

Panorama Tecnológico dos Produtos Diagnósticos para Doença de Chagas

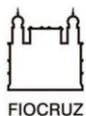
Desafios com pacientes diagnosticados em riscos de infecção crônica na América Latina



CUIDA CHAGAS

Panorama Tecnológico

21 de dezembro de 2022



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Panorama Tecnológico de Produtos Diagnósticos para Doença de Chagas

Este relatório foi desenvolvido pela FIND, a aliança global para diagnósticos, para atender um dos objetivos da FIND dentro do consórcio CUIDA Chagas. Gostaríamos de agradecer a todos que contribuíram com o desenvolvimento e a revisão deste panorama tecnológico:

Autores líderes

Laura C. Bohorquez (FIND)

Sophie Crettaz (FIND)

Alejandra Viviescas (SupportAdvisors Consulting Group, Colômbia)

Revisores

Andrea Silvestre (consórcio do CUIDA Chagas consortium) Debbie Vermeij (CUIDA Chagas)

Kavi Ramjeet (FIND)

Maël Redard-Jacot (FIND)

Marta Fernandez (FIND)

Sharon Saacks (FIND)

Thierry Ramos (FIND)

Copidesque

Beatrice Gordis (FIND)

Adam Bodley-Tickell (IF Editing, Reino Unido)

Layout

O relatório foi planejado pelo Minthical.

Isenção de responsabilidade

Embora todos os esforços tenham sido feitos para garantir que o presente panorama forneça uma visão geral precisa e abrangente das ferramentas diagnósticas para doença de Chagas, alguns dispositivos podem não ter sido identificados.

A menção das empresas específicas ou de certos produtos fabricados não implica que eles sejam endossados ou recomendados pela FIND, pelo consórcio CUIDA Chagas ou por qualquer organização global de ajuda humanitária ou indivíduo envolvido na definição do escopo e teor deste relatório.

O material publicado é distribuído sem qualquer tipo de garantia, expressa ou implícita. A responsabilidade para interpretação e uso do material é do leitor. Em nenhuma circunstância, a FIND, ou o consórcio CUIDA Chagas, será responsável por danos oriundos do seu uso por terceiros.

Reconhecimentos

Os autores expressam sua gratidão aos colaboradores, pesquisadores e representantes de diversos fabricantes pela sua prontidão em compartilhar as informações.

Financiamento

Este trabalho foi apoiado pela Unitaïd e pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Sobre o Projeto CUIDA Chagas

O projeto CUIDA Chagas (“Comunidades Unidas para Inovação, Desenvolvimento e Atenção para doença de Chagas”) é patrocinado pela Unitaïd e pelo Ministério da Saúde no Brasil. O consórcio CUIDA Chagas é liderado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Brasil; ele inclui outras organizações governamentais, tais como Instituto Nacional de Laboratorios de Salud “Néstor Morales Villazón” (INLASA) da Bolívia, Instituto Nacional de Salud (INS) da Colômbia e o Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA) do Paraguai e a organização internacional e não governamental FIND, a aliança global para diagnóstico. O consórcio CUIDA Chagas tem como objetivo contribuir com a eliminação da transmissão congênita da doença de Chagas, aumentando e melhorando o acesso ao diagnóstico, tratamento e cuidado abrangente por meio de abordagens inovadoras e sustentáveis na Bolívia, Brasil, Colômbia e Paraguai. Mais informações sobre o projeto podem ser encontradas em <https://cuidachagas.org/>.

Um dos nossos objetivos dentro do consórcio CUIDA Chagas é fornecer o mapeamento de mercado e intervenções da cadeia de suprimento para garantir acesso igualitário aos produtos diagnósticos inovadores. Este relatório do panorama tecnológico é o primeiro marco e pretende ajudar os *stakeholders* do setor de saúde, global e nacionalmente, a compreender o cenário do mercado de ferramentas prioritárias diagnósticas para infecção crônica por *Trypanosoma cruzi* que atendem a disponibilidade, acessibilidade e adequabilidade para uso em países de baixa e média renda (LMICs) e adoção de critérios em quatro países de interesse (Bolívia, Brasil, Colômbia e Paraguai).

Sobre a FIND

A FIND procura assegurar o acesso equitativo a diagnósticos de confiança em todo o mundo. Conectamos países e comunidades, financiadores, decisores, prestadores de cuidados de saúde e promotores, com o objetivo de estimular a inovação no diagnóstico e tornar a testagem em parte integrante de sistemas de saúde sustentáveis e resilientes. Estamos a trabalhar para salvar 1 milhão de vidas através do diagnóstico acessível e de qualidade, e poupar mil milhões de dólares em custos de saúde para os pacientes e sistemas de saúde. Somos coconvocadores do Pilar de Diagnóstico do Acelerador Acesso a Ferramentas COVID-19 (ACT), e de um Centro de Colaboração da OMS para o Reforço Laboratorial e Avaliação de Tecnologias de Diagnóstico.

Índice

Índice	5
1. Abreviações	6
2. Lista de figuras	7
3. Conteúdo dos Anexos	7
4. Sumário executivo	8
5. Introdução	9
5.1 Carga da doença de Chagas	9
5.2 Diagnóstico para doença de Chagas	12
5.3 Algoritmos diagnósticos para doença de Chagas crônica nos quatro países de interesse	13
6. Escopo e metodologia	16
7. Resultados das análises	18
7.1 Visão geral dos dados coletados	19
7.2 Imunoensaios	19
7.3 TDRs para detecção de DC crônica	24
TDRs fabricados na América Latina, mas não selecionados previamente (com base nos critérios da Figura 11):	32
7.4 Tecnologias inovadoras.....	34
7.5 Informações gerais sobre fabricantes dos testes para DC.....	35
8. Discussão	36
8.1 Análise competitiva dos testes diagnósticos identificados na DC	36
8.2 Desafios em diagnosticar pacientes em risco de DC na América Latina	37
8.3 Desafios para fabricantes.....	38
9. Conclusão	39
10. Referências	40
11. Anexo	4

1. Abreviações

DCC	Doença de Chagas congênita
DC	Doença de Chagas
IC	intervalo de confiança
CLIA	imunoensaio quimioluminescente
DTU	unidade discreta de tipagem
EIA	imunoensaio enzimático
ELISA	ensaio de imunoabsorção enzimática
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
Fiotec	Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde
IFU	instruções para uso
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IFA	ensaio de imunofluorescência
IFI	imunofluorescência indireta
INLASA	Instituto Nacional de Laboratorios de Salud “Néstor Morales Villazón”
INS	Instituto Nacional de Salud de Colombia
HAI	teste de hemaglutinação indireta
IVD	diagnóstico <i>in vitro</i>
LFA	ensaio de fluxo lateral
LAMP	amplificação isotérmica mediada por loop
LMIC	países de baixa e média renda
NHI	Instituto Nacional de Saúde [<i>National Health Institute</i>]
DTN	doença tropical negligenciada
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCR	reação em cadeia da polimerase, qPCR: PCR quantitativa ou em tempo real
POC	<i>point-of-care</i>
P&D	pesquisa e desenvolvimento
TDR	teste de diagnóstico rápido
RPA	amplificação de polimerase por recombinase
RUO	apenas para uso de pesquisa
SENEPA	Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo
USD	Dólares americanos
WB	<i>western blot</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde

Agências Reguladoras (país ou região):

AGEMED	Agencia Estatal De Medicamentos Y Tecnologías En Salud (Bolívia)
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil)
ARCSA	Agência Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Equador)

CE	Conformidade Europeia (Conformité Européenne) (UE)
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (México)
DGVMN	Dirección General de Vigilancia del Marco Normativo (Honduras)
DGVRCS	Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud (Guatemala)
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos (Peru)
DINAVISA	Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (Paraguai)
FDA	Controle de Alimentos e Medicamentos (EUA)
HSA	Autoridade de Ciências da Saúde (Cingapura)
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos (Colômbia)
MFDS	Ministério de Segurança de Alimento e Medicamento (Coreia do Sul)
MHLW	Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (Japão)
NMPA	Administração Nacional de Produtos Médicos (China)
RMH	Ministério de Saúde Russa (Rússia)
TGA	Administração de Bens Terapêuticos (Austrália)

2. Lista de figuras

Figura 1. Distribuição global dos casos da doença de Chagas

Figura 2. Distribuição geográfica de DTUs de *Trypanosoma cruzi* em humanos

Figura 3. Tipos de testes diagnósticos para doença de Chagas

Figura 4. Diagrama de fluxo da metodologia usada

Figura 5. Visão geral de todos os testes diagnósticos para doença de Chagas

Figura 6. Visão geral de todas as tecnologias para imunoensaio

Figura 7. Estágio de desenvolvimento e disponibilidade no mercado de todos os imunoensaios

Figura 8. Visão geral dos alvos para todos os imunoensaios

Figura 9. Visão geral de TDRs comercialmente disponíveis para doença de Chagas na Bolívia, Brasil, Colômbia e Paraguai

Figura 10. Desempenho clínico de TDRs para doença de Chagas

Figura 11. Identificação dos TDRs mais promissores, de acordo com aprovação regulatória, desempenho clínico e status de comercialização

3. Conteúdo dos Anexos

Tabela 1. Visão geral dos produtos de teste diagnóstico para doença de Chagas

Tabela 2. Definições usadas para classificação no nível de tratamento médico

Tabela 3. Anticorpos alvo dos TDRs para doença de Chagas

Tabela 4. Comercialização de TDRs na Bolívia, Brasil, Colômbia e Paraguai e o número de estudos clínicos

4. Sumário executivo

A doença de Chagas (DC), também conhecida como tripanossomíase americana, é endêmica em 21 países da América Latina, com cerca de 6 a 7 milhões de pessoas infectadas; 70 milhões de pessoas estão em risco de infecção, em todo o mundo. Estima-se que a carga econômica anual da doença seja de US\$ 630 milhões em custos em tratamento médico e de US\$ 7,19 bilhões em perdas econômicas. A DC é causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*. O diagnóstico e o tratamento da infecção crônica pelo *T. cruzi* são essenciais para o controle da DC, na prevenção do desenvolvimento dos sintomas e subsequente disseminação do parasita, particularmente via transmissão congênita. No entanto, menos de 10% das pessoas com infecção crônica por *T. cruzi* são diagnosticadas e apenas 1% dessas pessoas recebem tratamento etiológico.

Diagnosticar uma infecção crônica por *T. cruzi* é complexo, uma vez que este diagnóstico é baseado na confirmação de, pelo menos, dois imunoenaios convencionais, como ensaio de imun absorção enzimática (ELISA), teste de hemaglutinação indireta (HAI) ou ensaio de imunofluorescência (IFA). Ao mesmo tempo em que estes imunoenaios mostram alto desempenho clínico, eles são impraticáveis em diversas regiões endêmicas de DC por causa de sua complexidade. Testes de diagnóstico rápido (TDRs) fáceis de usar para DC estão comercialmente disponíveis na América Latina, mas não foram amplamente implementados em sistemas públicos de saúde. Apesar do desempenho mais baixo de TDRs individuais em comparação aos não TDRs convencionais, os estudos destacaram o valor potencial de novos algoritmos que combinam diversos TDRs. Se validado, o uso de TDRs em cenários com recursos limitados tem o potencial de revolucionar o diagnóstico da DC crônica.

Aqui, fornecemos uma análise do panorama diagnóstico, na qual 103 imunoenaios foram identificados (39 TDRs e 64 não TDRs convencionais). A maioria deles recebeu aprovação regulatória e estão atualmente no mercado (25 TDRs e 35 não TDRs), com 8 TDRs que parecem ser os mais promissores para serem implementados como parte de um algoritmo diagnóstico, uma vez que atendem os seguintes critérios de seleção: (1) aprovação regulatória estrita, (2) disponibilidade no mercado em quatro países de interesse (Bolívia, Brasil, Colômbia e Paraguai) e (3) desempenho clínico alto ou aceitável. Estes TDRs são (i) Cassete Accu-Tell Chagas, da AccuBiotech; (ii) teste rápido SD Bioline Chagas Ab Rapid test, da Abbott; (iii) Chagas Stat-Pak, do Chembio Diagnostic Systems Inc.; (iv) TR Chagas Bio-Manguinhos da Bio-Manguinhos/Fiocruz; (v) teste rápido Onsite Chagas Ab Rapid test, da CTK Biotech; (vi) Cassete de Teste Rápido para Doença de Chagas - S/P e (vii) Cassete de Teste Rápido para Doença de Chagas - WB/S/P, ambos da Acro Biotech Inc. e outros; e (viii) teste WL Check Chagas, do Wiener Lab. Em um cenário ideal, critérios como reação cruzada e avaliação clínica em subpopulações relevantes, por exemplo, gestante e bebês deveriam ser considerados quando se compara vários TDRs, porém na maioria desta subpopulação os dados estão ausentes.

O diagnóstico da DC aguda é realizado usando métodos parasitológicos ou moleculares. Uma vez que os algoritmos para diagnóstico em crianças variam, dependendo do país, em

geral, as crianças nascidas de mães infectadas são testadas usando métodos parasitológicos (principalmente microscópico) logo após o nascimento e métodos sorológicos de 8 a 12 meses após o nascimento. No entanto, esta abordagem de múltiplas etapas adia o acesso imediato ao tratamento devido à baixa sensibilidade do microscópio e a perda de acompanhamento das crianças em 8 a 12 meses. Como resultado, um número considerável de casos de doença de Chagas congênita (DCC) é perdido em países endêmicos. Embora os testes moleculares (reação em cadeia da polimerase, PCR e PCR quantitativo em tempo real, qPCR) sejam mais eficazes no diagnóstico de DCC em comparação ao algoritmo diagnóstico atual, sua implementação é limitada, primeiramente, por causa de sua complexidade e alto custo. Entre os países endêmicos, apenas o Chile usa, rotineiramente, PCR como parte de sua estratégia diagnóstica nacional para DC. Novas tecnologias em desenvolvimento poderiam superar alguns destes obstáculos, particularmente as ferramentas diagnósticas moleculares de *point-of-care* (POC), incluindo métodos de amplificação isotérmica de DNA, tais como amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) ou amplificação de polimerase por recombinase (RPA). Nesta análise do panorama, identificamos sete testes qPCR comercializados e um protótipo LAMP atualmente em avaliação em países endêmicos.

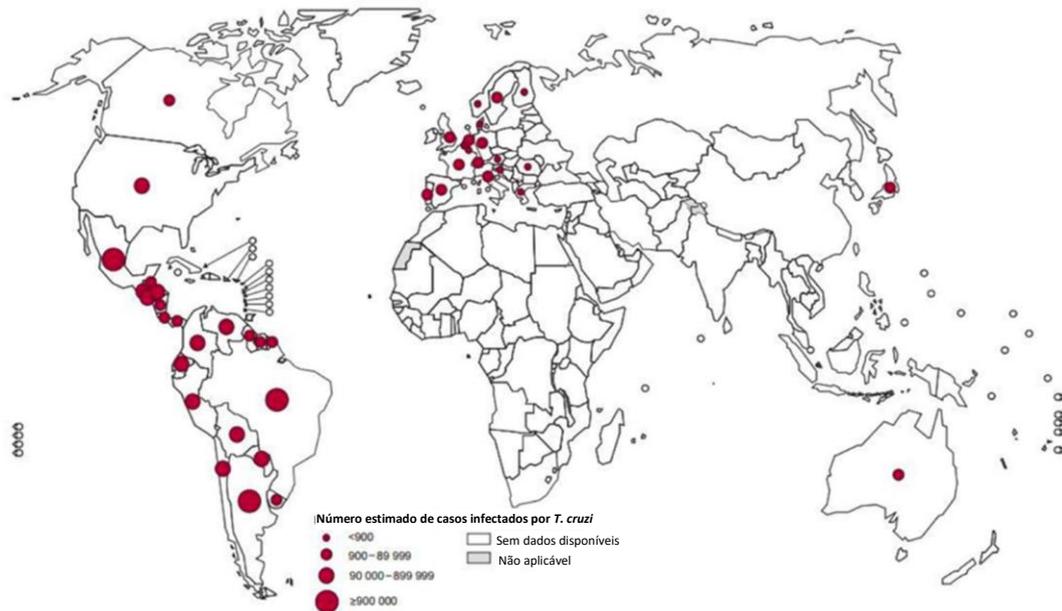
Mais avaliações de tecnologias diagnósticas, tais como imunoensaios de TDR e testes moleculares de POC, devem ser conduzidas em países endêmicos para explorar sua adaptabilidade e utilidade. Poderá ser também necessário criar coletas de amostras para testar estas novas tecnologias e/ou novos algoritmos diagnósticos. No entanto, mesmo se os diagnósticos POC fáceis de usar pudessem ser validados e estar comercialmente disponíveis, alguns desafios em acessar tais diagnósticos podem continuar nas pessoas com risco de infecção.

5. Introdução

5.1 Carga da doença de Chagas

A doença de Chagas (CD) é uma doença tropical negligenciada causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Ela é endêmica em 21 países na América Latina, com cerca de 6 a 7 milhões de pessoas afetadas por esta doença. Devido à migração dos indivíduos infectados, 70 milhões de pessoas estão em risco em todo o mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 39.000 novos casos ocorram anualmente, com mais de 12.000 mortes relacionadas. Argentina, Brasil, México e Bolívia são os países com os números estimados mais alto de pessoas infectadas com DC (1.505.235, 1.156.821, 876.458 e 607.186, respectivamente). A região Andina contabiliza 958.453 indivíduos infectados, 45,7% destes (437.960) são da Colômbia. A prevalência global da DC é mostrada na **Figura 1**. A transmissão congênita é agora considerada como a principal fonte de casos incidentes. Os números estimados anuais de casos de infecção por *T. cruzi* devido à transmissão congênita eram mais altos no México (1788), Argentina (1457) e Colômbia (1046), seguido pela Venezuela (665), Bolívia (616), Brasil (571), Equador (696) e Paraguai (525) (OMS, 2015a).

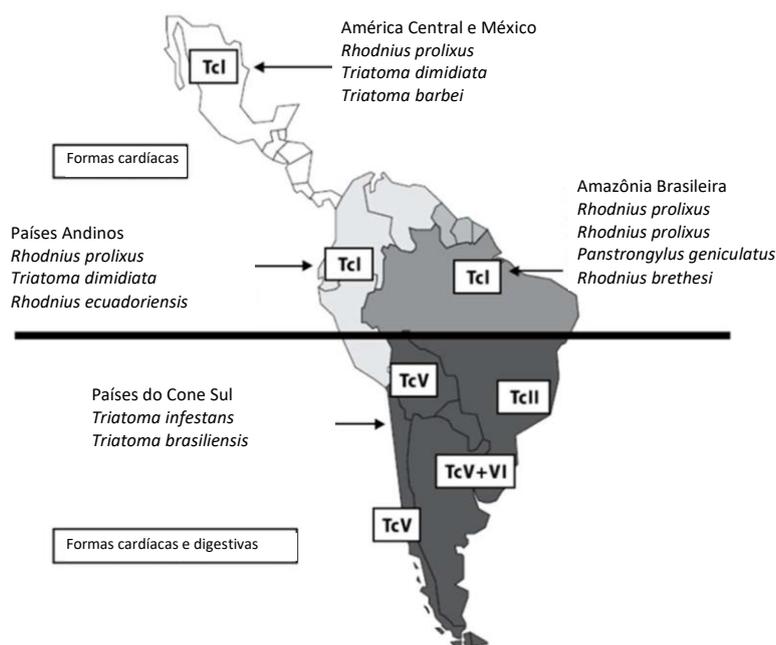
Figura 1. Distribuição global dos casos da doença de Chagas



Fonte da figura: PATH, 2016

Fonte de dados: OMS, Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas, 2006–2010

O parasita *T. cruzi* exibe uma ampla diversidade genética, com mais de 6000 cepas atualmente classificadas em sete (7) unidades discretas de tipagem (DTUs), referidas como TcI a TcVI, com outro denominado Tcbat; sua prevalência nas amostras humanas varia entre os países endêmicos na América Latina (**Figura 2** (PATH, 2016)). O parasita *Trypanosoma cruzi* pode ser contraído via contato com fezes ou urina de insetos triatomíneos sugadores de sangue infectado, o principal vetor da DC; ele também pode ser transmitido via alimento, transfusão de sangue, transplante de órgãos infectados, uma mãe infectada que passa ao seu bebê durante a gravidez ou parto e acidentes laboratoriais. A DC apresenta duas fases: aguda e crônica. A fase aguda dura cerca de dois meses após a infecção. Durante a fase crônica, o parasita se esconde, principalmente, nos músculos cardíacos e digestivos. Estima-se que 30% a 40% dos indivíduos infectados e não tratados irão desenvolver problemas médicos graves e, às vezes, de ameaça à vida durante sua vida, incluindo cardiomiopatia, distúrbios gastrointestinais e sintomas neurológicos ou mistos, todos necessitam de tratamento específico; portanto, se não tratada, a infecção é vitalícia e pode levar a graves complicações que, em alguns casos, são fatais (Coura & Borges-Pereira, 2010).



Fonte da figura: PATH, 2016

Embora tenha ocorrido uma redução considerável na transmissão vetorial nos anos recentes, a forma crônica da DC permanece uma desafio duradouro na prevenção e controle da transmissão não vetorial (WHO, 2015a). A DC sintomática impõe uma carga financeira substancial na sociedade e nos sistemas de saúde. Com um custo anual estimado no sistema de saúde de US\$ 630 milhões e uma perda econômica anual de US\$ 8 bilhões, a carga econômica por causa da DC se iguala ou excede àquela causada por outras doenças infecciosas proeminentes, tais como doença pelo Zika vírus (US\$ 3,7 bilhões).

Apesar da alta morbidade e mortalidade da DC e a carga econômica associada considerável, muitos casos de DC são omitidos com menos de 10% dos indivíduos cronicamente infectados pelo *T. cruzi* sendo diagnosticados e apenas cerca de 1% daqueles recebendo tratamento etiológico (Basile et al., 2011; Cucunubá et al., 2017). Na maioria dos casos, os sintomas são ausentes e, devido a sua manifestação diversa e não específica, um diagnóstico confirmatório é largamente, se não exclusivamente, baseado em exames laboratoriais. A identificação e o tratamento da DC no momento certo trazem importantes benefícios, incluindo a prevenção de futura transmissão congênita em mães tratadas, cura sorológica em bebês e crianças e a redução na progressão de formas avançadas da doença em adultos (Moscatelli et al., 2015). Quando a doença progride para uma fase avançada, com doença cardíaca ou digestiva grave, o tratamento etiológico não parece ter quaisquer benefícios clínicos. Isto corrobora a necessidade de melhores diagnósticos e acesso prematuro a tratamentos seguros e eficazes.

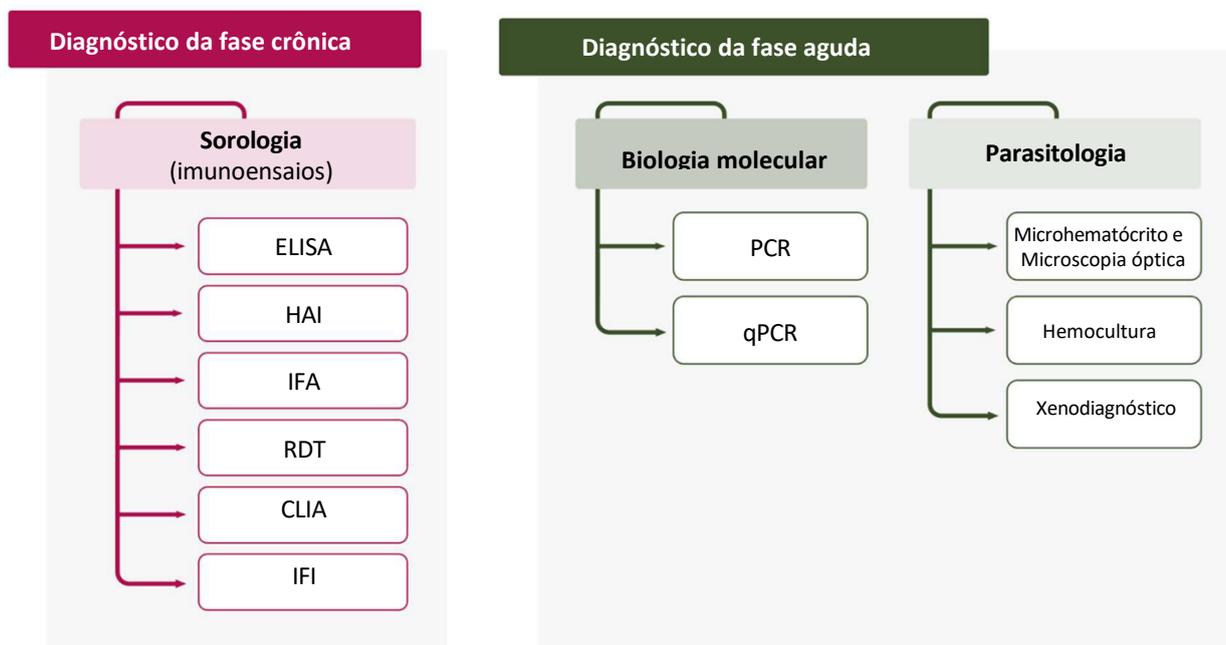
5.2 Diagnóstico para doença de Chagas

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), o algoritmo diagnóstico atual sugeriu aos pacientes com suspeita de infecção crônica por *T. cruzi* a concordância de dois exames sorológicos na detecção de anticorpos contra *T. cruzi*, tais como ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), teste de hemaglutinação indireta (HAI) ou imunofluorescência indireta (IFI). Se os resultados de dois exames forem conflitantes, um terceiro teste, com base em um princípio antigênico diferente, deve ser usado (ELISA, HAI ou IFI) (PAHO, 2018). No entanto, cada país tem sua própria diretriz, conforme delineado abaixo.

Kits com sensibilidade muito alta, como ELISAs ou imunoenaios quimioluminescentes (CLIAs), são recomendados para testar a doença em serviços de hemoterapia. ELISAs e CLIAs podem detectar diferentes anticorpos contra *T. cruzi*, com bom desempenho analítico, porém necessitam de uma equipe laboratorial e especializada e os resultados podem demorar horas para sair. Testes de diagnóstico rápido (TDRs) para DC estão comercialmente disponíveis, no entanto estas ferramentas não foram amplamente implementadas nos sistemas públicos de saúde na América Latina.

Em pacientes com suspeita de infecção aguda por *T. cruzi*, recomenda-se realizar testes parasitológicos ou moleculares. Os métodos parasitológicos incluem microhematócrito, microscopia óptica, hemocultura e xenodiagnóstico. As técnicas moleculares, como reação em cadeia da polimerase (PCR) convencional e PCR quantitativa em tempo real (qPCR), são consideradas testes diagnósticos de suporte por causa de sua capacidade em determinar as cargas parasitárias do *T. cruzi*; no entanto, a implementação de tais técnicas em regiões endêmicas permanece limitada devido a diversos fatores, incluindo a falta de evidência clínica e padronização, complexidade, altos custos e a necessidade de transporte de cadeia fria (Moreira et al., 2013; Picado et al., 2018). Os exames diagnósticos para DC estão resumidos na **Figura 3**.

Figura 3. Tipos de testes diagnósticos para doença de Chagas



5.3 Algoritmos diagnósticos para doença de Chagas crônica nos quatro países de interesse

A maioria dos países da América Latina conseguiu realizar exame de sangue universal que detecta a DC, onde realiza-se a hemovigilância em bancos de sangue usando testagem dupla para os marcadores infecciosos em 100% das amostras, por ELISA ou quimiluminescência, seguindo as indicações para o diagnóstico de caso crônico (WHO, 2015b). Os exames sorológicos para detecção de anticorpos de imunoglobulina G (IgG) também são usados durante e após a detecção, uma vez que o critério clínico para cura é a soroconversão. A soroconversão é considerada como tendo ocorrido se o indivíduo receber resultados negativos em, pelo menos, dois testes sorológicos consecutivos, por dois métodos usando princípios antigênicos diferentes, em duas amostras coletadas com um intervalo mínimo de três semanas (os dois métodos podem ser por ELISA, um imunofluorescência indireta (IFI), ou um HAI, mais um terceiro teste em caso de resultados conflitantes), e realizados periodicamente (1 ano em casos de transmissão congênita, 3 a 5 anos em casos agudos e 5 a 10 anos em casos crônicos).

Os níveis de tratamento citados abaixo são definidos na **Tabela 2, Anexo I**.

Na **Bolívia**, os métodos diagnósticos validados para uso em pacientes (Doctors without borders, 2016; Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, 2007) são os seguintes:

- Na suspeita por infecção aguda por *T. cruzi* em recém-nascidos (<9 meses de vida) nascidos de mulheres infetadas, o diagnóstico parasitológico é usado (microscopia, microhematócrito, método de Strout; gota espessa ou esfregaço espesso); em casos de resultados parasitológicos positivos, dois testes sorológicos para detecção de IgG (ELISA ou HIA) são realizados após os 9 meses de idade, mais um terceiro teste em caso de resultados discordantes.
- Na suspeita de infecção crônica por *T. cruzi*:
 - a) Dois testes sorológicos com princípios antigênicos diferentes, primeiro o ELISA convencional para testagem, então, o segundo teste sorológico (seja ELISA recombinante ou HIA) para confirmação, realizado em série, mais um terceiro, ELISA recombinante, se houver resultados conflitantes. Estas diretrizes são seguidas nestas instalações que possuem um leitor de ELISA (assistência médica de nível 2).
 - b) Um teste rápido (ensaio de fluxo lateral, LFA) para testagem (assistência médica de nível 1), seguido pela confirmação do laboratório mais próximo (assistência médica de nível 2) usando um teste sorológico com diferentes princípios antigênicos (ELISA ou HIA), mais um terceiro, ELISA recombinante (assistência médica de nível 2) ou IFI (assistência médica de nível 3), se houver resultados conflitantes. Esta metodologia é seguida em áreas endêmicas com acesso limitado às ferramentas laboratoriais, usando amostras de gestantes em sua primeira visita de pré-natal. Além disso, para cada dez resultados negativos de testes rápidos (LFAs), é realizado um controle de qualidade em 10% dos resultados negativos usando uma amostra venosa.
- A tecnologia de PCR é usada para pesquisa.

O algoritmo usado no **Brasil** (CONITEC Brazil, 2018) é o seguinte:

- Em pacientes com suspeita de DC crônica, recomenda-se que a confirmação seja baseada em, pelo menos, dois testes sorológicos para detecção de IgG com diferentes princípios antigênicos (ELISA, IFI, HIA, CLIA ou WB) com a mesma amostra de sangue. Se os resultados forem discordantes, um terceiro teste de IgG será realizado em uma amostra diferente. Recomenda-se os testes rápidos apenas em pacientes com acesso limitado aos serviços de saúde e a gestantes com suspeita de DC em sua visita de pré-natal ou quando estão em trabalho de parto.
- Para qualquer caso provável de DC aguda (sintomas clínicos), as amostras são analisadas usando um dos seguintes:
 - Métodos parasitológicos diretos (microscopia, microhematócrito, método Strout; gota espessa ou esfregaço espesso), com teste repetido no caso de resultados negativos e confirmação de soroconversão usando um teste IgG.
 - Sorologia por detecção de IgM; no caso de um resultado negativo, confirmação

- com sorologia IgG.
- Detecção de soroconversão via detecção de IgG em duas amostras séricas coletadas a um intervalo mínimo de 15 dias.
- Em recém-nascidos (<9 meses de idade) nascidos de mulheres com DC, recomenda-se realizar um diagnóstico parasitológico e dois testes sorológicos para detecção de IgG com base em diferentes princípios antigênicos, mais um terceiro teste em caso de resultados discordantes após 9 meses de idade.

Na **Colômbia**, com base nas diretrizes para o controle de pacientes com DC (Instituto Nacional De Salud – INS. Colombia, 2017), o algoritmo usado é o seguinte:

- Pacientes com suspeita de DC crônica precisam fornecer uma amostra de sangue, que seja avaliada em um laboratório local (nível 2). A primeira técnica recomendada é um ELISA para total de antígenos extraídos com uma sensibilidade maior ou igual a 98%. Se o resultado for positivo, um teste confirmatório deve ser realizado com um segundo ELISA/CLIA de antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos, com uma especificidade maior ou igual a 98%. Se os resultados forem discordantes, um terceiro teste serológico (IFI ou um imunoblot realizado em nível 3) deve ser realizado.
- Para quaisquer causas prováveis de DC aguda com sintomas clínicos, uma amostra deve ser analisada usando um método parasitológico (microscopia, microhematócrito, método de Strout; gota espessa ou esfregaço espesso) ou determinação de soroconversão via detecção de anticorpos IgG em duas amostras séricas coletadas em um intervalo mínimo de três semanas (21 dias). Recomenda-se, nas diretrizes, PCR ou hemocultura, mas geralmente nenhuma delas é realizada pois necessitam de assistência médica nível 3.
- Às gestantes que vivem em áreas endêmicas e durante seu pré-natal e para recém-nascidos (>10 meses de idade) nascidos de mulheres infectadas, recomenda-se que dois testes sorológicos para detecção de IgG com diferentes princípios antigênicos (ELISA) sejam realizados, mais um terceiro teste (IFI) nos casos de resultados discordantes. Em recém-nascidos <10 meses de vida, diagnóstico parasitológico (microscopia, microhematócrito, método de Strout; gota espessa ou esfregaço espesso) deve ser realizado.
- O uso de teste para diagnóstico rápido para diagnóstico ou confirmação é permitido.

No **Paraguai**, o algoritmo (DGVS Paraguay, 2015; Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social., n.d., 2021) usado é o que segue:

- Diagnóstico na fase aguda da DC é confirmado por métodos parasitológicos ou pela detecção de material genético no sangue usando ferramentas moleculares. No caso de resultado negativo, o teste parasitológico é repetido e um teste sorológico para anticorpos IgM contra *T. cruzi* é realizado

Para o diagnóstico de casos crônicos, pelo menos, dois métodos sorológicos reativos para detecção de

anticorpos IgG anti-*T. cruzi* devem ser usados (geralmente ELISA ou HIA). Caso os resultados sejam discordantes, uma terceira técnica deve ser realizada ou a amostra deve ser encaminhada a um laboratório mais sofisticado (por ex: realizar IFI em nível 2). Testes rápidos são recomendados apenas em gestantes com suspeita de DC durante o pré-natal ou em trabalho de parto, confirmado por um segundo teste sorológico reativo.

6. Escopo e metodologia

O objetivo desta avaliação é auxiliar os *stakeholders* do setor de saúde, nos níveis global e nacional, a compreender o panorama tecnológico e construir um mercado sustentável para TDRs para infecção crônica por *T. cruzi* em países onde a DC é endêmica. É essencial garantir a disponibilidade, acessibilidade e adequabilidade dos testes para uso em países de baixa e média renda (LMICs) a fim de tornar sua implementação mais provável em tais contextos. Uma análise preliminar pela FIND (não publicada, 2021) descobriu que o mercado diagnóstico para DC é altamente fragmentado com mais de 90 testes diagnósticos *in vitro* (IVD) produzidos por, pelo menos, 50 fabricantes em todo o mundo. Além disso, as necessidades e práticas de testes diagnóstico para DV não são bem conhecidas. O tamanho e a prontidão do mercado para usar os TDRs para diagnosticar a infecção crônica por *T. cruzi* também não foram elaborados. Portanto, ao elaborarmos este relatório, pretendemos montar um panorama tecnológico abrangente de produtos diagnósticos para DC crônica, incluindo testes comercializados (especialmente na Bolívia, Brasil, Colômbia e Paraguai) e testes em desenvolvimento no cronograma do projeto CUIDA Chagas (“Comunidades Unidas para Inovação, Desenvolvimento e Atenção para doença de Chagas – para eliminação de transmissão congênita da doença de Chagas na América Latina”) (Sousa et al., 2022).

Este relatório inclui as seguintes informações para todos os testes diagnósticos:

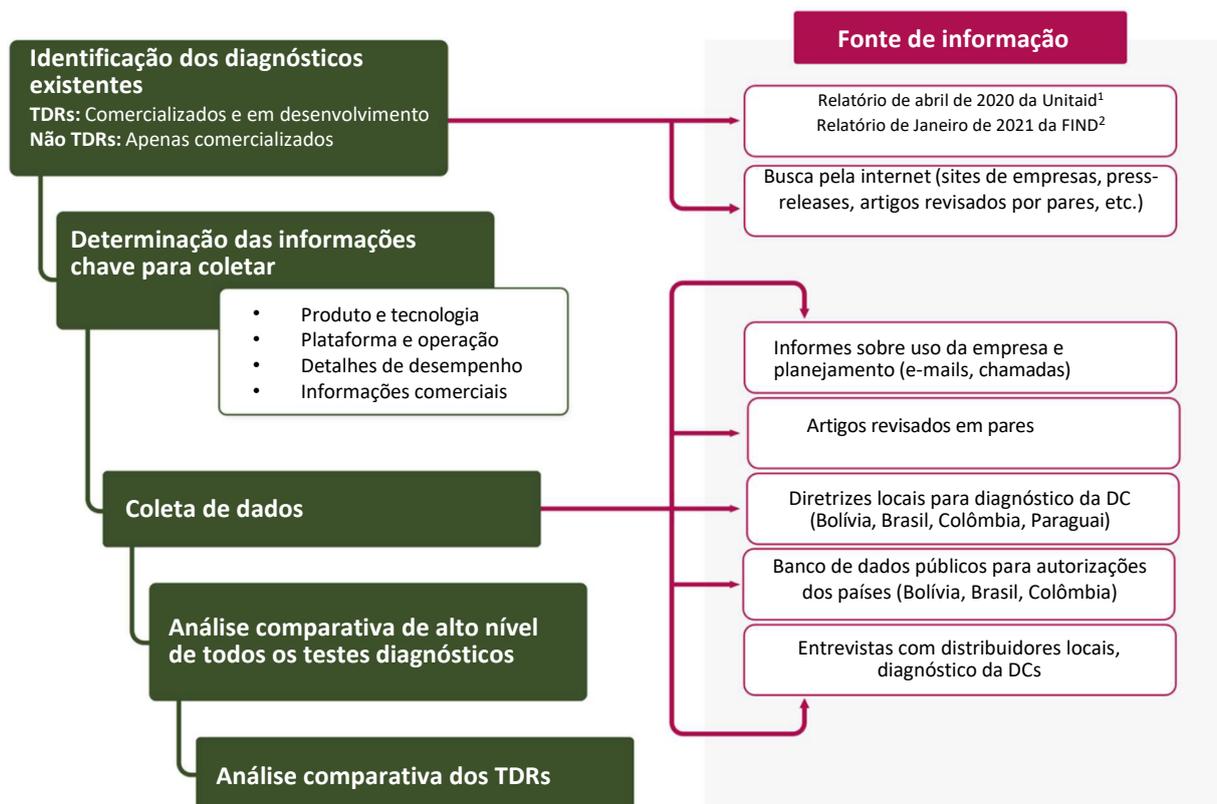
- Análise competitiva de testes diagnósticos da DC identificados, incluindo informações sobre produtos diagnósticos para DC comercialmente disponíveis (testes sorológicos e moleculares).
- Desafios para diagnosticar pacientes em risco de DC na América Latina, juntamente com soluções fornecidas por novas tecnologias e testes diagnósticos *point-of-care* (POC), tais como TDRs.
- Informações gerais sobre os fabricantes de testes para DC (pipeline de pesquisa e desenvolvimento (P&D); produtos comercializados no mercado da América Latina).

Um diagrama de fluxo da metodologia que usamos é mostrado na **Figura 4**. Brevemente, o panorama tecnológico foi construído por meio das cinco etapas:

1. Identificação de TDRs existentes e outras, tecnologias não TDR para o diagnóstico de DC. O projeto foi, inicialmente, conduzido usando relatórios prévios do panorama sobre os diagnósticos da DC crônica (FIND 2021 – não publicado; UNITAID, 2020), que levaram à identificação de 14 TDRs diferentes e alguns não TDRs. Foi conduzida uma pesquisa pela internet e o painel foi concluído com 24 TDRs adicionais e 6 não TDRs.

2. Determinação de dados chave a serem coletados: produto (estágio de desenvolvimento, aprovação regulatória e caso de uso primário), tecnologia (tipo, ensaio alvo e tipo de amostra), plataforma e operação (necessidade de instrumento), detalhes de desempenho (reação cruzada e dados clínicos) e informações comerciais (comercialização).
3. Coleta de dados de diversas fontes, incluindo instruções para uso de produtos (IFUs), artigos revisados por pares, entrevistas com fabricantes ou distribuidores locais que concordaram compartilhar suas informações, entrevistas com especialistas no diagnóstico de DC e pesquisadores locais, que colaboram com a FIND e um estudo de diretrizes locais para o diagnóstico de DC nos quatro países de interesse. Banco de dados de domínio público que compartilham as informações sobre autorizações nos países foram triados para TDRs comercializados na Bolívia, Brasil e Colômbia. Foram solicitados certificados de registro para os produtos autorizados que não apareceram nestes bancos de dados do país. O Paraguai não possui quaisquer informações publicamente disponíveis sobre registros sanitários; certificados de licença de importação foram solicitados como prova de aprovação de comercialização no país. As autorizações de autoridades regulatórias citadas neste relatório são baseadas, exclusivamente, nas informações fornecidas pelos fabricantes ou distribuidores.
4. Foi elaborada uma visão geral de todos os testes diagnósticos de DC identificados e uma comparação de alto nível foi conduzida.
5. Uma análise comparativa de todos o TDRs de DC foi realizada com base na(s) aprovação(ões) regulatória(s), disponibilidade comercial (globalmente e nos países de interesse) e desempenho clínico.

Figura 4. Diagrama de fluxo da metodologia usada



¹ Triagem e tratamento da Doença de Chagas: Panorama de tecnologia e do mercado (UNITAID, abril de 2020)

² Panorama para Testes de Diagnóstico Rápido de Doença de Chagas na América Latina (FIND, janeiro de 2021 – não publicado)

7. Resultados das análises

É importante observar o que segue:

- Todos os TDRs listados nesta avaliação de panorama tiveram um “número teste” específico designado que será usado em todo este relatório. Consulte a **Tabela 1** no **Anexo** para ver os nomes correspondentes do teste e as informações detalhadas sobre os testes.
- Este relatório tem como foco os produtos diagnósticos comercializados para DC. Todas as tecnologias, incluindo imunoensaio e testes moleculares, foram investigadas. No entanto, uma pesquisa mais detalhada foi realizada nos TDRs, uma vez que são o foco principal deste relatório.

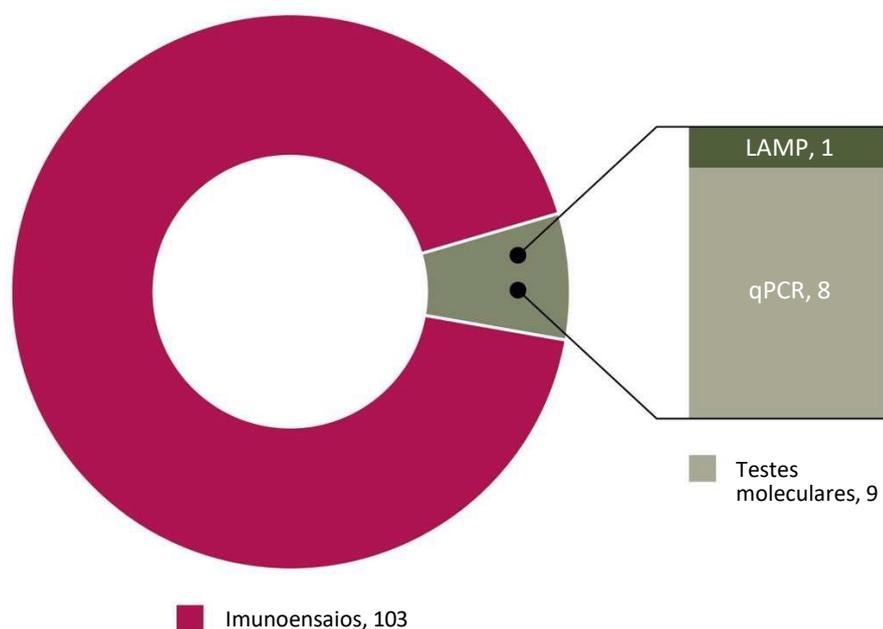
As aprovações regulatórias, reconhecidamente estritas, são baseadas na Força Tarefa de Harmonização Global e no Fórum Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos. Autoridades regulatórias rigorosas incluem autorização da TGA da Austrália, ANVISA do Brasil, Health Canada do Canadá, NMPA da China, CE-IVD da Europa, MHLW do Japão, RMH da Rússia, HSA de Singapura, MFDS da Coreia do Sul e FDA dos EUA.

7.1 Visão geral dos dados coletados

Identificamos um total de 112 testes para o diagnóstico de DC, a maioria era imunoenaios (92%). Apenas nove (9) ensaios moleculares foram detectados, incluindo oito (8) ensaios qPCR e um (1) protótipo de ensaio de amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) (**Figura 5**). Todos os testes qPCR são laboratoriais. O kit NAT Chagas da IBMP (aprovação da ANVISA do Brasil em 2022) inclui um reagente para preservar as amostras de sangue total extraído em regiões remotas. O protótipo do LAMP (Eiken Chemicals Co. Ltd) está em desenvolvimento e, atualmente, sendo testado como um teste molecular POC em regiões endêmicas.

Os ensaios moleculares são recomendados nas diretrizes de países endêmicos para o diagnóstico em pacientes com suspeita de infecção aguda, uma vez que permitem a detecção do *T. cruzi* no sangue. Os métodos moleculares podem ser claramente vantajosos na detecção precoce da DC congênita, mas, atualmente, são usados, primariamente, em laboratórios de pesquisa. Este relatório irá focar nos imunoenaios, uma vez que são, principalmente, usados no diagnóstico de pacientes com suspeita de infecção de DC crônica.

Figura 5. Visão geral de todos os testes diagnósticos para doença de Chagas



7.2 Imunoenaios

Definição de TDRs e não TDRs

As tecnologias de imunoenensaio podem ser agrupadas em duas categorias, TDRs e não TDRs. Definimos TDRs como testes que podem ser realizados em menos de 30 minutos e que

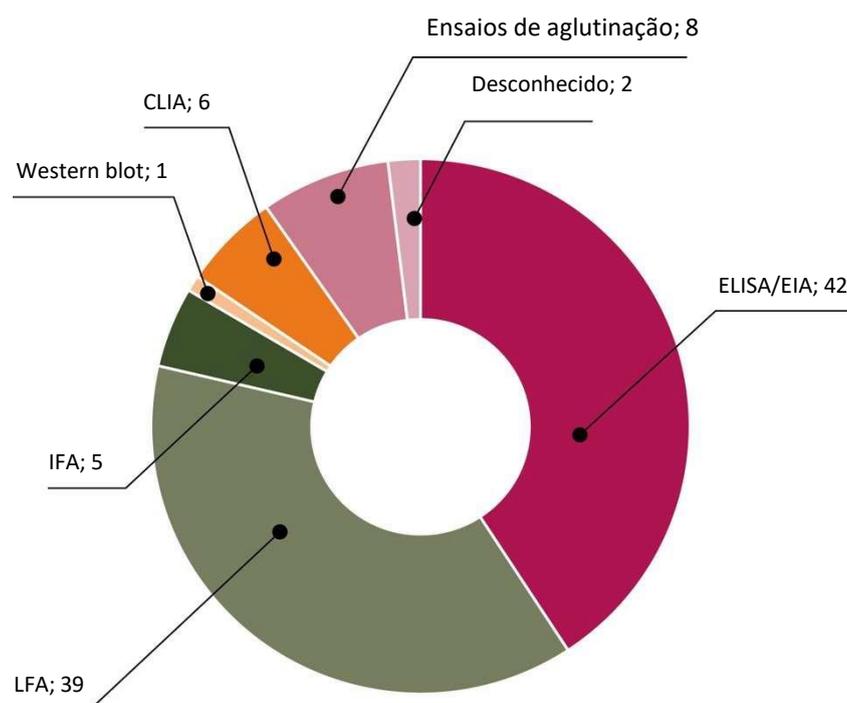
não necessitam de preparação da amostra. Todos os TDRs, exceto um, eram LFAs. A lista completa e os detalhes dos 39 TDRs e dos 64 não TDRs para DC incluídos na avaliação do panorama são mostrados na **Tabela 1, Anexo**.

O tipo de amostra necessária para a maioria dos TDRs é uma gota do sangue total, em oposição aos não TDRs, que geralmente necessitam de uma amostra processada, como soro ou plasma. Conforme esperado, a maioria (66%) dos TDRs são fáceis de usar e poderiam ser realizados em um local comunitário por leigos; 24% necessitavam de uma equipe treinada em um local de tratamento primário. Os imunoenaios não TDRs são mais complexos e a maioria deve ser realizado por um técnico laboratorial em um laboratório hospitalar ou em um laboratório de referência, embora poucos destes (menos de 10%) possam ser usados por um membro de uma equipe treinada em um local de atendimento médico. Os detalhes completos destas informações são mostrados na **Tabela 2, Anexo**.

Visão geral das tecnologias de imunoensaio

Identificamos 103 imunoenaios, incluindo 39 LFAs, 42 ELISAs/EIAs, 8 ensaios de aglutinação (6 dos quais eram HIAs), 6 CLIAS, 5 IFAs e 1 western blot (consultar a **Figura 6**). Outros imunoenaios são descritos na literatura (por ex: ensaio de radioimunoprecipitação, RIPA), mas nenhum kit comercial para eles foi identificado; portanto, não foram incluídos nesta análise.

Figura 6. Visão geral de todas as tecnologias de imunoensaio

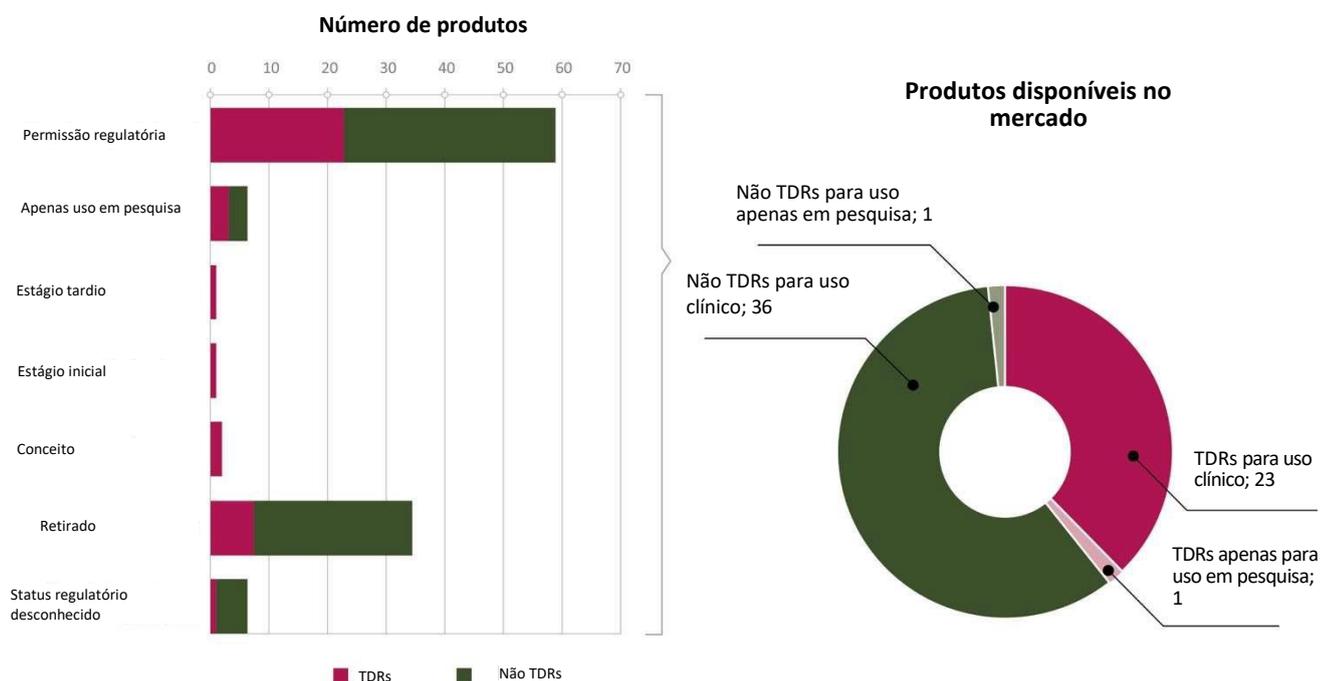


Estágio de desenvolvimento

Entre os 39 TDRs identificados, 23 testes estão atualmente no mercado e receberam aprovação regulatória para uso clínico. Um TDR está no mercado apenas para uso em pesquisa (RUO). Oito (8) TDRs foram retirados porque não têm mais aprovação regulatória e não estão mais no mercado (por ex: os dois testes da InBios International Inc. foram retirados em maio de 2022). Apenas poucos TDRs em desenvolvimento foram identificados, incluindo dois na fase de conceito, um no desenvolvimento de estágio inicial (protótipo parcial) e um em desenvolvimento em estágio tardio (protótipo funcional). Três TDRs são apenas para uso em pesquisa e o status regulatório não estava disponível para um teste.

Em relação aos imunoenaios não TDR, 37 dos 64 identificados estão no mercado; 36 receberam aprovação regulatória para uso clínico, enquanto um é apenas para uso em pesquisa. Vinte (20) não TDRs foram desativados. Três (3) destes eram apenas para uso em pesquisa, enquanto o status regulatório não estava disponível para cinco testes (Figura 7).

Figura 7. Estágio de desenvolvimento e disponibilidade no mercado de todos os imunoenaios

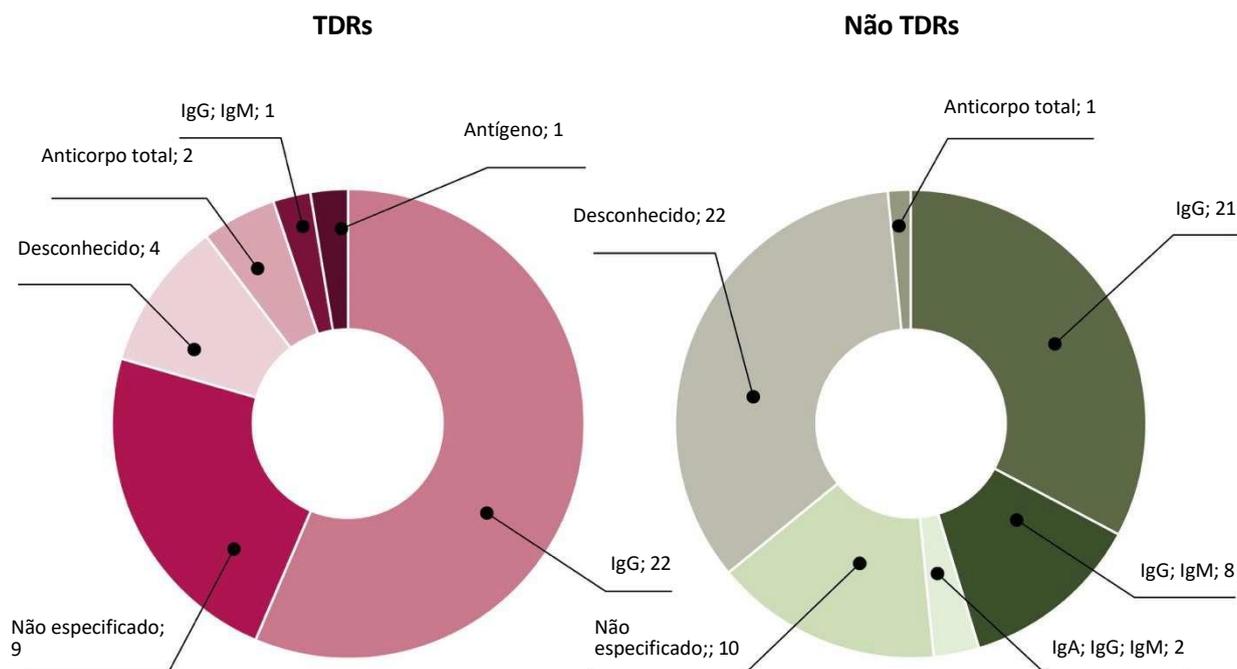


Ensaio alvo

O ensaio alvo foi anticorpos IgG na maioria dos imunoenaios que especificaram estas informações (22 e 21 para TDRs e não TDRs, respectivamente). Embora oito (8) testes não TDR visem IgG e IgM, apenas um TDR com o mesmo alvo foi desenvolvido (Cassete de Teste de Anticorpo contra Doença de Chagas do Artron Laboratories, teste nº14). Os testes que visam IgG, IgM e IgA apenas existem entre os

imunoensaios de não TDR (dois testes), enquanto três (3) ensaios têm anticorpos totais como ensaios alvo (dois TDRs e um não TDR). Apenas um TDR que visa antígenos foi identificado (Teste Rápido CD-Rapid Test by Kephra Diagnostics, teste nº 33; **Tabela 1, Anexo**), e estava em desenvolvimento. Os testes remanescentes não especificavam estas informações, ou as IFUs não estavam disponíveis (rotulados como desconhecido) (**Figura 8**).

Figura 8. Visão geral dos alvos de todos os imunoensaios



Discussão geral do desempenho clínico com base na revisão sistemática

Os dados clínicos relatados pelos fabricantes nas IFUs foram analisados para comparar o desempenho de diversos imunoensaios. Esta abordagem apresentou algumas limitações, uma vez que o desenho do estudo, no qual as IFUs foram baseadas, poderia ser diferente em termos de tipo de amostra, centro do estudo (endêmico versus não endêmico) e foram usados ensaios de referência. No entanto, foi possível obter uma visão geral do desempenho dos testes. Em geral, os não TDRs tiveram melhor desempenho em comparação aos TDRs, com base nos dados de IFU disponíveis. Mais de 50% dos não TDR mostram alto desempenho (sensibilidade e especificidade, ambos, >98%) versus cerca de 20% dos TDRs.

Diversas publicações mostraram fornecer evidência para embasar um bom desempenho clínico de não TDRs, incluindo estudos independentes de avaliação comparativa que testaram diversos ensaios paralelamente e foram realizados usando amostras de países com endemia de DC. Um relatório independente documentou as características operacionais e a avaliação comparativa retrospectiva de 19 testes que estavam comercialmente disponíveis em 2004.

Este foi conduzido pela OMS, usando 430 amostras séricas de 10 centros de transfusão de sangue na América Latina, incluídos nos quatro países de interesse e caracterizaram os ensaios usando IFI, WB e RIPA como métodos de referência (WHO, 2004). Os resultados mostraram que a maioria dos testes exibiram uma sensibilidade clínica de >97% (intervalo de confiança de 95% (IC) 91–100), exceto para três (3) testes, dois (2) dos quais não são mais comercializados e um ELISA que mostrou uma sensibilidade de 94,09% (IC de 95; 89,3–97,1). Em termos de especificidade, a maioria dos ensaios mostrou valores >95,8% (IC de 95%; 92–100), para três (3) testes, dois (2) dos quais não são mais comercializados um IHA que mostrou uma especificidade de 78,62% (IC de 95%; 77,2–83,4).

De modo semelhante, em 2019, uma avaliação comparativa e retrospectiva de sete (7) imunoenaios comercialmente disponíveis na Colômbia, usando 501 amostras séricas (>90% delas originadas no país) previamente caracterizadas usando um método de referência (um ELISA, IFI, IHA ou WB interno), foi realizada pelo Laboratório de Referência Nacional Colombiano (Caicedo Díaz et al., 2019). Os autores mostraram que cinco (5) ensaios exibiram uma sensibilidade >98% (IC de 95%; 96,16–100), enquanto seis (6) mostraram uma especificidade >97% (IC de 95%; 91,68–100); eles concluíram que um antígeno total no ELISA combinado com um ensaio recombinante forneceu um desempenho semelhante ao processo diagnóstico anterior (método de referência). Os ensaios também foram capazes de detectar diferentes linhagens genéticas de *T. cruzi* (Caicedo Díaz et al., 2019).

Por fim, cinco (5) ELISAs comercialmente disponíveis, um (1) ELISA interno e dois (2) HIAs foram avaliados em dois estudos retrospectivos com amostras de doadores no Brasil (187 amostras) e Panamá (120 amostras) e usando WB com antígenos secretados e excretados da forma tripomastigota de *T. cruzi*, como o teste de referência. No primeiro estudo, os kits de ELISA mostraram uma sensibilidade de 100% (IC de 95%; 94,5–100), mas as especificidades variaram de 82,84% a 100% (IC de 95%; 75–100) quando os casos de leishmaniose foram incluídos, e de 95,57% a 100% (IC de 95%; 90–100), quando os casos de leishmaniose foram excluídos. No segundo estudo, os ensaios mostraram uma sensibilidade de 75% a 100% (IC de 95%; 50–100) e uma especificidade de 97,12% a 100% (IC de 95; 92–100) (Caballero et al., 2007).

Alguns LFAs foram validados em estudos clínicos de terceiros e os resultados publicados em artigos revisados por pares; estas informações são discutidas com mais detalhes abaixo, na seção *Seleção de TDRs*. Embora os LFAs tenham exibido menor desempenho em comparação com outros imunoenaios, especialmente em termos de sensibilidade, estes testes são de interesse para implementação em regiões com recursos limitados em cenários POC para a detecção de casos de DC crônica; portanto, focamos nas suas análises para lembrete deste relatório.

7.3 TDRs para detecção de DC crônica

Analitos alvo do anticorpo

O analito alvo do anticorpo não foi especificado na maioria dos TDRs ou reivindicado que fosse “antígenos recombinantes contra *T. cruzi*” ou “antígenos recombinantes específicos de estágios da forma epimastigota e tripomastigota do *T. cruzi*”. No entanto, descobrimos o alvo específico de anticorpo de cinco (5) TDRs, conforme mostrado na **Tabela 3, Anexo**. Estes incluíam os biomarcadores de antígenos secretados e excretados da forma tripomastigota de *T. cruzi* (TESAs), antígenos secretados da fase aguda (SAPAs), antígenos recombinantes representando proteína flagelar e citoplasmática (TcF), epítomos de linhagem específica de antígenos pequenos de superfície de tripomastigotsa (TSSA) (TSSApep específico para linhagens TcII, TcV e TcVI) e outros, tais como peptídeos 30, 36, Kmp-11, peptídeo 1, B13; 1F8; H49/JL7, peptídeo 2, TcD e TcE.

Disponibilidade no mercado e status regulatório de TDRs

Uma visão geral de TDRs que estão ou estavam comercialmente disponíveis na Bolívia, Brasil, Colômbia e Paraguai é mostrada na **Figura 9**. Todos os 16 TDRs listados receberam, pelo menos, uma aprovação regulatória e a maioria recebeu marcação CE da União Europeia (UE) (isto é, CE-IVD) ou ANVISA do Brasil de aprovação regulatória estrita (SRA). No total, 11 testes são atualmente comercializados na Bolívia (incluindo 8 com SRA), 4 no Brasil (todos com SRA), 6 na Colômbia (5 com SRA) e 2 no Paraguai com SRA.

Figura 9. Visão geral de TDRs comercialmente disponíveis para doença de Chagas na Bolívia, Brasil, Colômbia e Paraguai

Nome do Produto	Nome da Empresa (país da sede)	Produto com SRA ¹	TDR não mais vendido				
				Bolívia	Brasil	Colômbia	Paraguai ²
2	TR Onsite Chagas Ab Rapid Test	CTK Biotech (EUA)	CE-IVD, ANVISA	x	x	x	
5	Cassete Accu-Tell Chagas	AccuBiotech (China)	CE-IVD	x			
7	Cassete Chagas Ab	Linear Chemicals S.L. (Espanha)	CE-IVD	x		(x)	
8	Cassete Chagas AC	Xerion (Colômbia)	-			x	
10	Cassete de Teste p/ T. cruzi IgG Chagas	Atlas Link Technology (China)	-	x			
13 ²	Cassete de TR Chagas Rapid Test (S/P)	Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd (China)	CE-IVD	x			
13 ²	Cassete de TR Chagas Rapid Test - S/P	Acro Biotech, Inc. (EUA)	CE-IVD	x			
14	Cassete de Teste de Anticorpo de Chagas	Artron Laboratories (Canadá)	CE-IVD			x	x
15	Teste Chagas Stat-Pak	Chembio Diagnostic Systems, Inc. (EUA)	CE-IVD	x		x	
17	Teste Rápido SD Bioline Chagas AB	Abbott (Diagnóstico padrão) (EUA)	CE-IVD, ANVISA	x	x	x	x
19	Teste WL Check Chagas	Wiener Lab (Argentina)	CE-IVD, ANVISA	x	x	x	
23	TR Chagas – Bio-Manguinhos	Bio-Manguinhos/Fiocruz (Brasil)	ANVISA		x		
24	Chagas Rápido First Response	Lemos (Argentina)	-	x			
26 ²	Cassete de Teste Rápido de Chagas (WB/S/P)	Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd (China)	CE-IVD	x			
26 ²	Cassete de Teste Rápido de Chagas – WB/S/P	Acro Biotech, Inc. (EUA)	CE-IVD	x			
27	TR Chagas Ab Combo Rapid Test	Zhuhai Encode Medical Engineering Co., Ltd (China)	-	x	(x)	(x)	
34	Teste Rápido Chagas Quick Test	Cypress Diagnostic (Bélgica)	CE-IVD	x	(x)		
35	Teste Hexagon Chagas	Human Diagnostics (Alemanha)	-	x		(x)	
Número de TDRs atualmente disponíveis em cada país				11	4	6	2

TR = Teste Rápido

O número do teste corresponde ao da **Tabela 1**.

¹ SRA = aprovação regulatória estrita

² Indica testes duplicados, ou seja, o mesmo número de produto de referência comercializado por diferentes marcas de empresa.

³ Para o Paraguai, o certificado de licença para importação foi solicitado como evidência de aprovação de comercialização no país

⁴ Teste Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostic é potencialmente comercializado no Paraguai, mas o certificado de licença para importação não pôde ser obtido como evidência

(x) Indica os TDRs vendidos previamente nestes países

Análise do desempenho do TDR

Comparar o desempenho de TDRs é difícil, já que as informações de cada teste variam. De forma ideal, os testes de alto desempenho exibem um excelente desempenho (sensibilidade > 98% e especificidade >98%) e não ocorreu reação cruzada em parasitas concomitantemente endêmicos, como *Leishmania* spp. e *Plasmodium* spp., e o *Trypanosoma rangeli* não patogênico. Além disso, os dados de desempenho do TDR em gestantes e bebês (especialmente em crianças com mais de 10 meses) devem ser fornecidos, uma vez que estas subpopulações são de interesse especial para testagem quanto à DC crônica. Os dados disponíveis destes três (3) critérios são apresentados abaixo.

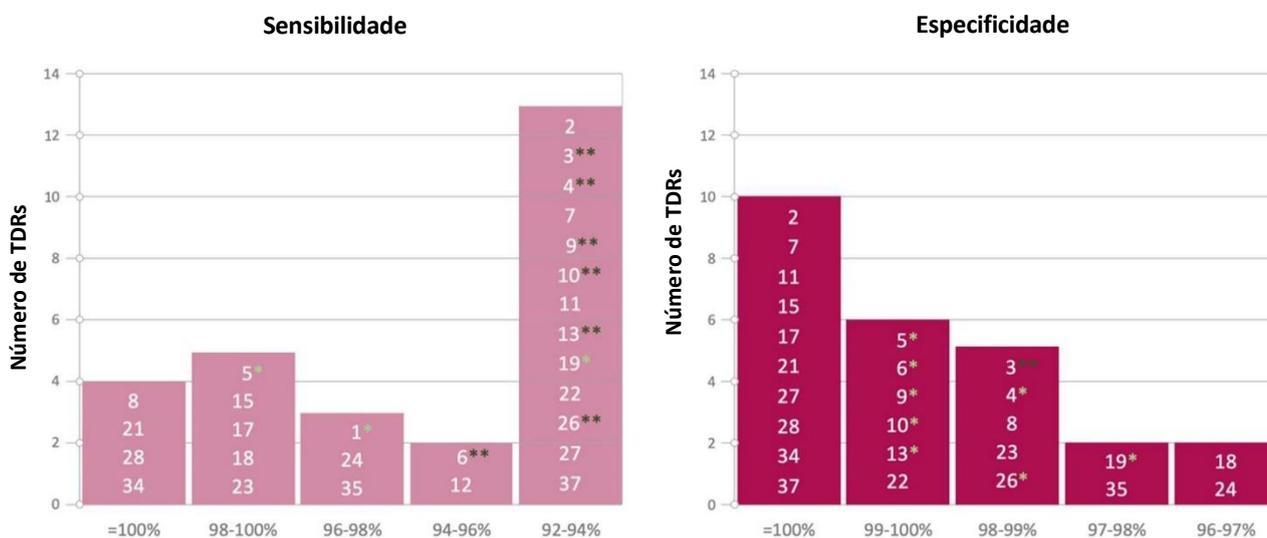
Dados clínicos declarados pelos fabricantes em suas Instruções para Uso

A **Figura 10** mostra o desempenho clínico dos TDRs em termos de sensibilidade e especificidade, conforme declarado pelos fabricantes nas IFUs fornecidas. Dos 39 TDRs, 27 forneceram sensibilidade (apenas dez (10) relataram intervalos de confiança (IC)) e 26 incluíram dados de especificidade (apenas dez (10) relataram IC). Em geral, a maioria dos TDRs mostraram um desempenho aceitável, com sensibilidade clínica >92% e especificidade >98%. Os TDRs podem ser classificados em três grupos, de acordo com seu desempenho (para detalhes adicionais de teste, incluindo nomes de fabricantes, consulte o número de teste relevante na **Tabela 1, Anexo**):

1. **Alto desempenho** (sensibilidade >98% e especificidade >98%): este grupo abrangeu oito (8) TDRs, incluindo Cassete Accu-Tell Chagas (teste nº 5), Cassete Chagas AC da Xerion (teste nº 8), Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostic Systems Inc (teste nº15), SD Bioline Chagas Ab, da Abbott (teste nº 17); Trypanosoma Detect™ da InBios International Inc. (teste nº 21), TR Chagas Bio-Manguinhos da Bio-Manguinhos/Fiocruz (teste nº 23); Cartela de Teste de Anticorpos contra Chagas da LumiQuick Diagnostics (teste nº28) e Chagas Quick Test da Cypress Diagnostic (teste nº 34). Importante observar que os dados do IC de 95% foram apenas fornecidos para o Cassete Accu-Tell Chagas da AccuBiotech (teste nº5).
2. **Desempenho aceitável com alta sensibilidade** (sensibilidade >98% e especificidade 96–98%): Simple Chagas/Stick Chagas da Operon (teste nº18).
3. **Desempenho aceitável com alta especificidade** (sensibilidade 92–98% e especificidade >98%): este grupo abrangeu 13 TDRs: Onsite Chagas Ab Rapid Test da CTK Biotech (teste nº2), Cassete de Teste Rápido Chagas de Certum® Diagnostics (teste nº3), TruQuick™ Chagas 40T da Meridian Bioscience (teste nº4), Cassete de Teste de Anticorpo de Chagas de Resposta Rápida do BTNX Inc. (teste nº 6), Cassete Chagas Ab da Linear Chemicals S.L. (teste nº 7), Amunet prueba rápida Chagas da Amunet (teste nº9), Cassete de Teste p/ T. cruzi IgG Chagas da Atlas Link Technology (teste nº10), One-Step Chagas Ab Rapid Test da Span Biotech (teste nº11), Cassete de Teste Rápido Chagas (S/P) da Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD. (teste nº 13), Teste Simple Chagas WB da Operon (teste nº22), Cassete de Teste Rápido Chagas - WB/S/P da Acro Biotech, Inc. e outros (teste nº 26, consulte a **Tabela 1**), Chagas Ab Combo Rapid Test da Zhuhai Encode Medical Engineering Co., Ltd. (teste nº27) e NADAL® Chagas IgG da nal von minden GmbH (teste nº37).

Figura 10. Desempenho clínico de TDRs para doença de Chagas

Número de TDRs por variações de desempenho clínico (sensibilidade e especificidade) declaradas pelo fabricante nas instruções de uso (IFU)



* IC de 95% é >90%

** IC de 95% implica valores entre 57 e 77%

* IC de 95% é >95%

** IC de 95% implica valores entre 55 e 70%

Os número dentro das colunas correspondem os números na **Tabela 1**; ausência de asterisco significa que o IC de 95% não foi relatado.

Desempenho da IFU	Sensibilidade	Especificidade	
Alto	>98%	>98%	8 TDRs (5, 8, 15, 17, 21, 28, 23, 34)
Aceitável	>98%	96%–98%	1 TDR (18)
Aceitável	92%–98%	>98%	13 TDRs (2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 22, 26, 27, 37)

Estudos independentes

Os testes (consulte a **Tabela 1, Anexo**) com mais dados publicamente disponíveis foram Chagas Detect™ Plus Rapid Test da InBios International Inc (teste nº1) e Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostic Systems (teste nº15), com 12 e 11 publicações, respectivamente. Ambos os testes foram incluídos em um número considerável de estudos realizados nos países de interesse. Outros testes, como SD Bioline Chagas Ab Rapid Test da Abbott (teste nº17), Simple Chagas da Operon (teste nº18), WL Check Chagas test da Weiner Lab (teste nº19) e Trypanosoma Detect™ Rapid Test da InBios International Inc (teste nº21), cada um teve cinco

estudos publicados, pelo menos um deles foi realizado em um dos países de interesse. Os testes remanescentes tiveram entre zero e cinco publicações (**Tabela 4, Anexo**). Para os testes de mais interesse, os dados clínicos extraídos de publicações são discutidos abaixo (consulte “*Seleção de TDRs de acordo com o status regulatório, desempenho clínico e disponibilidade nos países de interesse*”).

Reação cruzada

Devido às manifestações diversas e não específicas da DC, essa condição é, com frequência, erroneamente diagnosticada. De fato, o caráter endêmico dos parasitas *Leishmania* spp. e *T. cruzi* é um dos fatores que poderia potencialmente afetar o desempenho dos testes de detecção de anticorpo para DC, uma vez que são causados pelos patógenos relacionados ao protozoário cinetoplastídeo. Portanto, é muito importante fornecer evidências em relação à reação cruzada ao se avaliar a capacidade dos TDRs de DC em distinguir entre leishmaniose e a DC e para garantir um gerenciamento de caso adequado. Descobrimos que apenas cinco (5) TDRs foram testados quanto à reação cruzada com amostras de indivíduos infectados por *Leishmania*; estes testes foram Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostic Systems Inc (teste nº 15), Simple Chagas/Stick Chagas da Operon (teste nº18), WL Check Chagas da Wiener Lab (teste nº19), WL Check Chagas da Lemos (teste nº24) e Chagas Ab Rapid Test da Creative Diagnostics (teste nº30). A possível reação cruzada com *Leishmania* em indivíduos infectados por *Leishmania* foi apenas relatada no teste WL Check Chagas da Lemos (teste nº24). Três (3) testes foram investigados quanto à possível reação cruzada com malária com amostras de indivíduos infectados com malária; estes testes foram Chagas Detect™ Plus Rapid Test da InBios International Inc (teste nº1), Simple Chagas/Stick Chagas da Operon (teste nº 18) e Chagas Ab Rapid test da Creative Diagnostics (teste nº 30). A reação cruzada com a malária foi relatada no segundo e terceiro destes testes.

Desempenho em subpopulações de interesse (gestantes e bebês >10 meses)

As subpopulações de gestantes e bebês (especialmente crianças com mais de 10 meses) são de interesse especial quando se testa para a DC crônica. Os TDRs poderiam permitir a implementação de uma estratégia de testar e tratar focada nestas populações durante o pré e pós-natal. No entanto, a maioria dos estudos que validou o desempenho dos TDRs para DC usaram apenas amostras de populações de adultos. Descobrimos que apenas três testes tinham sido avaliados em gestantes: Chagas Detect™ Plus Rapid Test e Trypanosoma Detect™ Plus Rapid Test da InBios International Inc (teste nº1 e nº21) e teste rápido Chagas Sero K-SeT da Coris Bioconcept (teste nº29). Para Chagas Detect™ Plus Rapid Test da InBios International Inc, quatro estudos incluíram amostras de gestantes (um relatou nas IFUs e três em estudos de terceiros). Para bebês, apenas o Trypanosoma Detect™ Rapid Test da InBios International Inc. (teste nº21; no entanto, o fabricante acabou de anunciar que o produto foi retirado em maio de 2022) e o teste rápido Chagas Sero K-SeT da Coris Bioconcept (teste nº29) foram avaliados em recém-nascidos e bebês (em dois estudos de terceiros). No entanto estes testes não estão disponíveis no mercado da América Latina, o que salienta a necessidade de se ter TDRs que estejam disponíveis nos países alvo, que sejam validados entre estas subpopulações.

Desempenho de testes em diferentes países endêmicos (unidades discretas de tipagem, DTUs)

T. cruzi abrange sete unidades discretas de tipagem (DTUs). Algumas DTUs são mais comuns que outras infecções em humanos em diferentes países endêmicos e há uma distribuição teórica de DTUs, conforme mostrado na Figura 2. As DTUs, que correspondem aos antígenos usados em testes comercialmente disponíveis, podem não corresponder com aqueles encontrados em países endêmicos específicos, impactando, potencialmente, o desempenho do teste. Além disso, as respostas imunológicas variam geograficamente, o que poderia impactar a capacidade de um teste detectar os anticorpos ao *T. cruzi*. FIND atualmente está desenvolvendo um novo TDR com a DCN Dx (EUA), que, na teoria, será mais preciso do que os TDRs comercialmente disponíveis em todas as regiões endêmicas (ou seja, com uma melhor detecção de várias DTUs). Os estudos necessitarão ser conduzidos em diversos países para avaliar o desempenho dos LFAs e sua utilidade para gerenciamento de caso em diversos cenários epidemiológicos para levar em consideração a diversidade das DTUs.

Seleção de TDRs

Seleção de TDRs de acordo com o status regulatório, desempenho clínico e disponibilidade nos países de interesse

Uma seleção provisória dos TDRs mais promissores foi baseada nos seguintes três critérios (i) aprovação regulatória e status da disponibilidade no mercado, (ii) desempenho clínico (comparando os dados das IFUs e de alguns estudos independentes), e (iii) comercialização nos quatro países de interesse (**Figura 11 e Tabela 4, Anexo**). No total, 17 TDRs foram identificados como disponíveis no mercado e com aprovação regulatória estrita (aprovação da FDA, marcação CE, NMPA da China ou da ANVISA do Brasil). Entre eles, quatro TDRs mostraram “alto desempenho”, com sensibilidade e especificidade relatadas como >98% nas IFUs ou em, pelo menos, dois estudos independentes. Apenas Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostic Systems Inc (teste nº 15) exibiu um desempenho alto nos estudos independentes (Angheben et al., 2019; Egüez et al., 2017; Lozano et al., 2019; Suescún-Carrero et al., 2021). Todos estes quatro (4) testes de alto desempenho estão atualmente disponíveis no mercado em, pelo menos, um dos países de interesse (Brasil, Bolívia, Colômbia ou Paraguai). Portanto, os TDRs potencialmente mais interessantes (TDRs no grupo 1 na **Figura 11**) foram:

- Cassete Accu-Tell Chagas da AccuBiotech (teste nº5)
- Teste Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostic Systems Inc (teste nº15)
- Teste Rápido SD Bioline Chagas Ab Rapid test da Abbott (teste nº17)
- TR Chagas Bio-Manguinhos da Bio-Manguinhos-Fiocruz (teste nº23)

Dentre estes TDRs, apenas o Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostic Systems Inc (teste nº15) apresentou dados comprovando que não ocorria reação cruzada em indivíduos

infectados por *Leishmania*. A IFU do TR Chagas Bio-Manguinhos da Bio-Manguinhos-Fiocruz (teste nº23) declarou que ocorreu 4% de reação cruzada, mas não mencionou contra qual patógeno ele foi testado. Os outros dois TDRs não apresentaram os dados de reação cruzada, e nenhum dos quatro (4) TDRs apresentou quaisquer dados relacionados à reação cruzada em indivíduos infectados com malária.

Embora um total de nove (9) outros TDRs tenham mostrado um desempenho aceitável (sensibilidade >98% e especificidade 96–98%, ou sensibilidade 92–98% e especificidade >98%), apenas três estavam atualmente disponíveis no mercado em, pelo menos, um dos quatro países de interesse e foram classificados no “grupo 2 de TDRs” (**Figura 11**); eles eram:

- Teste Rápido Onsite Chagas Ab Rapid test da CTK Biotech (teste nº2)
- Cassete de Teste Rápido Chagas - S/P da Acro Biotech Inc e da Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD (teste nº13)
- Cassete de Teste Rápido Chagas - WB/S/P, da Acro Biotech Inc e outros (teste nº26, consulte a **Tabela 1**)

Não havia dados quanto à reação cruzada para *Leishmania* spp. ou malária disponíveis para quaisquer destes TDRs.

Figura 11. Identificação dos TDRs mais promissores para DC, de acordo com a aprovação regulatória, desempenho clínico e status de comercialização



TDRs que atendem todos os critérios (incluindo alto desempenho)

- 5 -Cassete Accu-Tell Chagas da AccuBiotech (China)
- 15 – Teste Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostic Systems, Inc. (EUA)
- 17 – Teste Rápido SD Boline Chagas AB rapid test da Abbott (EUA)
- 23 - TR Chagas - Bio-Manguinhos da Bio-Manguinhos/Fiocruz (Brasil)

Os números de teste correspondem aos na **Tabela 1.**

Digno de nota, Cassete 8-Chagas AC da Xerion (Colômbia) atendeu todos os critérios, exceto aprovação, ele tem INVIMA da Colômbia
 *SE=sensibilidade, ESP=especificidade. TDRs 14, 16, 25 são potencialmente interessantes; no entanto, os dados clínicos não estavam acessíveis
 **TDR mostrando dados de IC de 95% >90%

Os dados do desempenho clínico da literatura foram revisados em detalhes quanto aos produtos potencialmente mais interessantes (grupos 1 e 2 de TDR, **Figura 11**). Foram particularmente interessantes os estudos em que diversos TDRs foram avaliados paralelamente. Os principais achados desta revisão foram os que seguem:

1. O alto desempenho do Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostic Systems Inc (teste nº 15) com base em seus dados da IFU foi bem corroborado por dois estudos clínicos independentes e uma meta-análise. Ambos os estudos clínicos compararam o desempenho desta TDR com algoritmos locais para diagnóstico de DC e foram estudos prospectivos conduzidos na Bolívia (342 pacientes) e Colômbia (305 pacientes) (Egüez et al., 2017; Suescún-Carrero et al., 2021). Ambos os estudos mostraram excelentes

resultados para o teste com sensibilidades de 100% (IC de 95%; 99,8–100% e 95,9–100%) e especificidades de 99,3% (IC de 95%; 99,3–99,8%) e 100% (IC de 95%; 98,3–100%) na Bolívia e Colômbia, respectivamente. Outra publicação confirmou que este TDR deve ser usado como ferramenta de triagem, mesmo se usado como teste independente, devido ao alto número de indivíduos testados em áreas endêmicas (Angheben et al., 2019). Esta meta-análise comparou mais de 4574 registros de dados de desempenho individualmente avaliados de países endêmicos e não endêmicos e o teste mostrou uma sensibilidade global de 97% (IC de 95%; 87,6–99,3%) e especificidade de 99,4% (IC de 95%; 98,6–99,8%).

2. O alto desempenho do teste rápido SD Bioline Chagas Ab Rapid test da Abbott (teste nº 17) também foi corroborado por evidências na literatura. Primeiro, um estudo comparou o desempenho deste TDR com algoritmos locais para diagnóstico de DC em um estudo prospectivo na Argentina, com base em mais de 600 amostras de sangue total. O TDR mostrou uma sensibilidade de 97,2% (IC de 95%; 93,5–100%) e especificidade de 99,7% (IC de 95%; 96,2–99,2%) (Lopez-Albizu et al., 2020). Segundo, um estudo retrospectivo comparou outros 10 TDRs paralelamente, usando amostras bem desafiadoras (cargas baixas ou médias de anticorpos) de países endêmicos. O desempenho do TDR foi menor do que aquele fornecido pelo fabricante, porém ainda aceitável, considerando-se a dificuldade das amostras testadas (sensibilidade e especificidade >90%, IC de 95% não relatado) (Sánchez-Camargo et al., 2014).
3. O Cassete Accu-Tell Chagas da AccuBiotech (teste nº5) foi identificado apenas em um estudo de avaliação de desempenho, que foi conduzido no Laboratório Nacional de Referência para o diagnóstico de DC na Bolívia. Seu desempenho foi baixo em termos de especificidade, em 84,6%, porém apresentou uma sensibilidade de 100%. Este estudo comparou o desempenho deste TDR com algoritmos locais para o diagnóstico de DC, usando 44 amostras armazenadas (*Technical Report from NHI in Bolivia – INLASA – Informe Técnico MS/INLASA/IUD/IT/47/2018*).
4. O teste rápido Onsite Chagas Ab Rapid test da CTK Biotech (teste nº2) mostrou desempenho aceitável em uma avaliação independente, envolvendo um estudo retrospectivo usando amostras de países endêmicos (sensibilidade e especificidade >90%, IC de 95% não relatado), porém mais baixo do que o declarado pelo fabricante (Sánchez-Camargo et al., 2014).
5. Não foram identificados estudos independentes para um dos testes com alto desempenho, declarado na IFU, TR Chagas – Bio-Manguinhos da Bio-Manguinhos/Fiocruz (teste nº 23), ou para os outros dois TDRs potencialmente interessantes com desempenho moderado: Cassete de Teste Rápido Chagas - S/P da Acro Biotech Inc e Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD (teste nº 13) e Cassete de Teste Rápido Chagas - WB/S/P da Acro Biotech Inc e outros (teste nº26, **Tabela 1**).

TDRs fabricados na América Latina, mas não selecionados previamente (com base nos critérios da **Figura 11**):

- Cassete Chagas AX da Xerion (teste nº 8), fabricado na Colômbia

- Chagas Rápido First Response da Lemos (teste nº24), fabricado na Argentina
- Teste WL Check Chagas da Wiener Lab (teste nº19), fabricado na Argentina, com distribuidores locais na Bolívia e Argentina

Destes TDRs localmente fabricados, apenas o teste WL Check Chagas da Wiener Lab (teste nº 19) recebeu a aprovação regulatória estrita (marcação CE e ANVISA do Brasil). Este TDR não foi previamente selecionado devido aos seus critérios estritos que aplicamos aos dados clínicos declarados na IFU (**Figura 11**), porém seu desempenho ficou próximo aos critérios aceitáveis com uma sensibilidade de 93,8% (IC de 95%; 91,1–96,6%), especificidade de 97,89% (IC de 95%; 97,1–98,7%), e reação cruzada negativa com *Leishmania*. Seu desempenho também foi validado em dois estudos independentes. O primeiro foi um estudo prospectivo realizado na Argentina com mais de 600 amostras de sangue total, comparando o desempenho do teste em relação ao algoritmo local para diagnóstico de DC, em que o teste mostrou uma sensibilidade de 93,4% (IC de 95%; 88,2–98,6%) e especificidade de 99,1% (IC de 95%; 98,1–100%) (Lopez-Albizu et al., 2020). O segundo foi um estudo de validação retrospectiva comparando 10 TDRs diferentes paralelamente, usando amostras muito desafiadoras (cargas baixas ou médias de anticorpo) de países endêmicos. Os testes de sensibilidade e especificidade foram 88,7% e 97%, respectivamente (IC de 95%, não disponível) (Sánchez-Camargo et al., 2014).

Os outros TDRs produzidos localmente, Cassete Chagas AC da Xerion (teste nº 8) e Chagas Rápido First Response da Lemos (teste nº24), não receberam aprovação regulatória estrita, uma vez que o primeiro foi apenas registrado na Colômbia e o último apenas na Bolívia e Argentina. De acordo com os dados da IFU, Chagas Rápido First Response da Lemos (teste nº24) pode potencialmente causar reação cruzada com *Leishmania*, mas exibiu bom desempenho em um estudo prospectivo de quase 600 amostras de pacientes na Argentina, mostrando sensibilidade e especificidade de 96,4% e 96%, respectivamente (IC de 95%, não relatado). Este alto desempenho foi também embasado por um estudo retrospectivo de terceiros, onde descobriu-se que o teste tinha uma sensibilidade de 99,5% (IC de 95%; 95,3–99,7%) e especificidade de 96,2% (IC de 95%; 94,3–99,3%), em comparação aos testes compostos de referência local (Barfield et al., 2011).

Também incluímos, como um teste de interesse, o teste TDR WL Check Chagas da Wiener Lab (teste nº19) (desempenho próximo ao aceitável).

Considerações adicionais para seleção de TDR: Nível de uso de atendimento médico

Outro aspecto que poderia ser fundamental para a seleção final de TDRs é a facilidade de uso de um teste, seu nível de uso relacionado ao cuidado médico e o(s) perfil(s) de usuário alvo (consulte **Anexo, Tabela 1** para a lista de TDRs e **Tabela 2** para definições de nível de cuidado médico). Importante observar que entre os TDRs provisoriamente selecionados mostrados na **Figura 11** (Grupos 1 e 2), apenas o teste rápido SD Bioline Chagas Ab Rapid test da Abbott (teste nº17) e Cassete de Teste Rápido Chagas - S/P da Acro Biotech Inc

(teste nº 13) não pôde ser usado em uma amostra de sangue coletada por uma picada de agulha no dedo. O Cassete de Teste Rápido Chagas Rapid Test - S/P da Acro Biotech Inc (teste nº13) exige um centro de atenção primária (N1, nível 1 de atendimento médico), uma vez que o soro ou plasma deve ser extraído do sangue total antes do uso do TDR. O Teste Rápido SD Bioline Chagas Ab Rapid da Abbott (teste nº 17) pode apenas ser usado em instalações comunitárias que consigam processar uma amostra de sangue total de 100 µL e, portanto, foi classificado como nível N0/N1 de atendimento primário. Todos os outros TDRs previamente selecionados, incluindo o TR Chagas Bio-Manguinhos da Bio-Manguinhos/Fiocruz (teste nº23) e teste WL Check Chagas da Wiener Lab (teste nº19), podem ser usados na comunidade (N0, Nível 0 de cuidado médico) por um leigo.

7.4 Tecnologias inovadoras

Algumas tecnologias novas e interessantes que poderiam ajudar no diagnóstico da DC foram identificadas durante a nossa pesquisa. Três delas estão atualmente em desenvolvimento e foram brevemente mencionadas acima; mais detalhes são fornecidos abaixo.

Tecnologias moleculares

Um dos ensaios promissores em desenvolvimento é um protótipo LAMP da Eiken Chemical Co. Ltd. LAMP é um método de amplificação do ácido nucleico que não necessita de um instrumento termociclador oneroso (Besuschio et al., 2017). Este ensaio de POC molecular está atualmente sendo testado na Argentina, Bolívia e Paraguai para validar sua implementação no controle da DCC. Este estudo também será avaliado na plataforma usada para se obter o DNA purificado necessário para o ensaio (financiado pelo Fundo Global de Tecnologia Inovadora em Saúde (GHIT), 2021–2023).

Os testes de amplificação de polimerase por recombinase (RPA) estão descritos na literatura como úteis na detecção de parasitas, tais como *Leishmania* spp. (Cossio et al., 2021). Assim como com ensaios LAMP, os testes RPA permitem amplificação sensível, rápida e específica do DNA em condições isotérmicas e são potencialmente aplicáveis como testes POC (Castellanos-Gonzalez et al., 2018; Rivero et al., 2017). Um protótipo de um teste RPA, acoplado com um teste de fluxo lateral (LF-RPA), foi capaz de identificar infecção por *T. cruzi* em cães (Jimenez-Coello et al., 2018) e infecção por COVID-19 em humanos (tecnologia adquirida pela Abbott).

Tecnologias de imagem

Pesquisadores da Universidade da Califórnia, Los Angeles, desenvolveram um dispositivo com base em inteligência artificial que pode detectar parasitas *T. cruzi* em movimentos em amostras de sangue total. Esta tecnologia *label-free* é baseada em um algoritmo de aprendizagem profunda que analisa a motilidade dos parasitas; ela não necessita de qualquer processamento da amostra ou refrigeração. O dispositivo poderia potencialmente ser muito

útil em cenários de baixo recurso por causa de sua alta sensibilidade (limite de detecção de 10 parasitas per mL de sangue), portabilidade e facilidade de uso. O estado atual desta tecnologia não permite que ela diferencie, automaticamente, os diversos parasitas (Zhang et al., 2018); no entanto, os métodos de aprendizagem profunda estão começando a ser usados na pesquisa para identificar os parasitas em esfregaços de sangue. O objetivo é melhorar sua detecção de sensibilidade com base em imagens microscópica (Jung, 2021; Pereira et al., 2020).

Tecnologias baseadas em antígenos

Um TDR de fluxo lateral baseado em anticorpos que se ligam aos antígenos do *T. cruzi* no sangue de indivíduos infectados está, atualmente, em desenvolvimento. A presença destes antígenos alvo é um indicativo de infecção ativa, enquanto o tratamento bem-sucedido é antecipado ao resultado na sua diminuição ou desaparecimento. Kephera Diagnostics está desenvolvendo este ensaio para fornecer um método de monitorar o tratamento de DC (Teste Rápido de DC, teste nº33).

7.5 Informações gerais sobre fabricantes dos testes para DC

Identificamos um total de 95 fabricantes diferentes de ferramentas diagnósticas para DC. Apenas dois fabricantes produziram mais de um TDR para DC: InBios International Inc (EUA), com Chagas Detect™ Plus Rapid Test e Trypanosoma Detect™ Rapid Test (testes 1 e 21, Tabela 1); e Operon (Espanha), com Simple Chagas/Stick Chagas e Simple Chagas WB (testes 18 e 22, Tabela 1). Em ambos os casos, os TDRs diferiram no tipo de plataforma usada (tira reagente versus cassete), com cada plataforma necessitando de um tipo diferente de amostra. No entanto, a InBios International Inc anunciou que dois produtos (teste nº 1, teste nº21) foram retirados do mercado em maio de 2022. Operon não comercializa seus produtos na América Latina.

Em relação aos fabricantes locais na América Latina, descobrimos um total de 19 fabricantes com sede na Argentina (3), Brasil (7), Chile (1), Colômbia (1), Cuba (1), México (3), Paraguai (1) e Uruguai (1). Lemos e Wiener Lab, na Argentina, produzem e adquirem imunoensaios, TDR e não TDR. Wiener Lab não apenas fornece os testes sorológicos, mas também está desenvolvendo testes moleculares. Lemos fornece testes diretamente de suas sedes em dois países de interesse (Bolívia e Colômbia), ao passo que Wiener Lab usa distribuidores locais em três países de interesse (Bolívia, Brasil e Colômbia). Bio-Manguinhos/Fiocruz, do Brasil, produz e adquire um TDR no Brasil. Estas três empresas se comprometeram previamente com a FIND em estudos de avaliação de teste de desempenho.

8. Discussão

8.1 Análise competitiva dos testes diagnósticos identificados na DC

Diagnosticar a DC crônica na América Latina é complexo, uma vez que atualmente se necessita de, pelo menos, dois testes laboratoriais, tais como ELISA, HIA ou IFA. Apesar de seu potencial em melhorar as estratégias de testar e tratar, os TDRs para DC não foram amplamente implementados no sistema público de saúde em regiões endêmicas da América Latina.

Este relatório pretende ajudar os *stakeholders* do setor de saúde a selecionarem TDRs adequados que estejam comercialmente disponíveis em regiões endêmicas, especialmente nos quatro países de interesse (Bolívia, Brasil, Colômbia e Paraguai). No total, existem 39 TDRs diferentes para DC. A maioria é LFA que visa anticorpos contra *T. cruzi*, com 68% dos TDRs adequados para uso em comunidade (necessita apenas de uma gota do sangue total). A maioria destes TDRs fornece evidência clínica em suas IFUs, e alguns destes são embasados por evidências obtidas em estudos independentes de terceiros, mostrando que eles poderiam ser suficientemente precisos para serem recomendados para o diagnóstico de DC nas áreas endêmicas. O uso de TDRs em cenários com recursos limitados tem o potencial de revolucionar o diagnóstico da DC crônica, embora novos algoritmos que combinam diversos TDRs permaneçam validados (Angheben et al., 2019; Barfield et al., 2011; Egüez et al., 2017; Lopez-Albizu et al., 2020; Lozano et al., 2019; Sánchez-Camargo et al., 2014; Suescún-Carrero et al., 2021).

Selecionamos aqueles TDRs com maior potencial, com base no status de aprovação regulatória estrita, disponibilidade no mercado, desempenho clínico e comercialização nos quatro países de interesse. De forma ideal, outros critérios também devem ser considerados ao se comparar os diversos TDRs, tais como reação cruzada e avaliações clínicas conduzidas em subpopulações relevantes, ou seja, gestantes e bebês. No entanto, tais dados estavam faltando na maioria dos TDRs. Em suma, nenhum dos TDRs atendeu todos os critérios, além disso tem um cronograma curto de posse, sendo de baixo custo e de fácil uso na comunidade. No entanto, identificamos oito (8) LFAs promissores para o diagnóstico de DC crônica em quatro países de interesse e classificados nestes TDRs em três categorias:

1. Quatro TDRs com alto desempenho (sensibilidade e especificidade > 98%), aprovação regulatória estrita e comercializados nos países de interesse: TR Chagas Bio-Manguinhos da Bio-Manguinhos/Fiocruz, Cassete Accu-Tell Chagas da

2. AccuBiotech, SD Bioline Chagas Ab Rapid test da Abbott e Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostic Systems Inc. No entanto, nem o TR Chagas Bio-Manguinhos da Bio-Manguinhos/Fiocruz nem o Cassete Accu-Tell Chagas da AccuBiotech foram validados em quaisquer estudos independentes. O SD Bioline Chagas Ab Rapid test da Abbott pode apenas ser usado em instalações comunitárias que possam processar amostras de 100 µL de sangue total. Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostic Systems Inc é o único teste que não exibe reação cruzada contra *Leishmania*.
3. Três TDRs com desempenho aceitável (sensibilidade >98% e especificidade 96% para 98% ou sensibilidade de 92% a 98% e especificidade >98%), aprovação regulatória estrita e comercializados em, pelo menos, quatro países de interesse: Onsite Chagas Ab Rapid test da CTK Biotech; Cassete Chagas Rapid Test - S/P da Acro Biotech Inc e Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd e Cassete Chagas Rapid Test - WB/S/P da Acro Biotech e outros. Apenas o Onsite Chagas Ab Rapid test da CTK Biotech foi investigado em um estudo independente e mostrou um desempenho moderado/aceitável (sensibilidade e especificidade >90%) com amostras de países endêmicas. Exceto pelo Cassete de Teste Rápido Chagas - S/P da Acro Biotech Inc, que necessita de uma amostra sérica ou plasmática, os outros TDRs apenas necessitam de amostras de sangue por meio de picada de agulha no dedo e são adequados para uso em nível comunitário.
4. Outro TDR, WL Check Chagas da Wiener Lab, não atendeu os critérios de seleção devido ao desempenho levemente baixo; no entanto, apresenta um desempenho próximo do aceitável (sensibilidade de 93,9% e especificidade de 97,9%). Além disso, ele não mostra reação cruzada com *Leishmania* e pode ser usado no nível comunitário.

8.2 Desafios em diagnosticar pacientes em risco de DC na América Latina

Existem diversos desafios no enfrentamento do diagnóstico da DC crônica em países endêmicos, incluindo (i) acesso ao tratamento médico em áreas remotas dentro de cada país; (ii) conhecimento e consciência limitados de médicos em alguns países, porque a DC foi, principalmente, associada com regiões pobres e rurais devido à presença de vetores; assim a DC não é considerada um risco em grandes cidades ou municípios, onde a migração de pessoas de áreas rurais tem crescido nos últimos anos e onde a transmissão congênita é o principal modo de transmissão; e (iii) acesso limitado aos laboratórios capazes de realizar testes confirmatórios. Embora a inclusão de TDRs em algoritmos diagnósticos para DC crônica em LMICs possa ajudar a reduzir a falta de diagnóstico nas áreas com recursos limitados e acesso limitado, isso não resolverá todos os problemas (Olivera 2018).

Um dos maiores obstáculos no controle da DC é a falta de um diagnóstico e tratamento imediatos em recém-nascidos de mães infectadas pela DC. Os testes sorológicos não podem ser usados para diagnosticar a infecção por *T. cruzi* em recém-nascidos, uma vez que os anticorpos maternos podem produzir resultados de falso-positivo (Abrás et al., 2017; Rodriguez et al.,

2005). Enquanto os algoritmos para o diagnóstico de DC em crianças variam nos quatro países de interesse, em geral, as crianças que nascem de mães infectadas são testadas usando métodos parasitológicos (principalmente microscopia) logo após o nascimento e novamente aos 8 a 12 meses usando métodos sorológicos. As crianças que testam positivo para os métodos parasitológicos e/ou sorológicos são consideradas positivas para DC e são tratadas. No entanto, esta abordagem também atrasa o acesso imediato ao tratamento devido à baixa sensibilidade dos métodos microscópicos e à perda de acompanhamento de crianças entre 8 a 12 meses (Bern et al., 2009; Bua et al., 2013); assim, números consideráveis de casos de DCC são perdidos em países endêmicos (Picado et al., 2018).

Apesar de sua disponibilidade e as recomendações em algumas diretrizes produzidas nos países de interesse (por ex: Colômbia e Paraguai) (DGVS Paraguay, 2015; Instituto Nacional De Salud – INS. Colombia, 2017), os testes moleculares são raramente usados para diagnosticar o DCC. Embora as ferramentas moleculares superem o algoritmo diagnóstico atual usado no DCC (Diez et al., 2008; Messenger et al., 2017; Montes-Rincón et al., 2016; Mora et al., 2005; Virreira et al., 2003), apenas o Chile, entre os países endêmicos, usa rotineiramente o PCR como parte de sua estratégia nacional diagnóstica do DC. No entanto, ele mostrou ser uma abordagem com alto custo/benefício (Gobierno de Chile, 2014). Além disso, a primeira avaliação prospectiva de um método padronizado qPCR na Argentina foi recentemente publicado (Benatar et al., 2021). Este estudo mostrou que o teste de DNA de *T. cruzi* por qPCR da Wiener Lab alcança alta sensibilidade em comparação com os testes parasitológicos atuais na detecção de DCC dentro dos primeiros cinco meses de idade. Com base nestes resultados, o algoritmo usado para o diagnóstico de DCC na Argentina está atualmente em revisão. Em oposição, em alguns países não endêmicos de alta renda, como Espanha e Suíça, o PCR é parte do algoritmo diagnóstico para DCC (Conselleria de sanitat – Comunitat Valenciana., 2009; Jackson et al., 2009). Identificamos kits de PCR para a detecção de *T. cruzi* que são comercialmente disponíveis, tais como RealCycler CHAG (Progenie, Espanha) e TCRUZIDNA.CE (Diagnostics Bioprobes Srl, Itália). No entanto, sua implementação em regiões endêmicas permanece limitada devido aos fatores como falta de evidência clínica, falta de padronização, complexidade, alto custo e necessidade de transporte de cadeia fria.

Tecnologias promissoras que poderiam superar alguns destes obstáculos, tais como o Kit de Detecção de *Trypanosoma cruzi* Loopamp, que está sendo desenvolvido pela Eiken Chemical Co. Ltd, ou um método RPA, estão atualmente em desenvolvimento (Besuschio et al., 2017; Castellanos-Gonzalez et al., 2018; Rivero et al., 2017). Alguns novos métodos parasitológicos, que poderiam melhorar a sensibilidade de detecção de parasitas usando um microscópio e que recentemente mostraram ser ferramentas rápidas e adequadas de triagem com custo/benefício para implementação nos LMICs, também foram encontrados na literatura (Zhang et al., 2018).

8.3 Desafios para fabricantes

Identificamos diversos desafios enfrentados pelos fabricantes. Em relação ao mercado, a disponibilidade e acessibilidade de diagnósticos prioritários na América Latina devem ser

melhoradas. Os fabricantes estavam, de forma geral, dispostos a discutir estes problemas e compartilhar as informações relevantes solicitadas. A partir da perspectiva do fabricante, diversos problemas impedem a disponibilidade: (i) o preço extremamente baixo dos testes de DC em alguns países da América Latina, (ii) alterações recentes em processos de aprovação regulatória estrita que são complexas e, portanto, onerosas (tais como a obtenção da marcação-CE), (iii) a preferência do fabricante por testes sorológicos de COVID-19 em vez de TDRs para DC, uma vez que a demanda é altamente maior e o mercado mais favorável, e (iv) a pandemia da COVID-19 também teve um impacto na logística e fornecimento global com excesso subsequente de frete no mercado e atraso na entrega de produtos uma vez que as taxas de transporte aumentaram demais.

De forma interessante, achamos um fabricante do Brasil, a Bio-Manguinhos/Fiocruz, que produz e adquire um TDR de DC, e dois fabricantes argentinos, Lemos e Wiener Lab, que produzem e adquirem TDRs de DC e outras tecnologias. Bio-Manguinhos/Fiocruz e Wiener Lab adquiriu aprovação regulatória estrita, ANVISA e marcação CE, respectivamente, para seus produtos.

9. Conclusão

O uso de TDRs poderia revolucionar o diagnóstico de DC crônica em cenários de recurso limitado, especialmente, se estiverem incluídos como parte de um algoritmo que recomenda o uso combinado de diversos testes. Nesta análise de panorama, um total de 39 TDRs diferentes para DC foi identificado, a maioria deles são LFAs sorológicos que visam anticorpos contra *T. cruzi*. Destes testes, 11 são atualmente comercializados na Bolívia, 4 no Brasil, 6 na Colômbia e 2 no Paraguai. Neste relatório, selecionamos provisoriamente oito dos mais promissores TDRs com base em diversos critérios, incluindo aprovação regulatória estrita, desempenho clínico e disponibilidade no mercado nos quatro países de interesse.

Testes inovadores também estão em desenvolvimento para o diagnóstico de DC congênita. Os testes que estão em estágio mais avançado são testes POC, por exemplo LAMP e RPA, que reduziu, enormemente, a complexidade e o custo de diagnósticos moleculares. Métodos baseados em aprendizagem profunda também foram desenvolvidos para melhorar a sensibilidade dos testes parasitológicos com base em imagens de esfregaço de sangue.

Esta análise destacou a falta de evidência relacionada ao desempenho de novos produtos diagnósticos em diversas regiões endêmicas de DC, uma circunstância que inibe a implementação de tais produtos. Além disso, diversos fatores podem afetar, potencialmente o desempenho do teste, incluindo a variabilidade genética do *T. cruzi*, a endemicidade concomitante de outros parasitas, como *Leishmania*, e diferentes níveis de prevalência entre as áreas rurais e urbanas. Portanto, chamamos atenção à necessidade de se criar um repositório de amostras, que represente diferentes cenários epidemiológicos e clínicos nos países de interesse, que poderia, então, ser usado para testar novas ferramentas que estão atualmente em desenvolvimento.

10. Referências

- Abras, A., Gállego, M., Muñoz, C., Juiz, N. A., Ramírez, J. C., Cura, C. I., Tebar, S., Fernández-Arévalo, A., Pinazo, M.-J., de la Torre, L., Posada, E., Navarro, F., Espinal, P., Ballart, C., Portús, M., Gascón, J., & Schijman, A. G. (2017). Identification of *Trypanosoma cruzi* Discrete Typing Units (DTUs) in Latin-American migrants in Barcelona (Spain). *Parasitology International*, 66(2), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2016.12.003>
- Angheben, A., Buonfrate, D., Cruciani, M., Jackson, Y., Alonso-Padilla, J., Gascon, J., Gobbi, F., Giorli, G., Anselmi, M., & Bisoffi, Z. (2019). Rapid immunochromatographic tests for the diagnosis of chronic chagas disease in at-risk populations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007271>
- Barfield, C. A., Barney, R. S., Crudder, C. H., Wilmoth, J. L., Stevens, D. S., Mora-Garcia, S., Yanovsky, M. J., Weigl, B. H., & Yanovsky, J. (2011). A highly sensitive rapid diagnostic test for Chagas disease that utilizes a recombinant *Trypanosoma cruzi* antigen. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 58(3), 814–817. <https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2087334>
- Barnabé, C., De Meeûs, T., Noireau, F., Bosseno, M.-F., Monje, E. M., Renaud, F., & Brenière, S. F. (2011). *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (DTUs): microsatellite loci and population genetics of DTUs TcV and TcI in Bolivia and Peru. *Infection, Genetics and Evolution : Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 11(7), 1752–1760. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.07.011>
- Basile, L., Jansa, J. M., Carlier, Y., Salamanca, D. D., Angheben, A., Bartoloni, A., Seixas, J., Van Gool, T., Canavate, C., Flores-Chavez, M., Jackson, Y., Chiodini, P. L., & Albajar-Vinas, P. (2011). Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Euro Surveillance : Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 16(37).
- Benatar, A. F., Danesi, E., Besuschio, S. A., Bortolotti, S., Cafferata, M. L., Ramirez, J. C., Albizu, C. L., Scollo, K., Baleani, M., Lara, L., Agolti, G., Seu, S., Adamo, E., Lucero, R. H., Irazu, L., Rodriguez, M., Poeylaut-Palena, A., Longhi, S. A., Esteva, M., ... Schijman, A. G. (2021). Prospective multicenter evaluation of real time PCR Kit prototype for early diagnosis of congenital Chagas disease. *EBioMedicine*, 69, 103450. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103450>
- Bern, C., Verastegui, M., Gilman, R. H., Lafuente, C., Galdos-Cardenas, G., Calderon, M., Pacori, J., Del Carmen Abastoflor, M., Aparicio, H., Brady, M. F., Ferrufino, L., Angulo, N., Marcus, S., Sterling, C., & Maguire, J. H. (2009). Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 49(11), 1667–1674. <https://doi.org/10.1086/648070>
- Besuschio, S. A., Llano Murcia, M., Benatar, A. F., Monnerat, S., Cruz, I., Picado, A., Curto, M. de L. Á., Kubota, Y., Wehrendt, D. P., Pavia, P., Mori, Y., Puerta, C., Ndung'u, J. M., & Schijman, A. G. (2017). Analytical sensitivity and specificity of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) kit prototype for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in human blood samples. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(7), e0005779. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005779>
- Bua, J., Volta, B. J., Perrone, A. E., Scollo, K., Velázquez, E. B., Ruiz, A. M., De Rissio, A. M., & Cardoni, R. L. (2013). How to improve the early diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection: relationship between validated conventional diagnosis and quantitative DNA amplification in congenitally infected children. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(10), e2476. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002476>

- Caballero, Z. C., Sousa, O. E., Marques, W. P., Saez-Alquezar, A., & Umezawa, E. S. (2007). Evaluation of serological tests to identify *Trypanosoma cruzi* infection in humans and determine cross-reactivity with *Trypanosoma rangeli* and *Leishmania* spp. *Clinical and Vaccine Immunology : CVI*, *14*(8), 1045–1049. <https://doi.org/10.1128/CVI.00127-07>
- Caicedo Díaz, R. A., Forsyth, C., Bernal, O. A., Marchiol, A., Beltrán Duran, M., Batista, C., Herazo, R., Vera, M. J., Pachón Abril, E., Valencia-Hernández, C. A., & Flórez Sánchez, A. C. (2019). Comparative evaluation of immunoassays to improve access to diagnosis for Chagas disease in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, *87*, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.022>
- Castellanos-Gonzalez, A., White, A. C. J., Melby, P., & Travi, B. (2018). Molecular diagnosis of protozoan parasites by Recombinase Polymerase Amplification. *Acta Tropica*, *182*, 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.02.002>
- CONITEC Brazil. (2018). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas Outubro/2018 No 397*.
- Conselleria de sanitat - Comunitat Valenciana. (2009). *Enfermedad De Chagas Importada Protocolo De Actuación En La Comunitat Valenciana*.
- Cossio, A., Jojoa, J., Castro, M. D. M., Castillo, R. M., Osorio, L., Shelite, T. R., Gore Saravia, N., Melby, P. C., & Travi, B. L. (2021). Diagnostic performance of a Recombinant Polymerase Amplification Test-Lateral Flow (RPA-LF) for cutaneous leishmaniasis in an endemic setting of Colombia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *15*(4), e0009291. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009291>
- Coura, J. R., & Borges-Pereira, J. (2010). Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Tropica*, *115*(1–2), 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.03.008>
- Cucunubá, Z. M., Manne-Goehler, J. M., Díaz, D., Nouvellet, P., Bernal, O., Marchiol, A., Basáñez, M.-G., & Conteh, L. (2017). How universal is coverage and access to diagnosis and treatment for Chagas disease in Colombia? A health systems analysis. *Social Science & Medicine (1982)*, *175*, 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.01.002>
- DGVS Paraguay. (2015). *Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Paraguay, 2015*. <https://dgvs.mspbs.gov.py/files/guiaNacional/Guia-Vigilancia-2015.pdf>
- Diez, C. N., Manattini, S., Zanuttini, J. C., Bottasso, O., & Marcipar, I. (2008). The value of molecular studies for the diagnosis of congenital Chagas disease in northeastern Argentina. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *78*(4), 624–627.
- Doctors without borders. (2016). *Manual De Atención Integral De Chagas En Zona Rural. Bolivia. 2016. Médicos Sin Fronteras España*. https://www.doctorswithoutborders.ca/sites/default/files/manual_de_atencion_integral_de_chagas_en_zona_rural_de_msf_en_bolivia.pdf
- Egüez, K. E., Alonso-Padilla, J., Terán, C., Chipana, Z., García, W., Torrico, F., Gascon, J., Lozano-Beltran, D. F., & Pinazo, M. J. (2017). Rapid diagnostic tests duo as alternative to conventional serological assays for conclusive Chagas disease diagnosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *11*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005501>
- FIND (not published). (2021). *The Landscape for Chagas Disease Rapid Diagnostic Tests in Latin America*.
- Gobierno de Chile. (2014). *Norma general técnica control y prevención nacional de la enfermedad de Chagas. Departamento de Enfermedad de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y*

Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública.

- Instituto Nacional De Salud – INS. Colombia. (2017). *Protocolo De vigilancia En Salud Pública. Chagas*. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/CHAGAS_2017.pdf
- Jackson, Y., Myers, C., Diana, A., Marti, H. P., Wolff, H., Chappuis, F., Loutan, L., & Gervaix, A. (2009). Congenital transmission of Chagas disease in Latin American immigrants in Switzerland. *Emerging Infectious Diseases*, 15(4), 601–603. <https://doi.org/10.3201/eid1504.080438>
- Jimenez-Coello, M., Shelite, T., Castellanos-Gonzalez, A., Saldarriaga, O., Rivero, R., Ortega-Pacheco, A., Acevedo-Arcique, C., Amaya-Guardia, K., Garg, N., Melby, P., & Travi, B. L. (2018). Efficacy of Recombinase Polymerase Amplification to Diagnose *Trypanosoma cruzi* Infection in Dogs with Cardiac Alterations from an Endemic Area of Mexico. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*, 18(8), 417–423. <https://doi.org/10.1089/vbz.2017.2258>
- Jung, T. (2021). Automatic Detection of Trypanosomosis in Thick Blood Smears Using Image Pre-processing and Deep Learning. In *Intelligent Human Computer Interaction*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68452-5_27
- Lopez-Albizu, C., Danesi, E., Piorno, P., Fernandez, M., Campos, F. G., Scollo, K., & Crudo, F. (2020). Rapid diagnostic tests for *trypanosoma cruzi* infection: Field evaluation of two registered kits in a region of endemicity and a region of nonendemicity in argentina. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(12). <https://doi.org/10.1128/JCM.01140-20>
- Lozano, D., Rojas, L., Méndez, S., Casellas, A., Sanz, S., Ortiz, L., Pinazo, M. J., Abril, M., Gascón, J., Torrico, F., & Alonso-Padilla, J. (2019). Use of rapid diagnostic tests (RDTs) for conclusive diagnosis of chronic Chagas disease - Field implementation in the Bolivian Chaco region. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(12). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0007877>
- Messenger, L. A., Gilman, R. H., Verastegui, M., Galdos-Cardenas, G., Sanchez, G., Valencia, E., Sanchez, L., Malaga, E., Rendell, V. R., Jois, M., Shah, V., Santos, N., Abastoflor, M. D. C., LaFuente, C., Colanzi, R., Bozo, R., & Bern, C. (2017). Toward Improving Early Diagnosis of Congenital Chagas Disease in an Endemic Setting. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(2), 268–275. <https://doi.org/10.1093/cid/cix277>
- Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. (2007). *Manual de procesos para la deteccion, diagnostico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Chagas infantil*. <https://www.minsalud.gob.bo/38-libros-y-normas/fichas-bibliograficas/1575-area-chagas>
- Montes-Rincón, L. M., Galaviz-Silva, L., González-Bravo, F. E., & Molina-Garza, Z. J. (2016). *Trypanosoma cruzi* seroprevalence in pregnant women and screening by PCR and microhaematocrit in newborns from Guanajuato, Mexico. *Acta Tropica*, 164, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.08.029>
- Mora, M. C., Sanchez Negrette, O., Marco, D., Barrio, A., Ciaccio, M., Segura, M. A., & Basombrío, M. A. (2005). Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology. *The Journal of Parasitology*, 91(6), 1468–1473. <https://doi.org/10.1645/GE-549R.1>
- Moreira, O. C., Ramírez, J. D., Velázquez, E., Melo, M. F. A. D., Lima-Ferreira, C., Guhl, F., Sosa-Estani, S., Marin-Neto, J. A., Morillo, C. A., & Britto, C. (2013). Towards the establishment of a consensus real-time qPCR to monitor *Trypanosoma cruzi* parasitemia in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy: a substudy from the BENEFIT trial. *Acta Tropica*, 125(1), 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.08.020>

- Moscatelli, G., Moroni, S., García-Bournissen, F., Ballering, G., Bisio, M., Freilij, H., & Altcheh, J. (2015). Prevention of congenital chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(4), 507–509. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140347>
- PAHO. (2018). *Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease*. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439_eng.pdf
- Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. (n.d.). *Guía práctica para manejo de transmisión congénita de Chagas y Chagas crónico reciente infantil*.
- Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. (2021). *Guía de manejo de pacientes adultos con enfermedad de Chagas*. Asunción.
- PATH. (2016). *Diagnostic Gaps and Recommendations for Chagas: Assessment of User Needs, Use Cases, and the Diagnostic Landscape*. https://path.azureedge.net/media/documents/2016-04-08_Report_Chagas-disease_Dx-Gap-analysis_final.pdf
- Pereira, A., Pyrrho, A., Vanzan, D., Mazza, L., & Gomes, J. G. (2020). *Deep Convolutional Neural Network applied to Chagas Disease Parasitemia Assessment*. May, 1–8. <https://doi.org/10.21528/cbic2019-119>
- Picado, A., Cruz, I., Redard-Jacot, M., Schijman, A. G., Torrico, F., Sosa-Estani, S., Katz, Z., & Ndung'u, J. M. (2018). The burden of congenital Chagas disease and implementation of molecular diagnostic tools in Latin America. *BMJ Global Health*, 3(5), e001069. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001069>
- Ramírez, J. D., Guhl, F., Rendón, L. M., Rosas, F., Marin-Neto, J. A., & Morillo, C. A. (2010). Chagas cardiomyopathy manifestations and Trypanosoma cruzi genotypes circulating in chronic Chagasic patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(11), e899. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000899>
- Rivero, R., Bisio, M., Velázquez, E. B., Esteva, M. I., Scollo, K., González, N. L., Altcheh, J., & Ruiz, A. M. (2017). Rapid detection of Trypanosoma cruzi by colorimetric loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A potential novel tool for the detection of congenital Chagas infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 89(1), 26–28. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.012>
- Rodrigues-Dos-Santos, Í., Melo, M. F., de Castro, L., Hasslocher-Moreno, A. M., do Brasil, P. E. A. A., Silvestre de Sousa, A., Britto, C., & Moreira, O. C. (2018). Exploring the parasite load and molecular diversity of Trypanosoma cruzi in patients with chronic Chagas disease from different regions of Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(11), e0006939. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006939>
- Rodriguez, P., Truyens, C., Alonso-Vega, C., Flores, A., Cordova, M., Suarez, E., Torrico, F., & Carlier, Y. (2005). [Serum levels for IgM and IgA antibodies to anti-trypanosoma cruzi in samples of blood from newborns from mothers with positive serology for Chagas disease]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38 Suppl 2, 62–64.
- Sánchez-Camargo, C. L., Albajar-Viñas, P., Wilkins, P. P., Nieto, J., Leiby, D. A., Paris, L., Scollo, K., Flórez, C., Guzmán-Bracho, C., Luquetti, A. O., Calvo, N., Tadokoro, K., Saez-Alquezar, A., Palma, P. P., Martin, M., & Flevaud, L. (2014). Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting Trypanosoma cruzi antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(7), 2506–2512. <https://doi.org/10.1128/JCM.00144-14>

- Sousa, A. S. de, Vermeij, D., Parra-Henao, G., Lesmo, V., Fernández, E. F., Aruni, J. J. C., Mendes, F. de S. N. S., Bohorquez, L. C., & Luquetti, A. O. (2022). The CUIDA Chagas Project: towards the elimination of congenital transmission of Chagas disease in Bolivia, Brazil, Colombia, and Paraguay. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 55, e01712022. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0171-2021>
- Suescún-Carrero, S. H., Salamanca-Cardozo, L. P., Pinazo, M.-J., & Armadans-Gil, L. (2021). Sensitivity and Specificity of two rapid tests for the diagnosis of infection by *Trypanosoma cruzi* in a Colombian population. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 15(6), e0009483. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009483>
- UNITAID. (2020). *Screening and treatment for Chagas Disease: Technology and market landscape*. https://unitaid.org/assets/210726_BLS21015_Chagas-Landscape_EN.v0272.pdf
- Virreira, M., Torrico, F., Truyens, C., Alonso-Vega, C., Solano, M., Carlier, Y., & Svoboda, M. (2003). Comparison of polymerase chain reaction methods for reliable and easy detection of congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 68(5), 574–582. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2003.68.574>
- WHO. (2004). *Anti-Trypanosoma cruzi Assays: Operational Characteristics Report 1*. https://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/anti_t_cruzi_assays.pdf
- WHO. (2015a). Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Weekly Epidemiological Record*, 90(6), 33–44. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S70402>
- WHO. (2015b). *Supply of blood for transfusion in Latin America and Caribbean countries 2012 and 2013*. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/Blood-supplies-transfusions-ENG-2015.pdf>
- Zhang, Y., Ceylan Koydemir, H., Shimogawa, M. M., Yalcin, S., Guziak, A., Liu, T., Oguz, I., Huang, Y., Bai, B., Luo, Y., Luo, Y., Wei, Z., Wang, H., Bianco, V., Zhang, B., Nadkarni, R., Hill, K., & Ozcan, A. (2018). Motility-based label-free detection of parasites in bodily fluids using holographic speckle analysis and deep learning. *Light, Science & Applications*, 7, 108. <https://doi.org/10.1038/s41377-018-0110-1>

11. Anexo

Tabela 1. Visão geral dos produtos de teste diagnóstico para doença de Chagas.

Os TDRs foram definidos como testes que poderiam ser realizados em menos de 30 minutos e sem preparo da amostra (consulte a seção Resultados da análise - Imunoensaios). A maioria dos TDRs são LFAs que são realizados com uma gota de sangue e podem ser feitos em nível comunitário. No entanto, alguns TDRs necessitam de soro ou plasma e, portanto, necessitam de um nível mais avançado de treinamento do usuário, ou seja, equipe treinada em locais de atendimento médico. Estes TDRs estão indicados por um asterisco ao lado do número do teste.

TDRs								
	Nome do Produto	Nome da empresa (local das sedes)	Referência do produto	Estágio de desenvolvimento	Aprovação regulatória estrita ¹	Entrada planejada no mercado	Tipos(s) validado(s) da(s) amostra(s)	Perfil do usuário final (nível de treinamento)
1	Teste Rápido Chagas Detect™ Plus Rapid Test	InBios International, Inc. (EUA)	CP050	Retirado	Sim	Não está mais no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; Soro	Nível comunitário (leigo)
2	Teste Rápido Onsite Chagas Ab Rapid test	CTK Biotech (EUA)	R0171C	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; Soro	Nível comunitário (leigo)
3	Cassete de Teste Rápido Chagas Rapid Test	Certum® Diagnostics (México)	ICHA-402	Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; Soro	Nível comunitário (leigo)

4	TruQuick™ Chagas 40T	Meridian Bioscience (EUA)	TQ2540	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
5	Casete Accu-Tell Chagas	AccuBiotech (China)	ABT-IDT- B219	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
6	Cassete de Teste Rápido de Anticorpos de Chagas	BTNX Inc. (Canadá)	CHA-13C25	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
7	Cassete Chagas Ab	Linear Chemicals S.L. (Espanha)	4272240	Retirado	Sim	Não está mais no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
8	Cassete Chagas AC	Xerion (Colômbia)	CHAPT002	Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
9*	Teste Rápido Amunet prueba rapida Chagas	Amunet (México)	746321	Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Soro; plasma	Equipe treinada em centros médicos
10*	Cassete de Teste T. cruzi IgG Chagas	Atlas Link Technology (China)	CHAG 492	Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Soro; plasma	Equipe treinada em centros médicos

11	Teste Rápido One-Step Chagas Ab Rapid Test	Span Biotech (China)	na	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
12	Teste Rápido de Anticorpos	Healgen Scientific LLC/Zhejiang Orient Gene Biotech Co (China)	GCCHA-302a/GCCHA-402a	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
13*	Cassete de Teste Rápido Chagas (S/P)	Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD (China)	ICHA-302	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Equipe treinada em centros médicos
	Cassete de Teste Rápido - S/P	Acro Biotech, Inc. (EUA)	ICHA-302					
14	Cassete de Testes de Anticorpos de Chagas	Artron Laboratories (Canadá)	A03-33-222	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Sangue total; soro; plasma	Desconhecido
15	Chagas Stat-Pak	Chembio Diagnostic Systems, Inc. (EUA)	CG101 (60-9550-0)	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
16	OneStep Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>) Serum/WB/ Plasma RapiDip™ InstaTest	Cortez Diagnostics (EUA)	146119-25	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
17	Teste Rápido SD Bioline Chagas AB rapid test	Abbott (Diagnóstico padrão) (EUA)	49FK10	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Sangue total; soro; plasma	Equipe treinada em centros médicos

18*	Teste Simple Chagas/Stick Chagas	Operon (Espanha)	9.035.050.15 .000	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro	Equipe treinada em centros médicos
19	Teste WL Check Chagas	Wiener Lab (Argentina)	1690011	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
20*	Teste Chagas Instantest	Silanes (México)	na	Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Soro; plasma	Equipe treinada em centros médicos
21	Teste Rápido Trypanosoma Detect™ Rapid Test	InBios International, Inc. (EUA)	ITC015	Retirado	Sim	Não está mais no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; soro; sangue total	Nível comunitário (leigo)
22	Teste Simple Chagas WB	Operon (Espanha)	9.131.020.00 .000	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
23	TR Chagas Bio-Manguinhos	Bio-Manguinhos/Fiocruz (Brasil)	na	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
24	Chagas Rápido First Response	Lemos (Argentina)	na	Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
25	Teste de Chagas (Trypanosoma cruzi)	Veda Lab (França)	47053 - 47083	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Sangue total; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)

26	Cassete de Teste Rápido Chagas (WB/S/P)	Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD (China)	ICHA-402	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
	Cassete de Teste Rápido Chagas - WB/S/P	Inzek / Biozek medical (Países Baixos)	BCHA-402					
	Cassete de Teste Rápido de Chagas - WB/S/P	Acro Biotech, Inc. (EUA)	ICHA-402					
	Teste Rápido Chagas Ab	Rapid Labs (Reino Unido)	D-CHABD20					
27	Teste Rápido Chagas Ab Combo Rapid Test	Zhuhai Encode Medical Engineering Co., Ltd (China)	ICS-402	Retirado		Não está mais no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
28	Cartela de Teste de Anticorpos de Chagas	LumiQuick Diagnostics (EUA)	71078	Desenvolvimento em estágio inicial		Ainda não está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
29*	Teste para Diagnóstico Rápido Chagas Sero K- SeT (RUO)	Coris Bioconcept (Bélgica)	na	Apenas para Uso em Pesquisa		Ainda não está no mercado	Soro; plasma	Equipe treinada em centros médicos
30*	Teste Rápido Chagas Ab Rapid Test	Creative diagnostics (EUA)	DTS204	Apenas para Uso em Pesquisa		Desconhecido	Soro	Equipe treinada em centros médicos

31	Teste Rápido Chagas Ab Rapid Test	Zhejiang Quark Biotechnology Co., Ltd. (KWORK) (China)	CTNI-C41	Status regulatório desconhecido		Já está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
32	Teste ViroTrack Chagas	BluSense Diagnostics Aps (Dinamarca)	na	Conceito		Ainda não está no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Desconhecido
33	Teste Rápido de Doença de Chagas - Rapid Test	Kephera Diagnostics (EUA)	na	Conceito		Desconhecido	Sangue total	Desconhecido
34	Teste Rápido Chagas Quick Test	Cypress Diagnostic (Bélgica)	na	Retirado	Sim	Não está mais no mercado	Sangue total; soro	Nível comunitário (leigo)
35	Teste Hexagon Chagas	Human Diagnostics (Alemanha)	58002	Retirado		Não está mais no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
36	Teste Immu-Sure Chagas	Millennium Biotech/Teakeda (EUA)	na	Retirado		Não está mais no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
37	NADAL® Chagas IgG, cassete de teste	Nal von minden GmbH (Alemanha)	652001N-30	Retirado	Yes	Não está mais no mercado	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Nível comunitário (leigo)
38	Teste Rápido de Doença de Chagas à base	Kephera Diagnostics (EUA)	na	Desenvolvimento em estágio inicial		Não está mais no mercado	Desconhecido	Desconhecido

	de antígeno TESA							
39	TDR FIND-DCN Chagas RDT	FIND (Suíça)	na	Estágio em desenvolvimento tardio		Não está mais no mercado (planejado em 2025)	Coleta de sangue por picada de agulha no dedo; sangue venoso; soro; plasma	Equipe treinada em centros médicos

Imunoensaios não TDR								
	Nome do produto	Nome da empresa (local das sedes)	Referência do produto	Estágio de desenvolvimento	Aprovação ou regulatória estrita	Entrada planejada no mercado	Tipos(s) validado(s) da(s) amostra(s)	Perfil do usuário final (nível de treinamento)
1	Teste Chagatek ELISA	Laboratório Lemos SRL (Argentina)	BCH96 BCH192	Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Soro	Técnico de laboratório
2	Teste Chagatek ELISA Recombinant	Laboratório Lemos SRL (Argentina)	R96 R192	Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
3	Teste Chagatest ELISA lisado	Wiener Laboratórios (Argentina)	1293096 1293192	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
4	Teste Chagatest ELISA recombinante v.4.0	Wiener Laboratórios (Argentina)	12930	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
5	Teste Cellabs T. cruzi IgG CELISA II	Cellabs Pty Ltd (Austrália)	KT4	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
6	Teste de Chagas ELISA (HAI)	Ebram (Brasil)		Retirado		Não está mais no mercado	Soro	Técnico de laboratório

7	Teste ELISA Chagas III	GrupoBios (Chile)		Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
8	Teste de Chagas (Trypanosoma cruzi) IgG ELISA	IBL International GmbH (Alemanha)	RE58691	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
9	Teste NovaLisa Chagas (Trypanosoma cruzi)	NovaTec Immundiagnostica (Alemanha)	TRYP0570	Aprovação regulatória concedida	Yes	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
10	Teste Celquest Chagas ELISA	ATGen Diagnostica (Uruguai)		Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
11	Teste Chagas Test ELISA	Research Institute for Health Sciences (Paraguai)		Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Sangue total; soro	Técnico de laboratório
12	Teste Chagas V2-IICS	Research Institute for Health Sciences (Paraguai)		Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Sero	Técnico de laboratório
13	Teste BioELISA Chagas	Werfen (Espanha)		Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
14	Teste Chagas ELISA IgG + IgM	Vircell (Espanha)	T1020	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
15	Teste Chagas TESA ELISA IgG + IgM	Vircell (Espanha)	T1023	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
16	Kit de Teste AntiChagas IgG ELISA	Abcam (RU)	ab178637	Apenas para Uso em Pesquisa		Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório

17	Teste Chagas IgG ELISA CE	CTK Biotech (EUA)	E170	Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
18	Kit de Teste AccuDiag™ Chagas ELISA	Diagnostic Automation/Cortez Diagnostics, Inc. (EUA)	8100-35	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
19	Teste DRG <i>Trypanosoma cruzi</i> IgG	DRG International Inc. (EUA)	EIA-5813	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
20	Teste Hemagen Chagas	Hemagen Diagnostics Inc (EUA)	66101	Status regulatório desconhecido		Já está no mercado	Soro	Técnico de laboratório
21	Teste Premier Chagas IgG ELISA	Meridian Bioscience (EUA)		Retirado		Não está mais no mercado	Soro	Técnico de laboratório
22	Teste Sistema de Teste ORTHO <i>T. cruzi</i> ELISA	Ortho Diagnostics & Johnson and Johnson (EUA)	6902594 6901968 6901969	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
23	Teste <i>T. cruzi</i> Ab - ELISA	Diagnostic Bioprobes (Itália)	TCAB.CE	Aprovação regulatória concedida	Yes	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
24	Kit de Teste <i>Trypanosoma cruzi</i> IgG ELISA	MyBiosource (Canadá)	MBS495311	Apenas para Uso em Pesquisa		Desconhecido	Soro; plasma	Técnico de laboratório
25	Teste Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>) IgG ELISA	DEMEDIATEC Diagnostics GmbH (Alemanha)	DENO0114	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
26	Teste Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>) IgG ELISA	GenWay Biotech, Inc. (EUA)	GWB-A4E22B	Apenas para Uso em Pesquisa		Desconhecido	Soro; plasma	Técnico de laboratório

27	Teste Umelisa Chagas	Tecnosuma International (Havana, Cuba) (Cuba)	UM 2014	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma; Sangue total em papel filtro	Técnico de laboratório
28	Teste ELISA Anti-Chagas	Symbiosys (Brasil)		Status regulatório desconhecido		Desconhecido	Desconhecido	Técnico de laboratório
29	Teste Chagas Rec ELISA	Human Diagnostics Worldwide (Alemanha)		Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Desconhecido	Técnico de laboratório
30	Teste cruziTEST ELISA	GenCell Biosystems (Irlanda)		Retirado		Não está mais no mercado	Desconhecido	Técnico de laboratório
31	Teste EIAgen T cruzi IgG + IgM	Adaltis (Itália)		Status regulatório desconhecido		Desconhecido	Desconhecido	Técnico de laboratório
32	Teste Pathozyme Chagas	Omega Diagnostics (Escócia)	OD147	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro	Técnico de laboratório
33	Teste ELISA BLK	BLK Diagnostics (Espanha)		Status regulatório desconhecido		Desconhecido	Desconhecido	Técnico de laboratório
34	Teste Gull ELISA (Chagas IgG ELISA)	Meridian Bioscience Inc (EUA)		Retirado		Não está mais no mercado	Desconhecido	Técnico de laboratório
35	Teste BIOELISACRUZI	Biolab Mérieux (Brasil)		Retirado		Não está mais no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
36	Teste Anticorpos de Chagas EIA da Abbott	Abbott Laboratórios do Brasil Ltda (Brasil)	7A007-26	Retirado		Não está mais no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório

37	Teste CHAGAS HEMAGEN	Hemagen Diagnósticos Ltda (Brasil)	66101-01	Retirado		Não está mais no mercado	Soro	Técnico de laboratório
38	Teste HBK 740 IMUNOBLOT LINHAS anti-T.cruzi	EMBRABIO - Empresa Brasileira de Biotecnológica S.A. (Brasil)		Retirado		Não está mais no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
39	Teste IVD ELISA	IVD Research Inc. (EUA)		Retirado		Não está mais no mercado	Desconhecido	Técnico de laboratório
40	Teste ELISA <i>cruzi</i>	bioMérieux SA (França)		Retirado		Não está mais no mercado	Desconhecido	Técnico de laboratório
41	Teste ImmunoCom b II Chagas Ab	Orgenics/Abbot-Alere (Israel)		Retirado		Não está mais no mercado	Desconhecido	Técnico de laboratório
42	Teste Chagastest HAI	Wiener Laboratórios (Argentina)	12932	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro	Equipe treinada em centros médicos
43	Teste Imuno-HAI Chagas	Wama Diagnóstica (Brasil)	34096, 34192, 34380	Aprovação regulatória concedida	Yes	Já está no mercado	Soro	Equipe treinada em centros médicos
44	Teste HAI CHAGAS POLYCHACO	Laboratorio Lemos SRL (Argentina)		Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Soro	Equipe treinada em centros médicos
45	Teste Serodia Chagas	Serodia Chagas (Japão)	227442	Retirado		Não está mais no mercado	Soro; plasma	
46	Teste Hemacruzi	bioMérieux Brasil (Brasil)	029.015	Retirado		Não está mais no mercado	Soro	
47	Teste Chagas-HAI	EBRAM (Brasil)	200	Retirado		Não está mais no mercado	Soro	

48	Teste Imunofluor Chagas	Biocientífica (Argentina)	NF09-90	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro	Técnico de laboratório
49	Teste Imuno-CON Chagas	Wama Diagnóstica (Brasil)	1430, 1460, 14100, 14200	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro	Técnico de laboratório
50	Teste Chagas IFA IgG + IgM	Vircell (Espanha)	PCHAG	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
51	Teste ImunoCruzi	Biolab Mérieux (Brasil)	022.002	Retirado		Não está mais no mercado	Soro	
52	Teste <i>Trypanosoma cruzi</i> IFA Test System	Trinity biotech (Irlanda)	20-03648	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
53	Teste Chagas Virclia IgG + IgM MONOTEST	Vircell (Espanha)	VCM008	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
54	Teste Chagas TESA Virclia IgG + IgM MONOTEST	Vircell (Espanha)	VCM099	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Equipe treinada em centros médicos
55	Teste PRISM Chagas	Abbott Laboratories (EUA)	7K35-68	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Soro; plasma	Equipe treinada em centros médicos
56	Teste Elecsys Chagas	Roche Diagnostic (EUA)	7092563	Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Soro; plasma	Equipe treinada em centros médicos

57	Teste VITROS Immunodiagnost ic Anti-T.cruzi (Chagas) Controls	Ortho Diagnostics & Johnson and Johnson (EUA)		Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Não especificado	Equipe treinada em centros médicos
58	Teste Architect Chagas	Abbott Laboratories (EUA)		Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Desconhecido	
59	Teste ESA Chagas	Abbott Laboratories (EUA)	8L34-68	Retirado	Sim	Não está mais no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
60	Teste de Anticorpos ID-Chagas	DiaMed-ID (Adquirida pela Biorad) (EUA)	20022	Retirado		Não está mais no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
61	Teste TESA-blot	Biolab Mérieux (Brasil)		Retirado		Não está mais no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
62	Teste HBK 401 HEMOBIO Chagas	EMBRABIO - Empresa Brasileira de Biotecnológica S.A. (Brasil)		Retirado		Não está mais no mercado	Soro; plasma	Técnico de laboratório
63	Teste Inno-Lia Chagas	Fuijrebio (anteriormente Innogenetics) (EUA)		Retirado		Não está mais no mercado	Soro	Técnico de laboratório
64	Teste Immulite Chagas IgG	Siemens Healthcare (EUA)		Status regulatório desconhecido		Desconhecido	Desconhecido	Técnico de laboratório

Ensaio moleculares não TDR

	Nome do produto	Nome da empresa (local das sedes)	Referência do produto	Estágio de desenvolvimento	Aprovação o regulatória estrita	Entrada planejada no mercado	Tipos(s) validado(s) da(s) amostra(s)	Perfil do usuário final (nível de treinamento)
--	-----------------	-----------------------------------	-----------------------	----------------------------	---------------------------------	------------------------------	---------------------------------------	--

1	Kit RealStar® Chagas PCR	Altona Diagnostics (Alemanha)	611013	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Depende do kit de extração do ácido nucleico	Técnico de laboratório
2	Kit de Detecção de <i>Trypanosoma cruzi</i> em PCR em tempo real VIASURE	Certest Biotec (Espanha)		Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Sangue total; plasma; soro	Técnico de laboratório
3	TCRUZIDNA.CE	Diagnostic Bioprobes (Itália)	TCRUZIDNA. CE.25 / E.100 / E.150	Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Sangue total	Técnico de laboratório
4	Kit qPCR de DNA de <i>T. cruzi</i>	Wiener laboratories (Argentina)		Aprovação regulatória concedida	Sim	Já está no mercado	Sangue total	Técnico de laboratório
5	Kit qPCR ViPrimePLUS <i>Trypasoma cruzi</i>	Vivantis (Malásia)	QM4018	Apenas para Uso em Pesquisa		Já está no mercado	Sangue Total	Técnico de laboratório
6	Teste RealCycler CHAG	Progenie Molecular Emelca (Possível fabricante) (Espanha)		Aprovação regulatória concedida		Já está no mercado	Desconhecido	Técnico de laboratório
7	Ensaio LAMP	Eiken Chemical Company (Japão)		Desenvolvimento em estágio inicial		Ainda não está no mercado	Desconhecido	
8	<i>T. cruzi</i> primers (formato em Kit)	Genesig Primerdesign (Reino Unido)		Status regulatório desconhecido		Desconhecido	Desconhecido	Técnico de laboratório

9	Kit NAT Chagas	INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DO PARANÁ – IBMP (Brasil)		Aprovação regulatória concedida	Sim	Ainda não está no mercado (planejado para 2022)	Sangue total	Técnico de laboratório
---	----------------	---	--	---------------------------------	-----	---	--------------	------------------------

Tabela 2. Definições usadas para classificação no nível de tratamento médico

	Nível 0 (N0) – Comunidade	Nível 1 (N1) – Tratamento Primário	Nível 2 (N2) – Laboratório Hospitalar	Nível 3 (N3) – Laboratório de Referência
Contexto de uso	<ul style="list-style-type: none"> • Atividade comunitária • Teste domiciliar 	<ul style="list-style-type: none"> • Instalação de cuidado primário 	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratório próximo do paciente • Laboratório hospitalar de referência 	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratório de referência
Infraestrutura do laboratório	<ul style="list-style-type: none"> • Sem rede elétrica • Sem água • Sem equipamento laboratorial • Sem controle de laboratório 	<ul style="list-style-type: none"> • Sem rede elétrica (não confiável) • Equipamento laboratorial mínimo (pode não fomentar uma cadeia fria) • Contenção BSL-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Rede elétrica (pode ser intermitente) • Equipamento básico do laboratório (cabine de biossegurança, centrífuga, pipetas calibradas, refrigerador) • Contenção BSL-2/1 	<ul style="list-style-type: none"> • Rede elétrica (confiável) • Infraestrutura laboratorial de alto nível • Contenção BSL-2/3
Complexidade do teste	<ul style="list-style-type: none"> • TDR 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR feito no POC • Microscópio básico • TDR 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR feito próximo ao POC • ELISA com leitor simples • Microscópio • TDR 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR Laboratorial • ELISA/EIA/CLIA • Microscopia de fluorescência • Cultura (alguns) • Sequenciamento (alguns)

Habilidade do operador	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermeiro/farmacêutico • Agente comunitário de saúde • Autoteste (alguns casos) • Transferência simples de reagente/amostra 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermeiro • Trabalhador de laboratório capacitado • Processamento mínimo de amostras (≤ 3 etapas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Técnico de laboratório (de um a 2 anos de certificação) • Processamento de amostra com volumes calibrados (≤ 3 etapas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Especialista em investigação científica • Técnico de laboratório (1 a 2 anos de certificação)
Capacidade da amostra	<ul style="list-style-type: none"> • Consegue processar amostras minimamente invasivas: coleta de sangue por picada de agulha no dedo, esfregaços nasais, saliva, urina 	<ul style="list-style-type: none"> • Consegue processar amostras das vias respiratórias superiores; clínica pode não ter capacidade para as vias inferiores, venopunção, plasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode processar a maioria das amostras BSL-2; depende da capacidade da amostra clínica 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode processar a maioria das amostras BSL2/3
Demanda de teste (rendimento)	<ul style="list-style-type: none"> • Teste de uma vez (teste STAT) 	<ul style="list-style-type: none"> • Teste STAT ou lote do final do dia • Até 10 pacientes/dia 	<ul style="list-style-type: none"> • Teste STAT ou lote do final do dia • Pode necessitar de acesso randômico • Até 50–100 pacientes/dia 	<ul style="list-style-type: none"> • Até centenas de amostras por execução • Acesso randômico
Tempo desejado até o resultado (Tempo de resposta)	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados de teste em < 30 min • Resultados enquanto espera 	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados de teste em 30–90 min • Resultados enquanto espera ou no mesmo dia 	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados de teste em 30–90 min • Resultados no mesmo dia ou no dia seguinte 	<ul style="list-style-type: none"> • Execução do lote; resultados do teste no dia seguinte • Lote e devolução dos resultados ≤ 2 semanas

Tabela 3. Anticorpo Alvos de TDRs para Doença de Chagas.

Nome do Produto		Nome da empresa	Anticorpo Alvo*
1	Teste Rápido Chagas Detect™ Plus Rapid Test	InBios International, Inc.	Proteína ITC8.2 recombinante (diversos epítomos: TcF; SAPA; Pep30; Pep36; Kmp- 11; Pep1)
15	Teste Chagas Stat-Pak	Chembio Diagnostic Systems, Inc.	B13; 1F8; H49/JL7
17	Teste Rápido SD Bioline Chagas AB	Standard Diagnostic (Abbott)	H49; 1F8
18	Teste Simple Chagas/Stick Chagas	Operon	Proteína recombinante (diversos epítomos: Pep2; TcD; TcE; SAPA)
21	Teste Rápido Trypanosoma Detect™ Rapid Test	InBios International, Inc.	Proteína ITC8.2 recombinante (diversos epítomos: TcF; SAPA; Pep30; Pep36; Kmp- 11; Pep1)
22	Teste Simple Chagas WB	Operon	Proteína recombinante (diversos epítomos: Pep2; TcD; TcE; SAPA)
29	Teste para Diagnóstico Rápido Chagas Sero K-SeT	Coris Bioconcept	TSSApep (específico para todas as linhagens TcII, TcV e TcVI)

* Informações sobre anticorpo alvo não estavam disponíveis para outros TDRs

Tabela 4. Comercialização de TDRs na Bolívia, Brasil, Colômbia e Paraguai e número de estudos clínicos.

Nome do produto	Nome da empresa (País das sedes)	Produto comercializado em:				Produto com aprovação regulatória e estrita ¹	Não está no mercado	Número de estudos clínicos				
		Bolívia (BO)	Brasil (BR)	Colômbia (CO)	Paraguai (PA)			Na IFU	Nas publicações			Outros
									Patrocina do pela empresa	Estudos independentes realizados na BO, BR, CO, PA	Estudos independentes realizados em outros países	
1	Teste Rápido Chagas Detect™ Plus Rapid Test	InBios International, Inc. (EUA)					x	6	1	3	2	
2	Teste Rápido Onsite Chagas Ab Rapid test	CTK Biotech (EUA)	x	x	x			1		1	1	
3	Cassete Chagas Rapid Test	Certum® Diagnostics (México)						1				
4	Teste TruQuick™ Chagas 4T	Meridian Bioscience (EUA)						1				
5	Cassete Accu-Tell Chagas	AccuBiotech (China)	x					1				1
6	Cassete de Teste Rápido de Anticorpos de Chagas	BTNX Inc. (Canadá)						1				

7	Cassete Chagas Ab	Linear Chemicals S.L. (Espanha)						x	1			
8	Cassete Chagas AC	Xerion (Colômbia)			x				1			
9	Teste Rápido Amunet prueba rapida Chagas	Amunet (México)							1			
10	Cassete de Teste IgG Chagas para T.cruzi	Atlas Link Technology (China)	x						1			
11	Teste Rápido One-Step Chagas Ab Rapid Test	Span Biotech (China)					China NMPA		1			
12	Teste Rápido de Anticorpos de Chagas	Healgen Scientific LLC/Zhejiang Orient Gene Biotech Co (China)					CE-IVD					
13 ⁵	Cassete de Teste Rápido Chagas (S/P)	Hangzhou AllTest Biotech CO.,LTD (China)	x				CE-IVD		1			
13 ⁵	Cassete de Teste Rápido Chagas - S/P	Acro Biotech, Inc. (EUA)	x				CE-IVD		1			
14	Cassete de Teste de Anticorpo de Chagas	Artron Laboratories (Canadá)			x	x	CE-IVD		0	1		

15	Teste Chagas Stat-Pak	ChemBio Diagnostic Systems, Inc. (EUA)	x		x	X ⁴	CE-IVD		3	1	5	2	
16	Teste OneStep Chagas (Trypanosoma cruzi) S/WB/P RapiDip InstaTest	Cortez Diagnostics (EUA)					CE-IVD, FDA						
17	Teste rápido SD Bioline Chagas AB	Abbott (Diagnóstico padrão) (EUA)	x	x	x	x	CE-IVD, Brasil ANVISA		1		1	2	1
18	Teste Simple Chagas/Stick Chagas	Operon (Espanha)					CE-IVD		4			1	
19	Teste WL Check Chagas	Wiener Lab (Argentina)	x	x	x		CE-IVD, Brasil ANVISA		1		1	3	
20	Teste Chagas Instantest	Silanes (México)									1		
21	Teste Rápido Trypanosoma Detect™ Rapid Test	InBios International, Inc. (EUA)						x	1		2	2	
22	Teste Simple Chagas WB test	Operon (Espanha)					CE-IVD		2		1	1	
23	TR Chagas	Bio-Manguinhos/Fiocruz (Brasil)		x			Brasil ANVISA		1				
24	Teste Rápido Chagas Rápido First Response	Lemos (Argentina)	x						1	1			

25	Teste Chagas (Trypanosoma cruzi)	Veda Lab (França)					CE-IVD						
26 ⁵	Cassete de Teste Rápido Chagas Rapid (WB/S/P)	Hangzhou AllTest Biotech CO.,LTD (China)	x				CE-IVD		1				
26 ⁵	Cassete de Teste Rápido Chagas Rapid Test - WB/S/P	Inzek / Biozek medical (Países Baixos)					CE-IVD						
26 ⁵	Cassete de Teste Rápido Chagas Rapid Test - WB/S/P	Acro Biotech, Inc. (EUA)	x				CE-IVD		1				
26 ⁵	Teste Rápido Chagas Ab Rapid Test	Rapid Labs (Reino Unido)					CE-IVD						
27	Teste Rápido Chagas Ab Combo Rapid Test	Zhuhai Encode Medical Engineering Co.,Ltd (China)						x	1				
28	Cartão de Teste de Anticorpo Chagas	LumiQuick Diagnostics (EUA)						desconhecido	1				
29	Teste para Diagnóstico Rápido Chagas Sero K- SeT (RUO)	Coris Bioconcept (Bélgica)						x			2	2	
30	Teste Rápido Chagas Ab Rapid Test	Creative diagnostics (EUA)						desconhecido					

31	Teste Rápido Chagas Ab Rapid Test	Zhejiang Quark Biotechnology Co., Ltd. (KWORK) (China)											
32	Teste ViroTrack Chagas test	BluSense Diagnostics Aps (Dinamarca)					x						
33	Teste Rápido de Doença de Chagas	Kephera Diagnostics (EUA)					desconhecido						
34	Teste Rápido Chagas Quick	Cypress Diagnostic (Bélgica)				CE-IVD	x	1		1	1		
35	Teste Hexagon Chagas	Human Diagnostics (Alemanha)					x	2					
36	Teste Immu-Sure Chagas	Millennium Biotech/Teakeda (EUA)					x			1			
37	NADAL® Chagas IgG, Cassete de teste	Nal von minden GmbH (Alemanha)				CE-IVD	x	1					
38	Teste Rápido de Doença de Chagas à base de antígeno TESA	Kephera Diagnostics					x						

¹As aprovações regulatórias reconhecidas como estritas são baseadas na Força Tarefa de Harmonização Global e Fórum Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos. A lista de autoridade regulatória estrita abrange TGA na Austrália, ANVISA no Brasil, Health Canada no Canadá, NMPA na China, CE-IVD na Europa, MHLW no Japão, RMH na Rússia, HSA em Singapura, MFDS na Coreia do Sul e FDA dos EUA.

⁴Teste Chagas Stat-Pak da Chembio Diagnostics é potencialmente comercializado no Paraguai, porém o certificado de licença para importação não pôde ser obtido como evidência

⁵Produtos que são comercializados por diferentes distribuidores