

REVISÃO

Manejo da Doença de Chagas Cardíaca Crônica

Da Etiologia ao Tratamento da Cardiomiopatia

Edimar Alcides Bocchi, MD, PHD,^a Reinaldo Bulgarelli Bestetti, MD, PHD,^b Mauricio Ibrahim Scanavacca, MD, PHD,^a Edécio Cunha Neto, MD, PHD,^a Victor Sarli Issa, MD, PHD^a

RESUMO

A infecção por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) é endêmica na América Latina e está sobrecarregando o sistema saúde mundial. Ela pode levar a fenótipos heterogêneos. O diagnóstico precoce da infecção por *T. cruzi* é crucial. Vários biomarcadores foram relatados na doença de Chagas cardíaca (DCC), mas a maior parte são inespecíficos para a infecção por *T. cruzi*. O prognóstico dos pacientes com DCC é pior comparado com outras etiologias, sendo a morte súbita cardíaca uma forma de morte importante. A maior parte dos pacientes com DCC apresenta miocardite difusa com fibrose e hipertrofia. O processo de remodelação parece estar associado com mecanismos etiopatogênicos e ativação neuro-hormonal. O tratamento farmacológico e a terapia antiarrítmica para a DCC são essencialmente baseados em resultados obtidos para outras etiologias. O transplante cardíaco é uma opção terapêutica estabelecida e valiosa na DCC refratária. Os cardiodesfibriladores implantáveis estão indicados na prevenção secundária da morte súbita cardíaca. Os tratamentos etiológicos específicos devem ser revistos e reservados para pacientes selecionados. A compreensão e o manejo da DCC necessitam de melhoria, incluindo o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados. (J Am Coll Cardiol 2017;70:1510-24)
© 2017 pela American College of Cardiology Foundation.

Os dados da doença de Chagas cardíaca (DCC) foram revistos para guiar o manejo desta doença, que é endêmica na América Latina e está se tornando uma sobrecarga na saúde ao nível mundial devido à migração (1,2). Esta revisão de evidências no diagnóstico e manejo da doença de Chagas (DC) foi realizada para ajudar os clínicos que cuidam de pacientes com DCC em cenários clínicos comuns encontrados na prática diária.

EPIDEMIOLOGIA

Na América Latina, cerca de 6 milhões de pessoas estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), e uma porção desconhecida destas são portadores de *T. cruzi* (3,4). A infecção por *T. cruzi* pode causar DC (4). Existem várias formas de transmitir o protozoário *T. cruzi* aos seres humanos, incluindo através das fezes do inseto conhecido como barbeiro, de forma congênita, transfusão de sangue, transmissão oral, contaminação laboratorial e transplante de órgãos (4,5). Os principais insetos vetores bem-adaptados à vida com humanos são o *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata* da família Reduviidae, subfamília Triatominae. A transfusão de concentrado de sangue/plaquetas e transmissão congênita continuam sendo uma ameaça em áreas onde as medidas de controle do vetor foram implantadas e em países não endêmicos (5-7). Devido à migração, os indi-



Ouça o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Do ^aHeart Institute (Incor) de São Paulo, University Medical School São Paulo, São Paulo, Brazil; e o ^bDepartment of Medicine, University of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. Dr. Bocchi recebeu honorários de consultoria da Servier e AstraZeneca; recebeu honorários de subsídio de deslocamento hotel/inscrição da Servier; recebeu inscrição em comitês de organização da Servier e Novartis; realizou pesquisa contratada da Jansen e Bayer/Merck; e recebeu honorários da Novartis. Todos os outros autores declararam não ter relações relevantes com os conteúdos deste artigo para declarar.

Manuscrito recebido em 31 de maio de 2017; manuscrito revisado recebido em 1 de agosto de 2017, aceito em 2 de agosto de 2017.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

BNP = Peptídeo natriurético tipo B

CDI = Cardiodesfibrilador implantável

DC = Doença de Chagas

DCC = Doença de Chagas cardíaca
ou cardiomiopatia de Chagas

FEVE = Fração de ejeção ventricular
esquerda

HTx = Transplante cardíaco

IC = Insuficiência cardíaca

MSC = Morte súbita cardíaca

PCR = Reação em cadeia
da polimerase

T. cruzi = *Trypanosoma cruzi*

TVNS = Taquicardia ventricular
não sustentada

TVS = Taquicardia ventricular
sustentada

VD = Ventrículo/ventricular direito

vídus infectados com *T. cruzi* espalharam-se pelo mundo; estima-se que 400.000 pessoas infectadas vivam em países não endêmicos, principalmente nos Estados Unidos e na Europa (6,7). Uma meta-análise recente de estudos europeus que rastream conjuntamente 10.000 imigrantes latino-americanos encontrou uma prevalência de teste sorológico positivo de 4,2% (8). Com base na soroprevalência publicada nas populações imigrantes da América Latina (1,31%), estima-se que cerca de 300.000 indivíduos com infecção por *T. cruzi* vivam nos Estados Unidos, com 30.000 a 45.000 casos de cardiomiopatia e 63 a 315 infecções congênicas anualmente (9). Nos imigrantes da América Latina residentes em Los Angeles com distúrbios de condução no eletrocardiograma, uma prevalência significativa de DC foi relatada; a taxa de prevalência mais elevada foi entre aqueles com bloqueio de ramo direito e bloqueio fascicular anterior esquerdo (17,9%) (10). Entre 499 indivíduos soropositivos para *T. cruzi*, 120 (24%) tinham DCC e, entre 488 indivíduos soronegativos para *T. cruzi*, 24 (5%) tinham cardiomiopatia,

para uma diferença de incidência de 1,85/100 pessoas-ano atribuível à infecção por *T. cruzi*. Das 120 pessoas soropositivas classificadas como tendo DCC, 31 (26%) apresentaram-se com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) <50% e 11 (9%) foram classificadas como classe funcional II ou superior da New York Heart Association (NYHA) (11). A DC foi a etiologia da insuficiência cardíaca (IC) em 19% dos imigrantes latino-americanos diagnosticados com cardiomiopatia não isquêmica avançada em um hospital de Los Angeles (12). Uma vez que a infecção por *T. cruzi* é uma doença infecciosa emergente nos Estados Unidos e na Europa, os médicos devem ser capazes de reconhecer e tratar as complicações mais frequentes e sérias da DC crônica. Além disso, as políticas de saúde pública devem incluir programas de rastreamento para o acesso ao diagnóstico e tratamento, e para evitar a transmissão não vetorial (13).

FENÓTIPOS: DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO POR *T. CRUZI* E DC

A infecção por *T. cruzi* pode levar a fenótipos heterogêneos e manifestações clínicas na infecção aguda, fases crônicas e reativações (14,15) (Tabela 1). Vários mecanismos foram propostos para a manifestação polimórfica, como a forma de transmissão, linhagem do *T. cruzi* com diversidade na patogenicidade e histiotropismo, reinfeção, carga parasitária, aumento da suscetibilidade genética, estado imunológico do paciente infectado, imunossupressão e coinfeção (p. ex., vírus da imunodeficiência humana ou outros vírus). O diagnóstico precoce de infecção prévia por *T. cruzi* é crucial para o manejo da doença e prognóstico em áreas endêmicas e não endêmicas. Isso permite que seja oferecido tratamento específico

co a pessoas com <18 anos de idade, a bebês nascidos de mães infectadas (16) e a pacientes transplantados que recebem órgãos de indivíduos afetados (7). A Espanha e a Itália adotaram medidas de controle para mulheres grávidas e tratamento imediato para recém-nascidos (17). Imigrantes da América Latina devem também ser submetidos ao rastreamento da infecção por *T. cruzi*. O rastreamento para doença de Chagas em adultos latino-americanos assintomáticos residentes na Europa foi descrito como sendo uma estratégia custo-efetiva (18). Uma vez que os parasitas são raramente visualizados na circulação do sangue no estágio crônico, o diagnóstico de infecção prévia por *T. cruzi* é essencialmente sorológico e deve ser realizado usando um teste com elevada sensibilidade ensaio clínico imunoenzimático (ELISA) com antígeno total ou imunofluorescência indireta em conjunto com outro método com elevada especificidade, tal como hemaglutinação indireta (14,15).

DIAGNÓSTICO DA DCC NA PRÁTICA CLÍNICA

Na prática clínica, a estratégia diagnóstica mais adequada depende do estágio clínico da infecção. Os pacientes com testes sorológicos positivos confirmados devem também realizar eletrocardiografia e ecocardiografia (**Ilustração Central**) (10). Em regiões não endêmicas, o diagnóstico deve ser sempre suspeitado por clínicos em pacientes imigrantes com uma etiologia não isquêmica da IC. Visto que a infecção prévia por *T. cruzi* é frequente em áreas endêmicas, o diagnóstico de DCC crônica baseia-se em epidemiologia e sorologia positivas associadas a fenótipos típicos de DC. Alguns destes fenótipos incluem bradicardia; eletrocardiografia com bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo fascicular anterior esquerdo, ou ambas as condições; cardiomiopatia biventricular ou disfunção ventricular direita (VD) predominante sem evidência de outra etiologia; idade geralmente inferior a 60 anos; tromboembolismo; arritmias; morte súbita; e síncope. Achados inespecíficos sugestivos do diagnóstico de DCC podem ser obtidos por eletrocardiografia, ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca sem elevada especificidade; no entanto, estes achados podem mimetizar cardiomiopatias isquêmicas ou não isquêmicas (18). A **Ilustração Central** mostra um algoritmo da prática clínica para o diagnóstico e manejo de pacientes que estão em risco de infecção por *T. cruzi* sem ou com sintomas cardiovasculares.

PAPEL DOS MARCADORES SOROLÓGICOS NA PRÁTICA CLÍNICA NA DCC

Dado que a infecção por *T. cruzi* é usualmente seguida por um período longo, clinicamente silencioso antes do desenvolvimento de uma apresentação clínica manifesta de DCC, a detecção de biomarcadores de infecção, patogênese e progressão para cardiomiopatia é fundamental (19). Vários potenciais biomarcadores foram descritos para DCC (**Tabela 2**) (19-25), mas a maior parte provavelmente não é específica para in-

fecção por *T. cruzi* ou DCC em comparação com outras cardiomiopatias (26,27). Estes biomarcadores podem refletir lesão miocárdica ou IC. Os níveis de peptídeo natriurético atrial tipo B (BNP), pró-BNP N-terminal, troponina I, banda miocárdica da creatina-quinase, metaloproteinase da matriz 2, e inibidor tecidual das metaloproteinases-1 e 2 aumentam com o aumento da gravidade do estágio. Uma estratégia baseada em pró-BNP N-terminal ou BNP foi mais precisa do que a abordagem convencional para a detecção de disfunção ventricular esquerda (VE) em pacientes chagásicos (28). Estudos transversais recentes que correlacionam a detecção do ácido desoxirribonucleico do parasita *T. cruzi* através de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) em tempo real com a taxa de progressão para cardiomiopatia tiveram resultados controversos (29-31).

O PERCURSO E AS FASES DOS PACIENTES INFECTADOS COM *T. CRUZI*: PREDITORES DE PROGNÓSTICO

O percurso e as fases dos pacientes infectados com *T. cruzi* estão descritos na **Figura 1**. O período de incubação para as manifestações clínicas agudas vai de 7 a 15 dias na transmissão vetorial, de 8 a 112 dias na transmissão sanguínea e de 2 a 22 dias na transmissão oral. A fase aguda da infecção por *T. cruzi* dura seis a oito semanas. Estima-se que até 20% a 30% dos pacientes possam desenvolver alterações cardíacas, e até 10% possam desenvolver alterações neurológicas e/ou gastrointestinais durante o acompanhamento a longo prazo. A IC crônica normalmente ocorre pelo menos 20 anos após a infecção inicial (3). Diretrizes classificaram a infecção por *T. cruzi* segundo a disfunção cardíaca e manifestações clínicas da seguinte forma: A: sorologia positiva para infecção por *T. cruzi*; B1: doença cardíaca estrutural sem disfunção ventricular global; B2: doença cardíaca estrutural com disfunção ventricular global sem IC; C: doença cardíaca estrutural com disfunção ventricular global com IC; e D: IC avançada ou refratária (14,15).

O prognóstico de pacientes com DCC é pior do que o dos pacientes com cardiomiopatia dilatada não DCC (1,32,33). Para a DCC crônica, a mortalidade por todas as causas, o acompanhamento em um, cinco e dez anos é de cerca de 12%, 35% e 60%, respectivamente (34). A taxa de mortalidade por todas as causas em um ano aproxima-se de 90% a 100% em pacientes com formas graves de IC por DC (35,36). Essa taxa de mortalidade é elevada, mesmo na era contemporânea do tratamento da IC. Além disso, a IC descompensada devido a DCC é uma causa frequente de hospitalização (1). O prognóstico ruim está provavelmente relacionado com o processo de remodelação etiopatogênico e progressivo característico da DCC (32). A IC da DCC foi responsável por 18% dos casos de IC refratária em um centro de referência terciário para o tratamento de IC (37).

Foram encontradas múltiplas variáveis para prever a mortalidade por todas as causas em pacientes com DCC crônica (30-32,35,38). Os fatores mais preditivos para DCC são semelhantes aos da cardiomiopatia dilatada idio-

TABELA 1 Fenótipos de DC e Manifestações Clínicas

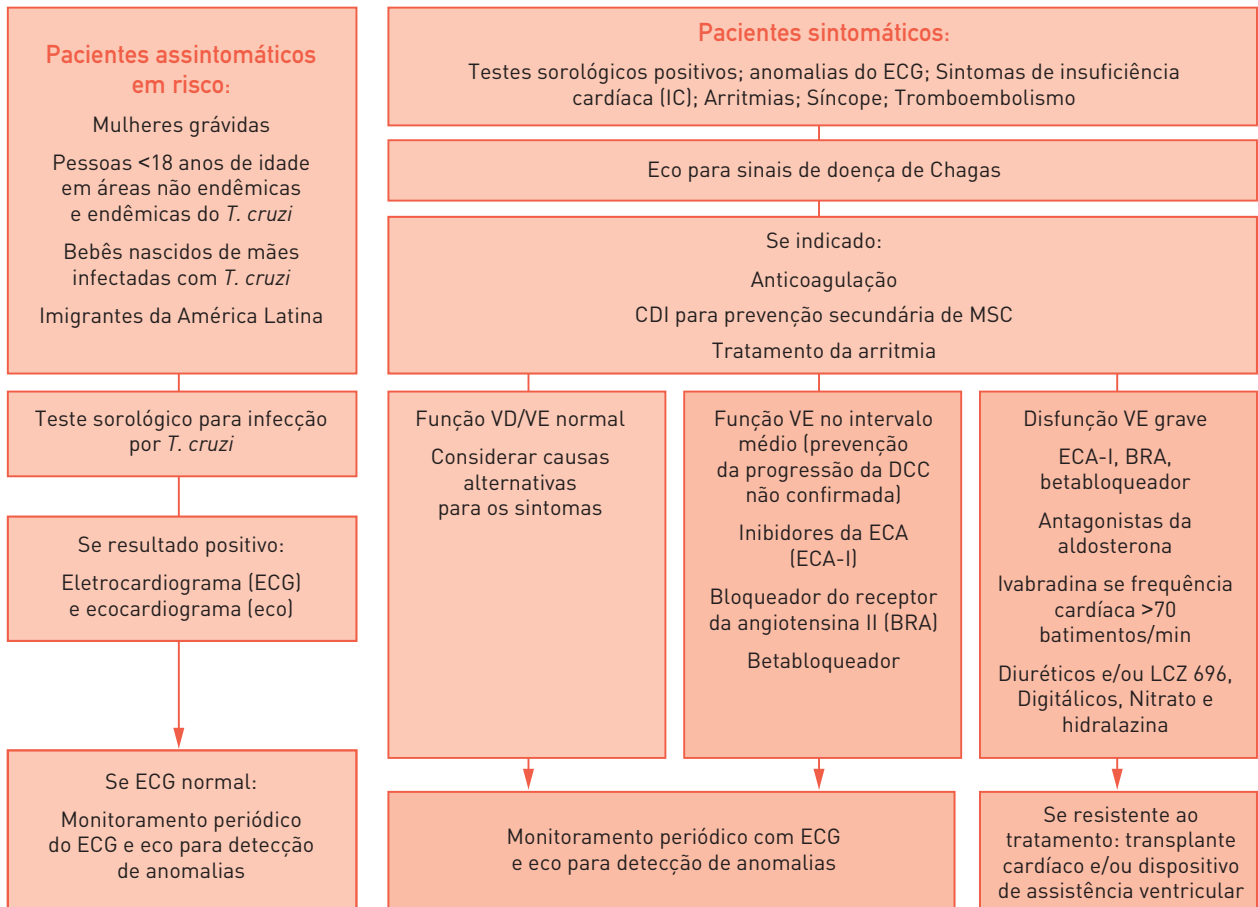
Infecção aguda	Assintomática ou oligossintomática (maioria) Sintomática (manifestações heterogêneas ou polimórficas) • Porta de entrada: sinal de Romaña (edema palpebral elástico, indolor e unilateral, 50%), chagoma de inoculação (pele, 25%) • Doença sistêmica: febre, mal-estar, cefaleia, astenia, síndrome “tipo mononucleose”, anorexia, diarreia, mialgia, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, edema da face ou membros, eritema, manifestações hematológicas, icterícia, linfocitose atípica, miocardite, taquicardia, arritmias, bloqueio atrioventricular, meningoencefalite (1%), nódulos dolorosos • Na transmissão vertical, também pode haver insuficiência respiratória, prematuridade, baixo peso ao nascer, natimorto
Infecção crônica	Assintomática sem envolvimento cardíaco (apenas infecção por <i>T. cruzi</i>)
Cardíaca	Assintomática ou sintomática, com envolvimento cardíaco • Anormalidades da contratilidade da parede • Bloqueio de ramo direito e/ou bloqueio fascicular anterior esquerdo • Alterações ST-T • Arritmias, bloqueio atrioventricular • Disfunção do nó sinusal com bradicardia sinusal • Aneurisma apical ventricular do VE e/ou direito • Trombos murais • Eventos tromboembólicos ou acidente isquêmico transitório • Cardiomiopatia dilatada biventricular com FEVE reduzida • Insuficiência cardíaca • Síncope • MSC • Mista
Gastrointestinal	Disfagia, odinofagia, megaesôfago, obstipação, megacólon Mista
Neurológica	Periférica: neurite Central (controverso ou raro): demência, confusão, encefalopatia crônica e neuropatia periférica
Infecção repetida	Maior parte assintomática
Reativação	Contexto clínico: imunossupressão, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, leucemia, transplante de órgãos, doença autoimune, lúpus, câncer e tratamento com quimioterapia Assintomática com aparência ou recrudescência de parasitemia Febre sintomática, pancitopenia, miocardite (de disfunção leve a choque cardiogênico), nódulos subcutâneos (paniculite), meningoencefalite (de sintomas leves a coma), lesões cerebrais tipo tumor, lesão da medula óssea
DC = doença de Chagas; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; MSC = morte súbita cardíaca; <i>T. cruzi</i> = <i>Trypanosoma cruzi</i> ; VE = ventrículo/ventricular esquerdo.	

pática e cardiomiopatia isquêmica. Assim, a estratificação do risco de mortalidade na IC da DC é semelhante à reportada para a IC não DC (1). O preditor independente mais forte para mortalidade por todas as causas para os pacientes com DCC é a FEVE (15). Infelizmente, os preditores de mortalidade na recente era dos betabloqueadores e sob tratamento orientado por diretrizes não foram estudados. Além disso, o processo clínico de tomada de decisão na prática clínica com base nos preditores de mortalidade ou biomarcadores apresenta sérias limitações, porque eles não foram testados especificamente na DCC em ensaios clínicos randomizados prospectivos, com amostras adequadas.

BASE ETIOPATOGÊNICA E ALVOS TERAPÊUTICOS PARA O MANEJO DA DCC

A patogênese da DCC é ainda um assunto de intenso debate. A identificação de novos alvos terapêuticos e fato-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Diagnóstico e Manejo de Pacientes em Risco de Infecção por *T. cruzi* com Base em Diretrizes:
Algoritmo da Prática Clínica



Bocchi, E.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(12):1510-24.

Pacientes em risco de infecção prévia ou atual por *T. cruzi* devem ser submetidos a investigação etiológica e avaliação cardiológica. Os pacientes em risco podem ser definidos como pacientes de regiões endêmicas, que viajaram para regiões endêmicas ou que receberam transfusões de sangue ou plaquetas em regiões que incluem imigrantes de regiões endêmicas como doadores de sangue e que não têm controle de teste para *T. cruzi* (14,15,58). AV = atrioventricular; BFAE = bloqueio fascicular anterior esquerdo; BRD = bloqueio de ramo direito; CDI = cardiodesfibrilador implantável; DCC = doença de Chagas cardíaca; CVP = complexo ventricular prematuro; DAV = dispositivo de assistência ventricular; ECG = eletrocardiograma; IC = insuficiência cardíaca; LCZ696 = sacubitril/valsartan; MSC = morte súbita cardíaca; RMC = ressonância magnética cardíaca; *T. cruzi* = *Trypanosoma cruzi*; TC = tomografia computadorizada; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; TVS = taquicardia ventricular sustentada; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

res de prognóstico é criticamente dependente deste conhecimento. As principais hipóteses etiopatogênicas que foram propostas para explicar o desenvolvimento da DCC incluem: 1) lesão direta induzida por parasitas; 2) distúrbios neurogênicos; 3) distúrbios da circulação microvascular; e 4) lesão tecidual inflamatória/imunológica (Figura 2). A evidência indica que o infiltrado inflamatório é um grande causador de lesão tecidual cardíaca.

A lise direta de células infectadas parece ser mais relevante durante a fase aguda, quando os parasitas são abundantes. A hipótese neurogênica é apoiada pelo

achado de depleção neuronal ganglionar intracardíaca e disautonomia, anomalias que também ocorrem em pacientes com DCC assintomáticos. Lesões microcirculatórias cardíacas foram descritas na DCC, mas a isquemia microvascular pode ser uma consequência de mediadores inflamatórios, potenciando lesão tecidual miocárdica inflamatória (39).

Na fase aguda da infecção, o parasitismo disseminado do sangue e dos tecidos desencadeia uma resposta imune vigorosa. Os linfócitos T citotóxicos e linfócitos T que produzem as citocinas interferon (IFN)- γ e fator de necrose tumoral (TNF)- α , juntamente com anticorpos

específicos do *T. cruzi*, controlam parcialmente o parasitismo e assim estabelecem uma infecção persistente de baixo grau. O IFN- γ induz a morte parasitária intracelular através de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio microbicidas. A persistente estimulação parasitária induz produção sistêmica de IFN- γ e TNF- α na DCC crônica, o que é particularmente intenso em pacientes com DCC. Os pacientes com DCC apresentam miocardite difusa (rica em macrófagos, linfócitos T CD8⁺ citotóxicos e CD4⁺) com fibrose e hipertrofia. A miocardite deve-se tanto aos linfócitos T infiltrativos cardíacos específicos de *T. cruzi* quanto autoimunes, que produzem grandes quantidades de IFN- γ e TNF- α (40). O IFN- γ é uma faca de dois gumes. Embora tenha um papel central no controle parasitário, o IFN- γ também tem um papel patogênico central na DCC através da indução de lesão cardíaca por uma série de mecanismos (Tabela 3) (41). Outros mediadores também podem ter papéis importantes (Tabela 3). A progressão da doença desde a fase aguda está representada nas Figuras 2 e 3. A coinfeção viral foi observada no miocárdio da DCC e pode ser um cofator a potencializar a inflamação e disfunção miocárdica (42). Os mecanismos subjacentes ao pior prognóstico da DCC em comparação com as cardiomiopatias não inflamatórias só agora estão sendo elucidados. A Figura 3 ilustra os mecanismos potenciais e os observados experimentalmente subjacentes ao pior prognóstico de DCC, bem como alvos terapêuticos e potenciais intervenções dirigidas para a DCC. Muitos destes mecanismos podem ser potenciados pelo IFN- γ (Tabela 3).

SUSCETIBILIDADE DIFERENCIAL PARA O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA

Variações genéticas tanto do hospedeiro como do patógeno podem potencialmente afetar a progressão da doença. Enquanto os genótipos do *T. cruzi* não foram claramente associados com apresentações clínicas, a agregação familiar dos casos de DCC bem como estudos de casos-controle associando vários polimorfismos gênicos com DCC suportam um componente genético do hospedeiro na progressão da doença. Exemplos incluem um polimorfismo no gene de uma quimiocina funcional (motivo C-X-C), ligante 9 (CXCL9), que se percebeu estar associado com baixa FEVE, aumento da produção de CXCL9, infiltração de células T/miocardite e polimorfismos do TNF- α associados com a sobrevivência (43).

BASE DA REMODELAÇÃO VENTRICULAR PARA O MANEJO DA DCC CRÔNICA

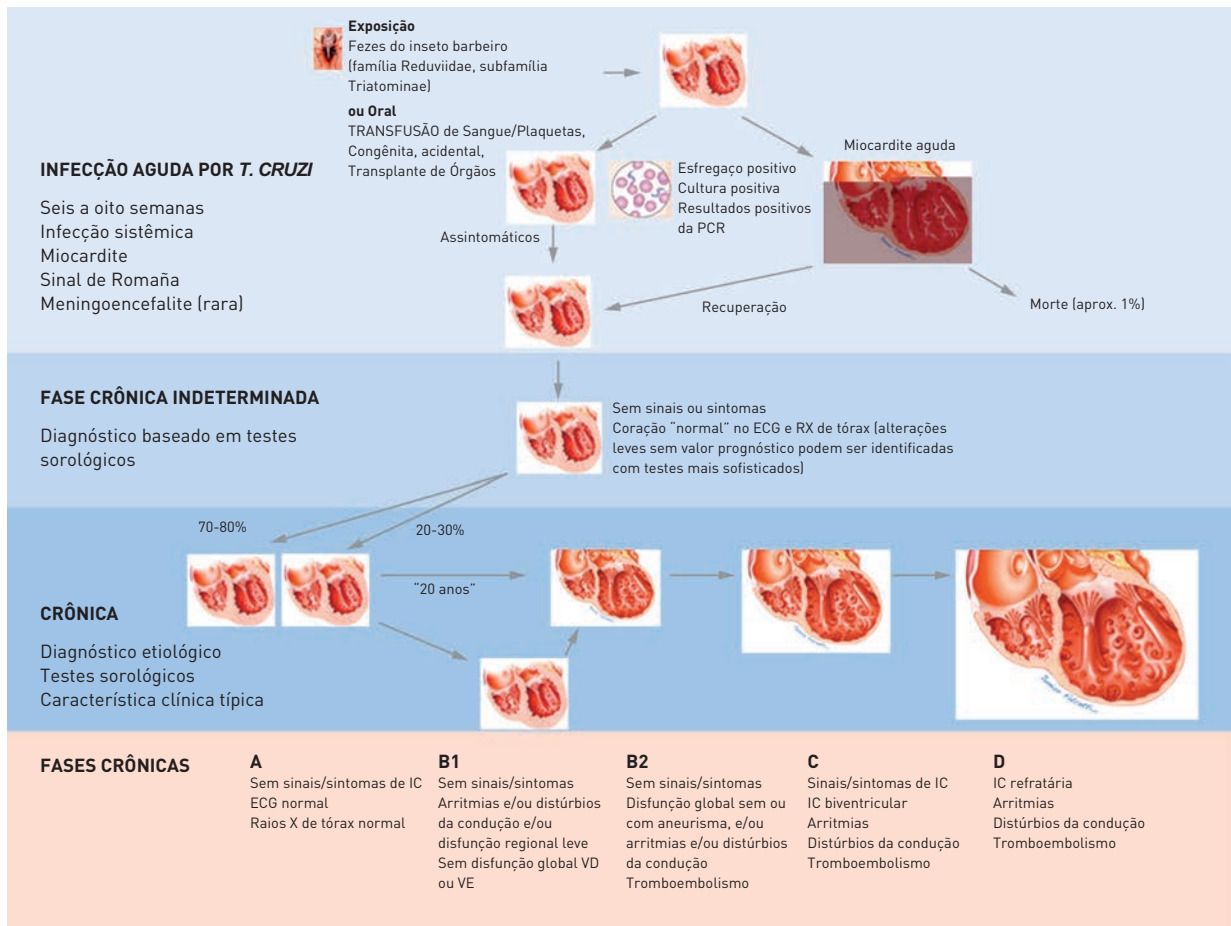
A DCC na fase avançada é caracterizada por dilatação dos átrios, VE e VD, e por redução na função do VD e VE (39). O diâmetro do VE é frequentemente semelhante ao visto na cardiomiopatia dilatada idiopática, porém mais elevado do que na etiologia isquêmica e outras. Estudos em biópsias endomiocárdicas de pacientes com DCC mostraram que a evolução clínica da doença

TABELA 2 Preditores de Prognóstico e Potenciais Biomarcadores Sorológicos na Infecção por *T. cruzi* e DCC

Não específicos	
Características dos pacientes	
Idade, gênero masculino, etnia negra, baixa renda	
Estado clínico	
Classe funcional da NYHA, agravamento da classe funcional, necessidade de suporte inotrópico	
Capacidade de exercício, frequência cardíaca basal	
Desempenho do exercício	
Pico de VO ₂ <10 ml·kg ⁻¹ ·min, arritmia ventricular induzida por exercício	
Monitoramento do ECG/Holter	
Distúrbios da condução intraventricular, duração do QRS >133 ms, BRE	
Ondas Q, dispersão QT, duração prolongada do QRS filtrado (ECG de promediação de sinais ou ECG de alta resolução)	
CVPs, CVPs complexos, TVNS, TVS	
Grandes anomalias do ECG (código Minnesota)	
Potenciais biomarcadores	
Níveis elevados	
BNP, NT-pró-BNP, CK-MB, troponina	
IL-6, IL-10, TNF- α , sTNF-R1	
Outros: adiponectina, galectina-3, NGAL, ST2 solúvel, Cistatina-C, IFN- γ , mioglobina	
VCAM, ECA2, sFas	
Níveis baixos	
MPO, PAI-1, MCP-1	
Imagem e/ou função cardíaca	
Cardiomegalia, diâmetro sistólico do VE, volume atrial esquerdo, aneurisma apical	
Anomalias segmentares da contratilidade da parede, FEVE, FEVD, relação E/e'	
Tratamento	
Não usar betabloqueador, usar digoxina	
Número de shocks por paciente com CDI	
Outros	
Hiponatremia	
Específicos	
Monitoramento ECG/Holter	
BRD e HAE	
Testes diagnósticos	
Guerreiro-Machado positivo com anomalias clínicas e/ou no ECG	
Presença de ácido desoxirribonucleico parasitário (PCR)	
Imagem e/ou função cardíaca	
Aneurisma apical	
FEVE intermediária com CVPs complexos	
Tratamento	
Tratamento com benznidazol	

BNP = peptídeo natriurético tipo B; BRD = bloqueio de ramo direito; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; CDI = cardiodesfibrilador implantável; CK-MB = banda miocárdica da creatina quinase; CVPs = complexos ventriculares prematuros; ECA = enzima conversora da angiotensina; ECG = eletrocardiograma; FEVD = fração de ejeção ventricular direita; HAE = hemibloqueio anterior esquerdo; IL = interleucina; MCP = proteína quimioatrativa dos monócitos; MPO = mieloperoxidase; NGAL = lipocalina associada à gelatinase dos neutrófilos; NT-pró-BNP = peptídeo natriurético tipo pró-B N-terminal; NYHA = New York Heart Association; PAI = inibidor do ativador do plasminogênio; Pico de VO₂ = taxa máxima de consumo de oxigênio; sFas = Fas solúvel; sTNF-R1 = receptor tipo 1 solúvel do fator de necrose tumoral alfa; TNF = fator de necrose tumoral; troponina = troponina cardíaca de alta sensibilidade; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; TVS = taquicardia ventricular sustentada; VCAM = proteína de adesão celular vascular; outras abreviaturas como na Tabela 1.

FIGURA 1 O Percurso dos Pacientes Infectados com o Parasita *T. cruzi*



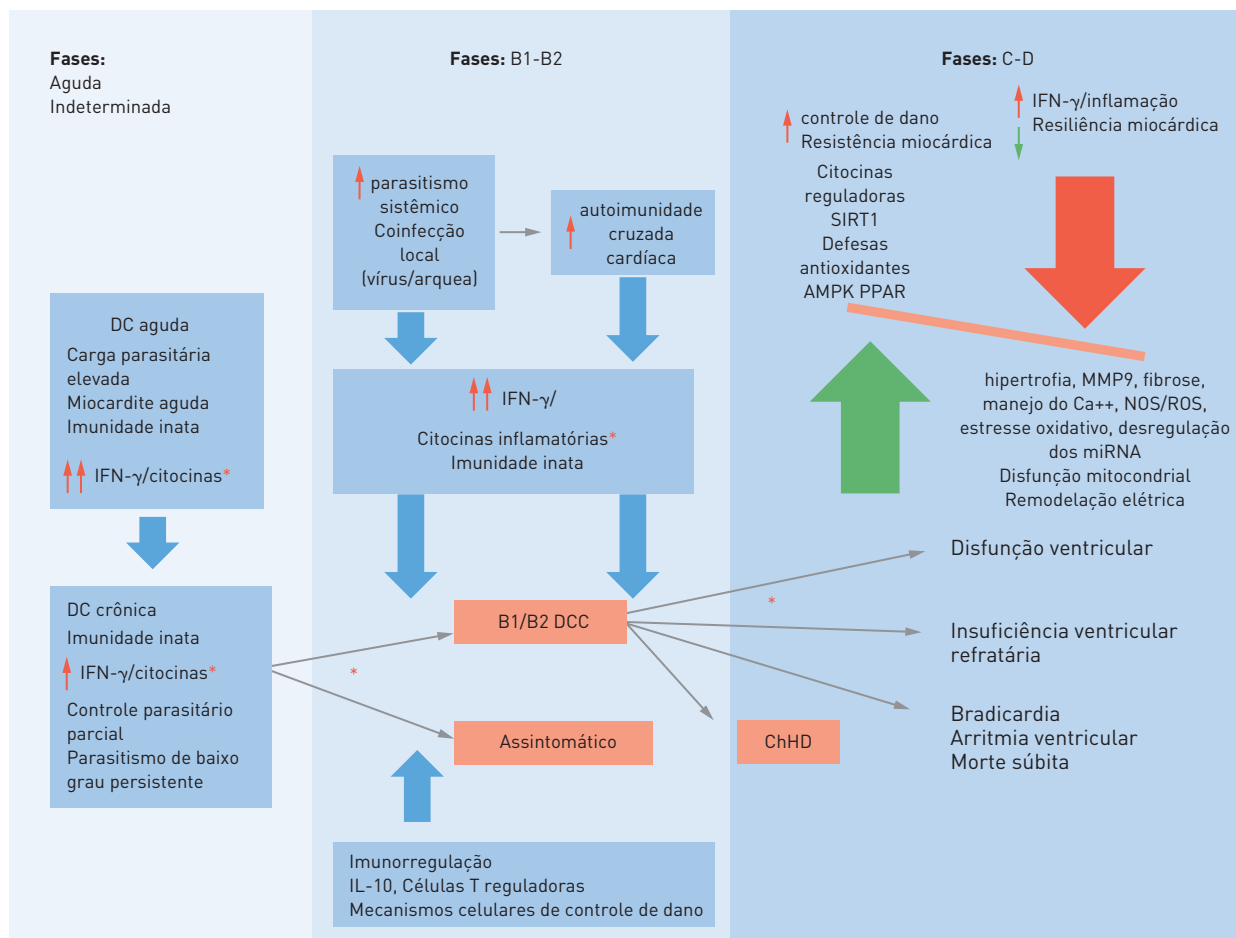
Pacientes que foram infectados com *T. cruzi* podem apresentar no longo prazo um percurso até o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e/ou os seguintes: arritmias, síncope e tromboembolismo. Apenas alguns pacientes infectados por *T. cruzi* irão desenvolver doença de Chagas cardíaca. Após a infecção, os pacientes podem ou não apresentar uma fase aguda. Na fase crônica, os pacientes podem continuar na fase indeterminada ou piorar até a fase crônica da doença cardíaca e/ou o seguinte: arritmias, síncope e tromboembolismo. ECG = eletrocardiograma; IC = insuficiência cardíaca; PCR = reação em cadeia da polimerase; RX = Raio X; *T. cruzi* = *Trypanosoma cruzi*; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

se correlaciona com uma progressão contínua da destruição das fibras, fibrose, inflamação miocárdica e hipertrofia compensatória, e redução no desempenho (44,45). Os processos etiopatogênicos específicos estão envolvidos no processo inflamatório frequentemente detectado na DCC crônica (18), e mediadores implicados no processo de remodelação na IC causado por outras etiologias foram também implicados na remodelação na DCC.

Os processos inflamatórios relacionados com a persistência dos parasitas e resposta autoimune podem estimular a ativação das metaloproteinases da matriz e fibrose (46). Além disso, o aumento do TGF- β foi reportado na DCC crônica grave, e seus níveis relacionam-se positivamente com a replicação do *T. cruzi*

(47). O TGF- β está associado com o processo de remodelação na cardiomiopatia (48). Além disso, a ativação neuro-hormonal tem sido reportada como um potencial alvo terapêutico na DCC, e está envolvida com a remodelação cardíaca, caracterizada por níveis elevados de norepinefrina, ativação simpática excessiva (hipótese neurogênica) (49), ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (50) e níveis mais elevados de BNP e de citotinas inflamatórias TNF- α e interleucina-6 (25,51-53). No entanto, investigadores constataram que a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona é um evento tardio na história natural da DC (46-54). Do mesmo modo, em outras etiologias foi estimado que a remodelação cardíaca é ativada quando o dano inicial

FIGURA 2 Base Etiopatogênica da DCC e Potenciais Alvos Terapêuticos



Cada fase da DC pode apresentar muitos mecanismos etiopatogênicos diferentes envolvidos no desenvolvimento da DCC. As fases são aguda, indeterminada e crônica com IC (fases B1/B2/C/D), e podem estar presentes potenciais alvos terapêuticos para o tratamento atual ou investigações futuras. Fase B1: doença cardíaca estrutural sem disfunção ventricular global; B2: doença cardíaca estrutural com disfunção ventricular global sem IC; C: doença cardíaca estrutural com disfunção ventricular global com IC; e D: IC avançada ou refratária. *Polimorfismos conhecidos em genes inflamatórios que influenciam a progressão da doença. AMPK = proteína quinase adenosina monofosfato ativada; DC = Doença de Chagas; DCC = doença de Chagas cardíaca; IC = insuficiência cardíaca; IFN-γ = interferon gama; IL = interleucina; MMP = metaloproteinase da matriz; NOS/ROS = espécies reativas de oxigênio/nitrogênio; PPAR = receptor proliferador ativado do peroxissomo; SIRT1 = sirtuina 1.

do miocárdio segmentar atinge um limiar crítico de cerca de 20% da massa miocárdica (55,56). Em teoria, o antagonismo da ativação neuro-hormonal seria mais eficaz na fase tardia da DCC.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Particularidades sobre a DCC podem modular a intensidade e o padrão da ativação neuro-hormonal e inflamatória reportados. De forma importante, a persistência do parasita na fase crônica da doença tem um aspecto fisiopatológico adicional (57). Estas conside-

rações foram levantadas para apoiar ou criticar a aplicação das intervenções terapêuticas-padrão a pacientes com DCC. A controvérsia é ainda mais estimulada pela ausência de evidência robusta derivada de ensaios clínicos. No entanto, diretrizes sugeriram terapia farmacológica semelhante à orientação para outras etiologias (14,15,58).

Têm havido uma série de estudos que avalia o tratamento farmacológico da IC em pacientes com DCC (Tabela 4). Em humanos, um registro antigo dos anos 1990, com 13 pacientes, sugeriu que a ativação neuro-hormonal foi reduzida pela administração de digitálicos seguida por enalapril (59). Outro estudo

TABELA 3 Efeitos do IFN- γ e Outros Mediadores Inflamatórios Presentes no Miocárdio de Pacientes com DCC

Efeitos funcionais da miocardite
associados com gravidade da doença clínica nos pacientes com DC
associados com a fibrose e dilatação ventricular no modelo de camundongos Syrian da DCC
Citocinas e quimiocinas expressas no tecido miocárdico
IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL17, CCL19, CCL21, CXCL9, CXCL10
Citocinas/quimiocinas com efeitos miocárdicos funcionais conhecidos
Efeitos funcionais das quimiocinas CXCL9
Acúmulo dos linfócitos T produtores de IFN- γ no miocárdio da DCC
Aumento da expressão de outras quimiocinas, NOS2
Efeitos funcionais do IFN- γ
Aumento da expressão de NOS2, ROS, NOS, estresse oxidativo e sinalização NF- κ B
Cardiomiócitos: redução da contratilidade, apoptose dos cardiomiócitos, aumento da expressão de quimiocinas CCL3, CCL5 e CXCL1; expressão de SERCA2a reduzida;* aumento da expressão de ANP*
Fibroblastos: aumento da proliferação; produção de hialuronano, fibrose
Macrófagos: expressão de TNF- α e NOS2; aumento da morte microbiana; expressão de quimiocinas; produção de MMP9; fibrose
Mitocôndrias: afeta múltiplos passos do metabolismo energético mitocondrial; redução da produção de ATP e respiração oxidativa; aumento da produção de ROS
Remodelação elétrica/arritmia: indução de bloqueio atrioventricular/arritmia ventricular não sustentada
Expressão miocárdica de T-bet (pelas células produtoras de IFN- γ) correlaciona-se com o diâmetro diastólico do VE nos pacientes com DCC
Efeitos funcionais de outros mediadores inflamatórios
TNF- α e CCL2
Super expressão leva a cardiomiopatia dilatada em ratos
CCL21
fibrose
IL-18
miocardite
*Polimorfismos conhecidos em genes inflamatórios que influenciam a progressão da doença. ANP = peptídeo natriurético atrial; ATP = adenosina trifosfato; CCL = ligante quimiocina (motivo C-C); DC = Doença de Chagas; CXCL = ligante quimiocina (motivo C-X-C); IFN = interferon; IL = interleucina; MMP = metaloproteinase da matriz; NF- κ B = fator nuclear kappa potenciador de cadeias leves de células B ativadas; NOS = óxido nítrico sintase; ROS = espécies reativas de oxigênio; SERCA = adenosina trifosfato de retículo sarco/endoplasmático cálcico; outras abreviaturas como nas Tabelas 1 e 2.

randomizado com 18 pacientes também comparou os efeitos do captopril (titulado até 150 mg por dia) com o placebo. Os investigadores encontraram uma redução na frequência cardíaca em repouso, níveis urinários de catecolaminas e bigeminismo ventricular (60). O enalapril também melhorou a disfunção diastólica.

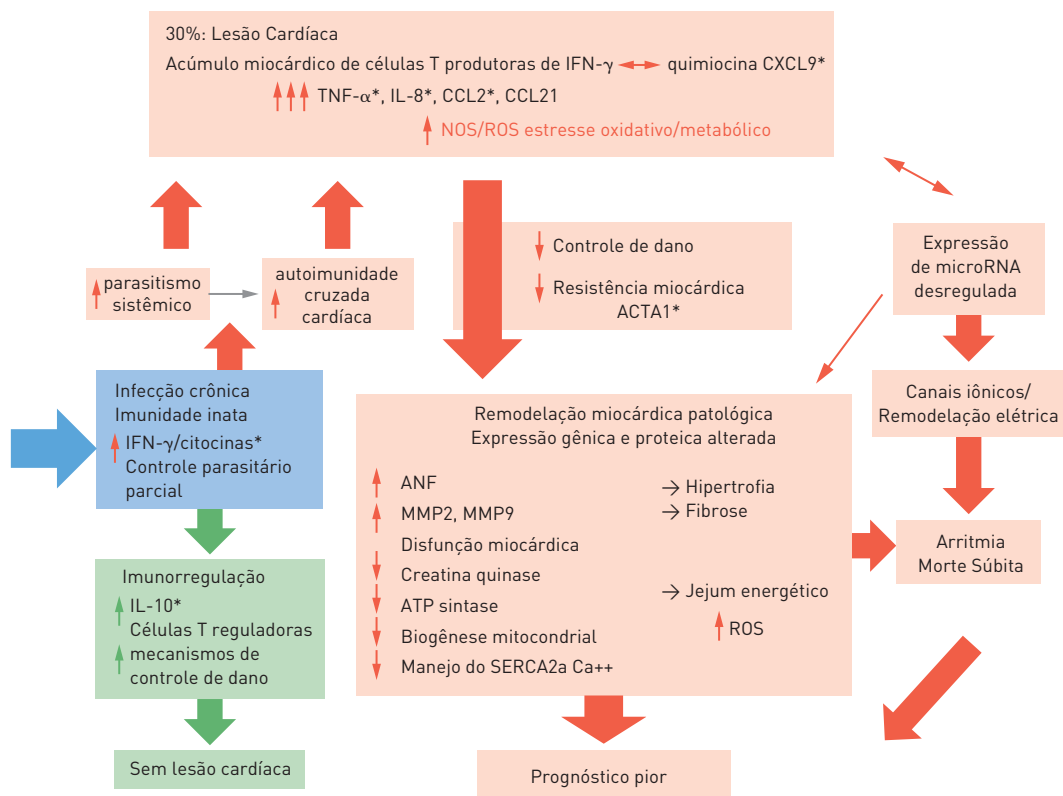
Em um modelo de roedores com DCC crônica, a administração de carvedilol não alterou a remodelação ventricular e função ou fibrose intersticial e perivascular; em adição a isso, a mortalidade total permaneceu inalterada, mesmo embora a mortalidade precoce (até 100 dias com infecção) tenha sido reduzida com o carvedilol (62). No entanto, o carvedilol foi eficaz na atenuação da lesão oxidativa em pacientes com DCC após seis meses de tratamento em um estudo aberto, não randomizado, com controle de caso, prospectivo

(63). Além disso, um estudo com nove pacientes com DCC – IC testou os efeitos do metoprolol (titulado até 25 mg) e encontrou melhoria no estado funcional, aumento na FEVE e redução no diâmetro diastólico final do VE (64). Análises retrospectivas sugeriram um efeito benéfico dos betabloqueadores em pacientes com DCC e IC. Em uma coorte de 231 pacientes consecutivos com DCC e IC, a terapia com betabloqueadores teve um efeito protetor (65). Uma análise retrospectiva do ensaio clínico REMADHE (*A Long-Term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients*) (66) mostrou que os pacientes com DCC que receberam betabloqueadores tiveram melhor sobrevivência se comparados com pacientes com DCC que não receberam terapia com betabloqueadores. De modo interessante, quando foram considerados apenas os pacientes que estavam recebendo betabloqueadores, a sobrevivência dos pacientes com DCC e IC foi semelhante à dos pacientes com outras etiologias. Em um ensaio clínico randomizado controlado da DCC, 42 pacientes foram inicialmente tratados com enalapril e espironolactona, e foram depois randomizados para receber carvedilol ou placebo. O enalapril e a espironolactona reduziram os níveis de BNP e melhoraram a FEVE. O carvedilol foi associado com uma tendência no sentido da melhoria da FEVE (67).

Um ensaio clínico randomizado controlado por placebo mostrou que a rosuvastatina reduziu os níveis de colesterol mas não diminuiu os níveis de proteína C-reativa nem influenciou a qualidade de vida e a capacidade funcional (68). Um estudo da DCC e disfunção sistólica sugeriu que os níveis de peptídeo natriurético tipo C eram independentes da atividade da neprilissina, um achado com potenciais implicações clínicas (69). Foi mostrado em um modelo de roedores com DC crônica que o bloqueio dos receptores de aldosterona com espironolactona poderia reduzir os parâmetros inflamatórios, atenuar a remodelação miocárdica e prolongar a sobrevida (70). Os efeitos de agentes como os bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos receptores da aldosterona, ivabradina, e inibidores da neprilissina não foram reportados em pacientes com DC.

Recentemente, em uma subanálise *post hoc* do SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial*), a ivabradina reduziu a frequência cardíaca e melhorou a classe funcional da NYHA em pacientes sintomáticos com IC sistólica estável devido a DC e IC em comparação com o placebo, sem bradicardia clinicamente grave, bloqueio atrioventricular, hipotensão ou síncope (71). Apesar da pequena amostra, que compromete o poder estatístico adequado, os dados obtidos mostraram uma tendência no sentido da redução de qualquer morte no grupo da ivabradina ($p < 0,07$) durante o acompanhamento. Além disso, no ensaio clínico SHIFT, os pacientes com DC com IC basal apresentaram um uso mais elevado de agentes diuréticos, glicosídeos cardíacos e agentes antialdosterona e um uso mais baixo de inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina ou doses -alvo diárias de betabloqueadores mais baixas.

FIGURA 3 Potenciais Mecanismos Subjacentes ao Prognóstico da DCC e Potenciais Alvos Terapêuticos



Pacientes que entram na fase crônica da DC podem apresentar vários mecanismos como consequência da infecção por *T. cruzi*, que estão envolvidos no processo de remodelação patológica. A maior parte dos pacientes não terá lesão cardíaca. No entanto, pacientes que desenvolvem DCC irão apresentar prognóstico ruim. Muitos mecanismos relacionados com a *T. cruzi* e/ou aqueles envolvidos no processo de remodelação podem ser alvo de tratamento atual e também de investigação futura. *Polimorfismos conhecidos em genes inflamatórios que influenciam a progressão da doença. ACTA1 = actina 1 cardíaca alfa; ANF = fator natriurético atrial; CCL = ligante quimiocina motivo C-C; CXCL = ligante quimiocina (motivo C-X-C); SERCA = retículo sarco/endoplasmático Ca²⁺-ATPase; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; outras abreviações como na **Figura 2**.

TRATAMENTO ANTIARRÍTMICO PARA OS SINTOMAS E PREVENÇÃO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA

A fibrilação e o flutter atrial são com frequência observados em pacientes com DCC, com a prevalência aumentando em estágios avançados da doença (72,73). As contrações ventriculares prematuras são observadas em eletrocardiografia de 12 derivações em cerca de 10% dos pacientes infectados (74). A taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) afeta 30% dos pacientes com DCC sem IC, e 50% a 73% dos pacientes com IC (60,75). As arritmias ventriculares são a principal causa de morte súbita cardíaca (MSC) em pacientes com DCC sem IC avançada (76). Sua prevalência e complexidade estão associadas com a progressão e extensão da doença miocárdica (72,77). A frequência

destas arritmias aumenta durante a atividade física, evidenciando um risco aumentado entre pacientes chagásicos jovens com MSC, que é por vezes a primeira manifestação da doença (38,78). A TVNS foi reconhecida como um fator de risco independente para morte e taquicardia ventricular sustentada (79). A taquicardia ventricular sustentada (TVS) foi reportada como a principal causa de síncope em pacientes com síncope recorrente não documentada e bloqueio de ramo (80). Nestes casos, um estudo eletrofisiológico foi recomendado para a clarificação diagnóstica, principalmente quando os métodos não invasivos falham em determinar a causa (14,15).

A MSC ocorre muitas vezes em pacientes com DCC crônica. Em pacientes que recebem tratamento orientado por diretrizes, a MSC foi a forma de morte em 33% dos pacientes com classes funcionais NYHA I a II e em

TABELA 4 Sumário dos Principais Estudos que Avaliaram o Tratamento Farmacológico da IC em Pacientes com DCC

Primeiro Autor, Ano (Ref. #)	Tratamento Testado	Tipo de Estudo	Pacientes, n	Medição do Resultado	Resultado
Roberti et al., 1992 (60)	Captopril versus placebo	Ensaio clínico simples-cego, transversal	18	Dimensões ventriculares, neuro-hormônios, e arritmia ventricular	Captopril reduziu a frequência cardíaca, níveis urinários de catecolaminas e bigeminismo ventricular
Szajn bok et al., 1993 (61)	Enalapril versus cuidados-padrão	Ensaio clínico randomizado	20	Estado clínico, ecocardiografia, ECG	Enalapril melhorou a função diastólica do VE
Khoury et al., 1996 (59)	Digoxina seguida de enalapril	Ensaio clínico não randomizado	13	Ativação neuro-hormonal	Digoxina reduziu a norepinefrina plasmática, a aldosterona e a atividade da renina. O enalapril induziu uma redução ainda mais significativa
Dávila et al., 2002 (64)	Metoprolol	Ensaio clínico não randomizado	9	Estado clínico, ecocardiografia	O metoprolol melhorou o estado clínico e a FEVE e reduziu o DDVE
Botoni et al., 2007 (67)	Carvedilol versus placebo	Ensaio clínico randomizado controlado	42	FEVE	Tendência no sentido de melhoria da FEVE (aumento absoluto de 2,3%; $p = 0,094$)
Issa et al., 2010 (66)	Betabloqueadores	Subanálise retrospectiva (ensaio clínico REMADHE)	68 (de 350)	Mortalidade	Os pacientes chagásicos que receberam betabloqueadores tiveram melhor sobrevida do que os que não receberam
Bestetti et al., 2011 (65)	Betabloqueadores	Análise retrospectiva	231	Mortalidade	Terapia com betabloqueadores teve um efeito protetor (HR: 0,34; IC 95%; 0,23 a 0,51; $p < 0,0005$)
Budni et al., 2012 (63)	Carvedilol	Ensaio clínico não randomizado	42	Biomarcadores de estresse oxidativo	O carvedilol reduziu os níveis de proteína carbôn timer, glutatona e enzimas antioxidativas
Marti-Carvajal et al., 2012 (68)	Rosuvastatina	Ensaio clínico não randomizado, controlado	39	Nível de proteína C-reativa	Não houve redução no nível de proteína C-reativa nem na qualidade de vida e capacidade funcional
Bocchi et al., 2017 (71)	labradina	Subanálise retrospectiva (ensaio clínico SHIFT)	38 (de 6.558)	Mortalidade cardiovascular/hospitalizações	Redução da frequência cardíaca e melhoria da classe funcional

DDVE = diâmetro diastólico ventricular esquerdo; IC = intervalo de confiança; HR = hazard ratio; outras abreviaturas como nas Tabelas 1 e 2.

13% nas classes funcionais III a IV (81). Em populações selecionadas, até 62,3% das mortes devem-se a MSC quando o tratamento não é guiado pelas diretrizes atuais da IC (80). O bloqueio atrioventricular avançado e disfunção do nó sinusal pode também causar MSC (82).

As recomendações para terapia antiarrítmica em pacientes com DCC baseiam-se em dados observacionais limitados e extrapolação de resultados de outras etiologias (83-85). A amiodarona foi o fármaco antiarrítmico mais frequentemente usado para o tratamento das arritmias ventriculares em pacientes com DCC, e parece ter o melhor perfil para disfunção ventricular (86). No entanto, análises de subgrupo de ensaios clínicos de prevenção primária com cardioversor desfibrilador implantável (CDI) e grandes estudos avaliando a amiodarona na fibrilação atrial (87) também sugeriram um aumento do risco de morte com a amiodarona (83,88). Uma análise conjunta reportou um possível aumento na mortalidade por todas as causas associada com o uso de amiodarona em comparação com a terapia médica-padrão (83,89). Também o uso da amiodarona antes do transplante cardíaco (HTx) foi independentemente associado com aumento da mortalidade em um ano após a cirurgia (90). Além

disso, a administração de amiodarona não foi associada a níveis mais baixos de parasitemia do *T. cruzi*, como medido pelo ensaio clínico RT-PCR (91).

TERAPIA COM DISPOSITIVOS NA IC DA DCC

Não existem dados robustos, baseados em evidência, para apoiar a terapia com dispositivos (terapia de res-sincronização cardíaca ou CDI) na DCC. Acerca da terapia de res-sincronização cardíaca, as arritmias ventriculares frequentes, regurgitação tricúspide, fibrose, FEVE muito baixa, disfunção do VD e bloqueio do ramo direito, além da etiopatogênese complexa e do processo de remodelação, colocam os pacientes com DCC em risco elevado de não resposta (92). Um estudo não randomizado, não controlado, reportou melhoria na classe funcional e FEVE, e redução no diâmetro distólico final do VE e volume sistólico final (93). Apenas pacientes selecionados poderão ser candidatos à terapia de res-sincronização cardíaca (94).

A maior parte do manejo com CDI na DCC baseia-se em estudos de etiologia não chagásica (14,15,58). No

entanto, a indicação para prevenção primária é debatida e tem limitações financeiras. Com base nos resultados do ensaio clínico DANISH (*Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality*), os centros alteraram suas indicações para CDIs para prevenção primária da MSC na cardiomiopatia dilatada idiopática (95). A extensão para DCC pode tornar a indicação para prevenção primária de MSC mais restrita. Caso contrário, deve-se notar que os pacientes com DCC são mais jovens, e uma interação significativa para a idade foi observada em uma análise de subgrupo. O ensaio clínico CHAGASICS (*CHronic use of Amiodarone aGAINst Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study*) em curso irá testar o benefício da terapia com CDI para a prevenção primária de morte em pacientes com DCC e TVNS em comparação com a amiodarona (96). A preocupação é a ausência de um grupo-controle com placebo e o potencial efeito deletério da amiodarona na IC.

As diretrizes recomendaram o CDI para os pacientes com DCC e TVS e disfunção VE ou para prevenção secundária da MSC (14,15,58). Registros e pequenos estudos retrospectivos não randomizados sugeriram que a terapia liberta com o CDI pode ter algum benefício na prevenção da MSC primária ou secundária em pacientes com DCC, ou pode interromper arritmias potencialmente fatais quando da avaliação por terapia de choque apropriada (97-101). No entanto, variáveis como a FEVE <30%, idade >65 anos, número de choques e baixa educação foram preditores de prognóstico ruim (102). Os betabloqueadores ou a amiodarona podem reduzir o número de choques (100). Além disso, uma abordagem epicárdica transtorácica foi usada para a ablação da TVS recorrente, com aumento da efetividade em pacientes com DCC com falha prévia da ablação endocárdica (103, 104).

TRANSPLANTE CARDÍACO E SUPORTE CIRCULATÓRIO MECÂNICO

O primeiro caso de suporte circulatório mecânico para a DCC como ponte para o HTx bem-sucedido foi publicado em 1994 (105). Desde então, poucos dados foram reportados, provavelmente devido a restrições financeiras. Usando a mesma tecnologia do dispositivo, seis pacientes foram submetidos a implante de dispositivo adjuvante do VE paracorpóreo, e disfunção VD grave foi observada em apenas um paciente (106). Recentemente, um paciente com DCC e disfunção biventricular grave foi submetido a suporte circulatório mecânico com um coração totalmente artificial por mais de seis meses, seguido de HTx bem-sucedido (107). Adicionalmente, em um registro de HTx recente, 3 de 11 pacientes com DCC (27%) tiveram suporte circulatório mecânico implantado a tempo do HTx (dois pacientes receberam um dispositivo adjuvante ventricular paracorpóreo em uma configuração biventricular e um paciente recebeu um HeartMate II [Thoratec, Pleasanton, California]) (108). Além disso, foi relatado o uso bem-suce-

dido de membrana de oxigenação extracorpórea na miocardite fulminante chagásica como ponte para o HTx (109). As características favoráveis dos pacientes chagásicos, que são geralmente mais jovens e têm menos comorbidades, pode ser uma vantagem para a indicação de suporte circulatório mecânico na DCC avançada; no entanto, estes pacientes podem ter disfunção VD frequente (110), aneurismas apicais do VE e trombos murais.

A DC foi anteriormente considerada uma potencial contra-indicação para o HTx devido ao risco de reativação da infecção com imunossupressão; no entanto, o HTx é atualmente estabelecido como uma opção terapêutica válida na DCC refratária (59). A reativação da infecção por *T. cruzi* pode ser comum (de 19,6% a 45%), dependendo da potência e do tipo de protocolo imunossupressor, mas se tratada de maneira adequada, raramente resulta na morte do paciente (37,111,112). Além do mais, a imunossupressão-padrão está associada a uma maior incidência de neoplasias malignas (113). Apesar da reativação do *T. cruzi*, foi reportada maior taxa de sobrevivência nos pacientes com DCC em comparação com outras etiologias (114-116), embora se deva ressaltar que os pacientes com são mais jovens, com menos comorbidades e menos hipertensão pulmonar. Os pacientes não tiveram recidiva da DCC, assegurando um bom resultado a longo prazo (117,118).

TRATAMENTO ETIOLÓGICO ESPECÍFICO

Bocchi *et al.* (37) foram os primeiros a descrever que o benznidazol foi efetivo no tratamento da reativação da infecção por *T. cruzi* nos pacientes que receberam imunossupressão após HTx, mas falhou em eliminar o parasita do corpo. No acompanhamento, os pacientes tiveram vários episódios de recorrência clínica ou laboratorial de reativação que foram responsivos ao benznidazol. Os autores levantaram a hipótese de que o parasita escondido em tecidos corporais selecionados poderia mover-se com parasitemia crônica baixa transitória, contribuindo para a DC crônica; no entanto, esse conceito entra em conflito com o predomínio quase absoluto da hipótese imunológica. Além disso, tem sido descrito que os pacientes com DCC têm antígenos de *T. cruzi* em fragmentos da biópsia miocárdica identificados por ressonância magnética. Ainda, foi observada uma correlação entre a elevada prevalência dos antígenos de *T. cruzi* (71%) e o processo inflamatório (57). Do mesmo modo, o parasita foi detectado nas veias renal e suprarenal (119), tecido adiposo e trato gastrointestinal, especialmente no cólon e estômago (120-123).

Estudos observacionais, ensaios clínicos controlados randomizados e estudos não randomizados com baixa precisão sugeriram que o benznidazol pode ter um efeito tripanocida (124,125). Uma meta-análise de estudos não randomizados mostra reduções heterogêneas nos resultados relacionados com parasitas, como sorologia positiva, reação em cadeia da polimerase (PCR) positiva, xenodiagnóstico positivo após o tratamento ou redução nas titulações de anticorpos, e reduções imprecisas e inconsistentes na progressão da DCC (124).

Recentemente, os resultados do ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo BENEFIT (*BENZnidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis*) mostraram que a terapia antiparasitária com benznidazol em pacientes com DCC estabelecida reduziu modestamente a detecção sérica do parasita em ≥ 5 anos (PCR 46,7% para o placebo e 33,1% para o benznidazol), mas não reduziu significativamente a deterioração cardíaca (126). Uma análise exploradora constatou uma redução na hospitalização. A subanálise geográfica não mostrou influência estatisticamente significativa no resultado (127). Além disso, no ensaio clínico STOP-CHAGAS (*A Study of the Use of Oral Posaconazole [POS] in the Treatment of Asymptomatic Chronic Chagas Disease [P05267]*) que não incluiu a DCC, o posaconazol foi ineficaz no acompanhamento em curto prazo (um ano) dos portadores assintomáticos de *T. cruzi*, mas o benznidazol resultou em taxas de conversão de RT-PCR em um ano elevadas (96%) (128). Além disso, no ensaio clínico CHAGASOL (*Cell Therapy in Chagas Cardiomyopathy*), que incluiu as formas indeterminada e precoce da DCC, o posaconazol resultou em uma taxa de falha de tratamento de 81% (definida como RT-PCR positiva persistente) em comparação com 38% no grupo do benznidazol (129). Assim, foi sugerido que as nossas atuais estratégias para a quimioterapia antiparasitária precisam ser revistas para os pacientes com evidência de DCC (130). Adicionalmente, a PCR negativa não pode provar que os parasitas tenham sido totalmente eliminados. No entanto, o tratamento pode ainda ter um papel em pacientes selecionados, especialmente em crianças recém-infectadas, adultos jovens e mulheres em idade fértil, para a prevenção da transmissão vertical da infecção por *T. cruzi*.

Apesar da frustração com os atuais fármacos anti-*T. cruzi*, a erradicação do parasita no organismo ainda poderia ser um objetivo, principalmente em fases precoces da infecção por *T. cruzi*.

LIMITAÇÕES

Qualquer revisão tem a notável limitação da tendência para submeter ou publicar apenas estudos com resultados favoráveis, em particular de estudos prospectivos não randomizados. Adicionalmente, como limitações importantes, os dados no geral foram obtidos de registros, estimativas de bases de dados com base governamental, populações ou instituições selecionadas, ou ensaios clínicos com vieses inerentes. No entanto, os dados foram os melhores disponíveis, e podem ser a base para o planejamento de futuros estudos bem concebidos.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Precisamos melhorar a compreensão do *T. cruzi* e da DC. A pobreza dos dados científicos no manejo da DC requer desenvolvimento de estudos específicos para o tratamento da infecção por *T. cruzi* e da DC.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Edimar Alcides Bocchi, Rua Doutor Melo Alves, n.º 690, 4.º andar, Bairro Cerqueira Cesar, São Paulo-SP, Brasil CEP 01417-010. E-mail: dclcedimar@incor.usp.br

REFERÊNCIAS

1. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez H, for the Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:949-58.
2. Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart* 2009;95:181-9.
3. Bocchi EA. Exercise training in Chagas' cardiomyopathy: trials are welcome for this neglected heart disease. *Eur J Heart Fail* 2010;12:782-4.
4. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90:33-43.
5. Benziger CP, do Carmo GA, Ribeiro AL. Chagas cardiomyopathy: clinical presentation and management in the Americas. *Cardiol Clin* 2017;35:31-47.
6. Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med* 2015;373:456-66.
7. Pinazo MJ, Miranda B, Rodríguez-Villar C, et al. Recommendations for management of Chagas disease in organs and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. *Transplant Rev (Orlando)* 2011;25:91-101.
8. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, et al. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003540.
9. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2009;49:e52-4.
10. Traina MI, Hernandez S, Sanchez DR, et al. Prevalence of Chagas disease in a U.S. population of Latin American immigrants with conduction abnormalities on electrocardiogram. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005244.
11. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VMC, et al., for the National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic Trypanosoma cruzi-seropositive blood donors. *Circulation* 2013;127:1105-15.
12. Traina MI, Sanchez DR, Hernandez S, et al. Prevalence and impact of Chagas disease among Latin American immigrants with nonischemic cardiomyopathy in Los Angeles, California. *Circ Heart Fail* 2015;8:938-43.
13. Antinori S, Galimberti L, Bianco R, Grande R, Galli M, Corbellino M. Chagas disease in Europe: a review for the internist in the globalized world. *Eur J Intern Med* 2017 May 11 [E-pub ahead of print].
14. Dias JC, Ramos AN Jr., Gontijo ED, et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas' Disease 2015. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016;49 Suppl 1:3-60.
15. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, et al., for the Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol* 2011;97 Suppl 3:1-48.
16. Muñoz J, Coll O, Juncosa T, et al. Prevalence and vertical transmission of Trypanosoma cruzi infection among pregnant Latin American women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. *Clin Infect Dis* 2009;48:1736-40.
17. Pinazo MJ, Gascon J. The importance of the multidisciplinary approach to deal with the new epidemiological scenario of Chagas disease (global health). *Acta Trop* 2015;151:16-20.
18. Bocchi EA, Kalil R, Bacal F, et al. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas' disease: correlation with endomyocardial biopsy findings and gallium-67 cardiac uptake. *Echocardiography* 1998;15:279-88.

19. Keating SM, Deng X, Fernandes F, et al., for the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Inflammatory and cardiac biomarkers are differentially expressed in clinical stages of Chagas disease. *Int J Cardiol* 2015;199:451–9.
20. Echeverría LE, Rojas LZ, Calvo LS, et al. Profiles of cardiovascular biomarkers according to severity stages of Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017;227:577–82.
21. Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CD, et al. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. *BMJ Open* 2016; 6:e011181.
22. Sherbuk JE, Okamoto EE, Marks MA, et al. Biomarkers and mortality in severe Chagas cardiomyopathy. *Glob Heart* 2015;10:173–80.
23. Ribeiro AL, dos Reis AM, Barros MV, et al. Brain natriuretic peptide and LV dysfunction in Chagas' disease. *Lancet* 2002;360:461–2.
24. Wang Y, Moreira M da CV, Heringer-Walther S, et al. Plasma ACE2 activity is an independent prognostic marker in Chagas' disease and equally potent as BNP. *J Card Fail* 2010;16:157–63.
25. Mocelin AO, Issa VS, Bacal F, Guimarães GV, Cunha E, Bocchi EA. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe HF: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005;7:869–73.
26. Okamoto EE, Sherbuk JE, Clark EH, et al., for the Chagas Disease Working Group in Bolivia and Peru. Biomarkers in *Trypanosoma cruzi*-infected and uninfected individuals with varying severity of cardiomyopathy in Santa Cruz, Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3227.
27. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al., for the American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1054–91.
28. Ribeiro AL, Teixeira MM, Reis AM, et al. Brain natriuretic peptide based strategy to detect LV dysfunction in Chagas disease: a comparison with the conventional approach. *Int J Cardiol* 2006;109:34–40.
29. Norman FF, Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Flores-Chavez M, Cañavate C, López-Vélez R. Lack of association between blood-based detection of *Trypanosoma cruzi* DNA and cardiac involvement in a non-endemic area. *Ann Trop Med Parasitol* 2011;105:425–30.
30. Sabino EC, Ribeiro AL, Lee TH, et al., for the Chagas Study Group of the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II, International Component. Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood by PCR is associated with Chagas cardiomyopathy and disease severity. *Eur J Heart Fail* 2015;17:416–23.
31. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart* 2003;89: 1186–90.
32. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' disease; a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1997;60:187–93.
33. Freitas HFG, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with HF: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 2005;102: 239–47.
34. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973–1983). *Int J Cardiol* 1985;8:45–56.
35. 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;90:3098–102.
36. 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;128:22–9.
37. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, et al. Heart transplantation for chronic Chagas heart disease. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1727–33.
38. Carrasco HA, Parade H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994;43:27–38.
39. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115:1109–23.
40. Nogueira LG, Santos RH, Fiorelli AI, et al. Myocardial gene expression of T-bet, GATA-3, Ror- γ t, FoxP3, and hallmark cytokines in chronic Chagas disease cardiomyopathy: an essentially unopposed TH1-type response. *Mediators Inflamm* 2014;2014:914326.
41. Cunha-Neto E, Dzua VJ, Allen PD, et al. Cardiac gene expression profiling provides evidence for cytokinopathy as a molecular mechanism in Chagas' disease cardiomyopathy. *Am J Pathol* 2005;167:305–13.
42. Mangini S, Higuchi M de L, Kawakami JT, et al. Infectious agents and inflammation in donated hearts and dilated cardiomyopathies related to cardiovascular diseases, Chagas' heart disease, primary and secondary dilated cardiomyopathies. *Int J Cardiol* 2015;178:55–62.
43. Cunha-Neto E, Chevillard C. Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics. *Mediators Inflamm* 2014;2014:683230.
44. Pereira Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1986;111:307–12.
45. Bestetti RB, Rossi MA. A rationale approach to mortality risk stratification in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1997;58:199–209.
46. Batista-López NL, Morillo CA, López-Jaramillo P, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 as diagnosis markers in the progression to Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J* 2013;165:558–66.
47. Araújo-Jorge TC, Waghabi MC, Hasllocher-Moreno AM, et al. Implication of transforming growth factor- β 1 in Chagas disease myocardial pathology. *J Infect Dis* 2002;186:1823–8.
48. Araújo-Jorge TC, Waghabi MC, Bailly S, Feige JJ. The TGF- β pathway as an emerging target for Chagas disease therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:613–21.
49. Dávila DF, Rossell O, de Bellabarba GA. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease: parasite persistence and autoimmune responses versus cardiac remodelling and neurohormonal activation. *Int J Parasitol* 2002;32:107–9.
50. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe HF. *Int J Cardiol* 1996;57:21–9.
51. Iosa D, DeQuattro V, Lee DD, Elkayam U, Palmero H. Plasma norepinephrine in Chagas' cardiomyopathy: a marker of progressive dysautonomia. *Am Heart J* 1989;117:882–7.
52. Dávila DF, Bellabarba G, Hernandez L, et al. Plasma norepinephrine, myocardial damage and LV systolic function in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1995;52:145–51.
53. Bestetti RB, Coutinho-Netto J, Staibano L, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JS. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe HF due to Chagas' disease. *Cardiology* 1995;86:202–6.
54. Dávila DF, Inglessis G, Mazzei de Dávila CA. Chagas' heart disease and the autonomic nervous system. *Int J Cardiol* 1998;66:123–7.
55. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999–1008.
56. Kitamura S, Kay JH, Krohn BG, Magidson O, Dunne EF. Geometric and functional abnormalities of the left ventricle with a chronic localized noncontractile area. *Am J Cardiol* 1973;31:701–7.
57. Bellotti G, Bocchi EA, de Moraes AV, et al. In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1996;131:301–7.
58. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure–2012]. *Arq Bras Cardiol* 2012;98 Suppl 1:1–33.
59. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1996;57:21–9.
60. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J* 1992;13:966–70.
61. Szajnok BE, Barretto AC, Mady C, et al. [Beneficial effects of enalapril on the diastolic ventricular function in Chagas myocardial pathology]. *Arq Bras Cardiol* 1993;60:273–8.
62. Pimentel Wde S, Ramires FJ, Lanni BM, et al. The effect of beta-blockade on myocardial remodelling in Chagas' cardiomyopathy. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67:1063–9.
63. Budni P, Pedrosa RC, Garlet TR, et al. Carvedilol attenuates oxidative stress in chronic chagasic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:218–24.
64. Dávila DF, Angel F, Arata de Bellabarba G, Donis JH. Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2002;85:255–60.
65. Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinalli-Neto A, da Rocha BF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA. Effects of β -blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2011;151:205–8.
66. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas

- cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail* 2010;3:82-8.
- 67.** Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:544.e1-8.
- 68.** Martí-Carvajal AJ, Kwong JS. Pharmacological interventions for treating heart failure in patients with Chagas cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD009077.
- 69.** Wang Y, Moreira M da C, Heringer-Walther S, et al. Amino-terminal fragment of C-type natriuretic peptide precursor and C-type natriuretic peptide do not correlate in patients with Chagas disease: role for neutral endopeptidase. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:62-6.
- 70.** Ramires FJ, Salemi VM, Ianni BM, et al. Aldosterone antagonism in an inflammatory state: evidence for myocardial protection. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:162-7.
- 71.** Bocchi EA, Guimarães G. Efficacy and safety profile of ivabradine in heart failure due to Chagas' heart disease: a post-hoc analysis of the SHIFT trial (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2017;69 Suppl:922.
- 72.** Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace* 2015;17:1787-90.
- 73.** Enriquez A, Conde D, Femenia F, et al. Relation of interatrial block to new-onset atrial fibrillation in patients with Chagas cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 2014;113:1740-3.
- 74.** Gonçalves JGF, Dias Silva VJ, Calzada Borges MC, Prata A, Correia D. Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. *Int J Cardiol* 2010;143:235-42.
- 75.** Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Vegas E, Chuecos R. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. *Int J Cardiol* 1990;28:35-41.
- 76.** Prata SP, da Cunha DF, da Cunha SF, Prata SC, Nogueira N. [Prevalence of electrocardiographic abnormalities in 2,000 aged and non-aged chagasic patients.] *Arq Bras Cardiol* 1993;60:369-72.
- 77.** Barreto AC, Mady C, Ianni BM, et al. [Relationship between ventricular arrhythmia and cardiac function in Chagas disease.] *Arq Bras Cardiol* 1995;64:533-5.
- 78.** Sternick EB, Martinelli M, Sampaio R, et al. Sudden cardiac death in patients with Chagas heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:113-6.
- 79.** Rassi A Jr., Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006;355:799-808.
- 80.** Martinelli Filho M, Sosa E, Nishioka S, Scanavacca M, Bellotti G, Pileggi F. Clinical and electrophysiologic features of syncope in chronic chagasic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:563-70.
- 81.** Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2176.
- 82.** Bestetti RB, Cardinali-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. *Int J Cardiol* 2008;131:9-17.
- 83.** Rassi A Jr., Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:75-96.
- 84.** Scanavacca M, Sosa EA, Lee JH, Bellotti G, Pileggi F. [Empiric therapy with amiodarone in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia.] *Arq Bras Cardiol* 1990;54:367-71.
- 85.** Malik LH, Singh GD, Amsterdam EA. The epidemiology, clinical manifestations, and management of Chagas heart disease. *Clin Cardiol* 2015;38:565-9.
- 86.** Santangeli P, Rame JE, Birati EY, Marchlinski FE. Management of ventricular arrhythmias in patients with advanced HF. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1842-60.
- 87.** Saksena S, Slee A, Waldo AL, et al. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM Trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management): an assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1975-85.
- 88.** Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. *Circulation* 2009;120:2170-6.
- 89.** Santangeli P, Muser D, Maeda S, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm* 2016;13:1552-9.
- 90.** Cooper LB, Mentz RJ, Edwards LB, et al. Amiodarone use in patients listed for heart transplant is associated with increased 1-year posttransplant mortality. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:202-10.
- 91.** Carmo AA, Rocha MO, Silva JL, et al. Amiodarone and Trypanosoma cruzi parasitemia in patients with Chagas disease. *Int J Cardiol* 2015;189:182-4.
- 92.** Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J* 2017;38:1463-72.
- 93.** Araújo EF, Chamlian EG, Peroni AP, Pereira WL, Gandra SM, Rivetti LA. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29:31-6.
- 94.** Bestetti RB, Cardinali-Neto A. Device therapy in Chagas disease heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:1307-17.
- 95.** Haugaa KH, Tzilz R, Boveda S, et al. Implantable cardioverter defibrillator use for primary prevention in ischaemic and non-ischaemic heart disease - indications in the post-DANISH trial era: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2017;19:660-4.
- 96.** Martinelli M, Rassi A Jr., Marin-Neto JA, et al. CHronic use of Amiodarone aGAINSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2013;166:976-82.e4.
- 97.** Pereira FT, Rocha EA, Monteiro M de P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic Chagas disease and implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:751-6.
- 98.** di Toro D, Muratore C, Aguinaga L, et al. Predictors of all-cause 1-year mortality in implantable cardioverter defibrillator patients with chronic Chagas' cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1063-9.
- 99.** Cardinali-Neto A, Nakazono MA, Grassi LV, Tavares BG, Bestetti RB. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden cardiac death in patients with severe Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2011;150:94-5.
- 100.** Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 2012;110:1040-5.
- 101.** Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace* 2009;11:164-8.
- 102.** Cardinali-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1236-40.
- 103.** Scanavacca M, Sosa E. Catheter ablation to treat sustained ventricular tachycardia in patients with Chagas cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1028-9.
- 104.** Scanavacca M. Epicardial ablation for ventricular tachycardia in chronic Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2014;102:524-8.
- 105.** Bocchi EA, Vieira ML, Fiorelli A, et al. [Hemodynamic and neurohormonal profile during assisted circulation with heterotopic artificial ventricle followed by heart transplantation.] *Arq Bras Cardiol* 1994;62:23-7.
- 106.** Moreira LF, Galantier J, Benicio A, Leirner AA, Cestari IA, Stolf NA. Left ventricular circulatory support as bridge to heart transplantation in Chagas' disease cardiomyopathy. *Artif Organs* 2007;31:253-8.
- 107.** Ruzza A, Czer LS, De Robertis M, et al. Total artificial heart as bridge to heart transplantation in Chagas cardiomyopathy: case report. *Transplant Proc* 2016;48:279-81.
- 108.** Kransdorf EP, Czer LS, Luthringer DJ, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant* 2013;13:3262-8.
- 109.** Durães AR, Figueira FA, Lafayette AR, Martins J de CS, de Sá JC. Use of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in fulminant chagasic myocarditis as a bridge to heart transplant. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015;27:397-401.
- 110.** Nunes M do CP, Barbosa M de M, Brum VA, Rocha MO. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004;94:79-85.
- 111.** Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, et al. Mychophenolate mofetil increased Chagas disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant* 2005;5:2017-21.
- 112.** Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:597-602.
- 113.** Bocchi EA, Higuchi ML, Vieira ML, et al. Higher incidence of malignant neoplasms after heart

transplantation for treatment of chronic Chagas' heart disease. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:399–405.

- 114.** Bocchi EA, Fiorelli A, for the First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1833–8.
- 115.** Bocchi EA, Fiorelli A, for the 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;20:637–45.
- 116.** Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail* 2009;15:249–55.
- 117.** Bocchi EA, Bellotti G, Uip D, et al. Long-term follow-up after heart transplantation in Chagas' disease. *Transplant Proc* 1993;25:1329–30.
- 118.** Fiorelli AI, Stolf NA, Honorato R, et al. Later evolution after cardiac transplantation in Chagas' disease. *Transplant Proc* 2005;37:2793–8.
- 119.** Teixeira VPA, Almeida HO. Parasitismo da veia central da supra-renal em diferentes formas

anatomo-clínicas da doença de Chagas. *Rev Goiana Med* 1986;42:115–28.

- 120.** Lewis MD, Fortes Francisco A, Taylor MC, et al. Bioluminescence imaging of chronic *Trypanosoma cruzi* infections reveals tissue-specific parasite dynamics and heart disease in the absence of locally persistent infection. *Cell Microbiol* 2014;16:1285–300.
- 121.** Tanowitz HB, Scherer PE, Mota MM, Figueiredo LM. Adipose tissue: a safe haven for parasites? *Trends Parasitol* 2017;33:276–84.
- 122.** Ferreira AV, Segatto M, Menezes Z, et al. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. *Microbes Infect* 2011;13:1002–5.
- 123.** Trindade S, Rijo-Ferreira F, Carvalho T, et al. *Trypanosoma brucei* parasites occupy and functionally adapt to the adipose tissue in mice. *Cell Host Microbe* 2016;19:837–48.
- 124.** Villar JC, Perez JG, Cortes OL, et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD003463.
- 125.** Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Longterm cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:724–34.

126. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al., for the BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:1295–306.

- 127.** Rassi A Jr., Marin JA Neto, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017;112:224–35.
- 128.** Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al., for the STOP-CHAGAS Investigators. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic *T. cruzi* carriers: the STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:939–47.
- 129.** Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med* 2014;370:1899–908.
- 130.** Pecoul B, Batista C, Stobbaerts E, et al. The BENEFIT Trial: where do we go from here? *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004343.

PALAVRAS-CHAVE insuficiência cardíaca, transplante cardíaco, prognóstico, morte súbita, *Trypanosoma cruzi*