

INFORME TÉCNICO

TRATAMENTO ETIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS ¹

Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde

INTRODUÇÃO

O manual sobre *Tratamento etiológico da doença de Chagas* é destinado aos médicos que atendem os pacientes com essa infecção na rede do Sistema Único de Saúde - (SUS).

O objetivo deste documento é oferecer as mais recentes informações relativas ao tratamento da enfermidade, suas indicações, normas para administração e restrições.

1. TRATAMENTO ETIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS

Tratamento da fase aguda

A fase aguda é a modalidade da doença na qual, por definição, evidencia-se o *T. cruzi* pelo exame direto no sangue periférico (a fresco ou com coloração, com ou sem concentração).

¹ A primeira parte deste informe foi elaborada pelos autores assinalados a seguir, reunidos em Brasília-DF, em 5 e 6 de fevereiro de 1996 por convocação da Fundação Nacional de Saúde: Abílio Augusto Fragata Filho, Alejandro Luquetti Ostermayer, Alufzio Prata (presidente), Anis Rassi, Eliana Dias Gontijo, Humberto de Oliveira Ferreira, Joaquim Romeu Caçado, José Rodrigues Coura, Sônia Gumes Andrade, Vanize Macedo, Vicente Amato Neto (relator), Wilson de Oliveira Júnior e Zigman Brener. Como representantes dos promotores, compareceram: Antônio Carlos da Silveira, Lúcio Flávio Castro Nasser e Márcio Costa Vinhaes. As partes seguintes foram elaboradas em dezembro de 1996, quando também participaram Ana Lúcia S. S. de Andrade, Eufrozina Umezawa, José Franco da Silveira e Octávio Fernandes.

Reproduzido com autorização da Coordenação de Comunicação, Educação e Documentação - Comed/Asplan/FNS, Gerência Técnica de Editoração, Setor de Autarquias Sul, Quadra 04, Bloco "N", sala 514, 70058-902 - Brasília-DF.

Recebido para publicação em 27/12/96.

A presença de quadro clínico sugestivo e a detecção de anticorpos IgM anti-trippanossoma no soro permitem diagnosticar a fase aguda.

Independentemente de qual tenha sido o mecanismo da transmissão, os pacientes nessa fase devem sempre ser tratados, uma vez que mais de 60% deles podem ser curados, em termos parasitológicos e sorológicos.

Tratamento na infecção congênita

Os critérios para o diagnóstico da fase aguda congênita são os mesmos referidos no diagnóstico da fase aguda adquirida. O reconhecimento de que a mãe está infectada pelo *T. cruzi* faz pensar em transmissão congênita.

Freqüentemente, a infecção é diagnosticada em sua fase crônica. A persistência das provas sorológicas positivas seis meses após o parto indica ter havido transmissão congênita. O *T. cruzi* pode ser evidenciado pelo xenodiagnóstico ou hemocultura.

O tratamento específico deve ser efetuado e é mais eficiente quanto mais próximo do parto for realizado.

Tratamento na fase crônica

O tratamento está indicado nos casos de infecção recente. Na prática, em todas as crianças com sorologia positiva.

Em termos de assistência individual e em caráter de investigação, é válida a tentativa de tratamento da forma indeterminada, da forma cardíaca incipiente e da forma digestiva com coração normal ou comprometido de maneira incipiente. Existindo megaesôfago, recomenda-se realizar tratamento sintomático do mesmo para assegurar o livre trânsito do medicamento e, conseqüentemente, sua absorção.

O tratamento específico ainda não é recomendável em termos de programas de saúde pública. O assunto requer pesquisas suplementares, sobretudo para avaliar se os medicamentos antiparasitários disponíveis cobrem a progressão da doença. Como a maioria dos pacientes está nessa fase, o tratamento deveria ser feito em larga escala e poderia causar problemas operacionais, já que demanda acompanhamento pois os fármacos no momento utilizáveis, por vezes, causam importantes efeitos adversos.

Tratamento na infecção acidental

A infecção acidental pode ocorrer nos profissionais de saúde que exercem atividades laboratoriais e o risco é concreto, suscitando necessidade de atenção e cuidados a fim de evitar acometimento pelo *T. cruzi*. Se presumível, também interpretada como infecção iminente, ou confirmada, o tratamento deve ser iniciado após o acidente. Recomenda-se coleta de sangue para realização de provas

sorológicas antes do início de tratamento, que merecerão repetições posteriores em seguimento evolutivo.

Deve-se usar benznidazol 7-10mg/kg, durante dez dias. É recomendável a execução, previamente, de provas sorológicas no soro de quem vai desenvolver tarefas em laboratórios, providenciando-se avaliações periódicas.

Especulativamente, pode-se mencionar que um eventual receptor de transfusão de sangue proveniente de doador com doença de Chagas deve ser tratado da forma referida para o caso de acidente laboratorial.

Tratamento no contexto de transplantes de órgãos

No transplante de órgãos sempre é necessário saber se o doador ou o receptor tem doença de Chagas. O transplante de órgão de indivíduo infectado pelo *T. cruzi* pode motivar transmissão da parasitose ao receptor, quando utilizado órgão de doador vivo e com morte cerebral. Por outro lado, em receptor acometido de doença de Chagas não raramente sucede reativação da tripanossomose, em virtude de imunodepressão. As manifestações clínicas da reativação diferem das encontradas habitualmente na fase aguda. Daí a importância do monitoramento laboratorial constante e adequado.

Em ambos os casos é recomendável que recebam benznidazol, na dosagem de 5 mg/kg/dia, durante 60 dias.

Tratamento na vigência da reativação

A reativação da doença de Chagas em imunodeprimidos de várias modalidades pode ocorrer em virtude de motivos diversos. Considerando a freqüente prevalência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), convém verificar se os infectados estão concomitantemente acometidos pela parasitose, providenciando exames sorológicos diagnósticos prévios, antes de uma possível reativação, mormente se evidenciados componentes epidemiológicos sugestivos.

Sempre que for reconhecida a reativação parasitária, comumente acompanhada de variados tipos de manifestações clínicas, é necessário instituir tratamento por meio de benznidazol ou nifurtimox, usando as doses habitualmente tidas como adequadas e especificadas nestas normas. O período de emprego deve ser o suficiente para controlar o evento.

Cogita-se agora de recorrer à quimioprofilaxia, mas faltam estudos capazes de apontar qual a melhor orientação, acatável em sentido prático.

Doses

Benznidazol – Adultos: 5 mg/kg/dia, durante 60 dias. Crianças: 5-10 mg/kg/dia, durante 60 dias. A quantidade diária deve ser tomada em duas ou três ocasiões, com intervalos de oito ou doze horas.

Nifurtimox – Adultos: 8-10 mg/kg/dia, durante 60 a 90 dias. Crianças: 15 mg/kg/dia, durante 60 a 90 dias. A quantidade diária deve ser tomada em três ocasiões, com intervalos de oito horas.

O benznidazol é o medicamento preferido.

Efeitos adversos

As reações de toxicidade e os efeitos colaterais devidos ao benznidazol e ao nifurtimox são semelhantes. O nifurtimox causa mais comumente manifestações pertinentes ao aparelho digestivo, tais como epigastralgia, hiporexia, náuseas, vômitos e emagrecimento, enquanto que o benznidazol provoca, com maior frequência, dermatopatia.

Adiante estão relatados os principais efeitos colaterais motivados pelos dois antiparasitários em questão:

- Alterações hematológicas, por hipersensibilidade: leucopenia e plaquetopenia, por vezes com púrpura e agranulocitose. Felizmente, a intensa depressão da medula óssea é acontecimento raro. A febre, em geral, acompanha os danos significativos, que impedem reinício da administração dos fármacos referidos.
- Dermatopatia, por hipersensibilidade, de intensidade variável, ocorrendo em cerca de 30% dos usuários das drogas antiparasitárias, principalmente de benznidazol. Quando intensa, exige suspensão do tratamento. Tem lugar por volta do nono dia posterior ao início da medicação. A linfadenopatia, em certas oportunidades, acompanha o processo dermatológico.
- Polineuropatia: tem relação com a dose utilizada e, portanto, é mais provável que se manifeste quando recomendadas as doses maiores. A dose diária de benznidazol de 5 mg/kg provoca esta manifestação secundária em 10% a 30% dos casos e surge quase sempre no final do período de tratamento. Quando utilizados para tratamento de crianças e na fase aguda, ambos os medicamentos são melhor tolerados.

Contra-indicações

Benznidazol ou nifurtimox não devem ser recomendados a pacientes grávidas ou que estejam com afecções consideradas graves, associadas à doença de Chagas.

Avaliação da cura

É assunto controverso, que ainda está sob avaliação em investigações científicas.

Quanto à fase aguda e à crônica recente, deve-se efetuar acompanhamento através de hemocultura e/ou xenodiagnóstico e provas sorológicas. Negatividade prolongadamente repetida tem sido considerada como tradutora de cura.

Em relação à fase crônica, excluída a recente, as dificuldades atuais para formar juízo sobre a cura cabal são reais. Entre elas, sobrepõe-se o significado de exames sorológicos convencionais positivos quando métodos de natureza parasitológica evidenciam negatividade. Alguns autores acentuam a importância da desaparecimento dos anticorpos líticos, na forma da lise mediada pelo complemento, como critério de cura.

Tratamentos são viáveis, conforme indicam estas normas, e sempre deverão ficar registrados, para possibilitar julgamentos por parte de pesquisadores. Seguimento clínico é aconselhável e só é conveniente prescrever antiparasitário específico quando há diagnóstico adequado, ou seja, baseado em demonstração do *T. cruzi* ou positividade de testes sorológicos mediante, no mínimo, duas técnicas diferentes.

Médico capacitado a tratar

Benznidazol e nifurtimox situam-se no contexto dos medicamentos de alta complexidade, isto é, só podem ser recomendados por profissional que conhece bem as particularidades relacionadas com eles e com a própria doença de Chagas.

Fase aguda é situação emergencial. Requer tratamento sempre bem conduzido, pois pode envolver gravidade e afigura-se curável em razoável número de casos. Médico sem experiência no caso citado deve procurar colega ou instituição credenciados para ser orientado.

Onde efetuar o tratamento

Pacientes que se encontram na fase aguda precisam ser tratados em regime de internação. Na fase crônica, o tratamento pode ser feito em ambulatório ou em unidade básica de saúde, sempre sob supervisão de médico experiente.

Novos medicamentos

Presentemente só é possível utilizar o benznidazol, pois o nifurtimox deixou de ser fabricado.

Representam percalços, ainda, os esquemas prolongados, várias manifestações colaterais adversas e a eficácia muitas vezes parcial. Além disso, as reativações, em imunodeprimidos, paulatinamente exigirão maior atenção, sobretudo em virtude da infecção pelo HIV e da AIDS dela decorrente, que se encontram em plena expansão. Assim, almejamos poder contar com novos e melhores fármacos. Universidades e outras instituições devem ser enfática e decisivamente estimuladas para o desenvolvimento de novas drogas.

Disponibilidade dos medicamentos

É desejável que o Ministério da Saúde garanta o suprimento do benznidazol a profissionais e instituições capacitadas a realizar o tratamento. Além disso, deve ser vetada a venda desse fármaco sem que conste de receitas emitidas por médicos.

2. CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO ETIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS

Introdução

Este segundo capítulo destina-se aos clínicos que atendem indivíduos infectados com o *Trypanosoma cruzi* e que pretendem realizar o tratamento etiológico, em nível ambulatorial ou em centros de pesquisa.

O objetivo deste documento, fruto de reunião de especialistas convocados pela FNS em dezembro de 1996, é o de fornecer as informações necessárias ao acompanhamento dos pacientes tratados.

Procedimentos**Indicações do tratamento**

De acordo com o primeiro capítulo, os pacientes com indicação terapêutica específica incluem os indivíduos portadores de:

- infecção aguda
- infecção congênita
- infecção crônica recente (incluindo todas as crianças e adolescentes soropositivas)
- Infecção crônica, na forma indeterminada e nas formas clínicas iniciais.

Exames Pré-tratamento

- Antes de iniciar o tratamento deve-se confirmar a infecção com a realização de, no mínimo, duas provas sorológicas utilizando-se as técnicas convencionais imunofluorescência indireta (IFI) hemaglutinação indireta (HAI) e técnica imunoenzimática (ELISA). Essas reações devem ser quantitativas, considerando-se que a diminuição dos títulos pós-tratamento parece constituir, hoje, um bom indicador de "caminho" para a negatificação sorológica, a qual traduz cura. Portanto, só excepcionalmente deve-se iniciar a terapêutica sem a titulação das reações.

- Armazenamento de soro – Deve-se separar, no mínimo, 2ml de soro do paciente e deixá-los convenientemente armazenados em refrigerador (*freezer* com temperaturas de -15°C a -25°C) ou conservados em geladeira, misturados em partes iguais com glicerina p.a. (*) (por exemplo, 2,0 ml de soro + 2,0 ml de glicerina). Rotular a alíquota de soro (utilizando-se esparadrapo ou etiqueta não descolável e caneta indelével), com a identificação do paciente e a data. Recomenda-se que o sangue seja coletado após jejum de, no mínimo, oito horas. Este soro servirá de referência para comparação com soros obtidos em diferentes momentos após o tratamento, permitindo que se verifique o comportamento da concentração de anticorpos.
- A avaliação inicial inclui o hemograma para contagem de leucócitos e plaquetas, assim como exames básicos como eletrocardiograma (ECG) convencional, radiografia de tórax em PA e/ou ecocardiograma. Quando possível, deve-se solicitar o estudo radiológico do esôfago e do intestino grosso.

Prescrição da droga

- Benznidazol ("Rochagan"). Adultos: 5mg/kg/dia, durante 60 dias.
- Crianças: 5-10 mg/kg/dia, durante 60 dias. (**) A quantidade diária deve ser tomada em duas ou três vezes, com intervalos de oito ou doze horas.

Crítérios de acompanhamento do tratamento específico

- Efeitos adversos: deverão ser avaliados clínica e laboratorialmente os possíveis efeitos adversos da medicação, já referidos no primeiro capítulo.
- Avaliação clínica: inclui o acompanhamento de reações cutâneas que, se presentes, deverão ser acompanhadas, em regime ambulatorial, durante os primeiros quinze dias de tratamento.
- Avaliação laboratorial: inclui a realização de hemograma em torno do vigésimo dia de tratamento, para detectar eventuais alterações hematólogicas (vide página 12 do primeiro capítulo).

* A glicerina poderá ser fornecida, mediante solicitação, pela Fundação Nacional de Saúde, Gerência Técnica de Chagas.

** Em escolares e adolescentes com peso até 40 quilos, recomenda-se a dose de 7,5 mg/kg/dia, esquema efetivo segundo trabalho recente de Andrade e col. Casos de transmissão congênita: dose de 10 mg/kg/dia.

Eficácia do tratamento

- Acompanhamento clínico: o paciente deverá retornar a cada 6-12 meses, cabendo ao clínico solicitar os exames que julgar convenientes (no mínimo ECO, Rx tórax e/ou ecocardiograma, anualmente). Este acompanhamento clínico deverá prosseguir por, pelo menos, cinco anos.
- Seguimento sorológico: idealmente deverá ser realizado a cada 6-12 meses, utilizando-se os mesmos testes sorológicos inicialmente realizados.

A negatificação persistente da sorologia convencional significa cura. A queda mantida de, pelo menos, três títulos em cada teste sorológico, quando comparada ao título obtido nos testes sorológicos iniciais, poderia corresponder à eficácia terapêutica, assunto ainda em estudo. Em cada coleta de sangue deverá ser armazenada uma alíquota de soro, nas mesmas condições assinaladas no item armazenamento de soro deste capítulo.

Aspectos éticos

- Deve ser assegurado o acompanhamento do paciente para identificação dos possíveis efeitos colaterais.
- Deve ser assegurado o acompanhamento clínico por, pelo menos, cinco anos.
- Deve-se obter o consentimento para utilização das amostras de soro conservadas, para estudos futuros.

Instrumentos de coleta de dados

- As informações clínicas e laboratoriais básicas deverão ser registradas em ficha padronizada, de acordo com o anexo.

3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ADICIONAIS PARA CENTROS DE PESQUISA

Introdução

Este capítulo destina-se a médicos especializados em tratamento específico, que geralmente atuam no âmbito de instituições de pesquisa visando homogeneizar certos procedimentos utilizados no seguimento de pacientes chagásicos tratados. Na medida em que o médico não especialista deseja interagir com um destes grupos, ou incluir no seu acompanhamento outros exames, poderá fazê-lo, no seu protocolo, com alguns dos procedimentos a seguir discriminados, sem descuidar do seguimento sorológico por técnicas convencionais, descrito no capítulo 2 e considerado padrão até o presente.

O seguimento pode ser realizado por métodos parasitológicos e sorológicos.

Métodos parasitológicos disponíveis

Os exames parasitológicos existentes são os seguintes:

- Xenodiagnóstico com 40 ninfas de triatomíneos, tanto natural como artificial.
- Hemocultivo, segundo técnica preconizada por Luz e cols.
- PCR, técnica de reação polimerásica em cadeia (*Polymerase Chain Reaction*). Tem potencial para detectar quantidades mínimas de DNA do *T. cruzi* em amostras de sangue de pacientes infectados com o parasito. Em consequência de sua elevada sensibilidade, essa técnica pode ser utilizada para pesquisar a eventual presença de parasitos circulantes em pacientes tratados. A PCR deve ser realizada em centros regionais de pesquisa, e a coleta de sangue pode ser efetuada em ambulatório, desde que diluída em partes iguais com o tampão "guanidina-EDTA". Nessas condições, as amostras podem permanecer à temperatura ambiente por 30 dias, até o seu processamento em laboratório especializado.

Técnicas sorológicas

- Além da sorologia convencional, já discutida no capítulo 2, existem técnicas não convencionais que geralmente requerem condições ou equipamentos especiais, só disponíveis em centros de pesquisa.

- Lise mediada por complemento, utilizando parasitos vivos. Atualmente existem pesquisas que empregam a citometria de fluxo para executar este exame.
- *Western blot*, que consiste em eletroforese do parasito e posterior contato dos antígenos com os soros dos pacientes.
- Emprego de antígenos purificados recombinantes e peptídios sintéticos, por meio de técnicas imunoenzimáticas, *dot blot* ou quimioluminescência.

Controle pós-tratamento com as técnicas acima descritas

- Avaliação parasitológica: xenodiagnóstico e/ou hemocultivo realizados mensalmente ou a cada bimestre, nos dois primeiros anos após o tratamento. A seguir, a cada trimestre ou semestre, de acordo com as possibilidades de cada centro. O valor absoluto destes exames decorre de sua positividade, a qual, se presente após o tratamento, inequivocamente indica fracasso terapêutico. Resultados negativos não excluem fracasso terapêutico, tendo em conta a baixa sensibilidade destas técnicas.
- PCR: periodicidade semestral.
- Sorologia convencional com HAI, IFI e ELISA: a cada semestre.
- Teste de lise mediada por complemento: de seis em seis meses.
- Outras técnicas, como citometria de fluxo, quimioluminescência e emprego de antígenos recombinantes, têm sido estudadas e poderão vir a constituir padrões como critérios de avaliação do tratamento etiológico.

Seria interessante o estudo das cepas de *T. cruzi* isoladas dos pacientes por xenodiagnóstico e/ou hemocultivo, com a finalidade de testar sua suscetibilidade aos quimioterápicos em uso clínico.

Anexo

Ficha de Acompanhamento Clínico-Laboratorial de Paciente Chagásico Submetido a Tratamento Específico

Registro nº:..... Data:...../...../.....

Nome:.....

Endereço:.....

Telefone de Contato:.....

Data de Nascimento:...../...../.....

Sexo:.....

Peso:.....

Sorologia Inicial:

Título

IFI.....

HAI.....

ELISA.....

Avaliação Clínica: ECG.....

RX Tórax.....

RX Esôfago.....

Enema Opaco.....

Forma Clínica:.....

Tratamento: Data Início/...../.....

Posologia Utilizada.....

Reações Adversas.....

Data Finalização...../...../.....

Local..... Médico Responsável:.....

Retornos:

Data...../...../..... Observações.....

Forma Clínica.....

Sorologia.....

Médico Responsável.....

Data...../...../..... Observações.....

Forma Clínica.....

Sorologia.....

Médico Responsável.....

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Andrade, A.I.S.S., Zicker, F., Oliveira, R.M., Silva, S.A., Luquetti, A., Travassos, L.R., Almeida, I.C., Andrade, S.S., Andrade, J.G., Martelli, C.M.T. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*, 348: 1407-1413, 1996.
02. Brener, Z., Andrade, Z. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 1979. 463 p.
03. Cancado, J.R., Chuster, M. *Cardiopatia chagásica*, Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas, 1985. 425 p.
04. Castro, C.N. Estudo longitudinal da parasitemia na doença de Chagas e sua correlação com a evolução clínica. *Rev. Pat. Trop.*, 24:323-432, 1995.
05. Dias, J.C.P., Coura, J.R. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas*. Uma abordagem prática para o clínico geral. ed. Fiocruz, 1997, 486p.
06. Fragata Filho, A.A. Doença de Chagas, In: Silva, M. *Dias da Doença do miocárdio*. São Paulo, Sarvier, s.d., p. 251-278.
07. Fragata Filho, A.A. Tratamento etiológico da doença de Chagas. In: *Socesp Cardiologia*. São Paulo, Atheneu, 1996. p. 598-607.
08. Galvão, L.M.C., Nunes, R.M.B., Cançado, J.R., Brener, Z., Krettl, A.U. Lytic antibody titre as a means of assessing cure after treatment of Chagas disease: a 10 years follow up study. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87: 220-223, 1993.
09. Luz, Z.M.P., Coutinho, M.C., Cançado, J.R., Krettl, A.U. Hemocultura: técnica sensível na detecção do *Trypanosoma cruzi* em pacientes chagásicos na fase crônica da doença de Chagas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 27: 143-148, 1994.
10. Malta, J. Doença de Chagas. São Paulo, Sarvier, 1996. 202 p.
11. Moncayo, A., Luquetti, A.O. Multicentre double blind study for evaluation of *Trypanosoma cruzi* defined antigens as diagnostic reagents. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 85: 489-495, 1990.
12. Posse, R.A., Monzo, G., Barrio, N. *Enfermedad de Chagas*, Buenos Aires, Ministério de Salud, 1981, 165 p.
13. Raia, A.A. *Manifestações digestivas da moléstia de Chagas*. São Paulo, Sarvier, 1981, 277 p.
14. Santos, A.H., Silva I.G., Rassi, A. Estudo comparativo entre o xenodiagnóstico natural e o artificial em chagásicos crônicos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 28:367-373, 1995.
15. Storino, R. Milei, J. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires, Mosby Doyma, 1994-490 p.
16. Viotti, R, Vigliano, C., Armenti, H. Segura, E. Treatment of chronic Chagas disease with benznidazole: clinical and serological evolution of patients with long-term follow up. *Am. Heart J.*, 127:152-161, 1994.
17. Wendel, S. Brener, Z., Camargo, M.E., Rassi, A. Chagas disease (american trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine. São Paulo, *International Society of Blood Transfusion*, 1992. 271 p.
18. Wincker, P., Brito, C., Pereira, J.N., Cardoso, M.A., Oelemann, W., Morel, C.M. Use of a simplified polymerase chain reaction procedure to detect *Trypanosoma cruzi* in blood samples from chronic chagasic patients in a rural endemic area. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 51: 771-777, 1994.

O conteúdo deste informe encontra-se publicado em forma de manual: *Tratamento Etiológico da Doença de Chagas*, Abílio Augusto Fragata Filho et al. – Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2ª edição, 1997, 32 p.

Para maiores informações: Gerência Técnica da Doença de Chagas – Coordenação de Controle de Doenças Transmissíveis por Vetores – Departamento de Operações. Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde. 70058-902 – Brasília-DF.