

Case-Report

Mestrado Integrado em Medicina

EVOLUÇÃO E TRATAMENTO DA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÓNICA

Rui David Aparício Duarte Brandão

Orientador:

Prof. Dr. Henrique Carvalho

Co-Orientador:

Prof. Dr. Dirceu Almeida

RESUMO

A Doença de Chagas é uma doença endêmica da América Latina que nas últimas décadas tem revelado um aumento do número de casos em países desenvolvidos, sobretudo devido à migração. A miocardiopatia chagásica crônica é a sua apresentação clínica mais importante, presente em cerca de 30% dos casos, podendo manifestar-se sob a forma de insuficiência cardíaca, arritmias, fenômenos tromboembólicos e morte súbita. Descreve-se o caso de um homem de 51 anos com Doença de Chagas há 21 anos, que progrediu durante 17 anos, tendo evoluído na sua fase crônica com episódios de síncope e taquicardias ventriculares recorrentes controladas por terapêutica medicamentosa otimizada, pacemaker e cardiodesfibrilador implantável. Devido à refratariedade da terapêutica associada à contínua deterioração da função cardíaca, com uma fração de ejeção de 19% e uma disfunção sistólica difusa importante, foi submetido a um transplante cardíaco com sucesso. No segundo mês de pós-operatório apresentou um quadro de reativação cutânea e miocárdica da Doença de Chagas, tendo sido tratado com alopurinol com sucesso. Quatro anos depois, o doente está assintomático e com uma fração de ejeção de 60%. A propósito deste caso, foi realizada uma revisão da literatura.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Miocardiopatia chagásica crônica; Transplante cardíaco; *T. cruzi*

ABSTRACT

Chagas disease is an endemic disease from Latin America, which in the last decades has seen an increasing incidence in developed countries, mostly due to migration. Chagas cardiomyopathy is its most important clinical presentation, present in 30% of the cases, comprising a wide range of manifestations including heart failure, arrhythmias, thromboembolisms and sudden death. A 51 year-old man diagnosed with Chagas disease 21 years ago, presented with a history of recurrent episodes of syncope and ventricular tachycardia for the past 17 years managed with therapeutic strategies, pacemaker and implantable cardiac defibrillator. The continuous deterioration of the heart, with an ejection fraction of 19% and a significant diffuse systolic dysfunction, combined to the non-responsive medical treatment, resulted in heart transplantation as the end-stage treatment. In his second post-operative month he presented cutaneous and myocardial infection reactivation, which was treated successfully with allopurinol. Four years later, the patient is asymptomatic and with an ejection fraction of 60%. A literary review was carried out for this case.

Keywords: Chagas disease; Chagas cardiomyopathy; Heart transplant; *T. cruzi*

ABREVIATURAS E SIGLAS

ARA – Antagonistas do Receptor de Angiotensina

BAV – Bloqueio Aurículo-Ventricular

BB – Beta-Bloqueador

CDI – Cardiodesfibrilador Implantável

DC – Doença de Chagas

ECG – Eletrocardiograma

ECO – Ecocardiograma

ELISA – Ensaio Imunoenzimático

EV – Endovenosa

FE – Fração de Ejeção

FV – Fibrilação Ventricular

IC – Insuficiência Cardíaca

IECA – Inibidores da Enzima de Conversão de Angiotensina

MCC – Miocardiopatia Chagásica Crônica

NYHA – New York Heart Association

SU – Serviço de Urgência

T. cruzi – Trypanosoma Cruzi

TC – Transplante Cardíaco

TVNS – Taquicardia Ventricular Não-Sustentada

TVS – Taquicardia Ventricular Sustentada

FIGURAS

Figura 1 – Radiografia de tórax demonstrando um importante aumento global da área cardíaca e derrame pleural à direita.

Figura 2 – Reativação da infecção pelo *T. cruzi* após transplante cardíaco com paniculite cutânea (seta).

Figura 3 – Ninho de parasitas (seta) por reativação da infecção pelo *T. cruzi* em biópsia de coração transplantado.

Figura 4 – Presença do chagoma de inoculação e do sinal de Romanã.

Figura 5 – Inflamação, fibrose e fibra parasitada pelo *T. cruzi* (seta).

Figura 6 – Eletrocardiograma característico de MCC evidenciando bloqueio de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo e extrassístoles ventriculares.

Figura 7 – Ecocardiograma demonstrando disfunção biventricular grave e insuficiências mitral e tricúspide importantes.

Figura 8 – Angiografia demonstrando aneurismas nas regiões ínfero-basal e apical do ventrículo esquerdo (setas).

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO.....	1
II. APRESENTAÇÃO DE CASO.....	2
III. REVISÃO TEÓRICA DO TEMA.....	5
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. FASE AGUDA DA DOENÇA DE CHAGAS.....	5
3. FASE CRÓNICA – MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÓNICA.....	6
4. DIAGNÓSTICO DA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÓNICA.....	8
5. PROGNÓSTICO.....	10
6. TRATAMENTO DA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA.....	11
6.1 - TRATAMENTO ETIOLÓGICO–TERAPÊUTICA ANTIPARASITÁRIA.....	11
6.2 - TRATAMENTO DA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÓNICA.....	12
IV. DISCUSSÃO.....	15
V. REFERÊNCIAS.....	17

I. INTRODUÇÃO

No âmbito da conclusão do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina propus, como tema para a minha Tese de Mestrado, o seguinte *Case-Report*: “Evolução e Tratamento da Miocardiopatia Chagásica Crónica”.

O facto de ter realizado o 6º ano num intercâmbio clínico em São Paulo/ Brasil, na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Hospital São Paulo, proporcionou-me a oportunidade única de me debruçar sobre esta questão que, embora menos comum na nossa sociedade, ostenta proporções crescentes no Mundo em geral e é de extrema importância no Brasil. A Doença de Chagas (DC) e a Miocardiopatia Chagásica Crónica (MCC) são entidades recentes na Europa, ao passo que em vários países da América Latina constituem a realidade do quotidiano.

O intuito do trabalho é apresentar este problema de saúde pública mundial através da exposição de um caso clínico específico, atentando a que Portugal tem uma vasta comunidade de imigrantes latino-americanos e um crescente número de casos de DC. Nestes termos, o objetivo de aprofundar o conhecimento desta temática, sabendo-se que é importante considerá-la como um diagnóstico diferencial em certos contextos clínicos e principalmente tomar medidas de prevenção para controlar a sua disseminação, válida por si só, a escolha desta dissertação.

De forma a melhor se conceptualizar o tema, este trabalho está dividido em três partes fundamentais: a primeira refere-se à apresentação do caso clínico específico que retrata toda a progressão da doença, a segunda compreende uma revisão teórica do comprometimento cardíaco pela DC (destacando as manifestações clínicas na fase aguda e na fase crónica da doença, as técnicas de diagnóstico, o prognóstico e o tratamento específico e sintomático da doença), e a terceira e última parte, respeitante à discussão, aborda um paralelo entre o caso exposto e a doença descrita na literatura científica.

II. APRESENTAÇÃO DE CASO

Doente atualmente com 51 anos, sexo masculino, pardo, apresentou-se em Abril de 2009 no serviço de urgência (SU) com história de síncope de repetição, palpitações, mal estar indeterminado e dispneia. Diagnosticado com DC em 1992 por triagem de doação de sangue, foi diagnosticada MCC em 1993 após diversos episódios de síncope, tendo sido implantado pacemaker. Em 2001 foi colocado cardiodesfibrilador implantável (CDI), não tendo havido intercorrências significativas até Agosto de 2008, altura em que a frequência de disparos do CDI começou a aumentar (registados 25 choques num dos dias). Os disparos eram geralmente precedidos de síncope, sem fatores agravantes ou atenuantes. Foi submetido a troca do gerador do CDI por desgaste, 3 semanas antes de se apresentar no SU referindo cerca de 30 disparos nesse espaço de tempo. O doente estava em uso de enalapril 5mg 2x/dia, furosemida 20mg 2x/dia, espironolactona 25mg 1x/dia, metoprolol 150 mg 2x/dia, digoxina 0,25mg 1x/dia, amiodarona 400mg 2x/dia, marevan 5mg 1x/dia(terça e sábado 2,5mg) e omeprazol 40mg em jejum.

Na admissão, estava com um bom estado geral, orientado no tempo e no espaço. O pulso era regular de 75 bpm, a pressão arterial de 100 x 60 mmHg e temperatura axilar de 36.3°C. O exame cardíaco revelou ritmo cardíaco regular em 2 tempos, bulhas cardíacas hipofonéticas e um sopro sistólico no foco mitral grau III com irradiação para a axila. Os pulmões estavam limpos e com redução do murmúrio vesicular na base do hemitórax direito. O eletrocardiograma (ECG) demonstrava ritmo de pacemaker biventricular com estímulo e condução normais. A radiografia de tórax demonstrava cardiomegalia global importante e derrame pleural à direita (*Figura 1*). O

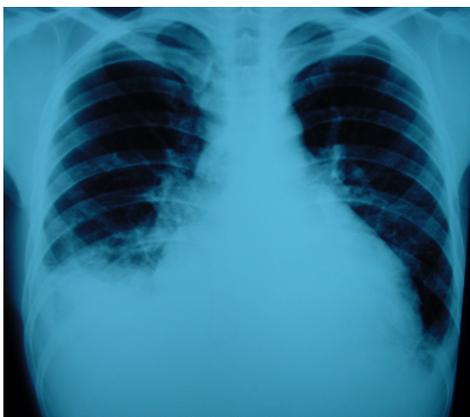


Figura 1 – Radiografia de tórax demonstrando um importante aumento global da área cardíaca e derrame pleural à direita.

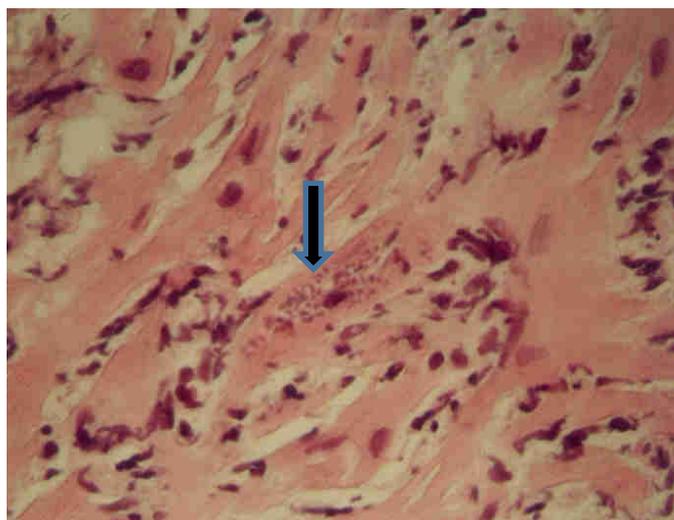
ecocardiograma (ECO) revelou uma fração de ejeção (FE) de 37% (método de Simpson), um diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo de 80 mm e uma disfunção sistólica difusa importante, com insuficiências tricúspides e mitral importantes e sem trombos cavitários.

No internamento iniciou amiodarona endovenosa (ev) durante 24 horas passando para amiodarona oral 400mg 8/8h, atenolol em dose otimizada e vancomicina oral 1g 12/12h para tratamento da infecção. Apesar da terapêutica medicamentosa otimizada os episódios de taquicardia ventricular sustentada (TVS) persistiram, caracterizando um quadro de tempestade elétrica; foi submetido a estudo eletrofisiológico com tentativa de ablação do foco arritmogénico no ventrículo direito. A área de cicatriz era extensa abrangendo toda a via de saída do ventrículo direito e estendendo-se até à parede postero-lateral do ventrículo direito. Tornou a apresentar episódios de TVS dois dias após o procedimento com instabilidade hemodinâmica e paragem cardiorespiratória revertida. Manteve recorrência de TVS e paragens cardiorespiratórias refractárias à terapêutica medicamentosa (bomba de infusão contínua amiodarona+lidocaina) com esgotamento da bateria do CDI, com vários episódios de fibrilação ventricular (FV) revertidos com cardioversão elétrica com 300J. No dia 19 de Maio foi realizada telemetria do CDI indicando 137 terapias de choque, ECO revelou FE de 19% e disfunção sistólica difusa importante, cineangiocoronariografia não identificou lesões coronárias. Indicado para transplante cardíaco (TC) ortotópico que foi realizado no dia 6 de Junho de 2009. O transplante apresentou falência aguda do enxerto com necessidade de dispositivos de assistência ventricular, biopump e balão intra-aórtico, que foram removidos no 4º dia pós-transplante. ECO realizado nesse dia revela FE de ventrículo esquerdo de 35% e ventrículo direito 40%. O esquema de imunossupressão instituído foi micofenolato de sódio 720 mg no pré-operatório, metilprednisolona 500 mg no intraoperatório e 750 mg/dia nos 3 dias seguintes, e no 4º dia de pós-operatório foi introduzido ciclosporina 200 mg/dia, micofenolato de sódio 720 mg/dia e metilprednisolona convertida para via oral na dose de 50 mg/dia. Evoluiu bem na fase hospitalar, com recuperação total da disfunção biventricular, sem sinais de rejeição na primeira biópsia endomiocárdica realizada imediatamente antes da alta na 2ª semana de pós-operatório. No final do 1º mês após o TC, apresentou reativação da DC na forma cutânea de paniculite nos membros inferiores (*Figura 2*), com biópsia endomiocárdica concomitante revelando reativação no miocárdio com quadro histológico de miocardite chagásica (*Figura 3*) e hemoculturas positivas para a presença do *T. cruzi*. Foi tratado

com alopurinol na dose de 300mg 2x/dia durante 60 dias, com regressão das lesões cutâneas, negatização da biópsia endomiocárdica e da hemocultura e sem efeitos adversos da medicação.



*Figura 2 – Reativação da infecção pelo *T. cruzi* após transplante cardíaco com paniculite cutânea (seta).*



*Figura 3 – Ninho de parasitas (seta) por reativação da infecção pelo *T. cruzi* em biópsia de coração transplantado.*

Até à data, com 4 anos de evolução após o TC, o paciente faz acompanhamento ambulatorial, assintomático, em classe funcional I (NYHA) e trabalha na zona rural. A FE atual é de 60%, com insuficiência tricúspide e mitral leves e um padrão hiperdinâmico sem deficit segmentar. Encontra-se em uso de enalapril 10mg 2x/dia, diltiazem 30mg 3x/dia para controlo da hipertensão arterial, ciclosporina 100mg 2x/dia, micofenolato de sódio 360mg/dia, alopurinol 100mg/dia para prevenção de gota e sinvastatina 20mg/dia.

III. REVISÃO TEÓRICA DO TEMA

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas, identificada e descrita em 1909 pelo cientista brasileiro Carlos Chagas, é uma doença resultante da infecção pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). A doença é endêmica na América Central e Latina, com cerca de 18 milhões de pessoas infetadas e 40 milhões de pessoas em risco de contaminação (1,2). A sua forma de transmissão mais prevalente é a vetorial, através do contato com triatomíneos infetados, embora outras formas de propagação epidemiologicamente significativas incluem a transfusional, a transmissão por transplante de órgãos e mais recentemente a transmissão por via oral (3). Nos anos 70 foram implementadas estratégias e campanhas de controle vetorial no Brasil que resultaram, segundo um levantamento feito em 2000, numa redução de 65% na incidência da doença (4). Apesar desta diminuição na transmissão, esta doença ainda é um problema de saúde pública mundial, tendo sido constatado nas últimas décadas um aumento da propagação da doença para países desenvolvidos, devido sobretudo à migração de latino-americanos para os EUA, Europa e Ásia, e à ausência de triagem nos países não-endêmicos (5,6). Em Portugal estima-se uma taxa de subdiagnóstico superior a 99% (7).

2. FASE AGUDA DA DOENÇA DE CHAGAS

Clinicamente, a DC divide-se em duas fases: a **fase aguda** e a **fase crónica**. A fase aguda pode ser devido a infecção primária, geralmente em crianças na idade pré-escolar de áreas endêmicas, ou a reativação de fase crónica em imuno-comprometidos e pós-transplantados. Esta fase é caracterizada pela reação inflamatória no local de inoculação, denominada de chagoma caso a penetração seja pela pele, ou sinal de Romaña caso seja pela conjuntiva ocular (*Figura 4*). Apesar da maioria dos infetados ser assintomático nesta fase, cerca de 10% vai manifestar um quadro clínico febril, com mialgias, cefaleia, astenia,



Figura 4 – Presença do chagoma de inoculação e sinal de Romaña.

esplenomegalia e edema. O envolvimento cardíaco verifica-se em aproximadamente 90% dos casos, caracterizado por miocardite aguda e derrame pericárdico (8). O ECG pode revelar algumas alterações como baixa voltagem dos complexos QRS, taquicardia sinusal e alterações do segmento ST-T. Esta fase é também caracterizada por uma elevada carga parasitária, pelo que o diagnóstico é feito através da detecção indireta do parasita por hemocultura ou xenodiagnóstico. Devido à escassez ou ausência de sintomas, o diagnóstico é estabelecido em menos de 10% dos infetados. A mortalidade nesta fase é baixa e ocorre predominantemente em crianças (9,10).

3. FASE CRÓNICA – MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÓNICA

Após as 6 a 8 semanas de fase aguda, a doença entra na fase de latência por um período de 20 a 30 anos, na qual os pacientes apresentam serologias positivas mas não manifestam sintomas ou sinais físicos de lesão orgânica. A evolução para a forma cardíaca crónica denominada Miocardíopatia Chagásica Crónica ocorre em cerca de 30% dos casos (11). Esta é a manifestação crónica mais comum e a responsável pela maior taxa de mortalidade nos doentes chagásicos.

A MCC é uma miocardíopatia dilatada em que a inflamação contínua e persistente provoca destruição tecidual e fibrose do tecido de condução, do miocárdio contrátil e do sistema nervoso intramural. Os mecanismos patológicos envolvidos no desenvolvimento das lesões ainda não estão estabelecidos, porém são descritos quatro mecanismos: 1) a inflamação tecidual diretamente dependente da carga parasitária, responsável pela infiltração linfocitária do miocárdio; 2) mecanismos imunopatológicos como o mimetismo molecular, a ativação policlonal e a produção de auto-anticorpos resultando em reações autoimunes; 3) distúrbios micro-circulatórios estruturais e funcionais incluindo vasoespasmo, isquemia focal, agregação plaquetária e níveis elevados de tromboxano A-2 e endotelina-1; 4) neuropatia autonómica com comprometimento da atividade parassimpática mediada pelo nervo vago. Na fase crónica, ao contrário da fase aguda, destaca-se a inflamação, a intensa fibrose miocárdica e a diminuta quantidade de fibras parasitadas no miocárdio (*Figura 5*). Desta forma, a evidência atual sugere como base da MCC uma incessante inflamação de baixo grau dependente da carga parasitária associada a reações autoimunes. Os fenómenos micro-circulatórios e neuropáticos, por sua vez, contribuem para a proliferação das lesões miocárdicas (11-13).

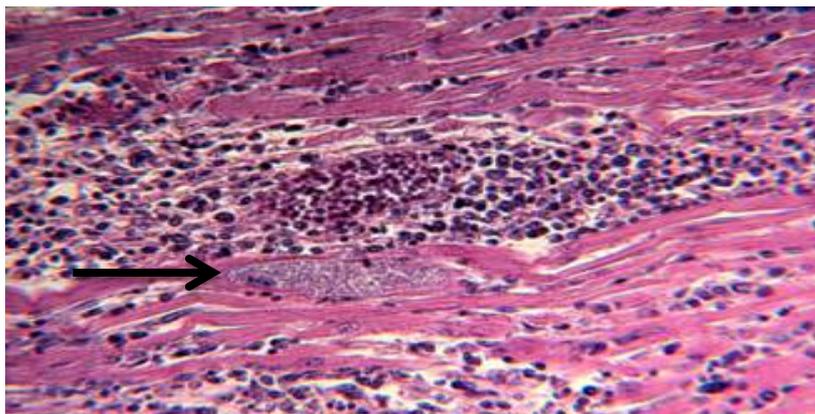


Figura 5 – Inflamação, fibrose e fibra parasitada pelo *T. cruzi* (seta).

A apresentação clínica varia consoante o grau de lesão cardíaca, podendo coexistir quadros de anomalias da condução, insuficiência cardíaca (IC), fenómenos tromboembólicos e morte súbita por arritmias ventriculares. Segundo a Diretriz Latino-Americana da Cardiopatia Chagásica de 2011, a cardiopatia deve ser classificada em duas formas de acordo com a sua evolução e acometimento cardíaco. A forma cardíaca sem disfunção ventricular, caracterizada por arritmias e distúrbios da condução, mas com função ventricular preservada. Os sintomas mais comuns são palpitações, tontura, lipotimia e síncope. O frequente comprometimento do nó sinusal, do nó aurículo-ventricular e do feixe de His, pode dar origem a disfunção sinusal e a bloqueios aurículo-ventriculares (BAV), em particular bloqueio de ramo direito e do fascículo anterior esquerdo (alteração mais comum no ECG). O paciente pode exibir bradi e taquiarritmias; extrassístoles ventriculares e taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS) ocorrem na maioria dos casos. A gravidade da arritmia está correlacionada com o grau de disfunção ventricular, sendo pouco frequentes casos de arritmias ventriculares malignas e subsequente morte súbita em pacientes com função ventricular preservada (11,14,15).

A forma cardíaca com disfunção ventricular grave estabelece-se em média 20 anos após a infeção primária. O quadro clínico mais frequente é de IC biventricular, com predominância de insuficiência esquerda nos estádios iniciais e direita na doença avançada, acompanhado de arritmias e anomalias de condução (16). De forma marcante, as manifestações de IC direita são mais evidentes que a congestão pulmonar. Os principais sintomas nestes doentes são: astenia, edema de membros inferiores, ascite, dispneia e dor anginosa de carácter atípico. Ao exame físico apresentam cardiomegalia significativa, desvio do íctus cordis para baixo e para a esquerda, sopros de insuficiência

mitral e tricúspide, desdobramento amplo de S2, estase jugular e hepatomegalia. Desta forma, a presença de congestão pulmonar ou edema de pulmão em pacientes chagásicos, uma vez que são infrequentes, podem indicar co-morbilidades como hipertensão arterial, doença coronária ou insuficiência renal.

A outra manifestação frequente são fenômenos tromboembólicos decorrentes, principalmente do aumento do volume da aurícula esquerda, aneurismas apicais, trombos intracardíacos, discinergias e fibrilação auricular nos estádios avançados. Clinicamente, a embolia mais comum é a cerebral; de destacar uma maior incidência de acidentes vasculares cerebrais em pacientes com IC de etiologia chagásica do que de outras etiologias (17,18). A principal causa de morte de MCC é morte súbita arritmica em 65% dos casos, IC refratária (25-30%) e fenômenos tromboembólicos (10-15%) (14).

4. DIAGNÓSTICO DA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

O diagnóstico de MCC baseia-se em dados epidemiológicos, clínicos, eletrocardiográficos, radiológicos, ecocardiográficos e testes sorológicos. Segundo o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas de 2005 o diagnóstico definitivo é estabelecido pela presença de alterações eletrocardiográficas típicas e exame serológico positivo para *T. cruzi*, independentemente da presença de sintomas (19). Na história clínica devemos procurar dados epidemiológicos consistentes como procedência de áreas endêmicas, presença de envolvimento digestivo (megaesófago e/ou megacólon), doença diagnosticada na família ou na comunidade de origem. O eletrocardiograma é o exame mais prático e sensível para a avaliação, detecção e acompanhamento da MCC. Na maioria dos casos, as alterações eletrocardiográficas são o primeiro indicador de cardiopatia. O padrão eletrocardiográfico característico, mas não patognomônico, é o bloqueio do ramo direito associado ao hemibloqueio anterior esquerdo, presente em mais de 90% dos casos (*Figura 6*) (20). O bloqueio do ramo esquerdo está presente em apenas 5 a 10% dos casos, sendo este mais frequente em outras cardiopatias como as de etiologia hipertensiva, isquêmica e alcoólica. Outras manifestações detetáveis são BAV de graus variados e em estádios mais avançados extrassístoles ventriculares e arritmias ventriculares complexas como a TVNS ou TVS (21). O holter é um exame útil para acompanhar doentes com síncope, potencialmente decorrente de bradiarritmias ou taquicardias ventriculares. Na radiografia de tórax evidencia-se cardiomegalia global, com aumento significativo da silhueta cardíaca. Caracteristicamente, não é visível

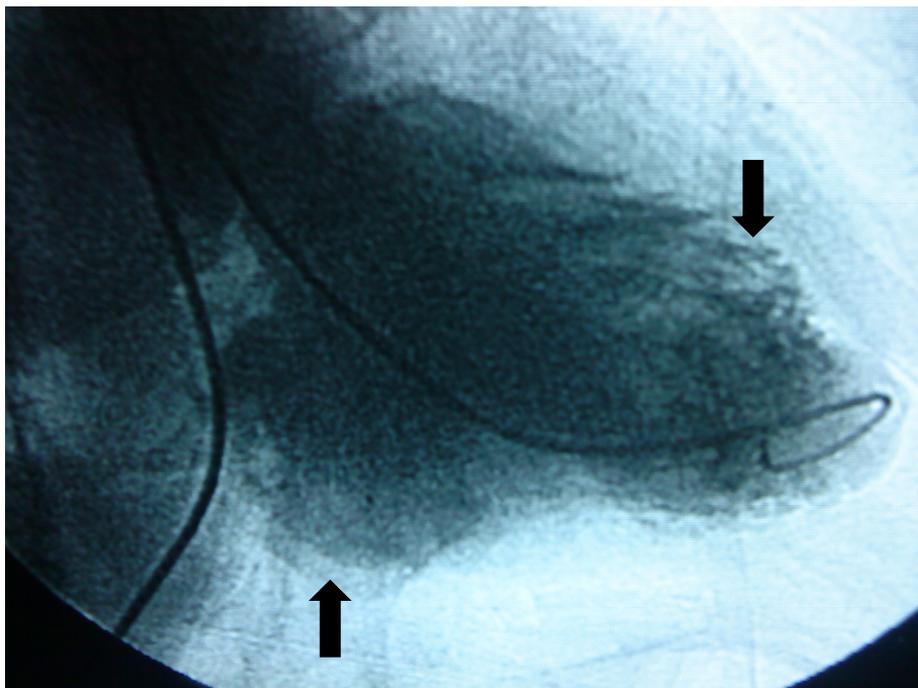


Figura 8 – Angiografia demonstrando aneurismas nas regiões ífero-basal e apical do ventrículo esquerdo (setas).

pela associação de pelo menos dois métodos serológicos: ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta ou hemaglutinação indireta (19). Qualquer uma destas associações apresenta uma sensibilidade e especificidade superior a 90%. Raramente se recorre à biópsia endomiocárdica, provas imunohistoquímicas ou PCR. Cabe ressaltar que os pacientes chagásicos podem apresentar doença coronária associada, por vezes responsável pelos quadros de dor anginosa e piora da sintomatologia de insuficiência cardíaca. Por isso, em pacientes com idade superior a 50 anos e com fatores de risco para doença coronária, pode haver indicação de cinecoronariografia.

5. PROGNÓSTICO

Vários estudos comparando a evolução de pacientes com MCC com pacientes portadores de outras miocardiopatias verificaram que os chagásicos têm pior prognóstico. A DC é uma entidade distinta, não só pela sua variedade clínica, mas também pela sua variabilidade individual marcante. Esta característica, aliada à existência de vários marcadores prognósticos como: disfunção ventricular, FE ou cardiomegalia no raio-x, motivaram Rassi et al em 2006, a definir uma estratificação de risco de pacientes com MCC (24). Foram identificados seis fatores prognósticos e lhes atribuído um valor prognóstico: classe funcional NYHA III/IV (5 pontos),

cardiomegalia no raio-x (5 pontos), disfunção ventricular esquerda no ecocardiograma (3 pontos), TVNS no Holter (3 pontos), baixa voltagem do complexo QRS (2 pontos) e sexo masculino (2 pontos). Foram definidos três grupos: baixo risco (0 a 6 pontos), risco intermediário (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos). Ao fim de 5 anos, os pacientes dos respectivos grupos apresentaram mortalidades de 2%, 18% e 63% (20).

Num outro estudo por Cardinalli-Neto et al foi analisada a taxa de mortalidade de um grupo de doentes com arritmias ventriculares malignas e instabilidade hemodinâmica tratados com terapia de choque por CDI. Neste estudo concluiu-se que pacientes com mais de 4 choques em 30 dias tinham 19% de probabilidade de vida aos 2 meses (25). Assim, a variedade da apresentação clínica e a gravidade evolutiva da MCC tornam necessário considerar as indicações terapêuticas medicamentosas, implante de dispositivos de estimulação elétrica, de CDI e de TC para aumentar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

6. TRATAMENTO DA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA

O tratamento da cardiopatia chagásica consiste em duas vertentes fundamentais: 1) o tratamento etiológico e a tentativa de erradicação do parasita; 2) o tratamento sintomático das três principais síndromes: insuficiência cardíaca, arritmia e tromboembolismo.

6.1 - TRATAMENTO ETIOLÓGICO - TERAPÊUTICA ANTIPARASITÁRIA

O tratamento antiparasitário na fase aguda está bem comprovado e os seus benefícios são inequívocos; em contrapartida, na fase crónica esta terapêutica ainda é controversa e não está indicada. Os fármacos disponíveis para o tratamento específico são: Benzonidazol na dose de 5 a 10 mg/kg/dia por via oral durante 40 a 60 dias e o Nifurtimox na dose de 8 a 20 mg/kg/dia por via oral durante 60 a 120 dias (11). O benzonidazol é mais utilizado devido à menor intensidade de efeitos colaterais. Todavia é importante observar durante o tratamento, o surgimento de efeitos adversos tais como: dermatites, polineuropatia, anorexia e, ainda que raramente, leucopenia e trombocitopenia.

Um outro fármaco que tem vindo a mostrar resultados consistentes, especialmente no tratamento da reativação da doença após transplante cardíaco, é o alopurinol (26). Utilizado na dose de 600 a 900 mg/dia por via oral, os doentes exibem

melhoria clínica e negativação da parasitemia. Assim, o alopurinol pode ser uma alternativa terapêutica para pacientes que não toleram o benzonidazol. A negativação da parasitemia é avaliada por hemoculturas e xenodiagnóstico; contudo não há comprovação de cura da doença pela erradicação do parasita (27).

6.2 - TRATAMENTO DA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

As estratégias terapêuticas nesta fase visam o tratamento das diferentes manifestações clínicas da MCC, abordando assim a insuficiência cardíaca, os distúrbios de ritmo e condução e os fenômenos tromboembólicos.

O tratamento de IC de etiologia chagásica obedece aos mesmos princípios do tratamento de IC de outras etiologias, uma vez que pacientes com IC chagásica não foram contemplados em grandes estudos. Sendo assim, a eficácia e tolerabilidade da terapêutica na MCC ainda não foi comprovada cientificamente, pelo que o tratamento advém da extrapolação empírica. As recomendações gerais incluem dieta hipossódica e restrição hídrica devido à elevada frequência de fenômenos congestivos sistêmicos e a prática de exercício físico, benéfica na diminuição da morbidade e mortalidade destes pacientes. Quanto às classes farmacológicas utilizadas, o tratamento tem como base a combinação de diuréticos, inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou antagonistas do receptor de angiotensina (ARA) e beta-bloqueadores (BB) (11).

Os diuréticos são fundamentais para o controle da retenção hídrica e consequente hipervolemia, reduzindo a congestão sistêmica e com potencial para diminuir a dilatação do ventrículo direito e o grau de insuficiência tricúspide. A associação de diuréticos de alça (furosemida é o mais utilizado) com tiazídicos é eficaz nos casos de refratariedade ou resistência ao diurético de alça isolado. Na etiopatogenia da IC chagásica também está demonstrada a participação da ativação do sistema neurohormonal, mediado pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, no remodelamento cardíaco e na progressão da disfunção ventricular. Os IECA demonstram efeitos benéficos nos pacientes chagásicos em relação à redução de sintomas e modificação do perfil neurohormonal (28). Embora não se disponha de estudos com estes agentes sobre a mortalidade dos pacientes chagásicos, parece lícito admitir que os efeitos favoráveis dos IECA em outras etiologias possam ser extrapolados para a IC de etiologia chagásica. Assim, os IECA devem ser utilizados em doses otimizadas e obedecendo aos mesmos pressupostos dos pacientes não chagásicos. Nos casos de intolerância aos IECA, os ARA são a alternativa recomendada. A

espironolactona também está indicada em pacientes chagásicos sintomáticos, inclusive com uma especulação adicional (11); pelo seu efeito em reduzir a formação de fibrose, este fármaco seria potencialmente benéfico na MCC, uma vez que esta é caracterizada pela presença de grande quantidade de fibrose.

Como referido acima, um dos mecanismos patológicos presentes na MCC é a neuropatia autonômica vagal que precede a ativação adrenérgica nos doentes com IC. Estudos clínicos com metoprolol e carvedilol, têm demonstrado melhoria funcional e aumento da FE (11,30). Assim, à semelhança dos IECA, os BB apresentam alto potencial para reduzir a morbidade e a mortalidade dos pacientes chagásicos e são recomendados em dose otimizadas. A digoxina é outro fármaco comumente utilizado na IC; todavia, não existem dados sobre a sua eficácia e segurança na IC chagásica. A sua ação inibitória sobre o nó sinusal e a junção aurículo-ventricular que pode ser potencializada pela associação com outros fármacos, como BB ou amiodarona, faz com que se recomende a digoxina em doses baixas para pacientes sintomáticos ou com arritmias supraventriculares (fibrilação auricular). Porém, o seu uso deve ser bem controlado pelo maior risco de intoxicação e agravamento dos distúrbios de condução nestes doentes.

A alta prevalência de distúrbios da condução aurículo-ventricular, arritmias ventriculares e o elevado índice de morte súbita são característicos da MCC. Durante a sua evolução, numa fase inicial, é comum o paciente com ectopias ventriculares e episódios de TVNS assintomático, que não necessita de terapêutica antiarrítmica. Com o desenvolvimento da disfunção ventricular esquerda, é frequente a ocorrência de episódios de TVNS e TVS aumenta, sendo recomendado nestes pacientes a utilização de amiodarona e CDI (24). Em pacientes que apresentam bradiarritmias por BAV está indicada a colocação de pacemaker.

Os fenómenos tromboembólicos são uma manifestação importante em pacientes chagásicos. Portanto, não havendo contra-indicação, os pacientes com disfunção ventricular devem fazer anticoagulação oral, com estrita monitoração devido à maior frequência de disfunção hepática pela congestão (31).

A MCC é uma doença progressiva, de grave prognóstico e com elevados índices de morbi-mortalidade mesmo com tratamento clínico atual otimizado. Assim sendo, um número grande destes pacientes é considerado para transplante cardíaco; inclusive no Brasil, a MCC é a terceira causa de indicação para transplante cardíaco (32).

O transplante cardíaco para os portadores de MCC suscitou muitas dúvidas e chegou mesmo a ser contraindicado pelo facto desta ser uma doença de etiologia infecciosa sistémica, crónica e incurável, sem tratamento capaz de erradicar o parasita, que gera modulação do sistema imunológico e com potencial para reativação da infeção pela imunossupressão, o que poderia aumentar a morbi-mortalidade precoce pós transplante e comprometer a função do enxerto a curto e longo prazo. Atualmente, porém, o prognóstico de receptores chagásicos e não chagásicos partilha de índices de sobrevivência a curto e longo prazos semelhantes (32). Os fatores que podem contribuir para isto são: pacientes mais jovens e com menos co-morbilidades, rejeições menos severas e menor incidência de doença vascular do enxerto (11).

As complicações no pós-transplante incluem: infeção, rejeição, reativação da DC e neoplasias (32-35). Quanto à reativação da DC e à incidência de neoplasias, que no passado representavam grandes complicações, convém assinalar que hoje em dia foram superadas pela evolução dos esquemas de tratamento específico do parasita e pelo uso de terapêutica imunossupressora de baixa dose. O esquema mais utilizado na imunossupressão de manutenção é ciclosporina (com níveis sanguíneos entre os 100 e 150 ng/mL) + azatioprina/micofenolato de sódio + corticoesteróide, sendo este último retirado assim que possível, para reduzir a incidência de reativação de DC e neoplasias (33). Desta forma, estas duas complicações raramente são causas de morte. Por outro lado, as infeções, tanto no local da cirurgia como noutra órgão, apesar de menos prevalentes nos doentes chagásicos do que nos não-chagásicos, constituem a principal causa de morte (21%) a médio e longo prazo; a rejeição do enxerto é a segunda causa de óbito, acometendo de 10 a 14,0% dos doentes (11).

O transplante cardíaco nestes pacientes apresenta desafios únicos que diferem, quando comparados com outras etiologias, devido à possibilidade de reativação da infeção pelo *T. cruzi*. Requer monitorização constante nos primeiros meses de pós-operatório e boa resposta ao tratamento específico (35-38). No entanto, é a única forma de terapia existente capaz de modificar a progressão natural da doença na fase terminal, conferindo aos mesmos uma sobrevivência e uma qualidade de vida excelentes como o caso aqui apresentado denota.

IV. DISCUSSÃO

O caso apresentado neste trabalho demonstra a evolução crónica e incessante da infeção por *T. cruzi*, desde o seu diagnóstico ao transplante cardíaco na fase terminal. A história clínica, os exames serológicos para DC, as anomalias detetadas no ECG e os achados ecocardiográficos aqui descritos são característicos de MCC. A progressão da doença cardíaca corresponde ao descrito na literatura, inclusive este caso suscita um particular interesse, pela sua síndrome arritmogénica avançada de difícil controlo e não resolvida com implante de CDI ou ablação.

Como a maioria dos casos de infeção por *T. cruzi*, o paciente não manifestou sintomas na fase aguda, tendo o diagnóstico de DC sido feito por rastreio de doação de sangue na fase crónica indeterminada da doença. A história clínica evoluiu com episódios repetidos de síncope e palpitações, juntamente com o bloqueio de ramo direito associado ao hemibloqueio anterior esquerdo visível no ECG e serologias positivas para *T. cruzi*, estabelecendo o diagnóstico de MCC. A contínua progressão da doença e consequente degeneração do sistema condutor e do miocárdio determinaram um aumento progressivo do número e da gravidade dos episódios de lipotimia, síncope e palpitações, tendo sido necessária a implantação de pacemaker e posteriormente de CDI. Esta piora da sintomatologia arritmica acompanhou-se de um quadro clínico progressivo de IC global, com o ECO à entrada do SU revelando uma FE de 37%, um diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo de 80mm e uma disfunção sistólica difusa importante. Instituída terapêutica otimizada no internamento, o doente manteve quadro clínico de tempestade elétrica, com TVS recorrentes e instabilidade hemodinâmica.

De acordo com a estratificação de risco em doentes com MCC descrita acima, o quadro clínico do paciente antes do transplante cardíaco exibia 18 pontos, baseado no sexo masculino (2 pontos), TVNS no Holter (3 pontos), disfunção ventricular esquerda no ecocardiograma (3 pontos), cardiomegalia no raio-x (5 pontos) e classe funcional NYHA IV (5 pontos). Este resultado classificava-o como doente de alto risco, com 63% de probabilidade de morrer em 10 anos. Mais ainda, segundo o estudo de Cardinali-Neto et al, por apresentar mais de 4 choques por CDI em 30 dias, tinha 19% de probabilidade de vida aos 2 meses. Desta forma, e tendo em conta que ele se encontrava sob terapêutica otimizada para IC e arritmias, o transplante cardíaco era a única opção de tratamento viável para modificar a progressão da doença. Não obstante as

peculiaridades do TC para doentes chagásicos, este revelou-se uma ótima estratégia terapêutica neste caso e na experiência global deste hospital em São Paulo com mais de 50 pacientes chagásicos transplantados (36-38). Apesar do doente ter manifestado no 1º mês pós-transplante reativação de DC, embora facilmente controlada com alopurinol 300mg/ 2x dia, podemos afirmar que o transplante foi benéfico e pude testemunhar que atualmente o mesmo se encontra assintomático e com função do enxerto normal.

V. REFERÊNCIAS

- 1- WHO Expert Committee: Control of Chagas disease. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2002; 905: i-109.
- 2- Pan American Health Organization 2007. PAHO. XVI Reunión de la Comisión Intergubernamental de La Iniciativa del Cono Sur (Incorsur). Disponível em: <http://www.paho.org>
- 3- Pinto AY, Valente SA, et al. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis* 2004; 8(6): 454-60.
- 4- Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas Cardiomyopathy—Where do we stand after a hundred years? *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52: 300-16.
- 5- Dobarro D, Gomez-Rubin C, et al. Chagas heart disease in Europe: an emergent disease? *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 1263.
- 6- Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 92-100.
- 7- Cortez J, Ramos E, Valente C, et al. A expressão global da doença de Chagas - oportunidades emergentes e impacto em Portugal. *Acta Med Port* 2012; 25: 332-39.
- 8- Parada H, Carrasco H, et al. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol* 1997; 60: 49-54.
- 9- Punekollu G, Gowda R, et al. Clinical aspects of the Chagas heart disease. *Int J Cardiol* 2007; 115: 279-83.
- 10- Marín-Neto JA, Rassi A. Update on Chagas' heart disease on the first centenary of its discovery. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 1211-6.
- 11- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(supl 1): 1-48.
- 12- Cunha-Neto E, Bilate A, et al. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity* 2006; 39: 41-54.
- 13- Maya J, Orellana M, et al. Chagas disease: Present status of pathogenic mechanisms and chemotherapy. *Biol Res* 2010; 43: 323-31
- 14- Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 75-96.
- 15- Sternick E, Martinelli M, et al. Sudden cardiac death in patients with Chagas heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 113-6.
- 16- Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, et al. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1197-1201.
- 17- Samuel J, Oliveira M, et al. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 52(1): 147-51.
- 18- Carod-Artal FJ, Vargas AP, et al. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke* 2005; 36(5): 965-70.
- 19- 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.
- 20- Rosenbaum MB, Alvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J* 1955; 50(4): 492-527.

- 21- Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, et al. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. *Int J Cardiol* 1990; 28: 35-41.
- 22- Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation* 2007; 115(9): 1124-31.
- 23- Albanesi-Filho FM, Gomes JB. O tromboembolismo em pacientes com lesão apical da cardiopatia chagásica crônica. *Rev Port Cardiol* 1991; 10: 35-42
- 24- 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(8): 799-808.
- 25- Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, et al. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1236-40.
- 26- Almeida DR, Carvalho AC, Branco JN et al. Chagas' disease reactivation after heart transplantation: efficacy of allopurinol treatment. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 988-92.
- 27- Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72: 247-63
- 28- Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neuro-hormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1996; 57: 21-29.
- 29- Yamashita JT, Almeida DR, Enokihara MMS et al. Cutaneous manifestation of Chagas' disease after heart transplantation: successful treatment with allopurinol. *Br J Dermatol* 1997; 137: 626-30.
- 30- Davila DF, Angel F, Bellabarba GA, et al. Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 85: 255-60.
- 31- Almeida DR, Diniz RVZ, Viegas RF, et al. Anticoagulação nas miocardiopatias. *Rev Soc Cardiol São Paulo* 2003; 4: 480-5.
- 32- Bocchi EA, Fiorelli A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 637-645.
- 33- Bestetti RB, Theodoropoulos T. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail* 2009; 15: 249-55.
- 34- Bacal F, Silva CP, Pires PV, et al. Transplantation for Chagas' disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last decades. *Clin Transplant* 2010; 24: 29-34.
- 35- Almeida DR. Transplante cardíaco no tratamento da miocardiopatia chagásica. *Rev Soc Méd Trop* 1997; 30: 425-27.
- 36- Almeida DR. Transplante cardíaco no tratamento da miocardiopatia chagásica. Tese de Doutorado, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, 1996.
- 37- Marcelino MS, Almeida DR, Franco M, et al. Comparative histology of endomyocardial biopsies in chagasic and non-chagasic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 534-43.
- 38- Godoy H, Almeida DR, Guerra CM, et al. Infections in heart transplant in Brazil: the challenge of Chagas' disease. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 286-90.