



# I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica

## REALIZAÇÃO

---

Sociedade Brasileira de Cardiologia

## COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES DA SBC

---

Iran Castro

## COORDENADOR GERAL

---

Jadelson Pinheiro de Andrade

## COMISSÃO DE REDAÇÃO E SÍNTESE

---

Angelo Amato Vincenzo de Paola, Fábio Vilas-Boas, Gláucia Maria Moraes Oliveira, Jadelson Pinheiro de Andrade e José Antônio Marin Neto

## COMISSÃO ORGANIZADORA NACIONAL

---

Antônio Carlos Palandri Chagas, Fábio Vilas-Boas, Eduardo Augusto Victor Rocha, Gláucia Maria Moraes Oliveira, Jadelson Pinheiro de Andrade, Leandro Ioschpe Zimmerman, Luiz Antonio de Almeida Campos, Marcelo Westerlund Montera, Márcia de Melo Barbosa e Jorge Ilha Guimarães

## COMISSÃO ORGANIZADORA INTERNACIONAL

---

Carlos Morillo (Canadá), Harry Acquatella (Venezuela), Jorge Mitelman (Argentina), Juan Bautista Gonzalez Moreno (Uruguai), Luisa Gimenez (Argentina) e Wistremundo Dones (Porto Rico)

## EDITORES

---

Abílio Augusto Fragata Filho, Angelo Amato Vincenzo de Paola, Dirceu Rodrigues Almeida, Edimar Alcides Bocchi, Fábio Vilas-Boas, Fernando Bacal, João Carlos Pinto Dias, José Antônio Marin Neto, Maria da Consolação Vieira Moreira, Sérgio Salles Xavier, Wilson Alves de Oliveira Junior

## GRUPOS DE TRABALHO

---

### Grupo 1 - Introdução e Epidemiologia

**Coordenador:** Fernando Bacal

**Participantes:** Armênio Costa Guimarães, Felix Jose Alvarez Ramires e João Manoel Rossi Neto

### Grupo 2 - Patogenia e Fisiopatologia da Cardiopatia Chagásica Crônica

**Coordenador:** José Antônio Marin Neto

**Participantes:** Andréa Silvestre de Sousa, Antônio Luiz P. Ribeiro, Edécio Cunha Neto, Roberto Coury Pedrosa e Zilton A. Andrade

### **Grupo 3 - Apresentação Clínica e Classificação**

**Coordenador:** Fábio Vilas-Boas

**Participantes:** Antonio Carlos Pereira Barretto, Barbara Maria Ianni, Salvador Rassi e Sergio Perrone (Argentina)

### **Grupo 4 - Diagnóstico Clínico, Diagnóstico Diferencial e Prognóstico da Cardiopatia Chagásica Crônica**

**Coordenador:** Dirceu Rodrigues Almeida

**Participantes:** Alejandro Luquetti Ostermayer, Antonio Carlos Pereira Barretto, Carlos Eduardo Rochitte, Renato Barroso Pereira de Castro

### **Grupo 5 - Tratamento Etiológico da Doença de Chagas**

**Coordenador:** Abílio Augusto Fragata Filho

**Participantes:** Alejandro Luquetti Ostermayer, Maria de Lourdes Higuchi e Salvador Rassi

### **Grupo 6 - Tratamento da Insuficiência Cardíaca na Cardiopatia Chagásica**

**Coordenador:** Maria da Consolação Vieira Moreira

**Participantes:** Bárbara Maria Ianni, Carlos Morillo (Canadá), Faustino Torrico (Bolívia), Felix José Alvarez Ramires, Luciana Armaganijan (Canadá) e Reinaldo Bulgarelli Bestetti

### **Grupo 7 - Tratamento das Arritmias e Distúrbios de Condução na Cardiopatia Chagásica**

**Coordenador:** Angelo Amato Vincenzo de Paola

**Participantes:** Adalberto Menezes Lorga Filho, Diego Vanegas (Colômbia), Eduardo Argentino Sosa, Guilherme Drummond Fenelon Costa, Luiz Roberto Leite da Silva, Martino Martinelli Filho e Silas dos Santos Galvão Filho

### **Grupo 8 - Transplante Cardíaco e Celular e Outras Terapias Cirúrgicas na Cardiopatia Chagásica Crônica**

**Coordenador:** Edimar Alcides Bocchi

**Participantes:** João David de Souza Neto, José Henrique Andrade Vila, Maria de Lourdes Higuhi, Mirta Diez (Argentina), Reinaldo Bulgarelli Bestetti, Ricardo Ribeiro dos Santos e Victor Sarli Issa

### **Grupo 9 - Subgrupos Especiais na Doença de Chagas: Coinfecção (HIV); Terapia Imunossupressora e transplante não-cardíaco; Grávidas; Recém-nascidos; Crianças e adolescentes; Soropositivos e Bancos de Sangue**

**Coordenador:** Sergio Salles Xavier

**Participantes:** Alejandro Marcel Hasslocher Moreno, Ana Marli C. Sartori, Andréa Silvestre de Sousa, Christina Gallafrio Novaes, Jaime Altchek, Maria A. Shikanai Yasuda e Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

### **Grupo 10 - Recomendações para Constituição de Serviços Estruturados de Acompanhamento a Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica**

**Coordenador:** Wilson Alves de Oliveira Junior

**Participantes:** Alejandro Marcel Hasslocher Moreno, Dayse Elizabeth Campos, Divina Seila de Oliveira Marques, Jorge Mitelman (Argentina), Luisa Gimenez (Argentina), Maria da Glória Aureliano de Melo Cavalcanti e Silvia Marinho Martins

### **Grupo 11 - Recomendações de Estratégias de Saúde Pública, Controle da Transmissão e Erradicação da Doença de Chagas; Identificação de Soro Positivos; Controle do Vetor e Aspectos Médicos Legais**

**Coordenador:** João Carlos Pinto Dias

**Participantes:** Alejandro Luquetti Ostermayer, Antônio Carlos Silveira, Hélio de Souza, e Roberto Salvatella (Uruguai)

Esta diretriz deverá ser citada como: Andrade J.A., Marin-Neto J.A., Paola A.A.V., Vilas-Boas F., Oliveira G.M.M., Bacal F., Bocchi E.A, Almeida D.R., Fragata Filho A.A., Moreira M.C.V., Xavier S.S., Oliveira Junior W. A., Dias J.C.P. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica.

**Arq Bras Cardiol 2011; 97(2 supl.3): 1-48.**

#### **Correspondência:**

Sociedade Brasileira de Cardiologia  
Av. Marechal Câmara, 160/330 - Centro - Rio de Janeiro - CEP 20020-907  
E-mail: sbc@cardiol.br

---

## Foram utilizadas as seguintes definições para grau de recomendação e nível de evidência

### Classe de recomendação

**Classe I:** Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz.

**Classe II:** Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento.

**Classe IIa:** Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. Aprovado pela maioria dos profissionais.

**Classe IIb:** Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecidas, não havendo predomínio de opiniões a favor do procedimento.

**Classe III:** Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

### Nível de evidência

**Nível A:** Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados.

**Nível B:** Dados obtidos a partir de metanálise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).

**Nível C:** Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

Vale salientar que níveis de evidência classificados como B ou C não podem ser interpretados como recomendações fracas. Existem muitas recomendações consensuais, portanto com classe de recomendação I, com nível de evidência C (opiniões de expertos). Por outro lado, algumas indicações consideradas controversas (grau de recomendação II) poderão estar alicerçadas em ensaios clínicos randomizados (nível de evidência A).





## Apresentação

A descrição do ciclo evolutivo da Doença de Chagas pelo cientista brasileiro Carlos Chagas, publicado nas “Memórias do Instituto Oswaldo Cruz” com o título “**Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem**” completou o seu centenário em 2009.

A diretoria da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), no ensejo da relevância e do significado deste fato para a medicina brasileira e internacional, propôs celebrar essa data elaborando uma diretriz acerca do diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica.

Observando o aspecto global que hoje tem a Doença de Chagas, problema epidemiológico relevante em diversos países da América do Sul e do Norte, com extensão a países da Europa e de outros continentes, a SBC optou por convidar as Sociedades Sul-Americana e Interamericana de Cardiologia para compartilhar a responsabilidade de elaboração deste documento, delineando-se então a **I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica**.

A elaboração da diretriz foi produzida a partir de um corpo editorial formado por cardiologistas brasileiros e da América Latina. Os cardiologistas participantes apresentam reconhecida experiência e qualificação no tema, traduzido pelos numerosos trabalhos publicados em revistas científicas de referência nacional e internacional e foram apoiados por um expressivo grupo de cardiologistas colaboradores com igual qualificação, que integram e formam os grupos de trabalho.

A SBC espera que o universo deste objetivo seja ampliado conjuntamente com as Sociedades de Cardiologia da América Latina para que reflita o conhecimento científico internacional e, dessa forma, obtenha aceitação, reconhecimento e aplicação pelos médicos cardiologistas dos países envolvidos.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sul-Americana e Interamericana de Cardiologia, os editores e todo o grupo de colaboradores dessa diretriz esperam que a elaboração e divulgação deste documento contribua para uma melhor forma de enfrentamento e normatização da conduta frente a prevenção, diagnóstico e tratamento de todas as formas de apresentação da cardiopatia chagásica.

**Jadelson Andrade**

## 1. Introdução e epidemiologia

Quando se comemoram os 100 anos da descoberta da Doença de Chagas (DC), nada mais oportuno que se festeje este acontecimento com a edição da primeira Diretriz Latino-Americana para o seu manejo e tratamento, e que se renda homenagem àquele que, com genialidade, descreveu a doença, desde a sua etiologia até o quadro clínico, incluindo o principal modo de transmissão e a sua epidemiologia. Carlos Chagas (Figura 1) procedeu de maneira inversa ao usual em doenças infecciosas, nas quais a apresentação clínico-epidemiológica da doença motivou a busca do agente causal e do modo de transmissão, como, por exemplo, do bacilo da tuberculose, descoberto por Robert Koch em 1822.

Em fins de 1907, já médico do Instituto Oswaldo Cruz, onde ingressara em 1906, três anos após sua graduação pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, hoje Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Carlos Chagas e Belisário Penna foram encarregados, por Oswaldo Cruz, do controle de surto de malária em Lassance, arraial de Minas Gerais, próximo às margens do rio São Francisco, onde esta doença impedia o desenvolvimento dos trabalhos em acampamento da Estrada de Ferro Central do Brasil. Logo em sua chegada em Lassance, foi procurado pelo engenheiro da ferrovia, Cantarino Mota, que o alertou para um inseto que vivia nas frestas das paredes de pau-a-pique das casas e que, à noite, saía para picar os moradores, geralmente no rosto, sendo por isto conhecido como “barbeiro”<sup>1</sup>. Carlos Chagas iniciou, então, um ciclo investigativo que demonstra seu brilhante talento nato de pesquisador. Encontrando protozoários no intestino desses hematófagos, enviou barbeiros para o Instituto Oswaldo Cruz, a fim de infectar animais experimentais, que adoeceram, e no sangue dos quais identificou uma nova espécie de parasito, que denominou *Trypanosoma*

*cruxi*, em homenagem a Oswaldo Cruz. Voltou-se, então, à caracterização da doença humana quando, em 23 de abril de 1909, identificou o *T. cruzi* no sangue de uma menina, com doença aguda, febril, de dois anos de idade, chamada Berenice. Assim descreveu o primeiro caso de DC agudo, com sobrevivência da paciente. Nesse mesmo ano, difundiu a sua descoberta, descrevendo o ciclo evolutivo da doença em notas prévias no Brasil Médico, no *Archiv fur Schiffs- und Tropen Hygiene*, seguidas de extenso artigo, em português e alemão, publicado nas Memórias do Instituto Oswaldo Cruz sob o título de “Nova tripanosomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem”<sup>2</sup>.

A partir da identificação da nova doença, em 1909, até seu falecimento, em 1934, Chagas se dedicou a ampliar os conhecimentos sobre a tripanossomíase americana. Lassance tornou-se um posto permanente para o estudo dessa e de outras endemias rurais e, em 1912, Oswaldo Cruz obteve verba federal para mapear a distribuição geográfica da doença e equipar um pequeno hospital naquela estação ferroviária, ao tempo que iniciava, em Manguinhos, a construção de um hospital destinado a estudar os casos de lá referidos. O prosseguimento dessas pesquisas em Lassance e no Instituto Oswaldo Cruz permitiu a Chagas desenvolver um estudo completo sobre os aspectos essenciais da nova tripanossomíase. Para isso, contou com a contribuição de vários pesquisadores de Manguinhos, entre os quais se destacam Gaspar Vianna, Arthur Neiva, Eurico Villela, Magarinos Torres, César Guerreiro, Astrogildo Machado, Evandro Chagas e Emmanuel Dias.

Finalizando o seu ciclo de contribuição direta sobre a DC, Carlos Chagas publicou artigo de revisão<sup>3</sup> no qual aborda os aspectos epidemiológicos e etiopatogênicos da doença, com destaque à transmissão congênita da doença, recém-descrita por Gaspar Vianna, um dos seus associados. Vale salientar, também, a descrição das formas clínicas com desfecho letal raro ou remissão na fase aguda e a evolução para a insuficiência cardíaca (IC) e/ou morte súbita (MS) nas formas crônicas. Morte súbita, como evento primário na evolução da doença, era registro frequente nas áreas endêmicas, ocorrendo em indivíduos aparentemente saudáveis, enquanto a IC caracterizava a forma clínica que serviu de base para o seu reconhecimento clínico e patológico. Foram descritas, também, detalhadamente, as arritmias, comuns nesta condição, atriais, ventriculares e atrioventriculares, estas últimas sob a forma de bloqueios de grau variável. Esse estudo foi realizado por meio do registro cuidadoso do pulso arterial e venoso, por técnica direta, e, posteriormente, com auxílio do eletrocardiograma (ECG), técnica ainda incipiente, mas dominada pelo cardiologista Eurico Villela, na época.

Dentre as especulações para a não concessão do prêmio Nobel a Carlos Chagas, dois aspectos merecem destaque: primeiro, a falta de um maciço apoio da comunidade científica e acadêmica brasileira da época às indicações; segundo, o fato de a doença ser restrita a países da América Latina, fora dos interesses colonialistas de nações europeias e dos Estados Unidos. Contudo, a História cuidou de engrandecer, cada vez mais, a contribuição científica de Carlos Chagas, que deve permanecer como paradigma de cientista, médico e sanitaria, para nós brasileiros e para o resto do mundo<sup>4</sup>.

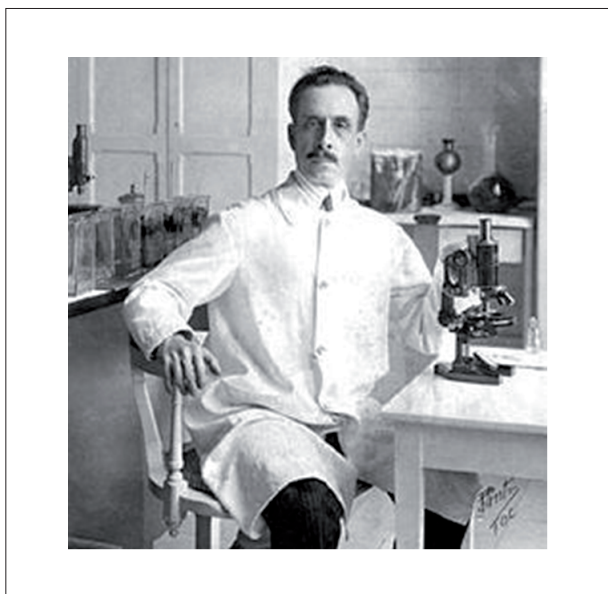


Fig. 1 - Carlos Justiniano Ribeiro Chagas (1879 - 1934), médico e cientista brasileiro, em seu laboratório no Instituto Oswaldo Cruz (\*). (\*)Wikipédia: a enciclopédia livre. Carlos Chagas. [Acesso em 2010 ago24]. Disponível em: [http://pt.wikipedia.org/wiki/carlos\\_chagas](http://pt.wikipedia.org/wiki/carlos_chagas).

### 1.1. Aspectos epidemiológicos no Brasil

Desde sua descrição, a tentativa de controlar a transmissão da DC no Brasil se mostrou um desafio. Na década de 1970, os esforços e pressões políticas e sociais em atos organizados de campanhas para o controle da doença eram intensos. Entretanto, somente em 1991, o desenvolvimento das Iniciativas Subregionais de Controle da DC pelos Países do Cone Sul alavancou esse controle<sup>5</sup>.

Campanhas organizadas e coordenadas para o controle do vetor triatomídeo e da transmissão por via transfusional, com maior rigor nos bancos de sangue, proporcionaram significativa redução de novos casos. Em junho de 2006, o Brasil recebeu da Organização Mundial da Saúde (OMS) o certificado de eliminação da transmissão da DC pelo vetor silvestre *Triatoma infestans*<sup>6</sup>. Isso, de forma alguma, representa a erradicação da doença, pois surtos isolados em diferentes estados brasileiros e registro de casos agudos esporádicos continuam a ocorrer. A redução na transmissão confirma-se comparando dados de 1975-1985 com aproximadamente 4.500.000 de indivíduos infectados e, 30 anos mais tarde, em 2005, com apenas 1.900.000 estimados<sup>7</sup>. Em levantamento realizado pelo Ministério da Saúde, avaliando o resultado do programa do Cone Sul para controle da doença, constatou-se que, de 1975 a 1995, 89,0% de potenciais transmissões foram prevenidas, evitando, portanto, aproximadamente 2.339.000 novos casos e 337.000 mortes. Nessa avaliação, também ficou clara a custo-efetividade desse programa de controle da Doença de Chagas, evidenciando que, para cada US\$1,00 gasto, se economizava US\$17,00<sup>8,9</sup>. Com o maior controle das formas vetorial e transfusional de transmissão, a forma oral ganhou relativamente maior importância, como visto nos surtos em 2005 em Santa Catarina e Pará, em 2006 no Ceará e Pará, e em 2007 no Pará e Amazonas, entre outros. Na região amazônica, o número de casos agudos vem aumentando, sendo menos de dez em 1968 e quase cem em 2007. Em grande parte, isso ocorreu por surtos isolados com transmissão, usualmente pela via oral, ou, menos frequentemente, por vetores isolados não domiciliados, ou ainda por exposição de humanos a vetores na selva<sup>10,11</sup>. Visto esse aumento de casos na região amazônica, um programa específico (AMCHA) foi criado em 2004 para mapeamento e detecção da transmissão da doença<sup>12</sup>.

Inquérito sorológico realizado em escolares de 7 a 14 anos, no período 1994-1997 revelou soroprevalência de 0,05%<sup>13</sup>. Em 1999, nessa mesma faixa etária, observou-se prevalência de infectados com o *T. cruzi* de 0,04%. Em 2005, uma varredura nos bancos de sangue do Brasil mostrou que 100% das amostras foram avaliadas quanto a possível infecção por *T. cruzi*, com soropositividade em apenas 0,21%<sup>14</sup>.

Portanto, no Brasil impõe-se vigilância permanente, bem como a continuidade de programas de controle por outras vias de transmissão, já em execução, cujos resultados serão avaliados a médio e longo prazo.

### 1.2. Epidemiologia da Doença de Chagas na América Latina e no restante do mundo

A DC está atravessando as fronteiras dos países que historicamente eram reconhecidos como os principais focos da moléstia.

O êxodo de milhões de latino-americanos para países mais desenvolvidos foi decisivo para que mais de cem mil pessoas infectadas cronicamente estejam vivendo agora nos Estados Unidos. Além disso, outros casos detectados de infecção por *T. cruzi* foram associados a transfusões de sangue e transplantes nos Estados Unidos, Canadá e países da Europa, onde a triagem para detectar a DC em doadores não era realizada até muito recentemente<sup>15</sup>.

Nos Estados Unidos, a preocupação com a DC tornou-se crescente, a ponto de ser já considerada moléstia prevalente e constituir importante diagnóstico diferencial em vários contextos clínicos<sup>16</sup>. Uma análise recente em imigrantes (dados dos *PEW Hispanic Center* e *US Department of Homeland Security*) estima que 300.000 indivíduos têm infecção pelo *T. cruzi* e entre 30.000 e 45.000 têm a doença clínica. Como nos países classicamente endêmicos, também nos EUA a maioria das pessoas com infecção pelo *T. cruzi* não tem sinais ou sintomas de DC crônica e são considerados como tendo a forma indeterminada<sup>17</sup>. A partir de 2007, a triagem em larga escala nos doadores de sangue e de órgãos tornou-se federalmente obrigatória nos Estados Unidos, contribuindo para aumentar em muito a visibilidade da DC<sup>18</sup>.

Na Espanha, onde a maioria dos imigrantes é de origem boliviana (na Bolívia, a prevalência da DC está entre 20-40,0%), comunicado recente indicou que a prevalência da DC, nos últimos dois anos, em mulheres bolivianas grávidas em um hospital da Espanha, foi de 17,7%, com taxa de transmissão vertical de 1,4%<sup>19</sup>.

Assim, em tempos recentes, criou-se um novo problema epidemiológico, econômico, social e político, devido à globalização da DC, pela migração legal e ilegal dos países endêmicos para os não endêmicos, principalmente Estados Unidos, Canadá, Espanha, França, Suíça, Itália, Japão, países emergentes da Ásia e Austrália (Figura 2)<sup>20</sup>. Entre esses problemas, pode-se citar o risco de transmissão por transfusão ou congênita, assim como a necessidade de cuidados médicos, dificuldades diagnósticas pela inexperiência dos médicos em reconhecer tal patologia e controle adicional nos bancos de sangue em países com pouca experiência neste tópico. Esses aspectos epidemiológicos diferem em muito daqueles presentes nos países endêmicos. Nas Américas, as características epidemiológicas da DC podem ser distribuídas nos seguintes grupos de países de acordo com o ciclo de transmissão e os programas de controle por meio de transfusão e do vetor (Figura 3)<sup>21</sup>:

**Grupo I** - Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Equador, Honduras, Paraguai, Peru, Uruguai e Venezuela apresentam os ciclos doméstico, peridomiciliar e silvestre, com alta prevalência de infecção humana e predomínio da cardiopatia chagásica crônica (CCC).

**Grupo II** - Colômbia, Costa Rica e México, caracterizadas por ciclos doméstico e peridomiciliar com presença da CCC.

**Grupo III** - El Salvador, Guatemala, Nicarágua e Panamá apresentam ciclos doméstico, peridomiciliar e silvestre com informação clínica deficiente.

**Grupo IV** - Antilhas, Bahamas, Belize, Cuba, Estados Unidos, Guiana, Guiana Francesa, Haiti, Jamaica e Suriname, com ciclos silvestres e informação clínica escassa<sup>21</sup>.



## Diretrizes

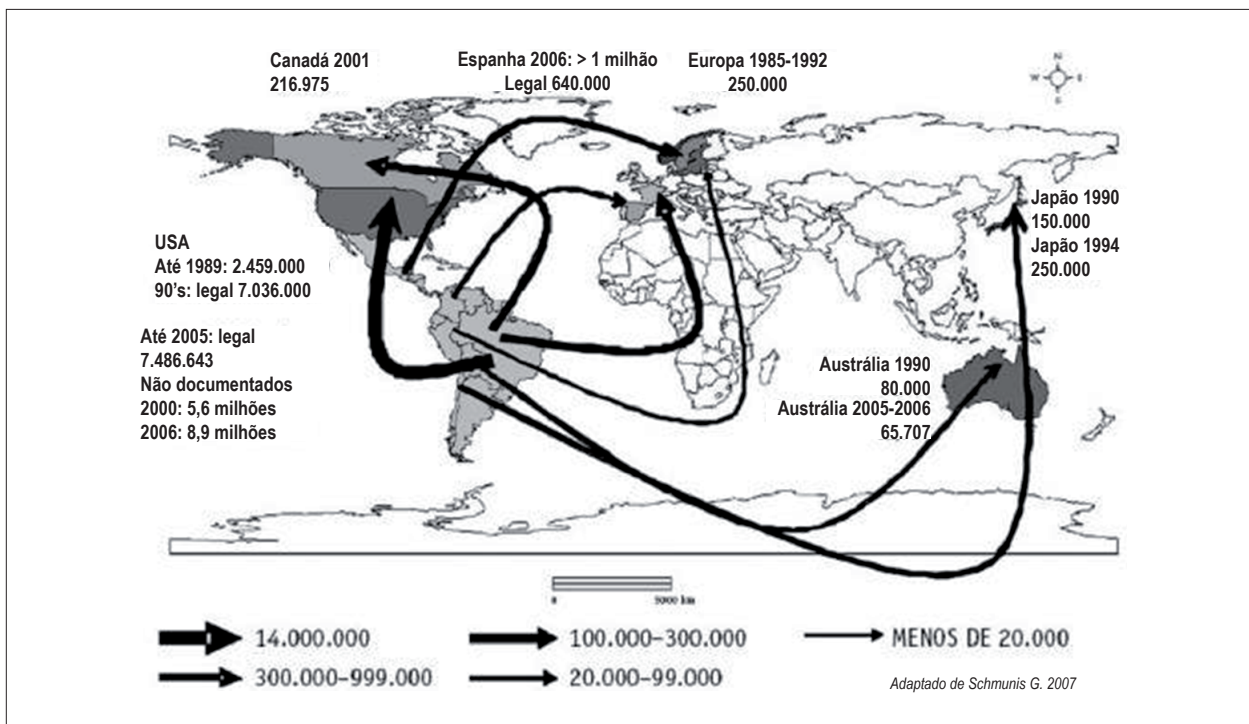


Fig. 2 - Globalização da Doença de Chagas. Potencial número de imigrantes originários de países infectados pelo *T. cruzi* (\*). (\*) Adaptação de Schmunis G. The globalization of Chagas disease. ISBT Science Series. 2007;2(1):6-11.



Fig. 3 - Distribuição da Doença de Chagas nas Américas (\*). (\*) Coura JR, Dias JCP. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2009;104(Supl.1):31-40.

### 1.3. Medidas de controle da transmissão da doença

Uma visão geral do problema da DC que permitisse a definição de estratégias abrangentes de prevenção foi alcançada mediante levantamento epidemiológico transversal, conduzido individualmente em 15 países da América Latina a partir dos anos 80. Os resultados mostraram que as áreas endêmicas originais com transmissão vetorial domiciliar aos humanos compreendiam 18 países com maiores taxas de infecção pelo *T. cruzi*, infestadas pelo *Triatoma infestans* (países do Cone Sul) e pelo *Rhodnius prolixus* (países andinos e da América Central), que são as espécies de triatomíneos melhor adaptadas aos domicílios humanos<sup>22</sup>.

Os meios mais efetivos para interrupção da transmissão da infecção pelo *T. cruzi* também foram indicados: 1) implementação de atividades de controle de vetores nas casas com objetivo de primeiro reduzir e, então, eliminar a transmissão vetorial pelo *T. cruzi*; e 2) desenvolvimento e implementação de política para triagem do sangue para uso humano a fim de prevenir a transmissão transfusional da DC.

Em 1975, iniciou-se no Brasil o programa de controle de transmissão vetorial da DC. Isso compreendia o borrifo de inseticidas nas casas e no peridomicílio, com objetivo de interromper os ciclos de transmissão doméstica e peridoméstica envolvendo vetores, reservatórios animais e humanos. Além disso, foram adotadas medidas educativas sanitárias e foi estabelecido um sistema de monitoração envolvendo os membros das comunidades locais. No Brasil, esses programas mostraram-se efetivos para eliminação do vetor domiciliar *T. infestans*, o mais importante do ponto de vista epidemiológico<sup>23</sup>. No início desses programas, 711 municípios apresentavam casas infestadas com *Triatoma infestans*. As infestações domiciliares por *T. infestans* apresentaram redução drástica: dos 166.000 insetos coletados no programa de controle em 1975, para apenas 6.111 insetos capturados em 1999. A taxa de infestação média tornou-se de um inseto para cada 10.000 casas pesquisadas, valor muito abaixo do mínimo requerido para transmissão da doença<sup>21,22</sup>. A prevalência de infecção humana pelo *T. cruzi*, em baixas faixas etárias, também pode ser considerado um índice de controle da transmissão da doença. Como assinalado anteriormente, na faixa etária de 7 a 14 anos, em 1999, observou-se positividade de 0,04%, redução de 99,8% quando comparado com o índice de 18,5% verificado em 1980<sup>14</sup>. Em 2007, os resultados de 94.000 testes sorológicos em amostra de 0 a 5 anos de idade indicaram positividade em 0%.

## 2. Patogenia e fisiopatologia da cardiopatia chagásica crônica

A CCC é essencialmente uma miocardiopatia dilatada em que a inflamação crônica, usualmente de baixa intensidade, mas incessante, provoca destruição tissular progressiva e fibrose extensa no coração. Vários mecanismos devem contribuir para a patogenia das lesões cardíacas e a consequente instalação dos diversos distúrbios fisiopatológicos, conforme revisões recentes<sup>24-28</sup>.

### 2.1. Disautonomia cardíaca

Vários estudos necroscópicos independentes em pacientes chagásicos e em modelos experimentais de infecção pelo

*Trypanosoma cruzi* evidenciaram depopulação neuronal, predominantemente do sistema parassimpático cardíaco<sup>29</sup>. Tais alterações patológicas se acompanham de disautonomia cardíaca, comprovada por inúmeros pesquisadores empregando-se variados métodos de avaliação funcional. Nisso, são encontradas antes da disfunção ventricular, e nas formas indeterminada ou digestiva da doença<sup>24,30,31</sup>. Em consequência desses distúrbios funcionais da regulação autonômica cardíaca, os pacientes chagásicos crônicos podem ser privados do controle inibitório vagal normalmente exercido sobre o nódulo sinusal e outras estruturas cardíacas, bem como se tornarem incapazes de ajustes cronotrópicos rápidos em resposta a estímulos fisiológicos, como alterações de postura e o exercício físico, mediados pelo sistema vagal<sup>24,30</sup>. Além disso, hipótese fisiopatológica bastante plausível seria de que a perda do controle parassimpático cardíaco estivesse implicada em mecanismos de MS na CCC. Embora de menor monta, ocorrem também alterações estruturais e funcionais do sistema simpático cardíaco, inclusive ao nível ventricular, em associação a distúrbios contráteis e perfusionais miocárdicos<sup>32</sup>. É possível ainda que anticorpos circulantes, capazes de interferir com receptores de ambos os sistemas - simpático e vagal - afetem fisiopatologicamente o comportamento autonômico cardíaco e modulem propriedades eletrofisiológicas envolvidas em mecanismos de arritmias malignas<sup>33</sup>. Entretanto, o papel desses anticorpos na gênese de alterações miocárdicas é ainda obscuro, não se correlacionando com a disfunção ventricular contrátil<sup>34</sup>.

Em suma, a despeito de alterações morfológicas e funcionais do sistema autonômico do coração serem detectáveis em alguns pacientes chagásicos crônicos, elas ocorrem em intensidade variada e não se correlacionam diretamente ao grau de depressão ventricular. Dessa forma, a chamada “teoria neurogênica”, conforme entendida com base em estudos pioneiros<sup>29</sup>, não se mostra convincente para explicar a destruição miocárdica da CCC<sup>24</sup>.

### 2.2. Distúrbios microcirculatórios

Há evidência em modelos experimentais de infecção por *T. cruzi* de alterações microvasculares, incluindo formação de microtrombos associados a espasmo microcirculatório, disfunção endotelial e aumento da atividade plaquetária<sup>35</sup>. É provável que tais distúrbios microcirculatórios sejam consequentes à inflamação diretamente ligada ao *T. cruzi* ou mediada por agressão imunológica<sup>36</sup>. Admite-se que essas alterações microcirculatórias contribuam como amplificadores dos efeitos inflamatórios e produzam isquemia miocárdica<sup>24</sup>. Muitos pacientes com CCC manifestam sintomas anginoides, exibem alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia, e cursam com variados defeitos perfusionais miocárdicos<sup>32,37</sup>. As artérias coronárias epicárdicas desses pacientes são em geral angiograficamente normais, mas podem ter reatividade anormal a estímulos vasodilatadores ou vasoconstritores<sup>37,38</sup>. Postula-se que essas alterações microcirculatórias causem hipoperfusão em áreas miocárdicas relativamente desprovidas de ramificações coronárias - zonas de perfusão marginal ou “divisoras de águas”, assim se associando à formação de aneurismas nas paredes apical e posterior-basal do ventrículo esquerdo<sup>39</sup>.

Analogamente à “teoria neurogênica”, a “hipótese microvascular” ainda carece de suporte clínico mais convincente, mas, mesmo que não se constitua em mecanismo patogênico independente da CCC, pode potencializar a inflamação crônica do miocárdio.

### 2.3. Mecanismos imunopatológicos

Há evidência experimental de que, após a intensa miocardite da fase aguda da DC, quando a parasitemia e a parasitose tissular são controladas por mecanismos imunológicos, a inflamação regride e persiste focalmente com baixa intensidade, enquanto se mantém a forma indeterminada da doença<sup>40</sup>. Postula-se que o equilíbrio e a relativa estabilidade patológica dessa forma indeterminada, em que mecanismos imunológicos devem essencialmente estar modulados em sentido protetor, são rompidos, por fatores ainda obscuros, quando a inflamação, a necrose e a fibrose passam a ser mais intensas, difusas, e progressivas<sup>24-27,39,41</sup>. Vários fatores podem determinar a estabilidade ou instabilização do processo: carga parasitária, cepa do parasito ou seu tropismo tecidual, tempo de infecção e componentes genéticos do hospedeiro. Admite-se que a vigência de mecanismo adequado de imunoregulação seria o fator crucial para se diferenciar os indivíduos que controlariam sua infecção sem desenvolver dano tecidual importante (através de resposta inflamatória limitada) daqueles que evoluiriam com doença grave, com inflamação intensa, necrose e fibrose reativa.

Há inequívoca evidência de que reações patogênicas de autoimunidade ocorram na CCC, por mimetismo molecular, ativação policlonal ou outros mecanismos<sup>24-27,42</sup>. É menos elucidado se a agressão às estruturas cardíacas dependente de autoimunidade é decisiva para instalação das lesões características da miocardiopatia crônica da DC. Não obstante a limitação atual do conhecimento, a teoria de que a reação do sistema imunológico à infecção por *T. cruzi* seja uma verdadeira “espada de dois gumes” e participe como mecanismo fundamental na fase crônica da miocardite chagásica, apoia-se em extensa gama de evidências experimentais e clínicas<sup>24-27,39-41</sup>.

### 2.4. Inflamação e agressão tissular dependente da presença parasitária

Na fase crônica da DC, métodos histológicos clássicos destacavam a ausência ou paucidade parasitária no coração de animais de experimentação ou de humanos infectados por *T. cruzi*<sup>29</sup>. Com técnicas mais sensíveis, (imuno-histoquímicas ou com PCR), a persistência parasitária nos focos inflamatórios miocárdicos foi evidenciada<sup>43,44</sup>. Também se observou que a redução da carga parasitária por tratamento tripanossomicida, em animais de experimentação e humanos, tende a atenuar ou deter a progressão da miocardite crônica<sup>45,46</sup>. Em contraste, reinfecções com *T. cruzi*, ou sua multiplicação durante imunodepressão, exacerbam as manifestações inflamatórias e o curso da CCC<sup>47,48</sup>.

Com base nessas evidências, cristaliza-se o consenso de que a essência da patogenia da CCC reside em inflamação diretamente dependente da persistência parasitária e de consequente reação imunopatológica adversa, elicitada pela

mesma<sup>24-28,49</sup>. Isso resgata a noção de que, mesmo em sua fase crônica, a cardiopatia seja essencialmente um processo inflamatório infeccioso, e torna premente a necessidade de se testar se nessa fase o tratamento antiparasitário altera a história natural da CCC.

Há também substancial evidência de que citocinas produzidas por pacientes e animais infectados com *T. cruzi* sejam capazes de modular a expressão gênica e proteômica de células miocárdicas e outros componentes tissulares cardíacos<sup>50</sup>. Polimorfismo de genes ligados à resposta imune inata, bem como à produção de citocinas, pode influenciar a evolução do processo patogênico da CCC.

### 2.5. Fisiopatologia da CCC

O dano cardíaco resulta das alterações fundamentais (inflamação, necrose e fibrose) que o *T. cruzi* provoca, direta ou indiretamente, no tecido especializado de condução, no miocárdio contrátil e no sistema nervoso intramural.

O frequente comprometimento do nó sinusal, do nó atrioventricular e do feixe de His, por alterações inflamatórias, degenerativas e fibróticas, pode dar origem a disfunção sinusal e a bloqueios variados atrioventriculares e intraventriculares. Por serem estruturas mais individualizadas, o ramo direito e o fascículo anterior-superior esquerdo são mais vulneráveis e mais frequentemente afetados. Focos inflamatórios e áreas de fibrose no miocárdio ventricular, especialmente em regiões posterior-lateral e inferior-basal, podem produzir alterações eletrofisiológicas e favorecer o aparecimento de reentrada, principal mecanismo eletrofisiológico das taquiarritmias ventriculares malignas, que acarretam morte súbita mesmo em pacientes sem insuficiência cardíaca ou grave disfunção de ventrículo esquerdo (VE).

Outra consequência das lesões miocárdicas é a disfunção biventricular característica da CCC. Inicialmente, há comprometimento regional, assemelhando-se ao que ocorre na cardiopatia por obstrução coronária, mas, paulatinamente, verifica-se dilatação e hipocinesia generalizada, conferindo o padrão hemodinâmico de cardiomiopatia dilatada à CCC.

Desde as fases mais precoces, discinergias ou aneurismas ventriculares predis põem a complicações tromboembólicas. Em estágios avançados, a dilatação global, a estase venosa e a fibrilação atrial são fatores adicionais que propiciam a formação de trombos e a consequente embolização pulmonar e sistêmica, como no sistema nervoso central<sup>51</sup>. Esse aspecto confere à CCC, além das predominantes características de provocar arritmias malignas e insuficiência cardíaca refratária, a de ser precipuamente embolizante.

## 3. Apresentação clínica e classificação

A DC pode ser classificada evolutivamente em duas fases: a aguda e a crônica. A fase aguda pode ser devida à infecção primária ou a reativação de fase crônica. Na fase crônica, quatro situações clínicas podem evoluir: a forma indeterminada, a forma cardíaca, a forma digestiva e a forma mista (acometimento cardíaco e digestivo no mesmo paciente). A forma cardíaca pode ocorrer com e sem disfunção ventricular global (usualmente denominada forma arritmogênica). A

fase crônica pode ser ainda classificada em estágios (A, B, C e D) de envolvimento cardíaco, conforme recomendações internacionais, adaptadas à etiologia chagásica<sup>52</sup>.

No estágio A, estão os pacientes da forma indeterminada, sem sintomas presentes ou progressos de IC e com ECG e radiografia (RX) de tórax normal.

No estágio B, estão os pacientes com cardiopatia estrutural que nunca tiveram sinais nem sintomas de IC. Esse estágio contempla duas situações clínicas: B1 e B2. No estágio B1, estão os pacientes com alterações eletrocardiográficas (distúrbios de condução ou arritmias) e que não têm disfunção ventricular. Esses pacientes podem ter alterações ecocardiográficas discretas (anormalidades da contratilidade regional), porém a função ventricular global é normal. No estágio B2, estão os pacientes que já apresentam disfunção ventricular global, com fração de ejeção do VE (FEVE) reduzida.

No estágio C, estão os pacientes com sintomas prévios ou atuais de IC, e que possuem disfunção ventricular (NYHA I, II, III e IV).

No estágio D, encontram-se os pacientes com sintomas de IC em repouso, refratários ao tratamento clínico maximizado (NYHA IV), necessitando intervenções especializadas e intensivas.

Essa classificação é simples, operacional e consistente, permitindo compreensão internacional e comparação com outras etiologias (Quadro 1).

### 3.1. Fase aguda

Após a infecção inicial, a fase aguda da DC dura de 6-8 semanas. O quadro clínico se assemelha ao de outros casos de miocardite, com manifestações sistêmicas de febre, taquicardia desproporcional, esplenomegalia e edema. Inflamação pode ser observada no local em que os parasitos penetraram na pele. Se o local de penetração foi a região ocular, pode ocorrer conjuntivite acompanhada de edema palpebral unilateral e adenopatia satélite preauricular (Sinal de Romaña). O ECG pode revelar taquicardia sinusal, baixa voltagem dos complexos QRS, prolongamento do intervalo PR e/ou QT e alteração da repolarização ventricular. Podem ser observadas arritmias ventriculares, fibrilação atrial e bloqueio do ramo

direito, situações que indicam pior prognóstico<sup>53</sup>. Quando a doença é transmitida de forma congênita, pode ser associada a hepatoesplenomegalia, icterícia, hemorragia cutânea e sinais neurológicos, especialmente em neonatos prematuros. Outras condições mais raras podem levar à forma aguda, tais como contaminação oral e acidente de laboratório<sup>54,55</sup>.

A fase aguda é detectada mais frequentemente em crianças e, sem tratamento, admite-se que entre 5 e 10,0% dos pacientes sintomáticos morram durante essa fase, devido a IC aguda, meningite, raramente ocorrendo MS.

A fase aguda pode decorrer também de reativação infecciosa a partir de fase crônica previamente estabelecida. Condições que provoquem imunossupressão podem causar proliferação dos parasitos, lesões necróticas ou tumorais no cérebro, esôfago, e intensificação da miocardite<sup>56</sup>. Isto tem sido observado frequentemente em coinfeção por HIV, particularmente com contagens de CD4 inferiores a 200/ml e em transplante de órgãos<sup>57</sup>. Verifica-se quadro de miocardite e ou esofagite aguda, com exacerbação da cardiopatia prévia e ICC. Em situações pós-transplante cardíaco, pode ser difícil diferenciar-se reativação de rejeição, estando presentes febre, miocardite e lesões cutâneas<sup>58</sup>.

### 3.2. Fase crônica

Após a fase aguda inicial, três condições clínicas podem evoluir: a forma indeterminada, a forma cardíaca sem disfunção ventricular e a forma cardíaca com disfunção ventricular. Deve-se preferir essa nova classificação à anteriormente empregada, que definia formas congestiva e arritmica independentes. Destaca-se o principal marcador prognóstico, ou seja, a disfunção ventricular. Essas formas clínicas costumam ocorrer após o período de latência de várias décadas que caracteriza a forma indeterminada<sup>59</sup>.

Dada a ampla disponibilidade do ecocardiograma nos dias atuais, recomenda-se considerar a realização deste exame como parte da avaliação inicial de pacientes com sorologia positiva e sempre que houver mudanças no quadro clínico ou eletrocardiográfico. Para pacientes com alterações eletrocardiográficas, recomenda-se considerar a realização de ECG ambulatorial (Holter) na avaliação inicial e posteriormente sempre que os sintomas ditarem (Tabela 1).

Quadro 1 - Classificação clínica da disfunção ventricular esquerda na cardiopatia chagásica

Fase aguda	Fase crônica				
	Forma indeterminada	Forma cardíaca sem disfunção ventricular	Forma cardíaca com disfunção ventricular		
	A	B1	B2	C	D
Pacientes com quadro compatível com Doença de Chagas aguda	Pacientes sob risco de desenvolver ICC. Possuem sorologia positiva, não têm cardiopatia estrutural ou sintomas de ICC. Também não têm alterações digestivas	Pacientes com cardiopatia estrutural, evidenciada por alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas, mas com função ventricular global normal e sem sinais e sintomas atuais ou prévios de ICC	Pacientes com cardiopatia estrutural, caracterizada por disfunção ventricular global, mas sem sinais e sintomas prévios ou atuais de ICC	Pacientes com disfunção ventricular e com sintomas prévios ou atuais de ICC. (NYHA I, II, III ou IV)	Pacientes com sintomas refratários de ICC em repouso, apesar de tratamento clínico otimizado, necessitando intervenções especializadas

**Tabela 1 - Recomendações e níveis de evidência para realização de testes cardiológicos na avaliação inicial da fase crônica da cardiopatia chagásica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Eletrocardiograma de 12 derivações	C
	Radiografia de tórax em pósterio-anterior	C
IIa	Ecodopplercardiograma	C
	Eletrocardiograma ambulatorial (Holter) em pacientes com ECG de repouso alterado	C

### 3.2.1. Forma indeterminada

Por definição, os pacientes com essa forma apresentam sorologia e/ou exames parasitológicos positivos para *Trypanosoma cruzi*, mas não manifestam sintomas, sinais físicos ou evidências de lesões orgânicas (cardíacas e extracardíacas) ao ECG e no R-X de tórax, bem como em outros estudos radiológicos (esôfago e cólon)<sup>60-62</sup>. Entretanto, se o paciente for submetido a testes mais rigorosos e sofisticados (ecocardiograma, avaliação autonômica, teste ergométrico, Holter, cintilografia miocárdica, ressonância magnética, cateterismo cardíaco, biopsia endomiocárdica), algumas alterações podem ser observadas, geralmente discretas e sem valor prognóstico estabelecido em qualquer estudo<sup>61,63-66</sup>. Por serem portadores de infecção chagásica, admite-se que os pacientes com esta forma da doença estejam sob risco aumentado de se desencadear IC e anormalidades da contratilidade regional, assim evoluindo para a forma cardíaca propriamente dita.

Essa fase pode durar até 30-40 anos, ao cabo da qual uma fração igual a 30-40,0% dos pacientes desenvolverá a forma cardíaca<sup>62,67</sup>. Os demais pacientes permanecerão assintomáticos durante toda a vida, em condição de equilíbrio imunológico entre o parasito e o hospedeiro<sup>68</sup>. O aparecimento gradual de alterações eletrocardiográficas (ou ecocardiográficas) marca o início da forma cardíaca crônica<sup>69</sup>.

### 3.2.2. Forma cardíaca sem disfunção ventricular

Embora o mais comum seja a coexistência de manifestações arrítmicas com o quadro congestivo, alguns pacientes podem apresentar uma forma de cardiopatia chagásica caracterizada apenas por arritmias e distúrbios de condução intraventricular e atrioventricular, com função ventricular normal. Ainda que a arritmia ventricular maligna seja mais comum em pacientes com disfunção ventricular concomitante, ela também pode ocorrer em ventrículos com função preservada e constitui importante marcador prognóstico<sup>70</sup>.

Sintomas relacionados às arritmias incluem palpitações, tonturas, lipotimia e síncope. A síncope na cardiopatia chagásica pode ser devida tanto a episódios de taquiarritmias ventriculares quanto a disfunção sinusal e bloqueios atrioventriculares (BAV) com assistolia<sup>71</sup>. Morte súbita é a principal causa de óbito e o mecanismo é múltiplo (taquicardia ou fibrilação ventricular e assistolia), estando associada a múltiplas áreas cicatriciais no miocárdio<sup>59,70</sup>.

Incompetência cronotrópica pode decorrer de degenerações do sistema de condução e de disfunção autonômica, causando sintomas relacionados à intolerância ao exercício físico, mesmo com função ventricular normal<sup>30,72</sup>.

### 3.2.3. Forma cardíaca com disfunção ventricular

A insuficiência cardíaca crônica habitualmente instala-se 20 anos ou mais após a infecção original. O quadro clínico nesse estágio depende da expressão de três distúrbios frequentemente coexistentes: IC, arritmias e tromboembolismo. A apresentação clínica mais frequente é IC biventricular, com predominância dos sintomas relacionados ao maior comprometimento do ventrículo direito (estase jugular, hepatomegalia, ascite e edema de membros inferiores), associada a arritmias ventriculares, atriais e distúrbios de condução atrioventricular e intraventricular<sup>73,74</sup>.

Os pacientes costumam queixar-se de fraqueza mais do que de dispneia, o que pode ser parcialmente explicado por níveis de pressão arterial mais baixos, quando comparados a outras etiologias de IC e pela concomitância ou preponderância, em alguns casos, de disfunção ventricular direita. Muitos pacientes apresentam dor torácica, usualmente como angina atípica, possivelmente devida a anormalidades da microcirculação causadas pelo processo inflamatório<sup>75</sup>. O exame clínico revela cardiomegalia significativa com *ictus cordis* impulsivo e difuso, sopros de insuficiência mitral e tricúspide e desdobramento amplo de segunda bulha.

Os ventrículos dilatados e com aneurismas de ponta, além da elevada prevalência de fibrilação atrial em estágios mais avançados, constituem importantes fontes de trombos murais, ocasionando fenômenos tromboembólicos sistêmicos e pulmonares<sup>76</sup>. Acidentes vasculares encefálicos (AVE) são mais comuns em pacientes com IC de etiologia chagásica do que em outras etiologias, configurando-se essa etiologia como fator de risco<sup>77</sup>. O prognóstico se agrava à medida que o quadro congestivo progride e as arritmias se tornam de difícil controle<sup>78-80</sup>.

## 4. Diagnóstico clínico, diagnóstico diferencial e prognóstico da cardiopatia chagásica crônica

### 4.1. Diagnóstico clínico da CCC

Como referido acima, a CCC pode manifestar-se por IC, eventos tromboembólicos, arritmias ventriculares e MS<sup>80</sup>. Seu diagnóstico baseia-se em epidemiologia positiva, anamnese, exame físico, alterações eletrocardiográficas, radiológicas e testes sorológicos<sup>81-83</sup>. A sintomatologia predominante é de IC, com dispneia progressiva, fadiga, astenia. Sintomas de IC direita, como edema, aumento do volume abdominal e desconforto epigástrico, podem aparecer precocemente, mas são mais frequentes em etapas avançadas da doença, acompanhados de sintomas de baixo débito cardíaco, como intolerância ao esforço. História sugestiva de eventos arrítmicos (bradiarritmias ou taquiarritmias), com palpitações, pré-síncope e síncope é frequente<sup>79,84,85</sup>. Eventos tromboembólicos, notadamente o AVE, podem ser a primeira manifestação da CCC e se origina

principalmente de trombos intracavitários<sup>84</sup>. Dor anginosa de caráter atípico é frequente e decorre de isquemia na ausência de obstrução coronariana angiograficamente detectável, sendo explicada por alterações inflamatórias, trombozes e outros distúrbios da microcirculação coronariana<sup>32,37,75</sup>. O exame semiológico pode evidenciar cardiomegalia global, sopros de regurgitação mitral e tricuspídea e a presença de 3ª bulha. Sinais de baixo débito, como hipotensão e pulso filiforme, são detectáveis em alguns indivíduos, em contraste com sinais de congestão pulmonar menos conspícua, fato que se deve à importante disfunção do VD<sup>73,86,87</sup>.

#### 4.1.1. Testes sorológicos (Tabela 2)

Dada a baixa parasitemia na fase crônica da doença, os testes parasitológicos não são utilizados e testes sorológicos baseados na detecção de anticorpos contra o *T. cruzi* devem ser rotineiramente empregados para o estabelecimento da etiologia da cardiopatia<sup>81</sup>.

O diagnóstico sorológico da infecção pelo *T. cruzi* é confirmado (ou excluído) pelo emprego de pelo menos dois testes sorológicos de princípios diferentes, que devem comprovar a existência de anticorpos anti-*T. cruzi*<sup>81</sup>. A quantificação da concentração de anticorpos é desejável. Os testes sorológicos mais empregados e de maior utilidade são os convencionais: ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI) e hemaglutinação indireta (HAI). Quando realizados os três testes, é possível obter concordância entre eles em mais de 98,0% dos soros<sup>88,89</sup>. Cada teste apresenta características diferentes quanto à sensibilidade e especificidade: testes ELISA e IFI apresentam sensibilidade superior a 99,5%, porém a especificidade é menor (97-98,0%). Os testes de HAI apresentam sensibilidade menor (97-98,0%) com especificidade maior (99,0%)<sup>90-93</sup>. Com os dois testes acima recomendados, evitam-se resultados falso-positivos ou falso-negativos, ambos com conotações éticas e judiciais<sup>81,89-94</sup>.

#### 4.1.2. Exames complementares (Tabela 3)

##### 4.1.2.1. Eletrocardiograma

As alterações eletrocardiográficas constituem, frequentemente, o primeiro indicador do surgimento da CCC. Inicialmente, as alterações são caracterizadas por retardos transitórios ou fixos da condução atrioventricular, da condução no ramo direito, alterações da repolarização ventricular e ectopias ventriculares<sup>95,96</sup>. Na evolução, principalmente

quando surgem os distúrbios de contratilidade, global ou regional, as alterações no ECG se tornam marcantes e têm implicações prognósticas relevantes<sup>69,97</sup>.

Na CCC, o bloqueio completo do ramo direito, associado ao hemibloqueio anterior esquerdo, constitui a alteração mais frequente (> 50,0% dos pacientes)<sup>69,95,96</sup>. O acometimento do ramo esquerdo ou do fascículo posterior esquerdo é raro. Os BAV de graus variáveis são comumente descritos em diversos estudos<sup>69,95-98</sup>. Os BAV mais avançados são decorrentes de lesões extensas do nó AV e sistema de His e podem ser a primeira manifestação da doença. Disfunção do nó sinusal pode ocasionar episódios de bloqueio sino-atrial, com bradicardia ou taquicardia atrial ectópica. *Flutter* e fibrilação atrial são tardios e costumam ocorrer após a instalação de grave disfunção ventricular, como em outras cardiopatias<sup>99,100</sup>.

**Tabela 3 - Recomendações e níveis de evidência para a realização de métodos complementares para o diagnóstico e prognóstico do paciente com cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	ECG de 12 derivações na avaliação diagnóstica periódica de paciente chagásico	C
	Radiografia de tórax na avaliação diagnóstica periódica de paciente chagásico	C
	Ecodopplercardiograma na avaliação complementar diagnóstica e prognóstica do paciente com CCC	C
	Eletrocardiografia dinâmica (Holter) para avaliação de arritmias e estratificação prognóstica do paciente com CCC	C
	Teste de esforço cardiopulmonar para avaliação funcional, estratificação de risco e auxílio na indicação de transplante cardíaco no paciente com IC avançada	C
IIa	Cateterismo cardíaco para avaliação da anatomia coronariana em pacientes com angina típica e com fatores de risco importantes para doença coronariana ou com teste muito positivo para isquemia	C
	Ecodopplercardiograma na avaliação de paciente com a forma indeterminada	C
	Cateterismo cardíaco direito para avaliação de resistência vascular pulmonar em candidatos a transplante cardíaco com evidência não invasiva de hipertensão pulmonar	C
III	Cateterismo cardíaco para avaliação de aneurisma apical ou infero-basal se houver proposta de aneurismectomia ou de ablação percutânea de circuitos arritmogênicos	C
	Cateterismo cardíaco como indicação rotineira em pacientes chagásicos com dor atípica	C

**Tabela 2 - Recomendações e níveis de evidência para realização de testes sorológicos e parasitológicos na avaliação etiológica de paciente com suspeita de infecção por *T. cruzi***

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Utilização de dois testes sorológicos de princípios diferentes para confirmação do diagnóstico etiológico na fase crônica da doença (IFI, HAI e ELISA)	C
III	Utilização da reação de Machado Guerreiro	C

Extrassístoles ventriculares polimórficas são comuns na presença de disfunção ventricular. Arritmias ventriculares complexas, como a taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), ou sustentada (TVS), podem existir mesmo em pacientes sem IC, porém, usualmente, ocorrem em casos mais avançados e sua coexistência é indicativa de pior prognóstico<sup>69,79,85,97</sup>.

#### 4.1.2.2. Radiografia torácica

Nas fases avançadas, cardiomegalia global muito acentuada em geral contrasta com graus discretos ou ausência de congestão pulmonar. Cabe ressaltar que, devido ao frequente e acentuado comprometimento do ventrículo direito (VD) e insuficiência tricúspide, o aumento das cavidades direitas pode se destacar no RX de tórax. Congestão venosa sistêmica, derrame pleural e pericárdico frequentemente acompanham os sinais de cardiomegalia.

#### 4.1.2.3. Ecocardiografia

O exame ecocardiográfico (ECO) permite avaliar o desempenho contrátil regional e global do VE, o comprometimento do VD, a presença de aneurismas apical ou submitral, trombos cavitários e alterações da função diastólica<sup>74,101</sup>. Em grandes séries de pacientes, mesmo na fase indeterminada da doença, o ECO pode demonstrar alterações de contratilidade segmentar em parede inferior ou apical do VE em 10 a 15,0% dos casos e o aneurisma apical pode ser detectado em 40 a 60,0% dos pacientes com CCC<sup>74,101,102</sup>. Disfunção sistólica também tem sido detectada com a utilização do Doppler tecidual. As velocidades de encurtamento sistólico e alongamento diastólico, mesmo em pacientes com ECG normal podem evidenciar tempos de contração isovolumétrica prolongados em ambos os ventrículos<sup>103-106</sup>. Portanto, um ECG normal não exclui a presença de dano funcional ao miocárdio<sup>103,105-107</sup>. Estudos com estresse farmacológico têm demonstrado redução da resposta inotrópica e cronotrópica à infusão de dobutamina, incluindo resposta contrátil bifásica<sup>72</sup>. Finalmente, o ECO de estresse pode induzir arritmias ventriculares complexas mesmo em pacientes em fases precoces da cardiopatia<sup>108</sup>.

É importante frisar que, como será visto adiante, embora alguns pacientes com a forma indeterminada possam apresentar ao ECO alterações, geralmente sutis, de função diastólica ou sistólica, inúmeras séries documentam o excelente prognóstico em geral dos pacientes com essa forma da DC<sup>14,62,68,82,109</sup>.

O aspecto clássico do ECO na CCC avançada é o de grande dilatação das cavidades atriais e ventriculares, com hipocinesia difusa, biventricular, aspecto este não tão chamativo em miocardiopatias isquêmicas ou de outras etiologias<sup>63,74</sup>. Também se observa insuficiência das válvulas atrioventriculares, secundária à dilatação dos anéis valvares. Apesar do predomínio do déficit contrátil difuso, aneurismas ventriculares detectados com ECO em 47 a 67,0% são característicos na CCC e se associam a maior risco tromboembólico (em posição apical) e a arritmias ventriculares malignas (em parede inferior basal ou posterior-lateral)<sup>102</sup>. Os trombos murais podem ser visibilizados com ECO também

nos átrios, especialmente em vigência de fibrilação atrial. Todos esses aspectos ecocardiográficos são relevantes para o prognóstico de pacientes com CCC<sup>74,101,109</sup>.

#### 4.1.2.4. Ressonância magnética cardíaca

Na CCC, a fibrose miocárdica é substrato constante e intenso, associado à progressão da doença e a prognóstico ominoso pelo elevado risco de morte súbita e arritmias ventriculares<sup>39,70</sup>. A ressonância magnética cardíaca permite a identificação precoce do envolvimento cardíaco, através da detecção de áreas de realce tardio indicativos de fibrose, permitindo a estratificação mais precisa dos estágios de gravidade<sup>110</sup>. A extensão da fibrose correlaciona-se diretamente com o estágio de evolução da doença e com a classe funcional e, inversamente, com a FEVE, contribuindo para a estratificação prognóstica na CCC<sup>110</sup>.

#### 4.1.2.5. Medicina nuclear

A avaliação da função biventricular pela angiocardiorrafia nuclear com <sup>99m</sup>Tc é alternativa ao ECO, principalmente para avaliação da fração de ejeção do ventrículo direito e avaliação das condições de sincronização contrátil de ambos os ventrículos, aspectos esses com valor prognóstico<sup>63,86</sup>. A cintilografia de perfusão miocárdica demonstra déficits perfusionais segmentares em até 30,0% dos pacientes com CCC e dor anginosa, mas com coronariografia normal, indicando alterações da microcirculação coronariana, distúrbios esses que se correlacionam com deterioração progressiva da função ventricular<sup>75,111</sup>.

#### 4.1.2.6. Eletrocardiografia dinâmica (Holter)

Indicado para avaliação de paciente chagásico com síncope, que pode ser decorrente de bradiarritmias ou taquiarritmias ventriculares<sup>112,113</sup>. Ambas podem coexistir no mesmo paciente, sendo as mais graves a TVS e o BAV avançado. A TVNS, em séries retrospectivas e prospectivas, bem como em revisão sistemática, também se demonstrou preditora de pior prognóstico<sup>79,85,112,113</sup>.

#### 4.1.2.7. Teste ergométrico e teste cardiopulmonar

Os testes ergométrico e cardiopulmonar, embora de utilidade limitada para esclarecimento de dor torácica no paciente chagásico, são úteis para a detecção e o prognóstico de arritmias induzidas por esforço na CCC<sup>108,112</sup>. O teste cardiopulmonar com medida direta do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) demonstra que pacientes com VO<sub>2</sub> inferior a 12 ml/kg/min apresentam elevada mortalidade em um ano, sendo também utilizado como método auxiliar na indicação de transplante cardíaco (TC), como será visto a seguir.

#### 4.1.2.8. Estudo eletrofisiológico

O estudo eletrofisiológico (EEF) permite investigação da função sinusal e da condução AV, estando também indicado para o esclarecimento de síncope de origem indeterminada após avaliação não invasiva, e em pacientes com MS revertida<sup>112,113</sup>. Não está indicado para avaliação de risco em pacientes com

função sistólica preservada ou com TVNS. É indicado, também, para o mapeamento de taquicardias ventriculares refratárias, para possível ablação de focos arritmogênicos<sup>113</sup>.

#### 4.1.2.9. Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco na CCC só deve ser indicado em situações especiais. Por exemplo, em alguns pacientes com dor anginosa típica e com fatores de risco clássicos para doença coronariana, ou com grande área isquêmica demonstrada em testes não invasivos. Ressalte-se que não deve ser indicado em pacientes chagásicos com dor atípica e sem fatores de risco coronariano<sup>37</sup>. Ver adiante a recomendação em pacientes necessitando de TC.

## 4.2. Diagnóstico diferencial da CCC

Não há manifestações clínicas, semiológicas ou alterações em exames complementares patognômicas da CCC. A confirmação sorológica da doença em paciente portador da síndrome clínica de IC constitui a sequência diagnóstica na maioria dos casos<sup>68,79,81</sup>. No ECG, o bloqueio de ramo direito associado ao hemibloqueio anterior esquerdo é altamente sugestivo de CCC em pacientes oriundos de área endêmica<sup>95,98</sup>, enquanto o bloqueio de ramo esquerdo torna pouco provável a etiologia chagásica. O aneurisma da ponta do VE, poupando o septo, constitui, na visão de vários investigadores, o que mais se aproximaria de um “marcador da doença”<sup>74,102</sup>. Também contribui para o diagnóstico de CCC encontrar-se, além das alterações de mobilidade segmentar do VE, intenso comprometimento do VD, que é pouco frequente nas cardiopatias isquêmica e hipertensiva<sup>63,86,87</sup>. A etiologia chagásica também se reforça no diagnóstico diferencial quando há queixa de dor precordial, usualmente atípica como angina, em pacientes com epidemiologia sugestiva, mesmo na vigência de defeitos perfusionais na cintilografia miocárdica<sup>24,75,111</sup>. Em tais circunstâncias, deve-se primeiramente confirmar a sorologia positiva do paciente, em vez de encaminhá-lo à cinecoronariografia, a qual, nesse contexto, quase sempre revela ausência de obstruções coronarianas angiograficamente detectáveis.

## 4.3. Prognóstico da cardiopatia chagásica crônica

A CCC é quase sempre progressiva e o prognóstico depende da fase e da forma clínica em que o paciente se encontra<sup>79,80,85</sup>. Na fase aguda, 90,0% dos casos apresentam comprometimento cardíaco, mas ele é usualmente benigno em mais de 90,0% dos casos. O prognóstico é, em geral, inversamente proporcional à idade do paciente e mais grave em crianças com miocardite ou encefalite grave<sup>114</sup>.

Em pacientes com a forma indeterminada, observa-se o aparecimento de alterações eletrocardiográficas em cerca de 2,0% a cada ano<sup>61,82,101</sup>. Embora vários pesquisadores descrevam alterações sutis da função sistólica e diastólica do VE em portadores da forma indeterminada<sup>72,74,105-108</sup>, e se especule que esses distúrbios possam identificar pacientes que evoluirão mais precocemente para a forma cardíaca da doença, duas ressalvas devem ser feitas neste contexto: em primeiro lugar, nesses estudos em geral, não são seguidos os critérios estritos para se definir que os pacientes incluídos

realmente estejam com a forma indeterminada - por exemplo, não se descartou neles a presença de colopatia, com enema opaco<sup>115</sup>; em segundo lugar, apesar de algumas pesquisas preliminares sugerirem que alterações precoces da contratilidade regional do VE em pacientes chagásicos com ECG normal sejam evolutivamente sinalizadoras de deterioração posterior da função global dessa câmara<sup>116</sup>, não há estudos que comprovem a importância de qualquer anormalidade para estratificação prognóstica nessa fase da doença<sup>61</sup>. Portanto, a forma indeterminada deve ser encarada como portando prognóstico benigno e sobrevida equiparável à de indivíduos sem DC<sup>61,62,81,82,100,117</sup>.

Em várias séries observacionais, quando se compara a evolução dos pacientes com CCC à evolução dos portadores de outras cardiomiopatias, os chagásicos têm pior evolução<sup>118,119</sup>. Há vários fatores fisiopatológicos para essa diferença, mas, em vários estudos, a disfunção contrátil do VE aparece como preditor prognóstico independente, quer avaliado pela cardiomegalia ao RX de tórax, quer pela fração de ejeção ou diâmetro ventricular<sup>79,85,109,118-120</sup>.

Em cardiopatas crônicos avaliados com diversos métodos não invasivos, um escore de risco foi descrito em 2006, utilizando 6 fatores prognósticos identificados por análise multivariada e seguimento a longo prazo<sup>79</sup>. As variáveis com valor prognóstico independente foram: classe funcional III ou IV (5 pontos), cardiomegalia ao RX (5 pontos), disfunção ventricular no ECO (3 pontos), TVNS ao Holter (3 pontos), baixa voltagem do QRS (2 pontos) e sexo masculino (2 pontos). Baseado nesse escore de Rassi<sup>79</sup>, ponderado com base no significado prognóstico dessas variáveis, os pacientes com baixo risco (escore 0 a 6 pontos) tiveram mortalidade de 10,0%, os de risco intermediário (escore 7 a 11 pontos) tiveram mortalidade de 44,0% e os de alto risco (escore 12 a 20 pontos) apresentaram mortalidade de 84,0% em 10 anos de seguimento<sup>79</sup>.

Em revisão sistemática de estudos avaliando prognóstico que englobaram um total de 3.928 pacientes, identificou-se como variáveis prognósticas independentes: a disfunção sistólica do VE, classe funcional III/IV e cardiomegalia ao RX de tórax<sup>85</sup>. A combinação de disfunção ventricular com a presença de TVNS ao Holter identifica grupo com risco em média 2,14 vezes maior de morte durante o seguimento a que se referem esses estudos<sup>79,85</sup>. A presença de arritmia ventricular em pacientes em pacientes com IC identifica os pacientes com maior chance de apresentar MS<sup>79,85,119,120</sup>. Tais algoritmos conseguem de maneira simplificada e lógica estratificar o prognóstico empregando parâmetros clínicos e métodos disponíveis na maioria dos serviços de cardiologia em nosso meio<sup>79,85</sup>. Na CCC, assim como em outras formas de cardiopatia, outras variáveis, como classe funcional, disfunção ventricular direita, diâmetro ventricular, FEVE, VO2, tempo de exercício e nível do BNP, podem afetar o prognóstico<sup>78,86,119-122</sup> (Figura 4).

## 5. Tratamento etiológico da Doença de Chagas

O tratamento etiológico da DC é controverso, especialmente quanto a sua indicação na fase crônica tardia. Atualmente, dispõe-se de apenas dois medicamentos comprovadamente parasiticidas (no Brasil, somente um), comprovando o cabal



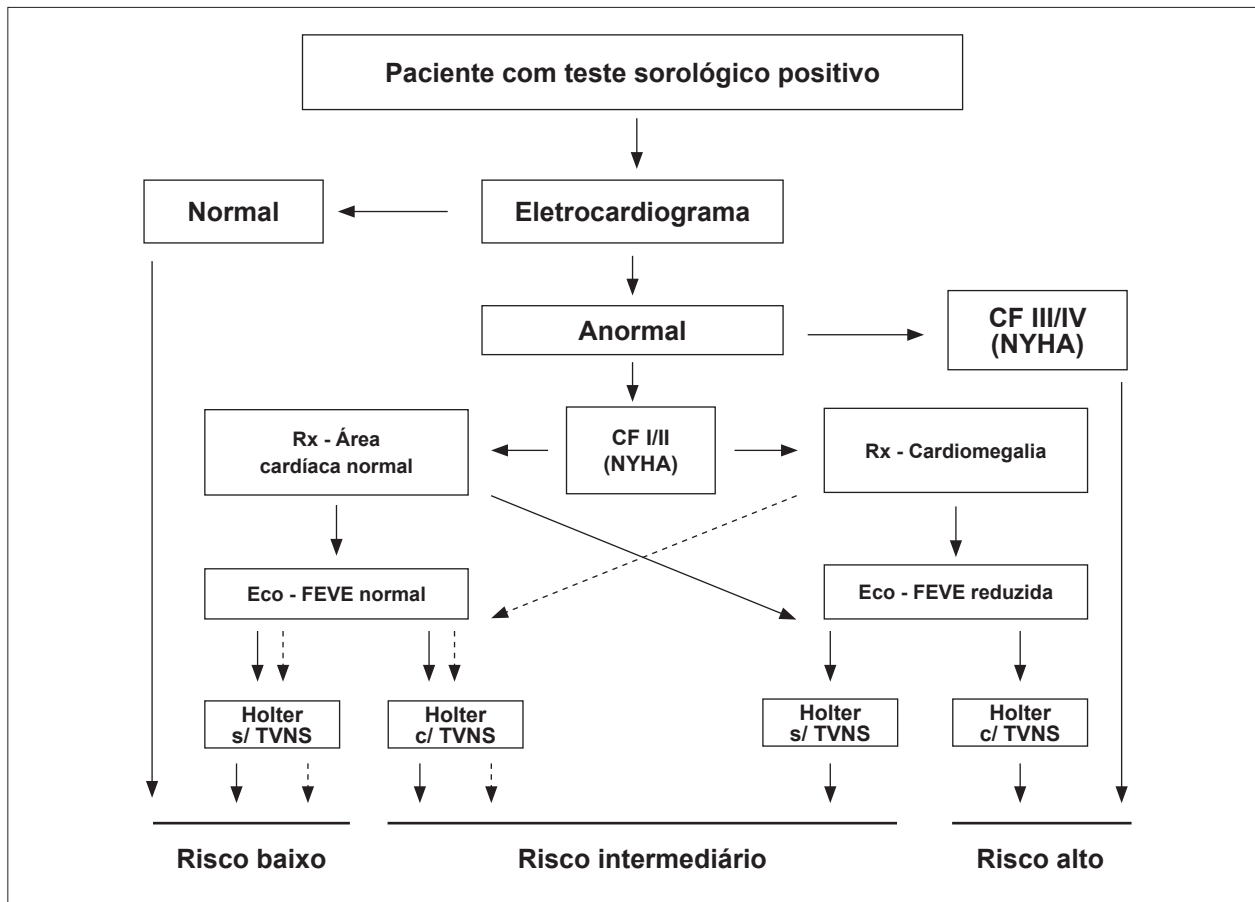


Fig. 4 - Algoritmo para estratificação do risco na cardiopatia chagásica crônica (\*). (\*)Adaptado de Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. *Circulation*. 2007;115:1101-8.

desinteresse da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos fármacos ao longo de várias décadas. Não foram conduzidos estudos definitivos avaliando o efeito do tratamento parasiticida sobre a história natural da doença, e o contexto de incerteza é agravado pela ausência de exames que assegurem a total erradicação do parasito e confirmem a cura da enfermidade. Reafirmando conceitos abordados em capítulos anteriores desta Diretriz:

## 5.1. A participação do parasito

### 5.1.1. Fase aguda

Há relação direta entre a presença e a quantidade do parasito e a intensidade da miocardite. Entretanto, mesmo sem qualquer tratamento antiparasitário, mais de 90,0% dos casos agudos restabelecem-se do quadro infeccioso sem aparentes sequelas imediatas.

### 5.1.2. Fase crônica

Por biopsia endomiocárdica em pacientes com diferentes formas clínicas, foi possível constatar a importância da miocardite linfocitária na progressão para a forma com IC. Trabalhos posteriores demonstraram associação topográfica entre antígenos e DNA do *T. cruzi* e focos de miocardite,

sugerindo que a presença do parasito é fundamental para a perpetuação do processo inflamatório. Entretanto, a gravidade da inflamação é desproporcionalmente intensa face à paucidade de elementos do *T. cruzi*<sup>123</sup>.

## 5.2. Medicamentos parasiticidas

### 5.2.1. Nifurtimox (nitrofurano)

Descrito em 1965 (laboratório Bayer - Lampit - não mais disponível no Brasil), seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido. O comprimido contém 120 mg da substância ativa. A dose recomendada é de 15 mg/kg/dia em crianças ou casos agudos e de 8 a 10 mg/kg/dia em adultos, por 60 dias de tratamento, sendo a dose diária dividida em três vezes. Sua absorção é gastrointestinal, sendo metabolizado no fígado (citocromo P450) e excretado preferencialmente por via renal. Seus efeitos colaterais são: anorexia (o mais intenso e frequente), dor abdominal, náuseas, vômitos e emagrecimento.

### 5.2.2. Benznidazol (nitroimidazólico)

Foi desenvolvido pelo laboratório Roche com o nome comercial de Rochagan (1971), sendo atualmente produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

(LAFEPE). Os comprimidos têm 100 mg da substância ativa. Sua absorção se dá pelo trato gastrointestinal e excreção predominantemente renal, com meia vida de 12 horas. A dose recomendada é de 10 mg/kg/dia em crianças ou quadros agudos e 5 mg/kg/dia em crônicos, por 60 dias de tratamento, sendo a dose diária dividida em duas ou três vezes. A dose máxima diária recomendada é de 300 mg. Para adultos com peso acima de 60 kg, deve ser calculada a dose total esperada, estendendo-se o tempo de tratamento para além dos 60 dias, até completar a dose total necessária. Assim, paciente de 65 kg receberá 300 mg por dia, durante 65 dias, o de 70 kg, essa dose diária por 70 dias até o máximo de 300 mg, por 80 dias em paciente com 80 kg. Acima desse peso, mantém-se a dose de 300 mg e o período máximo de 80 dias para os pacientes. O efeito colateral mais frequente é a dermatite urticariforme que ocorre em até 30,0% dos pacientes, já no final da primeira semana de tratamento, apresentando boa resposta terapêutica com anti-histamínicos ou, mais efetivamente, com pequenas doses orais de corticosteroides. Quando há febre e adenomegalia, deve-se suspender a medicação. Outros efeitos adversos incluem polineuropatia (geralmente ao final do tratamento de 60 dias), com dor e/ou formigamento nos membros inferiores, anorexia (com intensidade muito menor que a do Nifurtimox). Leucopenia significativa e agranulocitose são raras e, quando ocorrem, obrigam a interrupção do tratamento. Foi descrito aparecimento de linfomas em coelhos e ratos tratados com benznidazol, mas não há relatos disso em milhares de pacientes tratados por diversos autores ao longo de várias décadas.

Tais medicamentos são contraindicados em gestantes e em pacientes com insuficiência renal ou hepática<sup>124-127</sup>.

### 5.3. Indicação para o tratamento etiológico na DC (Tabela 4)

Em boletim da OMS<sup>127</sup>, fica autorizado o tratamento parasiticida a todo paciente chagásico, desde que seja prescrito por médico com experiência no manuseio da medicação e que tenha condições de diagnosticar e atender possíveis efeitos colaterais, além de garantir acompanhamento pós-tratamento<sup>128</sup>. Distinguem-se dois tipos de indicação para o tratamento parasiticida<sup>81,129,130</sup>.

#### 5.3.1. Indicações consensuais

5.3.1.1. *Fase aguda para todo paciente, irrespectivo do mecanismo de transmissão*

Embora, na maioria dos pacientes infectados agudamente, a doença não seja diagnosticada pela inespecificidade dos

sintomas e sinais nessa fase, o tratamento deve ser realizado em todos os casos e o mais breve possível, independente da via de transmissão, à exceção da presença de gravidez, que contraindica o tratamento etiológico<sup>81,114,131,132</sup>.

#### 5.3.1.2. Fase crônica em crianças

Em estudo brasileiro, randomizado e controlado por placebo, 130 crianças chagásicas, entre 7 e 12 anos, receberam benznidazol (7,5 mg/kg/dia por 60 dias) ou placebo: após três anos de seguimento, verificou-se que 37 das 64 crianças (58,0%) tratadas e apenas três das 66 (5%) que receberam placebo tiveram negatificação da reação de imunofluorescência indireta ( $p < 0,001$ ). Esse efeito favorável na relação hospedeiro-parasita manteve-se, em linhas gerais, após 6 anos de seguimento<sup>133,134</sup>. Em outra série independente de casos, na Argentina, 106 crianças chagásicas, entre 6 e 12 anos, foram randomizadas para benznidazol ou placebo por 4 anos, sendo verificado que 62,0% das crianças tratadas e nenhuma das que receberam placebo tiveram negatificação da sorologia (ELISA) para *T. cruzi* ( $p < 0,01$ )<sup>134</sup>. Com base nesses resultados, e mesmo sem evidência de que o tratamento altere o prognóstico de forma clinicamente relevante, recomenda-se que todas as crianças chagásicas sejam tratadas precocemente.

#### 5.3.1.3. Contaminação acidental

Recomenda-se iniciar tratamento tão logo seja o acidente caracterizado como de risco elevado para transmissão da infecção. São caracterizados como de risco elevado os acidentes pérfuro-cortantes ou por contato com mucosas, durante a manipulação de material contendo parasitos vivos, tais como amostras para cultivo, vetores e animais de laboratório infectados, amostras de pacientes suspeitos de elevada parasitemia e material de necropsia. O uso de benznidazol na dose de 7-10 mg/kg é mantido por no mínimo dez dias. Com evidências de alta carga parasitária, o tratamento deve prolongar-se por um mínimo de 30 dias. Na situação de contato com sangue de paciente crônico (baixo risco), a profilaxia medicamentosa não está rotineiramente indicada, recomendando-se a monitorização sorológica<sup>81,128</sup>.

#### 5.3.1.4. Reativação

A reativação da DC (agudização de paciente crônico) pode ocorrer em pacientes imunossuprimidos farmacologicamente ou em coinfectados pelo HIV. O tratamento específico convencional está indicado nessas situações, por período de 60-80 dias, na dependência das condições clínicas do paciente. Não havendo sintomas, mas com parasitemia persistentemente elevada, o tratamento parasiticida tem sido indicado por alguns autores, embora sejam necessários longos períodos de seguimento para melhor avaliação da eficácia dessa conduta<sup>81,128</sup>.

#### 5.3.2. Indicações não consensuais

5.3.2.1. *Fase crônica tardia e forma indeterminada em indivíduos jovens*

A OMS e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)<sup>127</sup> divulgaram conceitos sobre o tratamento etiológico

**Tabela 4 - Recomendações e níveis de evidência para o tratamento etiológico da cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Fase aguda	B
	Fase crônica em crianças	B
	Contaminação acidental	C
	Reativação na fase crônica	C
III	Forma cardíaca avançada	C

e recomendaram sua implementação em países onde há pouco controle da DC. O tratamento na fase crônica tardia visa a reduzir os níveis de parasitemia, evitar o aparecimento ou a progressão de lesões viscerais e interromper a cadeia de transmissão. O tratamento nessa fase é indicado para pacientes com a forma indeterminada e com as formas cardíaca e digestiva leves<sup>81,132</sup>. A indicação para o tratamento parasiticida em pacientes chagásicos crônicos com a forma indeterminada é política de saúde pública em alguns países sul-americanos, e constitui recomendação primordial a partir de seminários conduzidos pelo CDC norte-americano tão logo decisão federal implementou a obrigatoriedade de testes sorológicos para doadores de sangue e de órgãos em todo o território daquele país<sup>133</sup>. Embora não exista comprovação de que o tratamento etiológico altere a história natural a partir da forma indeterminada (estudos randomizados com esse desfecho não foram publicados), deve-se ressaltar que os resultados de estudos observacionais e dos randomizados em crianças (alterando favoravelmente desfechos substitutos) são considerados suficientes, por muitos pesquisadores, para embasar a recomendação, visando a prevenir a instalação de cardiopatia<sup>134-141</sup>.

Em pacientes com CCC estabelecida, a indicação para o tratamento parasiticida permanece controversa. Diversos pesquisadores entendem ser defensável a conduta de tratar com base em: a) evidências experimentais de que o tratamento etiológico atenua a progressão da cardiopatia, divulgadas por grupos distintos de pesquisadores<sup>45,418</sup>; b) estudos observacionais em humanos, embora não “definitivos”, com desfechos clinicamente relevantes, apontam para a possibilidade de impacto positivamente concreto sobre a história natural da doença, mesmo em fase (não avançada) da CCC<sup>46,81,126,132,133,141</sup>; c) a relativa paucidade e pequena gravidade dos efeitos colaterais, em confronto com o potencial de benefício ligado a tratamento de curta duração (dois meses em geral). Para tentar dirimir conclusivamente o dilema, face aos riscos opostos de cometerem-se erros alfa ou beta, está em andamento investigação multicêntrica internacional, randomizada, duplo-mascarada e controlada por placebo, avaliando a evolução clínica por 6 anos de pacientes com CCC tratados com benznidazol (o estudo BENEFIT)<sup>49</sup>.

Os resultados do estudo BENEFIT poderão ser estratégicos no contexto dos pacientes chagásicos já manifestamente cardiopatas. Em ambos os contextos não houve consenso entre os Editores da Diretriz quanto à classe de recomendação e nível de evidência para indicação do tratamento para esses grupos de pacientes. Enquanto um percentual dos Editores sugere que o tratamento da forma cardíaca não avançada receba recomendação classe IIa com nível de evidência B, e que a forma indeterminada em adultos jovens tenha recomendação classe IIa com nível de evidência C, um outro percentual dos Editores sugere recomendação IIb, e aguardam os resultados das investigações para uma eventual definitiva recomendação.

#### 5.4. Critérios de cura da infecção

O seguimento laboratorial dos pacientes tratados, tanto na fase aguda, como crônica recente ou crônica tardia, visa avaliar se ainda há parasitos no organismo e se ainda estão presentes os anticorpos antitripanosoma<sup>142</sup>. Os exames

parasitológicos (xenodiagnóstico, hemocultivo, reação em cadeia de polimerase - PCR) têm valor apenas quando se encontra *T. cruzi*, significando falha terapêutica. Resultados parasitológicos negativos são insuficientes para afirmar que ocorreu cura da infecção. Para a pesquisa de anticorpos são requeridos exames sorológicos. Resultados positivos (presença de anticorpos) não necessariamente atestam insucesso da terapêutica tripanossomicida, ao passo que resultados negativos persistentes (ao longo de muitos anos) significam cura<sup>143,144</sup>. Obtendo-se sucesso terapêutico, há declínio progressivo da concentração de anticorpos, até a negatificação dos testes sorológicos. Essa curva inicia seu declínio e chega a valores observados na população não infectada em prazos variáveis, que dependem do momento em que o tratamento foi realizado. Em casos tratados durante a fase aguda (independentemente da idade), o declínio se observa no primeiro ano e alcança a negatificação em menos de 5 anos. Em crianças (12-14 anos) ou adultos tratados nos primeiros anos após a infecção, o declínio é observado nos primeiros 5 anos e a negatificação ocorre em geral até 10 anos após. Em adultos tratados mais tardiamente, a curva só apresenta inflexões após 10-20 anos e a negatificação se observa após 30 anos ou mais<sup>132</sup>. O avanço conceitual proposto, porém ainda não aceito generalizadamente, é o de considerar quedas significativas de concentração de anticorpos anti-*T. cruzi* com o mesmo significado que sua ausência. Sugere-se repetir exames sorológicos anualmente, até que se observe negatificação persistente<sup>88,145,146</sup> (Tabela 5).

O controle com exames parasitológicos após tratamento é dispensável, pois apenas poderá verificar fracasso terapêutico. Se disponível, poderá ser indicado anualmente<sup>147</sup>.

#### 5.5. Condutas clínicas em pacientes com a forma indeterminada

Conforme já apontado, a forma indeterminada caracteriza-se pela soropositividade para anticorpos contra o *T. cruzi*, ausência de sintomas e de sinais físicos, de alterações no ECG e nos exames radiológicos de tórax, de esôfago e de cólon (enema opaco normal, exigido para caracterizar o paciente como portador dessa forma, mesmo com hábito intestinal normal)<sup>115</sup>. Como o prognóstico desses pacientes é comparável ao da população não chagásica, não deve haver restrições à vida normal e nem indicação para afastamento do trabalho<sup>131</sup>. A restrição a atividades que coloquem em risco sua vida ou de terceiros é discutível<sup>82</sup>. Gestação, bem como amamentação, deve ter as mesmas orientações das gestantes não chagásicas, todavia, atenção especial deve ser dada ao recém-nascido, visando ao diagnóstico precoce da transmissão congênita. Se possível, deve-se realizar exame parasitológico no sangue do recém-nato; se positivo, deve-se iniciar o tratamento parasiticida, se negativo ou se o exame parasitológico não

**Tabela 5 - Recomendações e níveis de evidência para a indicação de exames como critérios de cura na cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
IIa	Controle sorológico	B
IIb	Controle parasitológico	B

estiver disponível, recomenda-se o exame sorológico (IgG) por volta do 6º ou 9º mês de vida (quando não mais estarão presentes os anticorpos maternos); se positivo, iniciar o tratamento parasiticida e, se negativo, considerar a criança não contaminada<sup>81</sup>. Nos pacientes com forma indeterminada, recomenda-se avaliação clínica e ECG anual ou bianual<sup>129</sup>.

Há alguns anos, avançou-se uma proposta de redefinição da forma indeterminada, dispensando-se o enema opaco em chagásicos assintomáticos (ou substituindo-o por exame ultrassonográfico do abdômen) e passando-se a requerer ECO normal, além do ECG sem alterações, mas não houve receptividade a tal proposta<sup>115</sup>.

## 6. Tratamento da disfunção ventricular e insuficiência cardíaca

Incluindo o controle da infecção parasitária, como visto no Capítulo sobre tratamento etiológico, o manejo da CCC consiste no tratamento das diferentes manifestações clínicas da doença, na abordagem da disfunção ventricular e da IC, dos fenômenos tromboembólicos e dos distúrbios de ritmo (Tabela 5).

### 6.1. Disfunção ventricular e insuficiência cardíaca

Como em outras cardiopatias, o tratamento da IC de etiologia chagásica tem como base a utilização rotineira da combinação de três tipos de fármacos: diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e betabloqueadores adrenérgicos (BB)<sup>148</sup>.

Entretanto, apesar de a DC constituir causa importante de IC na América Latina, pacientes com DC e IC não foram incluídos nos grandes estudos que validaram aqueles medicamentos para tratar IC. Portanto, a real eficácia e a tolerabilidade desses fármacos em pacientes com CCC não foram estabelecidas cientificamente, e extrapola-se, empiricamente, seu uso, a partir do respaldo obtido em IC de outras etiologias.

#### 6.1.1. Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona tem papel fundamental no remodelamento cardíaco adverso e na progressão da disfunção ventricular na IC<sup>149</sup>. Vários estudos demonstraram o benefício da administração crônica de IECA<sup>150,151</sup> ou de BRA<sup>152</sup> no tratamento de pacientes com IC, tanto no remodelamento de VE, como na redução de morbidade e mortalidade. Entretanto, a quase totalidade dessas investigações não arrolou pacientes com CCC, havendo apenas estudos de pequeno porte com estes últimos<sup>153</sup>.

Em estudo experimental utilizando camundongos, o uso de captopril reduziu a miocardite e a fibrose na fase aguda da CCC<sup>154</sup>. Estudo clínico que incluiu 17,0% de pacientes com CCC, avaliando a ação do captopril sobre a classe funcional de 115 pacientes com IC, mostrou benefício desse bloqueio, mas sem separar os efeitos entre as etiologias<sup>155</sup>. Outro estudo com 42 pacientes com IC e DC mostrou que o aumento da dose de enalapril até o máximo recomendável era bem tolerado e melhorava a qualidade de vida, além de reduzir níveis de BNP e o índice cardiotorácico radiológico<sup>156</sup>.

A utilização dos IECAs na CCC é recomendada em todos os pacientes com disfunção ventricular, desde a classe funcional I (NYHA) até aqueles em classe funcional IV. Quando os IECA não são tolerados, o uso de BRAs constitui alternativa recomendada, com o mesmo suporte extrapolado de estudos em IC de outras etiologias<sup>157</sup>.

Em relação ao bloqueio da aldosterona, o uso de espironolactona e eplerenona (após infarto do miocárdio) demonstrou benefício em termos de morbidade e mortalidade de pacientes com IC<sup>158,159</sup>. O maior estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado que estudou a espironolactona na fase crônica da IC incluiu outras etiologias além da isquêmica, inclusive chagásica (algumas dezenas destes pacientes com CCC)<sup>159</sup>. Nesse estudo, o benefício do fármaco em pacientes em classe funcional III-IV (NYHA) foi evidente. Entretanto, uma análise de subgrupo para pacientes chagásicos não foi realizada e nem teria grande validade prática, uma vez que não foi pré-especificada e o número amostral foi exíguo. Estudo experimental utilizando a espironolactona sugeriu algum benefício na sobrevida e em reduzir fibrose miocárdica em *hamsters* infectados com *T. cruzi*<sup>160</sup>. Esse fármaco está indicado para pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE  $\leq$  35,0% e IC CF III/IV.

#### 6.1.2. Bloqueio betadrenérgico

Na cardiopatia isquêmica e na cardiomiopatia dilatada com disfunção sistólica, o tratamento da IC com betabloqueadores adrenérgicos em adição aos bloqueadores do SRAA mostrou-se, em vários estudos, eficaz para melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas e a necessidade de hospitalizações, bem como para aumentar a sobrevida<sup>161-166</sup>.

Como exposto no capítulo sobre patogênese, há aspectos peculiares da fisiopatologia da CCC que envolvem o sistema nervoso autônomo<sup>29-34,167,168</sup>. Há evidência de que a CCC tenha, entre outras características, a de constituir modelo de cardioneuropatia, pela importante denervação parassimpática, que precede a instalação da disfunção sistólica do VE. Também se tem demonstrado a circulação de anticorpos contra receptores adrenérgicos  $\beta$ -1 e muscarínicos M-2, os quais podem estar implicados na perpetuação do processo de IC. É possível, assim, que a característica ativação adrenérgica que se instala com a disfunção ventricular e se intensifica à medida que progride a IC, seja mais exacerbada em pacientes chagásicos do que em portadores de outras cardiopatias. Isso pode contribuir para acelerar o processo lesivo de remodelamento ventricular, induzir arritmias e talvez aumentar o risco de morte súbita.

Portanto, parece lógico extrapolar-se a indicação de BB no tratamento de pacientes chagásicos com disfunção ventricular, a partir dos estudos com outras causas de IC. Mas deve-se registrar que, sendo a bradicardia aspecto bastante frequente na CCC (por disfunção sinusal, denervação sinusal e bloqueios AV diversos), há considerável receio entre os médicos de agravar tal condição pelo uso de BB. Assim, por exemplo, no estudo BENEFIT, de cerca de 1.800 pacientes com CCC arrolados (80,0% deles em classes I e II da NYHA), apenas 32,0% eram tratados com BB<sup>49</sup>.

Mas há também, embora escassa, evidência direta de benefício do uso de BB para tratar IC, especificamente de etiologia chagásica. O carvedilol, adicionado ao enalapril e à

espironolactona, em estudo randomizado, duplo-mascarado, com placebo, de 42 pacientes com CCC e FEVE < 45,0%, promoveu melhora significativa do escore de Framingham e da qualidade de vida, bem como redução apreciável do índice cardiotorácico e dos níveis de BNP circulante, além de aumentar em 2,8% a FEVE<sup>156</sup>. O bisoprolol está sendo comparado também de forma duplo-mascarada e randomizada, em chagásicos com IC, a placebo no estudo CHARITY, já em fase de seguimento final (ClinicalTrials.gov, NCT00323973)<sup>169</sup>. Extrapolando as recomendações atinentes ao tratamento de pacientes com IC de outras etiologias<sup>148</sup>, deve-se usar carvedilol, bisoprolol ou succinato de metoprolol para tratar pacientes chagásicos com sintomas e/ou sinais de IC, progressos ou atuais, e FEVE ≤ 45,0%. A dose diária deve ser titulada lentamente, visando a evitar FC < 50/min, em repouso. Esses fármacos também podem ser indicados mesmo na ausência de sintomas e sinais de IC, quando ocorre disfunção ou remodelamento de VE. Tais fármacos são contraindicados em pacientes com bradicardia ≤ 50 bpm ou com distúrbios na condução AV (PR > 280 ms).

### 6.1.3. Hidralazina e nitrato

Extrapolando-se os estudos V-HeFT-II e A-HeFT, o uso da combinação de hidralazina e nitrato é recomendável para tratar pacientes chagásicos de qualquer etnia em classe funcional II-III, que apresentem contraindicação (insuficiência renal progressiva ou hipercalemia) ao uso de IECA ou BRA. Ainda extrapolando (estudo A-HeFT), também é possível recomendar o uso adicional desses fármacos, para afrodescendentes em classe funcional III-IV já com terapêutica otimizada (à base de IECA ou BRA)<sup>170,171</sup>.

### 6.1.4. Digitálicos

O digital é o fármaco utilizado há mais tempo no tratamento da IC e, entre todos os dotados de ação inotrópica positiva, testados em uso prolongado, foi o único que não aumentou a mortalidade quando comparado a placebo (empatou com ele, mas reduziu o número de internações por IC)<sup>172</sup>. Embora sem evidências semelhantes em pacientes chagásicos, e reconhecendo que sua ação inibidora sobre o nó sinusal e a junção atrioventricular pode ser potencializada por associação de outros fármacos, como os BB e amiodarona, o uso de digoxina pode ser justificado em pacientes chagásicos com FEVE ≤ 45,0% sintomática (IC classe funcional II a IV NYHA), principalmente quando a frequência ventricular está elevada na presença de fibrilação atrial<sup>173</sup>.

### 6.1.5. Diuréticos

Como em outras etiologias de IC, diuréticos devem ser usados em chagásicos para aliviar sintomas e sinais congestivos. Esses fármacos em metanálise de estudos diversos evidenciam discreto efeito de reduzir a mortalidade, mas são também úteis por modular as respostas benéficas de outros fármacos, como os antagonistas neuro-hormonais, cujos efeitos são dependentes do balanço de sódio<sup>174</sup>. A associação de tiazídicos com diuréticos de alça é mais eficaz em graus mais avançados de IC. Os tiazídicos inibem a reabsorção de sódio principalmente

no túbulo contorcido distal e são diuréticos suaves, mas não são geralmente eficazes quando o *clearance* de creatinina é menor que 30 ml/min. Os diuréticos de alça, dos quais a furosemida é o mais usado em nosso meio, inibem a reabsorção de sódio, potássio e cloro na porção ascendente da alça de Henle, têm ação rápida, curto período de ação (4 a 6 horas) e provocam diurese copiosa, além de poderem ser administrados intravenosamente. Não há motivo para se considerar que o efeito dos diuréticos nos pacientes com CCC não seja o mesmo que em miocardiopatas de outra etiologia<sup>81,175</sup>.

## 6.2. Prevenção de eventos tromboembólicos

A incidência anual de fenômenos tromboembólicos é de 1 a 2,0% em pacientes portadores de CCC<sup>176,177</sup>, mais elevada (60,0%) no subgrupo de pacientes com IC crônica. Nessas séries, o aneurisma da ponta do VE e a trombose mural do VE foram observados em 23,0% e 37,0%, respectivamente, dos pacientes. Por estudos necroscópicos, a trombose do aneurisma da ponta do VE foi descrita em até 99,0% dos casos<sup>178</sup>. Em pacientes com IC, a prevalência de trombose de câmaras direitas (53,0%) supera a das câmaras esquerdas (43,0%)<sup>178</sup>. O tromboembolismo pulmonar é raramente visto em pacientes sem IC manifesta, mas pode acometer 37,0% dos pacientes com IC. Em 85,0% dos casos, associa-se à trombose mural das câmaras cardíacas direitas<sup>179</sup>.

O tromboembolismo sistêmico afeta principalmente o cérebro, pode ser a manifestação clínica inaugural da doença, e associa-se à trombose mural e ao aneurisma da ponta do VE<sup>176</sup>. Estudo caso-controle mostrou que fatores de risco independentes de tromboembolismo cerebral são: IC, arritmias no ECG, gênero feminino e aneurisma da ponta do VE<sup>77</sup>. As indicações para anticoagulação são apresentadas na Tabela 6.

Em 2008, publicou-se nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia trabalho com desenvolvimento de escore derivado de coorte prospectiva de 1.043 pacientes para avaliar risco e implementar a prevenção do AVE cardioembólico na CCC. A incidência relatada desse evento foi de 3,0% ou 0,56%/ano. A presença de disfunção sistólica do VE contribuiu com dois pontos e aneurisma apical, alteração primária da repolarização ventricular no ECG e idade > 48 anos com um ponto para cada uma dessas alterações. Por meio da análise de risco-benefício, a varfarina estaria indicada aos pacientes com 4-5 pontos (neste subgrupo, há incidência de 4,4% AVE versus 2,0% de sangramento grave ao ano). No subgrupo com escore de três pontos, as taxas de evento e sangramento com anticoagulante oral se equivalem, podendo ser indicado AAS ou varfarina. Nos pacientes com dois pontos, com baixa incidência de AVE (1,22% ao ano), foi recomendado AAS ou nenhuma profilaxia. Os pacientes com 0-1 ponto, com incidência do evento próximo a zero, não necessitariam de profilaxia<sup>51</sup>.

## 6.3. Tratamento da cardiopatia da fase aguda

A mortalidade nessa fase é inferior a 10,0% dos casos em que o diagnóstico é firmado, geralmente, em decorrência de meningoencefalite, IC grave e mais raramente por MS<sup>10,180,181</sup>. A fase aguda passa despercebida na maioria dos pacientes.

Havendo sinais e sintomas de miocardite, o tratamento deve ser semelhante ao preconizado para miocardites de outras etiologias<sup>181,182</sup>. O tratamento consiste de medidas de suporte circulatório e de medidas conservadoras. Havendo estabilização hemodinâmica, o tratamento deve seguir as recomendações para o manejo crônico da disfunção ventricular sistólica e IC (Tabela 6).

#### 6.4. Tratamento da IC crônica descompensada

A IC descompensada secundária à DC é causa de 3,0% das internações hospitalares no Brasil pelo SUS, ou seja, foi responsável por 33.684 internações em 2007, que custaram aproximadamente R\$ 2.300.000,00<sup>175</sup>.

O perfil hemodinâmico de pacientes chagásicos com IC descompensada é o de IC por disfunção sistólica do VE. É caracterizado pelo aumento das pressões atriais, das pressões de enchimento ventriculares e de diminuição do débito cardíaco, com aumento das resistências vasculares sistêmica e pulmonar<sup>81</sup>. Não há evidências de descompensação cardíaca por causa de disfunção diastólica isolada do VE na miocardiopatia chagásica. Em pacientes com IC descompensada, o uso de furosemida, em doses convencionais, melhora a sintomatologia<sup>183</sup>. Em pacientes com IC leve a moderada, a espironolactona tem efeito benéfico no perfil neuro-hormonal, principalmente quando associada aos IECA<sup>155</sup>. Portanto, é possível que esse fármaco também seja útil no tratamento de pacientes chagásicos com IC descompensada.

O uso endovenoso de nitroprussiato de sódio apresenta bons resultados no alívio da sintomatologia de pacientes chagásicos com IC descompensada, diminuindo a pressão capilar pulmonar, as pressões de enchimento ventriculares e as pressões atriais, o que o torna atrativo para tratamento dos casos mais graves da IC descompensada<sup>184</sup>.

A utilização de IECA tem impacto favorável no perfil neuro-hormonal de pacientes chagásicos com IC descompensada, particularmente quando utilizados após a digitalização desses pacientes, a qual, agudamente, tem nítido efeito hemodinâmico<sup>185,186</sup>.

Em casos extremos de IC descompensada (choque ou pré-choque cardiogênico), a utilização de noradrenalina endovenosa parece apresentar bons resultados no prognóstico a curto prazo desses pacientes<sup>184</sup>. Recentemente, sugeriu-se a utilidade do uso de levosimendan<sup>188</sup> em pacientes chagásicos que desenvolveram choque cardiogênico em decorrência de miocardite chagásica aguda.

#### 6.5. Cardiopatia chagásica e comorbidades

##### 6.5.1. Diabetes melito

Os fatores de risco para aterosclerose devem ser controlados de forma adequada, independentemente da positividade das reações sorológicas para DC, já que esses pacientes estão sujeitos aos mesmos riscos que os com sorologia negativa<sup>189,190</sup>. Além disso, o diabetes melito é por si só um fator de risco para o desenvolvimento de IC<sup>191</sup>. O diabetes pode levar ao comprometimento das artérias coronárias epicárdicas e ao comprometimento da microcirculação, que, no caso dos

**Tabela 6 - Recomendações e níveis de evidência para o tratamento da insuficiência cardíaca na cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
<b>Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona</b>		
I	IECA ou BRA (em intolerantes ao primeiro) em pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e IC CF I/II/III/IV	C
	Espironolactona em pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 35% e IC CF III/IV	B
IIb	Espironolactona em pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 35% e IC CF II	C
<b>Betabloqueadores</b>		
IIa	Carvedilol, bisoprolol ou succinato de metoprolol em pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e IC CF I/II/III/IV	B
<b>Hidralazina e nitrato</b>		
I	Pacientes de qualquer etnia, com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e CF II-III com contra-indicação ou intolerância ao uso de IECA e BRA (e.g insuficiência renal progressiva ou hipercalemia)	C
IIa	Pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e CF III-IV como adição ao uso de terapêutica otimizada	C
<b>Diuréticos</b>		
I	Pacientes com sinais e sintomas de congestão (CF II a IV)	C
III	Pacientes com disfunção sistólica de VE assintomática (CF I) ou hipovolêmicos	C
<b>Digitálicos</b>		
IIa	Pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e ritmo sinusal ou FA, sintomáticos, apesar de terapêutica otimizada	C
III	Pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e FA, assintomáticos, para controle de frequência cardíaca elevada	C
III	Pacientes em ritmo sinusal assintomáticos	C
	Pacientes com FE ≥ 45% e ritmo sinusal	C
<b>Aminas vasoativas</b>		
I	Noradrenalina e dopamina no choque cardiogênico	C
<b>Inotrópicos por via endovenosa</b>		
I	Dobutamina no choque cardiogênico	C
IIb	Levosimendan em pacientes com pressão arterial sistólica > 90 mmHg	C
<b>Anticoagulação oral</b>		
I	Fibrilação atrial	C
	- Com disfunção sistólica	C
	- Com CHADS2 ≥ 2	C
	Trombose mural	C
	Acidente vascular encefálico embólico prévio	C
IIa	Escore IPEC/FIOCRUZ ≥ 4 <sup>51</sup>	B
IIb	Aneurisma da ponta do VE (sem trombose)	C

pacientes com DC, já está previamente acometida. Estudos recentes mostram que ratos diabéticos infectados com *T. cruzi* morrem mais, além de terem alteração no metabolismo das células adiposas, sugerindo que, ainda que muito inicialmente, poderia haver relação entre a inflamação nesse tecido e o desenvolvimento da cardiopatia<sup>192</sup>.

Duas particularidades no tratamento de diabéticos com CCC e IC devem ser levadas em conta: o uso das tiazolidinedionas e da metformina. Em relação às primeiras, a rosiglitazona, quando utilizada em pacientes em classe funcional I/II, ocasionou retenção hídrica, apesar de não ter alterado a FEVE, necessitando ajuste medicamentoso para compensação<sup>193</sup>, portanto está contraindicada nas classes funcionais III e IV. Quanto à metformina, seu uso deve ser feito com cuidado nas fases mais avançadas da IC de etiologia chagásica, nas quais o comprometimento da função renal é mais frequente e intenso, pela possibilidade maior de desenvolvimento de acidose metabólica.

### 6.5.2. Distúrbios da tireoide

Cerca de 30,0% dos pacientes com IC apresentam alguma disfunção da tireoide, com redução dos níveis de T3 que pode, eventualmente, ter relação com a gravidade dessa síndrome. Um fator complicador na IC de etiologia chagásica é a alta prevalência de arritmias supra e principalmente ventriculares complexas. Um dos poucos fármacos estudados, com resultados algo favoráveis nesta população de pacientes, é a amiodarona, a qual sabidamente promove distúrbios da função da tireoide tanto para o hipertireoidismo quanto para o hipotireoidismo, podendo acometer até 64,0% dos pacientes<sup>194</sup>. Todavia, os benefícios da amiodarona devem ser contrapostos ao risco de disfunção tireoidiana. É recomendável a monitorização periódica da função tireoidiana em chagásicos usando amiodarona. Nos pacientes com hipofunção da tireoide e sintomas decorrentes deste estado clínico, em uso de amiodarona, incluindo acentuação da bradicardia a reposição hormonal deve ser realizada criteriosamente.

### 6.5.3. Hipertensão arterial sistêmica

Alguns estudos mostram que os pacientes com DC e hipertensão arterial sistêmica são mais idosos e têm mais cardiopatia que os hipertensos com sorologia negativa<sup>195</sup>, apesar das características clínico-laboratoriais serem semelhantes nos dois grupos. Mesmo no seguimento de pacientes na forma indeterminada, a hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais frequente, tendo contribuído para a disfunção ventricular<sup>196</sup>. O controle da hipertensão arterial em pacientes com sorologia positiva tem que ser tão eficaz e cuidadoso como nos pacientes com sorologia negativa, sendo a combinação e a escolha de medicamentos semelhantes.

### 6.5.4. CCC e doença coronariana

Até poucas décadas atrás, os pacientes chagásicos eram predominantemente trabalhadores rurais, com baixo perfil de risco para doença obstrutiva coronariana. Com a crescente urbanização da população de chagásicos, a partir principalmente de 1980, eles passaram a incorrer nos mesmos

riscos que os indivíduos não infectados por *T. cruzi*. Assim, é natural que a prevalência de doença arterosclerótica como causa de Infarto agudo do miocárdio seja semelhante em pacientes chagásicos e não chagásicos<sup>197</sup>. É controversa a noção de que a prevalência de doença arterosclerótica não obstrutiva (lesões mínimas), ou mesmo coronárias epicárdicas aparentemente normais, seja maior nos pacientes chagásicos que apresentaram infarto agudo do miocárdio<sup>37,189</sup>.

Deve-se, sobretudo, reconhecer a inerente dificuldade diagnóstica diferencial em pacientes chagásicos apresentando dor precordial, que, algumas vezes, é intensa e incapacitante. O ECG pode apresentar alterações compatíveis com a doença arterial coronária (e.g. anomalias de repolarização, ondas Q de fibrose) ou que impossibilitem a interpretação correta (como os BAV). Além disso, esses pacientes com frequência apresentam distúrbios perfusionais. Sendo assim, muitos pacientes chagásicos são encaminhados para coronariografia que, no mais das vezes, evidencia coronárias angiograficamente normais<sup>37</sup>.

Como regra geral, é razoável preconizar-se, para pacientes chagásicos com doença coronária obstrutiva, o mesmo tratamento que se prescreve para pacientes sem infecção por *T. cruzi*.

## 7. Tratamento das arritmias e distúrbios de condução na cardiopatia chagásica

### 7.1. Mecanismos e substrato das arritmias e distúrbios de condução na cardiopatia chagásica

Arritmias e distúrbios de condução podem ocorrer tanto na fase aguda como na CCC<sup>28,198</sup>. A fase aguda geralmente é assintomática, mas, assim como em outras miocardites, arritmias e BAV podem ocorrer durante a infecção aguda e são marcadores de mau prognóstico<sup>28</sup>. A grande maioria das arritmias e distúrbios de condução ocorre durante a fase crônica da doença e é consequência direta da miocardite fibrosante crônica desencadeada pelo *T. cruzi*<sup>28,198</sup>, com formação de cicatrizes e aneurismas<sup>24,28,198</sup>. Essas cicatrizes miocárdicas localizadas ou dispersas pelos ventrículos contribuem para a gênese de arritmias ventriculares por reentrada<sup>199-201</sup>. O tecido excito-condutor cardíaco também é frequentemente danificado, levando à disfunção do nódulo sinusal e distúrbios da condução atrioventricular e intraventricular<sup>28,198</sup>. Além da fibrose reparadora e reacional, ocorre lesão nas terminações nervosas cardíacas, especialmente as parassimpáticas, fenômeno que tem sido associado ao aumento no número de ectopias ventriculares, instabilidade elétrica miocárdica e MS nos pacientes com CCC<sup>24,28,198</sup>. Alterações na densidade e função das conexinas também poderiam contribuir para a gênese das arritmias e distúrbios de condução presentes nessa doença<sup>202</sup>.

As arritmias nos pacientes chagásicos podem provocar sintomas incapacitantes e MS<sup>70,203-205</sup>. As arritmias ventriculares são as mais frequentes e podem manifestar-se como ectopias isoladas ou formas repetitivas<sup>206</sup>. A TVS é a arritmia reentrante potencialmente fatal mais comum em pacientes com CCC e alterações contráteis segmentares, mesmo

quando a função sistólica global é preservada<sup>24,28,198-200</sup>. O substrato arritmogênico dessa doença é complexo, com cicatrizes subendocárdicas, transmuralis e epicárdicas no VE, podendo também acometer o VD<sup>200,201-207</sup>. Em razão dessa complexidade anatômica, os circuitos reentrantes da CCC podem ter a participação do subendocárdio, do subepicárdio (cerca de 55,0% das taquicardias ventriculares) e, por vezes, de ambos (circuitos transmuralis), explicando a presença de episódios de TVS com múltiplas morfologias<sup>200,201,207</sup>.

### 7.1.1. Mecanismos das alterações do ritmo na cardiopatia chagásica

1. Fase aguda - miocardite (rara)
2. Fase crônica - o substrato invariavelmente presente compõe-se de:
  - Cicatriz fibrótica subendocárdica, subepicárdica ou transmural;
  - Aneurismas (predominância pósterio-basal e apical);
  - Destruição do sistema nervoso autônomo.

### 7.2. Propedêutica laboratorial para definição diagnóstica e terapêutica das arritmias na CCC

Na avaliação inicial do paciente com DC, deve-se considerar a presença ou não de sintomas e de disfunção ventricular. A realização do ECG de repouso e ambulatorial (Holter), do teste ergométrico e ECO é extremamente importante e tem indicações precisas.

Em pacientes com a forma indeterminada, o ECG é normal, mesmo na presença de algum grau de lesão miocárdica. Com a evolução para a forma cardíaca, as alterações mais encontradas incluem o bloqueio de ramo direito, muitas vezes associado ao bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, presença de zona eletricamente inativa, anormalidades de ST-T, extrasístoles ventriculares e BAV. O ECG também permite estratificação de risco. Pelo escore de Rassi<sup>79,85</sup>, a presença de baixa voltagem do QRS vale dois pontos, associando-se provavelmente a fibrose difusa.

O teste ergométrico pode induzir ou agravar arritmias ventriculares complexas, podendo orientar o tratamento e o seguimento clínico<sup>108,208</sup>, além de estabelecer objetivamente a classe funcional e a tolerância ao exercício dos pacientes.

#### 7.2.1. Eletrocardiografia ambulatorial (Holter)

Pacientes com CCC usualmente apresentam alta densidade de arritmia ventricular, principalmente aqueles com alteração eletrocardiográfica, disfunção ventricular regional ou global e IC<sup>209,210</sup>. Nesses pacientes, o Holter deve ser realizado independentemente dos sintomas, pois pode identificar arritmias complexas, com impacto no tratamento e prognóstico<sup>79,85</sup>. Pelo escore de Rassi, a presença de TVNS no Holter é marcador de pior prognóstico, recebendo pontuação três<sup>79</sup>. Não é necessária a realização periódica de Holter nos pacientes assintomáticos na fase indeterminada<sup>209</sup>.

Na CCC, o comprometimento do sistema nervoso autônomo é evidente em vários testes fisiológicos e farmacológicos<sup>30-32,211</sup>. Entretanto, a variabilidade do RR,

índice de função autonômica mais disponível clinicamente é inconsistente para avaliação prognóstica ou orientação terapêutica na CCC.

A avaliação da função ventricular pela ecocardiografia permite orientação terapêutica e prognóstica<sup>198,201</sup>. Os pacientes chagásicos com arritmia ventricular podem apresentar aneurismas ventriculares, no VE (80%), no VD (10,0%) ou em ambos (10,0%). A presença do aneurisma está associada à ocorrência de taquicardia ventricular e AVE<sup>12</sup>. O ECO transesofágico está indicado em pacientes que apresentaram AVE, na ausência de visualização de trombo em cavidades esquerdas pelo ECO transtorácico.

#### 7.2.2. Estudo eletrofisiológico

O substrato anatômico ideal para reentrada está presente nesta cardiopatia, o que justifica o protocolo de estimulação ventricular programada para verificar a possibilidade de indução de arritmias reentrantes<sup>209,210</sup>. Por ser exame invasivo, o EEF pode causar mais riscos que benefícios em pacientes na fase indeterminada da doença.

O EEF tem se demonstrado útil na estratificação de risco de pacientes com CCC. Alguns autores demonstraram que os pacientes com TVNS submetidos à estimulação ventricular programada que apresentaram indução de TVS tiveram um prognóstico pior, com maior taxa de eventos durante o seguimento clínico<sup>209,213-215</sup>. Naqueles pacientes que já apresentaram TVS ou TVNS tratados com amiodarona, um estudo demonstrou que a estimulação ventricular programada foi útil em identificar aqueles com pior prognóstico<sup>214</sup>. O EEF também tem papel decisivo na investigação da síncope na CCC, especialmente quando os exames não invasivos são inconclusivos. Nesses casos, a síncope pode ser causada tanto por bradiarritmias (disfunção sinusal, bloqueios atrioventriculares, assistolia) como por taquiarritmias ventriculares (Tabela 7).

**Tabela 7 - Recomendações e níveis de evidência para a indicação de estudo eletrofisiológico intracardiaco na cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Pacientes com cardiopatia e síncope, cuja etiologia não foi identificada com exames não invasivos	B
	Pacientes que apresentem recorrência de taquicardia ventricular sustentada (TVS) apesar do tratamento farmacológico, havendo a intenção de ablação da arritmia	B
IIb	Para estratificação de risco de pacientes em tratamento com amiodarona	B
	Em pacientes nos quais a indicação de CDI já está definida	B
IIb	Em pacientes com TVNS e disfunção ventricular, sem evidência de TVS, para estratificação de risco	C
III	Em pacientes com a forma indeterminada	C



### 7.3. Tratamento farmacológico das arritmias da cardiopatia chagásica

O objetivo do tratamento farmacológico das arritmias na CCC é o controle dos sintomas, sem evidências concretas de efetividade na prevenção de MS. Apesar de as arritmias ventriculares na DC estarem associadas a maior risco de MS e mortalidade total<sup>70,205,206,208,216</sup>, ainda não há evidências conclusivas de benefício clinicamente relevante pelo tratamento com fármacos antiarrítmicos. As arritmias ventriculares mais frequentes nos pacientes chagásicos são as ectopias ventriculares, isoladas ou repetitivas. A presença dessas arritmias em pacientes assintomáticos com função ventricular preservada dispensa tratamento antiarrítmico. Quando sintomáticas em pacientes sem disfunção ventricular, o tratamento antiarrítmico pode ser individualizado<sup>217</sup>. A amiodarona, apesar de ser o fármaco antiarrítmico mais eficiente, apresenta elevada incidência de efeitos colaterais. Betabloqueadores, sotalol e fármacos do grupo I como propafenona, mexiletina, disopiramida e procainamida, já foram consideradas como opção terapêutica no tratamento desses pacientes. Entretanto, hoje, considera-se que os fármacos do grupo I devam ser evitados em pacientes com cardiopatia estrutural (disfunção de VE) devido ao maior risco de pró-arritmias.

Quando as ectopias ventriculares e TVNS estão presentes em pacientes com disfunção ventricular esquerda, o único fármaco seguro é a amiodarona. Apesar da ausência de evidências de que ela mude o prognóstico desses pacientes a longo prazo, seu poder na redução da densidade de arritmias e controle dos sintomas é bem conhecido<sup>218-223</sup>. Nas doses usuais de 200 a 400 mg/dia, a amiodarona pode ser associada a betabloqueadores para reduzir eventos arrítmicos graves<sup>79</sup>. A TVS na DC deve ser avaliada com muita cautela, pois pode levar à MS já na sua primeira manifestação, mesmo na ausência de disfunção ventricular<sup>199,224</sup>.

Na abordagem da TVS na sala de emergência, a cardioversão elétrica deve ser utilizada se o paciente apresentar instabilidade hemodinâmica. Se estável, poderá ser tentada a reversão com amiodarona injetável, na dose de 150 mg em 10 minutos (podendo ser repetida caso não haja reversão). Após a reversão, segue-se com infusão de um mg/minuto nas primeiras 6 horas e, posteriormente, 0,5 mg/minuto nas 18 horas seguintes. A utilização de fármacos antiarrítmicos em pacientes com TVS e disfunção de VE importante (FEVE < 35,0%) deve ser instituída apenas como tratamento coadjuvante ao implante de cardioversor desfibrilador implantável (CDI). O medicamento de escolha nessas circunstâncias continua sendo a amiodarona, nas doses de 200 a 400 mg/dia. Nos pacientes com TVS bem tolerada e função ventricular preservada, a utilização de amiodarona e a ablação por cateter podem ser consideradas, apesar de o CDI ser a opção mais segura (Tabela 8).

### 7.4. Ablação cirúrgica e por cateter da taquicardia ventricular na CCC

A ocorrência de TVS em pacientes com CCC é um importante fator de risco para MS<sup>199</sup>, principalmente quando há grave disfunção do VE (FEVE < 30,0%)<sup>216</sup>. O papel da

**Tabela 8 - Recomendações e níveis de evidência para o tratamento farmacológico das arritmias ventriculares na cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Amiodarona para pacientes com ectopias ventriculares e TVNS sintomática e disfunção ventricular esquerda	B
	Amiodarona para pacientes com TVS sintomática ou não, com ou sem disfunção ventricular esquerda, não tratados com CDI	C
I	Amiodarona para redução de choques apropriados em pacientes com CDI	C
IIa	Amiodarona de rotina para pacientes com TVS sintomática que foram tratados com CDI	C
IIb	Propafenona ou sotalol para pacientes com ectopias ventriculares e TVNS com sintomas, mas sem disfunção ventricular esquerda	C
	Amiodarona para pacientes com ectopias ventriculares e TVNS, assintomáticos e com disfunção ventricular esquerda	C
	Propafenona ou sotalol para redução de choques apropriados em portadores de CDI	C
III	Antiarrítmicos da classe I para pacientes chagásicos com qualquer forma de arritmia e com disfunção ventricular esquerda	C

ablação tem sido melhorar a qualidade de vida dos pacientes, prevenindo o desconforto dos choques nos portadores de CDI e diminuindo o número de internações hospitalares para reversão das TVS durante o tratamento com antiarrítmicos<sup>225</sup>.

#### 7.4.1. Ablação cirúrgica

Os procedimentos utilizando a ablação da TVS na CCC foram iniciados e desenvolvidos com cirurgia cardíaca<sup>225,226</sup>. O mapeamento eletrofisiológico pré e intraoperatório permitiu que o sítio de origem pudesse ser identificado e relacionado com áreas de acinesia e discinesia, localizadas em geral no VE<sup>227</sup>. A análise do material das biopsias obtido durante o tratamento cirúrgico guiado pelo mapeamento eletrofisiológico confirmou a presença do substrato cicatricial<sup>228</sup>, demonstrando que a parede inferior, lateral e basal do VE eram os mais frequentes sítios de origem da TVS, independentemente da presença de aneurisma apical<sup>225</sup>. Com o desenvolvimento tecnológico, o tratamento cirúrgico da TVS na CCC foi paulatinamente substituído pelo tratamento por cateter, sendo, hoje em dia, raramente recomendado, exceto em pacientes altamente selecionados (Tabela 9).

#### 7.4.2. Ablação por cateter da TVS na CCC

A origem da TVS na CCC está topograficamente ligada em geral à lesão segmentar cicatricial endocárdica, epicárdica

**Tabela 9 - Recomendações e níveis de evidência para ablação cirúrgica de TVS em pacientes com cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	TVS monomórfica recorrente, refratária ao tratamento farmacológico, em paciente em classe funcional I-II recebendo múltiplos choques do CDI, com sítio de origem altamente provável em aneurisma apical do VE, associado a trombo mural antigo aderido, que não permite acesso da ablação endocárdica e sem sucesso pela ablação epicárdica	C
Ila	TVS monomórfica recorrente, refratária ao tratamento farmacológico, em paciente em classe I-II, com mapeamento eletrofisiológico apontando o sítio de origem em aneurisma, após insucesso na ablação por cateter e disponibilidade de mapeamento eletrofisiológico intra-operatório	C
Ilb	TVS com múltiplas morfologias, refratárias ao tratamento farmacológico e ablação por cateter, em pacientes de classe funcional I-II recebendo múltiplos choques do CDI e disponibilidade de mapeamento eletrofisiológico intra-operatório	C
III	Primeiro episódio de TVS	C
	TVS polimórfica recorrente devida a distúrbios metabólicos ou efeito pró-arritmico iatrogênico	C
	TVS recorrente sem tratamento antiarritmico prévio	C
	TVS recorrente, refratária ao tratamento farmacológico, sem mapeamento eletrofisiológico para determinar o sítio de origem da taquicardia	C

ou intramiocárdica. A TVS pode ainda ter múltiplos sítios de origem, tornando desafiadora a tarefa de eliminar todos os circuitos<sup>201,207,213,229,230</sup>. De maneira geral, o sítio de origem de TVS recorrente bem tolerada pode ser identificado e a TVS interrompida em 60 a 80,0% dos pacientes, mas TVS rápidas e mal toleradas são frequentemente induzidas na avaliação final do procedimento<sup>201,213,227-229</sup>. Durante seguimento a longo prazo, pelo menos 50,0% dos pacientes submetidos à ablação convencional apresentam recorrência clínica, justificando a manutenção de antiarrítmicos ou instalação de CDI<sup>230</sup>. Os resultados clínicos têm sido mais consistentes em pacientes com TVS incessante ou recebendo choques do CDI, submetidos a mapeamento simultâneo endocárdico e epicárdico, com auxílio do mapeamento eletroanatômico<sup>207</sup>. O procedimento pode ser de alto risco quando o paciente encontra-se em condição clínica desfavorável e com grave disfunção ventricular. Embora raras, as principais complicações são: agravamento da disfunção ventricular, choque cardiogênico, dissociação eletromecânica, tamponamento cardíaco, BAV total, AVE, oclusão coronariana e morte (Tabela 10).

**Tabela 10 - Recomendações e níveis de evidência para a ablação por cateter de TVS de pacientes com cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	TVS monomórfica, incessante, depois de afastado efeito pró-arritmico de antiarrítmicos	B
	TVS monomórfica recorrente, em paciente com CDI recebendo múltiplos choques, apesar do uso de antiarrítmicos	B
Ila	TVS monomórfica paroxística recorrente, apesar do uso de antiarrítmicos	C
	TVS monomórfica bem tolerada induzida em EEF para esclarecimento de síncope recorrente	C
Ilb	Primeiro episódio de TVS monomórfica, na ausência de fatores deflagradores potencialmente controláveis	C
	TVS recorrente, bem tolerada, sem tratamento antiarritmico prévio	C
III	TVS monomórfica, mal tolerada, induzida em EEF para esclarecimento de síncope recorrente	C
	TVS polimórfica devida a distúrbios metabólicos ou a efeito pró-arritmico iatrogênico	C

### 7.5. Bradiarritmias e indicação de marcapasso na CCC

As bradiarritmias da CCC podem decorrer de disfunção sinusal ou de BAV. A doença produz danos em todo o sistema excito-condutor do coração, mais evidentes no nó sinusal e no sistema *His-Purkinje*, com infiltrado inflamatório, substituição do tecido normal por fibrose e, possivelmente, denervação autônoma causada por substâncias liberadas a partir da interação com parasitos vivos ou mortos<sup>231</sup>. Os BIV também são frequentes na CCC em especial o bloqueio do ramo direito associado ao bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo<sup>232</sup>. Vários estudos observacionais sugerem benefício dos marcapassos cardíacos na CCC<sup>233-235</sup>, sendo que em algumas regiões da América Latina, onde a DC é endêmica, é a etiologia mais frequente para indicações de implante desses dispositivos. As indicações de marcapassos cardíacos na CCC estão inseridas nas Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis<sup>236</sup> (Tabela 11).

### 7.6. Indicações de CDI

As evidências científicas a respeito de indicações de CDI na CCC se restringem a publicações de série de casos, coortes retrospectivas ou registros, envolvendo apenas prevenção secundária de MS cardíaca<sup>237-249</sup>. Até hoje, nenhum estudo clínico randomizado, em larga escala, comparando a eficácia do CDI com fármaco ativo ou placebo na CCC, foi publicado (Tabela 12).

Não há qualquer evidência científica que sustente a indicação de CDI na prevenção primária de MS cardíaca e, portanto, neste momento, não há recomendação a ser sugerida.

**Tabela 11 - Recomendações e níveis de evidência para a estimulação cardíaca artificial nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Disfunção sinusal espontânea irreversível ou induzida por fármacos necessários e insubstituíveis, com manifestações documentadas de síncope, pré-síncope ou tonturas, ou de IC, relacionadas à bradicardia	C
	Disfunção sinusal com intolerância aos esforços, claramente relacionada à incompetência cronotrópica	C
	BAV do 2º grau permanente ou intermitente, irreversível ou causado por fármacos necessários e insubstituíveis, independente do tipo e localização, com sintomas definidos de baixo fluxo cerebral ou IC consequentes à bradicardia	C
	BAV do 2º grau Mobitz tipo II, com QRS largo ou infra-Hissiano, mesmo assintomático, permanente ou intermitente e irreversível	C
	Flutter ou FA com períodos de resposta ventricular baixa, em pacientes com sintomas definidos de baixo fluxo cerebral ou IC consequentes à bradicardia	C
	BAV do 3º grau permanente ou intermitente, mesmo assintomático	C
	Bloqueio de ramo bilateral alternante documentado com síncope, pré-síncope ou tonturas recorrentes	C
IIa	Disfunção sinusal espontânea, irreversível ou induzida por fármacos necessários e insubstituíveis, com manifestações de síncope, pré-síncope, tonturas ou piora da insuficiência cardíaca provavelmente relacionadas com bradicardia (não documentada)	C
	BAV do 2º grau Mobitz tipo II, irreversível, mesmo que assintomático	C
	Flutter ou FA com FC média abaixo de 40 bpm em vigília, irreversível ou por uso de fármacos necessários ou insubstituíveis, mesmo que assintomáticos	C
	Bloqueio intraventricular com intervalo HV > 70 ms espontâneo ou BAV intra ou infra-His induzido por estimulação atrial ou teste farmacológico, em pacientes com síncope, pré-síncope ou tonturas sem causa determinada	C
	Bloqueio intraventricular com HV > 100 ms espontâneo	C
	Bloqueio de ramo bifascicular/alternante, associado ou não a BAV do 1º grau, com episódios sincopais sem documentação de BAVT paroxístico, em que foram afastadas outras causas	C
	Disfunção sinusal em pacientes oligossintomáticos com FC crônica < 40 bpm durante vigília	C
IIb	BAV avançado, permanente ou intermitente e irreversível, mesmo que assintomático	C
	BAV do 2º grau tipo 2:1 assintomático, permanente ou intermitente e irreversível associado a arritmias ventriculares que necessitam de tratamento medicamentoso com fármacos insubstituíveis depressores da condução AV	C
	Bloqueio de ramo bilateral assintomático	C
III	Disfunção sinusal assintomática ou com sintomas comprovadamente não relacionados a bradicardia	C
	Bloqueio de ramo ou bifascicular em pacientes assintomáticos, com ou sem BAV do 1º grau	C

**Tabela 12 - Recomendações e níveis de evidência para uso de CDI em pacientes com cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Recuperados de morte súbita, afastando-se outras causas para o evento	C
	Pacientes com taquicardia ventricular sincopal documentada e FEVE < 0,35	C
IIa	Recuperados de parada cardiorrespiratória com FEVE > 0,35	C
	Pacientes com taquicardia ventricular sincopal e FEVE > 0,35	C
	Pacientes com síncope inexplicada por outras causas e TVS instável induzida por EEF	C
III	Taquicardia ventricular incessante	C

### 7.7. Terapia de ressincronização cardíaca (TRC)

A TRC é a alternativa terapêutica definida para o tratamento de IC avançada, em pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada que apresentam dissincronia da ativação ventricular<sup>244</sup>. A TRC se baseia no conceito de que o alargamento do QRS pode propiciar dissincronismo intra e interventricular, comprometendo a função sistólica ventricular<sup>245,246</sup>. Os resultados globais dos estudos clínicos demonstraram que a TRC proporciona redução significativa da classe funcional, melhora da qualidade de vida, assim como incremento da distância percorrida em 6 min e do VO<sub>2</sub> pico e sugeriram redução da mortalidade total<sup>247,248</sup>. Esses ensaios incluíram essencialmente pacientes com cardiopatia isquêmica e cardiomiopatia dilatada idiopática. Embora seja provável que na CCC esses resultados sejam reprodutíveis, não há relato de coorte, registro ou estudo randomizado com inclusão exclusiva de chagásicos. Deve ser destacado que o bloqueio completo do ramo esquerdo, principal indicação eletrocardiográfica do procedimento, é pouco comum na CCC<sup>249</sup>.

Por outro lado, é importante ressaltar que o marcapasso convencional, frequentemente indicado na CCC, provoca morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (atraso na ativação do VE), sobretudo em implantes com cabo em sítio apical do VD<sup>250</sup>. Há evidências de que os prejuízos hemodinâmicos sejam expressivos, principalmente na presença de disfunção ventricular pré-existente.

Na prática clínica, apesar da inexistência de evidências científicas consistentes, a indicação da TRC na CCC segue critérios extrapolados dos utilizados para isquêmicos e portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática, nos quais os resultados, embora com restrições, são bem conhecidos<sup>236,251,252</sup> (Tabela 13).

## 8. Transplante cardíaco e celular e outras terapias cirúrgicas na CCC

Investigadores brasileiros foram pioneiros na realização e no desenvolvimento do TC ortotópico para tratamento da CCC<sup>253-256</sup>. O transplante heterotópico geralmente não é indicado pela ausência de hipertensão pulmonar e de hiper-

**Tabela 13 - Recomendações e níveis de evidência para a o uso de terapia de ressincronização em pacientes com cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
IIb	Paciente com FE $\leq$ 35%, ritmo sinusal, em CF III-IV, refratário a tratamento farmacológico ótimo e com QRS $>$ 150 ms	C
	Paciente dependente de MP ventricular, com QRS $>$ 150 ms e FE $\leq$ 35%, IC em CF III-IV, refratário ao tratamento farmacológico ótimo	C
	Paciente com FE $\leq$ 35%, FA permanente, CF III refratário ao tratamento farmacológico ótimo e com QRS $>$ 150 ms	C
	Paciente com indicação de MP (estimulação ventricular imprescindível), FE $\leq$ 35% e IC CF III	C
III	Pacientes sob tratamento farmacológico não otimizado de IC ou com boa resposta a essa terapêutica	C

resistência em pacientes chagásicos, além de estar associado a maior número de complicações<sup>257</sup>. O ortotópico pode ser utilizado com anastomose bicaval e profilática anuloplastia tricúspide<sup>258,259</sup>. Em nosso meio, a miocardiopatia chagásica é a 3ª causa mais comum de indicação para TC<sup>260,261</sup>.

### 8.1. Peculiaridades etiopatogênicas e fisiopatológicas a serem consideradas para o TC em pacientes com CCC

Pacientes chagásicos crônicos submetidos a constantes exames mostram que a parasitemia pode ser persistente<sup>262</sup>. Técnicas variadas têm revelado que DNA ou antígenos do parasito estão presentes nos focos de inflamação no miocárdio<sup>263-265</sup>. O *T. cruzi* pode induzir alterações no sistema imune do hospedeiro - entre elas, falta de expressão de receptor para interleucina (IL)-2 e menor expressão das moléculas de superfície CD3+, CD4+ e CD8+ dos linfócitos<sup>265</sup>. Produção local de IL-7 e IL-15 pode estar associada com células CD8+<sup>264</sup>. Coinfecções com *T. cruzi* têm sido sugeridas recentemente, tendo como exemplo as arqueas, com potencial repercussão após transplante, pela imunossupressão que é induzida<sup>266</sup>.

#### 8.1.1. Indicação e contraindicação (Tabelas 14 e 15)

Embora se apliquem em geral os critérios definidos para outras etiologias, as indicações do TC na CCC obedecem a algumas peculiaridades<sup>81</sup>. Pacientes com CCC, em geral, têm tendência a valores menores de resistência vascular pulmonar, de pressões na artéria pulmonar e de gradiente transpulmonar, minimizando a chance de disfunção do VD, frequente após o TC<sup>267</sup>. Assim, em pacientes com pressão sistólica de artéria pulmonar estimada indiretamente através de Doppler-ecocardiograma como abaixo de 50 mmHg, alguns centros de TC não têm sequer realizado exames invasivos. Quando o exame invasivo é indicado, o teste

**Tabela 14 - Recomendações e níveis de evidência das indicações de transplante cardíaco na cardiopatia chagásica crônica**

Recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	IC refratária, na dependência de medicamentos inotrópicos e/ou de suporte circulatório e/ou ventilação mecânica	C
	VO <sub>2</sub> pico $\leq$ 10 ml/kg/min	C
	Fibrilação ou taquicardia ventricular sustentada refratária	C
IIa	Classe funcional III/IV persistente com otimização terapêutica	C
	Uso de BB com VO <sub>2</sub> pico $\leq$ 12 ml/kg/min	C
	Sem uso de BB com VO <sub>2</sub> pico $\leq$ 14 ml/kg/min	C
IIb	Teste cardiopulmonar com relação VE/VCO <sub>2</sub> $>$ 35 e VO <sub>2</sub> pico $\leq$ 14 ml/kg/min	C
	Classe funcional IV sem otimização terapêutica	C
III	Classe III sem otimização terapêutica	C

**Tabela 15 - Contraindicações de transplante cardíaco isolado na cardiopatia chagásica crônica**

Absolutas	Resistência vascular pulmonar fixa $>$ 5 unidades Wood, mesmo após provas farmacológicas
	Megacólon ou megaesôfago de gravidade que comprometa o resultado do transplante
	Insuficiência hepática avançada, doença pulmonar grave
	Incompatibilidade ABO na prova cruzada prospectiva entre receptor e doador
	Doença psiquiátrica grave, dependência química e não aderência às recomendações médicas
	Condições psicológicas desfavoráveis ao seguimento
	Comorbidades comprometendo expectativa de vida a longo prazo
Relativas	Obesidade mórbida
	Infecção sistêmica ativa
	Úlcera péptica em atividade
	Embolia pulmonar com menos de 3 semanas
	Neoplasia com liberação do oncologista
	<i>Diabetes mellitus</i> de difícil controle
	Insuficiência renal com <i>clearance</i> abaixo de 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Condições sociais desfavoráveis	
Painel linfocitário $>$ 10%	

de reatividade pulmonar deve ser realizado utilizando-se vasodilatadores, como nitroprussiato de sódio, óxido nítrico, prostaglandinas, inibidores da fosfodiesterase-5 se a pressão sistólica da artéria pulmonar for  $\geq$  50 mmHg, se

o gradiente transpulmonar for  $\geq 15$  mmHg ou resistência vascular pulmonar for  $> 3$  unidades Wood<sup>268</sup>. Com uso do óxido nítrico, há certo risco de edema agudo do pulmão<sup>269,270</sup>. A determinação do nível de BNP pode ser útil nessa população<sup>66</sup>.

Em geral, pacientes com DC têm situação social e cultural mais desfavorável, constituindo a indicação de TC um desafio adicional para estes pacientes. Entretanto, relatou-se ausência de relação de condição socioeconômica com evolução após TC<sup>271</sup>. Todavia, atenção especial deve ser dada na identificação e melhora de condições sociais, aceitabilidade, acesso ao centro transplantador, adesão às recomendações da equipe, padrão educacional e dinâmica familiar.

Considerando o pior prognóstico da CCC (relativamente a outras etiologias de IC), o uso de medicamentos inotrópicos/vasopressores, de dispositivos de assistência mecânica (balão intra-aórtico, de assistência ventricular, ventilação mecânica) deve receber atenção especial nessa etiologia. Também a ascite e a disfunção do VD podem estar associadas à disfunção hepática e a maior risco de sangramento (Tabela 14).

Na CCC, também se deve analisar as contraindicações ao TC de forma individualizada, por tratar-se de grupo de pacientes geralmente mais jovens e com baixa taxa de comorbidades<sup>272</sup> (Tabela 15). Ressalte-se a possibilidade de megaeófago e megacólon, que, de acordo com sua gravidade, podem ser contraindicações ao TC.

### 8.1.2. Critérios de aceitação de órgãos

O diagnóstico de DC tem importância na doação de órgãos em razão de sua alta prevalência na América Latina e em países desenvolvidos em decorrência da imigração<sup>16,21</sup>. Como regra, infectados com *T. cruzi* não devem ser doadores de órgãos, pois transmissão da doença e óbito foram descritos com doador chagásico para receptor não chagásico<sup>273,274</sup>. Em situações selecionadas e com ênfase em receptor marginal em países onde há regulamentação, doadores com sorologia positiva para DC e sem acometimento do coração poderiam ser considerados para receptores com CCC. Em relato de caso, receptor de doador com sorologia positiva para DC recebeu profilaxia com benznidazol e não houve manifestação da DC<sup>275</sup>. Entretanto, há relatos de miocardite chagásica em receptores de órgãos de doadores com sorologia negativa para DC<sup>276</sup>.

### 8.1.3. Imunodepressão

Esquemas diversos que combinam drogas imunodepressoras, com ou sem indução de tolerância ao enxerto, têm sido utilizados no TC para CCC, com boa evolução<sup>277-279</sup>. Dentre as medicações passíveis de uso para prevenção da rejeição, destacam-se os corticosteroides, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, micofenolato, rapamicina e o everolimus. Na imunossupressão de manutenção, o esquema mais utilizado é associação de ciclosporina com azatioprina, com retirada do corticosteroides tão cedo quanto possível. Não existem estudos comparando os vários esquemas de imunodepressão, entretanto, um maior número de reativações foi diagnosticado com uso de micofenolato mofetil<sup>280</sup>. Experiências com uso de tacrolimus, rapamicina, metotrexate e everolimus não têm sido

publicadas, embora possam ter potencial benefício<sup>281</sup>. Como procedimentos ou medicamentos para induzir tolerância ou tratar episódio de rejeição, citam-se os corticosteroides, a ciclofosfamida, o metotrexate<sup>282,283</sup>, antagonistas IL2-R, anticorpos policlonais, anticorpos monoclonais e aférese. O uso de medicamentos para indução é polêmico e reservado para casos e centros selecionados<sup>284</sup>.

O conceito preponderante é que, por ser portador de infecção por *T. cruzi*, o paciente chagásico deva receber a menor intensidade de imunodepressão possível, desde que sem rejeição (Figura 5).

### 8.1.4. Monitorização da infecção por *T. cruzi* antes e depois do TC (Tabela 16)

A monitorização da reativação da infecção por *T. cruzi*, antes e após TC, quer seja clínica, laboratorial ou histológica, é fundamental, devido ao risco inerente, inclusive de transmissão da infecção<sup>285-287</sup>.

### 8.1.5. Cronologia de seguimento após TC, em receptores soropositivos

A monitorização da reativação da infecção pelo *T. cruzi* após TC deve ser realizada rotineiramente e durante episódios com suspeita de reativação. Entretanto, não existem informações científicas que definam exatamente quando devem ser realização de rotina. Existem centros que a fazem no mesmo período das biopsias e outros centros que recomendam fazê-la semanalmente até dois meses do TC, depois, quinzenalmente até o 6º mês, e finalmente, de forma mensal até o primeiro ano decorrido do TC.

### 8.1.6. Métodos de pesquisa de reativação (Tabelas 16 e 17)

Provas sorológicas somente têm utilidade em pacientes soronegativos que recebem órgãos de doadores soropositivos. Em exame histológico em amostras de biopsias endomiocárdicas e outros tecidos, recomenda-se utilizar hematoxilina-eosina e giemsa, além da pesquisa específica do agente. Nos pacientes com suspeita de reativação clínica, segundo os sintomas, recomenda-se na presença de lesões cutâneas, biopsias de pele, biopsia endomiocárdica na suspeita de miocardite, exame de líquido com suspeita de manifestação neurológica e mielograma ou biopsia de medula para suspeita de acometimento de medula óssea. O valor do PCR tem sido testado para avaliar infecção por *T. cruzi* com resultados preliminares promissores<sup>288-290</sup>.

### 8.1.7. Métodos de detecção de *T. cruzi* em tecidos (Tabela 17)

O diagnóstico na histologia se faz pelo encontro de ninhos de amastigotas ou antígenos do *T. cruzi*. O principal diagnóstico diferencial é com toxoplasmose e, para isso, é fundamental o uso da imuno-histoquímica, que pode revelar antígenos do parasito mesmo na ausência de ninhos característicos. Nódulos de reativação da doença se apresentam como focos de paniculite no subcutâneo, com acúmulos linfo-histiocitários e intensa proliferação de amastigotas do *T. cruzi* no interior de macrófagos e células endoteliais<sup>291,292</sup>.

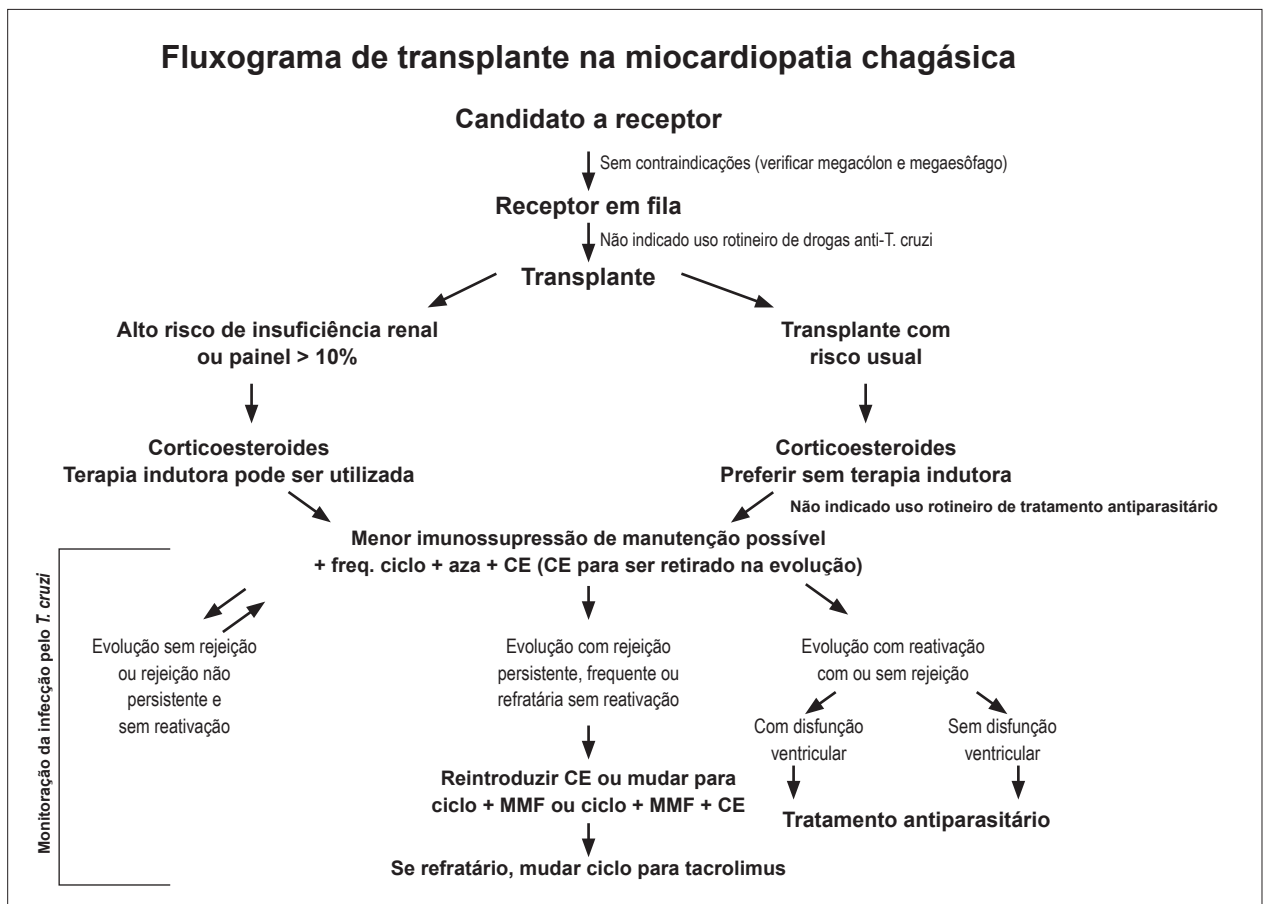


Fig. 5 - Fluxograma para imunodepressão no paciente portador de cardiopatia chagásica crônica submetido a transplante cardíaco. ciclo - ciclosporina; aza - azatioprina; CE - corticosteroides; MMF - micofenolato mofetil ou micofenolato de sódio.

### 8.1.8. Diagnóstico diferencial entre rejeição e miocardite por *T. cruzi* após TC (Tabela 18)

Particular dificuldade diagnóstica se dá ao diferenciar-se a rejeição aguda celular da miocardite chagásica, pois esses processos podem ter semelhanças histopatológicas, basicamente representadas por focos de linfócitos agredindo fibras cardíacas não parasitadas, embora com diferenças quanto a algumas características do infiltrado<sup>292-294</sup>. Deve-se rotineiramente procurar ninhos parasitários em cortes histológicos sequenciais e fazer a reação de imuno-histoquímica contra antígenos do *T. cruzi*. A técnica da PCR tem sido utilizada para esse propósito, porém a sensibilidade e a relação com reativação ainda precisam ser comprovadas<sup>288,295</sup>.

### 8.2. Resultados do TC no Tratamento da CCC

Registro de pacientes submetidos a TC sugere que o prognóstico de receptores chagásicos é melhor do que aquele observado em receptores não chagásicos. A probabilidade de sobrevivência desses pacientes é de 76,0%, 62,0% e 46,0%, em um ano, dois anos e seis anos após o procedimento cardíaco, respectivamente<sup>296</sup>. Outros centros têm relatado sobrevivência semelhante à dos não chagásicos. É possível que isto se deva a fatores como: pacientes mais jovens e com menos comorbidades, rejeições menos severas,

baixa incidência de doença vascular do enxerto, menor hiper-resistência pulmonar e ausência de cirurgia prévia<sup>296</sup>. A reativação da DC e a incidência de neoplasias já foram grandes problemas, mas isso hoje foi superado com a maior experiência no uso de baixas doses de imunossuppressores ou de esquemas alternativos de imunossupressão<sup>119</sup>.

A infecção é a principal causa de óbito (21,0%) em médio e longo prazo de receptores chagásicos de TC na era contemporânea<sup>297</sup>. A rejeição é a segunda causa de óbito, acometendo de 10 a 14,0% dos receptores chagásicos<sup>260,297</sup>. Surpreendentemente, em experiência limitada<sup>38</sup>, a pericardite crônica foi a causa de óbito em 14,0% dos pacientes. A coronariopatia do enxerto e as neoplasias não são causas frequentes de óbito na atualidade.

### 8.3. Complicações

#### 8.3.1. Pós-operatório imediato

A evolução clínica, assim como a morbimortalidade, de pacientes chagásicos receptores de TC é similar à observada em pacientes não chagásicos no período perioperatório. Isso deve estar relacionado ao fato de que, no período perioperatório, as complicações estão relacionadas mais às condições do doador, ao procedimento cardíaco e às condições gerais do receptor, do que à etiologia da IC crônica terminal.

**Tabela 16 - Recomendações e níveis de evidência das indicações de monitoração no transplante cardíaco na cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Testes sorológicos para Doença de Chagas em doadores	C
	Testes sorológicos no potencial receptor com alguma possibilidade de miocardiopatia chagásica	C
	Pesquisa do <i>T. cruzi</i> de rotina após-transplante por biopsia endomiocárdica	C
	Pesquisa do <i>T. cruzi</i> (esfregaço, xenodiagnóstico, hemocultura) de rotina após transplante cardíaco para diagnóstico de reativação da infecção	C
	Pesquisa do <i>T. cruzi</i> em tecidos (miocárdio, pele, medula, etc) em condição compatível com reativação da infecção por <i>T. cruzi</i>	C
	Pesquisa do <i>T. cruzi</i> (esfregaço, xenodiagnóstico, hemocultura) após transplante cardíaco após tratamento da reativação da infecção por <i>T. cruzi</i>	C
IIb	Testes sorológicos de rotina para diagnóstico de reativação da infecção por <i>T. cruzi</i>	C
	Testes sorológicos após tratamento da reativação da infecção por <i>T. cruzi</i>	C
	Pesquisa do <i>T. cruzi</i> em tecido após tratamento de reativação da infecção	C

**Tabela 17 - Recomendações e níveis de evidência das indicações de procedimentos para o diagnóstico parasitológico de reativação da infecção pelo *T. Cruzii* após transplante cardíaco**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Pesquisa do <i>T. cruzi</i> no sangue circulante ou na medula óssea	C
	Pesquisa do <i>T. cruzi</i> por biopsia endomiocárdica	C
	Pesquisa do <i>T. cruzi</i> por biopsia em lesão de pele ou de outro órgão	C
IIb	Pesquisa do <i>T. cruzi</i> por PCR	C

**Tabela 18 - Recomendações e níveis de evidência do diagnóstico diferencial entre rejeição e miocardite por *T. cruzi***

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Pesquisa por imunohistoquímica de <i>T. cruzi</i> na biopsia endomiocárdica	C
IIa	Pesquisa por PCR	C
III	Pesquisa pela hibridização <i>in situ</i>	C
	Análise pela histopatologia convencional	C

Disfunção do enxerto (20,0%), rejeição do tipo 3A ou mais intensa (10-20,0%), a insuficiência renal aguda, sangramento (10,0%), principalmente em pacientes em uso de ventrículo artificial, e infecção bacteriana (20-30,0%) são as principais complicações observadas nesses pacientes durante esse período<sup>269</sup>. A infecção e a rejeição são as complicações mais frequentes, afetando até 30,0% e 20,0% dos pacientes, respectivamente<sup>270</sup>. É importante enfatizar que a reagudização clínica da DC, frequentemente encontrada no acompanhamento de pacientes chagásicos receptores de TC, é excepcionalmente observada no pós-operatório imediato. As principais causas de óbito precoce são falência aguda do enxerto (IC direita ou esquerda) e infecção, principalmente aquelas localizadas na árvore respiratória<sup>293</sup>. A disfunção do VD geralmente se normaliza na evolução<sup>298</sup>.

### 8.3.2. Reativação da infecção pelo *T. cruzi*

#### 8.3.2.1. Apresentação clínica

A reativação da infecção por *T. cruzi* no paciente transplantado cardíaco ocorre com frequência de 0 a 50,0%, porém raramente constitui causa de óbito<sup>260,279,289,294,296, 297,299-301</sup>. Manifesta-se por febre, lesão cutânea, comprometimento de medula, miocardite, sintomas e sinais neurológicos. A detecção do parasito é frequente em pesquisa direta pelo esfregaço, xenodiagnóstico ou hemocultura, além das provas sorológicas<sup>302,303</sup>. A forma mais frequente de apresentação é a miocardite, que pode ser assintomática, mas pode se manifestar com IC e até choque cardiogênico<sup>293</sup>. Pacientes podem apresentar vários episódios de reativação durante o seguimento, com manifestações diferentes, mesmo que o episódio inicial tenha sido tratado ou que tenha recebido tratamento preventivo. Não foi ainda descrita miocardiopatia chagásica crônica no receptor<sup>277</sup>.

#### 8.3.2.2. Diagnóstico da reativação

É comprovada quando, além dos sintomas e sinais de infecção, detecta-se o parasito no sangue, no líquor ou em amostras tissulares. Entretanto, também nos assintomáticos em cujos tecidos ou sangue se detecta o agente, persistentemente, considera-se reativação da infecção. São fatores associados com reativação da infecção por *T. cruzi*: número de episódios de rejeição, neoplasias e grau de imunodepressão, como, por exemplo, o uso de micofenolato<sup>304,305</sup>. A redução da imunodepressão reduz a chance de reativação. Existe controvérsia sobre se as características do *T. cruzi* teriam papel preponderante na reativação da infecção<sup>306</sup>.

#### 8.3.2.3. Tratamento etiológico pré-transplante (em lista de espera) ou pós-transplante de rotina (Tabela 19)

Durante tratamento de episódio de rejeição, aumenta-se a dose de imunodepressores, e, conseqüentemente, incrementa-se o risco de reativação de infecção por *T. cruzi*. Embora seja simples optar por medicações anti-*T. cruzi* profilaticamente, não existem estudos que demonstrem a eficácia desta conduta. Assim, o ideal é o seguimento e monitorização rigorosa da possibilidade de reativação (Tabela 12). Embora em modelo experimental o tratamento

**Tabela 19 - Recomendações e níveis de evidência para prevenção de infecção ou de reativação, e tratamento da reativação da infecção por *T. cruzi***

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
<b>Prevenção pré e durante transplante cardíaco</b>		
I	Tratamento profilático de receptor não chagásico, tendo o doador acidental sorologia positiva para Doença de Chagas	C
IIb	Tratamento profilático de receptor chagásico em fila de TC para prevenção de reativação após transplante	C
<b>Prevenção pós-transplante cardíaco sem rejeição</b>		
IIb	Uso profilático no receptor chagásico de medicação anti- <i>T. cruzi</i> após transplante para prevenção de reativação da infecção por <i>T. cruzi</i>	C
<b>Prevenção pós-transplante cardíaco com rejeição</b>		
IIa	Uso profilático de medicação anti- <i>T. cruzi</i> durante tratamento de episódio de rejeição, mas quando ainda persista dúvida sobre possibilidade de reativação da infecção por <i>T. cruzi</i>	C
III	Uso profilático de medicação anti- <i>T. cruzi</i> durante tratamento de episódios de rejeição	C
	Uso profilático de medicação anti- <i>T. cruzi</i> durante tratamento a longo prazo em pacientes com rejeição persistente ou episódios frequentes	
<b>Tratamento</b>		
I	Tratamento do episódio de reativação da infecção por <i>T. cruzi</i> com benznidazol ou nifurtimox	B

com benznidazol tenha sido indigitado como produzindo carcinogênese, não há comprovação disso em humanos<sup>307</sup>.

#### 8.3.2.4. Medicamentos utilizados no tratamento (Tabela 19)

O esquema terapêutico encontra-se em capítulo anterior sobre tratamento etiológico. O benznidazol é o preferível, sendo o nifurtimox a segunda opção, inclusive em casos de cepas parasitárias resistentes ao primeiro<sup>308,309</sup>. Embora experiência com pequeno número de pacientes tenha relatado efetividade do alopurinol, esta forma de tratamento não é recomendada<sup>310-312</sup>.

#### 8.3.3. Infecção

As infecções são as mais importantes morbidades a médio e longo prazo de pacientes chagásicos submetidos a TC, afetando aproximadamente 30,0% dos pacientes no primeiro ano, e 50,0% deles após dois anos<sup>293,298,303</sup>, podendo ocorrer no local da cirurgia ou em outros órgãos<sup>313-315</sup>. Contudo, a incidência atual de infecção em receptores chagásicos parece inferior àquela observada no passado<sup>294</sup>, sendo também menor em comparação com não chagásicos<sup>303</sup>. Infecção é causa do óbito em receptores chagásicos de TC em 10-21,0%<sup>297</sup>.

#### 8.3.4. Rejeição

Rejeição humoral, embora teoricamente possível, não tem sido relatada em pacientes chagásicos submetidos a TC<sup>315</sup>. Todavia, a rejeição celular é frequentemente encontrada nesses pacientes - cerca de 70,0% deles apresentam tal complicação no primeiro ano após o TC<sup>305</sup>. O grande problema de se achar infiltrado mononuclear inflamatório na biopsia miocárdica é que ele pode decorrer, na verdade, de reagudização da DC, pois nem sempre o parasito é visto com as técnicas rotineiras de coloração, e o infiltrado inflamatório visto na reagudização da DC é semelhante ao observado na rejeição graduada 3A ou 3B. Na verdade, até 43,0% dos pacientes podem apresentar inflamação miocárdica consistente com o diagnóstico de rejeição 3A ou mais grave, que não responde à pulsoterapia com corticoide, mas que desaparece com o tratamento específico para DC<sup>316</sup>. Em geral, a rejeição celular responde adequadamente à pulsoterapia com corticoide. Excepcionalmente, terapia de resgate pode ser necessária para debelar o processo de rejeição. Para detecção de rejeição, métodos invasivos e não invasivos são utilizados<sup>317,318</sup>.

#### 8.3.5. Neoplasias

No início das séries, pacientes chagásicos receptores de TC mostraram aparente aumento na incidência de neoplasias<sup>275,319</sup>. Reanálise recente mostrou que essa maior incidência de neoplasias estava provavelmente relacionada a utilização de dose mais elevada de ciclosporina<sup>296</sup>. Atualmente, com uso de menores doses de agentes imunossupressores, a incidência de neoplasias em chagásicos receptores de TC é bastante baixa, causando óbito em 2,0% dos pacientes<sup>296</sup>.

#### 8.3.6. Doença coronariana do enxerto

Pouco se sabe a respeito da incidência de coronariopatia do enxerto cardíaco em receptores chagásicos. Contudo, sua incidência parece ser baixa, menor do que 10,0% dos pacientes submetidos a TC<sup>280,297,320</sup>. Recomenda-se, para diagnóstico e prevenção, usar os mesmos métodos empregados para outras etiologias<sup>321-324</sup>.

### 8.4. Transplante celular e outras terapêuticas especiais

#### 8.4.1. Resultados experimentais do transplante de células

Células de medula óssea foram obtidas de camundongos normais e injetadas por via endovenosa em camundongos na fase crônica da infecção chagásica. Observou-se redução significativa na miocardite, dois meses após o transplante, quando comparados aos controles<sup>325</sup>. Em estudo com ressonância magnética nuclear, observou-se que camundongos tratados com células mononucleares de medula óssea tiveram uma regressão da dilatação do VD<sup>326</sup>. Entre os potenciais mecanismos desses efeitos benéficos, incluem-se redução de apoptose, de fibrose, do processo inflamatório, estimulação de células residentes locais, e células transplantadas que passaram a ter morfologia de cardiomiócitos e expressão de miosina, indicando possível diferenciação de células transplantadas nesse tipo celular ou fusão com cardiomiócitos do animal receptor<sup>327,328</sup>.



#### 8.4.2. Resultados clínicos

Estudos de fase I-II revelaram resultados iniciais favoráveis ao tratamento com células-tronco na CCC<sup>69,329-332</sup>. Entretanto, os resultados apresentados (ainda não publicados) de estudo randomizado de fase II/III não mostraram qualquer benefício, mesmo estudando-se apenas desfechos substitutos e não eventos clinicamente relevantes<sup>333</sup>. Apesar desses resultados, alguns investigadores ainda acreditam ser promissora a pesquisa com células-tronco. Há que se determinar qual o melhor tipo celular, doses a serem utilizadas, o momento e forma de aplicação, qual o doente apropriado etc. Saliente-se também o potencial de células mesenquimais, a utilização de hormônios celulares capazes de recrutar, induzir a proliferação e a diferenciação de células-tronco tendo como exemplo o G-CSF<sup>328,329</sup>. Esse parece reduzir significativamente tanto a inflamação quanto a fibrose no coração de camundongos chagásicos crônicos<sup>334</sup>.

#### 8.4.3. Outras e novas terapêuticas cirúrgicas no tratamento da IC por DC

Devido a limitações de número suficiente de doadores<sup>335</sup> e contraindicações para TC, vários outros procedimentos já foram ou estão sendo testados no tratamento CCC<sup>336</sup>. Entre esses procedimentos, incluem-se a cardiomioplastia<sup>337-342</sup>, a cirurgia de valva mitral para correção de insuficiência mitral isolada com reconstrução ou prótese<sup>343-345</sup>, ou associada a outros procedimentos<sup>345,346</sup>, e a ventriculectomia reducional (operação de Randas)<sup>347-354</sup>. Embora o número de pacientes incluídos seja pequeno, do ponto de vista clínico, nenhum desses procedimentos se mostrou efetivo a longo prazo, ainda que com algum benefício hemodinâmico, ou de classe funcional<sup>274,275</sup>. Esses procedimentos cirúrgicos teriam o objetivo de correção do remodelamento ou de suas consequências, como a insuficiência mitral e o aumento exagerado do diâmetro ventricular<sup>355-360</sup>. Assim, não há indicação de procedimentos cirúrgicos que não o TC para tratamento da CCC, exceto a utilização de suporte mecânico provisório.

O suporte cardíaco mecânico, quer seja ponte para transplante, ponte para ponte, ou ponte para recuperação, tem elevado potencial para futura utilização na CCC, a exemplo de outras etiologias, utilizando os mesmos critérios de indicação<sup>361</sup>. O primeiro suporte mecânico como ponte para transplante para CCC foi realizado em 1994 e o paciente continua bem até o momento<sup>361</sup>. Entretanto, a maior limitação a sua aplicabilidade é o alto custo.

### 9. Subgrupos especiais na Doença de Chagas: Coinfecção (HIV); Terapia imunossupressora e transplante não cardíaco; Grávidas; Recém-nascidos; Crianças e adolescentes; Soropositivos e bancos de sangue

#### 9.1. Coinfecção pelo HIV

A importância da coinfecção *T. cruzi*/HIV deve-se ao risco de reativação da tripanosomíase em pacientes com DC crônica na vigência de imunodepressão causada pelo HIV, particularmente naqueles com linfócitos T-CD4+ < 200

céls/mm<sup>3</sup><sup>362-367</sup>. Foi também observada elevada frequência de transmissão congênita de *T. cruzi* com quadros graves de meningoencefalite e/ou miocardite e alta letalidade em filhos de mães coinfectadas<sup>364,368</sup>.

Por outro lado, a DC pode potencialmente interferir negativamente na evolução do HIV, por cursar com ativação do sistema imune<sup>5</sup>, que favorece a replicação do HIV, podendo levar a progressão mais rápida da doença. Aumento transitório da carga viral do HIV concomitante à reativação da DC tem sido relatado<sup>369</sup>.

A prevalência da coinfecção Chagas/HIV não é bem conhecida. Em ambulatório especializado no tratamento da infecção por HIV/AIDS em São Paulo, investigação da tripanosomíase foi realizada em 52,8% dos pacientes avaliados, e a coinfecção diagnosticada em 2,3% deles<sup>370</sup>. Em serviço de saúde de Buenos Aires, reações sorológicas para DC foram realizadas em 51,3% dos pacientes HIV+, sendo que 4,2% eram coinfectados<sup>371</sup>.

O diagnóstico de coinfecção *T. cruzi*/HIV é baseado em testes sorológicos. As reações sorológicas para DC devem ser indicadas para todo paciente HIV+ procedente de área endêmica ou exposto a risco de adquirir o *T. cruzi* (transfusões de sangue, mãe com DC)<sup>363,369</sup>.

O seguimento dos pacientes coinfectados deve ser feito, preferencialmente, em centros de referência<sup>363</sup>. A avaliação inicial e o acompanhamento destes pacientes visam, além do diagnóstico e tratamento das diversas manifestações associadas à infecção por HIV e à DC crônica, à detecção precoce de reativação.

A frequência de reativação da tripanosomíase em pacientes coinfectados por HIV não é bem conhecida. Em estudo prospectivo com seguimento prolongado, cerca de 20,0% dos coinfectados apresentaram reativação<sup>364</sup>. Além dos níveis reduzidos de linfócitos CD4+ (< 200 células/mm<sup>3</sup>), a parasitemia elevada (observada por métodos quantitativos) tem sido apontada como fator preditivo de reativação (50,0% dos casos).

A manifestação clínica mais comum da reativação é a meningoencefalite<sup>363-365,367,369</sup>. Miocardite é descrita em 30 a 40,0% dos casos relatados<sup>363-365,372</sup>. Outras manifestações, como pericardite, peritonite, eritema nodoso e colpite, foram ocasionalmente descritas. Formas oligossintomáticas e assintomáticas também podem ocorrer<sup>364</sup>.

A reativação da DC em pacientes HIV+ apresenta alta letalidade<sup>363,364,367</sup>, atingindo 100% naqueles não tratados ou tratados tardiamente. Instituição precoce do tratamento associa-se a melhor prognóstico com redução da letalidade para 20,0% nos pacientes que completam 30 dias de tratamento específico.

Tratamento etiológico da infecção por *T. cruzi* preemptivo pode ser considerado para pacientes HIV+ com alta parasitemia detectada por xenodiagnóstico semiquantitativo ou PCR quantitativo<sup>363,364</sup>.

Profilaxia secundária com benznidazol (5 mg/kg/dia, 3x/semana) tem sido utilizada, principalmente para pacientes com linfócitos T-CD4+ < 200 céls/mm<sup>3</sup>, por analogia a outras doenças oportunistas<sup>363,369,373</sup>, mas ainda precisa ser validada em estudos prospectivos.

Paralelamente ao tratamento da tripanosomíase, o tratamento antirretroviral deve ser mantido ou iniciado o mais precocemente possível.

O tratamento específico deve ser monitorado com avaliação clínico-laboratorial, que inclui hemograma, enzimas hepáticas, ureia e creatinina, eletrólitos e controle da parasitemia (exame parasitológico direto duas vezes por semana, para controle da resposta terapêutica, até a negativação). Após a suspensão do tratamento, exames parasitológicos periódicos também devem ser realizados uma vez que a efetividade da terapêutica nesses pacientes não está bem estabelecida<sup>363</sup> (Tabela 20).

### 9.2. Transplante não cardíaco e terapia imunossupressora

A DC pode ocorrer através de três mecanismos em receptores de órgãos sólidos e medula óssea<sup>374,375</sup>:

- Transmissão através de hemoderivados contaminados em receptor negativo para DC. Esta via é facilmente controlada em países endêmicos com a obrigatoriedade de realização de sorologia de Chagas em hemoderivados;
- Aquisição da infecção *de novo* através de enxertos infectados, o que também seria facilmente controlado em regiões endêmicas, onde a sorologia de Chagas é obrigatória no processo de doação;
- Reativação de doença latente em receptor previamente infetado, com invasão aguda do enxerto livre de doença através da disseminação da parasitemia associada à imunossupressão.

A taxa de reativação da DC tem sido descrita entre 9 e 16,0% com transplante renal<sup>38</sup> e 17 a 40,0% com medula óssea<sup>376</sup>, sendo mais comum no primeiro ano, quando a imunossupressão é mais intensa. Em geral, há boa resposta ao tratamento, mas há relatos de disfunção e perda do enxerto ou mesmo óbito, independente do uso adequado de benznidazol<sup>377</sup>.

A taxa de transmissão quando foram utilizados enxertos renais infectados em receptores negativos é estimada em 35,0%<sup>378</sup>, contudo, em geral, os casos ocorridos após enxertos renais ou hepáticos infectados são descritos como brandos, alguns com parasitemia não detectada e excelente resposta à terapia tripanossomicida<sup>378,379</sup>. É importante ressaltar

que a DC em potencial receptor não é contraindicação a qualquer tipo de transplante, já que o tratamento específico, conforme mencionado, é capaz de rapidamente suprimir as manifestações clínicas da reativação.

Casos de reativação da DC com apresentação clínica de meningoencefalite e/ou miocardite e lesões dermatológicas também têm sido descritos em pacientes imunossuprimidos portadores de câncer hematológico (leucemias e linfomas). Nesses casos, em geral, o parasito é facilmente encontrado no sangue periférico e a mortalidade pode ser elevada, principalmente quando o diagnóstico é tardio. Tratamento com nifurtimox ou benznidazol pode conduzir à remissão e reduzir significativamente a mortalidade<sup>380</sup>.

Corticoterapia, frequentemente utilizada de forma crônica em pacientes com doenças autoimunes, é associada com elevação da parasitemia, mas o seu papel na reativação clínica da doença ainda não foi inteiramente comprovado. Os casos relatados envolvem comprometimento da imunidade celular, seja pela doença de base, seja pelo uso concomitante de outros imunossupressores. Dessa forma, a profilaxia com tripanossomicida em pacientes chagásicos que fazem uso crônico de corticosteroide, ainda é controversa, com alguns autores indicando possíveis benefícios na profilaxia primária<sup>380</sup>, enquanto outros apontam para a falta de estudos clínicos controlados e o risco de efeitos colaterais da medicação<sup>381</sup>.

### 9.3. Gestantes

A CCC ocupa o segundo lugar entre as cardiopatias presentes no ciclo gravídico-puerperal, atrás apenas da cardiopatia reumática. Estudo realizado no estado de Minas Gerais, em 2009, identificou prevalência da DC em puérperas de 0,5%, com prevalências mais elevadas observadas na região norte do estado, variando de 2,3% a 23,0%<sup>382</sup>.

O risco de transmissão vertical é substancialmente maior na fase aguda (62,0%) do que na fase crônica (1,6%)<sup>383</sup>. Os mecanismos da transmissão vertical ainda são pouco conhecidos. Há indicativos de que a produção de citocinas imunorreguladoras e a carga parasitária tenham relevância nesse contexto<sup>384</sup>. Em mães chagásicas que não transmitem sua infecção ao feto, não há maior frequência de aborto, prematuridade ou mortalidade perinatal, porém nas mães que transmitem a infecção há maior tendência à natimortalidade. Parece existir maior risco de transmissão quando a gestação ocorre em ocasiões sucessivas<sup>385</sup>.

O impacto da DC no transcurso da gravidez é controverso. Alguns trabalhos apontam no sentido da benignidade dessa associação<sup>386</sup>, enquanto outros verificam elevadas incidências de complicações na gestação e de mortalidade perinatal, bem como hipotrofia neonatal, considerando as gestantes chagásicas como grupo de alto risco obstétrico<sup>387</sup>.

Gestantes chagásicas cardiopatas têm prognóstico estreitamente relacionado à gravidade da disfunção ventricular e classe funcional no início da gravidez. Pacientes que iniciam a gestação em classe funcional I e II geralmente chegam ao parto sem intercorrências. Chagásicas em classe funcional III ou IV têm probabilidade de 25 a 50,0% de morte materna<sup>388</sup>.

A presença de cardiopatia, desde que assistida e sem maior gravidade, não contraindica a gravidez. Nesta situação,

**Tabela 20 - Recomendações e níveis de evidência para diagnóstico e tratamento tripanossomicida de coinfeção *T. cruzi*/HIV**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	O paciente HIV+ com reativação da Doença de Chagas deve ser hospitalizado e receber tratamento específico, com benznidazol ou nifurtimox	C
	Tratamento preemptivo para pacientes HIV+ com alta parasitemia detectada por xenodiagnóstico semiquantitativo ou PCR quantitativo	C
Ila	Profilaxia secundária com benznidazol ou nifurtimox para pacientes com linfócitos T-CD4+ < 200 céls/mm <sup>3</sup>	C

a CCC não limita o número de gestações, não predispõe à prematuridade, não promove antecipação da data do parto e não afeta significativamente o peso do nascituro. Pacientes com IC e ou arritmias graves devem ser desaconselhadas a engravidar. Pela possibilidade de agravamento durante a gestação, as grávidas em tais condições requerem acompanhamento e cuidados especiais.

O tratamento etiológico (com tripanossomicidas) não deve ser instituído em gestantes ou mulheres em idade fértil e que não estejam em uso de contraceptivos. O uso de medicamentos, com ação sobre o sistema cardiovascular, pela gestante chagásica, deve seguir indicação médica absoluta, devido ao risco potencial de efeitos sobre o feto (Tabela 21).

#### 9.4. Recém-natos

No atual estágio de controle vetorial e transfusional, a transmissão vertical passou a ser um importante mecanismo de transmissão da DC no Brasil e em outros países do Cone Sul<sup>81,389</sup>. A taxa de transmissão vertical por *T. cruzi* apresenta diferenças regionais, variando em torno de 1,0% no Brasil e de 4 a 12,0% em outros países do Cone Sul, e parece depender de fatores ligados ao parasito e ao hospedeiro. A alta possibilidade de cura da DC congênita faz com que seu diagnóstico precoce seja imperativo.

Em trabalhos realizados no Brasil, Argentina, Chile e Paraguai, foi demonstrado que 60 a 90,0% dos recém-natos com infecção congênita são assintomáticos. Nos sintomáticos, as alterações clínicas mais frequentes são prematuridade, baixo peso, febre e hepatoesplenomegalia<sup>390</sup>.

Nas primeiras semanas de vida, o diagnóstico de infecção congênita baseia-se na pesquisa do *T. cruzi* por método parasitológico direto e deve ser realizado nas crianças com manifestações clínicas sugestivas de infecção congênita. A técnica do micro-hematócrito é de fácil realização e apresenta boa sensibilidade, especialmente no primeiro mês de vida. Se o resultado for positivo, deve-se iniciar o tratamento etiológico imediatamente. A DC congênita é considerada aguda e, portanto, de notificação obrigatória.

**Tabela 21 - Recomendações e níveis de evidência para o atendimento da gestante com cardiopatia chagásica crônica**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Sorologia para Doença de Chagas deve ser incluída no programa de atendimento pré-natal em gestantes residentes em áreas endêmicas ou delas provenientes	C
IIa	Pacientes com arritmias graves e/ou insuficiência cardíaca em classe funcional III-IV devem ser desaconselhadas a engravidar devido ao elevado risco de óbito materno	C
III	O tratamento etiológico com tripanossomicidas não deve ser instituído em gestantes ou mulheres em idade fértil e que não estejam em uso de contraceptivos	C

Em caso de exame negativo, deve-se completar a investigação diagnóstica com testes sorológicos (com duas técnicas distintas) após o 7º mês de vida. Estudo sorológico antes do 6º mês não é útil devido à passagem passiva de anticorpos maternos. Entre o 6º e o 9º mês, tais anticorpos desaparecem e o diagnóstico de DC congênita pode ser realizado. A soropositividade implica em iniciar o tratamento específico. A sorologia negativa após o período acima referido permite a exclusão do diagnóstico de infecção chagásica.

A PCR para o diagnóstico de infecção chagásica é avanço potencial de recente aquisição<sup>391</sup>, mas, em alguns centros, apresenta problemas de especificidade e por isso não deve, ainda, ser utilizada na prática clínica.

O tratamento da infecção chagásica no recém-nato pode ser realizado com uso de benznidazol ou nifurtimox por 30 a 60 dias, com resultados similares e altos índices de cura<sup>392</sup>.

Finalizado o tratamento, deve-se realizar controle sorológico a cada 6 meses, até obterem-se dois resultados consecutivos negativos. Se o recém-nato iniciar o tratamento com micro-hematócrito positivo, deve-se repetir esse exame parasitológico após 15 dias de iniciada a medicação<sup>389</sup>.

O critério atual de cura é a negativação da sorologia nos testes após tratamento. O tempo necessário para ocorrer a negativação depende da idade do início do tratamento. As crianças diagnosticadas nos primeiros meses de vida negativarão a sorologia entre o segundo e 12º mês, após o início do tratamento. A PCR tem sido proposta como marcador de resposta terapêutica, mas ainda aguarda maior padronização para ser utilizada na prática clínica (Tabela 22).

#### 9.5. Soropositivos e bancos de sangue

Rastreamento de rotina para DC em bancos de sangue faz parte da estratégia de prevenção da transmissão do *T. cruzi* estabelecida pela iniciativa dos países do Cone Sul, na

**Tabela 22 - Recomendações e níveis de evidência para o diagnóstico e tratamento do recém-nato com suspeita de Doença de Chagas**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Nas primeiras semanas de vida, o diagnóstico de infecção congênita se baseia na pesquisa do <i>T. cruzi</i> por método parasitológico direto	C
	Após o sétimo mês de vida, o diagnóstico da Doença de Chagas poderá ser realizado por teste sorológico (2 técnicas distintas)	C
	Em caso de positividade (método parasitológico ou sorologia), tratamento específico com benznidazol ou nifurtimox	C
	Após o tratamento, realizar controle sorológico a cada 6 meses até obter 2 resultados consecutivos negativos. Se o recém-nato inicia o tratamento com micro-hematócrito positivo, deve-se repetir este exame parasitológico após 15 dias de iniciada a medicação	C

década de 90, e deve ser realizado em todos os candidatos a doação em países endêmicos<sup>283</sup>.

Em países não endêmicos, duas estratégias têm sido utilizadas para prevenção da transmissão por transfusão: excluir da rotina doadores com história epidemiológica positiva ou aceitar a doação após teste sorológico negativo. Essa segunda abordagem vem sendo introduzida em países onde há população vultosa de imigrantes da América Latina, como EUA, Espanha e França.

Muitos testes com a técnica ELISA são considerados sensíveis o suficiente para serem recomendados como ferramenta única no rastreamento de DC em doadores de sangue<sup>393</sup>. A prática técnica no rastreamento para DC nos bancos de sangue deverá observar as legislações locais. Resultados reatores ou positivos em testes realizados em bancos de sangue devem ser considerados como rastreamento, ou seja, resultado não definitivo, e, por isso, é indicada a investigação diagnóstica confirmatória posterior em centros de referência.

## 10. Recomendações para constituição de serviços estruturados de acompanhamento a pacientes com CCC

Em se considerando a importância do impacto de fatores sociais, econômicos e culturais envolvidos na gênese e na evolução da CCC, sua abordagem requer adoção de modelo assistencial que transcenda o aspecto puramente biológico, procurando oferecer ao paciente assistência integral, levando em consideração o conjunto de determinantes biológicos, psicológicos e sociais. Essa iniciativa requer a criação de equipe multiprofissional, tecnicamente bem preparada e sintonizada com a ideologia do cuidar.

A experiência tem mostrado que, diante dessas peculiaridades, um importante desafio é imposto para o sistema de saúde, uma vez que existem numerosas lacunas no manejo dos pacientes, quando acompanhados em clínicas sem estrutura adequada. Uma estrutura adequada implica em espaço ambulatorial próprio, vinculado ou com retaguarda de hospital, preferencialmente de ensino, com disponibilidade de métodos diagnósticos invasivos e não invasivos, tratamento clínico e cirúrgico, leitos de alta complexidade. Esse serviço tem como objetivo a melhoria da adesão ao tratamento, diminuição da morbimortalidade e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes<sup>394</sup>.

### 10.1. Atribuições de serviço estruturado

1. Realizar o diagnóstico etiológico por meio de dados clínico-epidemiológicos e testes sorológicos (dois testes com metodologias diferentes);
2. Estadiar o comprometimento cardíaco que determinará a periodicidade do acompanhamento;
3. Estabelecer o plano terapêutico (etiológico e sintomatológico) e o prognóstico de acordo com o grau de comprometimento cardíaco;
4. Monitorar o paciente sistematicamente;
5. Identificar comprometimento digestivo associado e, quando presente, orientar ou encaminhar para serviço de referência em gastroenterologia;

6. Tratar as comorbidades identificadas ou encaminhar o paciente para interconsulta em serviço especializado;
7. Estimular a adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico otimizando a relação custo/efetividade;
8. Propiciar ações educativas ao paciente, familiares e cuidadores, sobre a doença, o autocontrole, objetivando a identificação precoce de sinais e sintomas de descompensação cardíaca;
9. Esclarecer sobre a impossibilidade de se doar sangue, órgãos e tecidos;
10. Propiciar orientação nutricional;
11. Oferecer suporte psicológico ao paciente e seus familiares, objetivando diminuir o estigma, o autopreconceito, os tabus e as crenças inadequadas em relação às doenças;
12. Orientar sobre aspectos médico-trabalhistas e previdenciários, gestação, planejamento familiar, exercício físico e atividade sexual;
13. Esclarecer o paciente e seus familiares quando houver necessidade de implante de marcapasso ou CDI, bem como de TC;
14. Esclarecer sobre a prevenção de fatores agravantes (álcool, tabagismo, drogas lícitas e ilícitas);
15. Promover o atendimento ao paciente em situações especiais (portadores de marcapasso e CDI);
16. Capacitar e reciclar profissionais da saúde com enfoque específico sobre as peculiaridades do paciente portador de CCC, estimulando o ensino e a pesquisa;
17. Identificar outros membros da família contaminados pelo *T. cruzi* e incorporá-los ao serviço para conduta terapêutica;
18. Estimular e apoiar a criação de associações de pacientes portadores de DC, visando a melhor integração de seus participantes (pacientes e familiares), estabelecendo um canal de comunicação com a comunidade científica e uma política a respeito de suas reivindicações<sup>394</sup>.

### 10.2. Equipe multiprofissional

A multidisciplinaridade é, hoje, reconhecida como a melhor forma de assistência aos pacientes com doenças crônicas<sup>81,395-397</sup>. Ao criar-se um serviço destinado e vocacionado a portadores de DC, torna-se importante contemplar suas peculiaridades, procurando compreendê-la dentro de um contexto biopsicossocial<sup>398-400</sup>. Nessa proposta de trabalho, cada componente da equipe tem o seu papel definido, devendo conhecer seus limites, suas possibilidades e suas responsabilidades, embora seja fundamental que todos interajam com os outros. Cada um deles observa uma face da verdade do mesmo indivíduo. É necessário que essa equipe tenha conhecimento básico da CCC, assim como da rotina de sua condução, para que todos falem uma mesma linguagem. Dessa forma, busca-se evitar informações distorcidas, ou mesmo iatrogênicas. Diante da necessidade de interação de múltiplos saberes, o grande desafio é manter no ambiente

da equipe um clima de cooperação, evitando sempre a competição predatória.

O serviço estruturado deve dispor idealmente dos seguintes profissionais: médico cardiologista, enfermeiro, psicólogo, nutricionista e assistente social, podendo ser ampliado de acordo com a adoção de novas terapêuticas, com a participação do educador físico, fisioterapeuta, farmacêutico e terapeuta ocupacional. A dimensão da equipe deverá ser ajustada à realidade e às possibilidades de cada serviço, à demanda de pacientes e acima de tudo ao que se propõe<sup>394,401</sup>.

### 10.3. Identificação de comorbidades e criação de mecanismo de referência e contrarreferência

Com o envelhecimento da população portadora de CCC e o manejo mais adequado da cardiopatia, a prevalência de comorbidades também aumentou, sendo necessária sua identificação, principalmente daquelas que aumentam o risco cardiovascular e contribuem para a piora da cardiopatia, agravando o prognóstico<sup>402</sup>.

### 10.4. Educação e saúde

A educação do paciente e de seus familiares começa pela avaliação do seu conhecimento sobre a doença e o tratamento. Atividades educativas individuais ou coletivas devem ser realizadas periodicamente, devendo-se focar em informações sobre o que é a doença, mecanismo de contágio, evolução, necessidade de avaliações periódicas mesmo naqueles indivíduos assintomáticos, importância do tratamento regular e impossibilidade de doação de sangue, órgãos ou tecidos. Hoje, há possibilidade de chagásicos serem doadores de sangue, órgãos e tecidos na situação de “doação expandida”, ou seja, portadores de DC podem ser doadores em situações em que haja consentimento do receptor e este também seja portador da mesma patologia<sup>403</sup>.

### 10.5. Modelo de gestão para um serviço estruturado

A atenção e a promoção da saúde ao portador de CCC devem obrigatoriamente estar calcadas em estrutura de atendimento que permita ações integrais, perpassadas por práticas de humanização e gestão de qualidade<sup>404-406</sup>. O modelo de atenção a esse paciente, na rede pública de saúde integrada ao SUS, pressupõe a existência das condições necessárias para o seu desenvolvimento, por meio do fortalecimento técnico e gerencial das instituições envolvidas em planejamento, coordenação, execução e avaliação desses serviços em todos os níveis, com o objetivo de oferecer melhor assistência, observando-se o custo/efetividade das ações<sup>407-409</sup>.

### 10.6. Benefícios esperados de um serviço estruturado para acompanhamento a pacientes portadores de CCC

O serviço estruturado para acompanhamento de portadores de CCC poderá comprovar o que tem sido descrito para outras doenças crônicas<sup>81,395,397</sup>. Embora se saiba que aparentemente a implantação de um serviço estruturado implica em maior investimento no número de profissionais envolvidos, recurso financeiro limitado e aspectos gerenciais, acredita-se que a sua criação poderá ser custo/efetiva em médio e longo

prazo<sup>21-410</sup>. Essa proposição não deve ser encarada como um modelo matemático fechado, mas sim apoiada em princípios gerais de orientação para auxiliar na composição de serviços estruturados. Em suma, os serviços estruturados têm como missão precípua promover assistência que favoreça a estabilidade clínica, psicológica e social do paciente.

## 11. Prevenção da transmissão com adendo sobre critério sorológico

### 11.1. Introdução

Em 2005<sup>81</sup>, a área endêmica com risco de transmissão vetorial da DC na América Latina englobava 19 países, com 108.595.000 pessoas expostas ao risco. Em 1950, iniciaram-se as ações contra o inseto vetor no Brasil, Chile, Argentina e Venezuela, enquanto se intensificavam a urbanização, o êxodo rural e a modernização agropastoril. A partir de 1980, foi priorizado o programa brasileiro de controle e os bancos de sangue começaram a excluir doadores para DC, alcançando-se hoje, no Brasil, cobertura de 100% de verificação sorológica de doadores. Houve drástica redução da transmissão, logrando-se a certificação da eliminação do *Triatoma infestans* e da transmissão transfusional no Uruguai, Chile e Brasil<sup>81</sup>. Em decorrência, decaiu a prevalência nas mulheres férteis e a transmissão congênita também diminuiu. Dos cem mil casos novos anuais estimados no Brasil em 1979, cerca de duas centenas são hoje detectados, a maioria na Amazônia, devidos a surtos de transmissão oral<sup>81,410</sup>. As ações e estratégias já disponíveis são suficientes para controlar os principais mecanismos de transmissão da DC nas situações mais comuns de sua ocorrência. Ainda não existe uma vacina segura e eficaz contra a DC<sup>411</sup>. Os desafios básicos são manter os bancos de sangue controlados e sustentar e manter a necessária vigilância epidemiológica sobre o vetor<sup>88</sup>. O presente capítulo é baseado em resultados de campo, em longa investigação e em documentos de consenso oficiais<sup>81</sup> (Tabela 23).

### 11.2. Formas de transmissão e fatores envolvidos

São formas de transmissão admitidas ou possíveis para DC<sup>412,413</sup>:

#### A. Habituais:

- Vetorial
- Transfusional
- Congênita

#### B. Alternativas (ou secundárias):

- Acidental em laboratório
- Oral (incluindo por leite materno)
- Por transplantes de órgãos

#### C. Hipotéticas:

- Por picada de insetos (triatomíneos e outros)
- Por contato com fezes de triatomíneos infectados
- Por via sexual
- Esdrúxulas (práticas sadomasoquistas, juras de amor com troca de sangue, criminal).

**Tabela 23 - Recomendações para prevenção de transmissão da Doença de Chagas**

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Emprego de ações e estratégias já disponíveis, que são suficientes para controlar os principais mecanismos de transmissão da DCH nas situações mais comuns de sua ocorrência (controle dos bancos de sangue e vigilância epidemiológica sobre o vetor)	B e C
	Controle da transmissão transfusional por seleção de doadores com sorologia prévia e quimioprofilaxia	B
	Melhor uso e indicação da hemoterapia e ablação do doador remunerado	C
	Controle da transmissão congênita por sorologia convencional aos sete meses de idade, iniciando-se prontamente o tratamento específico	C
	Prevenção do acidente de laboratório, iniciando-se de imediato o tratamento específico com as doses usuais de benznidazol, por dez dias. Decorridos 30 dias, repetir a sorologia, realizando tratamento integral (sessenta dias) caso ocorra a soroconversão para positividade	B e C
	Controle químico da transmissão vetorial contra os vetores domiciliados e ações de melhoramento habitacional	
	Inseticidas - piretroides de síntese	A
	Carbamatos	B
	Ordenamento ambiental e afastamento de ecótopos naturais e reservatórios silvestres do âmbito domiciliar	C
	Melhoria da habitação	C

## 11.2.2. Descrição sumária dos principais mecanismos

### 11.2.2.1. Transmissão vetorial

Ocorre pelo contato do indivíduo suscetível com fezes de triatomíneos infectadas por *Trypanosoma cruzi*. A penetração do parasito dá-se por solução de continuidade na pele ou através de mucosas íntegras. Das mais de 140 espécies descritas do vetor, as mais competentes transmissoras são aquelas com maior poder de colonização domiciliar, maior grau de antropofilia e metaciclogênese, e com menor tempo repasto-dejeção. Hoje, distinguem-se áreas virtualmente sob controle e com risco eventual de transmissão por vetores secundários ou silvestres (Uruguai, grande parte do Brasil) e áreas ainda com transmissão ativa, com ações de controle precárias ou inexistentes. Por existirem focos silvestres em toda América Latina, a ocorrência de transmissão sempre será possível. Não obstante, pode-se virtualmente eliminar a transmissão intradomiciliar, mediante ações contínuas de controle e vigilância<sup>21,283</sup>.

### 11.2.2.2. Transmissão transfusional

Ocorre entre doador infectado (geralmente crônico) e receptor suscetível. O parasito permanece infectante por mais de duas semanas em sangue estocado. O risco de transmissão

para 500 ml de sangue total infectado crônico varia entre 12 e 25,0%, aumentando em doadores em fase aguda e em situações de imunodepressão (doador ou receptor). Plasma fresco congelado e concentrados (plaquetas, hemácias e leucócitos) infectados também podem transmitir a DC<sup>414</sup>.

### 11.2.2.3. Transmissão congênita

Ocorre principalmente após o terceiro mês de gravidez. Implica em colonização da placenta pelo parasito, mas pode dar-se pela ingestão de líquido amniótico contaminado ou por contato do feto com sangue materno. Seu risco varia entre 1 e 5,0% em gestantes crônicas (menor no Brasil do que na Bolívia, por exemplo), sendo maior em gestantes agudas ou imunodeprimidas. Uma mulher infectada pode transmitir o parasito em uma ou várias gestações. Em maioria, os conceptos nascem a termo e assintomáticos, mas pode haver morte fetal e prematuridade. Os recém-nascidos sintomáticos apresentam febre, baixo peso, taquicardia e hepatoesplenomegalia<sup>414,415</sup>.

### 11.2.2.4. Acidentes de laboratório

São devidos à contaminação com diversos materiais infectados, ao manejo de triatomíneos e à manipulação de mamíferos infectados, de culturas, de sangue de casos agudos etc. Já houve casos esporádicos em cirurgias de chagásicos e aspiração de aerossóis<sup>416</sup>.

### 11.2.2.5. Transmissão oral

Em tempos antigos, foram descritos eventos na Argentina, Pará, Rio Grande do Sul, México, Paraíba e, mais recentemente, na Amazônia (especialmente Pará e Amapá), em Santa Catarina, Ceará, Bahia, Venezuela e Colômbia. Estariam implicados diversos tipos de alimentos contaminados, especialmente sucos (cana, açaí, bacaba, goiaba), leite, sopas, carne crua de caças etc. À parte o leite de mãe infectada (evento extremamente raro e improvável) e carne mal cozida de mamíferos infectados (de tatu, por exemplo), no mais das vezes os eventos descritos parecem corresponder à contaminação de alimentos com triatomíneos infectados ou suas dejeções, em ambientes com infestação peridomiciliar ou com área silvestre próxima. Houve um surto de provável contaminação por urina ou secreção glandular de marsupial<sup>81</sup>.

### 11.2.2.6. Transmissão em transplantes de órgãos

Pressupõe doador infectado e receptor suscetível, descrita em transplantes de rins (os mais frequentes), de coração, de pâncreas, de fígado e de medula óssea. Os riscos de ocorrência são maiores em doadores de parasitemia mais intensa (agudos) e em receptores imunodeprimidos (pela doença de base ou pela própria medicação recebida após o transplante)<sup>416</sup>.

## 11.3. Principais esquemas e estratégias de controle da DC

A DC não é erradicável, dada a permanência do ciclo silvestre do *T. cruzi* e casos de transmissão oral. Todavia, o controle adequado (vetor domiciliado e sangue) é altamente efetivo, resultando em virtual eliminação da transmissão, o que reduz os riscos de transmissão congênita

e transfusional<sup>81,283</sup>. Em geral, o controle da DC compete aos sistemas públicos de saúde, cabendo parcela desse controle a sistemas privados, particularmente no caso de bancos de sangue particulares. No Uruguai e no Brasil<sup>417</sup>, por exemplo, controlados o principal vetor e os bancos de sangue, a transmissão reduziu-se a níveis mínimos nas últimas décadas, restando, hoje, casos eventuais de transmissão congênita, ao lado de surtos imprevisíveis de transmissão oral<sup>21</sup>. A consolidação do controle nesses países dependerá de continuidade em esquemas de vigilância sustentada<sup>81,413</sup>.

### 11.3.1. Controle da transmissão vetorial

Baseia-se na luta química contra os vetores domiciliados e nas ações de melhoramento habitacional.

#### 11.3.1.1. Uso de inseticidas

É a medida isolada mais usada, com resultados mais rápidos, pela aplicação em forma sistêmica e continuada em áreas contíguas. No Brasil, até 1999, dependia de equipes centralizadas (SUCAM, FNS, SUCEN); posteriormente, as ações foram descentralizadas para os municípios, sob coordenação estadual. O programa pressupõe etapas de investigação, planejamento, ataque maciço e vigilância<sup>414,415</sup>. Até 1980, os principais inseticidas eram os organoclorados (BHC, Dieldrin<sup>®</sup>) e organofosforados (Malathion<sup>®</sup>, Fenitroton<sup>®</sup>). Modernamente, foram substituídos por piretroides de síntese, de maior ação residual e menores riscos humanos e ambientais. Possuem longa ação residual e agem por contato, afetando especialmente o sistema nervoso do inseto.

Os principais produtos em uso com sua dose recomendada são<sup>416</sup>:

- Deltametrina: 25 mg/m<sup>2</sup> (K-Othrine<sup>®</sup>, Bayer do Brasil);
  - Lambda-cialotrina: 30 mg/m<sup>2</sup> (Icon<sup>®</sup>, Aventis do Brasil);
  - Ciflutrina: 50 mg/m<sup>2</sup> (Solfac<sup>®</sup>, Bayer do Brasil);
  - Cipermetrina: 125 mg/m<sup>2</sup>
  - Beta-ciflutrina: 25 mg/m<sup>2</sup>
  - Alfa-cipermetrina: 50 mg/m<sup>2</sup>
- } Vários laboratórios

São aplicados especialmente no interior das casas (ação residual superior a 6 meses) e anexos peridomiciliares (ação mais curta). As formulações melhores são em pó molhável, microencapsulados e suspensão concentrada<sup>416</sup>. Têm baixa toxicidade sobre pessoas, geralmente limitando-se a irritações na pele e mucosas. O grande desafio atual é o peridomicílio, que concentra a maioria dos focos residuais do país. Não se justifica luta química no ambiente silvestre, mas ordenamento ambiental e afastamento de ecótopos naturais e reservatórios silvestres do âmbito domiciliar. Na vigilância, focos domiciliares são notificados pela própria população e expurgados por equipes municipais, quando indicado. Alguma resistência aos piretroides por triatomíneos surgiu em áreas focais da Bolívia e da Argentina<sup>416</sup>. Nesses casos, a alternativa indicada é o emprego de outra família de inseticidas, os carbamatos.

#### 11.3.1.2. Melhorias da habitação

Implica no melhoramento de setores da casa (paredes, tetos) ou em novas construções. De forma geral, é a medida

mais duradoura e transcendental que o inseticida, mas não o substitui em áreas endêmicas. Além de significar promoção de vida, é proteção contra a DC, por dificultar o ingresso e colonização do vetor. As evidências acumuladas por muitos anos mostram que a sustentação dos níveis de controle depende decisivamente da participação interessada da população na vigilância entomológica da DC<sup>81</sup>.

### 11.3.2. Controle da transmissão transfusional

As estratégias básicas são a seleção de doadores por sorologia prévia e a quimioprofilaxia<sup>417</sup>. A primeira é a mais usada, prevista por lei em vários países latino-americanos. No Brasil, até 2004, era exigida a triagem sorológica por duas técnicas de princípios diferentes. A partir de 2004, tendo em vista a baixa prevalência da infecção chagásica nos doadores, passou-se a exigir apenas uma técnica, desde que o princípio desta fosse imunoenzimático, com altos índices de sensibilidade<sup>417</sup>. Os doadores soropositivos são considerados inaptos permanentes e devem ser encaminhados a serviço médico para avaliação e tratamento. A quimioprofilaxia se faz com a adição de violeta-de-genciana a 1:4.000 em sangues suspeitos por 24 horas, tempo necessário para erradicação do *T. cruzi*. Foi útil para regiões altamente endêmicas em DC no passado, sendo ainda hoje usada em algumas áreas da Bolívia. Outra possibilidade de controle seria o emprego de filtros celulares para leucócitos, capazes de reter o parasito, lamentavelmente muito caros. Considerar que o melhor uso e indicação da hemoterapia (por exemplo, evitando-se as transfusões braço a braço e de sangue total) é a ablação do doador remunerado são elementos fundamentais para o controle definitivo da DC transfusional<sup>417</sup>.

### 11.3.3. Controle da transmissão congênita

A prevenção primária não é possível, pois não está indicado o tratamento específico de gestantes com os fármacos hoje disponíveis, assim como não existem marcadores de prognóstico de transmissão. Não é prescrito o abortamento terapêutico em gestante chagásica, salvo em casos gravíssimos de cardiopatia. Indica-se por consenso a detecção e o tratamento específico o mais precocemente possível para a criança infectada, que normalmente se cura e tolera bem a medicação<sup>81,382</sup>. Como o recém-nascido é portador de anticorpos (classe IgG) passivamente transferidos da mãe até os 5-6 meses de vida, a mera sorologia precoce positiva não indicará infecção até esta idade. Nos filhos de chagásicas, é mais prático realizar-se sorologia convencional aos 7 meses de idade, iniciando-se prontamente o tratamento específico naqueles sororreagentes<sup>81</sup>. Em recém-nascidos sob forte suspeita de doença congênita, insistir nos exames parasitológicos durante alguns dias, pelo menos três vezes ao dia, para aumentar a sensibilidade<sup>382</sup>.

### 11.3.4. Prevenção em acidentes de laboratório

Todo profissional que vá lidar com o *T. cruzi* deverá submeter-se a sorologia convencional, no início de suas atividades. Se negativa, deverá repeti-la anualmente enquanto durar a atividade, o que permitirá detecção de infecção inaparente e possibilitará tratamento específico. É importante promover

conscientização e capacitação técnica, ambiente adequado ao manuseio do parasito e uso obrigatório de equipamentos de proteção individual (óculos, máscara, luvas, sapatos fechados etc). Uma vez ocorrido o acidente, realizar desinfecção local imediata (com álcool iodado ou colírio de nitrato de prata, em caso de contaminação ocular). Colher sorologia convencional imediatamente. Iniciar de imediato o tratamento específico com as doses usuais dos medicamentos disponíveis (nifurtimox ou benznidazol), por 10 dias. Decorridos 30 dias, repetir a sorologia, realizando tratamento integral (60 dias) caso ocorra a soroconversão para positividade <sup>81</sup>.

### 11.3.5. Prevenção da transmissão oral

Pela ocorrência imprevisível e esparsa, pouco há que se fazer em termos de prevenção primária. Afastamento de casas e anexos do ambiente silvestre, boa higiene no manejo e preparo de alimentos, não ingestão de carnes cruas ou mal cozidas de caça são medidas genéricas de algum valor. Como na transmissão congênita, a medida mais prática é a detecção precoce do caso e seu tratamento específico, realizando-se de imediato o estudo epidemiológico da ocorrência para eventual descoberta de outros casos. A transmissão por leite materno é de extrema raridade, não devendo ser proscrito o aleitamento pela mãe, exceção para DC materna aguda e sangramentos mamilares<sup>21</sup>. A DC aguda é de notificação compulsória, cabendo ao sistema local/regional de saúde a sua confirmação e estudo epidemiológico, o que possibilita a adoção de medidas pertinentes, tais como a busca ativa da doença em pessoas

expostas aos fatores comuns, eventual controle triatomínico etc). Na Amazônia brasileira, treinam-se microscopistas de malária para detecção do *T. cruzi* em lâminas de indivíduos febris<sup>21</sup>.

### 11.4. Apêndice

#### 11.4.1. Diagnóstico sorológico da infecção crônica pelo *Trypanosoma cruzi*

Este item complementa os tópicos anteriores e foi bem estabelecido em documentos recentes<sup>81,88,382,392,414,415,417</sup>.

Basicamente, utilizam-se duas técnicas sorológicas entre aquelas disponíveis e referendadas pela OMS, como imunofluorescência indireta, ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) e hemaglutinação indireta. Resultados iguais indicarão soropositivo ou negativo. Resultado discordante pressupõe repetição dos testes. Permanecendo a discrepância, realizar nova prova com técnica de PCR ou *western blot* (Figura 6)<sup>81</sup>.

#### 11.4.2. Notas práticas

- Para diagnóstico *post mortem*, a sorologia é viável em líquido pericárdico;
- Para inquérito extensivo em condições de campo, é muito prática a coleta de sangue por punção digital em papel de filtro (Whatmann Nº 4), preenchendo-se uma área com dois centímetros de diâmetro. Os soropositivos devem ser confirmados por coleta venosa, conforme o esquema abaixo;

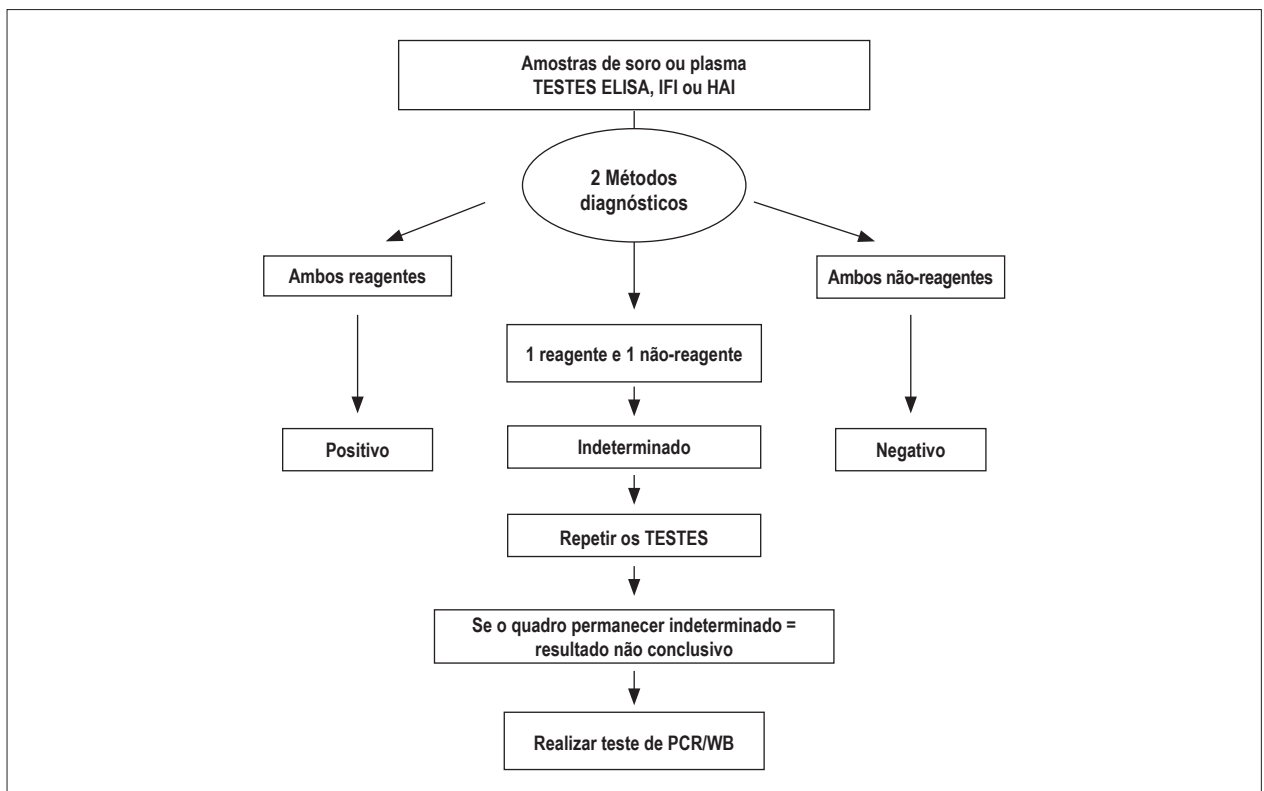


Fig. 6 - Fluxograma para a realização de testes laboratoriais para a Doença de Chagas na fase crônica. PCR - reação em cadeia de polimerase; WB - western blot.



## Diretrizes

- c. Sorologia inicial negativa seguida de outra positiva após 30 dias indica DC aguda;
- d. Testes não convencionais<sup>14,18</sup> são técnicas modernas que empregam antígenos recombinantes, peptídeos sintéticos e misturas capazes de identificar multiepitopos, de alta especificidade. Exemplos: o “PaGIA” (aglutinação de partículas de polímeros sensibilizados), o “INNO-LIA” (tiras de nitrocelulose recobertas com antígenos recombinantes), o “Chembio” (teste rápido por imunocromatografia);
- e. Um teste por PCR pode ser negativo em indivíduos infectados, mormente na fase crônica, devendo ser repetido em caso de dúvida ou suspeita clínica;
- f. Casos muitíssimo raros de negatização persistente de testes sorológicos e parasitológicos em indivíduos seguramente infectados e não submetidos a tratamento específico significam cura espontânea da infecção, conforme algumas observações<sup>5</sup>.

## 12. Breve retrospectiva e perspectivas

Muito se fez decorrido um século da descoberta de Carlos Chagas. Mas também muito há por fazer, certamente ainda por várias décadas. A sabedoria popular consagrou a noção, imanente à vida humana, de que “há males que vêm para bem”. Isto se aplica à globalização da DC e à substancial diversificação recente de sua epidemiologia em países tradicionalmente endêmicos. Esse contexto contribui para despertar muito mais interesse sobre os problemas sociais e médicos pertinentes à DC, por parte de órgãos responsáveis pela saúde pública e entidades afins, nacionais e internacionais, instituições de pesquisa, e até grupos industriais. Em suma, assiste-se presentemente a notável ativação de muitos esforços para controlar a epidemiologia da doença, conhecer melhor a biologia do *T. cruzi* e sua interação com o ser humano, bem como a patogenia e fisiopatologia das complicações na fase crônica, e tratar mais adequada e efetivamente as manifestações cardíacas e digestivas tardias. Desse cenário promissor, emergem vários aspectos a merecer especial atenção em anos vindouros:

Embora a transmissão vetorial e transfusional da doença tenha sido em grande parte controlada em diversos países, persiste a necessidade premente de vigilância sustentada das medidas que levaram a essa conquista. Ademais, preocupa a situação cambiante ecológica de vastas regiões, como a Amazônia, onde novas facetas epidemiológicas da doença têm grande potencial de se desenvolver e constituir mais complexos e difíceis desafios.

Torna-se também necessário adotar iniciativas que possibilitem adequado manejo das condições sociais e médicas resultantes da migração de indivíduos infectados para países onde a doença não existia. Aguarda-se a padronização de métodos mais confiáveis de detecção da infecção pelo *T. cruzi*, não somente para efeito diagnóstico, porém, mais crucialmente, como critério de cura.

O tratamento etiológico de milhões de pacientes cursando com a fase crônica da doença representa também incógnita a ser desvendada. Registra-se atualmente renovado interesse nessa área, incluindo a perspectiva de estudos que

focalizem associação de medicamentos, como benznidazol e posaconazol, pelo potencial de agirem sinergicamente contra os parasitos circulantes (benznidazol, mais ativo) e tissulares (pozaconazol, talvez mais eficiente). Aguarda-se comprovação cabal de real eficácia do tratamento etiológico, no sentido de impactar favoravelmente sobre a história natural da doença em sua fase crônica, e o desenvolvimento de novos agentes tripanossomicidas, dotados de maior efetividade e menor gama de efeitos colaterais. São divisados já inúmeros alvos preferenciais para ataque farmacológico ao *T. cruzi*, com base em conhecimento mais aprofundado de sua interação com as células do hospedeiro, e de seu genoma recentemente decifrado.

Finalmente, aos cardiologistas incumbe, precipuamente, aperfeiçoar o manejo clínico de seus pacientes chagásicos, administrando-lhes judiciosamente medicamentos e intervenções que respeitem o quanto for possível a fisiopatologia peculiar da doença, não recorrendo a medidas sem comprovação definida de benefício, mas também não desperdiçando oportunidades terapêuticas plausíveis.

## 13. Siglas utilizadas no texto e nas tabelas

AAS - Ácido acetil salicílico	HIV - Vírus da imunodeficiência humana
AZA - Azatioprina	IC - Insuficiência cardíaca
AVE - Acidente vascular encefálico	ICC - Insuficiência cardíaca congestiva
BAV - Bloqueio atrioventricular	IECA - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
BAVT - Bloqueio atrioventricular total	
BB - Betabloqueador	IFI - Imunofluorescência indireta
BNP - Peptídeo natriurético cerebral	IL - Interleucina
BRA - Bloqueador do receptor da angiotensina	IPEC - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
CCC - Cardiopatia chagásica crônica	MS - Morte súbita
CDC - <i>Center for Disease Control and Prevention</i>	MMF - Micofenolato mofetil ou micofenolato de sódio
CDI - Cardioversor desfibrilador implantável	NYHA - <i>New York Heart Association</i>
CE - Corticosteroides	OMS - Organização Mundial de Saúde
CF - Classe funcional	OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde
Ciclo - Ciclosporina	PAS - Pressão arterial sistólica
CR - Classe de recomendação	PCR - Reação em cadeia de polimerase
DC - Doença de Chagas	RX - Radiografia
ECG - Eletrocardiograma	SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona
ECO - Ecocardiograma	TC - Transplante cardíaco
EEF - Estudo eletrofisiológico	<i>T. cruzi</i> - <i>Tripanosoma cruzi</i>
ELISA - Ensaio imunoenzimático	TRC - Terapia de ressincronização cardíaca
FA - Fibrilação atrial	TVNS - Taquicardia ventricular não sustentada
FC - Frequência cardíaca	TVS - Taquicardia ventricular sustentada
FE - Fração de ejeção	VD - Ventrículo direito
FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	VE - Ventrículo esquerdo
HAI - Hemaglutinação indireta	VO <sub>2</sub> - Consumo de oxigênio

## Referências

1. Carlos Chagas. In: Wikipédia: a enciclopédia livre. [Acesso em 2010 ago24]. Disponível em: [http://pt.wikipedia.org/wiki/carlos\\_chagas](http://pt.wikipedia.org/wiki/carlos_chagas).
2. Chagas C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.gen.n.sp, agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159-218.
3. Chagas CRJ. Estado actual da Tripanosomíase americana. Revista de Biologia e Higiene. 1934;5:58-64.
4. Pittella JEH. O processo de avaliação em ciência e a indicação de Carlos Chagas ao prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina. Rev Soc Bras Med Trop. 2009;42(1):67-72.
5. La Iniciativa del Cono Sur. Incorsur. III Reunión de Ministros de Salud del Mercosur: Resolución 04-3-CS, Brasília, Junio; 1991.
6. Pan American Health Organization 2007. PAHO. XVI Reunión de la Comisión Intergubernamental de La Iniciativa del Cono Sur (Incorsur). Brasília, Junio de 2007. [Acesso em 2010 ago 23]. Disponível em: <http://www.paho.org>.
7. Schmunis GA. Enfermedad de Chagas em un mundo global. In: Silveira AC, editor. La enfermedad de Chagas a la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud/ Fundación Mundo Sano; 2007. p. 251-66.
8. Akhavan D. Analysis of cost-effectiveness of the Chagas disease control programme. Brasília: Ministry of Health, National Health Foundation; 1997.
9. Wilson LS, Strosberg AM, Barrio K. Cost-effectiveness of Chagas disease interventions in Latin America and the Caribbean: Markov models. Am J Trop Med Hyg. 2005;73(5):901-10.
10. Pinto AY, Valente SA, Valente VC. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. Braz J Infect Dis. 2004;8(6):454-60.
11. Xavier SS, Sousa AS, Viñas PA, Junqueira AC, Bóia MN, Coura JR. Cardiopatia chagásica crônica no Rio Negro, Estado do Amazonas. Relato de três novos casos autóctones, comprovados por exames sorológicos, clínicos, radiográficos do tórax, eletro e ecocardiográficos. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(2):211-6.
12. OPS/OMS - Organización Panamericana de la Salud 2005. Conclusiones y recomendaciones generales. 2ª Reunión de la Iniciativa Intergubernamental de Vigilancia y Prevención de la Enfermedad de Chagas en la Amazonia (AMCHA) (Cayenne, Guayana Francesa; 2-4 noviembre 2005). [Accessed on 2010 Ago 24]. Available from: <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/dch-amcha-2-recom.pdf>.
13. Silveira AC, Vinhaes M, OPS/OMS-Brasil. Doença de Chagas: aspectos epidemiológicos e de controle. Rev Soc Bras Med Trop. 1998;31(Suppl 2):15-60.
14. Dias JCP, Machado EM, Borges EC, Moreira EF, Gontijo C, Azeredo BV. Doença de Chagas em Lassance, Minas Gerais Reavaliação clínico-epidemiológica 90 anos após a descoberta de Carlos Chagas. Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35(2):167-76
15. Maguire JH. Chagas' disease -- can we stop the deaths? N Engl J Med. 2006; 355(8):760-1.
16. Voelker R. A century after Chagas disease discovery, hurdles to tackling the infection remain. JAMA. 2009;302(10):1045-7.
17. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. Clin Infect Dis. 2009;49(5):e52-4.
18. Bern C, Montgomery SP, Katz L, Caglioti S, Stramer SL. Chagas disease and the US blood supply. Curr Opin Infect Dis. 2008;21(5):476-82.
19. Gonzalez-Granado LI, Rojo-Conejo P, Ruiz-Contreras J, Gonzalez-Tomé MI. Chagas disease travels to Europe. Lancet. 2009;373(9680):2025.
20. Schmunis GH. The globalization of Chagas disease. ISBT Science Series. 2007;2(1):6-11.
21. Coura JR, Dias JCP. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2009;104(Suppl 1):31-40.
22. Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(Supl 1):17-30.
23. Dias JC. Control of Chagas disease in Brazil. Parasitol Today. 1987;3(11):336-41.
24. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation. 2007;115(9):1109-23.
25. Kierszenbaum F. Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease. Acta Parasitol. 2007;52:1-12.
26. Bonney KM, Engman DM. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? Curr Mol Med. 2008; 8(6):510-8.
27. Dutra WO, Gollob KJ. Current concepts in immunoregulation and pathology of human Chagas disease. Curr Opin Infect Dis. 2008; 21(3):287-92.
28. Tanowitz HB, Machado FS, Jelicks LA, Shirani J, Carvalho ACC, Spray DC, et al. Perspectives on *Trypanosoma cruzi*-induced heart disease (Chagas disease). Prog Cardiovasc Dis. 2009; 51(6):524-39.
29. Köberle F. Chagas' heart disease and Chagas' syndromes: the pathology of american trypanosomiasis. Adv Parasitol. 1968; 6:63-116.
30. Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr, Marin-Neto JA. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. Mayo Clin Proc. 1982;57(Suppl):48-60.
31. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. Am Heart J. 2001;141(2):260-5.
32. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2000;86(9):975-81.
33. Medei EH, Nascimento JH, Pedrosa RC, Barcellos L, Masuda MO, Sicouri S, et al. Antibodies with beta-adrenergic activity from chronic chagasic patients modulate the QT interval and M cell action potential duration. Europace. 2008;10(7):868-76.
34. Talvani A, Rocha MO, Ribeiro AL, Borda E, Sterin-Borda L, Teixeira MM. Levels of anti-M2 and anti-b1 autoantibodies do not correlate with the degree of heart dysfunction in Chagas' heart disease. Microbes Infect. 2006;8(9-10):2459-64.
35. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. Am Heart J. 1990;120(1):233-8.
36. Andrade ZA, Andrade SG, Correa R, Sadigursky M, Ferrans VJ. Myocardial changes in acute *Trypanosoma cruzi* infection: ultrastructural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. Am J Pathol. 1994;144(6):1403-11.

37. Marin-Neto JA, Simões MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L Jr, Amorim DS, et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *São Paulo Med J.* 1995;113(2):826-34.
38. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palácios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' disease. *Am Heart J.* 1995;129(5):995-1001.
39. Higuchi ML, Benvenuti LA, Reis MM, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. *Cardiovasc Res.* 2003; 60(1):96-107.
40. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M, Wenthold RJ Jr, Hilbert SL, Ferrans VJ. The indeterminate phase of Chagas disease: ultrastructural characterization of cardiac changes in the canine model. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57(3):328-36.
41. Andrade ZA. Immunopathology of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94(Suppl 1):71-80.
42. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SG, Kalil J, Engman DM. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity.* 2006;39(1):41-54.
43. Higuchi ML, Brito T, Reis MM, Barbosa A, Bellotti G, Pereira-Barreto AC, et al. Correlation between T cruzi parasitism and myocardial inflammation in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol.* 1993;2(2):101-6.
44. Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chronic chagasic cardiomyopathy. *Am Trop Med Hyg.* 1993;48(3):348-57.
45. Garcia S, Ramos CO, Senra JF, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos-de-Carvalho AC, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(4):1521-8.
46. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):724-34.
47. Rassi A, Amato Neto V, de Siqueira AF, Doles J, Leite MS, Silva OQ, et al. The influence of corticoids, in chronic Chagas disease, administered in virtue of associated disorders. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997;30(2):93-9.
48. Storino R, Auger S, Caravello O, Urrutia MI, Sanmartino M, Jörg M. Chagasic cardiopathy in endemic area versus sporadically infected patients. *Rev Saude Publica.* 2002;36(6):755-8.
49. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, et al. BENEFIT Investigators. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the Benznidazol Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J.* 2008;158(1):37-43.
50. Cunha-Neto E, Nogueira LG, Teixeira PC, Ramasawmy R, Drigo SA, Goldberg AC, et al. Immunological and non-immunological effects of cytokines and chemokines in the pathogenesis of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(Suppl 1):252-8.
51. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):306-10.
52. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society; Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganjats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005;112(12):e154-e235.
53. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(2):92-100.
54. Rassi A, Luquetti AO, Rassi A Jr. Chagas disease: clinical features. In: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A, editors. *Chagas disease (American Trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine.* São Paulo: ISBT Brazil; 1992.p.81.
55. Benchimol PRB. The oral transmission of Chagas' disease: an acute form of infection responsible for regional outbreaks. *Int J Cardiol.* 2006;112(1):132-3.
56. Simoes MV, Soares FA, Marin-Neto JA. Severe myocarditis and esophagitis during reversible long standing Chagas' disease recrudescence in immunocompromised host. *Int J Cardiol.* 1995;49(3):271-3.
57. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis.* 1999;29(3):561-7.
58. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(6):1833-8.
59. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):75-96.
60. Primeira Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Validade do conceito de forma indeterminada. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1985;18:46.
61. Barreto AC, Ianni BM. The undetermined form of Chagas' heart disease: concept and forensic implications. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):797-801.
62. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1989;22(3):147-56.
63. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998; 65(3):261-9.
64. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo L Jr, Amorim DS, Barretto-Martins LE. Systolic and diastolic dysfunction in the indeterminate, digestive and chronic cardiac forms of Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 1988;50:293-9.
65. Barros MV, Rocha MO, Ribeiro AL, Machado FS. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. *Echocardiography.* 2001;18(2):131-6.
66. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MBP, Pinho JA Fº, Nascimento T, Barojas MM, et al. Invasive and noninvasive correlations of B-type natriuretic peptide in patients with heart failure due to Chagas cardiomyopathy. *Congest Heart Fail.* 2008;14(3):121-6.
67. Coura JR, de Abreu LL, Pereira JB, Willcox HP. Morbidity in Chagas' disease IV. Longitudinal study of 10 years in Pains and Iguatama, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1985;80(1):73-80.
68. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Maciel BC, Simões MV, Schmidt A. Chagas' heart disease. In: Yusuf S, Camm J, Fallen EL, Gersh BJ, editors. *Evidence based cardiology.* 3rd ed. London: BMJ Books; 2010.p.823-41.
69. Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1968;10(3):158-62.
70. Rassi A Jr, Rassi AG, Rassi SG, Rassi Jr L, Rassi A. Ventricular arrhythmia in Chagas disease: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Arq Bras Cardiol.* 1995;65(4):377-87.

71. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gomez J, et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):423-7.
72. Acquatella H, Perez JE, Condado JA, Sanchez I. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(2):522-9.
73. Marin-Neto JA, Marzullo P, Sousa ACS, Marcassa C, Maciel BC, Iazigi N, et al. Radionuclide angiographic evidence for early predominant right ventricular involvement in patients with Chagas' disease. *Can J Cardiol.* 1988;4(5):231-6.
74. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1124-31.
75. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo L Jr, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol.* 1992;69(8):780-4.
76. Samuel J, Oliveira M, Correa de Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;52(1):147-51.
77. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke.* 2005;36(5):965-70.
78. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90(6):3098-102.
79. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(8):799-808.
80. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2007;115(3):279-83.
81. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(Supl 3):7-29.
82. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira Barreto ACP, Mady C. Chagas heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(1):59-62.
83. Laranja FS. Observações clínicas e experimentais. In: Cañado JR, Chuster M. (eds). *Cardiopatia chagásica.* Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas; 1985. p. 61-78.
84. Oliveira-Filho J, Viana LC, Vieira-de-Melo RM, Faiçal F, Torreão JA, Villar JÁ, et al. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a chagas disease cohort. *Stroke.* 2005;36(9):2015-7.
85. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation.* 2007;115(9):1101-8.
86. Nunes MC, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2008;127(3):372-9.
87. Marin-Neto JÁ, Andrade ZA. Porque é usualmente predominante a insuficiência cardíaca direita da Doença de Chagas *Arq Bras Cardiol.* 1991;57(3):181-3
88. Luquetti AO, Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M. (eds.). *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas.* 2ª.ed, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000. p. 344-78.
89. Saéz-Alquézar A, Luquetti AO, Pereira JB, Moreira EF, Gadelha MFS, Garcia-Zapata MT, et al. Estudo multicêntrico: avaliação do desempenho de conjuntos diagnósticos de hemaglutinação indireta, disponíveis no Brasil, para o diagnóstico sorológico da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. *Rev Patol Trop.* 1997;26(2):343-74.
90. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Manual de Doença de Chagas: triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública. Brasília; 1998. (Série TELELAB, n.11)
91. Ferreira AW, Ávila SML. Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e autoimunes, 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001.
92. Silveira JF, Umezawa ES, Luquetti AO. Chagas disease: recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens for serological diagnosis. *Trends in Parasitol.* 2001;17(6):286-91.
93. Luquetti AO, Ponce C, Ponce E, Esfandiari J, Schijman A, Revollo S, et al. Chagas' disease diagnosis: a multicentric evaluation of Chagas Stat-Pak, a rapid immunochromatographic assay with recombinant proteins of *Trypanosoma cruzi*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;46(4):265-71.
94. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianiuk M, Guzman S, Moreno-Barral J, et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart.* 2003;89(10):1186-90.
95. Maguire JH, Mott KE, Lehman JS, Hoff R, Muniz TM, Guimarães AC, et al. Relationship of electrocardiographic abnormalities and seropositivity to *Trypanosoma cruzi* within a rural community in northeast Brazil. *Am Heart J.* 1983;105(2):287-94.
96. Rosenbaum MB, Alvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J.* 1955;50(4):492-527.
97. Porto CC. O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1964;17:313-46.
98. Maguire JH, Holf R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleight AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity due to Chagas heart disease. *Circulation.* 1987;75(6):1140-5.
99. Maia IG, Silva SR, Loyola LH, de Araújo PP, Monteiro SM, Amino Jg, et al. O nódulo sinusal na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol.* 1983;40(2):91-6.
100. Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. *Am J Cardiol.* 1989;63(20):1512-6.
101. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart.* 2004;90(6):655-60.
102. Xavier SS, de Sousa AS, Americano do Brasil PEA, Gabriel FG, de Holanda MT, Hasslocher-Moreno A. Apical aneurysm in the chronic phase of Chagas disease: prevalence and prognostic value in an urban cohort of 1053 patients. *Rev SOCERJ.* 2005;18(4):351-6.
103. Barros MVL, Ribeiro AL, Machado FS, Rocha MO. Doppler tissue imaging to assess systolic function in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(1):36-40.
104. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Da Costa Rocha MO. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(10 Pt 2):1197-201.
105. Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro AL, Machado FS. Tissue Doppler imaging enables the identification of diastolic dysfunction of pseudonormal pattern in Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14(5):353-9.
106. Adaniya ME, Migliore RA, Miramont G, Barranco M, Guerrero FT, Tamagusuku H. Influence of apical segmental dysfunction in the spatiotemporal velocity propagation of mitral inflow: a color M-mode Doppler study [abstract]. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:473.
107. Yacoub S, Birks EJ, Slavik Z, Henein M. Early detection of myocardial dysfunction in Chagas disease using novel echocardiographic indices. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003; 97(5):528-34.

108. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, De Cecco F, et al. Exercise stress testing as a predictor of progression of early chronic Chagas heart disease. *Heart*. 2006;92(3):403-4.
109. Rodriguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H, Cataliotti F, Davalos V, Gomez-Mancebo JR, et al. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas Disease. *Echocardiography*. 1998;15(3):271-8.
110. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Ávila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1553-8.
111. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):164-72.
112. Pedrosa RC, Campos MC. Teste ergométrico e Holter 24 horas na detecção de arritmias ventriculares complexas em diferentes estágios da cardiopatia chagásica crônica. *Rev Bras Med Trop*. 2004;37(5):376-83.
113. Scanavacca M, Sosa E. Electrophysiologic study in chronic Chagas' heart disease. *São Paulo Med J*. 1995;113(2):841-50.
114. Rassi A, Rassi Jr. A, Rassi GG. Fase aguda. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral Neto M. (org). *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 231-45.
115. Marin Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin Filho A, Maciel BC. Ponto de vista: forma indeterminada da doença de Chagas: proposta de novos critérios de caracterização e perspectivas de tratamento precoce da cardiomiopatia. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(6):623-7.
116. Pazin Filho A, Romano MMD, Almeida OC Fº, Furuta MS, Viviani IF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas disease have adverse prognostic implication. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):483-7.
117. Pereira-Barretto AC, Serro Azul LG, Mady C, Ianni BM, Vianna CB, Bellotti G, et al. Forma indeterminada da doença de Chagas: uma doença polimórfica. *Arq Bras Cardiol*. 1990;55(6):347-53.
118. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2005;102(2):239-47.
119. Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira Jr MT, Scipioni A, Strunz-Cassaró C, Ramires JAF, et al. Porque os portadores de cardiomiopatia chagásica têm pior evolução que os não chagásicos? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6):358-62.
120. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Alvarez MG, et al. Indicadores clínicos de progresión de la miocarditis chagásica crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(9):1037-44.
121. Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas OC, Teno LA, Castilho OT, Oliveira JS. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology*. 1994;84(4-5):261-7.
122. Theodoropoulos TAD, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol*. 2008;128(1):22-9.
123. Higuchi ML. O parasita e a patogenia da forma crônica da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1995;64(3):251-4.
124. Pinto AY, Ferreira AG Jr, Valente VC, Harada GS, Valente SAS. Urban outbreak of acute Chagas disease in Amazon region of Brazil: four-year follow-up after treatment with benznidazole. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(1):77-83.
125. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MA, Petti M, Bertocchi G, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(2):157-63.
126. Fragata Filho AA. Tratamento etiológico da doença de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009;19(1):2-5.
127. OPAS / OMS 1998. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas: conclusiones de una consulta técnica, OPC/HPC/HCT/140/99.32p. *Rev Patol Trop*. 1999;28:247-79.
128. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2002;44(1):29-37.
129. Coura JR, Castro SL. A critical review on Chagas' disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97(1):3-24.
130. Fragata Filho AA, Ostermayer AL, Prata A, Rassi AG, Dias E. Tratamento etiológico da doença de Chagas. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 1996.
131. Dias JCP. História natural da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(4):359-66.
132. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
133. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin Neto J, Danas RO, et al. Evaluation and treatment of Chagas' disease in United States: a systemic review. *JAMA*. 2007;298(18):2171-81.
134. Andrade AL, Zicker F, Oliveira RM, Silva AS, Luquetti AO, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*. 1996;348(9039):1407-13.
135. Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, Silva SA, Aires AI, Soussumi LM, et al. Short report: benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi* - infected adolescents after a six-year follow-up. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(5):594-7.
136. Sosa-Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velasquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:526-9.
137. Ianni BM, Arteaga E, Mady C. Uso do benznidazol em chagásicos na forma indeterminada: resultados a longo prazo. *Arq Bras Cardiol*. 1993;61(Suppl 2):130.
138. Fragata Filho AA, Silva MAD, Boainain E. Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase aguda e crônica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1994;4:192-7.
139. Miranda L, Miranda L, Campos G. História natural da forma crônica da doença de Chagas x tratamento específico. *Rev Centro-Oeste Cardiol*. 1994;1:25-9.
140. Fragata Filho AA, Correia EB, Borges Filho R. Tratamento parasiticida na forma indeterminada da doença de Chagas previne o aparecimento de cardiopatia. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2005;15(5 supl B):44.
141. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(1):1-10.
142. Urbina JA. Parasitological cure of Chagas disease: is it possible? Is it relevant? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94(Suppl I):349-55.
143. Reunião de debate sobre doença de Chagas. Rio de Janeiro; 19 a 21 de março, 1962. *Anais. Rev Goiana Medicina*. 1963;9(supl):1-300.
144. Rassi A., Luquetti AO. Therapy of Chagas disease. In: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A. (editors.) *Chagas disease (American Trypanosomiasis), its impact on transfusion and clinical medicine*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 1992. p. 237-47.
145. Rassi A, Luquetti AO. Specific treatment for *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas disease). In: Tyler KM, Miles MA. (editors). *American trypanosomiasis*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003. p. 117-25.

146. Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(6):767-71.
147. Luquetti AO, Rassi A. Tratamiento específico de la enfermedad de Chagas en la fase crónica: criterios de cura convencionales: xenodiagnóstico, hemocultivo y serología. *Rev Patol Trop.* 1998;27(supl):37-50.
148. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005; Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005. Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90.
149. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G, et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol.* 1999;84(3):354-6, A9.
150. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
151. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.
152. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667-75.
153. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, Araujo VL, Brito FS, Portugal OP, et al. Chagas' cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J.* 1992;13(7):966-7.
154. Leon JS, Wang K, Engman DM. Captopril ameliorates myocarditis in acute experimental Chagas' disease. *Circulation.* 2003;107(17):2264-9.
155. Batlouni M, Barretto AC, Armaganjian D, Vichi FL, Spritzer N, Simões R, et al. Treatment of mild and moderate cardiac failure with captopril: a multicenter study. *Arq Bras Cardiol.* 1992;58(5):417-21.
156. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, Okonko DO, Oliveira BM, Pinto AS, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2007;153(4):544.e1-8.
157. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al; CHARM. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362(9386):767-71.
158. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
159. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
160. Ramires FJ, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, Martins DG, Billate A, et al. Aldosterone antagonism in an inflammatory state: evidence for myocardial protection. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7(3):162-7.
161. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
162. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334(2):1349-55.
163. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8.
164. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385-90.
165. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation.* 1996;94(11):2800-6.
166. Hjalmarsen A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA.* 2000;283(10):1295-302.
167. Amorim DS, Olsen EG. Assessment of heart neurons in dilated (congestive) cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1982;47(1):111-8.
168. Borda ES, Borda SL. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1996;54(2):149-56.
169. Quiros FR, Morillo CA, Casas JP, Cubillos LA, Silva FA. CHARITY: Chagas cardiomyopathy bisoprolol intervention study: a randomized double-blind placebo force-titration controlled study with Bisoprolol in patients with chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy [NCT00323973]. *Trials.* 2006;7:21.
170. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *J Card Fail.* 1999;5(3):178-87.
171. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-57.
172. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-33.
173. Ramires FJA, Pimentel WS. Formas clínicas e tratamento – Tratamento farmacológico da disfunção miocárdica. (Parte III.) In: Ianni BM, Mady C (eds.). *A cardiopatia da doença de Chagas.* São Paulo: Roca; 2009. p. 247-55.
174. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998;339(6):387-95.
175. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(Suppl1):1-71.
176. Bestetti RB. Stroke in a hospital-derived cohort of patients with chronic Chagas' disease. *Acta Cardiol.* 2000;55(1):33-8.
177. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Barbosa FBL, Rocha MOC. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas' cardiomyopathy: a prospective follow up study. *J Neurol Sci.* 2009;278(1-2):96-101.
178. Arteaga-Fernández E, Barretto AC, Ianni BM, Mady C, Lopes EA, Vianna CB, et al. Cardiac thrombosis and embolism in patients having died of chronic Chagas' cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 1989;52(4):189-92.
179. Nunes MC, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(7):761-7.

180. Parada H, Carrasco HA, Anez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol.* 1997;60(1):49-54.
181. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation.* 2006;113(6):876-90.
182. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;343(19):1388-98.
183. Bestetti RB, Theodoropoulos TAD, Cardinali-Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. *Am Heart J.* 2008;156(3):422-30.
184. Marin-Neto JA, Secches AL, Maciel BC, Gallo L Jr, Terra-Filho J, Manço JC, et al. Chronic Chagas' cardiomyopathy - use of vasodilators in uncompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 1982;38(4):291-9.
185. Manço JC, Gallo L Jr, Godoy RA, Marin-Neto JA, Amorim DS. Efeitos hemodinâmicos do digital na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol.* 1974;27:25-35.
186. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba GA, Donniss JH, Torres A, Lemorvan C, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 1996;57(1):21-9.
187. Lopez M, Silva OA, Amaral CFS, Lopes JÁ, Silveira JC, Fonseca JG, et al. Tratamento da síndrome de baixo débito na Cardiopatia Chagásica Crônica. *Arq Bras Cardiol* 1980;34(3):185-9.
188. de March Ronsoni R, Feijó RV Jr, Melo LH, Schwingel FL, Filho WJ, de Albemaz Muniz RZ, et al. The use of Levosimendan for myocardiopathy due to acute Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 2009;136(2):233-5.
189. Rassi AJr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(Suppl 1):152-8.
190. Bestetti RB, Cardinali-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. *Int J Cardiol.* 2008;131(1):9-17.
191. Sosa E, Scanavacca M, D'Ávila A, Bellotti G, Pileggi F. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic Chagasic heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(1 Pt 1):128-30.
192. Távora MZ, Mehta N, Silva RM, Gondim FAA, Hara VM, Paola AV. Characteristics and identification of sites of chagasic ventricular tachycardia by endocardial mapping. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(4):451-74.
193. Adesse D, Garzoni LR, Huang H, Tanowitz HB, Nazaret MN, Spray DC. Trypanosoma cruzi induces changes in cardiac connexin 43 expression. *Microbes Infect.* 2008;10(1):21-8.
194. Chiale PS, Halpern MS, Nau GJ, Przybylski J, Tambussi AM, Lazzara JO, et al. Malignant ventricular arrhythmias in chronic chagasic myocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1982;5(2):162-72.
195. Mendoza I, Moleiro F, Marques J. Morte súbita na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(1):3-4.
196. Casado J, Davila DF, Donis JH, Torres A, Payares A, Colmenares R, et al. Electrocardiographic abnormalities and left ventricular function in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 1990;27(1):55-62.
197. Mendoza I, Guiniger A, Kushni E, Sosa E, Velazco V. Consenso do Comitê de Eletrofisiologia da "USCAS" sobre o tratamento das arritmias ventriculares na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1994;62(1):41-3.
198. Henz BD, do Nascimento TA, Dietrich CD, Dalegrave C, Hernandez V, Mesas C, et al. Simultaneous epicardial and endocardial substrate mapping and radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for ventricular tachycardia and frequent ICD shocks in chronic chagasic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009;26(3):195-205.
199. de Paola AA, Gomes JA, Terzian AB, Miyamoto MH, Martinez Fº EE. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Br Heart J.* 1995;74(3):293-5.
200. Silva RM, Távora MZ, Gondim FA, Metha N, Hara VM, Paola AA. Predictive value of clinical and electrophysiological variables in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(1):33-47.
201. Pellizzon OA, Beloscar JS, Mariani E. Adrenergic nervous system influences on the induction of ventricular tachycardia. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7(4):281-8.
202. Ribeiro AL, Ferreira LM, Oliveira E, Cruzeiro PC, Torres RM, Rocha MO. Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmia in patients with Chagas' disease with preserved left ventricular global systolic function. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(1):40-4;35-9.
203. Câmara EJ. Segmental changes in contractility of the left heart ventricle in Chagas cardiomyopathy with and without ventricular dilatation. *Arq Bras Cardiol.* 1993;60(3):151-5.
204. de Paola AA, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB, et al. Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagasic myocarditis. *Am J Cardiol.* 1990;65(5):360-3.
205. Leite LR, Fenelon G, Simões A Jr, Silva GG, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(6):567-73.
206. Leite LR, Fenelon G, Paes AT, de Paola AA. The impact of syncope during clinical presentation of sustained ventricular tachycardia on total and cardiac mortality in patients with chronic Chagasic heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(5):439-52.
207. Scanavacca MI, Sosa EA, Lee JH, Bellotti G, Pileggi F. Terapêutica empírica com amiodarona em portadores de miocardiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular sustentada. *Arq Bras Cardiol.* 1990;54(6):367-71.
208. de Paola AA, Gondim FAA, Hara V, Mendonça A. Medical treatment of cardiac arrhythmias in Chagas heart disease. *São Paulo Med J.* 1995;113(2):858-61.
209. Rosebaum MB, Chiale PA, Haedo A, Lazzari JO, Elizari MV. Ten years of experience with amiodarone. *Am Heart J.* 1983;106(4 Pt 2):957-64.
210. Chiale PA, Halpern MS, Nau GS, Tambussi AM, Przybylski J, Lazzari JO, et al. Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J.* 1984;107(4):656-64.
211. Chiale PA, Haedo AH, Chiale PA, Bandieri J, Lazzari JO, Elizari MV, et al. Comparative antiarrhythmic efficacy of Verapamil 17 monochloracetilajmaline, mexiletine and amiodarone in patients with severe chagasic myocarditis: relation with the underlying arrhythmogenic mechanisms. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(5):1114-20.
212. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators. Lancet.* 1997;350(9089):1417-24.
213. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2009;30(10):1245-53.
214. Hohnloser SH, Dorian P, Roberts R, Gent M, Israel CW, Fain E, et al. Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold: the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial. *Circulation.* 2006;114(2):104-9.

215. Sternick EB, Martinelli M, Sampaio R, Gerken LM, Teixeira RA, Scarpelli R, et al. Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(1):113-6.
216. Sosa E, Scanavacca M, D'Ávila A. Surgery and catheter ablation for the treatment of ventricular tachycardia in Chagas' disease. In: Tentori MC, Segura EL, Haynes DL. (eds). *Arrhythmias management in Chagas' disease*. Armonk: Futura Publishing; 1999. p. 117-28.
217. Lamourier EN, Herrman JLV, Martines FEE, Buffolo E, Andrade JLA, Korkes N, et al. Aneurismectomia como tratamento de taquiarritmias refratárias em pacientes portadores de aneurisma ventricular de etiologia chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 1975;28(5):549-55.
218. D'Ávila A, Splinter R, Svenson RH, Scanavacca M, Pruitt E, Kasell J, et al. New perspectives on catheter-based ablation of ventricular tachycardia complicating Chagas' disease: experimental evidence of the efficacy of near infrared lasers for catheter ablation of Chagas' VT. *J Interv Card Electrophysiol*. 2002;7(1):23-38.
219. Takehara K, Scanavacca M, Sosa E, Lopes E, Barbero Marcial M, Consolim FM, et al. Aspectos anatomopatológicos do foco da taquicardia ventricular sustentada recorrente da cardiopatia chagásica crônica (abstract). *Arq Bras Cardiol*. 1990;55:B-68.
220. Sosa E, Scanavacca M, D'Ávila A, Piccioni J, Sanchez O, Velarde JL, et al. Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(3):229-39.
221. Scanavacca M, Sosa E. Epicardial ablation of ventricular tachycardia in Chagas heart disease. *Card Electrophysiol Clin*. 2010;2(1):55-67.
222. Rocha A, da Cunha JA, Daud W, Heredia RA, Gomes HB, Mantese O, et al. Chronic Chagas cardiopathy causing congestive heart failure in childhood: a clinical and histopathology study of a case with emphasis on the lesions of intracardiac conduction and autonomic nervous systems. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1993;26(4):243-9.
223. Borrotchin M, Carvalho SM, Veloso DP. O eletrocardiograma em 70 pacientes com a forma crônica da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1954;7(1):26-39.
224. Kormann DS, Araujo HC, Bembom JC. Marcapasso cardíaco de frequência baixa em chagásicos com grande cardiomegalia. *Arq Bras Cardiol*. 1975;28(Suppl 2):302-3.
225. Lorga AM, Ayoud JCA, Fedozzi N. História natural do bloqueio átrio-ventricular total chagásico com marcapasso: estudo evolutivo em 5 anos. *Arq Bras Cardiol*. 1976;29(1):233-4.
226. Rodrigues DA, Jumbo L, Rosas F, Velasco VM. Marcapassos definitivos y cardiomiopatia de Chagas. *Rev Col Cardiol*. 1999;7(6):353-8.
227. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Vasconcelos JTM; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de dispositivos eletrônicos implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):210-37.
228. Muratore C, Rabinovich R, Iglesias R, Gonzalez M, Daru V, Liprandi AS. Implantable cardioverter defibrillators in patients with Chagas disease: are they different from patients with coronary disease? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997; 20(1 Pt 2):194-7.
229. Rabinovich R, Muratore C, Iglesias R, Gonzalez M, Daru V, Valentino M, et al. Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22(1 Pt 2):202-5.
230. Martinelli-Filho M, Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(11 Pt 2):1944-6.
231. Dubner S, Valero E, Pesce R, Zuelgaray JC, Mateos JCP, Galvão-Filho S, et al. A Latin American registry of implantable cardioverter defibrillators: the ICD-LABOR study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(4):420-8.
232. Cardinalli-Neto A, Greco O, Bestetti R. Automatic implantable cardioverter defibrillators in Chagas heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(5):467-70.
233. Cardinalli-Neto A, Bestetti R, Cordeiro J, Rodrigues V. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(12):1236-40.
234. Muratore CA, Batista Sá LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace*. 2009; 11(2):164-8.
235. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.
236. Bramlet DA, Morris KG, Coleman RE, Albert D, Cobb FR. Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation*. 1983; 67(5): 1059-65.
237. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study: rationale, design and end-points of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol*. 1999;83(5B):130D-135D.
238. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe R, Spooner C, Crumley E, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004;141(5):381-90.
239. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
240. Souza FSO. Avaliação de variáveis prognosticadoras de melhora clínica aguda na terapia de ressincronização cardíaca. *Reblampa*. 2003;16(2):59-67.
241. Arteaga Fernandez E, Barretto Ac, Mady C, Ianni BM, Bellotti G, Pileggi F, et al. O eletrocardiograma em pacientes com reações sorológicas positivas para doença de Chagas: estudo de 600 casos. *Arq Bras Cardiol*. 1985;44(5):333-7.
242. Silva RT, Martinelli Filho M, de Oliveira JC, Lima CE, Martins DG, Guirao CI, et al. Remodelamento ventricular na estimulação cardíaca apical do ventrículo direito. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(2):152-8.
243. Silva RT, Martinelli Filho M, Lima CE, Martins DG, Nishioka AS, Pedrosa AA, et al. Comportamento funcional dos portadores de marcapasso convencional submetidos à ressincronização cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):138-43.
244. Bestetti RB, Ariolli MT, do Carmo JL, Passos AD, Santos CR, Machado Júnior O, et al. Clinical characteristics of acute myocardial infarction in patients with Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 1992;35(3):371-6.
245. Almeida EA, Martin CF. Estudo clínico e necroscópico de 65 casos de chagásicos crônicos referente à pesquisa de aterosclerose coronariana e sua repercussão no miocárdio. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1992;25(supl 3):87-8.
246. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.
247. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Weiss LM, Chua S, Albanese C, Machado FS, et al. Chagas disease, adipose tissue and the metabolic syndrome. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(Suppl 1):219-25.
248. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, McMurray JJ, McMorn SO, Roberts JN, et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(16):1696-704.



249. Silva JR, Guariento ME, Fernandes GA, Maciel RMB, Ward LS. Impact of long-term administration of amiodarone on the thyroid function of patients with Chagas' disease. *Thyroid*. 2004;14(5):371-7.
250. Guariento ME, Orosz JEB, Gontijo JAR. Interação clínica entre moléstia de Chagas e hipertensão arterial primária em um serviço de referência ambulatorial. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(6):431-4.
251. Ianni BM, Mady C, Arteaga E, Fernandes F. Doenças cardiovasculares observadas durante o seguimento de um grupo de pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(1):21-4.
252. Lopes ER, de Mesquita PM, de Mesquita LF, Chapadeiro E. Coronary arteriosclerosis and myocardial infarction in chronic Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(2):143-5.
253. Bocchi E, Vilas-Boas F, Bacal F, Moreira LF, Fiorelli A, Stolf N, et al. Hemodynamic evaluation during isotonic exercise of patients with orthotopic heart transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 1994; 63(1):7-12.
254. Bocchi EA. Heart transplants for patients with Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995; 113(2):873-9.
255. Bocchi EA, Fiorelli A, First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(6):637-45.
256. Stolf NA, Higuchi ML, Bocchi E, Bellotti G, Auler JO, Uip D, et al. Heart transplantation in patients with Chagas' disease cardiomyopathy. *J Heart Transplant*. 1987;6(5):307-12.
257. Fiorelli AI, Coelho GH, Lima JL, Lourenço DD, Gutierrez P, Bacal F, et al. Massive degeneration and atrophy of the native heart after heterotopic transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2009;41(3):965-6.
258. Fiorelli AI, Abreu Filho CA, Santos RH, Bucu FH, Fiorelli LR, Bacal F, et al. Cardiac transplantation with bicaval anastomosis and prophylactic graft tricuspid annuloplasty. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2008;23(1):7-13.
259. Fiorelli AI, Stolf NA, Abreu Filho CA, Santos RH, Bucu FH, Fiorelli LR, et al. Prophylactic donor tricuspid annuloplasty in orthotopic bicaval heart transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(8):2527-30.
260. Bocchi EA, Ahualli L, Amuchastegui M, Bouillon F, Cerutti B, Colque R, et al. Recommendations for use of everolimus after heart transplantation: results from a Latin-American Consensus Meeting. *Transplant Proc*. 2006;38(3):937-42.
261. Asséf MA, Valbuena PF, Correia EB, Vasconcelos M, Marique R, Souza HM. Transplante cardíaco no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia: análise de sobrevida. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2001; 16(4):289-304.
262. Higuchi ML, Brito T, Reis MM. Correlation between T.cruzi parasitism and myocardial inflammation in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol*. 1993;2:101-6.
263. Ben Younes-Chennoufi A, Hontebeyrie-Joskowicz M, Tricottet V, et al. Persistence of *Trypanosoma cruzi* antigens in the inflammatory lesions of chronically infected mice. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1988; 82(1):77-83.
264. Higuchi ML, Reis MM, Aiello VD, Benvenuti LA, Gutierrez PS, Bellotti G, et al. Association of an increase in CD8+ T cells with the presence of *Trypanosoma cruzi* antigens in chronic, human, chagasic myocarditis. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56(5):485-89.
265. Fonseca SC, Reis MM, Coelho V, Nogueira LG, Monteiro SM, Mairena EC. Locally produced survival cytokines IL-15 and IL-7 may be associated to the predominance of CD8+ T cells at heart lesions of human chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Scand J Immunol*. 2007;66(2-3):362-71.
266. Higuchi ML, Kawakami J, Ikegami R, Clementino MBM, Kawamoto F, Reis MM, et al. Do archaea and bacteria co-infection have a role in the pathogenesis of chronic chagasic cardiopathy? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(Suppl 1):199-207.
267. Azeka E, Loures DR, Jatene MB, Favarato ME. I Guidelines of the Brazilian Society for Heart Transplantation. II Heart transplantation in children. *Arq Bras Cardiol*. 1999;73(Suppl. 5):6-11.
268. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation International Society for Heart and Lung Transplantation – Guidelines for the care of cardiac transplant candidates. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25(9):1024-42.
269. Parra AV, Rodrigues V, Cancelli S, Cordeiro JA, Bestetti RB. Impact of socioeconomic status on outcome of a Brazilian heart transplant recipients cohort. *Int J Cardiol*. 2008;125(1):142-3.
270. Bacal F, Bocchi EA. Cardiac transplantation for Chagas' disease. *Rev Insuf Cardiaca*. 2008;3:85-7.
271. Kun H, Moore A, Mascola L, Steurer F, Lawrence G, Kubak B, et al. Transmission of *Trypanosoma cruzi* by heart transplantation. Chagas Disease in Transplant Recipients Investigation Team. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):1534-40.
272. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chagas disease after organ transplantation--Los Angeles, California, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(29):798-800.
273. Amato Neto V, Matsubara L, Uip DE, Strabelli TM, Bocchi EA, Stolf NA, et al. Heart transplantation: donor with Chagas' disease and clinical course of the receptor. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1992;47(2):92-4.
274. Souza FF, Castro-E-Silva O, Marin Neto JA, Sankarankutty AK, Teixeira AC, Martinelli AL, et al. Acute chagasic myocarditis after orthotopic liver transplantation with donor and recipient serologically negative for *Trypanosoma cruzi*: a case report. *Transplant Proc*. 2008;40(3):875-8.
275. Bocchi EA, Bellotti G, Uip D, Kalil J, de Lourdes Higuchi ML, Fiorelli A, et al. Long-term follow-up after heart transplantation in Chagas' disease. *Transplant Proc*. 1993;25(1 Pt 1):1329-30.
276. Vila JHA, Zerbini E, Bitencourt D, Carvalho V, Macruz R, Da Silva JP, et al. A 23 years of uneventful evolution in a heart-transplanted patient with chagasic cardiomyopathy on a two-drug immunosuppressive protocol. *Transplantation*. 2009;87(3):454-5.
277. Carvalho VB, Sousa EF, Vila JH, da Silva JP, Caiado MR, Araujo SR, et al. Heart transplantation in Chagas' disease: 10 years after the initial experience. *Circulation*. 1996;94(8):1815-7.
278. Ahualli L, Amuchastegui M, Bouillon F, Cerutti B, Colque R, et al. Recommendations for use of everolimus after heart transplantation: results from a Latin-American Consensus Meeting. *Transplant Proc*. 2006;38(3):937-42.
279. Bacal F, Sodrê GL, Fernandes DA, Aiello VD, Stolf N, Bocchi E, et al. Methotrexate in acute persistent humoral rejection: an option for graft rescue. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76(2):607-10.
280. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LF, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased chagas disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant*. 2005;5(8):2017-21.
281. Bacal F, Veiga VC, Fiorelli AI, Bellotti G, Bocchi EA, Stolf NA, Ramires JA. Treatment of persistent rejection with methotrexate in stable patients submitted to heart transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 2000; 74(5):141-8.
282. The International Society for Heart & Lung Transplantation. Registries - Heart / Lung Registries > Slides. [Accessed on 2009 Jul 13]. Available from: <http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartlungregistry>
283. WHO Expert Committee. Control of Chagas Disease. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2002;905:i-vi, 1-109.
284. Storino R, Barragán H. Epidemiología. In: Storino R, Milei J. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Ed. Doyma;1994. p. 51-74.
285. Segura E, Ruiz M. *Tripanosoma cruzi*. In: Perea E. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Barcelona: Ed Doyma;1992. p. 989.

286. Storino R, Milei J. Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Doyma;1994.
287. Freilij H, Storino R. Diagnóstico de laboratorio. In: Storino R, Milei J. Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Ed. Doyma;1994. p. 343-57.
288. Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, Favaloro R, Perrone S, Laguens R, et al. Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(11):1114-7.
289. Higuchi ML, Gutierrez PS, Aiello VD, Palomino S, Bocchi E, Kalil J, et al. Immunohistochemical characterization of infiltrating cells in human chronic chagasic myocarditis: comparison with myocardial rejection process. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993;423(3):157-60.
290. Higuchi ML, Assis RV, Sambiase NV, Reis MM, Kalil J, Bocchi E, et al. Usefulness of T-cell phenotype characterization in endomyocardial biopsy fragments from human cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant*. 1991;10(2):235-42.
291. Souza MM, Franco M, Almeida DR, Diniz RV, Mortara RA, Silva S, et al. Comparative histopathology of endomyocardial biopsies in chagasic and non-chagasic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(5):534-43.
292. Benvenuti LA, Roggerio A, Sambiase NV. Polymerase chain reaction in endomyocardial biopsies for monitoring reactivation of Chagas' disease in heart transplantation: a case report and review of the literature. *Cardiovasc Pathol*. 2005;14(5):265-8.
293. Bacal F, Pires PV, Moreira LF, Silva CP, Filho JR, Costa UM, et al. Normalization of right ventricular performance and remodeling evaluated by magnetic resonance imaging at late follow-up of heart transplantation: relationship between function, exercise capacity and pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(12):2031-6.
294. Godoy HL, Guerra CM, Viegas RF, Dinis RZ, Branco JN, Neto VA, et al. Infections in heart transplant recipients in Brazil: the challenge of Chagas' disease. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(3):286-90.
295. Fiorelli A, Stolf NA, Honorato R, Bocchi E, Uip D, Strabelli T, et al. Later evolution after cardiac transplantation in Chagas' disease. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2793-8.
296. Bestetti RB, Theodoropoulos TAD. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail*. 2009;15(3):249-55.
297. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Uip D, Bacal F, Higuchi ML, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' disease. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(6):1727-33.
298. Blanche C, Aleksic I, Takkenberg JJ, Czer LS, Fishbein MC, Trento A. Heart transplantation for Chagas' cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(5):1406-8.
299. Kierszenbaum F, Cunha W, Beltz L, Szein M. Trypanosomal immunosuppressive factor: a secretion products of *T. cruzi* that's inhibits proliferation and IL-2 receptor expression by activated human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol*. 1990;144:4000-4.
300. Hall CS, Fields K. Cutaneous presentation of Chagas' disease reactivation in a heart-transplant patient in Utah. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):529-30.
301. D'Avila SC, D'Avila AM, Pagliari C, Gonçalves VM, Duarte MI. Erythema nodosum in reactivation of Chagas' disease after cardiac transplantation. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(1):61-3.
302. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(6):597-602.
303. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas' heart transplant recipients. *Transplantation*. 2007;84(3):441-2.
304. Lahura PN, Matsubara L, Amato Neto V, Okumura M, Bocchi EA. Characterization of *Trypanosoma cruzi* strains isolated from patients with heart transplantation *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1995;50(2):97-100.
305. Teixeira ARL, Calixto MA, Teixeira ML. Chagas' disease: carcinogenic activity of the antitrypanosomal nitroarenes in mice. *Mutation Res*. 1994;305(2):189-96.
306. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of Chagas' disease with beznidazole: clinical and serological evolution of patients with long term follow-up. *Am Heart J*. 1994;127(1):151-62.
307. Sosa-Estani S, Armenti A, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Ruiz Vera B, et al. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazole y ácido tioctico. *Medicina*. Buenos Aires. 2004;64:1-6.
308. Almeida DR, Carvalho AC, Branco JN, Pereira AP, Correa L, Vianna PV, et al. Chagas' disease reactivation after heart transplantation: efficacy of allopurinol treatment. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15(10):988-92.
309. Tomimori-Yamashita J, Deps PD, Almeida DR, Enokihara MM, De Seixas MT, Freymüller E. Cutaneous manifestation of Chagas' disease after heart transplantation: successful treatment with allopurinol. *Br J Dermatol*. 1997;137(4):626-30.
310. Gluckstein D, Ciferri F, Ruskin J. Chagas' disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1992;92(4):429-32.
311. Bacal F, Andrade AC, Migueletto BC, Bocchi EA, Stolf NA, Fiorelli AI, et al. Histoplasmosis as a late infectious complication following heart transplantation in a patient with Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(5):403-8.
312. Stolf NA, Fiorelli AI, Bacal F, Camargo LF, Bocchi EA, Freitas A, et al. Mediastinitis after cardiac transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 2000;74(5):419-30.
313. Uip DE, Neto VA, Strabelli TM, Bocchi EA, Pileggi F, Jatene AD, et al. Infective endocarditis in 100 patients subjected to heart transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 1996;66(1):1-3.
314. Higuchi ML, Bocchi E, Fiorelli A, Aiello VD, Saldanha LB, Stolf N, et al. Histopathologic aspects of hyperacute graft rejection in human cardiac transplantation: a case report. *Arq Bras Cardiol*. 1989;52(1):39-41.
315. Theodoropoulos TAD, Silva AG, Bestetti RB. Eosinophil blood count and anemia are associated with *Trypanosoma cruzi* infection reactivation in Chagas' heart transplant recipients. *Cardiovasc Pathol*. 2009;19(3):191-2.
316. Bocchi EA, Mocelin AO, de Moraes AV, Menegheti C, de Lourdes Higuchi M, Bacal F, et al. Comparison between two strategies for rejection detection after heart transplantation: routine endomyocardial biopsy versus gallium-67 cardiac imaging. *Transplant Proc*. 1997;29(1-2):586-8.
317. Meneguetti JC, Camargo EE, Soares JJr, Bellotti G, Bocchi E, Higuchi ML, et al. Gallium-67 imaging in human heart transplantation: correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant*. 1987;6(3):171-6.
318. Bocchi EA, Higuchi ML, Vieira ML, Stolf N, Bellotti G, Fiorelli A, et al. Higher incidence of malignant neoplasms after heart transplantation for treatment of chronic Chagas' heart disease. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(4):399-405.
319. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Pedrosa AA, Bacal F, Fiorelli A, Ariê S, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after orthotopic heart transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 1994;62(3):177-9.
320. Rodrigues AC, Bacal F, Medeiros CC, Bocchi E, Sbrana J, Morhy SS, et al. Noninvasive detection of coronary allograft vasculopathy by myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(2):116-21.
321. Bacal F, Moreira L, Souza G, Rodrigues AC, Fiorelli A, Stolf N, et al. Dobutamine stress echocardiography predicts cardiac events or death in asymptomatic patients long-term after heart transplantation: 4-year prospective evaluation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(11):1238-44.

322. Bacal F, Stolf NA, Veiga VC, Chalela WA, Grupi C, Rodrigues AC, et al. Noninvasive diagnosis of allograft vascular disease after heart transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):29-42.
323. Bacal F, Veiga VC, Fiorelli AI, Bellotti G, Bocchi EA, Stolf NA, et al. Analysis of the risk factors for allograft vasculopathy in asymptomatic patients after cardiac transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(5):421-8.
324. Guimaraes GV, D'Avila VM, Pires P, Bacal F, Stolf N, Bocchi E. Acute effects of a single dose of phosphodiesterase type 5 inhibitor (sildenafil) on systemic arterial blood pressure during exercise and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3142-9.
325. Goldenberg RC, Jelicks LA, Fortes FS, Weiss LM, Rocha LL, Zhao D, et al. Bone marrow cell therapy ameliorates and reverses chagasic cardiomyopathy in a mouse model. *J Infect Dis.* 2008;197(4):544-7.
326. Soares MB, Pontes-de Carvalho L, Ribeiro dos Santos R. A patogênese da doença de Chagas: quando auto imunes e parasita resposta imune específica cumpriu. *An Acad Bras Cienc.* 2001;73(4):547-59.
327. Soares MB, Garcia S, Campos de Carvalho AC, Ribeiro dos Santos R. Cellular therapy in Chagas' disease: potential applications in patients with chronic cardiomyopathy. *Regen Med.* 2007;2(3):257-64.
328. Bocchi EA, Guimarães G, Bacal F, Mendroni A, Chamone D, Issa I, et al. Stem cells mobilization treatment removing severe congestive heart failure patients from heart transplantation indication-preliminary results. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:S124.
329. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Mota A, Pinho-Filho JA, Almeida AJ, et al. Early results of bone marrow cell transplantation to the myocardium of patients with heart failure due to Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(2):159-66.
330. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Pinho-Filho JA, Mota A, Almeida AJ, et al. Bone marrow cell transplantation to the myocardium of a patient with heart failure due to Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2004;82(2):185-7.
331. Jacob JL, Salis FV, Ruiz MA, Greco OT. Labeled stem cells transplantation to the myocardium of a patient with Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89:e10-11.
332. Tura BR, Martino HF, Gowdak LH, Ribeiro dos Santos R, Dohmann HF, Krieger JE, et al. Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies: MiHeart Study. *Trials.* 2007;8:2.
333. Macambira SG, Vasconcelos JF, Costa CR, Klein W, Lima RS, Guimarães P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor treatment in chronic Chagas disease: preservation and improvement of cardiac structure and function. *FASEB J.* 2009;23(11):3843-50.
334. Moraes BN, Bacal F, Teixeira MC, Fiorelli AI, Leite PL, Fiorelli LR, et al. Behavior profile of family members of donors and nondonors of organs. *Transplant Proc.* 2009;41(3):799-801.
335. Moreira LF, Benício A, Bacal F, Bocchi EA, Stolf NA, Oliveira SA. Determinants of long-term mortality of current palliative surgical treatment for dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(5):756-63.
336. Bocchi EA. Cardiomyoplasty for treatment of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(4):403-6.
337. Bocchi EA, Guimarães GV, Moreira LF, Bacal F, de Moraes AV, Barreto AC, et al. Peak oxygen consumption and resting left ventricular ejection fraction changes after cardiomyoplasty at 6-month follow-up. *Circulation.* 1995;92(9 Suppl):II216-22.
338. Moreira LF, Bocchi EA, Stolf NA, Bellotti G, Jatene AD. Dynamic cardiomyoplasty in the treatment of dilated cardiomyopathy: current results and perspectives. *J Card Surg.* 1996;11(3):207-16.
339. Moreira LF, Bocchi EA, Bacal F, Stolf NA, Bellotti G, Jatene AD. Present trends in clinical experience with dynamic cardiomyoplasty. *Artif Organs.* 1995;19(3):211-6.
340. Borghetti-Maio SA, Romano BW, Bocchi EA, Moreira LF, Barreto AC, Stolf NA, et al. Quality of life after cardiomyoplasty. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13(2):271-5.
341. Braile DM, Godoy MF, Thèvenard GH, Thèvenard RS, Braile MC, Leal JC, et al. Dynamic cardiomyoplasty: long-term clinical results in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(5):1445-7.
342. Buffolo E, Branco JN, Catani R; RESTORE Group. End-stage cardiomyopathy and secondary mitral insufficiency surgical alternative with prosthesis implant and left ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(Suppl 1):S266-71.
343. Moreira LF, Stolf NA, Bocchi EA, Bacal F, Pêgo-Fernandes PM, Jatene AD. Cardiomyoplasty perspectives in the treatment of heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 1994;63:261-6.
344. Bocchi EA, Esteves-Filho A, Bellotti G, Bacal F, Moreira LF, Stolf N, et al. Left ventricular regional wall motion, ejection fraction, and geometry after partial left ventriculectomy: influence of associated mitral valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18:458-65.
345. Bocchi EA, Bellotti G, Vilella de Moraes A, Bacal F, Moreira LF, Esteves-Filho A, et al. Clinical outcome after left ventricular surgical remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for heart transplantation: short-term results. *Circulation.* 1997;96(9 Suppl):II-165-71.
346. Bocchi EA, Moreira LF, de Moraes AV, Bacal F, Sosa E, Stolf NA, et al. Arrhythmias and sudden death after dynamic cardiomyoplasty. *Circulation.* 1994;90(5 Pt 2):II107-11.
347. Bellotti G, Moraes A, Bocchi E, Esteves Filho A, Stolf N, Bacal F, et al. Effects of partial ventriculectomy on left ventricular mechanical properties, shape, and geometry in patients with dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 1996;67(6):395-400.
348. Bocchi EA, Bellotti G, Moreira LF, Bacal F, de Moraes AV, Fiorelli A, et al. Mid-term results of heart transplantation, cardiomyoplasty, and medical treatment of refractory heart failure caused by idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15(7):736-45.
349. Moreira LF, Stolf NA, Higuchi ML, Bacal F, Bocchi EA, Oliveira SA. Current perspectives of partial left ventriculectomy in the treatment of dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19(1):54-60.
350. Metzger M, Higuchi ML, Moreira LF, Chaves MJ, Castelli JB, Silvestre JM, et al. Relevance of apoptosis and cell proliferation for survival of patients with dilated cardiomyopathy undergoing partial left ventriculectomy. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(6):394-9.
351. Cury PM, Higuchi ML, Gutierrez PS, Moreira LF, Bocchi EA, Stolf NA, et al. Autopsy findings in early and late postoperative death after partial left ventriculectomy. *Ann Thorac Surg.* 2000;6(3):769-73.
352. Kawaguchi AT, Sugimachi M, Sunagawa K, Bergsland J, Koide S, Batista RJ. Improved left ventricular contraction and energetics in a patient with Chagas' disease undergoing partial left ventriculectomy. *J Card Surg.* 2001;16(3):30-3.
353. Moreira LF, Stolf NA, Bocchi EA, Bacal F, Giorgi MC, Parga JR, et al. Partial left ventriculectomy with mitral valve preservation in the treatment of patients with dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(4):800-7.
354. Bocchi EA, Moreira LF, Bellotti G, Barreto AC, Azul LG, Stolf N, et al. Hemodynamic study during upright isotonic exercise before and six months after dynamic cardiomyoplasty for idiopathic dilated cardiomyopathy or Chagas' disease. *Am J Cardiol.* 1991;67(2):213-4.
355. Jatene AD, Moreira LF, Stolf NA, Bocchi EA, Seferian P Jr, Fernandes PM, et al. Left ventricular function changes after cardiomyoplasty in patients with dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102(1):132-8.
356. Moreira LF, Seferian P Jr, Bocchi EA, Pêgo-Fernandes PM, Stolf NA, Pereira-Barreto AC, et al. Survival improvement with dynamic cardiomyoplasty in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1991;84(5 Suppl):III296-302.

357. Bocchi EA, Moreira LF, de Moraes AV, Bellotti G, Gama M, Stolf NA, et al. Effects of dynamic cardiomyoplasty on regional wall motion, ejection fraction, and geometry of left ventricle. *Circulation*. 1992;86(5 Suppl):II231-5.
358. Moreira LF, Bocchi EA, Stolf NA, Pileggi F, Jatene AD. Current expectations in dynamic cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(1):299-303.
359. Stolf NA, Moreira LF, Bocchi EA, Higuchi ML, Bacal F, Bellotti G, et al. Determinants of midterm outcome of partial left ventriculectomy in dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:1585-91.
360. Kalil-Filho R, Bocchi E, Weiss RC, Rosemberg L, Bacal F, Moreira LF, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of chronic changes in latissimus dorsi cardiomyoplasty. *Circulation*. 1994;90(5 Pt 2):II102-6.
361. Bocchi EA, Vieira ML, Fiorelli A, Hayashida S, Mayzato M, Leirner A, et al. Hemodynamic and neurohormonal profile during assisted circulation with heterotopic artificial ventricle followed by heart transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 1994;62(1):23-7.
362. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle de Doença de Chagas. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Trypanosoma cruzi*/ vírus da imunodeficiência humana. Brasília;2007. (A. Normas e Manuais Técnicos, 81).
363. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LM, Oliviera OC Jr, Gakiya E, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007;101(1):31-50.
364. Vaidian AK, Weiss LM, Tanowitz HB. Chagas' disease and AIDS. *Kinetoplastid Biol Dis*. 2004. 3(1):2.
365. Sartori AM, Lin S, Franku FM, Malchiodi EL, de Fabro SP. *Trypanosoma cruzi* parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis*. 2002;186(6):872-5.
366. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis*. 2008;12(6):587-92.
367. Scapellato PG, Bottaro EG, Rodriguez-Brieschke MT. Mother-child transmission of Chagas disease: could coinfection with human immunodeficiency virus increase the risk? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(2):107-9.
368. Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, Valderrama SL, Alguichire C, Franco-Paredes C. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):324-30.
369. Braga PE, Cardoso MR, Segurado AC. Gender differences among persons with HIV admitted to a university reference center in Sao Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23(11):2653-62.
370. Dolcini G, Ambrosioni J, Andreani G, Pando MA, Martinez Peralta L, Benetucci L. Prevalence of human immunodeficiency virus (HIV)-*Trypanosoma cruzi* co-infection and injectable-drugs abuse in a Buenos Aires health center. *Rev Argent Microbiol*. 2008;40(3):164-6.
371. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA, Caramelli B, di Pietro A, Nunes EV, et al. Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59(5):784-6.
372. Apt B, Heitmann G, Jercic L, Jofre M, Munoz C, Noemi H. Comité de Parasitología - Departamento de Enfermedades Emergentes y Re-emergentes. Ministerio de La Salud de Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2008;25(4):289-92.
373. Coura JR. Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy: a proposal. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(4):549-54.
374. Franco-Paredes C, Jacob JT, Hidron A, Rodriguez-Morales AJ, Kuhar D, Caliendo AM. Transplantation and tropical infectious diseases. *Int J Infect Dis*. 2010;14(3):e189-96.
375. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnoses of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1633-40.
376. Altclas JD, Sinagra A, Dictar M. Chagas disease in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(2):123-9.
377. Altclas JD, Barcan L, Nagel G, Lattes R, Riatte A. Organ transplantation and Chagas disease. *JAMA*. 2008;299(10):1134-5.
378. D'Albuquerque LA, Gonzalez AM, Filho HL, Copstein JL, Larrea FI, Mansero JM, et al. Liver transplantation from deceased donors serologically positive for Chagas disease. *Am J Transplant*. 2007;7(3):680-4.
379. Ferreira MS, Nishioka AS, Rocha A, Silva AM. Doença de Chagas e imunossupressão. In: Pinto Dias JC, Coura JR (orgs.). *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Fiocruz;1997. p. 365-79.
380. Rassi A, Amato-Neto V, Siqueira AF, Ferriolli Filho F, Amato VS, Rassi Junior A, et al. Benznidazol as a prophylactic drug to prevent reactivation in chronic chagasic patients treated with corticoid for associated diseases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999;32:475-82.
381. Nishioka SA. Benznidazol na quimioprofilaxia primária da reativação de doença de Chagas em chagásicos crônicos em uso de corticosteróides em doses imunodepressoras: há evidência suficiente para a recomendação do seu uso? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33:83-5.
382. Moretti E, Basso B, Castro I, Paez MC, Cahul M, Barbieir G, et al. Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(1):53-5.
383. Rassi A, Amato Neto V, Rassi GG, Amato VS, Rassi A Jr, Luquetti AO, et al. A retrospective search for maternal transmission of Chagas infection from patients in the chronic phase. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(6):485-9.
384. Torrico F, Castro M, Solano M, Rodriguez P, Torrico MC, Truyens C, et al. Effects of maternal infection with *Trypanosoma cruzi* in pregnancy development and in the newborn infant. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(supl. 2):73-5.
385. Sala MA, Rocha JES, Matheus M. Chagas' disease in pregnancy: maternal and perinatal aspects. *Rev bras ginecol obstet*. 1996;18(5):427-33, 436.
386. Batlouni M. Gravidez e a cirurgia na cardiopata. In: Carvalho AA. *Cardiologia*. São Paulo: Sarvier;1988. p. 240-55.
387. Gürtler RE, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(1):29-32.
388. Freilij H, Altchek J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis*. 1995;21(3):551-5.
389. Schijman AG, Altchek J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(3):441-9.
390. Sosa-Estani S, Segura EL. Etiological treatment in patients infected by *Trypanosoma cruzi*: experiences in Argentina. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(6):583-7.
391. Dias JCP, Schofield CJ. Controle da transmissão transfusional da doença de Chagas na iniciativa do Cone Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998;31(4):373-83.
392. Dias JCP. Southern cone initiative for the elimination of domestic populations of *Triatoma infestans* and the interruption of transfusional Chagas disease: historical aspects, present situation, and perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. 2007;102(Suppl. 1):11-8.

393. Silva EF, Oliveira AL, Siefert MW, Gazetta ML, Bertani IF. Demographic profile and work situation of patient with Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 1995;65:43-6.
394. Seabra TMR, Ide AC, A dimensão psicossocial do cuidar na enfermagem. In: Ide AC, De Domenico EBL. *Ensinando e aprendendo um novo estilo de cuidar.* São Paulo: Atheneu;2001. p. 39-58.
395. Mc Alister FA, Stewarts, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):810-9.
396. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977;196(4286):129-36.
397. Engel GL. The clinical application of biopsychosocial model. *Am J Psychiatr.* 1980;137(5):535-44.
398. Engel GL. Physicians-scientists and scientist-physicians: resolving the humanism science dichotomy. *Am J Med.* 1987;82(1):107-11.
399. De Castro RBA, Milanim Siqueira BC. Abordagem multidisciplinar do paciente com insuficiência cardíaca. In: Nobre F, Serrano Jr CV. *Tratado de cardiologia SOCESP.* São Paulo: Manole;2005. p. 807-13.
400. Gimenez L, Mintelman J. Recuperación del enfermo chagásico. In: Gimenez L, Mintelman J. (orgs). *Enfermedad de Chagas / mazza en la grandes ciudades.* Buenos Aires: Roemmeres;2008. p. 153-4.
401. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME [Acesso em nov. 2 2009]. Disponível em [http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/ass\\_farmaceutica/0002/renome02.pdf](http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/ass_farmaceutica/0002/renome02.pdf)
402. Gontijo ED, Rocha MOC, Oliveira UT. Perfil clínico-epidemiológico de chagásicos atendidos em ambulatório de referência e proposição de modelo de atenção ao chagásico na perspectiva do SUS. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1996;29(2):101-8.
403. Gontijo ED, Guariento ME, Almeida EA. Modelo de atenção ao chagásico no Sistema Único de Saúde. In: Dias JCP, Coura JR. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral.* Rio de Janeiro: Fiocruz;1997. p. 445-52.
404. Vallejo M, Montenegro P, Reis P. ¿Cuánto cuesta la atención de la cardiopatía chagásica crónica? Costo directos en un hospital de cardiología. *Arch Cardio Mex.* 2002;72(2):129-37.
405. Dias JCP, Briceño-Leon R, Storino R. Aspectos sociales, económicos, culturales y psicológicos. In: Storino R, Milei J. (orgs). *Enfermedad de Chagas.* Buenos Ayres: Doyma;1994. p. 525-60.
406. Dias JCP, Dias RB. Aspectos sociais, económicos e culturais da doença de Chagas. *Ciência e Cultura.* 1979;31(supl. 1):105-17.
407. Oliveira Jr W. Cardiopata chagásico em situações especiais. In: Dias JCP, Coura JR. (orgs). *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral.* Rio de Janeiro: Editora Fundação Oswaldo Cruz;1997. p. 299-320.
408. Amato Neto V, Lopes MH, Umezawa ES, Dias JCP. Outras formas de transmissão do *Trypanosoma cruzi*. *Rev Patol Trop.* 2000;29(supl. 1):115-29.
409. Camargo EP. Perspectives of Chagas disease vaccination revisited. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009; 104(Suppl. 1):275-80.
410. Gomes YM, Lorena VMB, Luquetti AO. Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(Suppl. 1):115-21.
411. Guhl F, Nicholls S. *Manual de procedimientos para el diagnóstico de La enfermedad de Chagas.* Bogotá: Universidad Los Andes, 2001.
412. Moraes-Souza H, Martins PRJ, Pereira C, Ferreira-Silva MM, Abud MB. Perfil sorológico para doença de Chagas dos doadores de sangue do Hemocentro Regional de Uberaba. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(2):110-4.
413. Moraes-Souza H, Ramirez LE, Bordin JO. Doença de Chagas transfusional: medidas de controle. In: Dias JCP, Coura JR (orgs.) *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: um manual prático para o clínico geral.* Rio de Janeiro: Editora Fiocruz;1997. p. 429-4.
414. Organización Panamericana de La Salud. *Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas.* Washington;2006.
415. Salvatella RA. *Achievements in controlling Chagas disease in Latin America.* Geneva: World Health Organization;2007.
416. Sociedad Argentina de Cardiología. *Guías clínicas prácticas de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas.* Buenos Aires, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires;2004.
417. Umezawa ES, Luquetti AO, Levitus G, Ponce C, Ponce E, Henriquez D, et al. Serodiagnosis of chronic and acute Chagas' Disease with *Trypanosoma cruzi* recombinant proteins: results of a collaborative study in six Latin American Countries. *J Clin Microbiol.* 2004;42:449-52.
418. Andrade SC, Stocker-Guerret S, Pimentel AS, Grimaud JA. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*, under specific chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991;86:187-200.