tab.2).^{6, 8, 42} Estudos que utilizaram exame histopatológico da placenta para diagnóstico dos casos congênitos superestimaram a prevalência da transmissão vertical, pois as placentas podem apresentar parasitas mesmo nos filhos não infectados de mães chagásicas.⁴³

TABELA 2: Taxa de transmissão congênita da doença de Chagas de acordo com o local do estudo e método diagnóstico utilizado.

Local do estudo	Taxa de transmissão n(%)	Diagnóstico	Referência
Bolívia	1144 (5,1)	Microhematócrito em sangue de cordão	Salas et al. 2007 ⁵
Bolívia	172 (5,2)	Microhematócrito em sangue de cordão	Brutus et al. 2008 ⁶
Bolívia	811 (5,9)	Microhematócrito em sangue de cordão	Torrico et al. 2004 ⁸
Paraguai	1248 (7)	Parasitemia direta, sorologia após seis meses e PCR	Russomando et al. 2005 ³⁷
Argentina	803 (7,1-8,8) ¹	Microhematócrito e sorologia em sangue venoso periférico após o nascimento	Blanco et al. 2000 ³⁶
Peru	Não foram detectados casos congênitos	Microhematócrito em sangue venoso periférico e Xenodiagnóstico	Ticona et al. 2005 ³⁸
Brasil (Belo Horizonte)	175 (1,7%)	Sorologia entre 6-12 meses de Idade	Gontijo et al. 1998 ¹¹

n- número de gestantes com sorologia positiva para doença de Chagas do estudo. 1- Taxa de transmissão variou de acordo com método diagnóstico utilizado.

2.4.2.1 Fatores de risco da transmissão vertical

Os fatores de risco associados à transmissão transplacentária da doença de Chagas humana (DCH) são pouco conhecidos. Alguns estudos mostram que uma mãe pode transmitir o *T. cruzi* para dois ou mais dos seus filhos, enquanto outros irmãos podem não adquirir a infecção.⁴² Portanto, a doença de Chagas congênita parece resultar do complexo equilíbrio entre a resposta imune materna, fatores placentários e fatores associados ao parasita.^{13, 44}

2.4.2.2. Gestação e imunidade celular

Durante a gravidez, com o objetivo de não rejeitar o feto, ocorre depressão transitória da imunidade mediada por célula, o que pode levar a uma maior suscetibilidade à infecção e uma exacerbação da parasitemia materna.^{5, 27} Estudo realizado na Bolívia encontrou produção de interferon γ (IFN- γ) reduzida em mães infectadas que transmitiram a infecção para o feto. Esse mesmo estudo encontrou relação significativa entre a menor produção de IFN- γ com a baixa idade materna ($p=0,0043$) e pequeno número de gestações anteriores ($p=0,027$).⁴⁵ Os recém-nascidos não infectados têm níveis de TNF (Fator de Necrose Tumoral) circulantes maiores do que aqueles que adquiriram a infecção congênita.⁴⁶ Outro estudo também realizado na Bolívia identificou como fatores de risco para infecção congênita apenas a soropositividade para *T. cruzi* materna e a presença de parasitas no sangue periférico da mãe no momento do parto.⁵

2.4.2.3. Fatores placentários

Com relação aos fatores placentários, estudos experimentais mostram que o trofoblasto funciona como barreira para a transmissão transplacentária do *T. cruzi* e que a competência imunológica da placenta tem um papel importante nessa proteção.^{47, 48} O *T. cruzi* é um parasita intracelular obrigatório. Após a entrada do parasita na célula e a

formação do vacúolo, ocorre a fusão dos lisossomas com o vacúolo contendo *T. cruzi*. O parasita pode sobreviver ou não a essa fase. Nas células susceptíveis, o *T. cruzi* sobrevive dentro do vacúolo e sai para o citosol, onde se multiplica.⁴⁸ A capacidade fagocítica da placenta parece ter um papel importante na proteção contra a transmissão transplacentária do parasita.²⁷ Estudos mostram evidências da participação de substâncias dos lisossomos de células de placentas humanas na regulação da infecção pelo *T. cruzi*.^{47, 48}

2.4.2.4. Fatores associados ao parasita

Com relação aos fatores associados ao parasita, na DCH podem estar presentes cepas de *T. cruzi* com propriedades biológicas diferentes com relação à virulência e ao tropismo pelos diferentes tecidos do corpo humano.^{13, 49} Alguns estudos buscaram verificar a existência de associação de certas linhagens do parasita com maior risco de transmissão vertical.⁵⁰ Em um estudo realizado na Bolívia e Argentina, a transmissão congênita foi mais freqüente entre filhos de mães provenientes de região de baixa endemicidade para doença de Chagas do que nas de alta endemicidade ($p=0.045$).¹³ Burgos et al. (2007), através do método de *polymerase chain reaction* (PCR), encontraram maior prevalência de *T. cruzi* IId tanto em amostras de sangue de mães e crianças relacionadas à transmissão congênita como em pacientes chagásicos não relacionados a esse tipo de transmissão. Os autores desse estudo não encontraram associação direta entre linhagem de *T. cruzi* e ocorrência de infecção congênita, mas apenas indicaram a predominância do *T. cruzi* IId em pacientes procedentes da Argentina e Bolívia.^{13, 51} As sub-linhagens de *T. cruzi* encontradas nas mães foram idênticas às dos seus neonatos, mas o grau de parasitemia do neonato, em geral, foi dez vezes maior que o da sua mãe.⁵⁰

2.4.3. Aspectos clínicos da infecção congênita

A doença de Chagas congênita deve ser suspeitada em toda criança nascida de mãe infectada pelo *T. cruzi*, independente da presença de sintomatologia. A infecção da criança durante a gestação pode levar a alterações importantes em seu crescimento que predispõem ao aborto, à morte fetal, à prematuridade e à desnutrição fetal.^{52, 53} Na maioria dos estudos, 50% a 90% dos recém-nascidos infectados nascem assintomáticos, não havendo um perfil clínico único da doença de Chagas congênita, reforçando a necessidade do diagnóstico laboratorial.⁴² O quadro clínico e a morbimortalidade dos casos sintomáticos são variáveis de acordo com a área endêmica em estudo.⁸ Os sinais clínicos mais comuns nos pacientes sintomáticos são hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, cardiomegalia, febre, edema, linfadenopatia e petéquias.^{8, 42, 54} Em estudos experimentais, foram relatados catarata, hemorragias retinianas e opacificações vítreas; no entanto, estudos clínicos não encontraram essas alterações.^{27, 42} Manifestações digestivas com megaesôfago e megacolon podem ocorrer muito precocemente ou estar presentes ao nascimento.^{27, 55} Filhos de mães co-infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam risco aumentado de adquirir a infecção congênita pelo *T. cruzi*, com maior morbimortalidade perinatal.¹³

Áreas geográficas com alta densidade vetorial foram associadas com maior positividade na hemocultura das mães ($p < 0,001$), com formas clínicas mais graves e maior taxa de mortalidade ($p < 0,001$) da doença de Chagas congênita se comparadas a áreas de baixa densidade vetorial.⁵⁶ Essa associação poderia ser explicada por possíveis reinfecções na gestante que ocorreriam com maior frequência nas áreas de alta densidade vetorial. Essas reinfecções podem favorecer a transmissão do *T. cruzi* para o feto imaturo imunologicamente, aumentando sua parasitemia e levando a um quadro de doença congênita mais grave. O papel das reinfecções na gravidade da doença de Chagas já foi sugerido em estudo em adultos, mas permanece controverso em estudos

experimentais.^{16, 56} Esses resultados mostram a importância do controle vetorial em áreas endêmicas, que além de reduzir a transmissão vetorial, pode contribuir para a redução da morbimortalidade da infecção congênita.

2.5. Diagnóstico laboratorial

A investigação da infecção congênita deve ser feita naquelas crianças filhas de mães que preenchem o critério diagnóstico para doença de Chagas (exame parasitológico positivo ou sorologia positiva em dois testes diferentes).³⁵ O diagnóstico da doença de Chagas congênita pode ser realizado por diferentes métodos parasitológicos e sorológicos de acordo com a disponibilidade de equipamentos e técnicos treinados para cada exame. Devido à baixa especificidade das reações sorológicas e à baixa sensibilidade dos exames parasitológicos, geralmente utiliza-se a associação de dois ou mais métodos. O mais importante é que o diagnóstico seja feito precocemente, se possível, antes do recém-nascido ter alta da maternidade.³ A demora na realização do diagnóstico pode levar à perda do contato com a mãe da criança e da chance do tratamento precoce, especialmente nas regiões em que a população tem dificuldade de acesso aos serviços de saúde.³⁷ Na fase aguda da doença, prioriza-se a pesquisa do parasito circulante, enquanto na fase crônica, a pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi*.

2.5.1. Diagnóstico parasitológico

A fase aguda da doença de Chagas é caracterizada por intensa parasitemia, detectável por exames parasitológicos diretos. O método parasitológico direto mais simples é a microscopia direta sobre gota fresca de sangue, entre lâmina e lamínula, porém com menor sensibilidade que os métodos de concentração do microhematócrito (centrifugação e exame do creme leucocitário) e método de Strout (centrifugação do soro depois de retirada do coágulo).^{7, 54} A pesquisa do parasita deve ser realizada

preferencialmente em sangue de cordão umbilical, pela facilidade da coleta e por trazer menor agressão ao recém-nascido, mas pode ser realizada também em sangue periférico. O microhematócrito é o método mais utilizado pela facilidade do uso, pelo baixo custo e o resultado rápido, apresentando valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 90%.⁵⁷ No entanto, um recém-nascido infectado pode apresentar microhematócrito negativo e depois cursar com sorologia positiva após nove meses de idade.³⁶ Blanco et al.³⁶ diagnosticaram 81% (21 de 26 casos) de crianças com infecção congênita através do microhematócrito. Entretanto, nesse mesmo estudo, cinco crianças foram diagnosticadas através da sorologia após o sexto mês de vida, persistindo o microhematócrito negativo.³⁶ Portanto, as crianças filhas de mães chagásicas, com exame parasitológico negativo, devem ser seguidas clínica, parasitológica e sorologicamente pelo menos até que os anticorpos IgG maternos desapareçam da circulação da criança.³

Na Argentina, as crianças com exame parasitológico negativo ao nascimento, são novamente examinados aos três, seis, e doze meses. Aos três meses, se há queda do título de anticorpos específicos abaixo dos títulos de corte, são considerados negativos e finalizam o seguimento. Se os títulos de anticorpos não caem, recomenda-se um novo exame aos seis meses de idade. Os que permanecem soropositivos por duas ou mais reações após os seis meses, mesmo com exame parasitológico negativo, são considerados infectados e se inicia o tratamento específico.⁷

A hemocultura e o xenodiagnóstico também são métodos parasitológicos que podem ser realizados ao nascimento. Contudo, geralmente são mais caros, o resultado pode demorar até sessenta dias, além de serem mais agressivos para a criança.⁵⁷ O PCR (*polymerase chain reaction*) é outra alternativa para o diagnóstico precoce da infecção congênita, pois utiliza pequenas quantidades de sangue e permite detectar até um

parasita por ml da amostra.^{58, 59} Um estudo encontrou sensibilidade similar entre o PCR e a hemocultura, mas o resultado através do PCR foi obtido em 48 horas, enquanto com a hemocultura o tempo foi de quinze a sessenta dias após a coleta.⁵⁷ Entretanto, o PCR é uma técnica cara e ainda pouco disponível em termos de saúde pública na maioria das regiões endêmicas.

2.5.2. Diagnóstico sorológico

A doença de Chagas é caracterizada pelo aparecimento cronológico de classes de anticorpos específicos durante a evolução da infecção. Anticorpos da classe IgM aparecem primeiro como sinal de fase aguda da doença, além dos anticorpos específicos da classe IgA que também surgem nessa fase. Os anticorpos da classe IgG, que também já estão presentes na fase aguda, permanecem detectáveis até a fase crônica da infecção.⁶⁰

O diagnóstico da doença de Chagas congênita freqüentemente é realizado por métodos sorológicos, porém a sorologia convencional, utilizando antígenos de epimastigotas para detectar anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG, não permite fazer a diferenciação entre anticorpos produzidos pela criança infectada e aqueles transferidos passivamente pela mãe através da placenta.

Esse obstáculo poderia ser resolvido pela demonstração de IgM e IgA específico, pois esses anticorpos não atravessam a placenta intacta e resultados positivos indicariam a produção de anticorpos pelo feto devido à infecção congênita. Entretanto, a detecção de resultados falso-positivos e falso-negativos para IgM e IgA indica a necessidade da aplicação de métodos mais sensíveis e específicos para a realização desses exames.^{60, 61} Resultados falso-negativos ocorrem especialmente quando há um excesso de anticorpos IgG transferidos passivamente, suprimindo a síntese de anticorpos pelo feto. A aquisição da infecção tardiamente na gravidez ou no parto

também pode explicar a perda de sensibilidade desses testes em recém-nascidos. Portanto, um resultado sorológico negativo para a detecção de IgM e IgA anti-*T. cruzi* ao nascimento não descarta a infecção congênita.⁶¹ Por outro lado, a presença no sangue fetal de IgM ou IgA materna, devido à lesão placentária, pode explicar alguns resultados falso-positivos. Estudo na Bolívia identificou que neonatos não infectados, nascidos de mães infectadas pelo *T. cruzi*, apresentaram resposta imune com proliferação de linfócitos B, e produção de anticorpos IgM e IgA específicos.⁶² A detecção simultânea de IgM e IgA no soro do recém-nascido é considerada uma típica indicação de transmissão transplacentária que ocorreu no terceiro trimestre de gravidez.⁶⁰

O antígeno utilizado nos testes sorológicos convencionais são frações antigênicas inteiras ou semi-purificadas da forma epimastigota do *T. cruzi*. Os testes sorológicos que utilizam extratos antigênicos de epimastigotas possuem epítomos pouco reativos com anticorpos IgG e IgM presentes em pacientes na fase aguda da doença.⁶³ Além disso, por serem constituídas de moléculas complexas, os testes que usam frações de epimastigotas apresentam reações falso-positivas com outras doenças parasitárias, principalmente a leishmaniose visceral.

O uso de antígenos recombinantes de *T. cruzi* é uma alternativa para o diagnóstico sorológico da doença de Chagas. Um estudo com o teste de ELISA, utilizando quatro antígenos recombinantes (1F8, H49, JL7 e B3), encontrou alta sensibilidade, variando de 93,4% a 99%.⁶³ Nesse estudo, a especificidade com o antígeno de epimastigota foi de 84%, enquanto ao se utilizar proteínas recombinantes a especificidade variou de 92,2% a 99,6%.⁶³ Esses resultados mostram que a maior vantagem do ELISA recombinante para o diagnóstico da doença de Chagas é o fato de reduzir a ocorrência de reação cruzada com outras infecções parasitárias. No entanto, essa metodologia ainda está sendo adequadamente padronizada e, até o momento, pode

ser utilizada em associação às técnicas convencionais no diagnóstico da doença de Chagas.^{3,7}

A pesquisa de antígenos do *T. cruzi*, em amostras de urina de pacientes infectados, através do teste de captura ELISA, demonstrou alta sensibilidade no diagnóstico de infecções recentes pelo parasito e nos casos de reativação em pacientes imunossuprimidos. Foi encontrado 100% de positividade em pacientes com infecção aguda e 100% em pacientes com infecção congênita, antes do tratamento.⁶⁴

Em um estudo na Bolívia, reatividade ao antígeno SAPA (Shed Acute Phase Antigen) foi fortemente associada à infecção chagásica. Uma maior porcentagem de pacientes menores que treze anos apresentaram anti-SAPA positivo, mas esse anticorpo permaneceu elevado entre os adultos. Esse teste também apresentou menor sensibilidade e especificidade do que os testes sorológicos convencionais.³⁰

Alguns laboratórios de pesquisa têm utilizado um novo teste, designado TESA *blot*, baseado no uso de extrato de formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi* em reações de *immunoblotting*. O antígeno, denominado TESA (Trypomastigote Excreted-Secreted Antigen), contém em sua composição estrutural o SAPA e outros componentes ainda não identificados. O TESA é altamente sensível e específico, mas ainda são necessários estudos para avaliar melhor essa nova técnica.⁶⁵

Em termos de saúde pública, a sorologia convencional tem as vantagens da simplicidade operativa e custos mais acessíveis. As desvantagens são que os resultados não são imediatos, podem ocorrer perdas no acompanhamento dos pacientes e deve-se descartar a transferência de anticorpos maternos. Em crianças não infectadas, a curva de anticorpos segue a mesma tendência da vida média da IgG, negativando-se em períodos que podem variar dos três aos doze meses de idade (Fig. 2).⁷

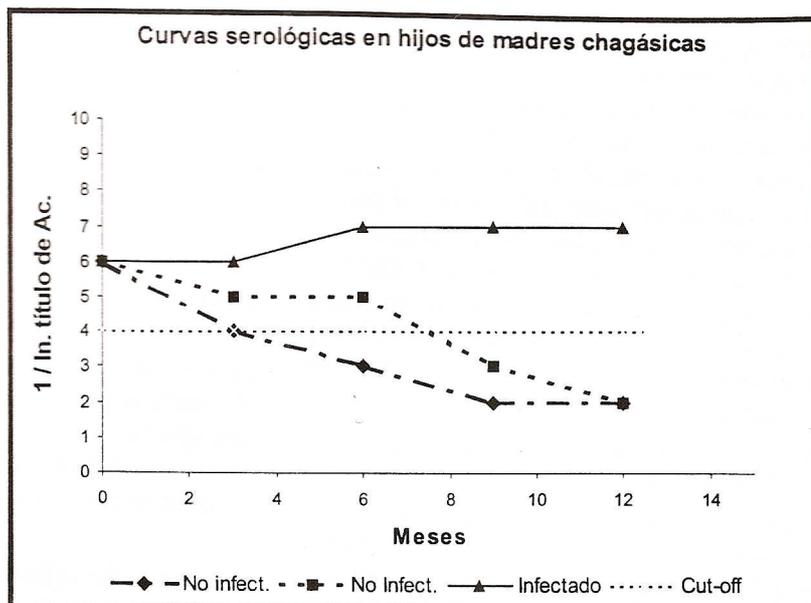


FIGURA 2: Curvas sorológicas em filhos infectados e não infectados de mães chagásicas.⁷

2.5.3. Diagnóstico laboratorial na fase crônica

A forma crônica da doença de Chagas é caracterizada por baixo nível de parasitemia e alto nível de anticorpos. O diagnóstico laboratorial é baseado na detecção de anticorpos circulantes da classe IgG, podendo ou não o parasita e/ou suas frações serem detectados por exames parasitológicos indiretos (hemocultura e xenodiagnóstico) e PCR.

Vários tipos de provas sorológicas podem ser utilizados para o diagnóstico da doença de Chagas em pacientes na fase crônica. Os testes mais utilizados no momento correspondem à hemaglutinação indireta, à imunofluorescência indireta e à reação de imunoensaio enzimático, apresentando sensibilidade próxima a 100%, porém com a possibilidade de reações falso positivas.⁶⁶ Utilizando-se as provas sorológicas atuais, o diagnóstico de doença de Chagas deve ser feito com pelo menos duas provas positivas.

A sensibilidade do xenodiagnóstico pode variar de 9% a 87,5%, sendo maior com a repetição da técnica.⁶⁷ A hemocultura pode alcançar sensibilidade de até 97,4%,

quando utilizado volume de sangue de 30 ml, tempo de observação prolongado, emprego do meio *Liver Infusion Tryptose* (LIT) e menor tempo entre coleta e processamento da amostra.⁶⁷ A técnica de PCR tem sido utilizada como alternativa no diagnóstico da doença de Chagas. Estudos em regiões endêmicas detectaram sensibilidade de 96,5% a 100% na PCR associada à hibridização em pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas.⁶⁷ Entretanto, as técnicas de PCR e hibridização empregam reagentes e aparelhagem dispendiosos e exigem técnicos especializados, limitando o seu uso.

2.6. Tratamento específico e acompanhamento

2.6.1. Fase aguda

O tratamento específico é obrigatório em todas as crianças com doença de Chagas congênita e deve ser iniciado logo após o diagnóstico. As drogas recomendadas são o nifurtimox (10-15 mg/kg/dia) e o benzonidazol (5-10 mg/kg/dia), dividido em duas ou três doses diárias, durante trinta a sessenta dias. No Brasil, apenas o benzonidazol está disponível no mercado. A eficácia do tratamento específico chega a 100% se iniciado no primeiro ano de vida e apresenta boa tolerabilidade.³ Os estudos mostram que o tratamento específico durante a fase aguda da doença ajuda a diminuir o número ou a eliminar o parasito, levando, assim, a uma diminuição do número de pacientes com doença crônica.⁶⁸ O tratamento pode ser feito em ambulatório, com o acompanhamento clínico e laboratorial durante o uso da droga para avaliar possíveis efeitos colaterais. Os principais efeitos colaterais são anorexia, irritabilidade, vômitos, diarreia e erupções cutâneas.⁷

Após o término do tratamento, a criança deve ser acompanhada pelo menos a cada três meses no primeiro ano.³ O critério de cura atual consiste na negativação da sorologia convencional; isso significa que o indivíduo tratado não possui parasitas nem

antígenos que estimulem o seu sistema imune. O tempo para negatificação da sorologia convencional depende do tempo de evolução da doença antes do início do tratamento. As crianças tratadas na fase aguda da doença apresentam sorologia negativa, na maioria dos casos, até doze meses após o tratamento.⁶⁹ Se aos três anos de idade não houve redução progressiva dos títulos de anticorpos, pode-se considerar falha terapêutica, sempre que o tratamento tenha sido iniciado antes de um ano de idade.³ Em um estudo na Argentina, 91,4% das crianças tratadas no primeiro mês de vida mantiveram a negatificação sorológica cinco a oito anos após o tratamento.⁷⁰ Um estudo encontrou negatificação mais precoce da sorologia utilizando antígeno recombinante, comparado à sorologia com antígeno convencional, em crianças tratadas com infecção congênita.^{71,72}

O diagnóstico e tratamento precoces são uma medida importante de saúde pública, considerando que o tratamento é curativo e que mais de 30% das crianças infectadas não tratadas evoluirão irreversivelmente para a fase crônica cardíaca da doença.¹⁹

2.6.2. Fase crônica

A criança na fase crônica recente da infecção chagásica, até os doze anos de idade, deve ser tratada tendo em vista os altos índices de cura encontrados em alguns estudos.³⁵ No Brasil, estudo randomizado e duplo cego, estudou 1990 escolares tratados na fase crônica indeterminada (FCI) da doença de Chagas, obtendo 55,8% de eficácia com o uso do benzonidazol (7,5mg/Kg/dia) por sessenta dias.⁷³ O seguimento dessas crianças mostrou que 84,7% apresentavam sorologia persistentemente negativa seis anos após o tratamento.⁷⁴

Na Argentina, 101 crianças foram tratadas com benzonidazol na dose de 5mg/Kg/dia, por 30 a 60 dias, e após seguimento de quatro anos, 62% evoluíram com sorologia negativa.⁷⁵ Um estudo de 49 crianças com FCI, tratadas e com tempo de

acompanhamento de 4 a 24 anos, mostrou que, a percentagem de soronegativos diminuiu com a idade em que foi iniciado o tratamento específico, sendo de 75% em menores de quatro anos e de até 43% em maiores de nove anos de idade.⁷⁶ Estes resultados indicam a importância do diagnóstico e tratamento precoce já que o benefício é maior quanto menor a idade, como sugerido pelos estudos.⁷⁷⁻⁷⁹

2.7. Estratégias de controle da doença de Chagas congênita

O tratamento específico da gestante, com as drogas disponíveis atualmente, não é indicado por não se conhecer o risco de teratogenicidade sobre o feto, além de ser baixa a eficácia terapêutica na fase crônica da doença.³ As estratégias de prevenção da infecção congênita são, principalmente, o controle do vetor e a triagem sorológica dos doadores de sangue, com a finalidade de reduzir a prevalência da infecção nas mulheres em idade fértil.⁸⁰

A transmissão congênita da doença de Chagas pode ocorrer em todas as áreas endêmicas, mas também em áreas não endêmicas, devido às migrações da população. As taxas de transmissão vertical e as características clínicas variam nas diferentes regiões, assim como os recursos disponíveis para o diagnóstico e controle da doença congênita. É de extrema importância que os governos possibilitem a criação de programas que garantam o diagnóstico e tratamento precoces das crianças com infecção congênita pelo *T. cruzi*.

A avaliação do impacto dos programas de controle da doença de Chagas é baseada no monitoramento da infestação domiciliar pelo inseto vetor e na avaliação sorológica de um coorte selecionado da população. A soroprevalência em crianças é um indicador sensível das taxas de infestação das casas pelo vetor e do risco de transmissão na comunidade.⁸⁰ É certo que a transmissão vetorial da doença de Chagas no Brasil foi

grandemente reduzida e que há tecnologia para sustentar os níveis de controle alcançados.²⁶

O programa de combate ao vetor e a triagem dos doadores nos bancos de sangue, implantado na década de 80, culminaram com a certificação do Brasil, em 2006, relativa à eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo principal vetor (*Triatoma infestans*) e pela via transfusional, concedida pela OPAS/OMS.^{25, 26} As possibilidades de retorno do *T. infestans* aos níveis anteriores a 1980, no Brasil, são remotas. A espécie não tem focos naturais (silvestres) no Brasil e a reinfestação a partir de outros países fronteiriços ainda com focos domiciliares, como a Bolívia, o Uruguai e a Argentina, é pouco provável.¹ A começar, porque os níveis de infestação em tais países também reduziram imensamente nos últimos anos, mas também porque as migrações humanas para o Brasil geralmente estão ocorrendo para espaços urbanos, onde o *T. infestans* tem mostrado enorme dificuldade de colonização.²⁵ Atualmente, no Brasil, o grande desafio é manter um nível mínimo de infestação vetorial através da vigilância epidemiológica, o que compete aos governos municipais.¹⁴

2.7.1 Triagem pré-natal

A estratégia ideal para o diagnóstico precoce dos casos congênitos é a realização de sorologia em todas as gestantes, durante o pré-natal, nas áreas endêmicas.³ As gestantes com sorologia positiva devem ser acompanhadas e os seus filhos devem ser investigados através, preferencialmente, do microhematócrito em sangue de cordão, podendo ser realizados também a hemocultura ou o PCR para *T. cruzi* (Fig. 3). Caso o exame parasitológico seja negativo, a criança deve ser acompanhada até os nove meses de idade e realizar sorologia com duas técnicas diferentes.³ Em caso de positividade da sorologia após essa idade, deve-se iniciar o tratamento específico da criança.³

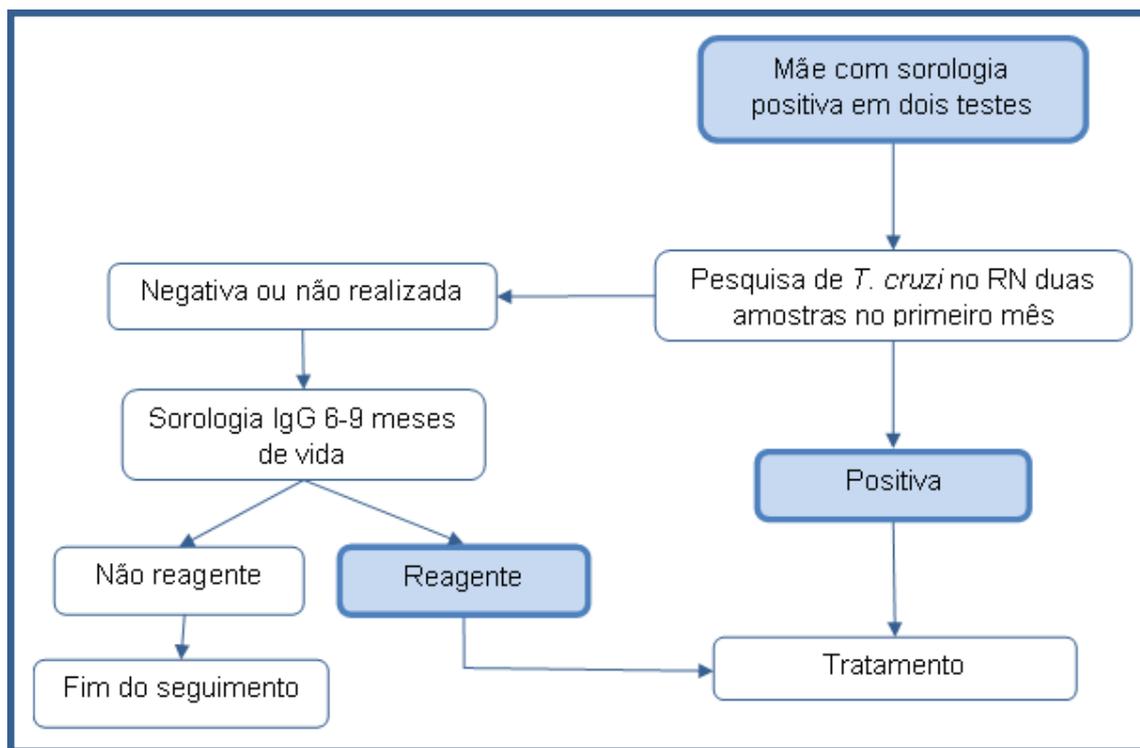


FIGURA 3: Fluxograma de diagnóstico da transmissão congênita da doença de Chagas.³⁵

2.7.2. Triagem neonatal

Uma estratégia mais factível em saúde pública é a realização da triagem pós-natal através do Programa de Triagem Neonatal, uma vez que já existe uma estrutura laboratorial e ambulatorial montada. A sorologia realizada pela triagem neonatal em sangue seco, em caso de positividade, requer confirmação através de outro teste sorológico diferente em amostra de soro (Fig. 4). O resultado positivo confirma infecção materna e a criança deve ser encaminhada para a pesquisa da infecção congênita através de exames parasitológicos, tais como microhematócrito, hemocultura ou PCR. Em caso de positividade desses exames, deve-se iniciar o tratamento imediatamente. Caso os exames parasitológicos sejam negativos, a criança deve ser acompanhada e repetir a sorologia, utilizando dois testes diferentes, aos nove meses de vida.³⁵

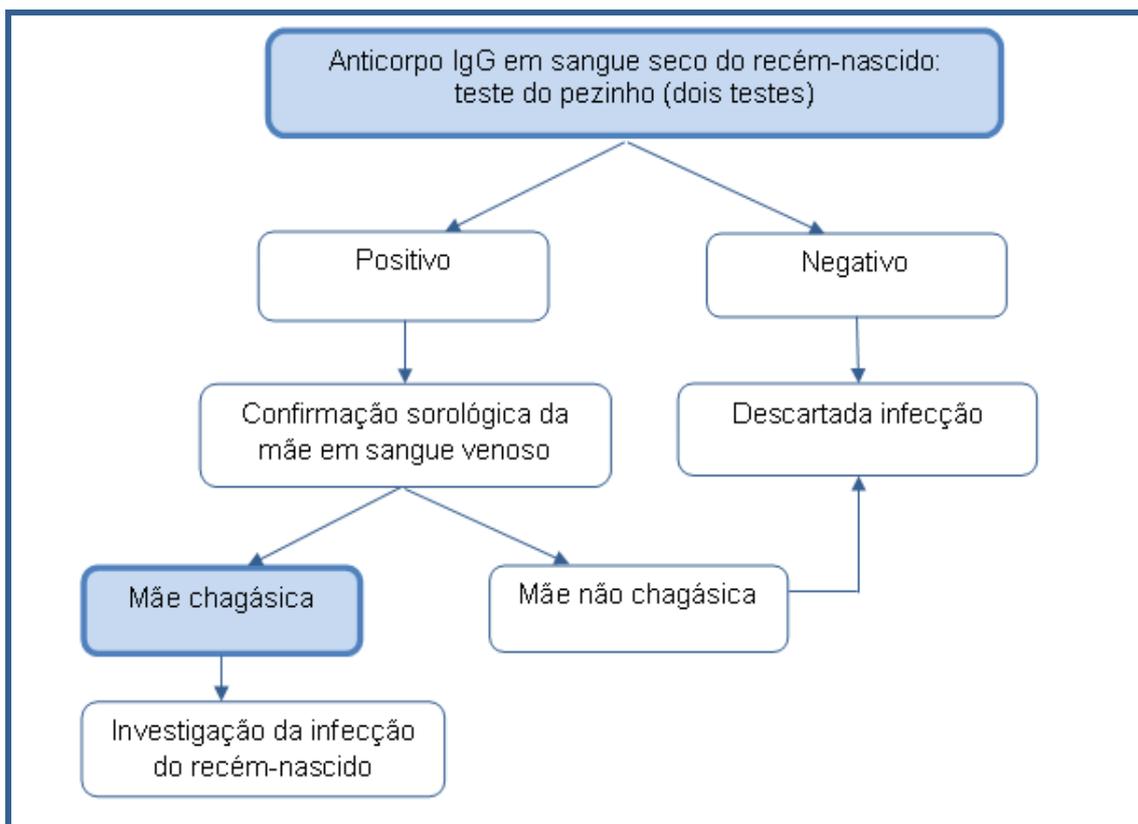


FIGURA 4: Fluxograma da triagem neonatal para investigação da transmissão congênita da doença de Chagas.

Se não for possível adotar *o screening* universal, então este deve ser aplicado pelo menos às crianças consideradas de maior risco, como as prematuras ou com baixo peso ao nascer, em caso de sintomas compatíveis com infecção chagásica, especialmente a hepatoesplenomegalia.⁸ Devem ser investigados também os irmãos, pois foi encontrada maior ocorrência de infecção congênita em famílias em que já tenha ocorrido algum caso anterior.⁴² Negrette et al., ao analisarem 31 famílias com mães soropositivas para infecção chagásica e pelo menos um filho com infecção congênita, encontraram soropositividade, após oito meses de vida, em 32 (31,4%) dos 102 irmãos do caso índice.⁴²

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar as condições de nascimento dos filhos nascidos vivos de mães com sorologia positiva para a doença de Chagas, e as características epidemiológicas das mães infectadas, diagnosticadas a partir de triagem neonatal em Minas Gerais.

3.2. Objetivo específico

Comparar algumas características epidemiológicas das mães chagásicas com mães não chagásicas, tais como idade, procedência, número de filhos e escolaridade.

4. MÉTODO

4.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, em que foi realizado inquérito sorológico para avaliar a prevalência da doença de Chagas em puérperas e a incidência de doença de Chagas congênita em Minas Gerais, com componente caso-controle para avaliar as condições de nascimento dos filhos de mães chagásicas e comparar algumas características epidemiológicas das mães chagásicas com mães não chagásicas, tais como idade, procedência, número de filhos e escolaridade.

4.2. Área de atuação

O Programa Estadual de Triagem Neonatal em Minas Gerais (PETN-MG) – “Teste do Pezinho” – é realizado em 1.655 Centros de Saúde, sendo que todos os 853 municípios do Estado estão cadastrados. O Programa é realizado pelo NUPAD – Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico, órgão da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, referência estadual do Ministério da Saúde em triagem neonatal. A cobertura do PETN-MG abrange cerca de 98% dos exames de triagem neonatal no estado, sendo os 2% restantes realizados em laboratórios particulares.

4.3. População estudada

O inquérito sorológico incluiu a análise de 63.763 amostras de sangue no período de agosto de 2005 a outubro de 2006. O inquérito foi desenvolvido em duas etapas. Na primeira etapa, com duração de três meses, foram realizados 24.969 exames para doença de Chagas nas amostras de sangue dos recém-nascidos provenientes de toda a área de abrangência do PETN-MG. Na segunda etapa, os exames foram realizados nos municípios que apresentaram 2% ou mais de prevalência da doença de Chagas em puérperas na primeira etapa (Fig. 5).

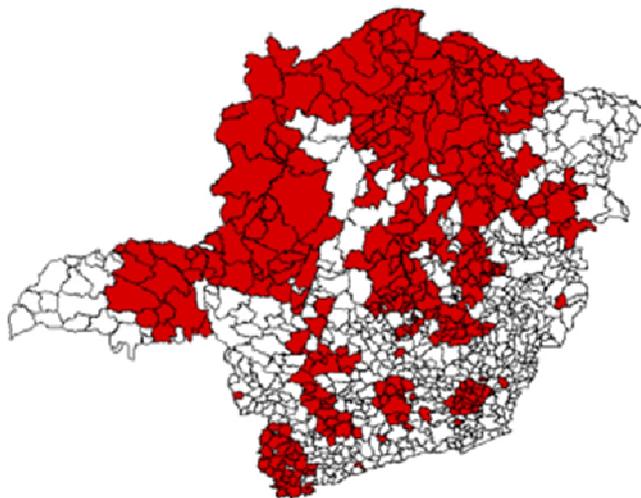


FIGURA 5: Municípios que participaram da segunda etapa do inquérito sorológico.

Para estimar a prevalência de gestantes com sorologia positiva para doença de Chagas no estado, inicialmente foi definido o número mínimo de crianças a serem examinadas em cada um dos municípios, que correspondia ao maior número entre a média mensal de nascimentos observada pelo SINASC – Sistema de Informações de Nascidos Vivos - de 2004, e a média mensal de nascimentos observada pelo NUPAD, em 2004, acrescidos de 5% e arredondados para cima. Uma vez que o número mínimo de amostras fosse atingido, a triagem no município era interrompida. É relevante ressaltar que nascem cerca de 23.000 crianças mensalmente no estado de Minas Gerais.

4.4. Critério diagnóstico de doença de Chagas na puérpera

Para a definição de infecção chagásica, foi utilizado o critério da Organização Mundial de Saúde - OMS³⁵, que exige a positividade em pelo menos dois testes sorológicos com técnicas diferentes.

4.5. Critérios para definição de caso de doença de Chagas congênita

Considerou-se caso de doença de Chagas congênita a criança nascida de mãe com infecção chagásica e com exames parasitológicos positivos a partir do nascimento

ou testes sorológicos positivos em duas técnicas diferentes após o sexto mês de vida. Outras formas de transmissão da doença, como transfusão sanguínea e contato com triatomíneo foram excluídas.³

4.6. Inquérito sorológico

4.6.1. Triagem neonatal para doença de Chagas em papel filtro: 1ª amostra de sangue

Foram utilizadas as amostras de sangue rotineiramente enviadas ao laboratório do NUPAD para diagnóstico de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, hemoglobinopatias e fibrose cística. A coleta do sangue foi realizada por punção (com lanceta) do calcanhar de crianças entre o quinto e o sétimo dia de vida. Para cada recém-nascido, foi coletado sangue em tira de papel filtro (Schleicher & Schuell modelo: 903), contendo cinco círculos de aproximadamente 1,0 cm de diâmetro. As tiras de papel foram identificadas no momento da coleta com os seguintes dados: código do Centro de Saúde, iniciais e registro da mãe, data da coleta. As tiras foram secas à temperatura ambiente, utilizando-se espeto de arame. As amostras de sangue seco foram acondicionadas em sacos plásticos bem vedados, contendo sílica gel, colocados em geladeira (4°C), e encaminhadas diariamente ao laboratório do NUPAD, onde foram processadas.

Para a triagem da doença de Chagas, foi utilizado o último círculo da tira de papel para a realização do teste ELISA IgG (CHAGATEK ELISA® - Biomérieux). Todas as amostras com resultado do teste de ELISA IgG positivo, indeterminado e 20% das amostras negativas foram enviadas ao laboratório da FUNED – Fundação Ezequiel Dias, onde foi realizada a reação de imunofluorescência indireta - IFI (IFI - Doença de Chagas Bio-Manguinhos). No caso de resultados discordantes entre os dois testes acima, o laboratório da FUNED realizou também a reação de hemaglutinação indireta - HAI (HEMACRUZI® - Biomérieux).

4.6.2. Confirmação sorológica das amostras positivas ou indeterminadas em papel filtro: 2ª amostra de sangue

Para a confirmação dos resultados positivos e indeterminados em papel filtro, foi coletada uma segunda amostra de sangue, dentro do prazo máximo de três meses após o nascimento. Para cada participante - binômio mãe e filho -, foi coletado um volume total de 6 ml de sangue. Para a realização da sorologia, 2 ml de soro foram coletados por punção venosa em tubo soro gel. Após centrifugação, os tubos foram acondicionados em sacos plásticos bem vedados e colocados em geladeira (4°C) até seu encaminhamento ao laboratório da FUNED, no prazo máximo de sete dias. O soro foi transportado ao laboratório em caixa de isopor, bem vedada, contendo gelo. A operacionalização dessa etapa ficou sob a responsabilidade dos municípios do estado, onde já existem profissionais treinados e capacitados para a coleta de soro dentro do fluxograma da detecção precoce do hipotireoidismo congênito.

Na segunda amostra de sangue, o laboratório da FUNED realizou testes de sorologia convencional titulada: ELISA (EIE – doença de Chagas Bio-Manguinhos), IFI (IFI - Doença de Chagas Bio-Manguinhos) e HAI (HEMACRUZI® - Biomérieux). Além da sorologia, foi realizada a Reação em Cadeia da Polimerase - PCR para *T. cruzi* pelo Laboratório de Doença de Chagas do Instituto de Ciências Biológicas - ICB/UFMG. Os resultados da triagem neonatal são apresentados sumariamente na Fig. 6.

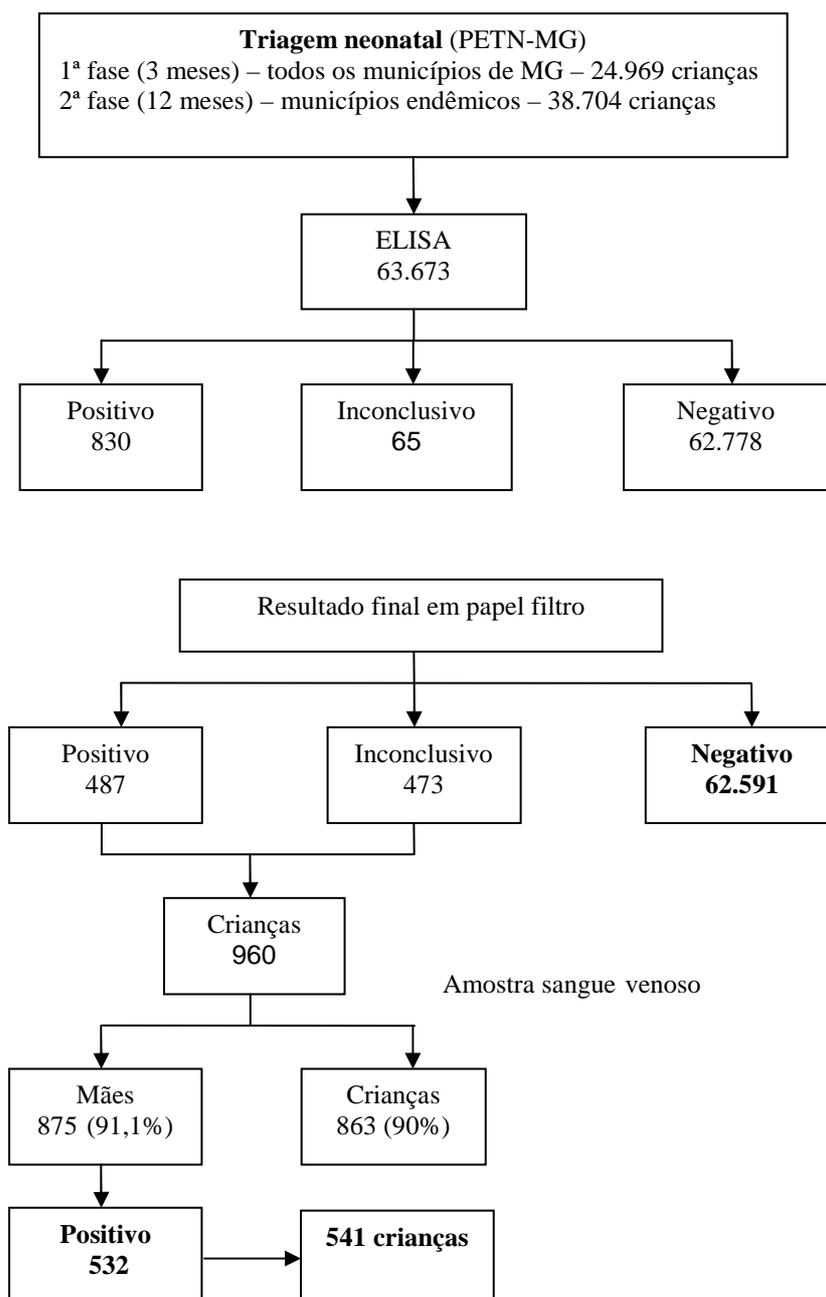


FIGURA 6: Resultados do inquérito sorológico, incluindo as duas etapas da triagem neonatal e a confirmação dos resultados positivos e indeterminados.

Os resultados positivos foram entregues pessoalmente pelo responsável pelo convênio do “teste do pezinho” em cada município. Os resultados negativos foram encaminhados, via correio, seguindo a rotina do Programa de Triagem Neonatal. Não

houve nenhuma mãe que tenha se negado a participar da triagem neonatal para doença de Chagas.

Em 1997, foi feita a validação do teste de ELISA pelo Laboratório de Sorologia da FUNED em 1.220 amostras. A repetição, em papel filtro, das reações de IFI e HAI demonstrou acuidade de 98,3% e índice KAPPA de 0,77 – considerado como concordância excelente. A tabela 3 apresenta os critérios utilizados para definição dos resultados dos testes sorológicos.

TABELA 3: Critérios utilizados para definição dos resultados dos testes de ELISA, IFI e HAI no inquérito sorológico.

Teste	Resultado	Negativo	Indeterminado	Positivo
ELISA	Ponto de corte	<0,4	0,4-0,6	>0,6
IFI	Título	<1/20	1/20-1/40	>1/40
HAI	Título	<1/8	1/8-1/16	>1/16

4.6.3. Sorologia da criança após o sexto mês de vida: 3ª amostra de sangue

As crianças com sorologia positiva para *T. cruzi* em dois testes diferentes na segunda amostra de sangue ou com um teste positivo e mãe com critério diagnóstico para doença de Chagas coletaram nova amostra de sangue seco, em papel filtro, após o sexto mês de vida. Apenas uma criança apresentou sorologia positiva em duas técnicas diferentes e PCR positivo para *T. cruzi* aos nove meses de idade. Essa criança recebeu tratamento específico com benzonidazol por sessenta dias e está em acompanhamento pelos pesquisadores.

4.7. Avaliação clínica das mães e das crianças

As crianças que apresentaram sorologia positiva na segunda amostra de sangue, em pelo menos dois testes diferentes, foram encaminhadas ao médico de referência do Centro de Saúde do seu município para avaliação clínica.

As mães com diagnóstico sorológico de doença de Chagas foram orientadas, através de formulário próprio, a procurarem a Unidade de Saúde próxima ao domicílio para consulta médica. Foi solicitado ao profissional de referência do PETN-MG, em cada Centro de Saúde, que enviasse um relatório com o resultado da avaliação clínica da mãe e da criança para análise dos pesquisadores. Foram recebidos 260 (51,4% das mães soropositivas) relatórios das Unidades de Saúde sobre a avaliação clínica, sendo que apenas 62 (11%) relatórios continham informações sobre a avaliação clínica da criança. Nenhuma criança apresentava sinal ou sintoma compatível com doença de Chagas congênita. Houve o relato de dois óbitos maternos possivelmente relacionados à doença de Chagas.

4.8. Componente caso-controle: avaliação das condições de nascimento dos recém-nascidos

Foram incluídas no estudo 541 crianças filhas de mães com sorologia positiva para doença de Chagas diagnosticadas a partir da triagem neonatal. Para obter as informações sobre as condições de nascimento dos filhos de mães com infecção chagásica, foi realizado o cruzamento dos dados do estudo com o banco de dados do SINASC do estado de Minas Gerais, dos anos de 2005 e 2006.

O cruzamento foi feito a partir do nome da mãe da criança, que era um dado comum aos dois bancos. Para confirmar se a criança encontrada no banco do SINASC era a mesma do banco de dados do estudo, comparou-se o código do município de residência e a data de nascimento da criança que também estavam presentes nos dois bancos. Foi desenvolvido um *software* para a realização desse cruzamento, utilizando linguagem de programação DELPHI. O cruzamento automático do *software* identificou 136 crianças no banco de dados do SINASC, sendo que o restante dos nomes foi cruzado através de busca manual. Mesmo com essa busca, 207 nomes de mães não foram encontrados no SINASC. Uma das dificuldades encontradas foi que 49% dos

nomes no banco de dados do estudo correspondiam ao nome da criança. Outro problema foi que alguns nomes de mães encontravam-se escritos de forma diferente nos dois bancos. Através de contato telefônico com cada centro de saúde, onde foi feita a coleta do teste do pezinho da criança, buscamos os nomes das mães que não constavam no banco de dados do estudo. Foi possível cruzar os nomes de mais 82 mães após esses telefonemas. Portanto, totalizou-se o cruzamento de 407 (76,5%) crianças do banco de dados de mães com sorologia positiva para doença de Chagas com o SINASC. Foram excluídas da análise 125 crianças que não foram encontradas no banco do SINASC.

Para compor o grupo controle, foram cruzados os nomes das 62.591 crianças filhas de mães com sorologia negativa para doença de Chagas. Foi realizado o cruzamento dos dados do estudo com o SINASC através do *software SuperProc v.0.2008.01*. Foi possível encontrar 6.198 crianças através do cruzamento do nome da mãe, utilizando o código do município de residência e a data de nascimento da criança para confirmação. O *software SuperProc v.0.2008.01* realiza o cruzamento e indica o grau de similaridade entre os nomes das mães nos dois bancos de dados (Anexo 1). Foi realizado sorteio aleatório de 407 filhos de mães não chagásicas para compor o grupo controle. Foi sorteada a amostra de acordo com a faixa etária das mães com sorologia positiva, estratificada nos seguintes grupos: ≤ 19 anos, 20-29 anos, 30-39 anos e ≥ 40 anos. Realizou-se estratificação por idade da mãe e pela mesorregião de procedência da criança (norte de Minas Gerais e outras mesorregiões) para controlar possíveis fatores de confusão.

4.8.1 Informações do banco de dados do SINASC utilizadas para a análise

Foi utilizado o banco de dados do SINASC para coletar informações contidas na DN - Declaração de Nascido Vivo (Anexo 2), cujo formulário próprio é preenchido após o nascimento da criança. As seguintes informações foram utilizadas para análise:

nome e idade da mãe, escolaridade, número de filhos vivos e mortos em gestações anteriores, município de residência, duração da gestação, tipo de gravidez, tipo de parto, número de consultas de pré-natal, data de nascimento, sexo, Apgar e peso ao nascer.

4.9. Análise estatística

Utilizou-se o *software* Excel® para elaboração do banco de dados e, para a análise estatística, o *software* SPSS®. Realizou-se análise descritiva dos dados e, para avaliar associações entre variáveis dicotômicas, foram aplicados testes paramétricos: teste de qui-quadrado de *Pearson* e, quando necessário, teste exato de *Fisher*.⁸¹ Quando indicado, foram calculados a razão de chances (*odds ratio* – OR) e o respectivo intervalo de 95% de confiança. Para comparação de variáveis contínuas, foi verificado inicialmente se a distribuição dos dados era normal. Diante de variáveis que não apresentavam distribuição normal, foi aplicado o teste não paramétrico, *Mann Whitney*, para comparação entre medianas. Os cálculos do poder da amostra foram realizados através do *software* denominado n Query®.

4.10. Aspectos éticos

O projeto “Transmissão congênita da infecção chagásica em Minas Gerais” foi aprovado pelo COEP – Comitê de Ética Médica da UFMG, no dia 17 de dezembro de 2003, recebendo o número de protocolo: ETIC 260/03. O presente estudo foi aprovado como extensão deste projeto em 25 de maio de 2007, com o número ETIC 260-03-Ex 01/07.

A Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais apresentou parecer favorável ao projeto. Foram observados todos os preceitos da ética na pesquisa biomédica envolvendo seres humanos.

Foram afixados cartazes em todos os postos de coleta do “teste do pezinho” e distribuídos folhetos informativos à população sobre a importância da pesquisa e seus

objetivos. Antes da coleta do sangue, foi informado à mãe ou responsável pela criança sobre a possibilidade da realização de exame para doença de Chagas. Caso concordasse, foi solicitado que assinasse a concordância impressa no envelope próprio, onde é armazenada a amostra individual para ser enviada ao laboratório do NUPAD. Todas as mães das crianças receberam folha impressa, contendo os resultados dos exames realizados, recomendações e atenção médica pertinentes.

4.11. Financiamento do estudo

O projeto “Transmissão congênita da infecção chagásica em Minas Gerais” foi financiado pela SVS/MS – Secretaria de Vigilância à Saúde do Ministério da Saúde, com intermediação da OPAS.

5. RESULTADOS

5.1. ARTIGO DE REVISÃO

ESTRATÉGIAS DE DIAGNÓSTICO PRECOCE PARA TRANSMISSÃO CONGÊNITA DA DOENÇA DE CHAGAS

STRATEGIES FOR EARLY DIAGNOSIS OF CONGENITAL TRANSMISSION OF CHAGAS' DISEASE

Resumo

A doença de Chagas atinge cerca de doze milhões de pessoas na América Latina, a maioria pobre e procedente da zona rural. Com o controle da transmissão vetorial e transfusional do *T. cruzi*, a via vertical desponta como um problema de saúde pública. Este artigo propõe uma revisão sobre os fatores de risco para a transmissão vertical da infecção chagásica, um diagnóstico e estratégias de controle da doença. A prevalência da infecção pelo *T. cruzi* em gestantes, principal fator de risco para a infecção congênita, varia de 0,73% no Peru a 42,2% na Bolívia. Em Minas Gerais, 0,5% das mulheres em idade fértil tem doença de Chagas, com taxa de transmissão vertical de 0,2%. Contudo, essa prevalência é variável e algumas regiões do estado têm elevada ocorrência da infecção na população em geral. Outros fatores de risco implicados na transmissão vertical são: alterações na resposta imunológica materna, co-infecção com *Human immunodeficiency vírus*, resposta imune da placenta e cepa do *T. cruzi*. Cerca de 50% a 90% dos recém-nascidos infectados nascem assintomáticos, reforçando a necessidade do diagnóstico laboratorial. Recomenda-se, ao nascimento, pesquisar o parasita em sangue de cordão ou, aos nove meses de idade, confirmar a presença de anticorpos IgG anti-*T. cruzi* na criança. O tratamento específico é obrigatório em todas as crianças com infecção congênita e apresenta eficácia de até 100% quando iniciado no primeiro ano de vida. A estratégia ideal para o diagnóstico precoce dos casos congênitos

é a realização de sorologia em todas as gestantes, durante o pré-natal, nas áreas endêmicas.

Palavras-chave: doença de Chagas congênita, gestantes, transmissão vertical.

Abstract

Chagas' disease affects more than 12 million people in Latin America, mostly poor and from rural areas. With the control of both vector transmission and the transmission of *T. cruzi* through blood transfusion, vertical disease transmission seems to be a public health problem. This article presents a review of risk factors for vertical transmission of Chagas' disease, diagnosis and control strategies. The prevalence of *T. cruzi* infection in pregnant women is the main risk factor for congenital Chagas' disease, ranging from 0,73% in Peru to 42,2% in Bolivia. In the state of Minas Gerais in Brazil, 0,5% of women of childbearing age have Chagas' disease with a vertical transmission rate of 0,2%. This prevalence, though, varies a lot, and in some regions of the state there is a high incidence of the infection among the general population. Risk factors for vertical transmission include maternal immune response, coinfection with *Human immunodeficiency virus*, placental immune response and parasite strain. Between 50% and 90% of infected newborns are asymptomatic, which reinforces the need for laboratory diagnosis. It is recommended that cord blood should be screened for the parasite at birth or the presence of IgG anti-*T. cruzi* be confirmed at nine months of age. Specific treatment is compulsory in all the children with congenital infection and it is 100% effective when started in the first year of life. The ideal strategy for early diagnosis of congenital cases of *T. cruzi* is the implementation of serology in all pregnant women during prenatal care in endemic area.

Key words: congenital Chagas' disease, pregnant women, vertical transmission

5.1.1. Introdução

A doença de chagas humana (DCH) é uma antropozoonose causada pelo *Trypanosoma cruzi*, endêmica nos países da América latina, onde atinge cerca de doze milhões de pessoas, a maioria pobre e procedente da zona rural.¹ Os principais mecanismos de transmissão da DCH são o vetorial, transfusional e o via transplacentária. Outros mecanismos são considerados ocasionais: via oral, acidentes de laboratório e por transplantes de órgãos.¹ O aleitamento materno é uma forma possível de transmissão da infecção da mãe para o filho, mas é extremamente rara.²

A partir das décadas de 70-80, houve um esforço progressivo por parte dos governos dos países da América Latina para a implantação de medidas de controle da transmissão vetorial da infecção chagásica. As principais medidas instituídas foram o combate ao vetor através do uso de inseticidas, a melhoria das condições de habitação da população e a educação sanitária. No princípio dos anos 90, foi iniciada uma estratégia de ação compartilhada por diferentes países do Cone Sul (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai), com o objetivo de eliminar do ambiente doméstico o *Triatoma infestans*, principal vetor responsável pela expansão da endemia, e reduzir ou eliminar a transmissão transfusional através da seleção dos doadores de sangue.¹ Houve, então, redução progressiva da incidência da DCH, tendência observada principalmente em estudos soropidemiológicos em crianças e jovens nas áreas endêmicas do Cone Sul.^{1,3} Na Bolívia, país de maior prevalência da DCH, a taxa de infestação vetorial no domicílio caiu de 66% nos anos 1999-2000 para menos de 2% em 2004.⁴ No Brasil, a transmissão pelo vetor foi interrompida em nove dos onze estados considerados inicialmente endêmicos.⁵ Em 2001, Minas Gerais recebeu o certificado da OMS/OPAS de erradicação do *Triatoma infestans* e, em 1998, a incidência da parasitose em crianças entre sete e quatorze anos foi de 0,04% no Estado.^{6,7}

A possibilidade da transmissão vertical da doença de Chagas já havia sido suspeitada por Carlos Chagas em 1909, mas somente há pouco tempo começou-se a valorizar a sua importância no surgimento de novos casos da doença.⁷ Com os movimentos migratórios da população de áreas rurais endêmicas para centros urbanos, onde não há transmissão vetorial, a doença de Chagas congênita vem se tornando um dos fatores responsáveis pela urbanização da DCH.⁷ Além disso, a ocorrência de casos de DCC de segunda geração demonstra a possibilidade dessa forma de transmissão perpetuar a endemia e a necessidade de programas para o seu controle.⁸ O diagnóstico e tratamento precoces são uma medida importante de saúde pública, considerando que o tratamento é curativo e que mais de 30% das crianças infectadas não tratadas evoluirão irreversivelmente para a fase crônica da doença.⁹ Nesse contexto, é de grande importância que os profissionais de saúde responsáveis pelo atendimento da criança estejam atentos para a possibilidade de infecção pelo *T. cruzi* em todo filho de mãe com diagnóstico de doença de Chagas ou procedente de região endêmica.

5.1.2. Método

O presente artigo propõe uma revisão sobre os fatores de risco para a transmissão vertical da infecção chagásica, diagnóstico e estratégias de controle. A revisão bibliográfica foi realizada através de pesquisa nas bases de dados LILACS, BIREME e PUBMED, utilizando como descritores a doença de Chagas congênita, a gestante, a transmissão vertical e o recém-nascido.

5.1.3. Desenvolvimento

Para a definição de infecção chagásica, utiliza-se o critério da Organização Mundial de Saúde, que exige a positividade em pelo menos dois testes sorológicos com técnicas diferentes. Considera-se caso de doença de Chagas congênita a criança nascida de mãe com sorologia positiva para infecção chagásica e que apresenta exames

parasitológicos positivos a partir do nascimento, ou sorologia positiva após a exclusão de anticorpos de origem materna. Devem ser excluídas outras formas de transmissão da doença, como a transmissão vetorial, por transfusão sanguínea e por aleitamento materno.⁵

Prevalência da doença de Chagas em gestantes

Segundo estimativas recentes, existem cerca de dois milhões de indivíduos infectados pelo *T. cruzi* no Brasil atualmente, com idade média de 30 anos ou mais. Cerca da metade são mulheres, mas com um contingente feminino em idade fértil cada vez menor.¹⁰ A prevalência da infecção pelo *T. cruzi* em gestantes, principal fator de risco para a doença de Chagas congênita, varia de 0,73% no Peru a 42,2% na Bolívia.^{4,11,12} A idade média das gestantes chagásicas varia de 24 anos na Bolívia a 29,9 anos na Argentina.^{4,7,11,12} No Brasil, essa prevalência varia de 0,3-33%, sendo que, em Minas Gerais, um inquérito sorológico realizado através do Programa de Triagem Neonatal encontrou índice de 0,5% de puérperas com doença de Chagas.^{6,10}

A gestante com infecção pelo *T. cruzi* pode transmitir o parasita para o feto durante qualquer fase da doença (aguda ou crônica) e em qualquer momento da gestação, sendo mais provável no terceiro trimestre.^{4,13} A mãe pode transmitir o parasita para dois ou mais dos seus filhos, enquanto outros irmãos podem não adquirir a infecção.¹⁴ O risco da transmissão parece ser maior na fase aguda da infecção materna, quando a parasitemia é mais elevada e persistente.^{4,15} A transmissão também pode ocorrer no canal do parto, pelo contato das mucosas do feto com o sangue da mãe infectada.¹⁶ Estudo realizado na Bolívia identificou como fatores de risco para infecção congênita apenas a soropositividade para *T. cruzi* materna e a presença de parasitas no sangue periférico da mãe no momento do parto.⁴

As taxas de transmissão da DCC variam de acordo com a área geográfica e com a sensibilidade e a especificidade dos métodos diagnósticos empregados. Os estudos mostram variações de 0,1% em regiões do Brasil e Argentina e até de 7% ou mais em algumas áreas da Bolívia, Chile e Paraguai.^{7,12,14,17} Estudos que utilizaram exame histopatológico da placenta para diagnóstico dos casos congênitos superestimam a prevalência da transmissão vertical, pois as placentas podem apresentar parasitas mesmo nos filhos não infectados de mães chagásicas.¹⁸

Em estudo experimental, a infecção aguda da fêmea pelo *T. cruzi* levou à mortalidade fetal precoce, enquanto a infecção crônica ocasionou somente um atraso no crescimento fetal, mesmo na ausência de infecção congênita do feto.¹⁹ Estudos clínicos têm demonstrado que a infecção crônica materna pelo *T. cruzi* parece não afetar a evolução da gestação, o desenvolvimento fetal e a saúde dos recém-nascidos não infectados.^{12,20}

- Imunidade celular na gestação

A transmissão congênita da DCH resulta do complexo equilíbrio entre a resposta imune materna, fatores placentários e fatores associados ao parasita.²¹ Durante a gravidez, é necessária uma tolerância do sistema imune materno aos antígenos fetais, e um dos mecanismos responsáveis por essa tolerância é o desvio da resposta imune para o tipo 2, inibindo a resposta do tipo 1. Essa alteração da resposta imune pode aumentar a susceptibilidade da puérpera às infecções por protozoários, que normalmente são controladas por uma resposta imune tipo 1.^{2,4} Estudos realizados na Bolívia demonstraram que mães que transmitiram a infecção pelo *T. cruzi* para o filho apresentam uma diminuição da produção de interferon γ (IFN- γ) e aumento da interleucina 10 (IL-10), específicas para essa infecção, além de deficiência de IL-2, o que poderia estar relacionado ao aumento da carga parasitária encontrada nessas mães.

Além disso, parece haver relação significativa entre a menor produção de IFN- γ com a baixa idade materna e pequeno número de gestações anteriores.^{21,22}

- Fatores placentários

Estudos experimentais mostram que o trofoblasto funciona como barreira para a transmissão transplacentária do *T. cruzi* e que a competência imunológica da placenta tem um papel importante contra essa transmissão.^{23,24} Estudos “*in vitro*” sugerem que a fosfatase alcalina placentária pode estar envolvida no mecanismo de penetração do *T. cruzi* para dentro da célula.²³ Após a entrada do parasita na célula e a formação do vacúolo, ocorre a fusão dos lisossomos com o vacúolo contendo *T. cruzi*. O parasita pode sobreviver ou não a essa fase. Nas células susceptíveis, o *T. cruzi* sobrevive dentro do vacúolo e vai para o citosol, onde se multiplica.²⁴ Estudos mostram evidências da participação de substâncias dos lisossomos de células de placentas humanas na regulação da infecção pelo *T. cruzi*.^{25,26}

- Cepas parasitárias

Estudos de caracterização bioquímico-molecular permitiram a classificação do *T. cruzi* em seis subdivisões genéticas ou linhagens: *T. cruzi* I, *T. cruzi* IIa, *T. cruzi* IIb, *T. cruzi* IIc, *T. cruzi* IId e *T. cruzi* IIe.^{27,28}

Na DCH, podem estar presentes cepas de *T. cruzi* com propriedades biológicas diferentes com relação à virulência e o tropismo pelos diferentes tecidos do corpo humano.²⁸ Alguns estudos buscaram verificar a existência de associação de certas linhagens do parasita com maior risco de transmissão vertical. Em um estudo realizado na Bolívia e Argentina, a transmissão congênita foi mais freqüente entre filhos de mães provenientes de região de baixa endemicidade para doença de Chagas do que nas de alta endemicidade. Uma das hipóteses levantadas para tentar explicar esse achado seria relacionado à cepa de *T. cruzi*, o que não foi confirmado. Burgos et al. (2007), através

do método de PCR, encontraram maior prevalência de *T. cruzi* IId tanto em amostras de sangue de mães e crianças relacionadas à transmissão congênita como em pacientes chagásicos não relacionados a esse tipo de transmissão. Os autores deste estudo não encontraram associação direta entre linhagem de *T. cruzi* e ocorrência de infecção congênita, mas apenas indicaram a predominância do *T. cruzi* IId em pacientes procedentes da Argentina e Bolívia.^{27,28} As sub-linhagens de *T. cruzi* encontradas nas mães foram idênticas às dos seus neonatos, mas o grau de parasitemia do neonato, em geral, foi dez vezes maior que o da sua mãe.²⁹

- Aspectos clínicos da infecção congênita

A infecção da criança durante a gestação pode causar alterações importantes em seu crescimento que predisõem ao aborto, à morte fetal, à prematuridade e à desnutrição fetal.^{30,31} Na maioria dos estudos, 50% a 90% dos recém-nascidos infectados nascem assintomáticos, não havendo um perfil clínico único da infecção congênita, reforçando a necessidade do diagnóstico laboratorial.¹⁴ Os sinais clínicos mais comuns nos pacientes sintomáticos são hepatomegalia, esplenomegalia, cardiomegalia, febre, edema, linfadenopatia e petéquias.^{12,14,32} O edema generalizado e meningoencefalite são infreqüentes.¹² Em estudos experimentais, foram relatados catarata, hemorragias retinianas e opacificações vítreas, porém estudos clínicos não encontraram essas alterações.^{2,14} Manifestações digestivas com megaesôfago e megacolon podem ocorrer muito precocemente ou estar presentes ao nascimento.^{2,33} A grávida co-infectada com o HIV apresenta risco aumentado de transmissão congênita do *T. cruzi*, com maior morbidade e mortalidade para o recém-nascido.²⁸

Áreas geográficas com alta densidade vetorial foram associadas com maior positividade na hemocultura das mães chagásicas ($p < 0,001$), com formas clínicas mais graves e maior taxa de mortalidade ($p < 0,001$) da doença de Chagas congênita se

comparadas a áreas de baixa densidade vetorial.³⁴ Isso poderia ser explicado por possíveis reinfecções na gestante que ocorreriam com maior frequência nas áreas com alta densidade vetorial. Essas reinfecções podem favorecer a transmissão do *T. cruzi* para o feto, aumentando sua parasitemia e levando a uma doença congênita mais grave. O papel das reinfecções na gravidade da doença de Chagas já foi sugerido em estudo em adultos, mas permanece controverso em estudos experimentais.³⁴ Esses resultados mostram a importância do controle vetorial em áreas endêmicas, que além de reduzir a transmissão vetorial, pode contribuir para a redução da morbimortalidade da infecção congênita.

- Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da doença de chagas congênita pode ser realizado por diferentes métodos parasitológicos e sorológicos de acordo com a disponibilidade de equipamentos e técnicos treinados para cada exame. É importante que o diagnóstico seja feito precocemente, se possível, antes do recém-nascido ter alta da maternidade. A demora na realização do diagnóstico pode levar à perda do contato com a mãe da criança e da chance do tratamento precoce, especialmente nas regiões em que a população tem dificuldade de acesso aos serviços de saúde.

- Diagnóstico parasitológico

A dificuldade no diagnóstico da infecção congênita ocorre principalmente devido à baixa sensibilidade dos exames parasitológicos e à baixa especificidade das reações sorológicas. Recomenda-se, ao nascimento, a realização de exames parasitológicos, tais como o exame direto para a visualização dos parasitas no sangue, utilizando o método de concentração do microhematócrito.⁵ A pesquisa do parasita deve ser realizada preferencialmente em sangue de cordão umbilical pela facilidade da coleta e por trazer menor agressão ao recém-nascido, mas pode ser realizado também em

sangue periférico. O microhematócrito é o método mais utilizado pela facilidade do uso, pelo baixo custo e o resultado rápido. Tem valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 90%.³⁵ Entretanto, o recém-nascido pode apresentar microhematócrito negativo e depois cursar com sorologia positiva após 6-7 meses, o que demonstra a necessidade do seguimento clínico, parasitológico e sorológico por mais tempo dos filhos de mães infectadas pelo *T. cruzi*.

A hemocultura e o xenodiagnóstico também são métodos parasitológicos que podem ser realizados ao nascimento. Entretanto, geralmente são mais caros, nem sempre disponíveis em laboratórios de análise clínica e o resultado pode demorar até 60 dias, além de serem mais agressivos para a criança. O PCR é uma outra alternativa para o diagnóstico precoce, mas é uma técnica mais cara e ainda pouco disponível na maioria das regiões endêmicas.³⁶ Um estudo encontrou sensibilidade similar entre o PCR e a hemocultura, todavia o resultado através do PCR foi obtido em 48 horas, enquanto com a hemocultura o tempo foi de quinze a sessenta dias após a coleta.³⁵

- Diagnóstico sorológico

A doença de Chagas é caracterizada pelo aparecimento cronológico de classes de anticorpos específicos durante a evolução da infecção. Anticorpos da classe IgM aparecem primeiro como sinal de fase aguda da doença, além dos anticorpos específicos da classe IgA que também surgem nessa fase precoce. Os anticorpos da classe IgG, que também já estão presentes na fase aguda, permanecem detectáveis até a fase crônica da infecção.³⁷

A sorologia convencional para a detecção de IgG permite o diagnóstico da infecção da criança após o desaparecimento dos anticorpos maternos transferidos através da placenta, o que ocorre até os nove meses de idade na maioria das crianças. Pode-se utilizar qualquer combinação entre as técnicas de *Enzima Linked Immosorbent*

Assay (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI), Hemaglutinação indireta (HAI) para a detecção de IgG na criança após essa idade.⁵ O antígeno utilizado nesses testes são frações antigênicas inteiras ou semi-purificadas da forma epimastigota do *T. cruzi*, apresentando reações falso-positivas. O uso de antígenos recombinantes de *T. cruzi* é uma alternativa interessante para melhorar o diagnóstico sorológico da doença de Chagas. Um estudo³⁸ mostrou que a especificidade com o antígeno de epimastigota foi de 84%, enquanto ao se utilizar proteínas recombinantes a especificidade chegou a 99,6%. Esses resultados mostram que a maior vantagem do ELISA recombinante para o diagnóstico da doença de Chagas é o fato de não ocorrer reação cruzada com outras infecções parasitárias.³⁸

Anticorpos das classes IgM e IgA têm pouca utilidade no diagnóstico da infecção congênita devido à sua baixa especificidade e sensibilidade.³⁷ Resultados falso-negativos ocorrem especialmente quando há um excesso de anticorpos IgG transferidos passivamente, suprimindo a síntese de anticorpos pelo feto. A presença de antígenos circulantes do parasito, capazes de atravessar a placenta, pode induzir a uma resposta imune do feto, mesmo que não tenha sido infectado.³⁷ A aquisição da infecção tardiamente na gravidez ou no parto pode ser a explicação para a baixa sensibilidade desses testes em recém-nascidos. A detecção simultânea de IgM e IgA no soro do recém-nascido sugere que a transmissão transplacentária ocorreu no terceiro trimestre de gravidez.³⁷

- Estratégias de controle

O tratamento específico da gestante, com as drogas disponíveis atualmente, não está indicado por não ser conhecido o risco de teratogenicidade sobre o feto, além de ser baixa a eficácia terapêutica na fase crônica da doença.⁵ Portanto, não há uma medida direta que seja eficaz na prevenção da transmissão vertical da doença de Chagas. As

estratégias de prevenção da infecção congênita são, principalmente, o controle da transmissão vetorial, o *screening* sorológico dos doadores de sangue e o diagnóstico e tratamento precoces das crianças infectadas.³

- Programa de diagnóstico pré-natal

A estratégia ideal para o diagnóstico precoce dos casos congênitos é a realização de sorologia em todas as gestantes, durante o pré-natal, nas áreas endêmicas. As gestantes com sorologia positiva devem ser acompanhadas e os seus filhos devem ser investigados através, preferencialmente, do microhematócrito em sangue de cordão, podendo ser realizados também a hemocultura ou o PCR para *T. cruzi*. Caso o exame parasitológico seja negativo, a criança deve ser acompanhada até os nove meses de idade e realizar sorologia com duas técnicas diferentes.⁵ Em caso de positividade da sorologia após essa idade, deve-se iniciar o tratamento específico da criança (fig.1).

- Programa de diagnóstico neonatal

Uma estratégia mais factível em saúde pública é a realização da triagem pós-natal através do Programa de Triagem Neonatal, uma vez que já existe uma estrutura laboratorial e ambulatorial montada. A sorologia realizada em sangue seco (papel filtro) pela triagem neonatal, em caso de positividade, requer confirmação através de outro teste sorológico diferente em amostra de soro. O resultado positivo confirma infecção materna e a criança deve ser encaminhada para a pesquisa da infecção congênita e para o tratamento, caso seja confirmada a transmissão vertical.³⁹ Se não for possível adotar o *screening* universal, então este deve ser aplicado pelo menos às crianças consideradas de maior risco, como as prematuras ou com baixo peso ao nascer e em caso de sintomas compatíveis com infecção chagásica, especialmente a hepatoesplenomegalia.¹² Devem ser investigados também os outros irmãos, pois foi encontrada maior ocorrência de infecção congênita em famílias com registro de algum caso anterior (Fig.7).¹⁴

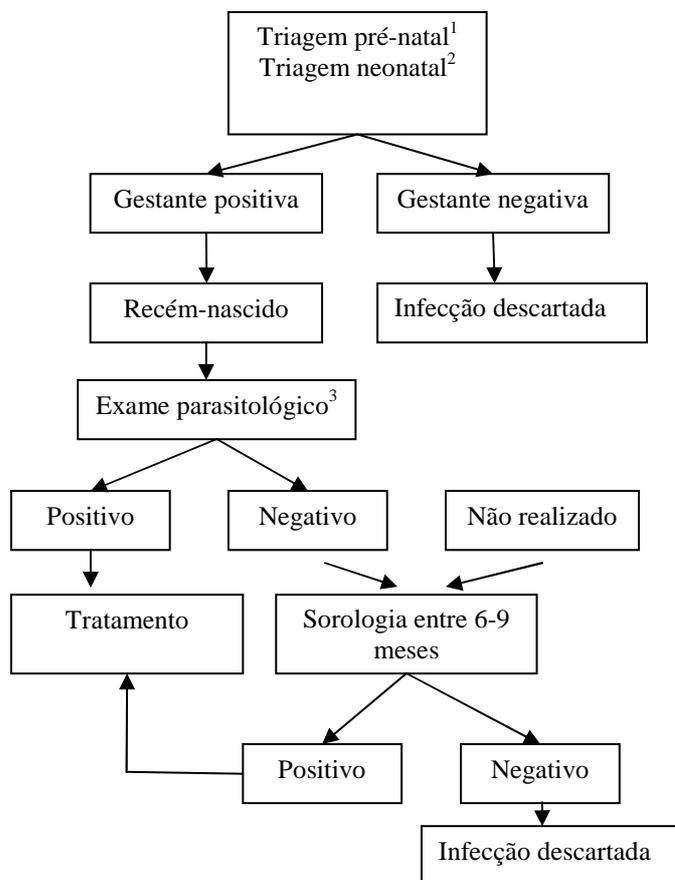


FIGURA 7: Estratégias de diagnóstico e controle da doença de Chagas congênita em áreas endêmicas.

- 1- Sorologia convencional pelo menos com duas técnicas diferentes.
- 2- Sorologia pela técnica EIE IgG em amostra de sangue em papel filtro, que deve ser confirmada em amostra de soro no binômio mãe-filho.
- 3- Exame parasitológico direto, PCR (repetido em duas amostras) ou hemocultura.

- Tratamento

O tratamento específico é obrigatório em todas as crianças com doença de Chagas congênita e deve ser iniciado logo após o diagnóstico. As drogas recomendadas são o nifurtimox (10-15 mg/kg/dia) e o benzonidazol (5-10 mg/kg/dia), dividido em duas ou três doses diárias, durante 30-60 dias. Apenas o benzonidazol encontra-se

disponível no Brasil. A eficácia do tratamento específico chega a 100% se iniciado no primeiro ano de vida e apresenta boa tolerabilidade.⁵ O tratamento pode ser feito em ambulatório, com acompanhamento clínico e laboratorial durante o uso da droga para avaliar possíveis efeitos colaterais. Os principais efeitos colaterais são anorexia, irritabilidade, vômitos, diarreia e erupções cutâneas.¹⁶ Após o término do tratamento, a criança deve ser acompanhada pelo menos a cada três meses durante o primeiro ano. O critério de cura consiste na persistência da sorologia convencional negativa, o que ocorre na maioria dos casos em até doze meses após o tratamento.⁴⁰ Se aos três anos de idade não houver redução progressiva do título de anticorpos, pode-se considerar falha terapêutica, sempre que o tratamento tenha sido iniciado antes de um ano de idade.⁵ Um estudo na Argentina verificou que 91,4% das crianças diagnosticadas no primeiro mês de vida mantiveram a negatificação sorológica cinco a oito anos após o tratamento.⁴¹

5.1.4. Conclusões

As regiões endêmicas para doença de Chagas apresentam amplas variações quanto à prevalência em gestantes, taxa de transmissão vertical e morbidade e mortalidade das crianças infectadas. Além disso, devem-se considerar as diferenças na disponibilidade de recursos financeiros e tecnológicos para a escolha do programa de controle que mais se adequa a cada uma dessas regiões. O combate ao vetor e a triagem de doadores de sangue devem ser mantidos e ampliados como forma de reduzir progressivamente a prevalência de gestantes infectadas e o risco de transmissão congênita.³ Minas Gerais, região endêmica para a infecção chagásica, historicamente apresenta elevada prevalência da doença no norte do estado e triângulo mineiro, sendo recomendada a investigação rotineira da infecção nas gestantes e nas crianças que forem filhas de mães infectadas.

5.1.5. Referências bibliográficas

1. Dias JC, Silveira AC. Chagas disease in the Americas: current situation and perspectives. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:5-13.
2. Bittencourt AL. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992;34(5):403-8.
3. Andrade AL, Zicker F, Luquetti AO, et al. Surveillance of *Trypanosoma cruzi* transmission by serological screening of schoolchildren. *Bull World Health Organ* 1992;70(5):625-9.
4. Salas NA, Cot M, Schneider D, et al. Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuiba, south Bolivia. *Trop Med Int Health* 2007;12(12):1498-505.
5. Proceedings of the International Colloquium on Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection, Cochabamba, Bolivia, 6-8 November 2002. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:1-124.
6. Gontijo ED, Andrade G, Jannuzzi JH, Moreira E, Januário N, Mourão O, et al. Doença de Chagas congênita - inquérito sorológico em Minas Gerais - modelo e proposta. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1998;31Supl.3:53-4.
7. Brutus L, Schneider D, Postigo J, Romero M, Santalla J, Chippaux JP. Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia. *Acta Trop* 2008;106(3):195-9.
8. Schenone H, Gaggero M, Sapunar J, Contreras MC, Rojas A. Congenital Chagas disease of second generation in Santiago, Chile. Report of two cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43(4):231-2.
9. Soares MB, Pontes-De-Carvalho L, Ribeiro-Dos-Santos R. The pathogenesis of Chagas' disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet. *An Acad Bras Cienc* 2001;73(4):547-59.

10. Luquetti AO, Ferreira AW, Oliveira RA, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: estimation of prevalence based on preliminary data of national serological surveys in children under 5 years old and other sources. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:24-6.
11. Blanco SB, Segura EL, Cura EN, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. *Trop Med Int Health* 2000;5(4):293-301.
12. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(2):201-9.
13. Rassi A, Amato Neto V, Rassi GG, et al. A retrospective search for maternal transmission of Chagas infection from patients in the chronic phase. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(6):485-9.
14. Sanchez Negrette O, Mora MC, Basombrio MA. High prevalence of congenital *Trypanosoma cruzi* infection and family clustering in Salta, Argentina. *Pediatrics* 2005;115(6):668-72.
15. Moretti E, Basso B, Castro I, et al. Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38(1):53-5.
16. Moya P, Basso B, Moretti E. Congenital Chagas disease in Cordoba, 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.
17. Russomando G, Almiron M, Candia N, Franco L, Sanchez Z, de Guillen I. Implementation and evaluation of a locally sustainable system of prenatal diagnosis to detect cases of congenital Chagas disease in endemic areas of Paraguay. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:49-54.

18. Gurtler RE, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):29-32.
19. Truyens C, Mjihdi K, Lambot MA, Rivera MT, Noel JC, Carlier Y. Effects of acute and chronic *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant mice. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:68-72.
20. Torrico F, Castro M, Solano M, et al. Effects of maternal infection with *Trypanosoma cruzi* in pregnancy development and in the newborn infant. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:73-6.
21. Carlier Y. Factors and mechanisms involved in the transmission and development of congenital infection with *Trypanosoma cruzi*. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:105-7.
22. Hermann E, Truyens C, Alonso-Vega C, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon- gamma in response to parasite antigens. *J Infect Dis* 2004;189(7):1274-81.
23. Sartori MJ, Lin S, Frank FM, Malchiodi EL, de Fabro SP. Role of placental alkaline phosphatase in the interaction between human placental trophoblast and *Trypanosoma cruzi*. *Exp Mol Pathol* 2002;72(1):84-90.
24. Frank F, Sartori MJ, Asteggiano C, Lin S, de Fabro SP, Fretes RE. The effect of placental subfractions on *Trypanosoma cruzi*. *Exp Mol Pathol* 2000;69(2):144-51.
25. Sartori MJ, Mezzano L, Lin S, Repossi G, Fabro SP. Cellular components and placental alkaline phosphatase in *Trypanosoma cruzi* infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:87-91.
26. Fernandez-Aguilar S, Lambot MA, Torrico F, et al. Placental lesions in human *Trypanosoma cruzi* infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:84-6.

27. Svoboda M, Virreira M, Torrico F, et al. Detection of molecular heterogeneity of *Trypanosoma cruzi*. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:77-83.
28. Burgos JM, Altcheh J, Bisio M, et al. Direct molecular profiling of minicircle signatures and lineages of *Trypanosoma cruzi* bloodstream populations causing congenital Chagas disease. Int J Parasitol 2007;37(12):1319-27.
29. Virreira M, Truyens C, Alonso-Vega C, et al. Comparison of *Trypanosoma cruzi* lineages and levels of parasitic DNA in infected mothers and their newborns. Am J Trop Med Hyg 2007;77(1):102-6.
30. Segura EL, Sosa Estani S, Esquivel ML, Gomez A, Salomon OD. Control of the transmission of *Trypanosoma cruzi* in Argentina 1999. Medicina (B Aires) 1999;59 Suppl 2:91-6.
31. Basombrio MA, Nasser J, Segura MA, et al. The transmission de Chagas disease in Salta and the detection of congenital cases. Medicina (B Aires) 1999;59 Suppl 2:143-6.
32. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. Clin Infect Dis 1995;21(3):551-5.
33. Da-Costa-Pinto EA, Almeida EA, Figueiredo D, Bucarechi F, Hessel G. Chagasic megaesophagus and megacolon diagnosed in childhood and probably caused by vertical transmission. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2001;43(4):227-30.
34. Torrico F, Vega CA, Suarez E, et al. Are maternal re-infections with *Trypanosoma cruzi* associated with higher morbidity and mortality of congenital Chagas disease? Trop Med Int Health 2006;11(5):628-35.
35. Mora MC, Sanchez Negrette O, Marco D, et al. Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology. J Parasitol 2005;91(6):1468-73.

36. Virreira M, Torrico F, Truyens C, et al. Comparison of PCR methods for the diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:65-7.
37. Rodriguez P, Truyens C, Alonso-Vega C, et al. Serum levels for IgM and IgA antibodies to anti-*Trypanosoma cruzi* in samples of blood from newborns from mothers with positive serology for Chagas disease. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:62-4.
38. Umezawa ES, Silveira JF. Serological diagnosis of Chagas disease with purified and defined *Trypanosoma cruzi* antigens. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999;94 Suppl 1:285-8.
39. Brazilian Consensus on Chagas disease. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 3:7-29.
40. Suarez E, Alonso-Vega C, Torrico F, Cordova M. Integral treatment of congenital Chagas disease: the Bolivian experience. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:21-3.
41. Zaidenberg M. Congenital Chagas' disease in the province of Salta, Argentina, from 1980 to 1997. Rev Soc Bras Med Trop 1999;32(6):689-95.

ARTIGO ORIGINAL

EFEITOS DA DOENÇA DE CHAGAS MATERNA SOBRE AS CONDIÇÕES DE NASCIMENTO DOS RECÉM-NASCIDOS VIVOS IDENTIFICADOS PELA TRIAGEM NEONATAL EM MINAS GERAIS

THE EFFECTS OF MATERNAL CHAGAS' DISEASE ON THE BIRTH CONDITIONS OF LIVE BIRTHS IDENTIFIED BY NEONATAL SCREENING IN THE STATE OF MINAS GERAIS

RESUMO

A prevalência da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em puérperas, em Minas Gerais, é de cerca de 0,5%, com taxa de transmissão congênita de 0,2%. São poucos os estudos dos efeitos da infecção chagásica crônica na gravidez e na saúde dos filhos não infectados. **Objetivos:** Avaliar as condições de nascimento dos recém-nascidos filhos de puérperas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* e as características epidemiológicas das mães chagásicas em Minas Gerais. **Métodos:** Foi realizado inquérito sorológico em 63.673 recém-nascidos, através da pesquisa de IgG específica em amostra de sangue seco, em Minas Gerais. Para as crianças com resultado positivo ou indeterminado foi realizada confirmação sorológica da mãe e do filho. A infecção chagásica na mãe foi confirmada pela sorologia positiva em dois testes diferentes, e foi solicitada sorologia do filho após o sexto mês de vida. As condições de nascimento dos recém-nascidos foram obtidas do banco de dados do Sistema de Informações de Nascidos Vivos. **Resultados:** O estudo envolveu 407 filhos de mães chagásicas e 407 filhos de mães não chagásicas. A média de idade das mães soropositivas foi de 32 anos (IC95% 31,3-32,6), maior que das soronegativas (25 anos - IC95% 24,86; 25,2). O nível de escolaridade materna foi maior no grupo de mães não chagásicas ($p < 0,001$). O tipo de parto vaginal

foi mais freqüente entre as mães chagásicas ($p= 0,012$) do que não chagásicas. Não houve diferença significativa na comparação entre filhos de puérperas chagásicas com filhos de não chagásicas com relação ao sexo, idade gestacional, peso de nascimento e APGAR 1° e 5° minuto. **Conclusões:** A média de idade das gestantes chagásicas foi maior que a média das não chagásicas. A infecção materna pelo *Trypanosoma cruzi* não interferiu nas condições de nascimento dos recém-nascidos.

Palavras chave: *Trypanosoma cruzi*. Triagem neonatal. Gestantes. Minas Gerais

ABSTRACT

The prevalence rate of *T-cruzi* infection among puerperas in the state of Minas Gerais is around 0.5%, with a 0.2% vertical transmission rate. There are few studies on the effects of chronic chagasic infection during pregnancy and on the health of non-infected children. **Objectives:** The aim of this study was to assess the birth conditions of neonates born to *T. cruzi*-infected puerperas and the epidemiological characteristics of chagasic mothers in the State of Minas Gerais. **Methods:** A serological survey was conducted on 63,673 newborn babies in the state of Minas Gerais, by means of the search for specific igG in dried blood samples. If the results of serological screening of children were positive or indeterminate, confirmatory serology was requested for both child and mother. *T-cruzi* infection in the mothers was confirmed through positive serology in two different tests, and the child's serology was requested after the sixth month. Birth conditions of neonates were obtained from the System of Information on Live Births. **Results:** 407 children born to *T-cruzi*-infected mothers and 407 children born to non-infected mothers were involved in this study. The average age of seropositive mothers was 32 (CI95% 31,3-32,6), greater than the average age of seronegative mothers (25 – CI 95% 24,86; 25,2). The mothers' level of education was higher among non-chagasic mothers ($p < 0,001$). Vaginal delivery was also more frequent among chagasic mothers ($p = 0,012$). There was no significant difference between these two groups of children concerning sex, gestational age, birth weight or APGAR score between the 1st and 5th minutes. **Conclusions:** The average age of chagasic pregnant women was greater than the average age of the non-chagasic ones. Maternal *T-cruzi* infection did not interfere with the birth conditions of the newborn babies studied. **Key words:** *Trypanosoma cruzi*. Neonatal screening. Pregnant woman. Minas Gerais.

5.2.1 Introdução

A doença de Chagas é uma antropozoonose causada pelo *Trypanosoma cruzi* que afeta em torno de 12 milhões de pessoas na América Latina.¹ Existem cerca de 2 milhões de infectados no Brasil, dos quais aproximadamente 600 mil residem em Minas Gerais.² Com a eliminação do *Triatoma infestans* e o controle da transmissão transfusional, a via vertical, no Brasil, passou a ser considerada uma das principais formas de transmissão da infecção chagásica. O diagnóstico precoce e tratamento das crianças infectadas são importantes medidas de saúde pública, considerando que o índice de cura chega a mais de 90% dos casos.³ Além disso, entre 10 e 40% das crianças não tratadas progridem para a cardiopatia crônica, com significativa morbidade e mortalidade.¹

As taxas de transmissão da infecção congênita variam de acordo com a área geográfica e com a sensibilidade e a especificidade dos métodos diagnósticos empregados. Os trabalhos mostram variações de 0,1% em regiões do Brasil e Argentina e até 7% ou mais em algumas áreas da Bolívia, Chile e Paraguai.⁴

Em torno de 50 a 90% das crianças com infecção chagásica congênita são assintomáticas ao nascimento, podendo resultar, nos casos sintomáticos, em aborto, prematuridade e baixo peso ao nascer. Poucos estudos avaliaram os efeitos da infecção crônica na gravidez, no crescimento fetal e na saúde dos filhos não infectados de mães com doença de Chagas.⁵ Alguns autores encontraram índices de prematuridade e perda fetal maiores em gestantes infectadas, enquanto outros não encontraram influência da infecção materna na saúde do recém-nascido.^{5,6}

No período de agosto de 2005 a outubro de 2006 foi realizado inquérito sorológico para infecção chagásica pelo PETN-MG Programa de Triagem Neonatal em Minas Gerais, encontrando uma prevalência de 0,5% da infecção em puérperas e

somente uma criança com infecção congênita. O objetivo do presente estudo foi avaliar as condições de nascimento dos recém-nascidos filhos de mães infectadas pelo *T. cruzi* diagnosticadas a partir do inquérito sorológico.

5.2.2. Material e métodos

Inquérito sorológico

O inquérito sorológico realizado pelo PETN-MG – “Teste do Pezinho” – foi conduzido em 1.655 Centros de Saúde, em todos os 853 municípios do Estado, no período de agosto de 2005 a outubro de 2006 e abrangeu cerca de 98% dos testes de triagem neonatal em Minas Gerais. O estudo ocorreu em duas etapas, totalizando a análise de 63.673 amostras de sangue. Na primeira etapa, com duração de três meses, foram analisadas 24.969 (39%) exames nas crianças provenientes de toda a área de abrangência do PETN-MG, e na segunda etapa, foram incluídas 38.704 (61%) amostras dos municípios endêmicos com prevalência igual ou superior a 2% na primeira etapa.¹⁰

Foram utilizadas as amostras de sangue seco rotineiramente enviadas ao laboratório do NUPAD - Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG para diagnóstico de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, hemoglobinopatias e fibrose cística. Foi coletado em torno de 1 ml de sangue capilar do calcanhar do recém-nascido, suficiente para preencher cinco círculos de aproximadamente 1,0 cm de diâmetro em papel filtro (Schleicher & Schuell). Na primeira amostra, foi realizado teste de ELISA IgG (Chagatek ELISA, Biomérieux, Argentina) pelo laboratório do NUPAD. Todas as amostras com resultado do teste de ELISA IgG positivo, indeterminado e 20% das amostras negativas foram enviadas ao laboratório da FUNED – Fundação Ezequiel Dias, para realização da reação de imunofluorescência indireta – IFI IgG (IFI - Bio-Manguinhos, Brasil). No caso de resultados discordantes entre o teste de ELISA e IFI, o laboratório da FUNED realizou

também a reação de hemaglutinação indireta - HAI (Hemacruzi, Biomérieux, Brasil). Em caso de resultado positivo (dois testes positivos) ou indeterminado (apenas um teste positivo) em papel filtro foi solicitada coleta de nova amostra de sangue do binômio mãe-filho, por punção venosa, para a confirmação do diagnóstico (Fig. 8). Na segunda amostra foram coletados seis ml de sangue em tubo gel e realizados os testes de sorologia convencional titulada (ELISA, IFI, HAI).

Os critérios para a definição dos resultados destes testes foram: ELISA com ponto de corte entre 0,4-0,6 indeterminado e $> 0,6$ positivo; IFI com titulação entre 1/20 e 1/40 indeterminado e $> 1/40$ positivo; e HAI com titulação entre 1/8 e 1/16 indeterminado e $> 1/16$ positivo. Para definição de infecção chagásica na mãe utilizou-se o critério da Organização Mundial de Saúde³ (OMS) que exige a positividade em pelo menos dois testes sorológicos com técnicas diferentes.

Após seis a oito meses de vida, nova amostra de sangue capilar em papel filtro foi solicitada naquelas crianças soro-positivas em dois testes diferentes na segunda amostra de sangue, ou com um teste positivo e mãe com diagnóstico para doença de Chagas de acordo com os critérios da OMS.

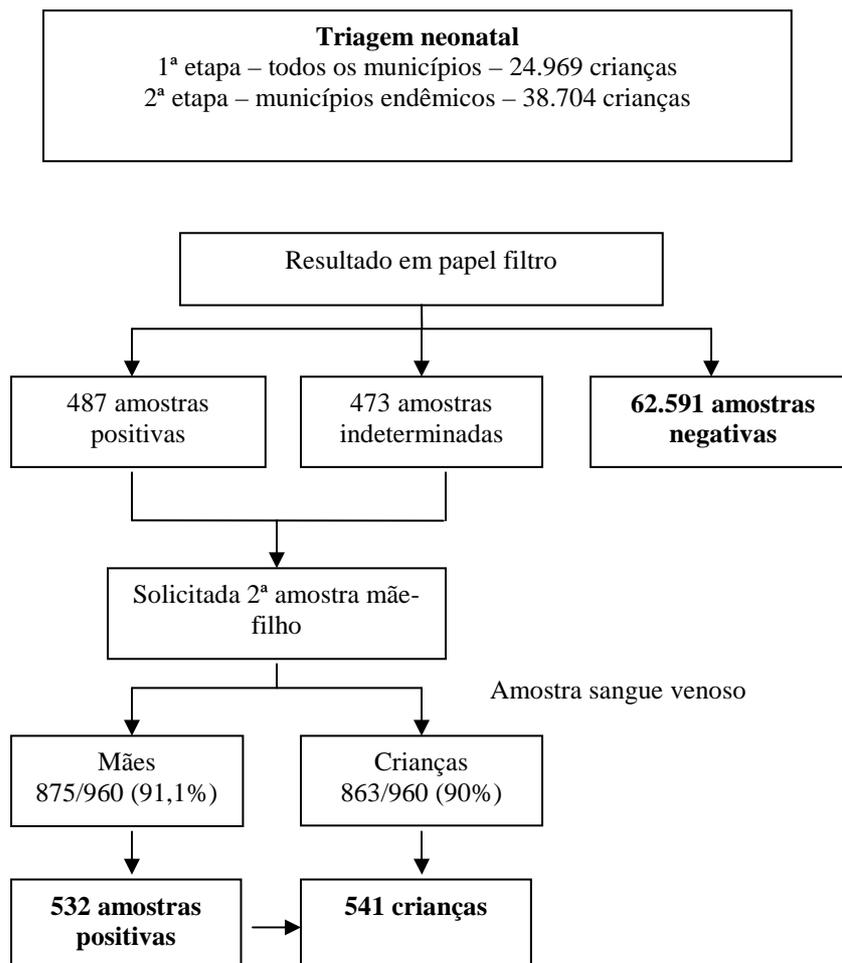


FIGURA 8: Inquérito sorológico para doença de Chagas congênita em Minas Gerais

Identificação dos filhos de mães chagásicas e não chagásicas

O inquérito sorológico identificou o anticorpo IgG anti-*T. cruzi* em 541(0,9%) crianças de 532 (0,8%) mães entre os 63.132 exames válidos (houve nove gestações múltiplas). A presença desse anticorpo específico, quando confirmado por sorologia em plasma, em dois testes diferentes, caracteriza as respectivas mães como chagásicas. Para comparação entre as condições de nascimento das crianças filhas de mães com e sem infecção chagásica, foi realizado cruzamento do banco de dados do estudo com o banco de dados do Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) de Minas Gerais dos

anos de 2005 e 2006. O cruzamento foi feito a partir do nome da mãe da criança, e confirmado pelo código do município de residência e da data de nascimento da criança. Foi possível identificar 407 (75%) crianças filhas de mães chagásicas e 6.198 (10%) crianças entre as 62.591 filhas de mães não chagásicas no banco do SINASC. Foi realizado sorteio aleatório de 407 filhos de mães não chagásicas para compor o grupo controle (Fig.9). Foi sorteada amostra de acordo com a faixa etária das mães com sorologia positiva, estratificada nos seguintes grupos: ≤ 19 anos, 20-29 anos, 30-39 anos e ≥ 40 anos. Realizou-se estratificação por idade da mãe e pela mesorregião de procedência da criança para controlar possíveis fatores de confusão: norte de Minas Gerais e outras mesorregiões. Foram excluídas do estudo as crianças não identificadas no banco de dados do SINASC e a criança com diagnóstico de doença de Chagas congênita.

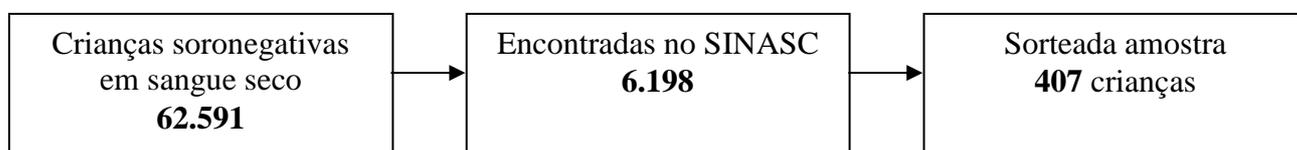


FIGURA 9: Composição do grupo controle de crianças filhas de mães soronegativas

Análise estatística

Utilizou-se o *software* Excel® para elaboração do banco de dados e, para a análise estatística, o *software* SPSS®. Realizou-se análise descritiva dos dados⁷ e, para avaliar associações entre variáveis dicotômicas, foram aplicados testes paramétricos: teste de qui-quadrado de *Pearson* e, quando necessário, teste exato de *Fisher*. Quando indicado foram calculados a razão de chances (*odds ratio* – OR) e o respectivo intervalo de 95% de confiança. Para comparação de variáveis contínuas, foi verificado

inicialmente se a distribuição dos dados era normal. Diante de variáveis que não apresentavam distribuição normal, foi aplicado o teste não paramétrico, *Mann Whitney*, para comparação entre medianas.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG - COEP-UFMG (Parecer ETIC 260-03-EX 01/07) e teve o apoio da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. Os pais ou responsáveis pelas crianças assinaram o consentimento para a participação no estudo.

5.2.3. Resultados

O estudo envolveu um grupo de 407 filhos de mães chagásicas e 407 filhos de mães não chagásicas (correspondendo a 401 mães chagásicas e 404 mães não chagásicas, devido à ocorrência de gestações duplas).

O perfil das mães soropositivas revelou 73% procedentes da região norte do estado, 78% com menos de oito anos de estudo, média de idade de 32 anos (IC95% 31,3-32,6). A média de idade das mães não chagásicas foi de 25 anos (IC95% 24,86; 25,2). A figura 10 mostra a distribuição das mães chagásicas de acordo com a faixa etária. A média do número de filhos em gestações anteriores foi de 3,44 (IC95% 3,13;3,75). O tipo de parto mais freqüente foi o vaginal, e cerca de 86% compareceu em quatro ou mais consultas de pré-natal.

A tabela 4 mostra que os grupos tornaram-se semelhantes com relação à idade da mãe e região de procedência. Houve diferença significativa em relação ao nível de escolaridade materna e número de filhos em gestações anteriores. Os filhos de mães chagásicas tiveram 1,5 vezes mais chance de nascer de parto natural (Tab.5).

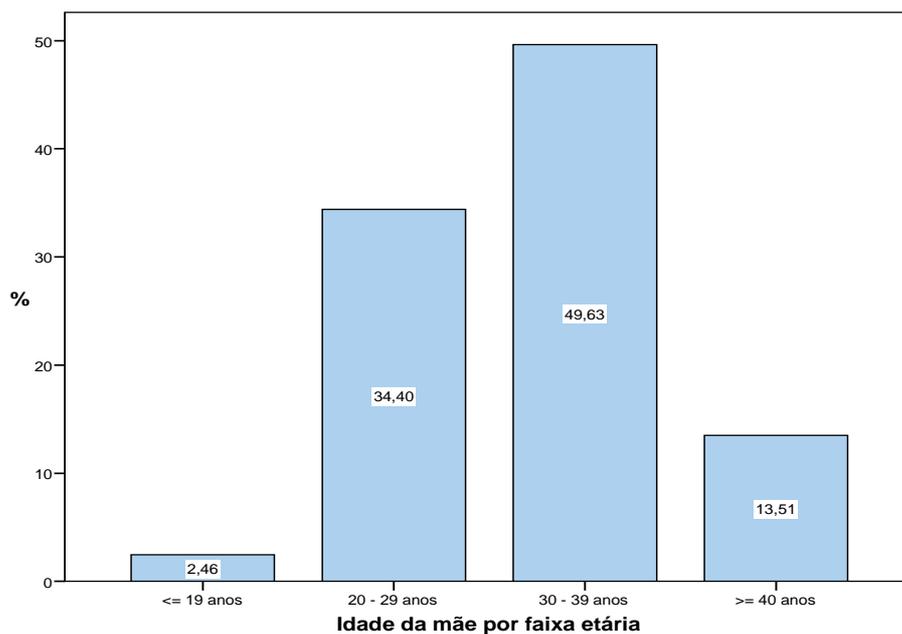


FIGURA 10: Percentual de mães com sorologia positiva para doença de Chagas de acordo com a faixa etária

TABELA 4: Comparação da idade, número de filhos em gestações anteriores e escolaridade entre as mães chagásicas e não chagásicas.

Características	Mães chagásicas		Mães não chagásicas		Valor p
	N	Média (DP) ² ou %	N	Média (DP) ² ou %	
N úmero de filhos	379	3,44 (2,98)	395	2,47 (2,64)	0,000
Escolaridade (%)					0,000
< 8 anos	318	78,1	233	57,2	
≥ 8 anos	74	18,2	167	41,1	

1- Desvio padrão

Não houve diferença significativa com relação ao sexo, idade gestacional, peso de nascimento, APGAR 1° ou 5° minuto entre os filhos de mães chagásicas e não chagásicas (Tab.5). A amostra estudada apresentou poder inferior a 36%.

TABELA 5: Comparação das condições de nascimento entre o grupo de filhos de mães chagásicas e não chagásicas.

Variáveis	Mães chagásicas		Mães não chagásicas		Valor p
	n	Média (IC95%) ou %	n	Média (IC95%) ou %	
Tipo de parto (%)					0,012¹
Vaginal	315	77,4	282	69,3	
Cesárea	90	22,1	121	29,7	
Nº de consultas de pré-natal (%)					0,356
≥ 4consultas	349	85,7	359	88,1	
< 4consultas	49	12,0	44	10,8	
Duração da gestação					0,645
≥ 37 semanas	381	93,6	382	93,8	
< 37 semanas	18	4,4	21	5,2	
Peso ao nascimento (g)	403	3.153(3.102;3.204)	407	3.184(3.132;3.23)	0,319 ²
APGAR 1 minuto	331	8,2 (8,1;8,3)	382	8,3 (8,7;8,4)	0,271 ²
APGAR 5 minuto	331	9,3 (9,2;9,4)	382	9,3 (9,3;9,4)	0,451 ²

Avaliação clínica e sorológica das crianças após o 6º mês de vida

Entre as 254 (62%) crianças que realizaram sorologia em papel filtro após o sexto mês de vida (média de idade da coleta igual a 245,7 dias com desvio padrão igual a 77,8 dias), apenas seis (2%) apresentaram ELISA IgG positivo, e quatro, resultado indeterminado. Todas tiveram resultado negativo nos testes de IFI e HAI. Nenhuma criança apresentou sintoma compatível com doença de Chagas congênita. A sorologia foi repetida em sangue venoso, e todas essas crianças soronegativaram. Apesar da busca ativa, 153 (38%) crianças assintomáticas, mas positivas na primeira amostra não foram

localizadas no município para a coleta de sangue após o 6º mês. Todas elas apresentaram título da IFI e HAI na amostra de sangue venoso abaixo do título materno.

5.2.4. Discussão

O presente estudo é o primeiro que avalia as condições de nascimento das crianças nascidas de mães infectadas pelo *T. cruzi* diagnosticadas a partir da triagem neonatal no Brasil.

Na maioria dos trabalhos sobre a transmissão congênita da doença de Chagas os autores realizaram sorologia antes do parto para o diagnóstico da infecção chagásica materna, e o microhematócrito em sangue de cordão para diagnóstico da infecção congênita.^{5,8,9} Entretanto, um resultado negativo do microhematócrito não descarta a doença congênita, e a criança filha de mãe com sorologia positiva para *T. cruzi* deve ser acompanhada, e realizar sorologia a partir do sexto mês de vida. Caso a sorologia após esta idade seja negativa, pode-se descartar a infecção.¹⁰

A média de idade das mães chagásicas no estudo foi de 32 +/-6,5 anos, maior que a média em estudos na Bolívia (24,2 +/-6,8 anos), na Argentina (29,9 anos - IC95% 29,3-30,5) e no Peru (29,9 anos - IC95% 29,3-30,5).^{8,11,12} Inquérito sorológico realizado entre 1995 e 1997 em Minas Gerais encontrou média de idade das gestantes chagásicas de 26,4 anos.¹³ No presente estudo, apenas 2,5% das gestantes tinham 19 anos ou menos de idade, enquanto na Bolívia 16,7% das gestantes tinham menos de 16 anos de idade.⁸ Essa diferença nas médias de idade das gestantes indica, provavelmente, a efetividade do controle vetorial no Brasil, implementado na década de 80 e que culminou com a certificação, concedida pela OPAS/OMS, em 2006, relativa à eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo principal vetor (*Triatoma infestans*) e pela via transfusional.^{14,15}

A diferença significativa encontrada no estudo no grau de escolaridade materna entre os dois grupos reflete o nível sócio-econômico mais baixo das mães chagásicas. No contexto da transmissão, atenção e controle da doença de Chagas ressaltam-se os aspectos pertinentes às desigualdades sociais. A enfermidade ameaça e acomete basicamente as regiões pobres da América Latina, priorizando populações de baixa expressão política, socialmente excluídas e de baixa escolaridade. Outras diferenças encontradas que também podem estar refletindo vulnerabilidade social das soropositivas incluem o número de filhos em gestações anteriores, significativamente maior entre as mães chagásicas e a maior ocorrência de parto normal entre as mães chagásicas. Estudo realizado no Brasil encontrou taxa de cesárea 4,4 vezes maior na maternidade privada do que na maternidade pública e revelou que, dentre as mães da maternidade pública, 77,9% tinham menos de oito anos de escolaridade, enquanto na maternidade privada, apenas 19,4% tinham esse nível de escolaridade.¹⁶

Mesmo que a maioria das puérperas com doença de Chagas tenha comparecido a mais de quatro consultas de pré-natal, o fato da sorologia não ser realizada de rotina, mesmo em áreas endêmicas, não permite diagnosticar o agravo. Não obstante a transmissão congênita possuir menor importância epidemiológica, ainda constitui uma via, em potencial, de manutenção da endemia chagásica no Brasil. Nesse sentido, é recomendável, pelo menos nas áreas endêmicas, a investigação rotineira da infecção chagásica entre as gestantes no pré-natal, e o tratamento precoce dos recém-nascidos infectados.¹⁷

Apesar da consistência com os achados de outros estudos^{6,8} não houve diferença significativa entre os recém-nascidos dos dois grupos com relação à prematuridade, peso de nascimento e APGAR do 1º e 5º minuto. A amostra estudada não teve poder estatístico suficiente para rejeitar a associação.

Todas as crianças que apresentaram anticorpo IgG positivo ou indeterminado entre seis e dez meses de idade, ao repetir a sorologia em sangue venoso, estavam negativas. Estes dados estão de acordo com a maioria dos trabalhos que mostram que o IgG materno transferido ao filho durante a gestação, desaparece do soro da criança não infectada entre seis e doze meses de idade.^{3,18,19} No Paraguai, autores encontraram 7% das crianças com anticorpos maternos após seis meses de idade.¹⁸ Estes achados sugerem que o ponto de corte de seis meses de idade não é adequado para considerar, através da detecção de IgG anti- *T. cruzi*, que a criança adquiriu a infecção congênita.

Uma das limitações do presente estudo foi não ter conseguido realizar a sorologia para doença de Chagas após o sexto mês de vida em 153 filhos de mães chagásicas. Os principais motivos foram a ausência de residência fixa, endereço incorreto, dificultando a comunicação do Serviço de Saúde com os responsáveis pela criança. Perdas semelhantes foram relatadas em outros estudos.^{8,9,18} A necessidade de se confirmar, através da sorologia (após o sexto mês de vida), os casos de crianças com exame parasitológico negativo ao nascimento, leva a perdas no acompanhamento destas crianças, e subestimam a incidência da doença de Chagas congênita.^{8,10} De qualquer forma, não foi possível descartar a infecção congênita nessas crianças durante o estudo, mesmo que a titulação encontrada na primeira amostra tenha sido inferior à sorologia materna. Por outro lado, todas as mães receberam comunicação por escrito, informando sobre o resultado positivo e recomendando o acompanhamento no Centro de Saúde de seu município, dentro da Política Nacional de Atenção Básica do Sistema Único de Saúde.

Outra limitação do estudo foram as perdas que ocorreram devido à dificuldade de identificar o nome das mães no banco de dados do SINASC, principalmente por erros de digitação e a falta de preenchimento de alguns campos do banco do SINASC.

Como não há ainda uma forma de prevenir a transmissão do parasito por via congênita, a melhor estratégia é a detecção precoce da infecção no recém-nascido e seu pronto tratamento. Considerando que a maioria das crianças nasce assintomática, a detecção precoce da infecção congênita deve ser feita pela pesquisa sistemática da infecção na puérpera e no recém-nascido da gestante infectada. Por tudo isso, a atenção ao infectado e o controle da transmissão do *T. cruzi* ao homem geralmente pressupõem uma ação de Estado, o que implica em políticas públicas conseqüentes e continuadas.

5.2.5. Referências bibliográficas

1. Dias JC, Silveira AC. Chagas disease in the Americas: current situation and perspectives. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:5-13.
2. Gontijo ED, Andrade G, Jannuzzi JH, Moreira E, Januário N, Mourão O, et al. Doença de Chagas congênita - inquérito sorológico em Minas Gerais - modelo e proposta. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1998;31 Supl.3:53-4.
3. Proceedings of the International Colloquium on Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection, Cochabamba, Bolivia, 6-8 November 2002. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:1-124.
4. Burgos JM, Altchek J, Bisio M, Duffy T, Valadares HMS, Seidenstein ME, et al. Direct molecular profiling of minicircle signatures and lineages of *Trypanosoma cruzi* bloodstream populations causing congenital Chagas disease. *Int J Parasitol* 2007;37(12):1319-27.
5. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodriguez P, Torrico MC, Dramaix M, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(2):201-9.

6. Torrico F, Castro M, Solano M, Rodriguez P, Torrico MC, Truyens C, et al. Effects of maternal infection with *Trypanosoma cruzi* in pregnancy development and in the newborn infant. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:73-6.
7. Pagano M, Gauvreau K. Princípios de Bioestatística. Thomson: 2000
8. Brutus L, Schneider D, Postigo J, Romero M, Santalla J, Chippaux JP. Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia. Acta Trop 2008;106(3):195-9.
9. Salas NA, Cot M, Schneider D, Mendoza B, Santalla JA, Postigo J, et al. Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuiba, south Bolivia. Trop Med Int Health 2007;12(12):1498-505.
10. Mora MC, Negrette OS, Marco D, Barrio A, Ciaccio M, Segura MA, et al. Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology. J Parasitol 2005;91(6):1468-73.
11. Blanco SB, Segura EL, Cura EN, Chuit R, Tulián L, Flores I, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. Trop Med Int Health 2000;5(4):293-301.
12. Ticona CAM, Benzaquen EC, Juarez JA, Díaz JS, Choque AT, Talavera JA, et al. The prevalence of Chagas' disease in puerperal women and congenital transmission in an endemic area of Peru. Rev Panam Salud Publica 2005;17(3):147-53.
13. Gontijo ED SH, Dias JCP, Andrade G, Moreira E, Silva D, Melo L, Tavares F, Assad A, Lima L. Doença de Chagas congênita: estudo transversal em hospitais universitários de Belo Horizonte e Uberaba. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1998;31 Supl. 3:25-6.
14. Vinhaes MC, Dias JC. Chagas disease in Brazil. Cad Saude Publica 2000;16 Suppl 2:7-12.

15. Ministério da Saúde. Brasil elimina transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans*. Disponível em: www.saude.gov.br; Notícias 2006.
16. Almeida S, Bettiol H, Barbieri MA, da Silva AA, Ribeiro VS. Significant differences in cesarean section rates between a private and a public hospital in Brazil. *Cad Saude Publica* 2008;24(12):2909-18.
17. Silveira AC. Current situation with chagas disease vector control in the Americas. *Cad Saude Publica* 2000;16 Suppl 2:35-42.
18. Russomando G, Almiron M, Candia N, Franco L, Sanchez Z, de Guillen I. Implementation and evaluation of a locally sustainable system of prenatal diagnosis to detect cases of congenital Chagas disease in endemic areas of Paraguay. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:49-54.
19. Moya P, Basso B, Moretti E. Congenital Chagas disease in Cordoba, 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.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de o impacto epidemiológico da transmissão congênita da doença de Chagas ser menor que aquele representado pelos mecanismos de transmissão pelo vetor ou por hemoderivados e de o controle dessas vias estar mais equacionado, ainda permanece o desafio de reduzir os novos casos secundários à transmissão vertical.

A transmissão transplacentária depende do coeficiente de prevalência da infecção chagásica em gestantes e do risco de transmissão vertical. Pelo fato da apresentação clínica predominante da doença de Chagas ser a Forma Crônica Indeterminada, assintomática e, também, do teste sorológico para identificação da infecção pelo *T. cruzi* não estar incluído na rotina do pré-natal, mesmo em municípios endêmicos, a maioria das gestantes chagásicas desconhece sua condição de portadoras. Ademais, as alterações hemodinâmicas próprias da gravidez podem provocar descompensação com o aparecimento de insuficiência cardíaca e/ou distúrbios de ritmo, exigindo, dessa maneira, o acompanhamento criterioso em pré-natal de alto risco e a monitorização dos parâmetros hemodinâmicos no momento do parto.

Outro aspecto que envolve a gestação dessas pacientes refere-se à possibilidade de transmissão vertical da infecção. Apesar de a maioria dos recém-nascidos serem assintomáticos, toda criança nascida de mãe sabidamente chagásica ou com história epidemiológica positiva deve ser investigada, pois não há um perfil clínico típico da doença, que se confunde com outras infecções congênitas, como a toxoplasmose e a sífilis, além de septicemias bacterianas. Além disso, devido aos processos migratórios, a transmissão congênita pode ocorrer em regiões não endêmicas, onde os profissionais da saúde podem estar menos atentos para o diagnóstico da doença. Deve ser ressaltado que o tratamento precoce da fase aguda apresenta altos índices de cura, com reduzidos efeitos colaterais, devendo ser garantido o acesso gratuito à medicação específica.

A escolha da triagem neonatal como estratégia para o diagnóstico da doença de Chagas congênita em Minas Gerais levou em consideração o fato de o exame sorológico não ser realizado rotineiramente durante o pré-natal, apesar de o estado ser considerado endêmico para essa doença. Considerou-se, ainda, a existência em Minas Gerais de um programa de triagem neonatal bem estruturado e com cobertura de 98% das crianças nascidas vivas, permitindo a pesquisa da infecção em larga escala e o encaminhamento das mães e crianças com exames alterados para avaliação no próprio município e consulta especializada, quando necessário.

A pesquisa de IgG anti-*T.cruzi* em sangue seco já foi utilizada em outros inquéritos sorológicos para doença de Chagas, sendo que o teste de ELISA se mostrou o mais apropriado para a triagem, pois, embora o custo seja mais elevado, permite automação, maior rapidez e facilidade de realização em grande escala.

Considerando a baixa prevalência de mulheres em idade fértil com sorologia positiva para doença de Chagas, encontrada pelo estudo da “Transmissão Congênita da Infecção Chagásica em Minas Gerais”, a inclusão do teste diagnóstico para esse agravo no Programa de Triagem Neonatal, em todo o estado, não parece adequada como política pública. Entretanto, a sorologia deveria ser incluída entre os exames de pré-natal nos municípios de maior prevalência e todas as gestantes com história epidemiológica de risco para infecção chagásica (procedência de região endêmica, mãe com diagnóstico de doença de Chagas, história de hemotransfusão) devem ser submetidas à sorologia, preferencialmente durante o pré-natal.

Devido à grande extensão da área geográfica do estudo, incluindo todos os 853 municípios do Estado de Minas Gerais, optou-se por utilizar o banco de dados do SINASC para obter as informações das condições de nascimento das crianças.

O presente estudo mostrou que as puérperas chagásicas predominam na região norte de Minas Gerais, têm menor escolaridade e média de idade maior que as soronegativas. Por outro lado, a infecção pelo *T. cruzi* durante a gestação não interferiu nas condições de nascimento das crianças estudadas.

Apesar de a prevalência de mulheres chagásicas em idade fértil ter reduzido para a metade nos últimos dez anos, ainda existem mulheres jovens infectadas, que poderão transmitir a infecção para seus filhos. O Sistema Único de Saúde deve garantir o acesso dessas gestantes ao pré-natal, com acompanhamento adequado e de qualidade, disponibilizando o diagnóstico precoce da infecção congênita e o tratamento específico, que apresenta índices de cura próximos a 100% se iniciado no primeiro ano de vida.

Espera-se que este estudo tenha contribuído para o conhecimento da realidade da doença de Chagas nas mulheres em idade fértil do estado de Minas Gerais e incentive a elaboração de propostas públicas de atenção pré-natal a essas gestantes, incluindo diagnóstico e tratamento da infecção congênita em seus filhos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dias JC, Silveira AC. Chagas disease in the Americas: current situation and perspectives. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:5-13.
2. Billot C, Torrico F, Carlier Y. Cost effectiveness study of a control program of congenital Chagas disease in Bolivia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:108-13.
3. Proceedings of the International Colloquium on Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection, Cochabamba, Bolivia, 6-8 November 2002. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:1-124.
4. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Endemic level of congenital *Trypanosoma cruzi* infection in the areas of maternal residence and the development of congenital Chagas disease in Bolivia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:17-20.
5. Salas NA, Cot M, Schneider D, et al. Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuiba, south Bolivia. *Trop Med Int Health* 2007;12(12):1498-505.
6. Brutus L, Schneider D, Postigo J, Romero M, Santalla J, Chippaux JP. Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia. *Acta Trop* 2008;106(3):195-9.
7. Moya P, Basso B, Moretti E. Congenital Chagas disease in Cordoba, 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.
8. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(2):201-9.

9. Torrico F, Castro M, Solano M, et al. Effects of maternal infection with *Trypanosoma cruzi* in pregnancy development and in the newborn infant. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:73-6.
10. Gontijo ED, Santos SE, Galvão LMC, Moreira EF, Pinto FS, Dias JCP, Januário JN. Triagem neonatal da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em Minas Gerais, Brasil: transmissão congênita e mapeamento das áreas endêmicas. Epidemiol Serv Saúde 2009;18(3):239-50.
11. Gontijo ED, Jannuzzi JH, Moreira E, Januário N, Mourão O, et al. Doença de Chagas congênita - inquérito sorológico em Minas Gerais - modelo e proposta. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1998;31(Supl.3):53-4.
12. Neves DP. Parasitologia Humana. 11 ed. Belo Horizonte; 2005.
13. Burgos JM, Altchek J, Bisio M, et al. Direct molecular profiling of minicircle signatures and lineages of *Trypanosoma cruzi* bloodstream populations causing congenital Chagas disease. Int J Parasitol 2007;37(12):1319-27.
14. Dias JCP CS. Doença de Chagas. In: Atheneu, ed. Infectologia pediátrica. São Paulo; 2007:821-49.
15. Anez N, Crisante G, da Silva FM, et al. Predominance of lineage I among *Trypanosoma cruzi* isolates from Venezuelan patients with different clinical profiles of acute Chagas' disease. Trop Med Int Health 2004;9(12):1319-26.
16. Anez N, Crisante G, Rojas A, et al. Detection and significance of inapparent infection in Chagas disease in western Venezuela. Am J Trop Med Hyg 2001;65(3):227-32.
17. Zuniga E, Montes C, Barbieri G, Gruppi A. Antibodies against *Trypanosoma cruzi* alkaline antigens are elicited in sera from acute but not chronic human chagasic patients. Clin Immunol 1999;93(1):81-9.

18. Sathler-Avelar R, Lemos EM, Reis DD, et al. Phenotypic features of peripheral blood leucocytes during early stages of human infection with *Trypanosoma cruzi*. *Scand J Immunol* 2003;58(6):655-63.
19. Soares MB, Pontes-De-Carvalho L, Ribeiro-Dos-Santos R. The pathogenesis of Chagas' disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet. *An Acad Bras Cienc* 2001;73(4):547-59.
20. Rodrigues DB, Correia D, Marra MD, et al. Cytokine serum levels in patients infected by human immunodeficiency virus with and without *Trypanosoma cruzi* coinfection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38(6):483-7.
21. Laucella S, De Titto EH, Segura EL, Orn A, Rottenberg ME. Soluble cell adhesion molecules in human Chagas' disease: association with disease severity and stage of infection. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55(6):629-34.
22. Moretti E, Basso B, Cervetta L, Brigada A, Barbieri G. Patterns of cytokines and soluble cellular receptors in the sera of children with acute chagas' disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9(6):1324-7.
23. Bahia-Oliveira LM, Gomes JA, Cancado JR, et al. Immunological and clinical evaluation of chagasic patients subjected to chemotherapy during the acute phase of *Trypanosoma cruzi* infection 14-30 years ago. *J Infect Dis* 2000;182(2):634-8.
24. Dias JC. Notes about of *Trypanosoma cruzi* and yours bio-ecology characteristics with agents of the transmission by meals. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39(4):370-5.
25. Ministerio da saúde. Brasil elimina transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans* www.saude.gov.br 2006;Notícias.
26. Vinhaes MC, Dias JC. Chagas disease in Brazil. *Cad Saude Publica* 2000;16 Suppl 2:7-12.

27. Bittencourt AL. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992;34(5):403-8.
28. Schmunis GA, Zicker F, Moncayo A. Interruption of Chagas' disease transmission through vector elimination. *Lancet* 1996;348(9035):1171.
29. Bowman NM, Kawai V, Levy MZ, et al. Chagas disease transmission in periurban communities of Arequipa, Peru. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1822-8.
30. Breniere SF, Bosseno MF, Noireau F, et al. Integrate study of a Bolivian population infected by *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97(3):289-95.
31. Luquetti AO, Ferreira AW, Oliveira RA, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: estimation of prevalence based on preliminary data of national serological surveys in children under 5 years old and other sources. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:24-6.
32. Leiby DA, Fucci MH, Stumpf RJ. *Trypanosoma cruzi* in a low- to moderate-risk blood donor population: seroprevalence and possible congenital transmission. *Transfusion* 1999;39(3):310-5.
33. Moreno EC, Baracho L. Epidemiological surveillance in the Chagas disease control program in Minas Gerais State, Brazil (1984-1998). *Cad Saude Publica* 2000;16 Suppl 2:113-6.
34. Borges JD, Assis GF, Gomes LV, et al. Seroprevalence of Chagas disease in schoolchildren from two municipalities of Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil; six years following the onset of epidemiological surveillance. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006;48(2):81-6.
35. Brazilian Consensus on Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 3:7-29.

36. Blanco SB, Segura EL, Cura EN, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. *Trop Med Int Health* 2000;5(4):293-301.
37. Russomando G, Almiron M, Candia N, Franco L, Sanchez Z, de Guillen I. Implementation and evaluation of a locally sustainable system of prenatal diagnosis to detect cases of congenital Chagas disease in endemic areas of Paraguay. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:49-54.
38. Mendoza Ticona CA, Cordova Benzaquen E, Ancca Juarez J, et al. The prevalence of Chagas' disease in puerperal women and congenital transmission in an endemic area of Peru. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17(3):147-53.
39. Gontijo ED, Dias JCP, Andrade G, Moreira E, Silva D, Melo L, Tavares F, Assad A, Lima L. Doença de Chagas congênita: estudo transversal em hospitais universitários de Belo Horizonte e Uberaba. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1998;31(Supl. 3):25-6.
40. Schenone H, Gaggero M, Sapunar J, Contreras MC, Rojas A. Congenital Chagas disease of second generation in Santiago, Chile. Report of two cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43(4):231-2.
41. Rassi A, Amato Neto V, Rassi GG, et al. A retrospective search for maternal transmission of Chagas infection from patients in the chronic phase. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(6):485-9.
42. Sanchez Negrette O, Mora MC, Basombrio MA. High prevalence of congenital *Trypanosoma cruzi* infection and family clustering in Salta, Argentina. *Pediatrics* 2005;115(6):e668-72.
43. Gurtler RE, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):29-32.

44. Carlier Y. Factors and mechanisms involved in the transmission and development of congenital infection with *Trypanosoma cruzi*. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:105-7.
45. Hermann E, Truyens C, Alonso-Vega C, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon- gamma in response to parasite antigens. J Infect Dis 2004;189(7):1274-81.
46. Garcia MM, De Rissio AM, Villalonga X, Mengoni E, Cardoni RL. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors (sTNF-R1 and -R2) in pregnant women chronically infected with *Trypanosoma cruzi* and their children. Am J Trop Med Hyg 2008;78(3):499-503.
47. Sartori MJ, Lin S, Frank FM, Malchiodi EL, de Fabro SP. Role of placental alkaline phosphatase in the interaction between human placental trophoblast and *Trypanosoma cruzi*. Exp Mol Pathol 2002;72(1):84-90.
48. Frank F, Sartori MJ, Asteggiano C, Lin S, de Fabro SP, Fretes RE. The effect of placental subfractions on *Trypanosoma cruzi*. Exp Mol Pathol 2000;69(2):144-51.
49. Breniere SF, Bosseno MF, Telleria J, et al. Different behavior of two *Trypanosoma cruzi* major clones: transmission and circulation in young Bolivian patients. Exp Parasitol 1998;89(3):285-95.
50. Virreira M, Truyens C, Alonso-Vega C, et al. Comparison of *Trypanosoma cruzi* lineages and levels of parasitic DNA in infected mothers and their newborns. Am J Trop Med Hyg 2007;77(1):102-6.
51. Svoboda M, Virreira M, Torrico F, et al. Detection of molecular heterogeneity of *Trypanosoma cruzi*. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:77-83.

52. Segura EL, Sosa Estani S, Esquivel ML, Gomez A, Salomon OD. Control of the transmission of *Trypanosoma cruzi* in Argentina 1999. *Medicina (B Aires)* 1999;59 Suppl 2:91-6.
53. Basombrio MA, Nasser J, Segura MA, et al. The transmission de Chagas disease in Salta and the detection of congenital cases. *Medicina (B Aires)* 1999;59 Suppl 2:143-6.
54. Freilij H, Altchek J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 1995;21(3):551-5.
55. Da-Costa-Pinto EA, Almeida EA, Figueiredo D, Bucarechi F, Hessel G. Chagasic megaesophagus and megacolon diagnosed in childhood and probably caused by vertical transmission. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43(4):227-30.
56. Torrico F, Vega CA, Suarez E, et al. Are maternal re-infections with *Trypanosoma cruzi* associated with higher morbidity and mortality of congenital Chagas disease? *Trop Med Int Health* 2006;11(5):628-35.
57. Mora MC, Sanchez Negrette O, Marco D, et al. Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology. *J Parasitol* 2005;91(6):1468-73.
58. Virreira M, Torrico F, Truyens C, et al. Comparison of PCR methods for the diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection.. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:65-7.
59. Diez CN, Manattini S, Zanuttini JC, Bottasso O, Marcipar I. The value of molecular studies for the diagnosis of congenital Chagas disease in northeastern Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78(4):624-7.
60. Rodriguez P, Truyens C, Alonso-Vega C, et al. Serum levels for IgM and IgA antibodies to anti-*Trypanosoma cruzi* in samples of blood from newborns from mothers

with positive serology for Chagas disease. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:62-4.

61. Antas PR, Azevedo EN, Luz MR, et al. A reliable and specific enzyme-linked immunosorbent assay for the capture of IgM from human chagasic sera using fixed epimastigotes of *Trypanosoma cruzi*. Parasitol Res 2000;86(10):813-20.

62. Truyens C, Hermann E, Alonso-Vega C, et al. Immune responses of non-infected neonates of mothers infected with *Trypanosoma cruzi*. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:96-100.

63. Umezawa ES, Silveira JF. Serological diagnosis of Chagas disease with purified and defined *Trypanosoma cruzi* antigens. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999;94 Suppl 1:285-8.

64. Corral RS, Altcheh J, Alexandre SR, Grinstein S, Freilij H, Katzin AM. Detection and characterization of antigens in urine of patients with acute, congenital, and chronic Chagas' disease. J Clin Microbiol 1996;34(8):1957-62.

65. Amato Neto V, De Marchi CR, Ferreira CS, Ferreira AW. Observations on the use of TESA blot for the serological diagnosis of Chagas' disease. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38(6):534-5.

66. De Marchi CR, Amato Neto V, de Almeida IC. Behavior of the chemiluminescent ELISA method in relation to results considered discordant via three conventional techniques for diagnosing Chagas disease. Rev Soc Bras Med Trop 2007;40(1):68-70.

67. Portela-Lindoso AA, Shikanai-Yasuda MA. Chronic Chagas' disease: from xenodiagnosis and hemoculture to polymerase chain reaction. Rev Saude Publica 2003;37(1):107-15.

68. Umezawa ES, Shikanai-Yasuda MA, Gruber A, Pereira-Chiocola VL, Zingales B. *Trypanosoma cruzi* defined antigens in the serological evaluation of an outbreak of

acute Chagas disease in Brazil (Catole do Rocha, Paraíba). Mem Inst Oswaldo Cruz 1996;91(1):87-93.

69. Suarez E, Alonso-Vega C, Torrico F, Cordova M. Integral treatment of congenital Chagas disease: the Bolivian experience. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:21-3.

70. Zaidenberg M. Congenital Chagas' disease in the province of Salta, Argentina, from 1980 to 1997. Rev Soc Bras Med Trop 1999;32(6):689-95.

71. Altcheh J, Corral R, Biancardi MA, Freilij H. Anti-F2/3 antibodies as cure marker in children with congenital *Trypanosoma cruzi* infection. Medicina (B Aires) 2003;63(1):37-40.

72. Leguizamon MS, Russomando G, Luquetti A, et al. Long-lasting antibodies detected by a trans-sialidase inhibition assay of sera from parasite-free, serologically cured chagasic patients. J Infect Dis 1997;175(5):1272-5.

73. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. Lancet 1996;348(9039):1407-13.

74. Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, et al. Short report: benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi*-infected adolescents after a six-year follow-up. Am J Trop Med Hyg 2004;71(5):594-7.

75. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg 1998;59(4):526-9.

76. Streiger ML, del Barco ML, Fabbro DL, Arias ED, Amicone NA. Longitudinal study and specific chemotherapy in children with chronic Chagas' disease, residing in a low endemicity area of Argentina. Rev Soc Bras Med Trop 2004;37(5):365-75.

77. Silveira CA, Castillo E, Castro C. Evaluation of an specific treatment for *Trypanosoma cruzi* in children, in the evolution of the indeterminate phase. Rev Soc Bras Med Trop 2000;33(2):191-6.
78. Braga MS, Lauria-Pires L, Arganaraz ER, Nascimento RJ, Teixeira AR. Persistent infections in chronic Chagas' disease patients treated with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2000;42(3):157-61.
79. Fabbro De Suasnabar D, Arias E, Streiger M, et al. Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2000;42(2):99-109.
80. de Andrade AL, Zicker F, Luquetti AO, et al. Surveillance of *Trypanosoma cruzi* transmission by serological screening of schoolchildren. Bull World Health Organ 1992;70(5):625-9.
81. Gauvreau MPK. Princípios de Bioestatística 2000
82. Sartori MJ, Mezzano L, Lin S, Repossi G, Fabro SP. Cellular components and placental alkaline phosphatase in *Trypanosoma cruzi* infection. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:87-91.
83. Fernandez-Aguilar S, Lambot MA, Torrico F, et al. Placental lesions in human *Trypanosoma cruzi* infection. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38 Suppl 2:84-6.

ANEXO

Método utilizado pelo software SuperProc v.0.2008.01 para realizar o cruzamento do banco de dados do estudo com o banco do SINASC

OK100 pareamento 100% igual

OK97 através de padronização ortográfica/preposições

OK95 através de transformação fonética

OK92 sobrenomes muito similares (sobrenomes em ordem)

OK90 sobrenomes muito similares (sobrenomes invertidos)

OK87 erro de caracteres/uso de abreviatura (em ordem)

OK85 erro de caracteres/uso de abreviatura (invertidos)

OK82 algoritmo de sobrenome faltante (em ordem)

OK80 algoritmo de sobrenome faltante (invertidos)

OK77 sobrenomes similares (em ordem)

OK75 sobrenomes similares (invertidos)

GEMEO encontrado registros iguais no banco do estudo (gêmeos?)

CLONE encontrado registros iguais no banco do SINASC (com alguns campos diferentes)

DUPLO encontrado registros diferentes na tabela do SINASC mas com mesmo nascimento/mãe

DUVIDANASC --> par encontrado mas com uma pequena diferença na data de nascimento, não dá pra afirmar 100%

DUVIDAMUN --> par encontrado mas em outro município

Foram incluídas no estudo somente as crianças com grau de similaridade do nome da mãe entre os bancos de 75 a 100%:

- OK100% (2621 crianças)
- OK90a99% (2870 crianças)
- OK80a89% (642 crianças)
- OK75a79% (65 crianças)
- TOTAL OK: 6.198 crianças