

Estudo longitudinal e quimioterapia específica em crianças, com doença de Chagas crônica, residentes em área de baixa endemicidade da República Argentina

Longitudinal study and specific chemotherapy in children with chronic Chagas' disease, residing in a low endemicity area of Argentina

Mirtha L. Streiger¹, Mónica L. del Barco¹, Diana L. Fabbro¹, Enrique D. Arias¹
e Norberto A. Amicone¹

RESUMO

Apresenta-se a avaliação clinicoepidemiológica de 95 crianças chagásicas crônicas em idades entre 1 e 14 anos moradoras de Santa Fé, Argentina, não tratadas e tratadas com nifurtimox ou benznidazol, com acompanhamento de até 24 anos. Todas tinham vários antecedentes de risco para transmissão do Trypanosoma cruzi: vetorial, congênito e/ou transfusão sanguínea. O diagnóstico da infecção foi feito através de sorologia convencional. O exame clínico foi complementado por eletrocardiograma, radiografias de tórax e, análise de sangue e urina para avaliação das funções hepáticas. No pós-tratamento, utilizaram-se técnicas idênticas às do diagnóstico, sendo que 33 crianças tiveram, também, avaliação parasitológica. Dentre 24 crianças não tratadas, 14 foram controlados por 8 a 24 anos e mantiveram sorologia positiva e o estado clínico inicial. Das 71 crianças tratadas, 49 tiveram acompanhamento de 4 a 24 anos: 14 mantiveram anticorpos anti-Trypanosoma cruzi; 6 resultados discordantes e 29 negataram a sorologia. Destas, 9 apresentaram oscilações sorológicas, antes da negatização definitiva. A mediana do tempo de negatização pós-tratamento foi, respectivamente, de 3,5 e 8 anos para crianças de 1 a 6 e 7 a 14 anos. A percentagem de soronegativos diminuiu com a idade em que se medicou, desde 75% em ≤ 4 anos até 43% em ≥ 9 anos. A intolerância ao tratamento foi de 3,8%. Nenhuma criança modificou seu estado clínico nesta observação.

Palavras-chaves: Doença de Chagas crônica. Crianças. Epidemiologia. Tratamento específico. Seguimento.

ABSTRACT

Clinical and epidemiological results of 95 treated and untreated chronic chagasic children, with an up to 24 years follow-up period are presented. This population studied in the 1/14 age bracket, residing in Santa Fe city, Argentina, was diagnosed through Chagas-specific conventional serologic reactions. Clinical examination was supplemented with electrocardiogram, chest X-rays, and blood and urine tests for evaluating hepatic function. The drugs employed were nifurtimox or benznidazole. In post treatment period xenodiagnosis was made in 33 patients. Regarding Trypanosoma cruzi transmission, the studied individuals presented multi-risk antecedents: vectorial, congenital and/or blood transfusion. Among 24 untreated children 14 were controlled during 8/24 years: all this patients maintained the initial antibody concentration and clinical status. From 71 treated patients 49 were followed-up 4/24 years: 14 remained positive, 6 presented dubious results, and 29 showed final non-reactive results. 9 of this presented sometimes oscillating results. In 1/6 age bracket children, the serology turned negative after 3.5 years (median) once the treatment was finished, while patients treated in the 7/14 age bracket, the median of negativization was 8 years. 3.8% did not tolerate the drug. None of the groups changed their clinical condition. The untreated children did not change the serology. The percentage of treated children presenting negative serological results decrease according to the age when treatment was given: 75% became negative when treated at ≤ 4 years old and 43% when treated at ≥ 9 years old.

Key-words: Chagas' disease. Chronic phase. Children. Epidemiology. Specific treatment. Follow-up.

1. Centro de Investigaciones sobre Endemias Nacionales, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina. Financiado por UNL para Proyectos CAI+D.

Address to: Dr^a Mirtha L. Streiger. Paraje El Pozo. Ciudad Universitaria, Casilla Postale 3000, Santa Fe, Argentina.

e-mail: streiger@fcb.unl.edu.ar

Recebido para publicação em 10/09/2002

Aceito em 5/7/2004

Na doença de Chagas merecem importância sanitária as vias de transmissão vetorial, transfusional e transplacentária e por transplante de órgãos. Por quaisquer das vias que se tenha adquirido a infecção, a mesma apresenta sucessivamente, em geral, uma fase aguda (aparente ou inaparente) e uma fase crônica (indeterminada assintomática, ou sintomática tardia cardíaca e/ou digestiva). Assim, como é importante o seguimento clínico dos infectados, por longo período, para conhecer a história natural desta enfermidade, também é importante o seguimento prolongado em pacientes que tenham recebido quimioterapia tripanocida^{22 33 40}.

Nos anos 1982 e 1983 não existiam recomendações sobre o tratamento em chagásicos crônicos e a experiência em adultos mostrava que estes, pós-tratamento, continuavam sorologicamente positivos^{5 11}. Em 1983, as Normas em Argentina indicavam que a infecção chagásica só tinha possibilidade de cura quando se fazia o tratamento antiparasitário específico no início da mesma (fase aguda)²⁴. Porém, nos recém-nascidos (RN) com infecção transplacentária tem-se observado que o tratamento produz negatificação sorológica e parasitológica, ainda nos tratamentos iniciados após os dois anos de ter sido diagnosticada a infecção, já superada a fase aguda^{13 26 34 38}.

Entre as décadas de 1970 e 1980, começamos os estudos epidemiológicos transversais e longitudinais sobre infecção chagásica em amostragem de adultos (setores laborais, grávidas) e de crianças (ao ingressar na escola³⁶, recém-nascidos (RN) de mães chagásicas e filhos - não RN - de mães infetadas) residentes em área de baixa endemicidade (cidade de Santa Fé, Argentina). Algumas crianças entre 1 e 14 anos de idade, provenientes desses estudos e outras, por demanda espontânea, foram controladas longitudinalmente mediante exames clínicos, sorológicos e parasitológicos. Num grupo de crianças se fez tratamento antiparasitário específico. À luz dos conhecimentos existentes e surgidos no transcurso daqueles anos, realizou-se um estudo de coorte a respeito do tratamento antiparasitário em crianças. Em 1993, apresentamos os primeiros resultados da resposta à quimioterapia específica em crianças com infecção chagásica que não estavam no período agudo. Nossos resultados mostraram que 63% das crianças infectadas negativeram sua sorologia (com as mesmas técnicas utilizadas para o diagnóstico) três anos e meio após ter finalizado o tratamento específico, administrado entre 30 e 60 dias, e que quanto menor era a idade da criança, mais cedo se obtinham esses resultados¹⁶.

A partir desse trabalho de nossa equipe (1993) outros autores têm publicado estudos de avaliação da quimioterapia em crianças^{3 13 18}, alguns com desenho de caso-controle randomizado, e com resultados similares. Isto levou a fazer modificações nas normas de atenção ao infectado chagásico na Argentina e por consenso de especialistas sobre as doses recomendadas dos fármacos no Brasil^{2 17 24 25 42}.

O presente trabalho mostra os resultados do seguimento clínico, sorológico e parasitológico em crianças com infecção chagásica na fase crônica, tratada e não tratada, durante período de até 24 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo. Coorte quase experimental. A amostra de 95 crianças com infecção chagásica, iniciada em 1976, provinha de: a) amostragem ao ingresso escolar, b) demanda espontânea, c) filhos (não RN) de mãe chagásica. Todas eram residentes na Cidade de Santa Fé (Argentina) onde não se observa transmissão vetorial, com faixa etária entre 1 e 14 anos (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição por idade e sexo no início do estudo, da coorte de crianças com infecção chagásica crônica, residentes na cidade de Santa Fé, Argentina (1976-2002).

Grupos etários (anos)	Masculino	Feminino	Total
1 a 4	9	6	15
5 a 6	11	7	18
7 a 8	5	20	25
9 a 14	13	24	37
Total	38	57	95

Exame clínico. O exame clínico foi complementado com eletrocardiograma de 12 derivações (ECG), radiografia de tórax (Rx) e análises clínicas: hemograma, exame de urina e dosagem de uréia e transaminases. Não se realizaram estudos radiológicos nem funcionais do aparelho digestivo.

Anamnese. Além da sintomatologia clínica, avaliaram-se antecedentes migratórios, de transfusões, habitacionais e de sorologia materna.

Reações sorológicas. As reações sorológicas utilizadas foram aglutinação direta (AD s/c 2-ME), hemoaglutinação indireta (HAI) e imunofluorescência indireta (IFI). Consideraram-se positivas (S⁺) titulação ≥ 32 ^{10 15 35}. Em alguns soros realizou-se também ELISA, com o kit comercial Chagastest (Laboratório Wiener, Argentina). As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa e processadas a duplo cego.

Métodos parasitológicos. Xenodiagnóstico (Xd): feito com quatro caixas com 10 ninfas de *Triatoma infestans*, de 3º estágio cada, na maioria dos casos. Leituras aos 30, 60 e 90 dias^{12 39}. O xenodiagnóstico não foi realizado em todos os casos, tendo sido aplicado somente em 38 crianças pré-tratamento, com média de 3 xenodiagnósticos/criança.

Crítérios para definir a infecção crônica: a) reatividade em pelo menos duas das três reações sorológicas com títulos significativos (≥ 32 , S⁺); b) ausência de IgM específica; c) ausência de sinais e sintomas clínicos de infecção aguda. d) Levaram-se em consideração os antecedentes epidemiológicos obtidos na anamnese.

Tratamento. O tratamento foi realizado com nifurtimox e benznidazol (Tabela 2), em doses previstas nas Normas Nacionais ou Recomendações^{5 21 24 29}, em esquemas a seguir mencionados. Nifurtimox: 12-15mg/kg/dia, durante 45-60 dias, fracionadas em 2-3 vezes. Benznidazol: 5mg/kg/dia, durante 30 dias, fracionadas em 2 vezes. Inicia-se com a metade da dose durante a primeira semana. A droga utilizada foi a disponível no momento.

Tabela 2 - Distribuição de crianças com infecção chagásica crônica tratadas com nifurtimox ou benznidazol, e não tratadas, segundo a idade (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Grupos etários (anos)	Tratadas		Não tratadas	Total
	Nx	Bz		
1 a 6	4	24	5	33
7 a 14	3	40	19	62
Total	7	64	24	95

Nx = nifurtimox; Bz = benznidazol

Considerações sobre o tratamento e aspectos éticos. No começo o critério de seleção dos pacientes para indicar o tratamento tripanossomicida foi a detecção do *Trypanosoma cruzi* no xenodiagnóstico. Logo foi a sorologia francamente positiva em pelo menos duas das três reações ou quando, com anterioridade, se diagnosticou Chagas agudo e por alguma razão não se tratou nessa fase da infecção^{19 34 38}. Orientava-se os pais para comparecer para o controle durante a administração da medicação e ao finalizar a mesma. Excluíram-se do grupo tratado duas crianças: uma que retornou temporariamente à zona endêmica e outra que não completou o tratamento. Das 24 crianças que não receberam tratamento, 10 não regressaram para fazer o controle. Os outros 14 não foram tratados já que em 8 se fez o xenodiagnóstico e o único positivo foi em uma menina de 14 anos grávida. Os outros 6 foram sorologicamente positivos, mas, nesse momento não haviam evidências da eficácia das drogas tripanossomicidas para a doença de Chagas crônica. Quando se constatou que poderia haver algum benefício, estes pacientes já eram maiores de idade. Por tratar-se de crianças, foi necessário o consentimento dos pais ou responsáveis para ministrar o tratamento, informando-lhes sobre as possíveis reações adversas, assim como, seu direito à suspensão e consulta imediata se tivessem reações adversas.

Seguimento. No seguimento, os exames clínicos e de laboratório foram os mesmos que se utilizaram para o diagnóstico inicial. Levaram-se em consideração dados recolhidos durante o seguimento, por exemplo: 1) ter transitado ou permanecido em área endêmica, pelo risco de re-infecção via vetorial. 2) o número de filhos que as mulheres tiveram, durante o tempo de seguimento, pelo risco de transmissão materno fetal. Frequência dos exames. Mesmo recomendando-se aos familiares, para voltar a cada ano, ou citando-os especialmente para o controle das crianças, os exames eram realizados, somente, quando elas podiam comparecer³⁷.

Análise estatística. Utilizou-se o método *curvas de vida* (Curvas de Kaplan-Meier) para calcular a probabilidade de soroconversão de positivos a negativos ($S^+ \rightarrow S^-$) durante o tempo de seguimento, já que a coorte não foi examinada simultaneamente nem por lapsos idênticos de tempo. Para a análise comparativa por faixas etárias, utilizou-se o teste de *long-rank* ou Mantel e Hentzel (χ^2) e teste de regressão lineal (Stata)⁴³¹.

RESULTADOS

Antecedentes epidemiológicos e exame clínico. No início do estudo os antecedentes epidemiológicos das crianças infectadas (sexo, procedência geográfica – migrações desde

área endêmicas -, sorologia materna, antecedentes de transfusão e habitacional) se observam na Figura 1. Em geral, 40% das crianças eram do sexo masculino e na maioria houve migrações, moradia precária e mães soropositivas. Em 81% das crianças, não se informou a ocorrência previa de transfusão de sangue. Quanto à exposição aos fatores de risco, para 83 crianças com informação completa, 65 (78%) estiveram expostos a mais de um fator de risco de infecção (Figura 1 e Tabela 3). Em 55,4 (46/83) pode ter ocorrido a infecção tanto por transmissão entomológica como materno-fetal e/ou transfusional.

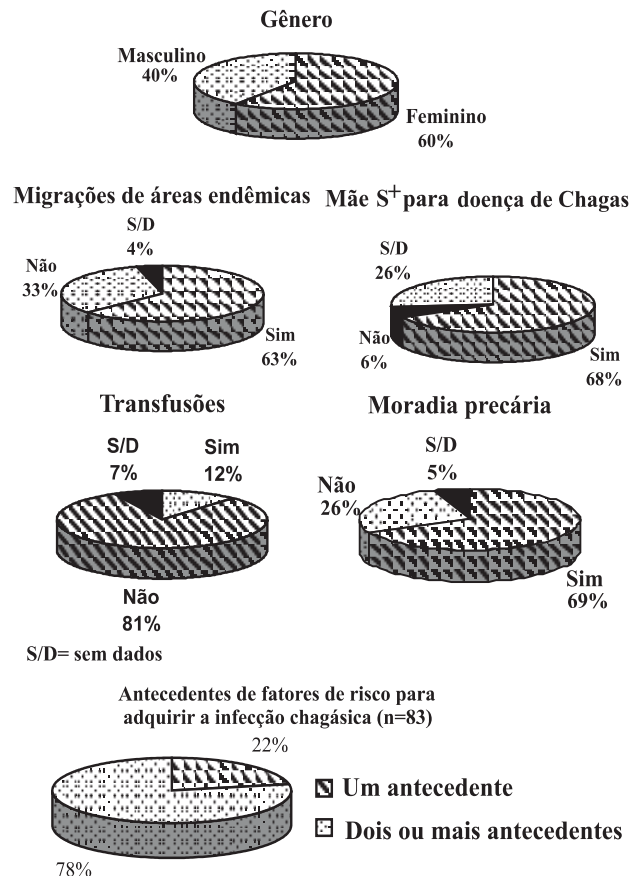


Figura 1 - Dados epidemiológicos de 95 crianças (idade mediana: 8 anos) com infecção chagásica, residentes na Cidade de Santa Fé (Argentina).

Tabela 3 - Frequência de antecedentes de risco em crianças com infecção chagásica (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Antecedentes	Fatores de risco	Total crianças
Sem dados	-	12
Com 1 antecedente	migração	1
	mãe S ⁺	17
Com 2 antecedentes	migração + mãe S ⁺	1
	mãe S ⁺ + transfusão	1
	mãe S ⁺ + moradia precária	7
	migração + moradia precária	19
Com 3 antecedentes	migração + transfusão + moradia precária	3
	mãe S ⁺ + transfusão + moradia precária	3
	migração + mãe S ⁺ + moradia precária	27
Com 4 antecedentes	migração + mãe S ⁺ + transfusão + moradia precária	4
Total		95

Procedência geográfica. Das 95 crianças, 63% das crianças nasceram e/ou viveram em área endêmica e 31 (33%) não migraram, mas, exceto uma, suas mães eram S⁺, e 4 delas também receberam transfusões. Em somente uma criança consta como único antecedente ter vivido em área endêmica, e em 3 a migração associou-se com moradia precária (Tabela 5: Casos 16, 18, 27; Tabela 7: Caso 8).

Infecção materna. As mães de 65 (68%) crianças apresentavam sorologia positiva para doença de Chagas. Das 24 crianças com antecedentes de infecção materna, sem antecedentes migratórios nem transfusões, 17 viveram em casa de alvenaria, em zona não endêmica e poder-se-ia especular que sua infecção ocorreu por via materno-fetal. Mas, ainda assim, e apesar da minuciosidade com que foi realizada a anamnese, não podemos afirmar qual tenha sido a porta de entrada do parasita.

O desconhecimento da sorologia materna em 26% das crianças deve-se a: 1) crianças adotadas; 2) provenientes de lares-escolas, 3) mães falecidas, ou 4) por razões laborais ou econômicas as mães não os puderam acompanhar nem comparecer ao controle.

Transfusões. As 11 crianças que receberam transfusões apresentaram, ainda, outros antecedentes de risco de infecção: migratórios de zona endêmica e moradia precária e/ou suas mães estavam infectadas, como se observa nas Tabelas 5, 7, 9 e 11.

Moradia precária. A precariedade, atual ou anterior, em 69% das habitações, evidencia mais uma vez a relação desta infecção com a pobreza. Nesta coorte nunca a vivenda precária se apresentou como único antecedente, sempre esteve associada a um dos outros três: área endêmica, mãe infectada e/ou transfusão.

Via de infecção. Salvo poucos casos, não foi possível estabelecer qual foi a via de infecção.

Nas crianças que nos antecedentes apresentaram uma via de infecção provável, não se observou associação entre a forma adquirida e a negatificação sorológica (p>0,5).

Exame clínico. No início do estudo, o ECG mostrou bloqueio incompleto do ramo direito, em duas crianças e um bloqueio auriculoventricular de 1º grau. Quatro crianças apresentaram atraso escolar (oligofrenia?) (Tabela 5: Caso 19; Tabela 11: Caso 2 e duas crianças sem seguimento suficiente) e outro começou a andar aos 2 anos (Tabela 5: Caso 3). Uma criança (Tabela 5: Caso 4) sofria de convulsões febris a partir de um ano de vida. Esteve medicada com fenobarbital (0,015g) até os 4 anos de idade e não voltou a apresentar esses sintomas. Seu desenvolvimento psicomotor atual é normal. Várias crianças sofriam de parasitoses intestinais, principalmente *Giardia lamblia* e *Entamoeba sp.*

Tratamento e seguimento. Das 95 crianças, 71 receberam tratamento ambulatorial supervisionado em nosso Centro e 49 delas tiveram seguimento superior a 4 anos (Figura 2).

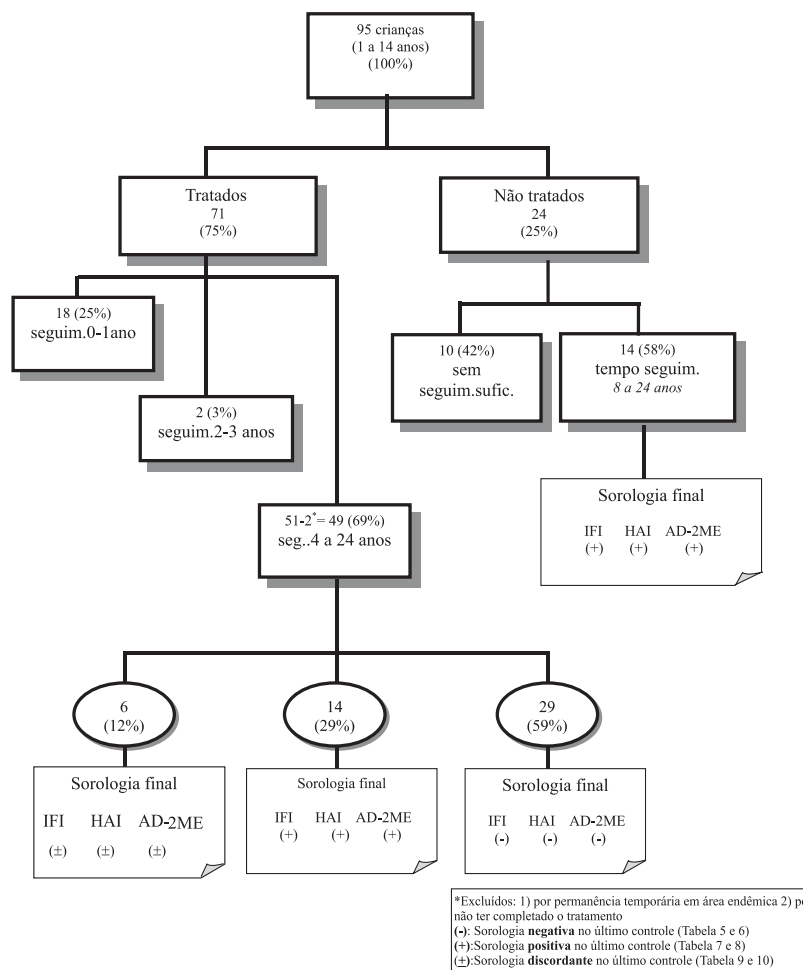


Figura 2 - Esquema do estudo da coorte de crianças com infecção chagásica, tratados e não tratados, residentes em área não endêmica durante o seguimento (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Tolerância ao tratamento. Na Tabela 4, observam-se os efeitos adversos com cada droga. Das 60 crianças que tiveram pelo menos um controle pós-tratamento (7 com nifurtimox e 53 com benznidazol), 2 (3,8%) apresentaram intolerância ao benznidazol, o que obrigou a suspender a medicação. Nas crianças tratadas com nifurtimox, nenhum caso motivou interrupção do tratamento e os controles seguintes destas crianças foram normais.

Tabela 4 - Efeitos adversos em crianças com infecção chagásica crônica, segundo a droga utilizada para o tratamento (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Droga	Efeitos
Nifurtimox (n=7)	anorexia, diminuição de peso, hepatomegalia levemente dolorosa e transaminase levemente aumentadas, traços de proteínas e pigmentos biliares na urina
Benznidazol (n=53)	vômitos, eritema generalizado com edema e prurido

Estudo parasitológico. No início do estudo, foram realizados xenodiagnósticos em 38 crianças. O Xd foi positivo em 24 (63%) crianças, sendo que destas, em 23 o xenodiagnóstico era realizado pela primeira vez (Tabelas 5, 7 e 11) e somente em um recém-nascido com o terceiro Xd (Tabela 9: Caso 2). Das 29 crianças tratadas, o xenodiagnóstico prévio foi positivo em 23 (79,3%). Após o tratamento, o xenodiagnóstico negativou em 100% (23/23) dos casos. Uma menina de 8 anos, com xenodiagnóstico positivo, foi tratada com nifurtimox, e o xenodiagnóstico continuou positivo no pós-tratamento. Porém, ao ser tratada com benznidazol, os 8 xenodiagnósticos posteriores foram negativos (Tabela 5 e 6: Caso 21).

Estudo sorológico. Das 49 crianças tratadas (Figura 2) após 4 a 24 anos (mediana de 12 anos) de seguimento pós-tratamento, 29 (59,2%) negativaram sua sorologia, 14 (28,6%) permaneceram positivas (com 2 ou mais reações com titulação de 1/32 ou superior), e 6 (12,2%) apresentaram títulos sorológicos discordantes (Tabela 5 a 10). Nas 24 crianças que não receberam tratamento, 14 tiveram seguimento entre 8 e 24 anos. Todas permaneceram com sorologia positiva (Tabelas 11 e 12).

Na Tabela 13 pode-se observar, por grupos de idade e na Tabela 14 por sexo, a proporção de crianças que negativaram a sorologia. Os resultados sorológicos pós-tratamento segundo o sexo não tiveram significação estatística ($p > 0,05$).

A partir dos resultados obtidos pós-tratamento (Tabelas 5 e 7), ainda que a quantidade de crianças tratadas com cada droga seja diferente (e excluindo os casos de resultados com sorologia discordante), observamos na Tabela 15 as percentagens de cura com cada uma delas. Na Figura 4, observa-se que existe correlação linear inversa entre a taxa de negatização sorológica e a idade, estatisticamente significativa, com $r=0,9830$ ($r^2=0,9664$) e $p=0,017$ (Teste de regressão linear, Stata). A comparação entre as curvas dos dois grupos de idade tratados (*long-rang*) mostra diferenças estatisticamente significantes entre 5 e 10%

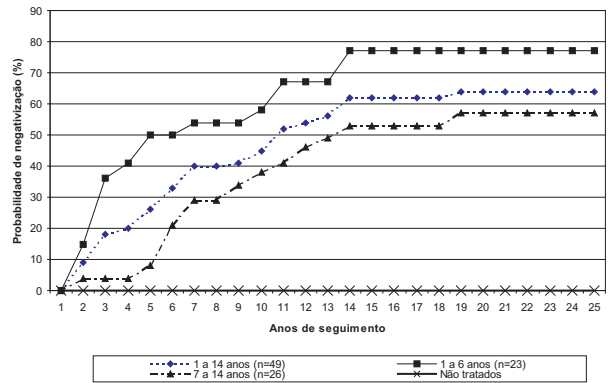


Figura 3 - Probabilidade de negatização sorológica após tratamento tripanocida em crianças na fase crônica assintomática, segundo grupos de idade (estimativa Kaplan-Meier).

($0,10 > p > 0,05$). Entre as crianças tratadas e não tratadas, a diferença é altamente significativa ($p < 0,05$).

Para calcular a curva de soroconversão de positivos para negativos $S^+ \rightarrow S^-$, utilizamos o método de curvas de vida (Curvas de Kaplan-Meier, teste *Long-rank* ou Mantel e Hentzel, χ^2), já que leva em consideração os casos *censo* que não compareceram ao controle, e também devido a três fatores: I) pequeno tamanho da amostra; II) as crianças foram tratadas em diferentes idades e III) os controles não se realizaram simultaneamente nem em tempos idênticos. Na Figura 3, observamos a curva de probabilidade de negatização sorológica através do tempo, pós-tratamento, para todos a coorte e as correspondentes a crianças menores e maiores de 6 anos, assim como, a das crianças não tratadas.

As Tabelas 6, 8, 10 e 12 mostram a sorologia através do tempo em crianças tratadas e não tratadas. Consideramos importante observar os resultados sorológicos nos diferentes anos de controle das crianças que negativaram a sorologia final (Tabela 6). Em 20/29 (69%) a sorologia negativa foi persistente em todos os controles; mas, em 9/29 (31%) a negatividade/positividade sorológica apresentou-se intermitentemente, sendo (+) em geral em

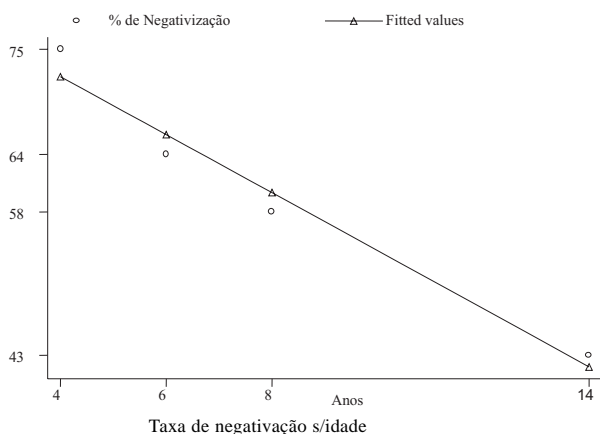


Figura 4 - Teste de regressão linear: Proporção de crianças que negativaram a sorologia para infecção de Chagas crônica após tratamento, de acordo com a idade em anos (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

títulos de corte (1/32) em pelo menos dois de três ou quatro reações. Os soros destes 9 pacientes, guardados através do tempo, foram novamente processados simultaneamente e obtiveram-se resultados idênticos.

Nas crianças tratadas em que não desapareceram os anticorpos específicos, na maioria observou-se decréscimo de títulos sorológicos (Tabelas 8 e 10), enquanto nas não tratadas se mantiveram sem mudanças significativas (Tabelas 12).

Na Tabela 16, se observa o tempo de seguimento dos pacientes que negatvaram ou não, a sorologia segundo a droga ministrada. Dentre os *curados* a mediana de seguimento foi maior nos tratados com nifurtimox que com benznidazol, 21 versus 13 anos, enquanto dentre os curados e não curados com esta última (Bz) foi 13 versus 6 anos. É necessário realizar duas considerações: a) o tempo de seguimento total que levaram os pacientes tratados com ambos os medicamentos e b) o tempo em que se apresentou a negatvção sorológica com cada droga.

O tempo total de seguimento dos pacientes tratados com nifurtimox foi maior porque foi a primeira droga utilizada neste estudo. Os tamanhos diferentes dos grupos de crianças tratadas com cada droga e seus diferentes tempos de controle, impedem a nosso critério comparar o tempo de negatvção com cada uma. Pode-se especular que mais tempo de seguimento dos pacientes *não curado*, tratados com benznidazol, poderá resultar em negatvção.

DISCUSSÃO

Quando iniciamos este estudo de coorte, no final da década de 70, antes de ministrar as drogas tripanossomicida confirmamos a presença de *T. cruzi* em crianças S⁺, já que nossa experiência com o tratamento específico estava começando e na época a bibliografia sobre estudos longitudinais de pacientes crônicos tratados era escassa^{9 21 22}. Quando constatado que os pacientes crônicos com Ac específicos apresentavam algum nível de parasitemia, indicou-se o tratamento ainda sem ter realizado

Tabela 5 - Idade, gênero, antecedentes, tratamento e tempo seguimento de crianças com doença de Chagas crônica tratadas que negatvaram sorologia, (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Caso n°	Idade (anos)	Antecedentes								Sorologia inicial			Xenodiagnóstico (n)		Sorologia final Pós-Tto			
		G	migr	S. Mãe	transf	M.Prec**	N° filhos	Tto	Anos Seg	IFI	HAI	AD-2ME	Pre-Tto	Pós-Tto	IFI	HAI	AD-2ME	ELISA
1. EM	1	M	N	+	N	N	-	Bz	7	+	+	+			-	-	-	
2. RZ	1a 8m	F	N	+	N	N	-	Bz	11	+	+	+			-	-	16	-
3. MM	2	M	N	+	N	?	-	Bz	7	+	+	+	2 (+)	5 (-)	-	16	-	-
4. EJG	2a 6m	M	N	+	S	N	-	Bz	12	+	-	+			-	-	16	-
5. ZR	3	M	N	+	N	Ant	-	Nx	22	+	+	+	1 (+)	3 (-)	-	-	-	-
6. RH	3a 10m	M	N	+	N	N	-	Bz	11	+	+	+			-	-	16	-
7. CA	4	M	N	+	N	N	-	Nx	20	+	-	+	1 (+)	5 (-)	-	-	-	-
8. SCI	4	M	N	+	N	N	-	Bz	10	+	+	+			16	16	16	-
9. PC	4	F	S	+	N	Ant	3	Nx	24	+	-	+	1 (+)	4 (-)	-	-	-	-
10. PM	5	M	N	+	N	N	-	Bz	9	+	-	+	1 (+)	3 (-)	-	-	-	-
11. IL	6	M	S	-	S	Ant	-	Bz	13	+	+	+			-	-	-	-
12. PB	6	F	N	+	N	N	3	Nx	23	+	-	+	1 (+)	3 (-)	-	-	-	-
13. SJM	6	M	S	?	N	Ant	-	Bz	17	+	+	+		2 (-)	-	-	-	-
14. TP	6	F	S	+	N	N	-	Bz	13	+	+	+	1 (+)	2 (-)	-	-	-	-
15. BMI	6	F	N	+	N	At	-	Bz	14	+	+	+	1 (+)	4 (-)	16	-	-	-
16. VC	6	F	S	-	N	Ant	2	Bz	15	+	+	+			-	-	-	-
17. GL	7	F	S	+	S	At	2	Bz	12	+	+	+			-	-	-	-
18. CM	7	F	S	-	N	At	-	Bz	8	+	+	+			-	-	16	-
19. RO	7	M	N	+	N	N	-	Bz	18	+	+	+	1 (+)	2 (-)	-	-	16	-
20. TM	7	F	N	+	?	N	-	Bz	18	+	+	+	1 (+)	3 (-)	-	-	16	-
21. GMJ#	8	F	S	?	?	Ant	2	Nx-Bz	21	+	+	+	2 (+)	8 (-)	-	-	-	-
22. MC	8	F	S	?	N	Ant	1	Bz	17	+	+	+	1 (+)	2 (-)	16	16	16	-
23. VH	8	M	N	+	N	N	-	Bz	13	+	-	+			-	-	16	-
24. DS	9	F	N	+	?	N	1	Bz	21	+	+	+	1 (+)	8 (-)	-	16	16	-
25. BT	10	M	S	+	N	Ant	-	Nx	15	+	+	+	1 (+)	5 (-)	-	-	-	-
26. FN	11	F	S	+	S	At	1	Bz	12	+	+	+		3 (-)	-	-	-	-
27. OM	13	M	S	-	N	N	-	Bz	18	+	+	+	1 (+)	3 (-)	-	-	16	-
28. AM	14	F	S	+	N	Ant	5	Bz	11	+	+	+			-	-	-	-
29. BN	14	F	S	+	N	Ant	1	Nx	15	+	+	+	1 (+)	1 (-)	-	-	-	-

G: gênero. M: masculino. F: feminino. Tto: tratamento. Bz: benznidazol. Nx: nifurtimox. Xd (n): Quantidade de Xd realizados (Pré e Pós Tto). (+): positivo. (-): negativo. *IFI: imunofluorescência indireta. *HAI: hemoaglutinação indireta. *AD-2ME: aglutinação direta com 2 mercaptoetanol.

* Consideram-se positivos títulos ≥ 32 . (+): positivo. (-): negativo. (±): duvidoso. Migr: migrações área endêmica. S. Mãe: sorologia materna. Transf: transfusões. M. Prec**: moradia precária no momento do Tto. Ant: anterior. At: atual. N° filhos de mulheres: Quantidade de filhos no último controle só das mulheres. # Ao se observar falha terapêutica com nifurtimox por um xenodiagnóstico positivo, se tratou pela 2ª vez com benznidazol, com oito xenodiagnósticos posteriores negativos.

Grupo idade: 1 a 14 anos. Idade mediana: 6 anos

Tempo de seguimento: 7 a 24 anos. Mediana: 14 anos

o xenodiagnóstico prévio ou se o mesmo tivesse dado negativo^{5 11 12}. Este fato explica o porquê a seleção dos grupos não foi feita aleatoriamente.

Os dados das crianças infectadas que negativaram sua sorologia após tratamento antiparasitário específico, com seguimento de até 24 anos, confirmam (ainda que em percentagem levemente menor) os resultados obtidos por nosso grupo de trabalho no ano 1993 e confirmam que a probabilidade de cura é maior quanto menor é a idade do paciente tratado. Levando em consideração que as crianças não foram controladas com a mesma frequência nem em lapsos iguais (a distribuição não é gaussiana), a melhor medida de tendência central para fazer a estimativa do tempo em que desapareceram os anticorpos anti-*T. cruzi*, após finalizado o tratamento, é a mediana. Para as crianças tratadas entre 1 e 6 anos, a mediana foi de 3 anos e 6 meses, y nos que receberam tratamento entre os 7 e 14 anos foi de 8 anos.

Com relação à negatificação da sorologia, se observaram algumas variações ao longo do seguimento pós-tratamento. A reatividade dos soros que apresentaram intermitência negatividade/positividade foi em títulos próximos aos de corte (1/32) na população estudada. Estes resultados, corroborados ao processar simultaneamente os soros

estocados, permitiram descartar que a variação pudesse ser devido à remessa de antígenos utilizada nos diferentes controles. Se bem que os erros dos métodos sorológicos, por ação do técnico, são até de duas diluições²⁰, a positividade nos títulos limites se apresentou em pelo menos duas das reações realizadas. Estas oscilações também poderiam ser atribuídas a certo grau de inespecificidade dos métodos sorológicos convencionais que utilizam Ag total de *T. cruzi*²⁸. Porém, deve se destacar que nas crianças não tratadas, a sorologia se manteve persistentemente positiva e não se apresentaram grandes flutuações na titulação. Enquanto não seja possível a aplicação imediata de técnicas diretas, baseadas em metodologias de biologia molecular, com comprovada sensibilidade e especificidade, se deve levar em consideração a apresentação destas intermitências (memória imunológica, presença de frações antigênicas?), ainda que tenham se observado em menos de um terço das crianças que negativaram a sorologia.

Resulta difícil comparar os resultados com outros trabalhos de avaliação terapêutica de crianças, por diferenças de tempo, lugar e pessoa, assim como, por diferentes desenhos, duração e doses de drogas ministradas, assim como a metodologia de avaliação^{3 13 14 18 28}. Alguns foram ensaios clínicos randomizados, o tempo de administração do benznidazol foi de 60 dias e para o

Tabela 6 - Crianças com doença de Chagas crônica tratadas que negativaram sorologia, e nos anos de controle, (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Caso n°	Idade (anos)	Tempo controle (anos)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1. EM	1	7	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2. RZ	1a 8m	11	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3. MM	2	7	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4. EJG	2a 6m	12	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5. ZR	3	22	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
6. RH	3a 10m	11	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7. CA	4	20	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
8. SCI	4	10	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
9. PC	4	24	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
10. PM	5	9	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
11. IL	6	13	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
12. PB	6	23	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13. SJM	6	17	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
14. TP	6	13	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
15. BMI	6	14	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
16. VC	6	15	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
17. GL	7	12	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
18. CM	7	8	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
19. RO	7	18	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
20. TM	7	18	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
21. GMJ	8	21	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
22. MC	8	17	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
23. VH	8	13	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
24. DS	9	21	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
25. BT	10	15	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
26. FN	11	12	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
27. OM	13	18	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
28. AM	14	11	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
29. BN	14	15	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tpo.: tempo, 0: Controle inicial pré tratamento, 1, 2, 3, 4....: Anos, controle pós-tratamento, Sorologia (+): positivo ≥ 32 . (-): negativo

mediana do tempo de negatificação - crianças 1 a 6 anos de idade: 3,5 anos, crianças 7 a 14 anos de idade: 8 anos

critério de cura se realizaram outras técnicas sorológicas não convencionais. Estas experiências na Argentina^{13 18} e no Brasil^{3 28}, utilizaram frações antigênicas (F29, f2/3) para avaliar a eficácia e se observaram, em menor tempo de seguimento pós-tratamento, porcentagens de negatificação similares ao deste trabalho. Ao utilizar como Ag frações do parasito, aumenta a especificidade da reação sorológica, mas, diminui a sensibilidade. Estes novos métodos podem ser ferramentas importantes como marcadores iniciais da eficácia da terapêutica. Porém, o critério de cura ainda segue sendo a ausência de anticorpos anti-*T.cruzi* na sorologia convencional, já que é válida para o diagnóstico e é o que ainda se utiliza, ainda, na rotina nos serviços de saúde, apesar da limitação que pode apresentar^{8 28 42}. Cabe destacar que com os métodos sorológicos convencionais podem se comparar pesquisas realizada

em diferentes lugares, além de serem práticos e de fácil realização em laboratórios de menor complexidade.

Os métodos parasitológicos tradicionais^{12 27 39} ou os mais modernos como biologia molecular^{6 30} apresentam dificuldade operacional, de sensibilidade, acessibilidade e/ou transferência tecnológica. Porém, servem como métodos auxiliares em trabalhos de pesquisa, indicando o perfil parasitológico do paciente, o efeito supressivo dos fármacos empregados e, quando positivos no período pós-tratamento indubitável falha terapêutica^{7 8 28}. A via pela qual as crianças adquiriram a infecção poderia ter influência na negatificação sorológica após tratamento etiológico, mas, nos poucos casos com somente um antecedente epidemiológico de provável porta de entrada do *T. cruzi* não se observou associação entre alguma delas e a evolução clínica ou sorológica. Seria

Tabela 7 - Idade, gênero, antecedentes, e tempo seguimento crianças com doença de Chagas crônica tratadas que não negativaram sorologia (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Caso n°	Idade (anos)	G	Antecedentes							Tto	Anos Seg	Sorologia inicialXendiagnóstico (n)				Sorologia final Pós-Tto			
			Migr	S.Mãe	Transf	MLPrec**	Nº filhos	IFI	HAI			AD-2ME	Pre-Tto	Pós-Tto	IFI	HAI	AD-2ME	ELISA	
1. AA	3	F	N	+	N	Ant	-	Bz	6	+	+	+	1 (+)	32	32	32	+		
2. PL	4	F	N	+	N	N	-	Bz	6	+	+	+		32	32	32	-		
3. VF	4	F	S	+	N	Ant	-	Bz	7	+	+	+		32	32	32	+		
4. BLM	6	M	N	+	N	At	-	Bz	5	+	+	+	1 (-)	32	32	32			
5. RG	6	M	S	+	N	Ant	-	Bz	4	+	+	+	1 (+)	+	32	32			
6. SC	6	M	S	+	N	Ant	-	Bz	6	+	+	+		64	>64	32	±		
7. VP	6	M	S	+	N	Ant	-	Bz	7	+	+	+		32	32	32	+		
8. GC	7	F	S	-	N	At	-	Bz	6	+	+	+		+	64	64			
9. AA'	8	F	N	+	S	Ant	-	Bz	15	+	+	+	1 (-)	+	>32	>64			
10. GR	11	M	N	+	N	N	-	Bz	5	+	+	+		64	32	64			
11. SCR	12	M	N	+	N	N	-	Bz	10	+	+	+		32	64	32	+		
12. RT	13	F	S	+	N	Ant	3	Bz	21	+	+	+	1 (+)	2 (-)	64	>64	128		
13. VD	13	F	S	+	N	Ant	-	Bz	4	+	+	+		64	32	32			
14. VA	14	F	S	+	N	Ant	-	Bz	7	+	+	+		32	64	64	+		

G: gênero. M: masculino. F: feminino N: Não S: Sim. Tto: tratamento. Bz: benznidazol. Xd (n): Quantidade de Xd realizados (Pré e Pós Tto). (+): positivo. (-): negativo.

*IFI: imunofluorescência indireta. *HAI: hemoaglutinação indireta. *AD-2ME: aglutinação direta com 2 mercaptoetanol. * Consideram-se positivos títulos e ≥32. (+): positivo. (-): negativo. (±): duvidoso. Migr: migrações área endêmica. S.Mãe: sorologia materna. Transf: transfusões. MPrec**: moradia precária no momento do Tto. Ant: anterior. At: actual. Nº filhos de mulheres: Quantidade de filhos no último controle só das mulheres. Grupo de idade: 3 a 14 anos. Idade mediana: 6,5 anos. Tempo de seguimento: 4 a 21 anos Mediana: 6 anos

Tabela 8 - Crianças com doença de Chagas crônica tratadas que não negativaram sorologia, nos anos de controle (por razões de espaço se consignam títulos até os 10 anos de seguimento) (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Caso n°	Sorologia inicial pré tratamento			No ano 1		Aos 2 anos			Aos 3 anos			Aos 4 anos			Aos 5 anos			Aos 6 anos			Aos 7 anos			Aos 8 anos			Aos 9 anos			Aos 10 anos		
	IFI	HA	AD	IFI	HA	AD	IFI	HA	AD	IFI	HA	AD	IFI	HA	AD	IFI	HA	AD	IFI	HA	AD	IFI	HA	AD	IFI	HA	AD	IFI	HA	AD		
1. AA	64	>64	256			64	64	64				-	32	32				32	32	32												
2. PL	64	64	128															32	32	32												
3. VF	32	>64	>64	32	32	16			32	16	32				32	32	32				32	32	32									
4. BL	+	+	64	+	+	64								32	32	32																
5. RG	+	>64	>32									+	32	32																		
6. SC	+	+	+						64	128	32						64	>64	32													
7. VP	+	>64	>64	32	32	64			64	32	64			32	32	NR					32	32	32									
8. GC	>32	>32	>32	+	>32	64	+	32	64	+	>64	32	32	32	64			+	64	64												
9. AA'	+	32	128																						+	32	64					
10. GR	+	+	+						64	16	64	32	+	64	64	32	64															
11. SC	+	>64	>64	+	64	>64			64	128	128	+	+	+			32	+	+					64	32	32			32	64	32	
12. RT	64	+	256	+	+	128	32	+	128												+	32	32	32	32	64						
13. VD	+	64	64				+	32	>64	64	16	32	64	32	32																	
14. VA	+	>64	64				+	>64	>64	>64	64	64									32	64	64									

Tpo.: Tempo, 1, 2, 3, 4....: Anos controle pós-tratamento, Serologia (+): positivo em pelo menos 2 reações ≥32. Reações: IFI, HAI, AD e/ou ELISA

interessante realizar estudos de caracterização das cepas de *T. cruzi* na infecção da população, dado que se conhece a existência de cepas resistentes às drogas disponíveis atualmente^{2,32}.

Pela dispar quantidade de crianças tratadas com cada fármaco, não se pode comparar estatisticamente para avaliar a intolerância nem qual droga apresenta melhor efeito. Nas crianças tratadas com nifurtimox se apresentaram dois com falha terapêutica e nos tratados com benznidazol dois casos de intolerância.

Neste estudo, não se tem observado o aparecimento de anormalidades da doença de Chagas, por ECG e exames

clínicos, durante o seguimento prolongado (mediana 13 anos de seguimento), tanto em crianças tratadas como nas que não foram tratadas. Outros autores acharam alterações no início ou ao finalizar os controles, aos 4 anos. É necessário neste estudo, em que crianças moram desde pequenas em áreas não endêmicas e portanto não estão expostos à reinfecções, realizar seguimento clínico por mais tempo nos grupos tratados e não tratados, já que provavelmente não apareceram alterações ainda devido a sua curta idade, onde há predomínio das formas crônicas assintomáticas^{7,23,33,42}.

Tabela 9 - Idade, gênero, antecedentes, tratamento e tempo seguimento crianças com doença de Chagas crônica tratadas com sorologia final discordante (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Caso n°	Idade (anos)	G	Antecedentes					Sorologia inicial			Xenodiagnóstico (n)		Sorologia final Pós-Tto					
			Migr	S. Mãe	Transf	M. Prec**	Nº filhos	Tto	Anos Seg	IFI	HAI	AD-2ME	Pre-Tto	Pós-Tto	IFI	HAI	AD-2ME	ELISA
1. AS	7	F	S	+	N	Ant	6	Bz	15	+	+	+			+	-	16	±
2. AE	7	M	S	?	N	At	-	Bz	9	+	+	+	2(-) 1(+)	3 (-)	32	-	16	
3. IV	8	F	N	+	S	Ant	2	Bz	16	+	+	+	1 (+)	2 (-)	16	16	16	+
4. BD	9	F	S	+	S	Ant	-	Bz	9	+	+	+			+	-	32	-
5. SW	9	M	S	+	N	Ant	-	Bz	8	+	+	+			16	32d	32	
6. SP	10	M	S	+	N	Ant	-	Bz	7	+	+	+			16	32d	32	

G: gênero. M: masculino. F: feminino. Tto: tratamento. Bz: benznidazol. Xd (n): Quantidade de Xd realizados (Pré y Pós Tto). (+): positivo. (-): negativo. *IFI: imunofluorescência indireta. *HAI: hemoaglutinação indireta. *AD-2ME: aglutinação direta com 2 mercaptoetanol. *Consideram-se positivos títulos ≥ 32. (+): positivo. (-): negativo. (±): duvidoso. d: débil. Migr: migrações área endêmica. S.Mãe: sorologia materna. Transf: transfusões. M.Prec**: moradia precária no momento do Tto. Ant: anterior. At: atual. Nº filhos de mulheres: Quantidade de filhos no último controle só das mulheres. Grupo de idade: 7 a 10 anos. Idade Mediana: 8,5 anos. Tempo de seguimento: 7 a 16 anos. Mediana: 9 anos. S= sim, N= não.

Tabela 10 - Crianças com doença de Chagas crônica tratadas com sorologia final discordante, nos anos de controle (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Caso n°	Anos Seg.	No ano 1		Aos 2 anos		Aos 3 anos		Aos 4 anos		Aos 5 anos		Aos 6 anos		Aos 7 anos		Aos 8 anos		Aos 9 anos		Aos 12 anos		Aos 13 anos		Aos 14 anos		Aos 15 anos			
		0	IFI	HA	AD	IF	HA	AD	IF	HA	AD	IF	HA	AD	IF	HA	AD	IF	HA	AD	IF	HA	AD	IF	HA	AD	IF	HA	AD
1. AS	15	+																											
2. AE	9	+	+	+	+	-	16	32	-	-	32	+	32	32															
3. IV	16	+	32	64	>64																								
4. BD	9	+																											
5. SW	8	+	+	+	+																								
6. SP	7	+	+	+	+																								

0: Controle inicial pré tratamento, 1, 2, 3, 4....: Anos controle pós-tratamento, Sorologia (+): positivo. (±): discordante. Reações: IFI, HAI, AD e/ou ELISA

* ELISA: negativo. ** ELISA: positivo

Tabela 11 - Idade, gênero, antecedentes, tratamento e tempo seguimento de crianças com doença de Chagas crônica - não tratadas (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Caso n°	Idade (anos)	G	Antecedentes					Anos seg	Sorologia inicial			Xd nol início (n)	Seguimento sorológico (final)				
			Migr	S. Mãe	Transf	M. Prec**	Nº filhos		IFI	HAI	AD-2ME		IFI	HAI	AD-2ME		
1. OR	4	M	?	+	N	?	-	11	+	+	+				+	64	>64
2. OW	6	M	N	+	N	N	-	18	+		+	1 (-)			32	>64	64
3. MC	8	F	S	?	N	N	-	20	+	+	+	1 (-)			128	64	64
4. PE	9	M	S	?	N	Ant	-	9	+	+	+	1 (-)			+	>64	>64
5. BR	10	F	S	+	N	Ant	1	14	+	+	+	5 (-)			+	32	32
6. SB	11	F	S	?	N	At	1	12	+	+	+				64	64	>64
7. AS	13	M	N	+	N	At	-	13	+	+	+				>128	>64	64
8. AB	14	F	S	?	N	Ant	-	8	+	+	+				64	64	>64
9. AO	14	M	S	?	N	Ant	-	17	+	+	+	1 (-)			64	64	32
10. GA	14	F	S	+	N	Ant	5	16	+	+	+				64	16	32
11. IL	14	F	S	+	N	Ant	-	24	+	+	+	1 (-)			>128	>64	>64
12. IA	14	M	S	?	N	N	-	15	+	+	+				64	64	64
13. RS	14	F	N	+	S	Ant.	5	23	+	+	+	1 (+) (Emb)			128	>64	>64
14. RE	14	F	S	+	N	At.	4	16	+	+	+	1 (-)			+	>64	32

G: gênero. M: masculino. F: feminino. Xd (n): Quantidade de Xd realizados. (+): positivo. (-): negativo. *IFI: imunofluorescência indireta. *HAI: hemoaglutinação indireta. *AD-2ME: aglutinação direta com 2 mercaptoetanol. *Consideram-se positivos títulos ≥ 32. (+): positivo. (-): negativo. (±): duvidoso. Migr: migrações área endêmica. S.Mãe: sorologia materna. Transf: transfusões. M.Prec**: moradia precária no momento do Tto. Ant: anterior. Act: atual.

Nº filhos de mulheres: Quantidade de filhos no último controle só das mulheres. Grupo de idade: 4 a 14 anos. Idade mediana: 13,5 anos. Tempo de seguimento: 8 a 24 anos. Mediana: 15,5 anos. S= sim, N= não.

As crianças que apresentaram algum retardo neurológico tinham como único antecedente epidemiológico mães soropositivas. Não podemos inferir que o atraso na maturidade seja devido exclusivamente à doença de Chagas e/ou à via de infecção, já que estas famílias por sua condição socioeconômica estão expostas a múltiplos fatores que podem causar estes danos.

Nos três grupos de crianças com diferentes resultados sorológicos finais, tendo recebido todos eles tratamento tripanossomicida, a diferença mais notória que se observa em cada um é a mediana do tempo de seguimento pós-tratamento: enquanto nos que negataram sua sorologia foi de 14 anos, nos discordantes a mediana do tempo de seguimento foi 9 anos, e nos que permaneceram positivos foi de 6 anos. Os dados sugeriam que se deve dar *um tempo* para que se produza a negatização, como também fora indicado por Luquetti & Rassi²⁸. Segundo uma cinética ainda não bem conhecida, alguns casos com

sorologia discordante e/ou positiva, poderão eventualmente negatizar nos próximos anos^{8 28}. Nas crianças que foram tratadas, a percentagem de conversão a soronegativos diminuiu com a idade em que se administrou a medicação tripanossomicida, desde 75% em ≤4 anos até 43% em ≥9 anos. Estes resultados indicam a importância do diagnóstico e tratamento precoce já que o benefício é maior quanto menor a idade, como foi sugerido também em outras pesquisas^{3 18 26}.

Na luz desta e outras experiências^{1 2 3 8 13 18 26 30}, pode-se concluir que o tratamento específico disponível, ainda que distante do ideal, confere benefícios concretos para as pessoas de pouca idade infectadas pelo *T. cruzi*. Além de seguir procurando novas e melhores drogas para este tratamento, é também necessário contar com ferramentas sensíveis e específicas que possam ser transferidas rapidamente aos serviços de saúde, para monitorar o tratamento específico de forma segura e eficiente.

Tabela 12 - Seguimento através de sorologia em crianças com doença de Chagas crônica, não tratadas, nos anos de controle (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Caso	Tipo controle	(n°)	(anos)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1	OR	11		+								32	64		64													
2	OW	18		+			+										>64					>64						
3	MC	20		+										64		>64			64					64				
4	PE	9		+	+	+							>64															
5	BR	14		+				32	32		32							32										
6	SB	12		+		>64	>64	>64		64						64												
7	AS	13		+	+	+			>64				64				>64											
8	AB	8		+			>64		>256			64																
9	AO	17		+		+	+						>64		>64			64		64								
10	GA	16		+	32														32									
11	IL	24		+										>64				128		256				>32		>128	>64	
12	IA	15		+	-			+	>64	+	+	128	128				32		64									
13	RS	23		+		+	+	+					32	64				32	128	+		>64	256	32	64		>64	
14	RE	16		+									64		64													

Tpo.: Tempo, O: Controle inicial, 1, 2, 3, 4....: Anos de controle, (+): sorologia positiva, pelo menos 2 reações ≥ 32. → Reações: IFI, HAI, AD e/ou ELISA → Títulos informados correspondem a HAI.

Tabela 13 - Proporção de crianças com infecção chagásica crônica que negataram a sorologia convencional, durante o seguimento e ≥ 4 anos pós tratamento tripanossomicida, por grupos de idade (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Idade (anos)	Total de crianças		Sorologia negativa	
	n°	%	n°	%
1 a 4	12		9	75,0
5 a 6	11		7	64,0
7 a 8	12		7	58,0
9 a 14	14		6	43,0
Total	49		29	59,0

χ² (p>0,05), r²=0,9664 r=-0,9830 p=0,017

Tabela 14 - Proporção de crianças com infecção chagásica crônica que negataram a sorologia convencional pós tratamento tripanossomicida, por sexo (seguimento e ≥4 anos) Santa Fé, Argentina, 1976-2002.

Sexo	Total de crianças		Sorologia negativa	
	n°	%	n°	%
Feminino	26		15	58,0
Masculino	23		14	61,0
Total	49		29	59,0

χ² (p>0,05)

Tabela 15 - Resultados do tratamento em crianças com doença de Chagas crônica para cada uma das drogas administradas, e das crianças não tratadas (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Tratados	Droga		Total	Cura (%)	
	Curados*	Não curados*			
	benznidazol	23	14	37	62,2
	nifurtimox	6	1	7	85,7
	total	29	15	44	65,9
Não tratados		0	14	14	0,0

*Critério de cura: negatização sorológica.

Tabela 16 - Tempo de seguimento de crianças infectadas chagásicas crônicas segundo droga recebida e resposta ao tratamento, utilizando como critério de cura a negatização sorológica (Santa Fé, Argentina, 1976-2002).

Tempo de seguimentos (anos)	Curados		Não curados	
	média	mediana	media	mediana
Benznidazol	13,39	13	8,36	6
Nifurtimox	19,83	21	-	-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altcheh J, Biancardi M, Conca Moreno M, Torres N, Freilij H. Eficacia del tratamiento con nifurtimox en 86 casos de chagas congénito. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 60 (supl III):80, 2000.
- Amato Neto V. Etiological treatment for infection by *Trypanosoma cruzi*. Editorial *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 41:211-213, 1999.
- Andrade ALA, Zicker F, Oliveira RM, Silva SS, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, Andrade SS, Andrade JG, Martelli CMT. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *The Lancet* 348:1407-1413, 1996.
- Armitage P, Berry G. Estadística para la investigación biomédica. Doyma, España, 1992.
- Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, Silva L, Bouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *La Prensa Médica Argentina* 65:239-244, 1978.
- Britto C, Cardoso A, Silveira C, Maedo V, Fernandes O. Polymerase chain reaction (PCR) as a laboratory tool for the evaluation of the parasitological cure in Chagas' disease after specific treatment. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 52:176-178, 1999.
- Cançado JR. Terapêutica específica. In: Dias JCP, Coura JR (eds) *Clinica e Terapêutica da Doença de Chagas*, Fundação do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, p. 323-351, 1997.
- Cançado JR. Criterios de Chagas Diseases Cure. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro 94:331-335, 1999.
- Cançado JR, Brener Z. Terapêutica. In: Brener Z, Andrade Z (eds) *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, Brasil, p. 362-424, 1979.
- Cappa SG, Menes S, Schmuñis G, Szarfman A, Vattuone N, Yanovsky J. La detección de aglutininas específicas en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana). *Revista Medicina (Buenos Aires)* 36:364-375, 1976.
- Cerisola JA. Chemotherapy of Chagas infections in man. *Scientific Publication Pan American Health Organization* N° 347, 1977.
- Cerisola JA, Rohweder R, Segura EL, Del Prado CE, Alvarez M, de Martini GJW. El xenodiagnóstico. Normatización. Institute National of Diagnosis and Investigation of Chagas Disease Dr Mario Fatala Chaben (INDIECH), Buenos Aires, Argentina, 1974.
- Corral RS, Altcheh JM, Biancardi M, Freilij HL. Determinación de anticuerpos anti-F2/3 en pacientes con Chagas congénito. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 60 (supl III): 85-86, 2000.
- Coura JR, Castro SL. A critical review on Chagas Disease chemotherapy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 97: 3-24, 2002.
- Dávila EV, Streiger ML, Bovero NM, Fabbro D. Comparación de 3 reacciones serológicas para infección chagásica. *Acta Bioquímica Clínica Latino Americana* 16:99-102, 1982.
- Del Barco M, Streiger M, Arias E, Fabbro D, Amicone N. Respuesta al tratamiento en niños con infección chagásica crónica. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 53 (supl I):78, 1993.
- Estani SS, Segura EL. Tratamiento de la infección por *Trypanosoma cruzi* en fase indeterminada. Experiencia y normatización actual en la Argentina. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 59:166-170, 1999.
- Estani SS, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 59:526-529, 1998.
- Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clinical Infectious Disease* 21:551-555, 1995.
- Grill D, Elizari M, Szarfman A, Urman J, Schmuñis GA. Anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* en recién nacidos normales hijos de madres infectadas. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 36:158, 1976.
- Jörg ME. Tripanosomiasis Cruzi Humana o enfermedad de Chagas. Actualización de tratamientos. 1/74 Roche *Cardiología Año XXIX* N° 380 Mayo 1974.
- Libonatti E, Manzullo E, Darraidou M, Quiñones G, Morgade S, Libonatti O. Seguimiento longitudinal de 4.441 chagásicos crónicos en nueve años. Premio Humberto Ruggero. Asociación Médica Argentina, Buenos Aires, 1979.
- Madoery RJ, Madoery C. Período intermedio de la enfermedad de Chagas. In: Madoery R, Madoery C, Cámara MI (eds) *Actualizaciones en Enfermedad de Chagas*, Grafiqual, Organismo Oficial del Congreso Nacional de Medicina, Buenos Aires, p. 51-56, 1993.
- Ministerio de Salud y Acción Social. Normas para Atención Médica del infectado chagásico. COFESA. Buenos Aires, Argentina, 1983.
- Ministerio de Salud y Acción Social. Manual para la Atención del paciente chagásico. Secretaría de Programas de Salud. ANLIS. CeNDIE. Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatala Chaben. Servicio Nacional de Chagas Córdoba, (Argentina), p. 15, 1998.
- Moya P, Paolasso RD, Blanco S, Lapasset M, Sanmartino C, Basso B, Moretti E, Cura D. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 45:553-558, 1985.
- Orrego LA, Lansetti JC, Bozzini JCM, Martini CJW. Hemocultivo como método diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 40:56-62, 1980.
- Ostermayer AL, Rassi A. Diagnosis and treatment of the infection by *Trypanosoma cruzi*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro 95 (supl II):37-37, 2000.
- Productos Roche SAQ. Industria. Posología según Prospecto de Radanil® (Antichagásico). Especialidad medicinal autorizada por la Secretaría de Estado de Salud Pública. Certificado n° 35352, Argentina, 1991.
- Santos GR, Noshiya AS, Sabino EC, Camone DE, Saez-Alquezar A. An improved, PCR-based strategy for the detection of *Trypanosoma cruzi* in human blood samples. *Annals of Tropical Medical Parasitology* 93:689-694, 1999.
- Stephen BH, Cummings Steven R. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Doyma, España, 1993.
- Stoppani AOM. Quimioterapia de la enfermedad de Chagas. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 59: 147-165, 1999.
- Storino R, Milei J. Evolución natural y estudios longitudinales. In: Storino R, Milei J, Doyma (eds) *Enfermedad de Chagas*, Argentina, p.593-604, 1994.
- Streiger M, Bovero N, Beltramino R, Arias E, del Barco M, Fabbro D. Chagas congénito. Un caso que deja muchas enseñanzas. *Revista FABICIB* 3:137-142, 1999.
- Streiger ML, Bovero NM, Dávila EV. Reacción de inmunofluorescencia indirecta para el diagnóstico de la infección chagásica. Conservación de improntas. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 40: 250-251, 1980.
- Streiger ML, del Barco ML, Fabbro DL, Visentín S, Arias ED, Giraldez E, Miglietta H. Infección chagásica al ingreso escolar. Metodología de estudio y experiencia piloto. *Acta Bioquímica Clínica Latino Americana* 20:139-144, 1986.
- Streiger ML, Fabbro DL, Amicone N, Arias E, Gallo S, Coppoletta G, Velásquez ME. Experiencia de trabajo interdisciplinario entre lo biológico y lo social: cuando lo necesario se hace posible. *Revista FABICIB* 2:145-149, 1998.
- Streiger M, Fabbro D, del Barco M, Beltramino R, Bovero N. Chagas congénito en la ciudad de Santa Fe. Diagnóstico y tratamiento. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 55:125-133, 1995.
- Strout RG. A method for concentrating hemoflagellates. *Journal of Parasitology* 48:100, 1962.
- Suasnabar DE, Arias E, Streiger M, del Barco M, Amicone N, Miglietta H. Evaluación de la quimioterapia específica en infectados chagásicos adultos en fase indeterminada con más de quince años de seguimiento. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* 30:496-503, 2001.
- Suasnabar DE, Arias E, Streiger M, Piacenza R, Ingaramo M, del Barco M, Amicone N. Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 42:99-109, 2000.
- World Health Organization. Control of Chagas disease. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series 905, Geneva, 2002.