

ORIGINAL RESEARCH

WHF IASC Roadmap on Chagas Disease

Luis Eduardo Echeverría¹, Rachel Marcus^{2,3}, Gabriel Novick^{4,5}, Sergio Sosa-Estani⁶, Kate Ralston⁷, Ezequiel Jose Zaidel^{8,9}, Colin Forsyth⁶, Antonio Luiz P. Ribeiro^{10,11}, Iván Mendoza¹², Mariano Luis Falconi^{13,14}, Jorge Mitelman^{15,16}, Carlos A. Morillo^{17,18}, Ana Cristina Pereiro¹⁹, María Jesús Pinazo²⁰, Roberto Salvatella²¹, Felipe Martinez^{22,23}, Pablo Perel^{7,24}, Álvaro Sosa Liprandi^{8,25}, Daniel José Piñeiro²⁶ and Gustavo Restrepo Molina²⁷

¹ Department of Cardiology, Cardiovascular Foundation of Colombia, Floridablanca, CO

² LASOCHA, Washington, DC, US

³ Medstar Union Memorial Hospital, Baltimore, MD, US

⁴ Swiss Medical Group, Buenos Aires, AR

⁵ Friedman School of Nutrition Science and Policy, Tufts University, Boston, MA, US

⁶ Drugs for Neglected Diseases initiative-Latin America, Rio de Janeiro, BR

⁷ World Heart Federation, Geneva, CH

⁸ Sanatorio Güemes, Buenos Aires, AR

⁹ Pharmacology Department, School of Medicine, University of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

¹⁰ Internal Medicine Department, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, BR

¹¹ Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, BR

¹² Central University of Venezuela, Caracas, VE

¹³ Cardiology Division, Italian Hospital of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

¹⁴ University Institute of the Italian Hospital of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

¹⁵ Faculty of Medicine, University of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

¹⁶ School of Medicine, Barcélo University, Buenos Aires, AR

¹⁷ Department of Cardiac Sciences, Cumming School of Medicine Division of Cardiology, Libin Cardiovascular Institute, University of Calgary, Calgary, CA

¹⁸ Southeastern Alberta Region, Alberta Health Services, Foothills Medical Centre, Calgary, CA

¹⁹ Mundo Sano Foundation, Buenos Aires, AR

²⁰ ISGlobal, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, ES

²¹ PAHO/WHO, Montevideo, UY

²² National University of Cordoba, Cordoba, AR

²³ DAMIC Institute/Ruscalleda Foundation, Cordoba, AR

²⁴ Centre for Global Chronic Conditions, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, GB

²⁵ Medical School of Cardiology, University of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

²⁶ Faculty of Medicine, University of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

²⁷ School of Medicine, CES University, Medellín, CO

Corresponding author: Luis Eduardo Echeverría (luisedo10@gmail.com)

Background: Chagas Disease is a neglected tropical disease caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, with some of the most serious manifestations affecting the cardiovascular system. It is a chronic, stigmatizing condition, closely associated with poverty and affecting close to 6 million people globally. Although historically the disease was limited to endemic areas of Latin America recent years have seen an increasing global spread. In addition to the morbidity and mortality associated with the disease, the social and economic burdens on individuals and society are substantial. Often called the ‘silent killer’, Chagas disease is characterized by a long, asymptomatic phase in affected individuals. Approximately 30% then go on develop chronic Chagas cardiomyopathy and other serious cardiac complications such as stroke, rhythm disturbances and severe heart failure.

Methods: In a collaboration of the World Heart Federation (WHF) and the Inter-American Society

of Cardiology (IASC) a writing group consisting of 20 diverse experts on Chagas disease (CD) was convened. The group provided up to date expert knowledge based on their area of expertise. An extensive review of the literature describing obstacles to diagnosis and treatment of CD along with proposed solutions was conducted. A survey was sent to all WHF Members and, using snowball sampling to widen the consultation, to a variety of health care professionals working in the CD global health community. The results were analyzed, open comments were reviewed and consolidated, and the findings were incorporated into this document, thus ensuring a consensus representation.

Results: The WHF IASC Roadmap on Chagas Disease offers a comprehensive summary of current knowledge on prevention, diagnosis and management of the disease. In providing an analysis of 'roadblocks' in access to comprehensive care for Chagas disease patients, the document serves as a framework from which strategies for implementation such as national plans can be formulated. Several dimensions are considered in the analysis: healthcare system capabilities, governance, financing, community awareness and advocacy.

Conclusion: The WHF IASC Roadmap proposes strategies and evidence-based solutions for health-care professionals, health authorities and governments to help overcome the barriers to comprehensive care for Chagas disease patients. This roadmap describes an ideal patient care pathway, and explores the roadblocks along the way, offering potential solutions based on available research and examples in practice. It represents a call to action to decision-makers and health care professionals to step up efforts to eradicate Chagas disease.

Palabras clave: enfermedad de Chagas; cardiomiopatía; enfermedad tropical olvidada; insuficiencia cardíaca

INTRODUÇÃO

Em 2014, a World Heart Federation (WHF) lançou uma iniciativa para desenvolver uma série de Roteiros, que identificam possíveis obstáculos no caminho para a prevenção, detecção e gerenciamento eficazes de doenças cardiovasculares (DCV), juntamente com soluções baseadas em evidências para superá-los. Os documentos resultantes são ferramentas úteis para transformar a intenção estratégica em planos de ação, que integrem os mais recentes conhecimentos e evidências aos planos nacionais para o gerenciamento ideal de doenças cardíacas.

As publicações do Roteiro tornaram-se a pedra angular das atividades do WHF como recursos para implementação e orientação de iniciativas que apoiam a saúde do coração globalmente, traduzindo a ciência em políticas públicas e influenciando agências, governos e formuladores de políticas. Eles visam fornecer uma estrutura para os países que desejam desenvolver ou atualizar iniciativas e programas nacionais de combate a doenças cardíacas.

Apesar de decorrido mais de um século desde a descoberta da doença de Chagas (DC), ela continua sendo uma grande preocupação de saúde pública, com importantes encargos sociais e econômicos na América Latina mas, cada vez mais, também em escala global. A DC, como outras doenças tropicais negligenciadas (DTN), é uma condição crônica e estigmatizante, intimamente associada à pobreza. Apesar de sua origem infecciosa, as manifestações crônicas e mais graves da DC afetam o sistema cardiovascular. De acordo com a missão da WHF - oferecer saúde cardíaca para todos, como um direito humano fundamental e elemento crucial da justiça global em saúde, a eliminação da DC se tornou uma das suas prioridades da WHF.

O Roteiro da WHF para a DC é um documento endereçado a todas as partes interessadas em prover uma abordagem integrada ao atendimento ao paciente (**Figura 1**). Seu objetivo é apresentar uma estrutura para os esforços de prevenção e controle, em nível nacional, regional e global, que equilibre a viabilidade, aceitação e acessibilidade das soluções apresentadas para implementação local.

O Roteiro sobre DC lança luz sobre as barreiras para os pacientes que acessam os cuidados, e propõe soluções práticas, baseadas em evidências, para governos, profissionais e autoridades de saúde, visando ajudar a superar essas barreiras. Como parte da série de roteiros da WHF (WHF Roadmaps), complementa os Roteiros já existentes sobre doenças cardíacas reumáticas [1], controle do tabaco [2], hipertensão [3], prevenção secundária na DCV [4], fibrilação atrial [5], insuficiência cardíaca e prevenção de doenças cardiovasculares entre pessoas vivendo com diabetes [6].



Figura 1: Abordagem integrada ao atendimento ao paciente.

Grupo de redação de especialistas

Em 2019, a WHF e a Sociedade Interamericana de Cardiologia (SIAC) convocaram um grupo de especialistas para escrever os roteiros em parceria. Esse grupo é composto por 15 especialistas em DCV: clínicos, profissionais de saúde aliados, especialistas em sistemas de saúde e pesquisadores, representando muitos dos principais interessados que trabalham com esta doença. Considerando a DC não apenas como uma doença infecciosa, mas também como uma doença cardíaca crônica que requer cuidados e gerenciamento abrangentes ao longo da vida, o presente Roteiro fornece uma estrutura essencial para todos os envolvidos no planejamento, organização, gerenciamento de pacientes e implementação de abordagens à DC. Trata-se de uma abordagem integrada de um amplo grupo de partes interessadas, incluindo profissionais de saúde, pacientes, instituições acadêmicas e de pesquisa e formuladores de políticas. As recomendações são identificadas do ponto de vista dos especialistas em DC, bem como daqueles que vivem com a doença.

Metodologia

Para garantir uma abordagem das melhores práticas e um documento de consenso, o “Mapa da Doenças Chagas da WHF e da SIAC” foi desenvolvido por meio da revisão das diretrizes e documentos de pesquisa publicados. Foi realizada uma extensa revisão da literatura que descreve os obstáculos ao diagnóstico e tratamento da DC, juntamente com as soluções propostas. Uma pesquisa foi enviada a todos os Membros do WHF e, usando Amostragem por Referência para ampliar a consulta a uma variedade de profissionais de saúde que trabalham na comunidade global de saúde da DC. Os dados foram analisados, comentários abertos foram revisados e consolidados, e os resultados foram incorporados a este documento, garantindo assim uma representação consensual. O Mapa da Doença de Chagas da WHF-SIAC pode ser usado como um trampolim para iniciar uma chamada para ação, assim como prescrever etapas mensuráveis em direção a um objetivo comum, em nível nacional e internacional.

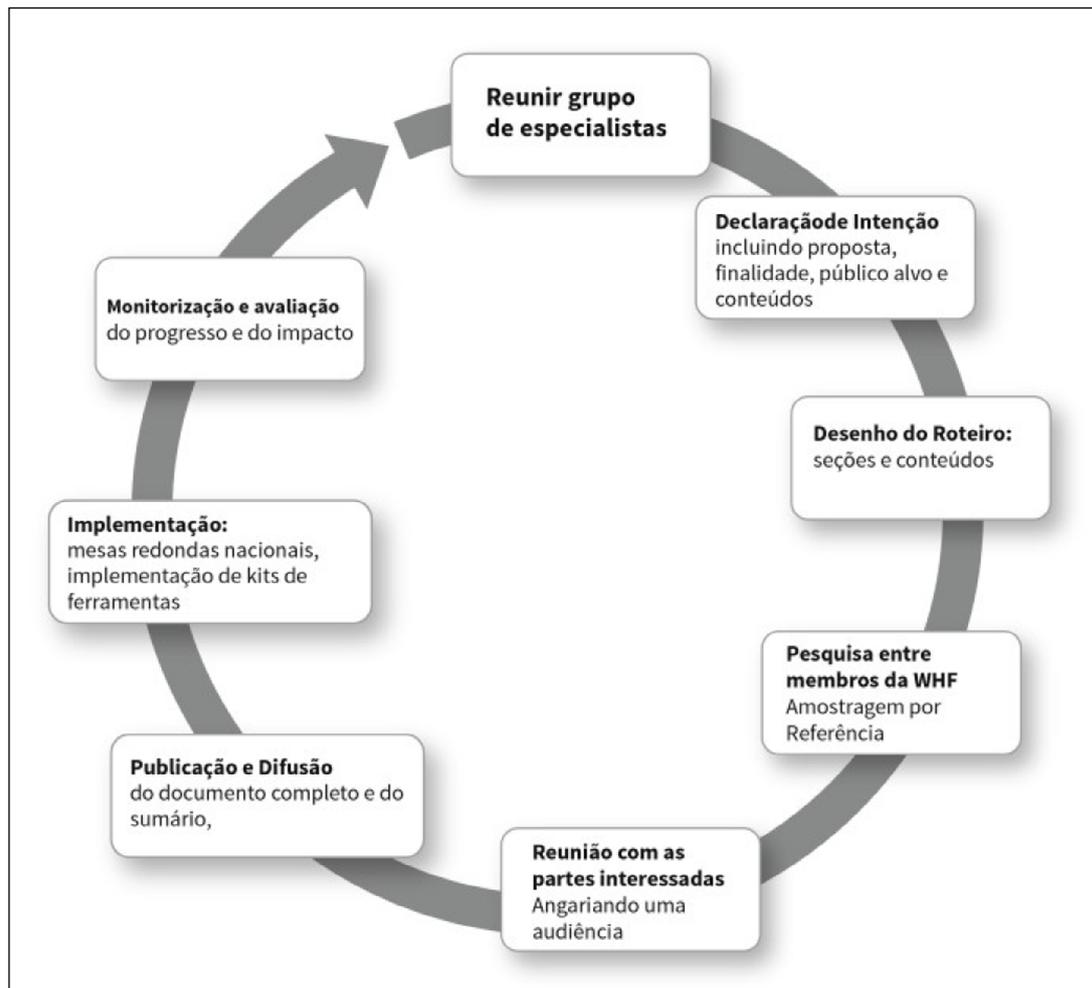


Figura 2: Projeto e metodologia dos roteiros da WHF.

O QUE É DOENÇA DE CHAGAS?

A DC é um distúrbio multi-sistêmico que pode afetar os sistemas cardiovascular, digestivo e nervoso central [7]. É causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um parasita hemoflagelado, transmitido através de várias espécies de insetos reduviídeos hematófagos ('insetos do beijo'), cujo habitat vai desde Argentina e Chile até a metade sul dos Estados Unidos. O parasita também pode ser transmitido por via transplacentária, bem como por transfusões de sangue ou doações de órgãos infectados, acidentes de laboratório, compartilhamento de seringas entre usuários de drogas intravenosas (UDI) e por via oral, através de alimentos e bebidas contaminados com triatomíneos ou suas fezes.

A DC é endêmica em todos os países da América Latina continental. As estimativas mais recentes da OMS (2015) indicam uma prevalência de 5,7 milhões em países endêmicos, concentrada principalmente na Argentina (1.505.235 casos, prevalência 3,6%), Brasil (1.156.821, 0,6%), México (876.458, 0,7%) Bolívia (607.186, a maior prevalência, 6,1%), Colômbia (437.960, 0,9%) e Venezuela (310.000, 1,1%) [8].

Estima-se que 10-14.000 pacientes com DC morrem a cada ano e, devido a seu mau prognóstico, a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) está associada a uma morbidade substancial, correlacionada a aumento de custos e limitações para indivíduos e comunidades [9, 10]. Como a DC geralmente se manifesta 15 a 30 anos após a infecção na infância [7], o impacto no potencial de ganho para os indivíduos afetados é alto, o que é catastrófico para indivíduos socialmente desfavorecidos e suas famílias, entre os quais a DC se concentra. As estimativas da prevalência da DC diminuíram acentuadamente nas últimas décadas, de 17 milhões em 1980 para menos de 6 milhões em 2010, o que foi atribuído a programas coordenados com o objetivo de interromper a transmissão da DC [11]. De fato, como a transmissão por vetores e por transfusões de sangue foi interrompida em muitos países (Uruguai, Chile, Brasil, Paraguai, Honduras, Nicarágua, Belize e alguns estados da Argentina, Bolívia, Peru, Colômbia, El Salvador, Guatemala, Panamá e Costa Rica), o número de

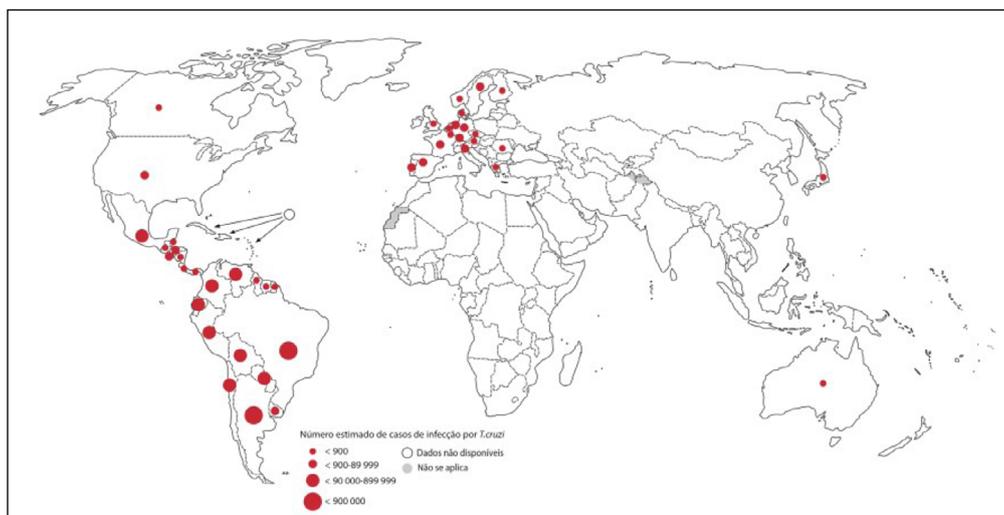


Figura 3: Distribuição global dos casos de doença de Chagas, com base em estimativas oficiais, 2006–2015 [9].

novos casos diminuiu abruptamente [12]. No entanto, ainda existem algumas áreas em que a transmissão por vetores ocorre, possivelmente relacionada à existência de infestação em alta densidade, e atraso na implementação de intervenções de controle destes vetores. A maioria desses novos casos transmitidos por vetores foi relatada na Bolívia, na região do *Gran Chaco*, bem como em países da América Central, como Guatemala e El Salvador [8]. Paralelamente a essa tendência de diminuição da incidência, vários fenômenos adicionais impactaram a mudança do perfil epidemiológico da DC nas últimas duas décadas:

Globalização: Devido às pressões políticas e econômicas, um grande número de indivíduos infectados migrou de países endêmicos para áreas não endêmicas, incluindo Europa, Japão, Austrália e Estados Unidos. A DC tornou-se assim uma preocupação global de saúde. Estima-se que mais de 300.000 pessoas com DC vivem nos EUA [13], e outras 42.000 residem na Espanha [14]. Nesses países, os médicos geralmente desconhecem a doença e, portanto, não a reconhecem e nem a tratam, e as respostas do sistema de saúde aos cuidados às pessoas afetadas demoraram a se concretizar. Além disso, as condições sociais e econômicas, frequentemente ténues, dos migrantes, dificultam o acesso aos cuidados.

Envelhecimento: na maioria dos lugares em que a transmissão do vetor foi interrompida, a maior parte dos indivíduos com DC agora é adulta ou idosa, e a CCC coexiste com outros fatores de risco cardíaco para DCV e doenças como diabetes, doença arterial coronariana e cardiomiopatia hipertensiva [15]. No Brasil, a carga de morbi-mortalidade por DC é maior entre homens, idosos e naqueles estados brasileiros que abrangiam importantes áreas endêmicas para transmissão por vetores no passado [16]. A história natural da DC em idosos não foi completamente descrita, embora saibamos que a cardiomiopatia chagásica continua sendo um forte preditor de maior risco de morte [15].

Transmissão congênita: Como as rotas de transmissão por vetor e por hemotransusão estão diminuindo em importância, devido a intervenções bem-sucedidas, a transmissão congênita se tornou proporcionalmente mais relevante. Ela agora responde por cerca de um terço das novas infecções [8], representando o principal modo de transmissão em áreas não endêmicas.

Transmissão oral: A transmissão oral é agora mais frequentemente reconhecida, especialmente na região amazônica e nos Andes subtropicais (Venezuela, Colômbia e Equador) [17]. Atualmente é o mecanismo primário de casos agudos na Amazônia brasileira e na Venezuela [18, 19], sendo caracterizada por maior mortalidade durante a fase aguda do que a doença aguda mediada por vetores [20].

Subnotificação: A maioria das estimativas do ônus da DC é baseada em números oficiais de mortalidade. No entanto, como a DC é uma doença negligenciada, que muitas vezes não é reconhecida pelos médicos, ela não é incluída como causa de morte em muitos casos [21], levando a uma subestimação acentuada do reconhecimento da real carga da doença [22].

HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A maioria dos pacientes com DC permanece assintomática ao longo da vida. Aproximadamente 30% progride para as formas clínicas da doença. Geralmente, após uma fase silenciosa de muitos anos, os pacientes podem desenvolver graves complicações clínicas, principalmente cardiovasculares, que podem levar à incapacidade e morte [23].

Após um período de incubação, que varia de 7 a 15 dias para a transmissão baseada em vetores, e cerca de 30 a 40 dias no caso de transmissão relacionada à transfusão, a infecção passa por duas fases distintas. A fase aguda inicial, caracterizada por altos níveis de parasitemia, na qual o parasita assume uma forma tripomastigota e invade fígado, intestino, baço, gânglios linfáticos, sistema nervoso central, músculos esqueléticos e cardíaco. Após a fase aguda, o *T. cruzi* assume a forma divisória (amastigota), desencadeando uma reação inflamatória local [8]. A fase aguda geralmente dura de 1 a 2 meses e é seguida por uma fase indeterminada assintomática, período durante o qual não são observadas manifestações clínicas. Um terço dos pacientes desenvolve a DC crônica, e o parasita e a resposta imune causam danos aos órgãos alvos [24].

Manifestações clínicas

Chagas Aguda

É provável que muitos casos agudos sejam assintomáticos ou apresentem sintomas inespecíficos que não os levem a procurar atendimento médico, incluindo: febre, fadiga, erupção cutânea, anorexia, dor de cabeça, dores no corpo, diarreia e vômitos. Entre os pacientes que têm uma avaliação clínica durante essa fase de parasitemia acentuada, os sinais clínicos incluem hepato-esplenomegalia, edema generalizado ou local (em membros ou face) e linfadenopatia. Na DC transmitida por vetor, alguns sinais específicos podem estar presentes: inflamação no local da inoculação (cancro de inoculação) e o sinal de Romaña, um edema unilateral, bi-palpebral e indolor [25, 26, 27]. A doença aguda grave ocorre em menos de 1% a 5% dos casos transmiti-

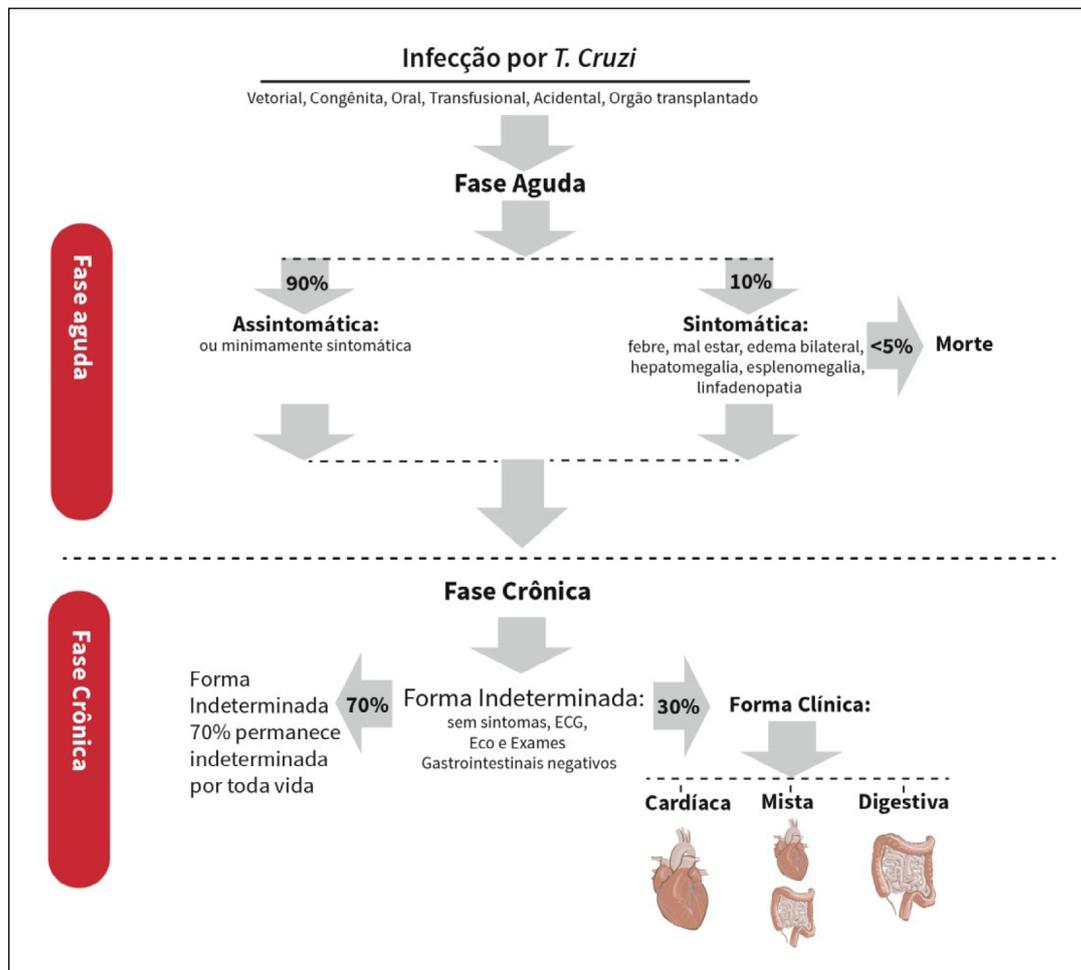


Figura 4: Fases da Doença de Chagas.

dos por vetores e pode apresentar manifestações hemorrágicas, icterícia, miocardite, derrame pericárdico, taquicardia, arritmias, bloqueio atrioventricular e, em pequena porcentagem, meningoencefalite [28]. A doença aguda grave também acarreta um risco de mortalidade entre 0,2-0,5%. A fase aguda da DC transmitida por via oral está associada a maior risco de apresentação grave, como também é o caso em pacientes imunossuprimidos, como pacientes em quimioterapia ou com infecção avançada pelo HIV [29]. No caso da transmissão vertical, a maioria dos recém-nascidos afetados permanece assintomática; no entanto, pelo menos 10% apresentam hepato-esplenomegalia, sepse, insuficiência respiratória, baixo peso ao nascer ou parto prematuro [24]. Além dessas exceções específicas, na maioria dos casos, os sintomas relacionados à fase aguda desaparecem espontaneamente e os pacientes permanecem cronicamente infectados se não forem tratados. Portanto, é necessário um alto índice de suspeita de DC para que se faça um diagnóstico precoce e inicie o tratamento, a fim de evitar a progressão para o estágio crônico da doença, que resulta em danos nos órgãos-alvo.

Doença de Chagas reativada

A imunossupressão farmacológica ou HIV/AIDS, particularmente com contagens de CD4 <200, aumentam o risco de reativação da DC em pacientes com infecção crônica por *T. cruzi* [30, 31]. A prevalência geral observada de reativação, na ausência de tratamento profilático, é de 28% em pacientes transplantados e de 36 a 40% em pessoas co-infectadas por HIV / AIDS [32]. Em pacientes imunossuprimidos, as manifestações mais frequentes de DC aguda ou reativada são: síndrome febril prolongada e manifestações neurológicas (meningoencefalite e / ou granuloma cerebral). Também são frequentes as manifestações cardíacas (miocardite, arritmias e insuficiência cardíaca). Lesões dermatológicas podem ser observadas em pacientes transplantados, incluindo paniculite aguda nos braços, pernas e abdômen [33, 34].

Fase indeterminada

Após a resolução da doença aguda inicial, os pacientes geralmente passam para uma fase da DC na qual não há manifestações orgânicas da doença na presença de sorologia positiva. Embora esse estágio frequentemente assintomático persista na maioria dos pacientes infectados, alguns passam para o estágio crônico da doença.

Doença de Chagas crônica – Manifestações cardíacas (cardiomiopatia chagásica crônica)

Trinta por cento dos pacientes infectados, que progridem da fase indeterminada da doença, desenvolvem danos manifestos nos órgãos, particularmente no coração e vísceras [23]. Os pacientes podem sofrer morte cardíaca súbita, fenômenos tromboembólicos, síncope e insuficiência cardíaca crônica (ICC). Sinais e sintomas de comprometimento cardíaco incluem principalmente alterações elétricas e mecânicas: bradicardia sinusal, arritmias atriais e ventriculares; distúrbios da condução atrioventricular e intraventricular, como bloqueio de ramo direito e / ou hemibloqueio anterior esquerdo [35]; e alterações de ST-T. A imagem cardíaca demonstra anormalidades regionais da contratilidade das paredes, aneurismas apicais, trombos murais com potencial embólico e cardiomiopatia dilatada com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida [36].

A extensão do envolvimento cardíaco na fase crônica da doença parece ser o resultado da resposta imune ativada pelo parasita, mas a persistência do parasita durante o estágio crônico da infecção é crítica. A resposta imune, desencadeada na fase aguda e mantida durante a crônica, parece ser influenciada por variáveis como carga parasitária durante a fase aguda, cepa do parasita, magnitude da resposta imune e presença ou ausência de re-infecção [7].

A CCC apresenta pior prognóstico do que outras cardiomiopatias dilatadas, com cerca de 10% dos pacientes progredindo para ICC terminal. Também está associada a maiores taxas de reinternações e mortalidade hospitalar, independente da idade e da ausência de outras comorbidades [7, 37, 38, 39, 40].

A mortalidade cardíaca em pacientes com CCC deve-se principalmente à alta prevalência de arritmias ventriculares com risco de vida, manifestando-se como parada cardíaca e morte súbita [23]. Além disso, a associação de fibrilação atrial e aneurismas apicais, juntamente com um estado hipercoagulável relacionado à infecção por *T. cruzi*, provoca taxas mais altas de eventos embólicos, quando comparada a outras etiologias de insuficiência cardíaca [35, 36].

Embora diferentes sistemas de pontuação clínica, modalidades de imagem (eco, ressonância magnética) e vários biomarcadores, incluindo NT-proBNP e Hs-cTnT, tenham sido associados a estágios de gravidade da CCC e mortalidade subsequente, ainda é necessário o desenvolvimento de melhores preditores de progressão e prognóstico da doença [41].

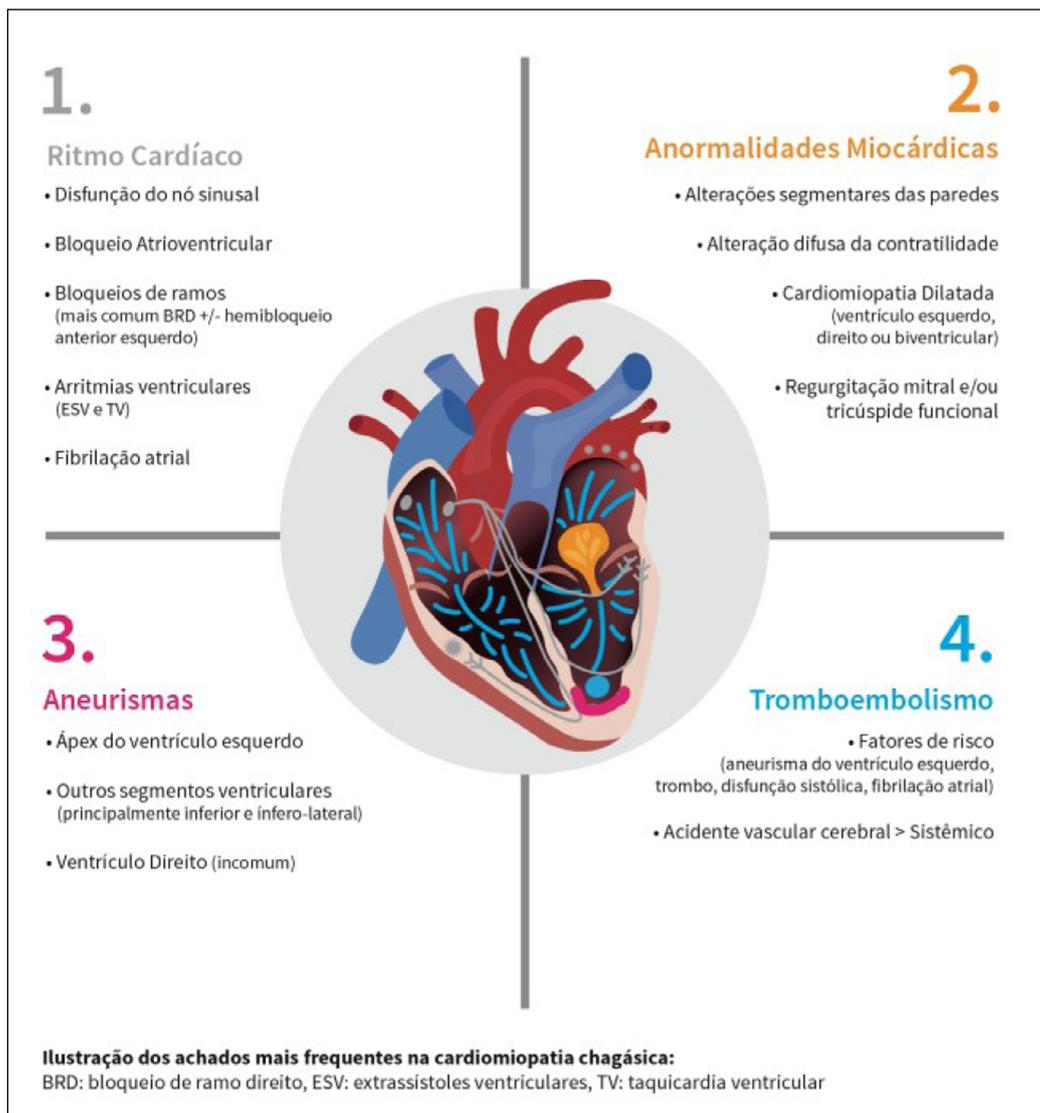


Figura 5: Achados mais comuns em pacientes com cardiomiopatia chagásica [23].

Manifestações gastrointestinais

Alguns pacientes, especialmente aqueles infectados por cepas do parasita encontradas nos países do sul da América Latina (Brasil, Bolívia, Argentina), podem apresentar a forma digestiva da doença. Essa forma, que envolve a denervação dos plexos autonômicos do trato digestivo, leva a distúrbios na absorção, motilidade e secreção deste trato. A incoordenação motora e a subsequente dilatação resultam em mega vísceras, envolvendo principalmente o esôfago e o cólon [7]. Os sintomas do megaesôfago incluem os típicos da acalasia, como disfagia (retenção de alimentos no esôfago), e os sintomas do megacólon incluem constipação, geralmente intensa, com casos raros de volvos, que requerem correção cirúrgica.

Envolvimento do sistema nervoso central na DC crônica

Na DC crônica, o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é raro, mas associado a um mau prognóstico. A maioria dos casos de envolvimento do SNC se deve à reativação da DC, principalmente em pacientes imunossuprimidos.

Roteiro de atendimento do paciente

A **Figura 6** mostra a trajetória ideal para pacientes afetados pela doença de Chagas e representa um padrão mínimo para atendimento abrangente em todos os níveis de intervenções. Nas seções seguintes do documento, à medida que avançamos nas etapas da trajetória e nos níveis de intervenção, procuraremos destacar lacunas e obstáculos no atual padrão de atendimento, fazer recomendações e propor soluções baseadas em evidências.

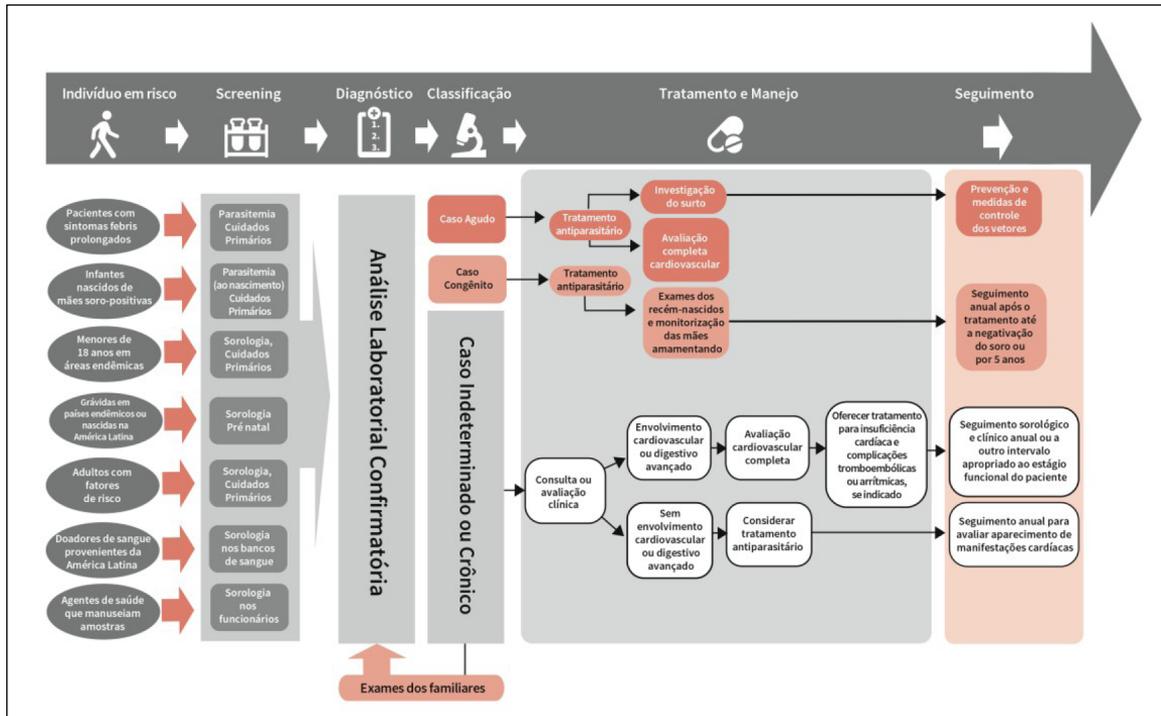


Figura 6: Roteiro Ideal para o cuidado do paciente com doença de Chagas.

Nível de Prevenção	Prevenção Primária	Prevenção Secundária	Prevenção Terciária
População Alvo	Em risco	Doença inicial / assintomática	Doença estabelecida
Objetivo Principal	Prevenção da transmissão da doença	Eliminação da infecção ou prevenção da progressão da doença	Reduzir morbi-mortalidade e melhorar qualidade de vida
Estratégias Principais	<ul style="list-style-type: none"> Prevenção da transmissão vetorial Prevenção da transmissão por transfusão Prevenção da transmissão por transplante de órgão Prevenção da transmissão congênita Prevenção da transmissão acidental 	<ul style="list-style-type: none"> Rastreamento Detectar caso Tratamento antiparasitário Exames de saúde periódicos 	<ul style="list-style-type: none"> Cuidado contínuo Deteção precoce das complicações Manejo clínico e tratamento
Suporte psicológico, Avaliação do risco de re-infecção, Rastreamento da família, Seguimento			
Principais Intervenções	<ul style="list-style-type: none"> Melhora das moradias e do desenvolvimento socioeconômico Controle da infestação domiciliar e ambiental Vigilância ininterrupta e rastreamento Rastreamento e tratamento de mulheres em idade reprodutiva Promoção de manuseio seguro dos alimentos 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento etiológico Melhorar acesso a serviços de saúde Deteção precoce e tratamento de recém-nascidos infectados 	<ul style="list-style-type: none"> Manejo médico completo das manifestações cardíacas e digestivas Estabelecer sistemas de cuidados paliativos
	Ausência de doença	Forma Indeterminada	Complicações crônicas
Progressão da Doença →			

Figura 7: Níveis de prevenção e principais intervenções.

PREVENÇÃO DA DC: intervenções primária, secundária e terciária

Prevenção primária

Prevenção da transmissão vetorial

As medidas de controle dos vetores obtiveram sucesso substancial ao eliminar a transmissão por vetores domiciliares em vários países e, como resultado, foram altamente eficazes na redução de novos casos de DC mediada por vetores. No entanto, ainda existem alguns focos, principalmente na América Central e na região do Chaco, onde a transmissão por vetores persiste. Razões para isso incluem eficácia reduzida de pesticidas em casas feitas de materiais naturais (lama, adobe, palha) e casos de resistência a pesticidas [42, 43]. A eliminação de vetores silvestres é praticamente impossível e, em alguns casos, eles podem ocupar os nichos deixados vagos pela eliminação de vetores domiciliares. O ressurgimento de vetores é uma questão potencial em áreas onde a vigilância é fraca e os programas de pulverização são aplicados apenas esporadicamente. Além disso, o compromisso político de manter a vigilância pode diminuir quando uma área é certificada como livre de transmissão [44]. A transmissão vetorial do *T. cruzi* está intimamente associada a condições socioeconômicas e fortemente associada a habitações de baixa qualidade, muitas vezes construídas com materiais naturais. A maneira mais sustentável de interromper a transmissão por vetores nos focos remanescentes de infestação é por meio de programas de melhoria de moradias e desenvolvimento comunitário, que devem ser complementados por aplicações regulares e sistemáticas de pesticidas [43]. Estratégias de controle bem sucedidas abordarão estruturas domésticas e peridomésticas e aumentarão a conscientização nas comunidades afetadas sobre as razões desses esforços [43, 45, 46]. O fortalecimento da vigilância sobre os vetores em áreas endêmicas permite a notificação oportuna de infestações. Idealmente, deve ser um esforço colaborativo entre comunidades, sistemas de saúde e equipes de controle de vetores, o que pode então ajudar a evitar o ressurgimento da transmissão por vetores em áreas onde esta modalidade de transmissão foi previamente interrompida.

Prevenção da transmissão congênita

A transmissão congênita é mais efetivamente interrompida examinando -se todas as mulheres em idade fértil e tratando mulheres soropositivas com agentes antiparasitários antes da gravidez. Vários estudos observacionais indicam que o tratamento antitripanossoma de mulheres é dramaticamente eficaz na prevenção da transmissão congênita em futuras gestações [47, 48, 49]. Embora contraindicado durante a gravidez, o tratamento de mulheres em idade fértil é agora recomendado nas principais diretrizes [50, 51]. Apesar das novas iniciativas nacionais e regionais visarem reduzir a transmissão congênita, muitas lacunas ainda existem. Os profissionais de saúde geralmente não estão familiarizados com o risco de transmissão congênita [52]. A triagem de mulheres grávidas está longe de ser universal, sendo totalmente ausente em alguns países afetados [53, 54, 55], apesar da comprovada relação custo-benefício desses programas em ambientes endêmicos e não endêmicos [53, 55, 56]. A iniciativa regional “Eliminando a Transmissão de Mãe para Filho Plus”, lançada pela OPAS em 2017 [57], trabalha para fortalecer os sistemas de saúde nos países participantes, visando interromper a transmissão congênita de DC, junto a interrupção de outras doenças infecciosas congenitamente transmitidas. Porém, estas recomendações estão longe de serem amplamente adotadas nestas regiões. Para as mulheres grávidas, um protocolo de triagem sorológica universal durante as consultas de pré-natal deve ser estabelecido na atenção primária e integrado às estruturas de assistência perinatal existentes. Diretrizes e procedimentos claros para casos verificados de recém-nascidos infectados devem ser desenvolvidos, incluindo monitoramento sorológico para infecção de bebês nascidos de mães infectadas e que não apresentam parasitemia evidente ao nascer. Modelos descentralizados de atendimento, como atendimento primário, também devem incluir instalações médicas locais para testes sorológicos e acompanhamento clínico de adultos, crianças e mães grávidas infectadas, em tempo hábil.

Prevenção da transmissão oral

A DC adquirida oralmente, uma síndrome importante na região amazônica, está associada a uma cepa particularmente virulenta de *T. cruzi* [20]. Como a transmissão oral ocorre principalmente por meio de alimentos, especialmente frutas contaminadas com fezes de triatomíneos, é necessária a implementação de práticas seguras de manuseio de alimentos, combinadas a atividades de promoção da saúde na prevenção da transmissão oral, para evitar surtos contínuos de DC oralmente transmitida. Promoção de práticas de manuseio seguro de alimentos entre familiares e vendedores de alimentos em áreas de risco é essencial, especialmente para alimentos de alto risco, como cana-de-açúcar e açaí [58, 59].

Prevenção da transmissão por transfusão de sangue, transplante de órgãos e acidentes de laboratório

Houve uma aceitação crescente da necessidade de triagem de doação de sangue nos países endêmicos e não endêmicos nos últimos 30 anos, resultando em uma diminuição significativa nas doenças seguramente relacionadas à transfusão. No entanto, a triagem permanece apenas parcialmente implementada, e é essencial para prevenir a transmissão por transfusão e por transplantes [60, 61, 62]. A prevenção da transmissão acidental em ambientes laboratoriais é melhor alcançada através da manutenção rigorosa de práticas laboratoriais seguras nas instituições em que são manipulados *T. cruzi* e / ou triatomíneos infectados ou amostras de sangue e tecido [63, 64, 65].

Os protocolos de teste de banco de sangue para a DC devem estar alinhados com diretrizes técnicas específicas, protocolos de coleta, relatórios, aconselhamento e acompanhamento de casos positivos. Atenção especial deve ser dada à confirmação de resultados inconclusivos com uma combinação de testes, uma vez que a prevalência estimada de DC foi de 13,30% no estrato de doadores com sorologia inconclusiva na triagem, e até dois resultados falso-negativos também foram relatados, dependendo da técnica usada para o teste [32, 66].

Obstáculos à prevenção primária

- **Descontinuação e interrupção das intervenções de controle de vetores ameaçam impedir um progresso notável na eliminação da doença transmitida por vetores.**
- **O foco na vigilância e erradicação contínuas é inadequado.**
- **A transmissão congênita contínua é facilitada pela falta de adoção generalizada das recomendações de triagem para alcançar diagnóstico e tratamento precoces.**

Prevenção secundária: diagnóstico e tratamento

O diagnóstico e o tratamento oportunos são críticos para melhorar as taxas de sucesso do tratamento e impedir a progressão para a fase crônica da doença. Como parte de uma abordagem abrangente, o processo de diagnóstico e tratamento deve envolver a triagem de manifestações crônicas da doença no local de atendimento. Uma revisão clínica completa deve incluir histórico médico e exame físico, procurando obter sinais e sintomas clínicos, não apenas da DC aguda, mas também de manifestações crônicas cardíacas e gastrointestinais. No mínimo, um eletrocardiograma deve ser realizado para se detectar comprometimento cardíaco em todos os pacientes com sorologia positiva.

Para melhorar consideravelmente as taxas de diagnóstico, atualmente inadequadas, todos os indivíduos de áreas endêmicas devem ser examinados quanto à presença de DC em pelo menos uma ocasião. Nas regiões endêmicas, mulheres grávidas e recém-nascidos de mães infectadas devem ser testados. Doadores de sangue sempre devem ser testados.

Em ambientes não endêmicos, onde a triagem não é universalmente oferecida, os profissionais de saúde devem considerar os seguintes fatores de risco ao determinar quem deve fazer o teste:

- Ter morado em uma área endêmica.
- Ter vivido em uma área rural de um país endêmico, principalmente em moradias feitas de materiais naturais (lama, adobe, palha, folhas de palmeira).
- Ter um membro da família com DC, especialmente um irmão com DC congênita.
- Ter nascido de uma mãe infectada (se a resposta for não, é importante solicitar o histórico epidemiológico das avós e outros membros da família, bem como um histórico de doença cardíaca).
- Ter estado em contato com os insetos transmissores, principalmente tendo-os visto em casa ou lembrado de picadas.
- Ter recebido transfusões de sangue ou ter sido submetido a cirurgia de grande porte (durante a qual uma transfusão de sangue pode ter ocorrido).
- Ter recebido transplantes de órgãos em áreas endêmicas.
- Ter histórico de uso de drogas intravenosas em um país endêmico.

Pacientes imunossuprimidos com infecção por *T. cruzi* devem ser monitorados clínica e laboratorialmente para se detectar reativação aguda. Quaisquer sinais clínicos, como febre, achados neurológicos ou miocardite aguda, devem ser considerados como sinais de alerta de reativação da infecção [67].

Diagnóstico da infecção por *T. cruzi* na população em geral

Em áreas endêmicas, onde a transmissão se dá por vetores, a DC aguda geralmente é uma doença da infância, embora existam exceções, como a infecção transmitida por via oral. Como as manifestações clínicas são inespecíficas, raramente o diagnóstico de DC aguda é feito. No entanto, se houver suspeita, a detecção do parasita por observação direta no sangue e / ou diagnóstico molecular são as técnicas de primeira linha, devido ao alto nível de parasitemia nessa fase. O teste sorológico é a segunda opção, pois os anticorpos podem ainda não serem detectados.

Independentemente do modo de transmissão, a DC aguda sem tratamento apresenta uma tendência a manutenção da parasitemia que atinge o pico cerca de 30 dias após a infecção (**Figura 8**). Em seguida, diminui progressivamente, até cerca de 90 dias após a infecção, quando o parasita se torna indetectável por microscopia direta e os anticorpos específicos contra o *T. cruzi* se tornam presentes no sangue.

Durante a fase crônica da infecção, que dura toda a vida na ausência de um tratamento antitripanossômico bem-sucedido, a parasitemia permanece abaixo dos níveis detectáveis microscopicamente e o diagnóstico se baseia em ensaios sorológicos para demonstrar anticorpos IgG contra o parasita. Até o momento, nenhum ensaio é suficientemente sensível e específico para definir a infecção. Os resultados positivos do teste de triagem devem ser confirmados por um segundo teste; portanto, o processo de diagnóstico é complicado. Além disso, o desempenho das ferramentas de diagnóstico é altamente variável [69, 70].

A simplificação do diagnóstico, com teste rápido de alta qualidade, que não requer confirmação externa, é fundamental para o diagnóstico no momento adequado, utilizando idealmente um teste que seja executado de maneira aceitável em pacientes em risco de infecção por uma variedade de cepas de *Trypanosoma*.

Atualmente existem várias outras barreiras que restringem severamente o acesso a diagnósticos oportunos e precisos para populações em risco [71, 72]. A conscientização da DC na população e entre os profissionais de saúde é baixa, há uma falta de conhecimento sobre quem rastrear, bem como uma falta de clareza nos testes e na interpretação dos resultados apropriados [73]. A importância do diagnóstico e tratamento precoces é subestimada, especialmente na atenção primária à saúde, e isso representa uma oportunidade perdida de tratamento nas fases iniciais, quando as taxas de sucesso do tratamento são mais altas e antes que ocorram danos aos órgãos.

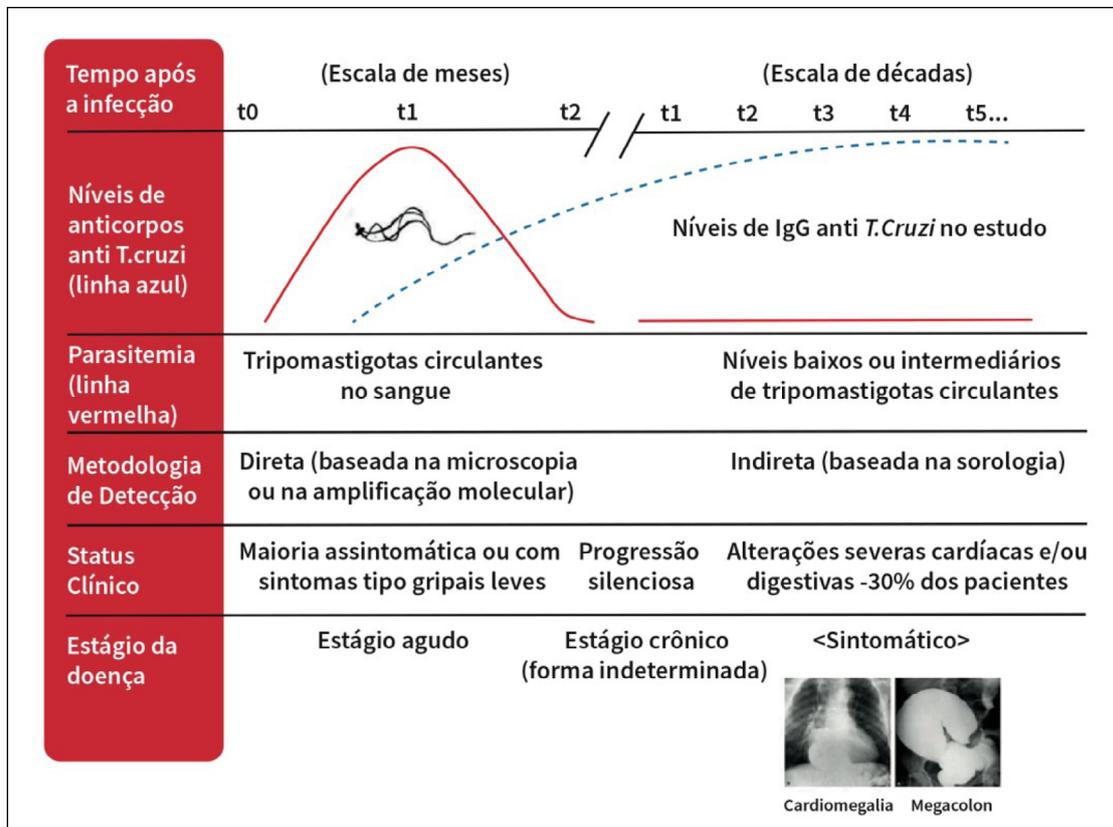


Figura 8: Escala temporal do diagnóstico da doença de Chagas e progressão do estado clínico [68].

Diagnóstico de *T. cruzi* em populações especiais

O diagnóstico em recém-nascidos é feito pela visualização direta de tripomastigotas no sangue. Esse método é altamente específico e confirma infecção congênita, mas possui baixa sensibilidade, que pode ser influenciada por baixa parasitemia ou pela inexperiência do técnico que o realiza [74]. Geralmente são necessárias pelo menos duas amostras de sangue, uma no período perinatal e a segunda até um mês após o nascimento. Se positivo, o recém-nascido deve ser tratado. Se negativo, é necessário um teste sorológico após o décimo mês de idade, quando os anticorpos IgG transferidos pela mãe desaparecem. Em muitas regiões, o cronograma necessário de testes pode dificultar o acompanhamento, devido às dificuldades do acesso aos cuidados da saúde e a fluxos migratórios de populações [55, 68, 75]. Isso pode explicar, em parte, a estimativa de que uma em cada duas de todas as infecções congênitas da DC são perdidas [76]. Novas ferramentas de diagnóstico molecular, como a PCR, usada nos Estados Unidos para o diagnóstico de DC congênita, podem eventualmente facilitar o diagnóstico desses casos, se puderem ser adaptados com sucesso ao cenário clínico [24, 77, 78, 79, 80]

Em pacientes imunossuprimidos, a detecção do parasita por teste parasitológico direto ou aumento exponencial da carga parasitária pela PCR quantitativa, devem ser considerados uma reativação e o indivíduo afetado deve receber tratamento antiparasitário imediatamente para evitar a grave morbidade e/ou mortalidade [81, 82].

Tratamento anti-tripanosomal durante a fase aguda

O tratamento antiparasitário deve ser realizado o mais rápido possível após a detecção da infecção aguda por *T. cruzi*. O tratamento durante a fase aguda é altamente eficaz, produzindo cura sorológica, reduzindo manifestações clínicas potencialmente graves da fase aguda e impedindo a progressão para DC crônica [83, 84].

A eficácia do tratamento na fase aguda é quase imediatamente demonstrável por parasitemia negativa com teste parasitológico direto ou indireto. Além disso, os anticorpos desaparecem completamente (soronegatividade) em pelo menos 65% dos casos, com alguns estudos demonstrando soronegatividade em quase 100% dos casos nos 18 meses após o tratamento. Este efeito é independente da idade do paciente. A ausência de parasitemia, demonstrada por métodos diretos, como Strout ou método micro, e PCR negativa, sempre precedem a redução de anticorpos [85, 86, 87]. A negatização parasitária ocorre na maioria dos recém-nascidos tratados. Estudos de acompanhamento a longo prazo são necessários para avaliar a relação do tratamento com as taxas de eventos clínicos subsequentes em bebês [88, 89, 90, 91, 92].

Tratamento anti-tripanosômico durante a fase crônica

O tratamento antiparasitário durante a fase crônica tem um perfil de segurança aceitável e é melhor tolerado em crianças do que em adultos. No entanto, cerca de 17-35% dos pacientes adultos suspendem o tratamento devido a efeitos colaterais [93, 94]. Os efeitos colaterais mais frequentes e graves são cutâneos, neurológicos, hepáticos e hematológicos. A terapia antiparasitária é contraindicada na gravidez, mas deve ser oferecida durante a amamentação, se indicada [95, 96]. Outras contraindicações incluem insuficiência renal ou hepática e cardiomiopatia avançada. Na ausência de um padrão-ouro, testes sorológicos para confirmar a cura e testes moleculares para demonstrar falha, são as melhores ferramentas disponíveis para avaliar a resposta ao tratamento antiparasitário na fase crônica. A PCR positiva nos primeiros 24 meses após o tratamento é indicativa de falha terapêutica, entretanto a sensibilidade é variável [97, 98]. A soronegatividade pós-tratamento pode levar vários anos, dependendo: (i) da idade do indivíduo no momento do tratamento; (ii) o tempo decorrido entre o tratamento e o acompanhamento e (iii) a região onde o indivíduo foi infectado [98, 99, 100]. Embora a soronegatividade completa possa ser obtida dentro de cinco anos em mais de 70% das crianças tratadas, essa taxa atinge apenas cerca de 30% em pacientes adultos após aproximadamente 20 anos de acompanhamento [48, 101, 102, 103, 104].

Embora vários estudos observacionais mostrem que o tratamento tripanocida evita morbi-mortalidade [102, 103, 104], um estudo controle randomizado em adultos com doença cardíaca estabelecida não demonstrou benefício clínico após seis anos de acompanhamento [93]. Na ausência de evidências de ensaios clínicos randomizados que abordem a redução de eventos clínicos associados à terapia antiparasitária, a eficácia da terapia antiparasitária em adultos em fase indeterminada permanece desconhecida e demonstra a necessidade de mais pesquisas para desenvolver medicamentos com melhor eficácia neste grupo de pacientes.

Ensaio clínicos recentes indicam uma alta (~80%) taxa de negatização da PCR em adultos em tratamento com benznidazol [105, 106, 107]. Em um estudo recentemente concluído, essa taxa se manteve após apenas duas semanas de tratamento com a dose padrão, e nenhum evento adverso ocorreu [108].

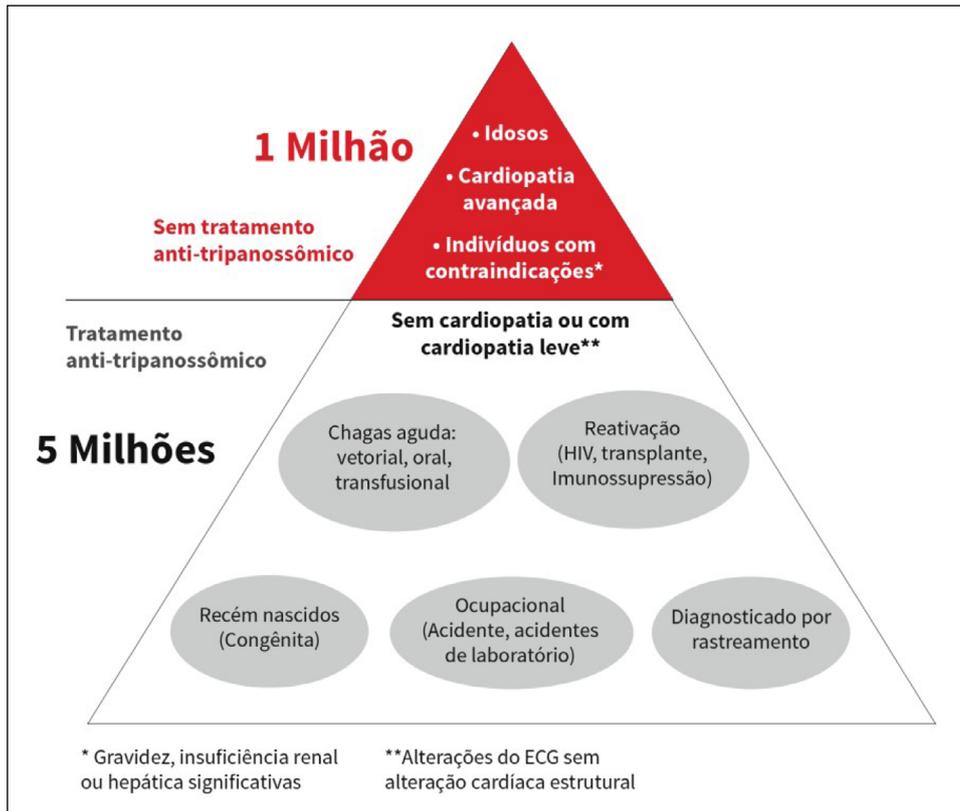


Figura 9: Indicações e contraindicações para o tratamento antitripanossômico e número de pessoas em ambas categorias globalmente.

Categoria	Recomendação da Organização Pan Americana de Saúde (PAHO)	Nível de Recomendação	Nível de Evidências
Infecção Aguda	Fazer tratamento anti-tripanosossômico	Forte	Moderado
Infecção congênita	Fazer tratamento anti-tripanosossômico	Forte	Moderado
Criança com infecção crônica	Fazer tratamento anti-tripanosossômico	Forte	Moderado
Mulher em idade reprodutiva (15-44 anos)	Fazer tratamento anti-tripanosossômico	Forte	Moderado
Adultos com infecção crônica, sem envolvimento de órgãos	Oferecer tratamento anti-tripanosossômico	Condicional	Baixo
Adultos com infecção crônica, com envolvimento moderado a grave de órgãos	Não oferecer nenhum tratamento anti-tripanosossômico	Condicional	Moderado
Reativação em pacientes imuno-suprimidos**	Fazer tratamento anti-tripanosossômico	Forte	Baixo
Casos de acidente laboratorial ou cirúrgicos	Fazer tratamento anti-tripanosossômico	Forte	Baixo

Figura 10: Recomendação de tratamento antitripanossômico. Adaptado das Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da doença de Chagas. Washington, DC: OPAS; 2019.

Porém, novas drogas químicas (posaconazol e fosravuconazol) não demonstraram sucesso em suas eficácias antiparasitária em pesquisas recentes [105, 106, 107].

Devido à alta taxa de efeitos colaterais associados à terapia antiparasitária atual, o tratamento deve estar acessível em unidades de saúde próximas às comunidades afetadas e integrado à infraestrutura local de atenção primária. Isso deve ser associado a programas educacionais de promoção da saúde culturalmente sensíveis à importância do tratamento e a informações sobre possíveis efeitos colaterais. Os grupos de apoio ao paciente, liderados pela comunidade, também desempenham um papel importante no fornecimento de informações sobre DC e seus tratamentos. A equipe de saúde deve ser treinada adequadamente para fornecer tratamento adequado e gerenciar os efeitos colaterais, de acordo com as diretrizes localmente adaptadas. O acompanhamento abrangente dos pacientes também deve envolver assistência ao acesso ao sistema de saúde e detecção de obstáculos sociais ou ambientais que possam interferir na adesão ao tratamento.

Regimes aprimorados de benznidazol e nifurtimox, juntamente com mais pesquisas sobre sua eficácia em adultos, bem como o desenvolvimento de novos medicamentos com perfis de segurança e tolerabilidade aprimorados, são um passo importante no futuro. No entanto, os provedores que atendem às populações afetadas também devem receber ferramentas e treinamento para fornecer um tratamento ideal com os atuais regimes de medicamentos, de acordo com as diretrizes nacionais e da OPAS. Outra necessidade crucial é o desenvolvimento de biomarcadores para ajudar médicos a avaliar a resposta ao tratamento. Testes e tratamento precisam ser incluídos nos planos de seguros públicos e privados e devem estar disponíveis, sem custo, para pacientes de baixa renda em instalações próximas às comunidades afetadas.

Intervenções-chave no tratamento

Obstáculos à prevenção secundária

- Programas inadequados de triagem que dificultam o diagnóstico e o tratamento precoces.
- Conhecimento inadequado do processo de diagnóstico e recomendações de tratamento na comunidade de saúde.
- Subavaliação pelos profissionais de saúde da importância do diagnóstico e tratamento precoces e da triagem de estágios iniciais de lesão de órgãos-alvo.
- Processo de diagnóstico complicado, com desempenho do teste abaixo do ideal, requerendo teste confirmatório. Pouca disponibilidade no ponto de atendimento.
- Investimento inadequado em Pesquisa e Desenvolvimento (R&D) para agentes antiparasitários eficazes, com perfis aceitáveis de efeitos colaterais.
- Custos proibitivos de assistência médica e outras despesas diretas.

“Pensei que tinha um médico, uma clínica que poderia me ajudar, mas Chagas me ensinou que nem sempre é assim. Porque ninguém, quero dizer, absolutamente ninguém, sabia o que é DC. Meu médico não sabia, me enviava a um especialista, e cada semana eu fui a um médico diferente, mas ninguém sabia o que fazer comigo. E depois de um ano, desisti.” Sofia foi um dos primeiros casos detectados nos EUA depois de doar sangue em 1997, mas só conseguiu iniciar o tratamento em 2008 [109].

Prevenção terciária

A prevenção terciária envolve atividades que mitigam ou reduzem a morbi-mortalidade por complicações cardíacas e outras causadas pela DC, e melhoram a qualidade de vida das pessoas afetadas. Frequentemente, após uma longa fase assintomática, a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a manifestação clínica mais importante da doença, resultando na principal carga de morbi-mortalidade da DC [110].

Manejo clínico e tratamento da cardiomiopatia chagásica crônica

Quando a fase aguda da DC é sintomática, o tratamento tem dois propósitos: estabilização clínica do paciente e controle da infecção [7]. O manejo das consequências clínicas da miocardite causada pelo *Trypanosoma cruzi* não difere de outros tipos de miocardite infecciosa, exceto pelo uso de tratamento específico anti-tripanosômico [111]. Aproximadamente 30% dos indivíduos com sorologia positiva e função cardíaca normal no início do estudo, irá desenvolver disfunção miocárdica [23]. Comparados a pacientes não infectados com disfunção ventricular de outras etiologias, os pacientes com DC apresentam maiores taxas de anormalidades de condução ao ECG, arritmia letal, eventos tromboembólicos e, finalmente, mortalidade [39]. Além disso, a CCC apresenta pior prognóstico que outras cardiomiopatias, em termos de impacto na qualidade de vida, com maiores taxas de hospitalizações em decorrência dessas complicações [39]. Os poucos estudos que avaliaram a terapia médica preconizada por Diretrizes sobre a CCC foram comprometidos por amostras pequenas

e pelo fato de a maioria não ser randomizado. No entanto, esta terapia médica é aceita como apropriada, e inclui betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina, inibidores da angiotensina, receptores de neprilisina (ARNI) e bloqueadores dos receptores de mineralocorticóides [112]. Devido à fisiopatologia única da CCC, novos protocolos que avaliem terapias especificamente nessa população são necessários e incluem o PARACHUTE-HF (sacubitril-valsartan) [113] e o COACH (colchicina) [114].

A terapia diurética e o uso de digoxina, embora não sejam estudados especificamente em pacientes com cardiomiopatia chagásica, são terapias médicas apropriadas para melhorar a classe funcional e controlar os sintomas na insuficiência cardíaca chagásica. Existem preocupações teóricas sobre os efeitos da digoxina em um sistema de condução já danificado, portanto, esta droga deve ser usada com cautela. A amiodarona também é frequentemente usada para suprimir taquiarritmias ventriculares, apesar da ausência de dados de ensaios clínicos randomizados que estabeleçam seu benefício. Acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e pulmonar são mais comuns na DC do que na insuficiência cardíaca de outras etiologias. A incidência de AVC isquêmico em pacientes com CCC tem sido relatada em 2,67 eventos / 100 pessoas-ano [115]. Aneurismas apicais, encontrados em até 50% dos pacientes com CCC sintomática, e a ocorrência mais frequente de fibrilação atrial na CCC, contribuem para esse risco tromboembólico elevado. Uma pontuação de pelo menos quatro pontos na conhecida escala de Sousa confere um risco de AVC de 4,4% ao ano, o que teoricamente superaria os riscos do uso de varfarina ou anticoagulante direto [116].

Apesar da lógica de iniciar a anticoagulação nesses indivíduos, ainda não existem ensaios clínicos randomizados publicados para confirmar o benefício dos anticoagulantes na CCC em um cenário de prevenção primária, particularmente considerando os mecanismos incomuns de AVC presentes nesta doença.

Devido à maior taxa de arritmia na CCC, as intervenções eletrofisiológicas são uma pedra angular da terapia para esta doença. A amiodarona é amplamente utilizada, embora estudos sejam conflitantes quanto a seu efeito na mortalidade. As terapias pelo uso de dispositivos na CCC incluem o uso de dispositivos implantáveis, como desfibriladores cardioversores implantáveis (CDI) e terapia de resincronização cardíaca (TRC). Embora o uso da TRC seja fortemente apoiado por evidências de estudos sobre insuficiência cardíaca em geral, até o momento não houve estudos randomizados que avaliassem essa terapia na CCC. É importante ressaltar que estudos observacionais não demonstraram um benefício onipresente, ressaltando a necessidade substancial de realizar estudos de CDI e TRC em pacientes com CCC, bem como a utilidade da amiodarona versus CDI na CCC [117, 118]. Qualquer estudo sobre a terapia com CDI trataria idealmente do maior risco de arritmias fatais em pacientes chagásicos com frações de ejeção maiores do que as que normalmente conferem risco na insuficiência cardíaca de outras etiologias.

No passado, a CCC era considerada uma potencial contraindicação ao transplante devido à preocupação com a reativação da infecção. No entanto, apesar dos eventos de reativação aguda serem frequentes, estes são facilmente tratáveis após o transplante, e taxas de sobrevida aceitáveis foram demonstradas. Devido a esses resultados, a CCC não é considerada contraindicação para transplante desde os anos 90 [119].

Plano de avaliação e tratamento para o CCC

A **Figura 11** delinea o algoritmo de tratamento ideal para um paciente com sorologia positiva para DC. A avaliação cardíaca inicial pode ser realizada na atenção primária, mas quando alterações do ECG estão presentes, a avaliação por um cardiologista está indicada. Na presença de doença cardíaca estrutural significativa ou arritmia, a avaliação por um especialista em insuficiência cardíaca/cardiomiopatia, com experiência na doença de Chagas, é fundamental para garantir que a ênfase apropriada seja colocada na estratificação de risco de acidente vascular cerebral e arritmia. Isso é particularmente importante em países não endêmicos, onde a doença não é bem compreendida. Na presença de deterioração clínica, os pacientes devem ser avaliados em um centro de atendimento terciário, com opções avançadas de tratamento para insuficiência cardíaca.

Existem muitas barreiras críticas para o atendimento adequado e oportuno da CCC. A baixa conscientização dos agentes de saúde, incluindo o frequente baixo reconhecimento da DC como causa de cardiomiopatia, pode resultar em manejo desta doença abaixo do padrão. Além disso, muitas modalidades de imagem, exames complementares e dispositivos necessários (marcapassos, cardioversores-desfibriladores) não estão disponíveis em áreas geográficas de poucos recursos [120]. A coexistência de DC crônica avançada com uma variedade de outras comorbidades, incluindo diabetes, hipertensão, depressão ou co-infecção pelo HIV, faz com que a DC possa ser ofuscada por outras necessidades médicas consideradas mais “urgentes” [121, 122, 123].

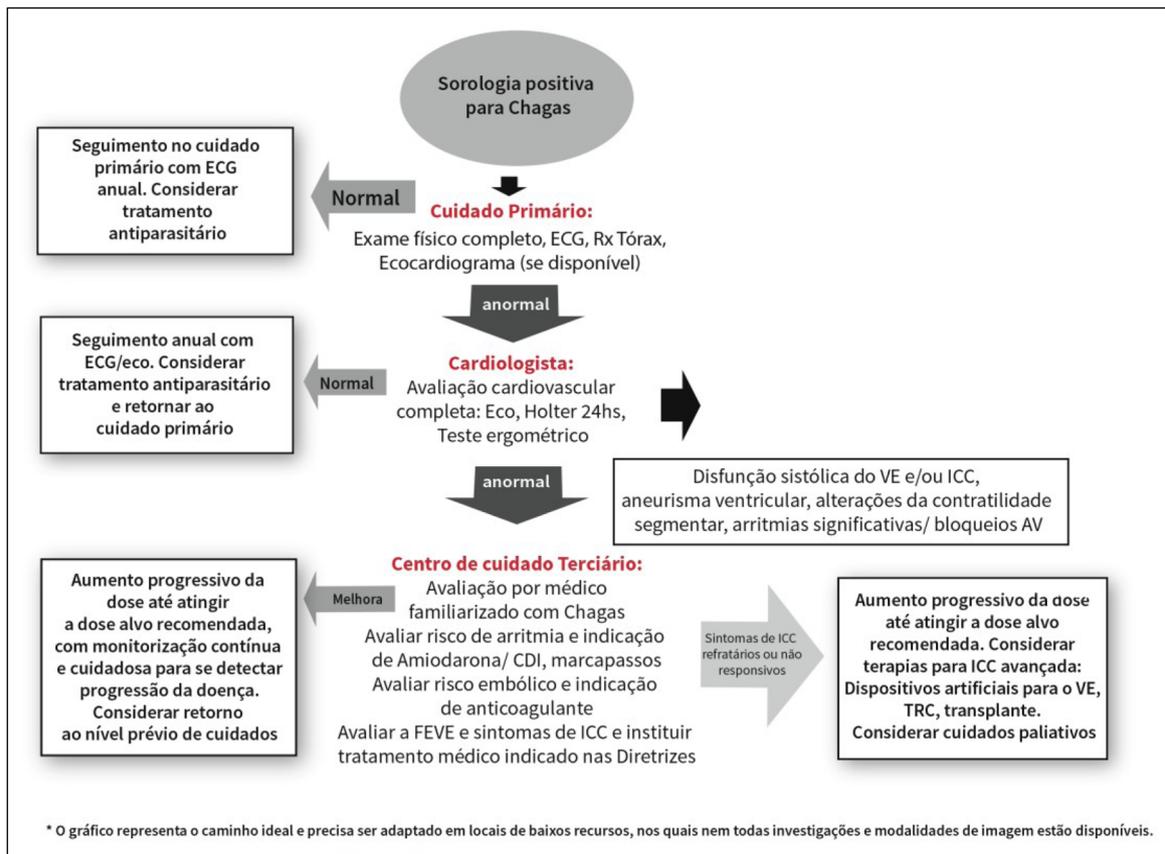


Figura 11: Algoritmo para avaliação cardiovascular em pacientes com sorologia positiva para DC.

São necessários caminhos definidos e rápidos de encaminhamento da atenção primária para centros de atendimento terciário, que disponham de métodos de investigação e imagens necessários, bem como de cardiologistas e outros especialistas. Intervenções que aumentam a disponibilidade de atendimento especializado a pacientes em ambientes não urbanos (por exemplo, telemedicina, clínicas móveis) são úteis para aumentar o acesso do paciente. O monitoramento contínuo dos pacientes deve ser sistematicamente coordenado localmente com o serviço de saúde primário dos pacientes.

Em termos de tratamento para indivíduos com cardiomiopatia moderada a grave, são necessários pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos capazes de reverter ou impedir danos a órgãos-alvos na infecção por *T. cruzi*, reconhecendo-se que a cardiomiopatia chagásica é uma entidade distinta e mais letal do que outras cardiomiopatias.

Obstáculos aos cuidados terciários

- As terapias para doenças avançadas são caras e frequentemente disponíveis apenas em centros urbanos, que geralmente estão longe de onde os pacientes residem.
- Pesquisas inadequadas foram conduzidas para avaliar quais indivíduos progredirão para uma doença clinicamente significativa.
- Não há pesquisas adequadas para provar que as terapias aceitas para insuficiência cardíaca são eficazes na CCC. Também não está estabelecido como lidar com o maior risco de fenômeno tromboembólico e arritmias ventriculares nessa doença.
- Novas terapias para a CCC avançada, com o objetivo de interromper a progressão da doença, são necessárias.

DOENÇA DE CHAGAS: QUESTÕES-CHAVE

Pesquisa e Desenvolvimento inadequados

Embora tenha havido um progresso significativo no entendimento da DC no último século desde a pesquisa de referência de Carlos Chagas, ainda existem apenas dois medicamentos antitripanossômicos disponíveis, ambos com perfis insatisfatórios de eficácia e segurança. O financiamento para pesquisa e desenvolvimento para melhorar os tratamentos é surpreendentemente baixo, considerando os 75 milhões de pessoas em risco

somente na América Latina e os significativos encargos financeiros e sociais da doença. Menos de US \$ 1 milhão de dólares, representando apenas 0,04% do financiamento de pesquisa e desenvolvimento dedicado a doenças negligenciadas, foi gasto no desenvolvimento de novos medicamentos para DC em 2007. Embora tenha havido alguma melhoria na última década, ainda há muito trabalho a ser feito [124, 125]. Para uma doença de importância global para a saúde pública que afeta milhões, o ímpeto renovado de desenvolver tratamentos melhorados já está atrasado. Um aumento substancial no investimento em Pesquisa e Desenvolvimento (R&D), de preferência através de parcerias para desenvolvimento de produtos (PDPs), será fundamental para atender à necessidade de terapia farmacológica mais eficazes. O sucesso das PDPs em fornecer a pacientes com malária, em ambientes com poucos recursos, melhorias terapêuticas importantes contra a malária, demonstra a eficiência dessa colaboração [126]. Embora tenha havido alguns novos desenvolvimentos em R&D de ensaios clínicos recentes, há uma necessidade urgente de revisar e contestar as evidências atuais e definir prioridades de pesquisa clínica para o futuro imediato. Isso garantiria o desenvolvimento de medicamentos apropriados e eficazes para DC, mas exigirá um esforço concentrado e colaborativo de toda a comunidade de pesquisa em DC [127].

Drogas antitripanossômicas adicionais também estão em desenvolvimento e também existem candidatos à vacina para DC (imunoterapêutica) no estágio pré-clínico [128]. A esse respeito, um PDP está explorando uma abordagem que vincule a vacinação terapêutica à farmacoterapia [129].

Ampliando o acesso a testes e tratamentos de diagnóstico

As últimas décadas assistiram a mudanças significativas nas abordagens ao tratamento da DC. Os tratamentos antitripanossômicos foram previamente reservados para casos agudos e crianças, mas o conhecimento aprimorado da fisiopatologia da DC e uma mudança subsequente no pensamento, fizeram com que as recomendações para testes e tratamento agora alcançassem um grupo populacional muito maior, incluindo adultos na fase indeterminada. Embora a evidência de estudo randomizado ainda não esteja disponível para avaliar a eficácia da terapia antiparasitária em adultos em fase indeterminada, as recomendações sugerem a consideração da terapia nessa população com base no consenso de especialistas. A priorização de recursos de saúde pública para se concentrar em programas de controle de vetores como o mecanismo mais econômico para reduzir o ônus da DC foi uma abordagem racional, e a continuação desses programas permanece crítica para manter o sucesso. No entanto, agora é hora de intensificar os esforços para facilitar o acesso a testes de diagnóstico e terapia médica para pessoas com DC estabelecida.

As diretrizes recentes da OPAS recomendam um tratamento mais amplo de adultos na fase indeterminada da doença, mas até o momento a 'lacuna de tratamento' permanece vasta. Com exceção da Espanha, os países não endêmicos não têm uma abordagem organizada para triagem ou tratamento, em grande parte devido à falta de conscientização de que indivíduos com DC agora residem fora de regiões endêmicas, mas também associado às barreiras adicionais aos cuidados, mencionados em outros lugares neste documento. Além disso, apesar da ampla aceitação dos benefícios da triagem pré-natal, esses programas não são comuns na região da América Latina.

Vários exemplos de iniciativas locais de múltiplas partes interessadas, envolvendo governos nacionais e locais, fornecem modelos de sucesso para ampliar o diagnóstico e o tratamento na população adulta. Em colaboração com a organização espanhola IS Global, a Plataforma Chagas na Bolívia fornece um exemplo de ampliação do diagnóstico e tratamento em adultos [130]. Sob o guarda-chuva do Programa Nacional de Chagas do Sistema Nacional de Saúde (ChNP), a plataforma criou vários centros especializados para DC. Os centros usavam protocolos clínicos, nos quais os profissionais de saúde eram treinados, e envolviam coleta robusta de dados. A Plataforma demonstra a possibilidade de aumentar drasticamente o acesso e fornece um modelo robusto para adoção nacional na Bolívia. A abordagem 4D (*diagnose, design, deliver, demonstrate*) utilizada na Colômbia fornece outro exemplo de um projeto piloto de múltiplas partes interessadas que oferece um modelo abrangente de atendimento [131]. Esse modelo também é baseado em uma abordagem colaborativa com o governo e as partes interessadas, e tem como objetivo fornecer um modelo de atendimento baseado nas necessidades e orientado por dados, com o sistema de saúde associado e a capacitação dos profissionais de saúde para garantir a sustentabilidade do projeto.

O modelo Precede-Proceed, que aumenta a triagem pré-natal na Guatemala, também demonstrou que uma abordagem abrangente, orientada por dados, envolvendo profissionais de todos os aspectos do atendimento, pode melhorar as taxas de diagnóstico / tratamento [132]. Os futuros esforços regionais e multinacionais para abordar a falta de diagnóstico e tratamento devem basear-se nesses esforços locais e regionais, com fortes componentes educacionais para médicos e funcionários da saúde pública, visando promover

uma relação custo-benefício favorável de tais intervenções. É moralmente imperativo abordar a questão das necessidades dessa população de pacientes, geralmente indigente e marginalizada.

Por que apenas alguns pacientes desenvolvem doenças cardíacas?

Existe uma lacuna crítica de conhecimento sobre por que apenas 30% dos indivíduos infectados progridem para a CCC [23]. Vários fatores do hospedeiro e do parasita foram avaliados para se tentar entender esse fenômeno. Até o momento, os principais fatores identificados como relacionados ao dano cardíaco são: resposta imune a antígenos do parasita, levando à inflamação fibrosante (resposta linfocitária T CD8), dano direto aos miócitos pela presença do parasita, dano ao sistema cardíaco neuronal, autoanticorpos contra neuro-receptores, anormalidades microvasculares, dano inespecífico devido à presença de eosinófilos e neutrófilos, e estresse oxidativo. Além disso, diferentes cepas de *T. cruzi* podem estar associadas a diferentes níveis de toxicidade cardíaca [133, 134]. Embora esses fatores provavelmente atuem pelo menos simultaneamente, se não sinergicamente, há evidências crescentes de que a persistência do parasita é um fator necessário para a progressão da doença. Foi proposta uma suscetibilidade genética ao desenvolvimento de CCC, que pode resultar de polimorfismos em genes relacionados ao eixo IFN- γ , que podem levar a variações na intensidade da resposta imune envolvida na patogênese da doença [135]. Mais pesquisas são necessárias para revelar o perfil dos pacientes que mais se beneficiariam com o tratamento tripanocida.

Por que existem baixas taxas de cura em pacientes crônicos?

Sem uma medida confiável de erradicação parasitológica, é difícil conhecer as verdadeiras taxas de cura de pacientes chagásicos infectados cronicamente; portanto, a cura sorológica é um desfecho substituto para o sucesso do tratamento. As razões pelas quais existem taxas muito mais baixas de soro-negativização em um adulto infectado tratado, em relação às taxas observadas em crianças tratadas, permanecem desconhecidas. A identificação de biomarcadores, capazes de medir com mais precisão a eficácia, pode revolucionar a pesquisa e a prática clínicas e é um assunto atual de iniciativas de pesquisa [136]. Embora esses biomarcadores sejam potencialmente melhores indicadores de “cura”, ainda existem desfechos substitutos na ausência de dados que demonstrem uma correlação com a redução nas taxas de eventos clínicos.

A idade foi identificada como um importante preditor de cura; crianças tratadas com antiparasitários têm taxas mais altas e uma resposta mais rápida à terapia do que os adultos [98]. Além disso, estudos sugerem uma resposta diferencial à terapia, dependendo do país de origem, sugerindo variações na suscetibilidade a agentes antiparasitários, dependendo da cepa do parasita.

A biologia do hospedeiro e do parasita também pode ter implicações adicionais para a resposta à terapia antiparasitária. Pesquisas até o momento também levantaram a hipótese de que a qualidade das respostas das células T e os mecanismos imunorreguladores podem determinar o padrão das respostas celulares e a gravidade da doença na infecção crônica por *T. cruzi*. A qualidade das respostas das células T pode ser um fator-chave, não apenas na evolução da doença, mas também na resposta à quimioterapia [137]. Isso também pode explicar a taxa de resposta diferente ao tratamento antiparasitário entre crianças e adultos, pois as crianças têm um perfil de células T associado a uma resposta clínica mais robusta [138].

Além disso, pesquisas com modelos animais demonstram que uma pequena proporção de tripomastigotas se acha em um estado “dormente” em algum momento durante a infecção, e provavelmente este estágio as protege dos compostos antiparasitários [139].

Aspectos psicológicos no cuidado integral à DC

“O paciente com Chagas procura algo mais do que uma pílula”. -Nilce Mendoza, paciente afetado por DC, residente na Espanha [140]

O diagnóstico de DC produz uma série de reações nos indivíduos, do ceticismo ao medo e ansiedade [141, 142]. Os afetados podem sentir dúvidas compreensíveis sobre seu diagnóstico, dada a falta de sintomas visíveis, e podem não se lembrar de terem sido expostos a triatomíneos ou outros fatores de risco. Particularmente em áreas não endêmicas, a maioria dos indivíduos recém-diagnosticados nunca ouviu falar de DC antes do diagnóstico e encontra profissionais de saúde que também desconhecem a doença e podem desconsiderar sua importância [143]. Frequentemente, os indivíduos sentem-se devastados pelo conhecimento de que têm uma doença potencialmente fatal, que pode levar à depressão, especialmente naqueles que sofrem sintomas crônicos debilitantes [144]. Para muitos, os pensamentos sobre a DC precisam

ser levados para segundo plano, à luz de uma série de outros desafios sociais, econômicos e emocionais envolvidos na luta diária para sobreviver. Além disso, indivíduos afetados que imigraram para países não endêmicos podem ser isolados de suas redes de apoio tradicionais e podem achar difícil se envolver com os prestadores de serviços de saúde nos países anfitriões, devido a barreiras políticas, linguísticas e culturais [109]. Finalmente, os sistemas de saúde raramente oferecem suporte para os desafios emocionais e sociais de viver com DC.

"[...] eu tenho família com Chagas. E, quando eles disseram que eu tinha Chagas, e a qualquer momento eu poderia morrer, é claro que fiquei triste. Eu pensei muito sobre a doença. Eu me preocupei muito. [109]

Envolvimento e empoderamento do paciente e da comunidade no combate à DC

"É uma doença fatal e, no entanto, você não ouve nada a respeito, é como uma doença fantasma que está matando pessoas, mas ninguém sabe que ela existe, até que lhe digam. Você sempre ouve falar sobre diabetes, câncer, mas a doença [Chagas] é algo que nunca se ouve em nenhum lugar, nem mesmo na mídia ". Sara, 60 anos, El Salvador [109]

A DC é amplamente uma doença oculta, não apenas devido à sua longa fase assintomática, mas também porque afeta principalmente (mas não exclusivamente) pessoas politicamente e economicamente marginalizadas [145]. Isso, combinado com uma conscientização extremamente baixa da doença entre os prestadores de serviços e o público em geral, coloca desafios para a organização e o empoderamento das pessoas com DC. No entanto, as organizações de pacientes têm um longo histórico de envolvimento ativo em esforços para aumentar a conscientização sobre a doença, aumentar o acesso aos cuidados de saúde e fornecer apoio social e emocional às pessoas afetadas.

Por exemplo, a Associação Pernambucana de Chagas e Pacientes com Cardiopatias no Brasil trabalha desde 1987, não apenas na educação de membros da comunidade, mas também no apoio social aos pacientes, operando em estreita colaboração com os serviços locais de saúde [146]. As organizações de pacientes surgiram em países endêmicos, da Argentina ao México, e também em países não endêmicos. Em 2010, a Federação Internacional de Associações de Pessoas Afetadas por Chagas foi formada e agora é composta por mais de 20 organizações de pacientes. O caminho a seguir para essas organizações de pacientes permanece árduo, pois o perfil público da doença, o comprometimento político dos governos e o acesso ao poder político das pessoas afetadas permanecem baixos.

Melhorando o acesso a recursos para suporte à decisão clínica?

Os recursos de gerenciamento clínico e as diretrizes clínicas foram escritos e atualizados em diferentes regiões e configurações, mas requerem mais atualizações e uma discussão mais ampla sobre os cuidados abrangentes com DC.

Até o momento, três tipos de diretrizes foram publicados:

1. Diretrizes regionais. A diretriz clínica regional mais recente é a publicada pela Organização Pan-Americana da Saúde / OMS (OPAS / OMS) [32]. Este documento enfoca recomendações baseadas em evidências para o diagnóstico e tratamento da DC em pacientes adultos e pediátricos. Porém, quem rastrear, verificará que o tratamento da cardiomiopatia e como implementar as recomendações das Diretrizes, não são abordados.
2. Diretrizes nacionais de países endêmicos. Vários países da América Latina desenvolveram diretrizes clínicas para triagem e tratamento [147, 148, 149, 150]. Em geral, esses documentos contêm diretrizes e recomendações consistentes sobre prevenção, vigilância epidemiológica, controle de vetores e terapia médica. Em particular, o Ministério da Saúde brasileiro desenvolveu um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Doença de Chagas [151], que inclui uma consulta abrangente dos principais interessados e profissionais de saúde, a fim de ajudar a implementar as Diretrizes de Consenso do Brasil [43]
3. Diretrizes para países não endêmicos. Várias diretrizes, documentos de consenso e artigos de revisão foram publicados durante a última década em países não endêmicos para abordar tópicos clínicos específicos [23, 67, 152, 153, 154], relacionados a DC, e atender a clínicos sem conhecimento prévio da doença. No entanto, essas diretrizes não abordam quem rastrear.

Obstáculos no roteiro para prevenção, diagnóstico e tratamento da doença de Chagas

A superação dos obstáculos à prevenção, diagnóstico e tratamento adequados e oportunos da DC não pode ser separada do objetivo geral de fornecer cobertura universal de saúde (UHC). O acesso a serviços de saúde abrangentes e centrados na comunidade é a pedra angular da UHC e também na prestação de cuidados apropriados às pessoas afetadas pela DC. Além disso, estratégias para abordar os determinantes sociais da saúde devem sustentar qualquer ação abrangente em DC. No nível político, é necessário fortalecer a administração e a governança para garantir que a DC seja incorporada aos programas governamentais e às políticas do Ministério da Saúde. As políticas de financiamento devem reconhecer que a prevenção e o diagnóstico precoce são programas econômicos para reduzir o ônus da doença. A Tabela 12 resume os principais obstáculos

Nível de Intervenção	Obstáculos	Soluções Potenciais
Prevenção	Ausência de conhecimento e de priorização da DC pelos que definem as políticas de saúde; conhecimento limitado sobre o prejuízo da doença e custo para a sociedade.	Aumentar a advocacia em todas as partes interessadas, ONGs e grupos de pacientes.
	Dados inadequados sobre os prejuízos da doença, que impedem a criação de políticas mais efetivas e o desenho de intervenções efetivas na saúde.	Estabelecer a DC (casos agudos e crônicos) como doença de notificação compulsória, com protocolos de seguimento bem definidos.
	Insuficiência na proporção de indivíduos em risco submetidos a screening.	Estabelecer e disseminar as recomendações sobre quais pacientes em risco devem ser submetidos a rastreamento, e trabalhar junto a organizações de saúde locais e nacionais para implementar estas recomendações.
	Falta de integração do cuidado com a saúde e a comunidade.	Integrar a DC ao cuidado primário existente, programas de saúde de reprodução e saúde materno-infantil, a fim de garantir a entrega de um fluxo de serviços adequado e maximizar a eficiência nos cortes de custos.
	Nível baixo de conhecimento da doença entre profissionais de saúde e médicos.	Aumentar a conscientização e o conhecimento sobre a doença entre agentes de saúde e médicos, através da educação e treinamento.
	Baixos níveis de conscientização da população geral devido a falta de informação e a barreiras sociais e culturais.	Atividades de Informação, Educação e Comunicação entre a população em risco.
Diagnóstico	Acesso inadequado aos meios diagnósticos no local de atendimento.	Integrar serviços nos cuidados primários e reforçar a infraestrutura de saúde no local.
	Performance inadequada dos métodos diagnósticos e alta incidência de resultados inconclusivos.	Desenvolver melhores ferramentas diagnósticas para simplificar o processo diagnóstico.
	Desconhecimento por parte dos agentes de saúde da sequência dos diagnósticos.	Aumentar a educação para profissionais de saúde a fim de melhor entender o processo diagnóstico.
	Pagamento das despesas com testes diagnóstico pelo próprio paciente.	Garantir que testes diagnósticos sejam pagos pelos seguros médicos. Minimizar pagamentos pelos próprios pacientes de despesas, tais como viagens, falta ao trabalho.
Tratamento	Falta de opções terapêuticas com níveis aceitáveis de eficácia e efeitos colaterais.	Aumento no R&D (pesquisa e desenvolvimento) para desenvolver novas moléculas/tratamento, com melhores eficácia e perfil de efeitos colaterais. Pesquisas continuadas para reformular moléculas existentes, com tempo mais curto de tratamento.
	Baixa disponibilidade ou ausência de medicamentos em alguns locais.	Registro dos medicamentos em todos países afetados e melhores práticas para garantir estabilidade no fornecimento.
	Pagamento das despesas do tratamento pelo próprio paciente.	Garantir que o tratamento seja gratuito.
	Desconhecimento por parte dos médicos e agentes de saúde sobre o tratamento e seus efeitos colaterais.	Melhorar a educação dos agentes de saúde e oferecer treinamento sobre as indicações de se tratar e como lidar com os efeitos colaterais. Desenhar e disseminar Diretrizes clínicas que sejam adequadas ao local.
	Baixo nível de conhecimento do paciente sobre a importância do tratamento e a existência dos efeitos colaterais, o que leva a uma baixa aderência ao tratamento.	Aumentar a educação e suporte ao paciente, respeitando sua cultura. Garantir infraestrutura adequada do sistema de saúde e seus profissionais para oferecer apoio ao seguimento dos pacientes durante o tratamento.
Diagnóstico e Tratamento das complicações clínicas da doença	Falta de centros terciários fora das áreas urbanas.	Garantir sistemas de referência rápidos para avaliação de cardiologistas e centros terciários. Aumentar a disponibilidade de exames em áreas não urbanas, tanto para complicações cardiológicas quanto para gastrointestinais da doença (ECG, eco), potencialmente através de unidades móveis ou telemedicina.
	Baixo nível de entendimento dos profissionais de saúde e médicos em relação às manifestações crônicas da doença, incluindo a identificação da cardiomiopatia.	Disseminar Diretrizes clínicas, enfatizando diagnóstico, tratamento e manejo da CCC. Aumentar a educação e treinamento dos médicos e profissionais de saúde no diagnóstico, manejo e intervenções terciárias da doença crônica.
	Entendimento insuficiente sobre quais pacientes estão em risco de progressão da doença.	Promover iniciativas focadas nos preditores clínicos e diagnósticos da evolução da doença.
	Insuficiente evidência para guiar o tratamento médico apropriado para CCC, que leve em consideração que a DC é uma entidade distinta de outras formas de insuficiência cardíaca.	Desenvolver tratamentos inovadores para a fase crônica da doença, aumentar os fundos para pesquisa que levem à definição de quais terapias são adequadas para esta população.

Figura 12: Obstáculos e soluções propostas em diferentes níveis de intervenções.

em quatro níveis de intervenção: prevenção, diagnóstico, tratamento e tratamento das complicações clínicas da doença em seu estágio crônico.

Quatro fatores comuns a todas as quatro etapas no caminho do atendimento são discutidos abaixo: governança e advocacia, financiamento da assistência médica, interação entre pacientes e cuidadores e tecnologia e registros da informação.

Fatores que influenciam todos os quatro níveis de atenção

Governança e advocacia

Desde que o termo 'Doenças Tropicais Negligenciadas' foi cunhado pela primeira vez em 2003, as ações globais de advocacia que abordam a DC como uma desse grupo de diversas doenças vêm ganhando impulso e são um componente vital para suprir as necessidades não atendidas dos pacientes com DC. Como se trata de uma doença cercada por estigma e afetando populações marginalizadas, a DC tem demorado a ganhar a atenção de governos e formuladores de políticas. Sua inclusão nesse grupo de doenças negligenciadas, com uma estratégia de advocacia organizada, significou um aumento sem precedentes na conscientização nos últimos 10 anos. A Declaração de Londres de 2012 foi o primeiro compromisso global de múltiplas partes interessadas em doenças tropicais negligenciadas (DTNs), reunindo organizações da sociedade civil, agências de desenvolvimento e empresas privadas com uma declaração ambiciosa para controlar ou eliminar 10 DTNs até 2020 [155]. Esta declaração correu paralelamente ao segundo roteiro da OMS para 2020 sobre DTN, que deve ser atualizado em 2020 [156]. Os grupos de pacientes chagásicos também tiveram um papel importante nos últimos anos, quando tem sido dada voz aos pacientes com DC. Promovida pela Federação Internacional de Associações de Pessoas Afetadas por Chagas (FINDECHAGAS), a 72ª Assembleia Mundial da Saúde em Genebra marcou a adoção de 14 de abril como Dia Mundial da Chagas em 2019. A formação da Coalizão de Chagas em 2012, que é uma aliança de colaboração das partes interessadas que trabalham na doença, agregou coesão aos esforços de defesa de atores individuais e também tornou-se um veículo valioso para reunir conhecimento e experiência técnica em DC.

A advocacia é um componente essencial para permitir a incorporação de intervenções e programas de DC nos Ministérios da Saúde e em outras instituições públicas. Essa estrutura favorece a sustentabilidade dos programas de saúde e promove uma melhor coordenação e financiamento nacional. As ONGs e outras partes interessadas também têm um papel importante a desempenhar no incentivo a essa "participação" dos governos. Onde a participação do governo está ausente, é necessária advocacia para aumentar a inclusão da DC nas agendas políticas.

Financiamento

A fragmentação é uma característica comum da maioria dos sistemas de saúde da América Latina, levando a ineficiências no financiamento e aumento de gastos. Os orçamentos de saúde também estão sofrendo um aumento da tensão, devido ao envelhecimento da população e à crescente prevalência de doenças não transmissíveis.

Embora o aumento dos gastos com saúde em qualquer doença individual possa causar um estresse agudo nos orçamentos, é claro que melhorar os esforços preventivos na DC, bem como em muitas outras doenças, pode efetivamente reduzir esses gastos ao longo do tempo. Além desses custos diretos, a DC tem um impacto substancial na produtividade do trabalhador, causando incapacidade e morte prematuras. Foi relatado que representa uma grande carga econômica [157], especialmente em países endêmicos, com uma carga estimada em toda a vida útil de mais de US \$ 188 bilhões de dólares [10]. Portanto, o investimento financeiro em intervenções de saúde para combater a DC deve ser enquadrado em termos de economia de longo prazo para a economia e para o sistema de saúde. Esforços para otimizar as despesas já existentes para DC e maximizar a eficiência transversal, integrando intervenções na infraestrutura de saúde existente, são medidas necessárias e importantes para melhor utilizar os fundos disponíveis.

Indivíduos afetados pela DC e seus cuidadores

A DC raramente é discutida em meios de comunicação de massa ou campanhas de educação em saúde, apesar do fato de as pessoas afetadas sofrerem estigma e até exclusão de empregos [145]. Além disso, em países não endêmicos, a falta de documentação dos pacientes chagásicos pode fazer com que os indivíduos afetados sejam reticentes em chamar atenção para si ou para suas necessidades médicas. A marginalização e estigmatização da doença exercem um impacto significativo, tanto em termos de acesso aos cuidados quanto em termos psicológicos.

Pacientes e cuidadores se beneficiam do apoio na navegação dos impactos sociais e emocionais da doença. Idealmente, isso deve envolver assistentes sociais e profissionais de saúde mental, bem como grupos de apoio baseados na comunidade [146]. A distância geográfica das instalações das comunidades de pacientes também pode ser uma grande barreira no acesso aos cuidados. Soluções como fornecer transporte para centros de referência ou empregar clínicas móveis podem ajudar a preencher essa lacuna.

“Antes, eu não podia ir [ao médico], porque não sabia dirigir. Eu tinha que esperar alguém me levar, dependia de alguém me dar uma carona como um favor. E então eu não tinha dinheiro para pagar pela consulta ou pela viagem, ou às vezes por falta de tempo, e tinha que negligenciar outras tarefas para poder ir ao médico.” -Renata, 36, México [109]

Muitas das populações mais afetadas pela DC são migrantes. Dada essa característica, esses grupos podem ser indireta ou abertamente excluídos dos sistemas de saúde nos países anfitriões e podem enfrentar barreiras linguísticas, políticas e culturais que dificultam seus esforços para acessar serviços e também para organizar e advogar pelo direito à saúde. As informações sobre a DC e suas opções de tratamento devem ser acessíveis aos indivíduos afetados pela doença e seus cuidadores, disponíveis no idioma preferido e escritas de maneira direta e culturalmente apropriada, sem jargões médicos desnecessários.

Registros, tecnologia da informação e saúde digital

O registro de pacientes com DC é o ponto de partida para o acompanhamento clínico como mecanismo para melhorar a adesão ao tratamento e também como base para o planejamento e iniciativas de saúde da população. O registro permite a alocação de recursos e a avaliação do impacto das intervenções nos cuidados da saúde ao longo do tempo. Em alguns casos, os registros nacionais representam menos de 1% do total de casos esperados, com base em estimativas de prevalência [71].

Os sistemas de informações interligados e atualizados também são um elemento-chave de uma abordagem integrada ao atendimento ao paciente no sistema de saúde, oferecendo uma importante oportunidade para tornar as informações clínicas acessíveis a todos os profissionais de saúde e autoridades de saúde envolvidas no caminho do atendimento. Além disso, esse sistema tem o potencial de fornecer informações que possam ser usadas pelo setor de saúde e setores relacionados para desenvolver abordagens verdadeiramente integradas à saúde em todas as políticas.

Os profissionais de saúde que trabalham em locais remotos e com recursos limitados se beneficiarão do desenvolvimento de ferramentas digitais e baseadas na Web para acessar conselhos de especialistas por meio de teleconsultas e ferramentas de diagnóstico [158], como eletrocardiograma [159] e ecocardiograma [160]. Intervenções de saúde móveis, como o uso de mensagens de texto, também podem ser úteis para os profissionais de saúde no atendimento de pacientes com DC e para melhorar a adesão dos pacientes aos cuidados clínicos [161].

As plataformas de *e-learning* também são uma ferramenta valiosa para expandir o acesso à educação médica, o acesso on-line a diretrizes e atualizações médicas.

No futuro, a computação cognitiva, combinada à inteligência artificial, oferecerá a perspectiva de ferramentas prontamente acessíveis para a auto-avaliação do paciente, incluindo o status dos sintomas e os efeitos colaterais da terapia. Tais ferramentas também podem ser benéficas para monitorar a adesão ao tratamento e melhorar a alfabetização em saúde do paciente e a conscientização da doença [162].

CONCLUSÕES

A DC é uma doença complexa, mas totalmente evitável e tratável. As barreiras que afetam o acesso ao diagnóstico, tratamento e assistência são complexas, e é necessária uma abordagem estratégica e abrangente para lidar com esses obstáculos nas várias situações em que existem.

Este Roteiro fornece um exemplo de um caminho ideal de assistência ao paciente com DC (**Figura 6**) e explora os obstáculos ao longo desse caminho, considerando possíveis soluções baseadas em pesquisas disponíveis e evidências na prática. Para passar das recomendações globais prescritas para a implementação local e nacional, são necessárias várias ações específicas para planejar, projetar e implementar mudanças.

Permanece o desafio de como passar das recomendações para a implementação da prática e, nesse sentido, é crucial adaptar essas recomendações a cada estrutura específica em nível nacional. Isso significa considerar as particularidades do sistema de saúde e do ambiente político e identificar barreiras específicas e estratégias potenciais em nível regional, nacional e local.



Figura 13: Estrutura de implementação da WHF.

A estrutura de implementação da WHF na **Figura 13** oferece uma abordagem passo a passo para áreas de ação específicas e destaca a importância de uma abordagem integrada em vários locais de atendimento. Passar de uma iniciativa global de roteiro para uma chamada de ação nacional requer envolvimento e ação conjunta dos ministérios nacionais da saúde, tomadores de decisão do sistema de saúde e profissionais de saúde. Os pacientes são parte essencial desses esforços, com o apoio de suas famílias e cuidadores, e a sociedade civil também tem um papel importante a desempenhar.

Reunir os principais líderes e partes interessadas nas discussões em mesa redonda nacional para considerar uma agenda unificada de DC, com base nas necessidades nacionais e globais, deve ser considerado um primeiro passo necessário.

Conflicto de Intereses

MLF ha recibido apoyo económico para la inscripción a una reunión internacional de Philips / Agimed Argentina. RM trabajó anteriormente en una función de consultoría para Exeltis y Bayer. GM ha recibido subvenciones para proyectos e investigaciones de salud global de Novartis. LEE ha recibido una beca de investigación para trabajar en la miocardiopatía de Chagas de Roche. También es miembro del comité de dirección del ensayo PARACHUTE-HF.

References

1. **Palafox B, Mocumbi A, Krishna Kumar K, Sulafa A.** The WHF Roadmap for Reducing CV Morbidity and Mortality Through Prevention and Control of RHD: A World Heart Federation Roadmap. *Global Heart*, 2017; 12(1): 47–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2016.12.001>
2. **Grainger Gasser A, Welch C, Arora M,** et al. Reducing Cardiovascular Mortality Through Tobacco Control: A World Heart Federation Roadmap. *Global Heart*. 2015; 10: 123–133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.04.007>
3. **Adler A, Prabhakaran D, Bovet P,** et al. Reducing Cardiovascular Mortality Through Prevention and Management of Raised Blood Pressure: A World Heart Federation Roadmap. *Global Heart*; 2015; 111–122: 10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.04.006>
4. **Perel P, Avezum A, Huffman M,** et al. Reducing Cardiovascular Mortality Through Tobacco Control: A World Heart Federation Roadmap. *Global Heart*. 2015; 10: 99–110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.04.003>
5. **Murphy A,** et al. The World Heart Federation Roadmap for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Global Heart*. 2017; 12(4): 273–284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2017.01.015>
6. **Mitchell S,** et al. A Roadmap on the Prevention of Cardiovascular Disease Among People Living With Diabetes. *Global Heart*. 2019; 14(3): 215–240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2019.07.009>
7. **Rassi A Jr., Rassi A, Marin-Neto J.** Chagas Disease. *The Lancet*. 2010; 375(9723): 1388–1402. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)
8. Chagas Disease in Latin America: An epidemiological update based on 2010 estimates. *Weekly Epidemiological Record*. 2015; 90(6): 33–43.
9. **WHO Department of Control of Neglected Tropical Diseases.** Integrating neglected tropical diseases in global health and development. *Fourth WHO report on neglected tropical diseases*. 2017.
10. **Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ.** Global economic burden of CD: A computational simulation model. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 342–348. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70002-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70002-1)
11. **Moncayo A, Silveira A.** Current epidemiological trends for CD in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104(1): 17–30. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900005>
12. **Chuit R, Meiss R, Salvatella R, Altchek J, Freilij H.** Epidemiology of Chagas Disease. 2019: 351. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-00054-7_4
13. **Manne-Goehler J, Umeh CA, Montgomery SP, Wirtz VJ.** Estimating the Burden of CD in the United States. *PLoS Neg Trop Dis*. 2016; 10(11). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005033>
14. **Gascon J, Bern C, Pinazo M.** CD in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010; 115(1–3): 22–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.07.019>
15. **Lima-Costa M, Peixoto S, Ribeiro A.** CD and mortality in old age as an emerging issue: 10 year follow-up of the Bambuí population-based cohort study (Brazil). *Int J Cardiol*. 2010; 145(2): 362–363. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.02.036>
16. **Martins-Melo F, Carneiro M, Ribeiro A, Bezerra J, Werneck G.** Burden of CD in Brazil, 1990–2016: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Int J Parasitol*. 2019; 49(3–4): 301–310. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2018.11.008>
17. **Organización Panamericana de la Salud.** Guía para vigilancia, prevención, control y manejo clínico de la enfermedad de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro, 2009.
18. **Silva-Dos-Santos D, Barreto-de-Albuquerque J, Guerra B, Moreira O, Berbert L, Ramos M, Mascarenhas B, Britto C, Morrot A, Serra Villa-Verde D, Garzoni L, Savino W, Cotta-de-Almeida V, de Meis J.** Unraveling CD transmission through the oral route: Gateways to *Trypanosoma cruzi* infection and target tissues. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(4). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005507>
19. **Altchek JM, Freilij H.** Chagas Disease: A Clinical Approach. *Springer International Publishing*; 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-00054-7>
20. **Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB.** Oral Transmission of CD. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54(6): 845–852. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cir956>
21. **Capuani L, Bierrenbach A, Pereira Alencar A, Mendrone A Jr., Ferreira J, Custer B, Ribeiro A, Cerdeira SE.** Mortality among blood donors seropositive and seronegative for CD (1996–2000) in São Paulo, Brazil: A death certificate linkage study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(5). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005542>

22. **Stanaway J, Roth G.** The burden of CD: estimates and challenges. *Global Heart*. 2015; 10(3): 139–144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.06.001>
23. **Nunes M, Beaton A, Acquatella H,** et al. Chagas cardiomyopathy: An update of current clinical knowledge and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 138(12): e169–e209. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000599>
24. **Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S,** et al. Congenital CD: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(10): e1250. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001250>
25. **Prata A.** Clinical and epidemiological aspects of CD. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1: 92–100. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00065-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00065-2)
26. **Laranja F, Dias E, Nobrega G, Miranda A.** Chagas' disease. A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*. 1956; 14: 1035–1060. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.14.6.1035>
27. **Pinto A, Valente S, Valente V, Ferreira A Jr., Coura J.** Acute phase of CD in the Brazilian Amazon region: Study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41: 602. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000600011>
28. **Echeverría L, Morillo C.** American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019; 33(1): 119–134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.015>
29. **Lewis MD, Francisco AF, Jayawardhana S, Langston H, Taylor MC, Kelly JM.** Imaging the development of chronic CD after oral transmission. *Scientific Reports*. 2008; 8(1). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29564-7>
30. **Almeida E, Lima J, Lages-Silva E, Guariento M, Aoki F,** et al. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010; 104: 447–452. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.02.004>
31. **Pierrotti L, Carvalho N, Amarin J, Pascual J, Kotton C, López-Vélez R.** CD Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*, 2008; 102(2S): S1–S7. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002019>
32. **Organización Panamericana de la Salud.** *Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas*. Washington, DC: OPS; 2018.
33. **Pinazo M, Espinosa G, Cortes-Lletget C,** et al. Immunosuppression and CD: A management challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(1): e1965. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001965>
34. **Lattes R, Lasala MB.** CD in the immunosuppressed patient. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(4): 300–309. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12585>
35. **Rojas L, Glisic M, Pletsch-Borba L,** et al. Electrocardiographic abnormalities in CD in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(6). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006567>
36. **Acquatella H, Asch F, Barbosa M,** et al. Recommendations for Multimodality Cardiac Imaging in Patients with CD: A Report from the American Society of Echocardiography in Collaboration With the InterAmerican Association of Echocardiography (ECOSIAC) and the Cardiovascular Imaging Department. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018; 31(1): 3–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.019>
37. Presence of parasite. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2004; 70(2): 210–220.
38. **Schijman AG,** et al. *Trypanosoma Cruzi* Dna In Cardiac Lesions of Argentinean Patients with End-Stage Chronic Chagas Heart Disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004; 70(2). DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2004.70.210>
39. **Shen L, Ramirez F, Martinez F, Bodanese L, Echeverría L, Gómez E,** et al. Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared with Other Nonischemic and Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017; 10(11). DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004361>
40. **Bocchi E, Bestetti R, Scanavacca M, Cunha Neto E, Issa V.** Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(12): 1510–1524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.004>
41. **Echeverría L, Rojas L, Calvo L,** et al. Profiles of cardiovascular biomarkers according to severity stages of Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 577–582. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.098>
42. **Gurevitz JM, Gaspe MS, Enriquez GF, Vassena CV, Alvarado-Otegui JA, Provecho YM, Mougabure Cueto GA, Picollo MI, Kitron U, Gürtler RE.** Unexpected Failures to Control CD Vec-

- tors With Pyrethroid Spraying in Northern Argentina. *Journal of Medical Entomology*. 2012; 49(6): 1379–1386. DOI: <https://doi.org/10.1603/ME11157>
43. **Gürtler RE, Kitron U, Cecere C, Segura EL, Cohen JE.** Sustainable vector control and management of CD in the Gran Chaco, Argentina. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(41): 16194–16199. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0700863104>
 44. **Abad-Franch F, Diotaiuti L, Gurgel-Gonçalves R, Gürtler R.** Certifying the interruption of CD transmission by native vectors: cui bono? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108(2): 251–254. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-0276108022013022>
 45. **Samuels A, Clark E, Galdos-Cardenas G,** et al. Epidemiology of and impact of insecticide spraying on CD in communities in the Bolivian Chaco. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(8). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002358>
 46. **Rojas-de-Arias A.** CD prevention through improved housing using an ecosystem approach to health. *Cadernos de Saúde Pública*, 2001; 17: S89–S97. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000700017>
 47. **Sosa-Estani S, Cura E, Velazquez E, Yampotis C, Segura E.** Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009; 42(5): 484–487. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000500002>
 48. **Fabbro D, Danesi E, Olivera V, Codebó, M, Denner S, Heredia C,** et al. Trypanocide Treatment of Women Infected with *Trypanosoma cruzi* and Its Effect on Preventing Congenital Chagas. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2014; 8(11): e3312. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003312>
 49. **Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Ballering G, Bisio M, Freilij H,** et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015; 110(4): 507–509. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760140347>
 50. **Dr. Mario Fatała Chaben, Instituto Nacional de Parasitología.** Pautas para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2015.
 51. **Dias J, Ramos A Jr., Gontijo E, Luquetti A, Shikanai-Yasuda M, Coura J,** et al. Second Brazilian Consensus on CD. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2016; 49(3): 60. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0504-2016>
 52. **Verani J, Montgomery S, Schulkin J, Anderson B, Jones J.** Survey of obstetrician-gynecologists in the United States about CD. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83(4): 891–895. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0543>
 53. **Sicuri E, Muñoz J, Pinazo M, Posada E, Sanchez J, Alonso P, Gascon J.** Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. *Acta Trop*. 2011; 118(2): 110–117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.02.012>
 54. **Edwards MS, Stimpert KK, Bialek SR, Montgomery SP.** Evaluation and Management of Congenital CD in the United States. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019; 8: 461–469. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piz018>
 55. **Picado A, Cruz I, Redard-Jacot M,** et al. The burden of congenital CD and implementation of molecular diagnostic tools in Latin America. *BMJ Global Health*. 2018; 3. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001069>
 56. **Stillwaggon E, Perez-Zetune V, Bialek S, Montgomery S.** Congenital CD in the United States: Cost Savings through Maternal Screening. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 98(6): 1733–1742. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0818>
 57. **Pan American Health Organization.** *EMTCT Plus, Framework for elimination of mother-to child transmission of HIV, Syphilis, Hepatitis B, and Chagas*. Washington, DC: PAHO; 2017.
 58. **Ferreira R, Cabral M, Martins R,** et al. Detection and genotyping of *Trypanosoma cruzi* from açai products commercialized in Rio de Janeiro and Pará, Brazil. *Parasit Vectors*. 2018; 11(1): 233. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2699-6>
 59. **Nóbrega A, Garcia M, Tatto E, Obara M, Costa E, Sobel J, Araujo W.** Oral Transmission of CD by Consumption of Acai Palm Fruit, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2009; 15(4): 653–655. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1504.081450>
 60. **Casadei D.** Chagas' disease and solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42(9): 3354–3359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.09.019>
 61. **Organización Panamericana de la Salud.** *Suministro de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y el Caribe 2012 y 2013*. Washington, DC: OPS; 2015.

62. Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR). 2005.
63. **Requena-Méndez A, Albajar-Viñas P, Angheben A, Chiodini P, Gascón J, Muñoz J.** Health policies to control CD transmission in European countries. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(10): e3245. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003245>
64. **Hofflin JM, Sadler RH, Araujo FG, Page WE, Remington JS.** Laboratory-acquired CD. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1987; 81(3): 437–440. DOI: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(87\)90162-3](https://doi.org/10.1016/0035-9203(87)90162-3)
65. **Salvatella R.** Una visión de la enfermedad de Chagas desde su propia historia. *Organización Panamericana de la Salud y Fundación Mundo Sano.* 2006: 19–22.
66. **Pereira G, Louzada-Neto F, Barbosa V, Ferreira-Silva MM, de Moraes-Souza H.** Performance of six diagnostic tests to screen for CD in blood banks and prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection among donors with inconclusive serology screening based on the analysis of epidemiological variables. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia.* 2012; 34(4): 292–297. DOI: <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20120074>
67. **Pinazo M, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Brunet Serra M, García-Otero E, de Almeida E, de la Mata García M, Gascon J, García Rodríguez M, Manito N, Moreno Camacho A, Oppenheimer F, Puente S, Riarte A, Salas Coronas J, Salavert Lletí M, Sanz G, Torrico H, Tor-rús Tendero D, Ussetti P, Shikanai-Yasuda M.** Recommendations for management of CD in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. *Transplant Rev.* 2011; 25(3): 91–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trre.2010.12.002>
68. **Alonso-Padilla J, Cortés-Serra N, Pinazo M, Bottazzi M,** et al. Strategies to enhance access to diagnosis and treatment for CD patients in Latin America. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2019: 145–157. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1577731>
69. **Cucunubá Z, Manne-Goehler J, Diaz D, Nouvellet P, Bernal O, Marchiol A,** et al. How universal is coverage and access to diagnosis and treatment for CD in Colombia? A health systems analysis. *Soc Sci Med.* 2017; 175: 187–198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.01.002>
70. **Verani J, Seitz A, Gilman R, LaFuente C, Galdos-Cardenas G, Kawai V,** et al. Geographic variation in the sensitivity of recombinant antigen-based rapid tests for chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80(3): 410–415. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.80.410>
71. **Manne J, Snively C, Ramsey J, Salgado M, Barnighausen T, Reich M.** Barriers to treatment access for CD in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(10): e2488. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002488>
72. **Manne-Goehler J, Reich M, Wirtz V.** Access to Care for CD in the United States: A Health Systems Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 93(1): 108–113. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0826>
73. **Stimpert K, Montgomery S.** Physician Awareness of CD. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16(5): 871–872. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1605.091440>
74. **Pérez-Molina JA, Molina I.** Chagas Disease. *The Lancet.* 2018; 391(10115): 82–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)
75. **De Rissio A, Riarte A, García M, Esteva M, Quaglino M, Ruiz A.** Congenital *Trypanosoma cruzi* infection. Efficacy of its monitoring in an urban reference health center in a non-endemic area of Argentina. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 82(5): 838–845. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.08-0383>
76. **Bern C, Verastegui M, Gilman R,** et al. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(11): 1667–1674. DOI: <https://doi.org/10.1086/648070>
77. **Mora M, 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): 1468–1473. DOI: <https://doi.org/10.1645/GE-549R.1>
78. **Rivero R, Bisio M, Velazquez E,** et al. Rapid detection of *T. Cruzi* by colorimetric loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A potential novel tool for the detection of congenital Chagas infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017; 89: 26–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.012>
79. **Cura C, Ramírez J, Rodríguez M, Lopez-Albizu C, Irazu L, Scollo K, Sosa-Estani S.** Comparative Study and Analytical Verification of PCR Methods for the Diagnosis of Congenital CD. *J Mol Diagn.* 2017; 19(5): 673–681. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.05.010>

80. **Besuschio S** et al. Analytical sensitivity and specificity of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) kit prototype for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in human blood samples. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(7). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005779>
81. **Schijman AG**. Molecular diagnosis of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*. 2018; 184: 59–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.02.019>
82. **Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, Maiolo E, García MM, Jacob N, Pattin M, Lauricella M, Segura EL, Vázquez M**. Chagas' Disease in Patients with Kidney Transplants: 7 Years of Experience, 1989–1996. *Clinical Infectious Diseases*. 1999; 29(3): 561–567. DOI: <https://doi.org/10.1086/598634>
83. **Altchek J, Moscatelli G, Moroni S**, et al. Adverse Events After the Use of Benznidazole in Infants and Children With CD. *Pediatrics*. 2011: 127. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1172>
84. **Pan American Health Organization**. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Washington, DC: PAHO; 2019.
85. **Cerisola JA**. Chemotherapy of Chagas' infection in man. *Scientific Publication PAHO*. 1977; 347: 35–47.
86. **Russomando G, De Tomassone M, De Guillen I**, et al. Treatment of congenital chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1998; 59(3): 487–491. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.59.487>
87. **Schijman AG, Altchek J, Burgos JM**, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 52(3): 441–449. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkg338>
88. **Moscatelli G, Moroni S, García Bournissen F, González N, Ballering G, Schijman A, Corral R, Bisio M, Freilij H, Altchek J**. Longitudinal follow up of serological response in children treated for CD. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(8). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007668>
89. **Alonso-Vega C, Billot C, Torrico F**. Achievements and challenges upon the implementation of a program for national control of congenital Chagas in Bolivia: results 2004–2009. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(7). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002304>
90. **Moya PR, Paolasso RD, Blanco S**. Treatment of CD with nifurtimox during the first months of life. *Medicina*. 1985; 45(5): 553–558.
91. **Blanco SB, Segura EL, Cura EN**, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: An operational outline for detecting and treating infected infants in northwestern Argentina. *Tropical Medicine and International Health*. 2000; 5(4): 293–301. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2000.00548.x>
92. **Fragata-Filho A, França F, Fragata C**, et al. Evaluation of parasiticide treatment with benznidazole in the electrocardiographic, clinical, and serological evolution of CD. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(3). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004508>
93. **Morillo C, Marin-Neto J, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr., Rosas F**, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015; 373(4): 1295–1306. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507574>
94. **Sperandio da Silva G, Mediano M, Hasslocher-Moreno A, Holanda M, Silvestre de Sousa A, Sanguis L**, et al. Benznidazole treatment safety: The Medecins Sans Frontieres experience in a large cohort of Bolivian patients with Chagas' disease. *J Antimicrob Chem*. 2017; 72(9): 2596–2601. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx180>
95. **García-Bournissen F, Moroni S, Marson M, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, Cornou L, Ballering G, Altchek J**. Limited infant exposure to benznidazole through breast milk during maternal treatment for CD. *Arch Dis Child*. 2015; 100(1): 90–94. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306358>
96. **Moroni S, Marson M, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, Gonzalez N, Ballering G, Altchek J, García-Bournissen F**. Negligible exposure to nifurtimox through breast milk during maternal treatment for CD. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(8). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007647>
97. **Sguassero Y, Cuesta C, Roberts K, Hicks E, Comandé D, Ciapponi A, Sosa-Estani S**. Course of Chronic *Trypanosoma cruzi* Infection after Treatment Based on Parasitological and Serological Tests: A Systematic Review of Follow-Up Studies. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0139363. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139363>
98. **Sguassero Y, Roberts K, Harvey G, Comandé, D, Ciapponi A, Cuesta C, Aguiar C, Castro A, Danesi E, de Andrade A, de Lana M, Escribà J, Fabbro D, Fernandes C, Flores-Chávez M,**

- Hasslocher-Moreno A, Jackson Y, Lacunza C, Machado-de-Assis G, Maldonado M**, et al. Course of serological tests in treated subjects with chronic *Trypanosoma cruzi* infection: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Int J Infect Dis*. 2018; 73: 93–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.019>
99. **Sosa-Estani S, Segura E**. Etiological treatment in patients infected by *Trypanosoma cruzi*: Experiences in Argentina. *Current opinion in infectious diseases*. 2006; 19(6): 583–587. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000247592.21295.a5>
 100. **Müller Kratz J, García Bournissen F, Forsyth CJ, Sosa-Estani S**. Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of CD. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018; 11(10): 943–957. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1509704>
 101. **Sosa Estani S, Segura E, Ruiz A, Velazquez E, Porcel B, Yampotis C**. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of CD. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1998; 59(4): 526–529. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.59.526>
 102. **Viotti R, Vigliano C, Lococo B**, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic CD with benznidazole versus no treatment: A nonrandomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2006; 144(10): 724–734. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00006>
 103. **Fabbro D, Streiger M, Arias E, Bizai M, del Barco M, Amicone N**. Trypanocide treatment among adults with chronic CD living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: Parasitological, serological and clinical evolution. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007; 40(1): 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000100001>
 104. **Cardoso C, Ribeiro A, Oliveira C, Oliveira L, Ferreira A, Bierrenbach A, Silva J, Colosimo E, Ferreira J, Lee T, Busch M, Reingold A, Sabino E**. Beneficial effects of benznidazole in CD: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(11). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006814>
 105. **Morillo C, Waskin H, Sosa-Estani S**, et al. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic *T. Cruzi* Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69(8): 939–947. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.023>
 106. **Torrice F, Gascon J, Ortiz L**, et al. Treatment of adult chronic indeterminate CD with benznidazole and three E1224 dosing regimens: A proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018; 18(4): 419–430. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30538-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30538-8)
 107. **Molina I, Gómez I, Prat J, Salvador F**, et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(20): 1899–1908. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313122>
 108. **DNDi**. Chagas BENDITA Study Briefing Document. 2019.
 109. **Forsyth C, Hernandez S, Flores C, Roman M, Nieto J, Marquez G**, et al. “It’s Like a Phantom Disease”: Patient Perspectives on Access to Treatment for CD in the United States. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018; 98(3): 735–741. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0691>
 110. **Andrade J**, et al. Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: Executive summary. *Bras Cardiol*. 2011; 96(43).
 111. **Filigheddu M, Górgolas M, Ramos J**. Orally-transmitted CD. *Med Clin (Barc)*. 2017; 148(3): 125–131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.038>
 112. **Botoni FA**, et al. A Randomized Trial of Carvedilol after Renin-Angiotensin System Inhibition in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *American Heart Journal*. 2007; 153(4). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.12.017>
 113. **Novartis Pharmaceuticals**. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril on Morbidity, Mortality, and NT-proBNP Change in Patients With Chagas Cardiomyopathy (PARACHUTE-HF). *ClinicalTrials.gov*. 2019.
 114. **Fernandes F**. Colchicine for Patients With Chagas' Disease (B1 Stage) (COACH). University of Sao Paulo General Hospital; 2018.
 115. **Cardoso R, Macedo F, Garcia D, Benjo A, Aguilar D**, et al. Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: A meta-analysis of observational studies. *J Card Fail*. 2014; 20(12): 931–938. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.09.003>
 116. **de Sousa A, Xavier S, de Freitas G, Hasslocher-Moreno A**. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 91(5): 306–310. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008001700004>
 117. **Villar J, Rodriguez D**. A Trial Testing Amiodarone in Chagas Cardiomyopathy (ATTACH). Identification No. NCT03193749, 2017. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193749>.

118. **Martinelli M.** Amiodarone Against ICD Therapy in Chagas Cardiomyopathy for Primary Prevention of Death (CHAGASICS). Identification No. NCT01722942. 2014. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722942>.
119. **Kransdorf E, Zakowski P, Kobashigawa J.** CD in solid organ and heart transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27(5): 418–424. DOI: <https://doi.org/10.1097/QCO.000000000000088>
120. **Clark E, Sherbuk J, Okamoto E, Jois M, Galdos-Cardenas G,** et al. Hyperendemic CD and the Unmet Need for Pacemakers in the Bolivian Chaco. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2014; 8(6): e2801. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002801>
121. **Jackson Y, Alirol E, Getaz L, Wolff H, Combes C, Chappuis F.** Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic CD. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(10): e69–e75. DOI: <https://doi.org/10.1086/656917>
122. **Hidron A, Gilman R, Justiniano J, Blackstock A, LaFuente C,** et al. Chagas Cardiomyopathy in the Context of the Chronic Disease Transition. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2010; 4(5): e688. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000688>
123. **de Almeida AE,** et al. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: Systematic review (1980–2010) *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44(6): 762–770. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000600021>
124. **Ribeiro I, Sevcsik A, Alves F, Diap G, Don R, Harhay M, Chang S, Pecoul B.** New, improved treatments for CD: From the R&D pipeline to the patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3(7): e484. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000484>
125. **Kong A, Warren M, Edwards D, Karrar K, Iyer JK.** Are pharmaceutical companies making progress when it comes to global health? *Access to Medicine Foundation.* May 2019.
126. **Pratt B, Loff B.** Linking Research to Global Health Equity: The Contribution of Product Development Partnerships to Access to Medicines and Research Capacity Building. *American Journal of Public Health.* 2013; 103(11): 1968–1978. DOI: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301341>
127. **Sánchez-Valdéz F, Padilla A.** In Situ Detection of Dormant *Trypanosoma cruzi* Amastigotes Using Bioluminescent-Fluorescent Reporters. *Methods Mol Biol.* 2019; 1955: 179–186. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9148-8_13
128. **Beaumier C, Gillespie P, Strych U,** et al. Status of vaccine research and development of vaccines for CD. *Vaccine.* 2016; 34: 2996–3000. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.074>
129. **Jones K, Versteeg L, Damania A,** et al. Vaccine-linked chemotherapy improves benznidazole efficacy for acute CD. *Infect Immun.* 2018; 86. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00876-17>
130. **Pinazo M-J, Pinto J, Ortiz L,** et al. A strategy for scaling up access to comprehensive care in adults with Chagas disease in endemic countries: The Bolivian Chagas Platform. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005770>
131. **Batista C, Forsyth C, Herazo R, Certo M, Marchiol A.** A four-step process for building sustainable access to diagnosis and treatment of Chagas disease. *Rev Panam Salud Publica.* 2019; 43: e74. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.74>
132. **Pennington P, Juárez J, Arrivillaga M, De Urioste-Stone S, Doktor K, Bryan J, Córdón-Rosales C.** Towards Chagas disease elimination: Neonatal screening for congenital transmission in rural communities. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(9): e0005783. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005783>
133. **Engam D, Engam B, Engam K.** Chagas Heart Disease Pathogenesis: One Mechanism or Many? *Current Molecular Medicine.* 2008; 8(6): 510–518. DOI: <https://doi.org/10.2174/156652408785748004>
134. **Tanowitz HB,** et al. Developments in the Management of Chagas Cardiomyopathy. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2015; 13(12): 1393–1409. DOI: <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1103648>
135. **Chevillard C,** et al. Disease Tolerance and Pathogen Resistance Genes May Underlie *Trypanosoma cruzi* Persistence and Differential Progression to Chagas Disease Cardiomyopathy. *Frontiers.* 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02791>
136. **Pinazo M, Thomas M, Bua J, Perrone A, Schijman A, Viotti R, Ramsey J, Ribeiro I, Sosa-Estani S, Lopez M, Gascon J.** Biological markers for evaluating therapeutic efficacy in Chagas disease: A systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12(4): 479–496. DOI: <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.899150>
137. **Albareda M, Laucella S.** Modulation of *Trypanosoma cruzi*-Specific T-Cell Responses after Chemotherapy for Chronic Chagas Disease. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz.* 2015; 110(3): 414–421. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760140386>

138. **Albareda M**, et al. Distinct Treatment Outcomes of Antiparasitic Therapy in *Trypanosoma cruzi*-Infected Children Is Associated With Early Changes in Cytokines, Chemokines, and T-Cell Phenotypes. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01958>
139. **Sánchez-Valdéz F, Padilla A, Wang W, Orr D, Tarleton R**. Spontaneous dormancy protects *Trypanosoma cruzi* during extended drug exposure. *Elife*. 2018; 7. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.34039>
140. **Mendoza N, de la Torre Avilé L**. Chagas Workshop. *Pasa la Voz project*. 2016.
141. **Sanmartino M, Saavedra A, Prat J, Barba M, Albajar-Viñas P**. Que no tengan miedo de nosotros:el Chagas según los propios protagonistas. *Interface – Comunicação, Saúde, Educação*. 2015; 19: 1063–1075. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-57622014.1170>
142. **Forsyth C**. I Cannot Be Worried: Living with CD in Tropical Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(1). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005251>
143. **Sanchez D, Traina M, Hernandez S, Smer A, Khamag H, Meymandi S**. CD awareness among Latin American immigrants living in Los Angeles, California. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014; 91(5): 915–919. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0305>
144. **Ozaki Y, Guariento M, de Almeida E**. Quality of life and depressive symptoms in CD patients. *Qual Life Res*. 2011; 20(1): 133–138. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9726-1>
145. **Ventura-Garcia L, Roura M, Pell C, Posada E, Gascón J, Aldasoro E**, et al. Socio-Cultural Aspects of CD: A Systematic Review of Qualitative Research. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2013; 7(9): e2410. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002410>
146. **Oliveira W, Jr**. All-around care for patients with CD: a challenge for the XXI century. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009; 104(1): 181–186. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900024>
147. 2nd Brazilian Consensus on CD. In *Epidemiol*. Brasilia; 2015.
148. Manual de procedimiento para la atención de pacientes con enfermedad de Chagas. *Plan Nacional de Control y Prevención de Enfermedad de Chagas Ministerio de Salud de Chile*; 2017.
149. **Ministerio de Salud de la Nación**. Chagas: Atención del paciente infectado con *Trypanosoma cruzi*. BAJA: Dirección de Epidemiología, Buenos Aires; 2018.
150. Guia para el Diagnóstico, Atención y Manejo Clínico de la Enfermedad de Chagas en Venezuela. *República Bolivariana de Venezuela Ministerio del Poder Popular para la Salud*; 2014.
151. **Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Doença de Chagas. Brazilian Ministry of Health, 2018.
152. **Pérez- Molina J, Rodríguez-Guardado S, Soriano A, Pinazo M**, et al. Guidelines on the treatment of chronicoinfection by *Trypanosoma cruzi* and HIV outside endemic areas. *HIV Clin Trials*. 2011; 12(6): 287–298. DOI: <https://doi.org/10.1310/hct1206-287>
153. **Pinazo M, Cañas E, Elizalde J, Garcia M**, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33(3): 191–200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.07.009>
154. **Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M**, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Rev EspCardiol*. 2007; 60(3): 285–293. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(07\)60153-4](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(07)60153-4)
155. **Abbott, AstraZeneca, Bayer, Becton Dickinson, Bill & Melinda Gates Foundation**, et al. London Declaration on Neglected Tropical Diseases. London; 2012.
156. **World Health Organization**. Accelerating work to overcome the global impact of Neglected Tropical Diseases. A Roadmap for Elimination. *WHO*; 2012.
157. **Mathers C, Ezzati M, Lopez A**. Measuring the burden of neglected tropical diseases: The global burden of disease framework. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007; 1: e114. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000114>
158. **TDR, the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases**. MosquitiaMed: Shortening Distances Through Telemedicine. *Social Innovation in Health Initiative*; 2019. [Online].
159. **Marcolino M, Palhares D, Ferreira L, Ribeiro A**. Electrocardiogram and CD: A large population database of primary care patients. *Global Heart*. 2015; 10(3): 167–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ghheart.2015.07.001>
160. **Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MCP**, et al. PROVAR+ (Programa de Rastreamento da Valvopatia Reumática and Other Cardiovascular Diseases) investigators. Integration of echocardiographic screening by non-physicians with remote reading in primary care. *Heart*. 2019; 105(4): 283–90. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313593>

161. **Cormick G, Ciganda A, Cafferata M, Ripple M**, et al. Text message interventions for follow up of infants born to mothers positive for CD in Tucumán, Argentina: A feasibility study. *BMC Res Notes*. 2015; 8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1498-9>
162. **Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S**, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke and Vascular Neurology*. 2017; 2(4): 230–243. DOI: <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000101>

How to cite this article: Echeverría LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, Forsyth C, Ribeiro ALP, Mendoza I, Falconi ML, Mitelman J, Morillo CA, Pereiro AC, Pinazo MJ, Salvatella R, Martinez F, Perel P, Liprandi AS, Piñeiro DJ, Molina GR. WHF IASC Roadmap on Chagas Disease. *Global Heart*. 2020; 15(1): 23. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.484>

Submitted: 27 December 2019 **Accepted:** 17 January 2020 **Published:** 10 September 2020

Copyright: © 2020 The Author(s). This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited. See <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.



Global Heart is a peer-reviewed open access journal published by Ubiquity Press.

