

Estado da publicação: O preprint foi submetido para publicação em um periódico

Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Diagnóstico e Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas

José Antonio Marin-Neto, Anis Rassi Jr., Gláucia M. Moraes Oliveira, Luís Claudio Lemos Correia, Alberto Novaes Ramos Jr., Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno, Alejandro Luquetti Ostermayer, Andréa Silvestre de Sousa, Angelo Amato Vincenzo de Paola, Antonio Carlos Sobral de Sousa, Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Dalmo Correia Filho, Dilma do Socorro Moraes de Souza, Edecio Cunha-Neto, Felix J. A. Ramires, Fernando Bacal, Maria do Carmo Pereira Nunes, Martino Martinelli Filho, Maurício Ibrahim Scanavacca, Roberto Magalhães Saraiva, Wilson Alves de Oliveira Júnior, Adalberto M. Lorga-Filho, Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães, Adriana Lopes Latado Braga, Adriana Sarmento de Oliveira, Alvaro V. L. Sarabanda, Ana Yecê das Neves Pinto, André Assis Lopes do Carmo, André Schmidt, Andréa Rodrigues da Costa, Barbara Maria Ianni, Brivaldo Markman Filho, Carlos Eduardo Rochitte, Carolina Thé Macedo, Charles Mady, Christophe Chevillard, Cláudio Marcelo Bittencourt das Virgens, Cleudson Nery de Castro, Constança Felícia De Paoli de Carvalho Britto, Cristiano Pisani, Daniela do Carmo Rassi, Dario C. Sobral Filho, Dirceu Rodrigues Almeida, Edimar A. Bocchi, Evandro T. Mesquita, Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes, Francisca Tatiana Pereira, Gilberto Marcelo Sperandio da Silva, Giselle de Lima Peixoto, Gustavo Glotz de Lima, Henrique H. Veloso, Henrique Turin Moreira, Hugo Bellotti Lopes, Ibraim Masciarelli Francisco Pinto, João Carlos Pinto Dias, João Marcos Bemfica, João Paulo Silva-Nunes, José Augusto Soares Barreto-Filho, José Francisco Kerr Saraiva, Joseli Lannes-Vieira, Joselina Luzia Menezes Oliveira, Luciana V. Armaganijan, Luiz Cláudio Martins, Luiz Henrique C. Sangenis, Marco Paulo Barbosa, Marcos Antônio Almeida-Santos, Marcos Vinicius Simões, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda, Maria da Consolação Vieira Moreira, Maria de Lourdes Higuchi, Maria Rita de Cássia Costa Monteiro, Mauro Felipe Felix Mediano, Mayara Maia Lima, Maykon T. Oliveira, Minna Moreira Dias Romano, Nadjar Nitz, Paulo de Tarso Jorge Medeiros, Renato Vieira Alves, Ricardo Alkmim Teixeira, Roberto Cury Pedrosa, Roque Aras, Rosália Moraes Torres, Rui Manoel dos Santos Pova, Sérgio Gabriel Rassi, Sérgio Salles Xavier, Silvia Marinho Martins Alves, Suelene B. N. Tavares, Swamy Lima Palmeira, Telêmaco Luiz da Silva Junior, Thiago da Rocha Rodrigues, Vagner Madrini Junior, Veruska Maia da Costa, Walderez Dutra

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.4820>

Submetido em: 2022-10-11

Postado em: 2022-10-11 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Diagnóstico e Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas

Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Diagnosis and Treatment of Patients with Chagas Disease Cardiomyopathy

José Antonio Marin-Neto*

Unidade de Cardiologia Intervencionista da Divisão de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-8651-8833>

Anis Rassi Jr.*

Hospital do Coração Anis Rassi – Cardiologia, Goiânia, GO – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-7310-9918>

Gláucia M. Moraes Oliveira

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-6306-1279>

Luís Claudio Lemos Correia

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-6910-1366>

Alberto Novaes Ramos Jr.

Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE – Brasil

Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-7982-1757>

Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-5430-7222>

Alejandro Luquetti Ostermayer

Centro de Estudos da Doença de Chagas, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-0335-0877>

Andréa Silvestre de Sousa

Laboratório de Pesquisa Clínica em doença de Chagas, Instituto Nacional de Infectologia, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-8266-4801>

Angelo Amato Vincenzo de Paola

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Medicina, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-9101-3170>

Antonio Carlos Sobral de Sousa

Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Medicina – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-4158-9726>

Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brazil

<https://orcid.org/0000-0002-2740-0042>

Dalmo Correia Filho

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Infectologia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2174-5058>

Dilma do Socorro Moraes de Souza

Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2427-4853>

Edecio Cunha-Neto

Laboratory of Immunology, Heart Institute, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo São Paulo – Brazil

Division of Clinical Immunology and Allergy-LIM60/ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo – Brazil

Institute for Investigation in Immunology – INCT, São Paulo – Brazil

<https://orcid.org/0000-0002-3699-3345>

Felix J. A. Ramires

Instituto do Coração HCFMUSP (InCor), São Paulo, SP – Brasil

Hcor, Associação Beneficente Síria, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-2437-2485>

Fernando Bacal

Instituto do Coração, InCor, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-7603-2752>

Maria do Carmo Pereira Nunes

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5687-2308>

Martino Martinelli Filho

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Unidade de Estimulação Elétrica e Marcapasso, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-4440-8078>

Maurício Ibrahim Scanavacca

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas – Instituto do Coração, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-7327-2275>

Roberto Magalhães Saraiva

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz,
Rio de Janeiro, RJ – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2263-4261>

Wilson Alves de Oliveira Júnior

Universidade de Pernambuco, Faculdade de Ciências Médicas de
Pernambuco, Departamento de Clínica Médica, Recife, PE – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-4332-063X>

Adalberto M. Lorga-Filho

Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-0388-7690>

Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães

Secretaria de Saúde do Distrito Federal – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2784-820X>

Adriana Lopes Latado Braga

Universidade Federal da Bahia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos
– Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5834-7275>

Adriana Sarmiento de Oliveira

Instituto do Coração - HCFMUSP, Unidade de Reabilitação Cardiovascular e
Fisiologia do Exercício – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-7680-0958>

Alvaro V. L. Sarabanda

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Unidade de Arritmias – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-8053-4499>

Ana Yecê das Neves Pinto

Serviço de Epidemiologia e Laboratório de Doença de Chagas, Instituto Evandro Chagas, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Ananindeua, Pará – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-1464-5099>

André Assis Lopes do Carmo

Hospital das Clínicas / UFMG – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-1451-1843>

André Schmidt

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Clínica Médica – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-1090-8165>

Andréa R. Costa Rodrigues

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Fernandes Figueira – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-4968-9403>

Barbara Maria Ianni

Unidade Clínica de Miocardiopatias - InCor-HC-FMUSP, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP, Unidade Clínica de Miocardiopatias – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-1588-5492>

Brivaldo Markman Filho

Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-3068-0540>

Carlos Eduardo Rochitte

Instituto do Coração (InCor) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCOR), São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-4505-3344>

Carolina Thé Macedo

Hospital São Rafael - Fundação Monte Tabor, Salvador, BA – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-5129-7639>

Charles Mady

Instituto do Coração - HC-FMUSP, Unidade Clínica de Miocardiopatias – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-8838-199X>

Christophe Chevillard

Theories and Approaches of Genomic Complexity (TAGC), INSERM, Aix
Marseille University – France

<https://orcid.org/0000-0002-5269-8813>

Cláudio Marcelo Bittencourt das Virgens

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-7043-8874>

Cleudson Nery de Castro

Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal
– Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2774-382X>

Constança Felícia De Paoli de Carvalho Britto

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Departamento de Bioquímica
e Biologia Molecular – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-0788-7030>

Cristiano Pisani

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-3457-1605>

Daniela do Carmo Rassi

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO –
Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-9131-0439>

Dario C. Sobral Filho

Universidade de Pernambuco, Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco, Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-2662-1246>

Dirceu Rodrigues Almeida

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2178-1518>

Edimar A. Bocchi

Universidade de São Paulo Instituto do Coração, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-9204-485X>

Evandro T. Mesquita

Complexo Hospitalar de Niterói, Niterói, RJ – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-7452-3870>

Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes

Laboratório de Pesquisa Clínica em doença de Chagas - Instituto Nacional de Infectologia, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-2033-1715>

Francisca Tatiana Pereira

Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências da Saúde – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-3505-8811>

Gilberto Marcelo Sperandio da Silva

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-0468-4417>

Giselle de Lima Peixoto

Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP – Brasil

<http://orcid.org/0000-0003-3970-3558>

Gustavo Glotz de Lima

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-0097-5206>

Henrique H. Veloso

Fundação Oswaldo Cruz, Presidência da Fiocruz, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2743-6555>

Henrique Turin Moreira

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-4543-4684>

Hugo Bellotti Lopes

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-9527-4885>

Ibraim Masciarelli Francisco Pinto

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-0886-0844>

João Carlos Pinto Dias

Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, MG – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-7367-5787>

João Marcos Bemfica

Universidade do Estado do Amazonas, Boca do Acre, AM – Brasil

<http://orcid.org/0000-0002-8836-345X>

João Paulo Silva-Nunes

Laboratory of Immunology, Heart Institute, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo São Paulo – Brazil

Theories and Approaches of Genomic Complexity (TAGC), INSERM, Aix Marseille University – France

<https://orcid.org/0000-0003-4355-6669>

José Augusto Soares Barreto-Filho

Universidade Federal de Sergipe - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, 1 São Cristóvão, SE – Brazil

Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE – Brazil

Fundação São Lucas - Centro de Ensino e Pesquisa, Aracaju, SE – Brazil

<https://orcid.org/0000-0002-4884-3379>

José Francisco Kerr Saraiva

Sociedade Campineira de Educação e Instrução, Campinas, SP – Brazil

<https://orcid.org/0000-0003-3345-8862>

Joseli Lannes-Vieira

Oswaldo Cruz Institute, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ – Brazil

<https://orcid.org/0000-0001-5503-6754>

Joselina Luzia Menezes Oliveira

Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE – Brazil

<https://orcid.org/0000-0002-4325-0590>

Luciana V. Armaganijan

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brazil

<https://orcid.org/0000-0003-3100-3557>

Luiz Cláudio Martins

Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP – Brazil

<https://orcid.org/0000-0002-2920-2162>

Luiz Henrique C. Sangenis

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas –
Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2833-0365>

Marco Paulo Barbosa

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5185-5365>

Marcos Antônio Almeida-Santos

Universidade Tiradentes, Aracaju, SE – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-0622-6257>

Marcos Vinicius Simões

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão
Preto, SP – Brazil

<https://orcid.org/0000-0001-6553-8387>

Maria Aparecida Shikanai-Yasuda

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo, Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, São Paulo, SO –
Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-3864-041X>

Maria da Consolação Vieira Moreira

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5704-7967>

Maria de Lourdes Higuchi

Instituto do Coração HCFMUSP (InCor), São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-1673-6456>

Maria Rita de Cássia Costa Monteiro

VIVARIO, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-3156-3493>

Mauro Felipe Felix Mediano

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz,
Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – Brasil

Departamento de Pesquisa e Educação, Instituto Nacional de Cardiologia, Rio
de Janeiro, Rio de Janeiro – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-6369-3631>

Mayara Maia Lima

Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília, DF – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-3012-8844>

Maykon T. Oliveira

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / USP, Bioquímica e Imunologia,
Ribeirão Preto, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-7652-3225>

Minna Moreira Dias Romano

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Hospital
das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, Ribeirão Preto,
SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2526-0656>

Nadjar Nitz

Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Brasília, DF – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-7820-0027>

Paulo de Tarso Jorge Medeiros

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-5938-3208>

Renato Vieira Alves

Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, MG – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-1660-0807>

Ricardo Alkmim Teixeira

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-0479-7945>

Roberto Coury Pedrosa

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto do Coração Edson Saad – Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-3270-1595>

Roque Aras

Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2161-3696>

Rosália Moraes Torres

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-0466-4130>

Rui Manoel dos Santos Povoá

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Medicina, São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-4295-9151>

Sérgio Gabriel Rassi

Hospital do Coração Anis Rassi, Goiânia, GO – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-4603-1270>

Sérgio Salles Xavier

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-9337-0363>

Silvia Marinho Martins Alves

Instituto do Coração HCFMUSP (InCor), São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-3093-9743>

Suelene B. N. Tavares

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia, Departamento de Análises Clínicas Toxicológicas e Bromatológicas, Goiânia, GO – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-7303-5357>

Swamy Lima Palmeira

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde

<https://orcid.org/0000-0001-9389-2420>

Telêmaco Luiz da Silva Junior

Cardiodiagnosis, MG – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-6032-6809>

Thiago da Rocha Rodrigues

Hospital Universitário São José, Belo Horizonte, MG – Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5948-6955>

Vagner Madrini Junior

Instituto do Coração HCFMUSP (InCor), São Paulo, SP – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-1116-6554>

Veruska Maia da Costa

Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília, DF – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-6829-8582>

Walderez Dutra

Department of Morphology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brazil

<https://orcid.org/0000-0002-7586-9996>

* Contribuíram igualmente para o manuscrito.

Resumo

Esta diretriz teve como objetivo principal atualizar os conceitos e formular as normas de conduta e evidências científicas que as suportam, quanto ao diagnóstico e tratamento da CDC, com especial ênfase na base de racionalidade que a embasou.

A DC no século XXI mantém padrão epidemiológico de endemicidade em 21 países da América Latina. Investigadores e gestores de países endêmicos e não endêmicos indigitam a necessidade de se adotarem políticas abrangentes, de saúde pública, para controle eficaz da transmissão inter-humanos da infecção pelo T. cruzi, e obter-se nível otimizado de atendimento aos indivíduos já infectados, com foco em oportunização diagnóstica e terapêutica.

Mecanismos patogênicos e fisiopatológicos da CDC foram revisitados após atualização aprofundada e ficou bem consolidada a noção de que necrose e fibrose sejam estimuladas pela persistência parasitária tissular e reação imune adversa, como mecanismos fundamentais, coadjuvados por distúrbios autonômicos e microvasculares. Alguns deles recentemente constituíram alvos potenciais de terapêuticas.

A história natural das fases aguda e crônica foi revista, com realce para a transmissão oral, a forma indeterminada e as síndromes crônicas. Metanálises recentes de estudos observacionais estimaram o risco de evolução a partir das formas aguda e indeterminada e de mortalidade após instalação da cardiomiopatia crônica. Condutas terapêuticas aplicáveis aos indivíduos com a FIDC foram abordadas especificamente. Todos os métodos para detectar alterações estruturais e/ou funcionais com variadas técnicas de imageamento cardíaco também foram revisados, com recomendações de uso nos vários cenários clínicos. Estratificação de risco de mortalidade fundamentada no escore de Rassi, com estudos recentes de sua aplicação, foi complementada por métodos que detectam fibrose miocárdica.

A metodologia atual para diagnóstico etiológico e as consequentes implicações do tratamento tripanossomicida mereceram enfoque abrangente e aprofundado. Também o tratamento de pacientes em risco ou com insuficiência cardíaca, arritmias e eventos tromboembólicos, baseado em recursos farmacológicos e complementares, recebeu especial atenção. Capítulos suplementares subsidiaram as condutas aplicáveis a diversos contextos especiais, entre eles o da co-infecção por T. cruzi/HIV, risco durante cirurgias, em grávidas, na reativação da infecção após transplante cardíacos, e outros. Por fim, dois capítulos de grande significado social, abordando a estruturação de serviços especializados para atendimento aos indivíduos com a CDC, e revisando os conceitos de cardiopatia grave e suas implicações médico-trabalhistas completaram esta diretriz.

Palavras-Chave: Cardiomiopatia da Doença de Chagas; Forma Indeterminada da Doença de Chagas; Transmissão Oral; T. cruzi; Estratificação de Risco; Tratamento Tripanossomicida; Insuficiência Cardíaca; Arritmias; Tromboembolismo; Transplantes cardíacos.

Realização: Sociedade Brasileira de Cardiologia

Coordenadores gerais: José Antonio Marin-Neto, Anis Rassi Jr., Gláucia M. Moraes Oliveira

Comissão de redação: José Antonio Marin-Neto*, Anis Rassi Jr*, Gláucia M. Moraes Oliveira, Luís Claudio Lemos Correia

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Potencial Conflito de Interesse

Declaramos não haver conflito de interesses pertinentes.

Contribuição dos Autores

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:

José Antonio Marin-Neto JA, Rassi-Júnior A, Oliveira GMM, Correia LCL, Ramos Jr. NA, Hasslocher-Moreno AM, Ostermayer AL, Sousa AS, Paola AAV, Sousa ACS, Ribeiro ALP, Correia-Filho D, Souza DSM, Cunha-Neto E, Ramires FJA, Bacal F, Nunes MCP, Martinelli-Filho M, Scanavacca MI, Saraiva RM, Oliveira-Júnior WA.

Redação do manuscrito: Lorga-Filho AM, Guimarães AJBA, Braga ALL, Oliveira AS, Sarabanda AVL, Pinto AYN, Carmo AAL, Schmidt A, Rodrigues ARC, Ianni BM, Markman-Filho B, Rochitte CE, Macedo MT, Mady C, Chevillard C, Virgens CMB, Castro CN, Britto CFPC, Pisani C, Rassi DC, Sobral-Filho DC, Almeida DR, Bocchi EA, Mesquita ET, Mendes FSNS, Pereira FT, Silva GMS, Peixoto GL, Lima GG, Veloso HH, Moreira HT, Lopes HB, Pinto IMF, Dias JCP, Bemfica JM, Silva-Nunes JP, Barreto-Filho JAS, Saraiva JFK, Lannes-Vieira J, Oliveira JLM, Armaganijan LV, Martins LC, Sangenis LHC, Barbosa MP, Almeida-Santos MA, Simões MV, Shikanai-Yasuda MA, Moreira MCV, Higuchi ML, Monteiro MRCC, Mediano MFF, Lima MM, Oliveira MT, Romano MMD, Nitz N, Medeiros PTJ, Alves RV, Teixeira RA, Pedrosa RC, Aras R, Torres RM, Povia RMS, Rassi SG, Xavier SS, Alves SMM, Tavares SBN, Palmeira SL, Silva-Junior TL, Rodrigues TR, Madrini-Junior V, Costa VM, Dutra W.

Sumário

1. Considerações Iniciais

- 1.1. Metodologia Utilizada na Elaboração desta Diretriz
- 1.2. Racional Científico para Recomendações de Métodos Diagnósticos

2. Epidemiologia - Atualização no Século XXI

- 2.1. Introdução
- 2.2. Distribuição Mundial da Doença de Chagas
- 2.3. Situação da Doença de Chagas no Brasil
- 2.4. Vigilância Epidemiológica no Brasil
- 2.5. Associação de Doença de Chagas com COVID-19

2.6. Reflexão Final sobre o Cenário Epidemiológico Atual Relativo à Doença de Chagas

3. Patogênese da Cardiomiopatia da Doença de Chagas

3.1. Introdução

3.2. Dinâmica Imune e Progressão Diferencial para Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

3.3. Disfunção Mitocondrial Miocárdica e Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

3.4. Genética na Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

3.5. Distúrbio Microvascular Coronário

3.6. Denervação Cardíaca

3.7. Considerações Finais

4. Fisiopatologia da Cardiomiopatia - Fases Aguda e Crônica

4.1. Introdução

4.2. Parasitismo Miocárdico e Resposta Imune

4.2.1. Resposta Imune na Fase Aguda

4.2.2. Resposta Imune na Fase Crônica

4.3. Alterações do Sistema Nervoso Autônomo na Doença de Chagas: Evidências de Estudos Histopatológicos

4.4. Fisiopatologia da Doença de Chagas Dependente de Características Genéticas Parasitárias e do Hospedeiro Humano

4.5. Histopatologia Peculiar da Doença de Chagas

4.6. Lesões da Microcirculação Coronária

4.7. Aplicações Terapêuticas Potenciais de Alvos Fisiopatológicos na Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

5. História Natural

5.1. A Miocardite Aguda da Doença de Chagas

5.2. A Forma Indeterminada e as Síndromes Clínicas da Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

5.2.1. História Natural da Fase Crônica da Doença de Chagas

5.2.2. Forma Indeterminada da Doença de Chagas: Importância do

Conceito e Alterações aos Exames Complementares Mais Sofisticados

5.2.3. Evolução para Cardiomiopatia Crônica

5.2.4. Formas Clínicas da Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

5.2.4.1. Alterações em Exames Subsidiários

5.2.4.2. Arritmias Cardíacas

5.2.4.3. Síndrome de Insuficiência Cardíaca

5.2.4.4. Síndrome Tromboembólica Sistêmica e Pulmonar

6. Diagnóstico da Cardiomiopatia da Doença de Chagas

6.1. Métodos para Evidenciar a Infecção pelo Agente Etiológico (*T. cruzi*)

6.1.1. Introdução

6.1.2. Exames Sorológicos Disponíveis e Testes a Solicitar

6.1.3. Interpretação dos Resultados (Fluxograma)

6.1.4. Situações Especiais

6.1.4.1. Resultados Sorológicos Inconclusivos

6.1.4.2. Resultado Laboratorial Não Corresponde ao Esperado
Clinicamente

6.1.4.3. Parasitemia

6.1.4.4. Sorologia Negativa em Pacientes na Fase Crônica

6.1.4.5. Cura Espontânea

6.1.4.6. Diagnóstico de Fase Aguda

6.1.4.7. Serviços de Hemoterapia

6.1.4.8. Transmissão Congênita

6.1.4.9. Sorologia no Indivíduo Infectado, mas Tratado com
Quimioterápicos

6.1.4.10. Testes Sorológicos Rápidos

6.1.4.11. Testes Parasitológicos

6.1.4.11.1. Indicações de Testes Parasitológicos, em
Particular, Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

6.1.4.11.2. Interpretação de Resultados de Testes
Parasitológicos

6.1.4.12. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

6.1.4.13. Procedimentos Operacionais para Uso da PCR

6.2. Métodos Diagnósticos de Alterações Cardíacas Estruturais e Funcionais.

- 6.2.1. Eletrocardiograma na Doença de Chagas
- 6.2.2. Radiografia de Tórax
- 6.2.3. Ecocardiografia
 - 6.2.3.1. Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo
 - 6.2.3.2. Alterações Segmentares da Contratilidade Ventricular
 - 6.2.3.3. Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo
 - 6.2.3.4. Avaliação do Ventrículo Direito
 - 6.2.3.5. Ecocardiograma sob Estresse
- 6.2.4. Ressonância Magnética Cardíaca
- 6.2.5. Medicina Nuclear
 - 6.2.5.1. Ventriculografia Radioisotópica
 - 6.2.5.2. Perfusão Miocárdica
 - 6.2.5.3. Avaliação da Inervação Simpática
- 6.2.6. Tomografia Computadorizada das Artérias Coronárias
- 6.2.7. Eletrocardiografia Dinâmica (Holter)
- 6.2.8. Estudo Eletrofisiológico Intracardíaco
- 6.2.9. Teste Ergométrico e Teste Cardiopulmonar
- 6.2.10. Cateterismo Cardíaco

7. Estratificação de Risco e Prognóstico

8. Condutas Terapêuticas na Forma Indeterminada da Doença de Chagas

9. Tratamento Etiológico da Doença de Chagas

- 9.1. Introdução
- 9.2. Fármacos e Administração
- 9.3. Tratamento Etiológico de Indivíduos com Doença de Chagas
- 9.4. Infecção Aguda
- 9.5. Infecção Congênita
- 9.6. Crianças e Adolescentes com Infecção Crônica
- 9.7. Mulheres em Idade Fértil com Infecção Crônica
- 9.8. Adultos em Geral com Infecção Crônica
- 9.9. Reativação da Doença de Chagas (RDC)
- 9.10. Infecção Acidental

9.11. Avaliação de Cura da Doença de Chagas Pós-tratamento Etiológico

9.11.1 Onde Realizar Tratamento da Pessoa Acometida

10. Conduas Terapêuticas na Disfunção Ventricular e Insuficiência Cardíaca

10.1. Recursos Farmacológicos

10.1.1. Classificação da Insuficiência Cardíaca

10.1.2. Dose Máxima de Medicções

10.1.3. O Paciente Contemporâneo

10.1.4. Revisão da Literatura

10.1.5. Terapia Farmacológica

10.1.5.1. Diuréticos

10.1.5.2. Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

10.1.5.3. Betabloqueadores

10.1.5.4. Espironolactona

10.1.5.5. Ivabradina

10.1.5.6. Digoxina

10.1.5.7. Sacubitril-Valsartana

10.1.5.8. Inibidores do Cotransportador de Sódio e Glicose do Tipo 2 (SGLT2)

10.2. Recursos Não Farmacológicos

10.2.1. Transplante Cardíaco

10.2.1.1. Estratégias de Imunossupressão

10.2.1.2. Terapia de Indução

10.2.1.3. Terapia de Manutenção

10.2.2. Diagnóstico e Tratamento da Rejeição

10.2.3. Diagnóstico e Tratamento da Reativação da Infecção pelo *T. cruzi*

10.2.3.1. Apresentação Clínica

10.2.3.2. Diagnóstico Parasitológico da Reativação

10.2.3.3. Tratamento Etiológico da Reativação

10.2.3.4. Complicações Pós-transplante Cardíaco e Sobrevivência

10.2.4. Assistência Mecânica Circulatória

11. Conduas Terapêuticas nas Arritmias Cardíacas

11.1. Recursos Farmacológicos

11.1.1. Introdução

11.1.2. Prevenção da Morte Súbita com Fármacos Não-Antiarrítmicos

11.1.3. Arritmias Ventriculares em Cardiopatias de Outras Etiologias

11.1.4. Amiodarona em Pacientes com Cardiopatias de Outras Etiologias: Prevenção Primária

11.1.5. Amiodarona em Pacientes com Cardiopatias de Outras Etiologias: Prevenção Secundária

11.1.6. Arritmias Ventriculares em Pacientes com Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas: Características e Tratamento

11.1.6.1. Extrassístoles Ventriculares

11.1.6.2. Taquicardia Ventricular Não Sustentada

11.1.6.3. Taquicardia Ventricular Sustentada e Fibrilação Ventricular

11.1.7. Cuidados Durante Utilização de Amiodarona

11.1.8. Prevenção de Choques Elétricos Recorrentes em Pacientes Tratados com Cardioversor-Desfibrilador Implantável

11.1.9. Tratamento Medicamentoso da Fibrilação Atrial na Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

11.1.10. Tratamento na Sala de Emergência

11.1.11. Tratamento Ambulatorial

10.1.11.1. Reversão para Ritmo Sinusal

10.1.11.2. Controle da Frequência Cardíaca

11.2. Marcapasso, Cardioversor-Desfibrilador e Ressincronizador

11.2.1. Marcapasso Cardíaco Artificial

11.2.2. Cardioversor-Desfibrilador Implantável

10.2.2.1. Prevenção Primária de Morte Súbita Cardíaca

10.2.2.2. Prevenção Secundária de Morte Súbita Cardíaca

11.2.3. Terapia de Ressincronização Cardíaca

11.3. Métodos de Ablação

11.3.1. Taquicardia Ventricular Sustentada: Apresentação Clínica, Mecanismos Eletrofisiológicos e Localizações

11.3.2. Avaliação Clínica e Laboratorial Antes da Ablação

- 11.3.3. Técnicas de Mapeamento das Taquicardias Ventriculares
- 11.3.4. Desfechos e Complicações Durante o Procedimento de Ablação da Taquicardia Ventricular
- 11.3.5. Resultados da Ablação e Seguimento dos Pacientes

12. Conduas para Prevenção e Tratamento de Complicações

Tromboembólicas

- 12.1. Introdução
- 12.2. Epidemiologia dos Eventos Tromboembólicos
- 12.3. Fatores de Risco e Mortalidade
- 12.4. Avaliação de Risco de Acidente Vascular Encefálico
- 12.5. Quadro Clínico e Investigação Diagnóstica do Acidente Vascular Encefálico Isquêmico na Doença de Chagas
- 12.6. Tratamento do Acidente Vascular Encefálico Isquêmico na Doença de Chagas
- 12.7. Prevenção de Eventos Cardioembólicos na Doença de Chagas

13. Conduas em Subgrupos Especiais e Abordagem de Problemas Relativos à Gravidez, à Atividade Física, ao Risco Cirúrgico, à Anestesia Geral e à Infecção COVID-19

- 13.1. Coinfecção *T. cruzi*-HIV
- 13.2. Soropositividade em Doadores Potenciais nos Bancos de Sangue
- 13.3. Atividade Física
- 13.4. Gestantes
- 13.5. Recém-natos
- 13.6. Risco Cirúrgico e Anestesiológico
- 13.7. Doença de Chagas e Infecção por Coronavírus
- 13.8. Transplante Não-Cardíaco e Terapia Imunossupressora
 - 13.8.1. Doador com Doença de Chagas e Receptor sem Doença de Chagas
 - 13.8.2. Receptor com Doença de Chagas
 - 13.8.3. Doenças Autoimunes
- 13.9. Doença de Chagas e Senescência

14. Recomendações para Constituição de Serviços Estruturados para Acompanhamento de Pessoas com Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

14.1. Atribuições dos Serviços Estruturados para Acompanhamento de Pessoas com Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

14.2. Benefícios Esperados dos Serviços Estruturados para Acompanhamento de Pessoas com Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

15. Definição de Cardiopatia Grave e Avaliação Médico-trabalhista

15.1. Introdução

15.2. Conceito e Âmbito

15.3. Escore Capaz de Predizer o Risco de Óbito em Pacientes com Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

15.4. Aspectos Clínicos

15.5. Função Pericial

15.6. Conclusão

Lista de siglas/abreviaturas

¹⁸ F-FDG	fluordesoxiglicose marcado com flúor-18
¹²³ I-MIBG	metaiodobenzilguanidina-iodo 123
ACLS	<i>advanced cardiovascular life support</i> (suporte de vida cardiovascular avançado)
AIDS	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i> (síndrome da imunodeficiência adquirida)
AIT	ataque isquêmico transitório
APS	atenção primária à saúde
ATP	<i>adenosine triphosphate</i> (adenosina trifosfato)
AVE	acidente vascular encefálico
BAV	bloqueio atrioventricular
BAVT	bloqueio atrioventricular total
BDASE	bloqueio divisional ântero-superior esquerdo
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i> (peptídeo natriurético tipo B)
BRA	bloqueador de receptor da angiotensina II
BRD	bloqueio de ramo direito

BRE	bloqueio de ramo esquerdo
CCDC	cardiomiopatia crônica da doença de Chagas
CDC	cardiomiopatia da doença de Chagas
CDI	cardioversor-desfibrilador implantável
CLIA	<i>chemiluminescence immunoassay</i> (ensaio imunológico quimioluminescente)
CMD	cardiomiopatia dilatada
CMI	cardiomiopatia isquêmica
CMIA	<i>chemiluminescent microparticle immunoassay</i> (ensaio imunológico quimioluminescente por micropartículas)
CONITEC	comissão nacional de incorporação de tecnologias
DACM	dispositivo de assistência circulatória mecânica
DC	doença de Chagas
DDVE	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DTN	doenças tropicais negligenciadas
DTU	<i>discrete typing units</i> (unidades de tipagem discretas)
ECG	eletrocardiograma
ECLIA	<i>electrochemiluminescence immunoassay</i> (ensaio imunológico eletroquimioluminescente)
ECO	ecocardiograma
ECR	ensaio clínico randomizado
EEF	estudo eletrofisiológico
ELISA	enzyme-linked immunoassay (ensaio imunoenzimático)
EUA	Estados Unidos da América
EV	extrassístole ventricular
FA	fibrilação atrial
FC	frequência cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de Medicamentos e Alimentos)
FEVE	fração de ejeção de ventrículo esquerdo
FIDC	forma indeterminada da doença de Chagas
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FV	fibrilação ventricular

G-CFS	<i>granulocyte colony-stimulating factor</i> (fator estimulador de colônias de granulócitos)
GLS	<i>global longitudinal strain</i> (deformação longitudinal global)
GRADE Evaluation	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GWAS	Genome Wide Associate Study
HAI	hemaglutinação indireta
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HIV humana)	<i>human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
IC	insuficiência cardíaca
ICFEI _r	insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida
ICFE _r	insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICT	índice cardiorácico
IECA	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IFI	imunofluorescência indireta
IFN- γ	interferon-gama
IL	interleucina
INSS	Instituto Nacional de Seguridade Social
IPEC-FIOCRUZ Cruz	Instituto de Pesquisa Evandro Chagas-Fundação Oswaldo Cruz
LACEN	laboratório central de saúde pública
MEE	medicina embasada em evidências
MESH	medical subject headings (descritores de assuntos médicos)
miRNA	microRNA
MMF	micofenolato de mofetil
MP	marcapasso
NK	natural killers (exterminadores naturais)
NNT	número necessário a tratar
NT-proBNP	<i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i> (porção N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B)
NYHA	New York Heart Association
ODS	objetivos de desenvolvimento sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde

OPAS	Organização Panamericana da Saúde
PCDT	protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> (reação em cadeia da polimerase)
PET/TC	tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
qPCR	PCR quantitativa ou em tempo real
RDC	reativação da doença de Chagas
RM	ressonância magnética
RMC	ressonância magnética cardíaca
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SGLT2	cotransportador de sódio-glicose tipo 2
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNP simples)	single nucleotide polymorphisms (variantes de nucleotídeos
SSFP	steady-state free precession
STE	<i>speckle tracking echocardiography</i> (ecocardiografia com rastreamento de pontos)
SUS	Sistema Único de Saúde
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
TC	transplante cardíaco
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
TRC	terapia de ressincronização cardíaca
TV	taquicardia ventricular
TVNS	taquicardia ventricular não sustentada
TVS	taquicardia ventricular sustentada
UBS	Unidades Básicas de Saúde
UPAE	Unidades de Pronto-Atendimento Especializados
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
VFC	variabilidade da frequência cardíaca

1. Considerações Iniciais

Em 2021, por iniciativa de seu então Presidente, Dr. Marcelo Queiroga Cartaxo Lopes, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) nos comissionou a coordenação dos trabalhos, visando a elaborar-se nova diretriz relativa à doença de Chagas (DC). Justificava-se a empreitada, uma vez que desde 2011, a SBC não se responsabilizava diretamente por uma diretriz no contexto. Diversamente daquela, publicada há mais de década nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia,¹ a atual não mais seria “Latino-Americana”, mas passaria a contar essencialmente “apenas” com contingente expressivo de colaboradores nacionais. A plêiade ilustre de investigadores ativos no contexto, que então convocamos, seria representativa de uma equipe ainda mais dilatada de profissionais dos mais diversificados pontos do País, que se envolvem e contribuem diretamente para o avanço no combate à DC, e passou a responder integralmente pela autoria desta diretriz, conforme explicitado abaixo.

Além disto, considerando que em 2015 havíamos colaborado extensamente com a edição pela Sociedade Brasileira de Medicina Tropical de outra diretriz sobre o contexto geral da DC,² resolveu-se limitar o escopo da atual, para focalizar-se “somente” os aspectos relacionados com o diagnóstico e tratamento da manifestação mais frequente e grave, a cardiomiopatia da doença de Chagas (CDC).

Apesar de existir enorme gama de documentos que abordam este tema, em seus variados aspectos (Quadro 1.1),¹⁻²² discrepâncias entre eles no que diz respeito, principalmente, às forças de recomendações e níveis de evidências relacionados aos diversos tipos de tratamentos, assim como o surgimento de novas evidências científicas, corroboram o entendimento de que as diretrizes precisam ser periodicamente revistas e atualizadas.

Esta diretriz, à parte seu arcabouço habitual naturalmente voltado para formulação de normas de conduta e evidências científicas que as embasam quanto aos inúmeros aspectos de diagnóstico e tratamento da CDC, reveste-se de algumas características que o contexto temporal durante o qual foi elaborada lhe emprestou. De fato, vivia-se a angustiante circunstância de, em muitos pacientes, à CDC, entidade nosológica marcadamente inflamatória, somar-se o agravo da pandemia por SARS-COVID-19, também com seu

Quadro 1.1 - Consensos, diretrizes e guias relevantes na abordagem de pacientes com doença de Chagas

TÍTULO DO DOCUMENTO	TEMA	ANO DE PUBLICAÇÃO	RESPONSÁVEL
"Consenso Brasileiro em doença de Chagas" ³	Geral	2005	Ministério da Saúde do Brasil
"Diagnosis, Management and Treatment of Chronic Chagas' Heart Disease in Areas Where <i>Trypanosoma cruzi</i> Infection is not Endemic" ⁴	Geral	2007	SEMTSI
"Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States: A Systematic Review" ⁵	Geral	2007	CDC e painel de experts em Chagas
"I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica" ¹	Geral	2011	SBC
"Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza" ⁶	Geral	2011	SAC
"II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas" ²	Geral	2015	Ministério da Saúde do Brasil
"Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association" ⁷	Geral	2018	AHA
"Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Chagas" ⁸	Geral	2018	CONITEC
"Acuerdo Regional de los Expertos en Chagas de las Sociedades de Cardiología Sudamericanas" ⁹	Geral	2018	SSC
"Guía para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Enfermedad de Chagas" ¹⁰	Geral	2018	OPS
"Consenso Enfermedad de Chagas 2019" ¹¹	Geral	2020	SAC
"Consenso do Comitê de Eletrofisiologia da USCAS sobre o Tratamento das Arritmias Ventriculares na Doença de Chagas" ¹²	Arritmia	2002	SBC
"Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI)" ¹³	Arritmia	2007	SBC
"Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de Muerte Súbita" ¹⁴	Arritmia	2012	SAC/SUC
"Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis" ¹⁵	Arritmia	2015	DECA/SBCCV
"II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca" ¹⁶	IC	1998	SBC
"Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca" ¹⁷	IC	2002	SBC
"III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica" ¹⁸	IC	2009	SBC
"Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca" ¹⁹	IC	2012	SBC
"3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco" ²⁰	IC	2018	SBC
"Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda" ²¹	IC	2018	SBC
"Consenso de Enfermedad de Chagas. Insuficiencia cardíaca en miocardiopatía chagásica crónica" ²²	IC	2019	FAC

AHA: American Heart Association; CDC: US Centers for Disease Control and Prevention; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; DECA/SBCCV: Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular; FAC: Federación Argentina de Cardiología; IC: insuficiência cardíaca; OPS: Organização Panamericana da Saúde; SAC: Sociedad Argentina de Cardiología; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; SEMTSI: Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional; SSC: Sociedad Sudamericana de Cardiología; SUC: Sociedad Uruguaya de Cardiología.

inerente componente de inflamação. Então, a coletividade científica, tanto em âmbito mundial como, em especial, no Brasil, teve que arrostar com pelo menos três grandes obstáculos para se controlar a pandemia: primeiro, trata-se de vírus especial, com comportamento bastante peculiar quanto ao ataque aos órgãos do hospedeiro individual; segundo, havia dificuldades inerentes e

imprevisíveis quanto ao seu comportamento em termos epidemiológicos; em terceiro, nossa indignação nacional, quando se constata que para se dominar a pandemia, as medidas adequadas esbarram em fatos básicos, como as muito precárias condições sanitárias de 30-40% de nossa população, carentes de esgoto, água encanada e habitação minimamente condizente.

Posturas negacionistas e disseminação de falsos conceitos inclusive por elementos de parte da coletividade médica, representaram óbice incremental ao desempenho da Ciência e da Medicina no combate à pandemia.²³ Ao conjunto destes desafios e obstáculos, a comunidade científica nacional respondeu com notável presteza e eficiência, como exemplificado pelo desenvolvimento e aplicação, em larga escala, de vacinas contra a SARS-COVID-19. Convém destacar que o difícil cenário que se enfrentava para ampliar a proteção contra o contágio e implementar a vacinação populacional, era remanescente das guerras que travamos durante o século XX contra as perniciosas influências industriais, as quais, durante tanto tempo e tão renitentemente, tentavam ocultar os malefícios do tabagismo.²⁴ De realce, alguns aspectos da concomitância das duas infecções - pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) e pelo coronavírus - no mesmo indivíduo, foram adequadamente focados em tópicos específicos desta diretriz.

Neste ponto, é inafastável a lembrança de que as conquistas sanitárias no combate à pandemia deste século XXI, angariadas pela comunidade científica, tão bem representada pela FIOCRUZ, como herdeira histórica de seu primeiro e inextinguível epígono, o próprio Oswaldo Cruz, sejam remanescentes de seu êxito com as campanhas de vacinação contra a febre amarela, no início do século XX. Mas também é oportuno traçar-se um paralelo entre a atual e admirável conjuntura vivificada pela comunidade científica e médica no combate à pandemia SARS-COVID-19, e o difícil contexto vivido por Carlos Chagas e seu mentor Oswaldo Cruz, durante as primeiras décadas do século XX.

Semelhante ao negacionismo que enfrentamos atualmente, o grande brasileiro, a despeito de sua cientificamente épica descoberta, teve que confrontar o niilismo e a incompreensão com que parte considerável da comunidade médica de então recebia o feito singular de Carlos Chagas na história da Medicina, nas palavras do professor João Carlos Pinto Dias, filho de

seu colaborador direto, Emmanuel Dias, e também participante desta diretriz. E, talvez, o desaparecimento precoce de Carlos Chagas, por morte súbita, tenha sido deflagrado por gatilho emocional, conseqüente à agressão obscurantista.

Como assinalamos em outra divulgação, “É também plausível que sua grande perspicácia humanística lhe tenha propiciado a antevisão do tragicamente real significado social da moléstia que revelara ao mundo, por afligir literalmente milhões de indivíduos desvalidos em vastas áreas do território brasileiro. Em acerbo contraste com o negacionismo de parte da comunidade acadêmica em aceitar a própria existência da nova entidade mórbida, possivelmente Carlos Chagas pressentisse o caráter de tragédia nacional que se desvendava a partir de sua descoberta, e que se desenrola em múltiplos atos e capítulos deploráveis socialmente até hoje”.²⁵

Nunca será demasiado glorificar-se a memória de Carlos Chagas. No dizer inspirado de Alejandro Hasslocher-Moreno, outro colaborador desta diretriz, “Carlos Chagas foi o médico e o cientista certo, na hora certa, no lugar certo. As circunstâncias que envolveram a descoberta da doença tiveram como protagonista, um indivíduo amplamente preparado para enfrentar um desafio conhecido e, ao mesmo tempo, descobrir um desconhecido. No contexto biomédico, a ciência brasileira ganhou um grande impulso após a descoberta da DC, passando a ter reconhecimento internacional... este um dos principais legados que Carlos Chagas deixou para a ciência e para a medicina brasileira”.²⁶

Neste sentido, e quando se revisitam e elaboram diretrizes, torna-se plenamente justificável reconhecer a excepcional contribuição dos médicos e cientistas eméritos que nos deixaram justo quando se publicava a de 2011, e agora, quando finalizamos a de 2022. Entre tantos outros, cujos nomes aqui omitimos por razão de espaço, queremos reverenciar a memória ilustre dos Professores Joaquim Romeu Cançado 1913-2011 (Belo Horizonte), Aluizio Rosa Prata 1920-2011 (Uberaba), desaparecidos há já uma década, e de Zilton Araújo Andrade 1924-2020 (Salvador), José Rodrigues Coura 1927-2021 (Rio de Janeiro) e Anis Rassi 1929-2021 (Goiânia), que mais recentemente nos legaram a continuidade de seus trabalhos com a DC. A estes luminares devotamos, por ocasião e lembrança de seu passamento, nossa gratidão e o

reconhecimento por permitirem, com sua influência nesta diretriz, nos manter na senda luminosamente científica traçada por Carlos Chagas.

Os autores, colaboradores e coordenadores em geral deste documento têm plena consciência de que, nesta fase de percepção intensificada quanto a ser a DC ainda negligenciada, impõe-se a premente necessidade de resgatar os indivíduos por ela afligidos, de suas miseráveis condições humanas e suas deploráveis implicações médico-sociais. Neste sentido, deve-se envidar todo esforço para minimizar o estigma que a acompanha, a começar pela abolição do termo “chagásico”, eliminado desta diretriz, a partir da compreensão recente de que em vez de constituir um epônimo fiel à trajetória histórica do grande cientista brasileiro, em alguns pacientes, o termo soa como indicando que em seu coração existe uma verdadeira e dolorosa “chaga” incurável.

Perpassa também pelo espírito dos envolvidos na elaboração da diretriz, a clara noção de que nossa responsabilidade incrementou-se sobremaneira nos últimos tempos. Porquanto, além de dirigir-se precipuamente aos profissionais médicos e paramédicos, os princípios aqui exarados devem ser úteis para nortear a atuação de gestores e órgãos incumbidos de prover condições adequadas de saúde pública em âmbito nacional. E, por último, mas não menos significativo, existe o factual moderno de serem os próprios indivíduos infelicitados pela doença muito mais carentes hoje do que antigamente, em termos de orientações seguras por parte dos profissionais que os atendem; de fato, com a democratização inerente ao provimento de recursos informáticos pela web, cresceu paralelamente o contingente dos indivíduos com a doença, que elicitam dos profissionais melhores instruções sobre como se gerenciar e minorar o drama acarretado por sua triste condição mórbida.

Devemos aproveitar a introdução desta nova diretriz como uma oportunidade para descrever o processo que culminou com este documento. Logo de início, notamos que um cronograma inicialmente planejado para término em alguns meses não correspondia à nossa ambição de construir um documento reflexivo, cientificamente profundo e de implicações clínicas e populacionais consistentes.

O ponto de partida ocorreu em reunião onde os coordenadores gerais discutiram os princípios científicos a nortear a confecção dos capítulos,

introduzindo a ideia de que o conhecimento dos especialistas seria essencial para interpretação e julgamento da aplicabilidade das evidências, mas não para fomentar opiniões baseadas em preferências pessoais. Discordâncias seriam resolvidas com aprofundamento da análise das evidências, mas não por votação baseada em maioria. Naquele momento, foi plantada a semente para uma diretriz que teve a coragem de desafiar nossas próprias intuições e reconhecer que, muitas vezes, a verdade contraria nossas expectativas, sendo necessário o cultivo da dúvida que, muitas vezes, contrasta com a eloquência de um grupo de formadores de opinião, em suas respectivas áreas. Assim foi plantada a semente para uma diretriz construída sob a forma de debates intensos, abrasão criativa e aprendizado de todos, totalizando 7 reuniões virtuais e cerca de 28 horas de debates. Este processo poderá ser percebido nas entrelinhas do documento final assim engendrado.

Desde sua concepção até o último conceito exarado nesta diretriz, intentou-se sempre seguir os mais legítimos e íncritos princípios do clássico paradigma da Medicina Embasada em Evidências (MEE). Mesmo não tendo sido possível a realização geral exaustiva de revisões sistemáticas da literatura, em alguns contextos mais polêmicos recorreu-se ao método de analisar as evidências que deveriam responder à chamada questão PICO, que engloba as características atinentes à população ("P"), à intervenção ("I"), ao controle comparador ("C"), e ao desfecho (*outcome*) "O".²⁷ E esperamos ter sido possível escoimar, pelo menos em grande parte, as recomendações e as análises das evidências que as embasam, de vieses e outros desvios de conduta identificáveis em alguns contextos anteriores. Temos a convicção de que, infelizmente, o próprio paradigma da MEE encontra-se atualmente abusado e distorcido, paradoxalmente em meio à exponencial multiplicação de pesquisas e conhecimentos assim gerados e divulgados sem controle proporcional, por entidades que deveriam supervisionar todo o processo de avanços nesta área tão nobre da atividade humana. Um exemplo destas distorções, felizmente não observado no contexto da DC, mas muito nítido em algumas áreas da Medicina, consiste na profusão de metanálises inadequadas, contraditórias, perfunctórias ou redundantes, resultando em provável forma de "fake news", como aventado há algum tempo.²⁸

Desta forma, recupera-se e reenfatizamos o princípio essencial do último trecho da diretriz SBC de 2011,¹ consoante o qual, em síntese, “Aos Cardiologistas incumbe, precipuamente, aperfeiçoar o manejo clínico de seus pacientes, administrando-lhes judiciosamente medicamentos e intervenções que respeitem o quanto for possível a fisiopatologia peculiar da doença, não recorrendo a medidas sem comprovação definida de benefício, mas também não desperdiçando oportunidades terapêuticas plausíveis”.

1.1 Metodologia Utilizada na Elaboração desta Diretriz

A construção de uma diretriz de condutas médicas traz uma oportunidade pouco apreciada: a da reflexão a respeito da racionalidade que permite a tradução do paradigma científico para a decisão clínica. Este tipo de reflexão tem o potencial de fazer evoluir estratégias que reduzam a atrição entre evidência e recomendação.

Evidências científicas possuem duas funções primordiais: a epistemológica (contrafactual), relativamente à construção do conhecimento de causalidade, e a pragmática, que influencia o processo de decisão (consequencialista). Na primeira função, evidências de caráter “exploratório”, de qualidade satisfatória, têm valor em sugerir os caminhos da ciência. Na segunda função, a de influenciar decisões, a utilização de evidências com alto risco de viés ou imprecisão estatística serve mais para justificar o desejo de agir, do que para aumentar a probabilidade de a ação representar a melhor escolha para o paciente ou população. É o desejo intuitivo buscando justificativa científica.

As diretrizes, de modo geral, fazem recomendações clínicas baseadas na qualidade das evidências encontradas, após processo de busca pormenorizada. Vários sistemas têm sido propostos para classificar as evidências e também para categorizar a “força” da recomendação clínica, como o GRADE, CEBM, SIGN, NZGG, SORT, USPSTF, ACCF/AHA/ESC, ACCP, IDSA e NICE.²⁹ A força de recomendação está intimamente ligada ao nível de evidência. Para esta diretriz, resolvemos adotar uma classificação simples, baseada no sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*),²⁷ mas com algumas modificações, agrupando os estudos em apenas 3 níveis de evidências (A=alto nível; B=nível moderado;

e C=nível baixo), de onde derivam 2 graus de recomendações (1=FORTE; e 2=PONDERADA ou CONDICIONAL, antigamente denominada FRACA, termo que deve ser evitado, pois tende a sugerir que determinada intervenção com esta recomendação não deva ser utilizada). O ponto de partida na avaliação da qualidade da evidência deve ser o tipo de delineamento de pesquisa utilizado. Evidências provenientes de estudos analíticos experimentais, como os ensaios clínicos randomizados (ECR), e de revisões sistemáticas com metanálises destes estudos, estão menos propensas a vieses e, conseqüentemente, são consideradas de melhor qualidade, ou seja, de alto nível (A). Por outro lado, evidências provenientes de estudos analíticos observacionais (caso-controle, transversal e coorte) são consideradas de nível moderado (B) e aquelas oriundas de estudos observacionais descritivos (sem grupo comparativo), como as séries de casos, de qualidade inferior ou nível baixo (C).

No caso específico da CDC, devido à constatação de que não se dispõe, habitualmente, de evidências de qualidade, por meio de ECR, ou em algumas situações, nem mesmo por meio de estudos observacionais com resultados substanciais para gerar recomendações avalizadas, existe uma tendência natural de se recorrer à livre “opinião de especialistas” ou “consenso”, palavras abstratas de significado e conseqüências incertas, que não devem ser formalmente caracterizadas como evidências.³⁰ Uma das soluções para esta questão está no reconhecimento do valor de evidências indiretas, a partir de resultados de ECR realizados em outras cardiopatias, e no entendimento da diferença entre amostra representativa e amostra generalizável.²⁷

Em estudos observacionais descritivos, é essencial a representatividade da amostra. Por exemplo, se o intuito é descrever o prognóstico de um paciente com insuficiência cardíaca (IC), o que é observado em miocardiopatia isquêmica pode não ser aplicável à CDC. Por outro lado, em estudos analíticos, observacionais ou experimentais (de causalidade), uma amostra não representativa pode vir a ser generalizável. Para que a generalização se justifique, é necessária ausência de interação (modificação de efeito) entre as diferenças das populações e o efeito de um fator de risco ou conduta médica.

Como interação biológica é um fenômeno raro, normalmente amostras não representativas geram conceitos generalizáveis para diferentes tipos de pacientes. Isto justifica boa parte das recomendações para idosos ou crianças,

subgrupos em geral não representados adequadamente no âmbito de ECR. Prescrever, por exemplo, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) para um paciente com CDC e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzida não é uma conduta baseada em vontade ou uso de evidência de baixa qualidade neste tipo de população. É uma conduta baseada em evidência de alta qualidade em outras doenças cursando com IC, alinhada à percepção de que "modificação de efeito" pela etiologia da miocardiopatia (interação) é improvável. Assim se constrói o conhecimento científico. Por exemplo, a teoria que embasa o conhecimento de que a velocidade da luz é constante, não derivou da medida deste parâmetro em todos os ambientes e circunstâncias. Apenas algumas medidas, em linha com a noção de baixa probabilidade de interação entre o ambiente e a velocidade da luz, permitem generalizar que esta velocidade seja, de fato, constante.

No exercício da generalização, devemos nos questionar se há característica na população de interesse que mudaria o resultado do estudo. Por exemplo, há alguma característica do paciente com CDC com alto potencial de modificar o efeito (interação) benéfico da terapia vasodilatadora, comprovado em miocardiopatia isquêmica ou dilatada? Provavelmente não.

Na ausência de evidências experimentais diretas, ou seja, aquelas obtidas a partir de resultados de ECR realizados na CDC (nível A) e de evidências indiretas, obtidas por extrapolação de resultados de ECR realizados em outras cardiopatias (nível B), optamos também por valorizar resultados obtidos a partir de estudos observacionais analíticos (nível B) ou de estudos observacionais descritivos (nível C), ambos realizados na CDC, e ainda adotamos o princípio da plausibilidade extrema e o princípio da assimetria como níveis C de evidências.

Vale lembrar que decisões que dispensam evidências empíricas são comuns em Medicina. Na ausência essencial de *equipoise*, as decisões não derivam de dados experimentais, mas sim de dados naturais. Existem situações que não requerem "juízo" (mensuração mental de probabilidades) e seria antiético realizar um experimento com grupo controle. Um dos exemplos é o uso de diurético em IC com congestão pronunciada, cujo benefício nunca foi especificamente mensurado por ensaio clínico placebo-controlado, devido ao seu caráter quase determinístico. Se o fosse, teríamos

um número necessário a tratar (NNT) de 1 para melhora de sintomas, e possivelmente um NNT também muito relevante para redução de mortalidade.

A incompreensão desta afirmação pela comunidade médica posiciona o diurético em um nível inferior de benefício devido à falta de comprovação experimental de redução de mortalidade. Sendo assim, na presença de IC com congestão sistêmica e/ou pulmonar, a prescrição (criteriosa) de diurético deve ser considerada embasada em evidência essencial, o que leva à sua forte recomendação. Para situações deste tipo, costuma-se utilizar a metáfora do paraquedas como estratégia para reduzir mortalidade de pessoas em queda livre.³¹ Esta é outra circunstância onde o nível de evidência C deve ser aplicado: ausência de evidência experimental, mas forte evidência natural. Isto deve ser enfaticamente diferenciado do paradigma da vontade, contido no “consenso”, pois as evidências a respeito do uso de paraquedas não requerem consenso. São indiscutíveis.

Outro princípio que será utilizado como nível C de evidência é o da assimetria de efeito, que pode ser aplicado em situações onde, apesar de não existir ainda comprovação de eficácia de determinada intervenção, há grande assimetria entre a magnitude de um potencial benefício e a magnitude de um eventual malefício, em prol do primeiro, como, por exemplo: uso de máscaras no controle da COVID-19 e tratamento etiológico em adultos com a forma indeterminada da DC (FIDC).

Uma vez resolvidas as situações de plausibilidade extrema e assimetria (nível C), devemos partir para resolver as indicações baseadas em nível B de evidências. Este nível não deve ser representado por evidência de qualidade duvidosa. A qualidade da evidência deve ser de baixo risco de viés e alta precisão, estando aqui representadas as evidências indiretas de alto nível e as diretas de qualidade satisfatória.

Enquanto a classificação do nível de evidência faz parte da dimensão científica, a força de recomendação envolve e traduz mais a dimensão do pensamento clínico: da probabilidade individual de benefício (tamanho de efeito) versus risco (dano/prejuízo), da dúvida quanto à factibilidade (efetividade) ou até mesmo sobre questões de custo-efetividade (impacto no sistema de saúde).

Assim, denominaremos o consagrado grau de recomendação I (adotado pelo ACC/AHA) e, na maioria das vezes, também o grau de recomendação IIa, como “fortes”, devendo ser aplicados àquelas situações em que há pouca ou nenhuma dúvida quanto ao processo de “prescrição”, que se torna quase uma regra, salvo contra-indicações específicas. Por exemplo, prescrever-se tratamento etiológico em casos de reativação da DC (RDC). Por outro lado, será considerado recomendação “ponderada” ou “condicional”, o grau IIb (e, eventualmente, também o IIa), cuja decisão depende de uma análise clínica individualizada em sua magnitude de benefício e risco, valores e preferências do paciente (decisão compartilhada) e de aspectos atinentes ao sistema de saúde (Quadro 1.2).

Quadro 1.2 - Graus de recomendações e níveis de evidências

Público alvo	GRAUS DE RECOMENDAÇÕES		NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS	
	(1) FORTE	(2) PONDERADA (CONDICIONAL)	A	B
Gestores	A intervenção deve ser adotada como política de saúde coletiva.	A intervenção pode ser adotada como política de saúde em alguns contextos específicos, levando em consideração o balanço entre benefícios e riscos desta e de outras intervenções alternativas e as prioridades em saúde.	Evidência direta de boa/ótima qualidade (ECR sem limitações importantes ou estudos observacionais com resultados inquestionáveis e expressivos realizados na CCDC).	Evidência indireta de boa/ótima qualidade (extrapolação de resultados de ECR sem limitações importantes ou de estudos observacionais com resultados inquestionáveis e expressivos realizados em outras cardiopatias) ou Evidência direta de moderada qualidade (ECR com limitações, subanálises de ECR incluindo pacientes com CCDC, estudos observacionais com resultados satisfatórios realizados na CCDC).
Profissionais de saúde	Médicos estão seguros e convictos em recomendar a intervenção.	Diferentes escolhas podem ser adotadas pelos médicos e o processo de tomada de decisão compartilhada e informada deve também levar em consideração os valores e as preferências dos pacientes.		
Pacientes	A maioria dos pacientes, quando bem informada, desejaria a intervenção, apenas uma minoria não a desejaria.	A maioria dos pacientes, quando bem informada, desejaria a intervenção, mas muitos não a desejariam.	Ausência de evidência empírica (séries de casos, plausibilidade extrema e princípio da assimetria).	C

CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; ECR: ensaios clínicos randomizados.

1.2. Racional Científico para Recomendações de Métodos Diagnósticos

Em paralelo à organização do pensamento científico aplicado à recomendação sobre conduta terapêutica, tema que predomina em qualquer diretriz, devemos ampliar a discussão para recomendação de testes diagnósticos, visto que também temos capítulos que abordam estas dimensões da decisão médica.

Para o contexto do diagnóstico, o conceito científico alicerçar o nível de evidência não é o de eficácia, como ocorre em tratamento. Aqui se trata do conceito de acurácia, a capacidade de discriminar entre doentes (sensibilidade)

e saudáveis (especificidade). Portanto, a questão não é a de prova conceitual de causalidade, nem da necessidade de estudos experimentais randomizados para minimização de fatores de confusão. A necessidade é de demonstração de acurácia suficiente para que a nova informação trazida pelo exame solicitado, incrementalmente de forma significativa a probabilidade diagnóstica pré-teste, dentro de uma estrutura de pensamento bayesiano.

Neste caso, o melhor nível de evidência para acurácia diagnóstica deriva de estudos transversais, com metodologia adequada de seleção de pacientes, execução e leitura dos exames pré-definidos, e realizados de forma a reduzir erros sistemáticos. Deve-se salientar que estudos de acurácia diagnóstica são muito sensíveis a vieses provocados por observações retrospectivas de bancos de dados (viés de seleção, viés de espectro, viés de observação não cega e não padronizada).

Portanto, a qualidade da evidência é essencial, evitando-se a recomendação baseada em informações preliminares. Sendo assim, semelhante ao utilizado para tratamento, a atual diretriz classifica como nível de evidência diagnóstica A e B, aquelas com precisão satisfatória e baixo risco de viés, sendo que o nível B se refere à evidência indireta com alto potencial de generalização ou à evidência direta de qualidade satisfatória. O nível de evidência C fica reservado para situações que não requerem evidência empírica, situações incontroversas. Por exemplo, acurácia do eletrocardiograma (ECG) para definir o ritmo cardíaco de base.

Quanto à força de recomendação, esta tem na acurácia observada, uma condição necessária, porém não suficiente. Um exame acurado não é, obrigatoriamente, de forte indicação. Para tanto, três condições são essenciais: primeiro, o diagnóstico deve ter utilidade clínica, ou seja, implicar em condutas que, em sucessão, beneficiem o paciente; segundo, a informação adicional do teste deve ser necessária e suficiente para incrementar uma probabilidade pré-teste diagnóstica antes indefinida; e terceiro, opções menos complexas, menos invasivas, de menor risco, ou menos custosas devem estar ausentes. Por exemplo, embora a ressonância magnética cardíaca (RMC) seja um teste de melhor acurácia para avaliação de função sistólica, ela não é fortemente recomendada, pois na grande maioria das vezes, a acurácia do

ecocardiograma (ECO) já é suficiente e o método encontra-se largamente disponível, ao contrário da RMC.

Esta análise da necessidade e impacto de um determinado teste diagnóstico é o que norteia sua força de recomendação e, em boa parte das vezes, tem sua definição baseada em racionalidade clínica. Por exemplo, no caso de paciente sintomático, a descoberta de um problema definido é de óbvia utilidade, se houver uma solução específica. A utilidade diagnóstica fica mais duvidosa, no entanto, no caso de rastreamentos, em que há forte *equipoise* entre as consequências intencionais do diagnóstico precoce e a probabilidade de dano. Nestas circunstâncias mais duvidosas, propõe-se a realização de exames diagnósticos por meio de ECR para concretização do esforço diagnóstico.

Finalmente, destacamos que o racional descrito para diagnóstico, também se aplica, de forma análoga, à definição do nível de evidência e força de recomendação para marcadores e modelos prognósticos.

2. Epidemiologia - Atualização no Século XXI

2.1. Introdução

A DC (tripanossomíase americana) é entidade mórbida transmissível, potencialmente fatal, causada pelo protozoário parasita *T. cruzi* e que integra o grupo de doenças tropicais negligenciadas (DTN) da Organização Mundial da Saúde (OMS).³²⁻³⁶ Descoberta por Carlos Ribeiro Justiniano Chagas em 1909,³⁷ segue no século XXI acometendo principalmente pessoas com maior vulnerabilidade social, podendo gerar graves impactos físicos (em especial morte e incapacitação permanente), psicológicos (como medo e estigma), e socioeconômicos também muito ominosos, com reflexos diretos e indiretos na qualidade de vida.^{1,2,36,38-43}

Fatores político-institucionais, econômicos, ambientais (degradação ambiental, alterações climáticas - particularmente o aumento da temperatura) e sociais (migrações humanas nacionais e internacionais e precariedade de condições socioeconômicas, habitação, educação, saneamento, renda, dentre outras) inserem-se igualmente como elementos centrais na determinação do impacto global da transmissão de *T. cruzi* à espécie humana.^{2,34,36,42,44}

Para análise mais aprofundada sobre a DC, torna-se fundamental a identificação de cenários epidemiológicos e sua dinâmica de transmissão, envolvendo desde pessoas infectadas ou sob risco de infecção, até diferentes “cepas” de *T. cruzi*, espécies do vetor e reservatórios do agente etiológico,² em uma perspectiva de Saúde Única - *One Health*.⁴⁵

T. cruzi é parasito hemoflagelado, transmitido principalmente pelo contato com dejetos de diferentes espécies da ordem *Hemiptera*, família *Reduviidae*, subfamília *Triatominae*, cujo habitat se estende da Argentina e Chile até a metade sul dos Estados Unidos da América (EUA), contaminados ao sugarem o sangue de pessoas ou animais infectados.^{2,36,38,39}

A transmissão também pode ocorrer pelos meios a seguir mencionados: 1- ingestão de alimentos ou bebidas contaminados com triatomíneos ou seus dejetos; 2- via transplacentária, da mãe infectada para seu feto ou recém-nascido durante a gestação ou o parto; 3- transfusão de sangue ou hemocomponentes de pessoas candidatas à doação, infectadas por *T. cruzi*; 4- transplantes de órgãos sólidos a partir de doadores infectados; e 5- acidentes com materiais biológicos, particularmente em laboratórios, além de compartilhamento de agulhas/seringas contaminadas por pessoas em uso de drogas ilícitas.^{2,32,34,36,38,39} Nesta perspectiva, as ações de prevenção e controle da DC estão diretamente relacionadas às modalidades de transmissão de *T. cruzi*.^{34,44}

A DC é multissistêmica, cuja história natural é caracterizada por uma fase aguda, que pode durar até algumas semanas ou meses, geralmente com expressão clínica leve ou assintomática, e uma fase crônica.^{1,38,44,46-48} Caso não seja adequadamente tratada, a infecção por *T. cruzi* pode seguir por toda a vida.⁴⁶ Estima-se que 30 a 40% das pessoas infectadas não tratadas desenvolvem síndromes clínicas graves na fase crônica, às vezes fatais, ao longo de suas vidas. Estas lesões estão associadas a acometimento de órgãos-alvo, levando a manifestações cardíacas, digestivas, neurológicas ou mistas, e que podem exigir tratamento etiológico.^{2,32,44} Este aspecto reforça a importância do diagnóstico oportuno, em ciclos de vida ainda iniciais, particularmente em pessoas oriundas de comunidades em condição de pobreza e vulnerabilidade social.^{2,42,44,49}

A carga econômica gerada pela DC nos sistemas nacionais de saúde e para a sociedade é expressiva, igualando-se ou superando a de outras doenças, como infecção por rotavírus ou câncer de colo de útero, mesmo em áreas não endêmicas.^{36,50,51} Uma proporção substancial da carga econômica é consequente à perda de produtividade pela morbimortalidade precoce induzida, particularmente, pela cardiomiopatia crônica.^{34,50,51} Globalmente, a carga anual é de US \$627,46 milhões em custos de saúde, com valor líquido global atual de US \$24,73 bilhões (custos anuais por pessoa de US \$4.660 e ao longo da vida, por pessoa, de US \$27.684). Os custos globais alcançam níveis de US \$7,19 bilhões por ano e de US \$188 bilhões ao longo da vida. Ressalta-se que aproximadamente 10% destes custos associam-se a áreas onde a DC não é endêmica, como EUA e Canadá.⁵⁰ Assim, superar as barreiras de acesso a diagnóstico e tratamento com a adequada implementação da atenção integral às pessoas com DC reduziria a ocorrência de complicações crônicas e os custos associados aos sistemas nacionais de saúde [por exemplo, para implantes de marcapasso (MP) e cirurgias corretivas], com impacto benéfico para toda a sociedade.^{34,44,50,51}

Nesta perspectiva, uma avaliação econômica abrangente relativa a medidas destinadas à ampliação do acesso a diagnóstico e tratamento da doença, indicou a importância da triagem sorológica de candidatos (as) à doação de sangue e de gestantes, como estratégias de saúde pública com melhor custo-efetividade.^{52,53} Políticas mais abrangentes, que reconheçam as diferentes dimensões de determinação social, são fundamentais para redução desta carga, demandando o envolvimento de outras áreas - que ultrapassem o setor saúde.^{2,33,45,54} A agenda trazida pelos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) integra a DC em seu terceiro objetivo: “assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades”, na meta de “acabar com as epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas, e combater a hepatite, doenças transmitidas pela água, e outras doenças transmissíveis” até 2030.^{33,34,55}

Apesar da alta carga de morbimortalidade da DC e dos elevados custos para os sistemas nacionais de saúde e, sobretudo, para a sociedade, registra-se que entre 70-90% das pessoas com a doença desconhecem o seu diagnóstico e somente 1% recebe, efetivamente, o tratamento etiológico

adequado no século XXI.^{49,54,56} Há evidências contundentes de que o diagnóstico e o tratamento etiológico adequado da DC resultam em muitos benefícios, incluindo a prevenção da transmissão congênita futura em mães tratadas, cura sorológica em bebês e crianças e redução da progressão para formas clínicas avançadas da doença (mega-síndromes) nas pessoas aguda e cronicamente infectadas.^{1,2,7,8,41,44,56-60} No entanto, uma vez que a doença tenha progredido para uma fase clínica mais avançada, com comprometimento cardíaco grave, o tratamento etiológico não parece trazer benefícios clínicos.^{1,2,7,8,44,46,60} Este fato reforça a necessidade de potencializar o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais aprimorados nos cenários locais dos serviços de saúde para garantia de acesso a tratamento precoce, seguro e eficaz.^{8,53,54,56,57,60}

Além dos complexos desafios políticos, geográficos, socioeconômicos, culturais, tecnológicos e jurídicos inerentes aos territórios de maior endemicidade para a DC, reconhece-se a persistência de barreiras que limitam o acesso a diagnóstico, tratamento e cuidado longitudinal.^{44,54} Essas barreiras incluem: incompletude e inconsistência de dados sobre a doença; limitação de ações integradas de vigilância, controle e cuidado na rede de Atenção Primária à Saúde (APS); distância geográfica aos serviços de saúde, fluxograma e processo de diagnóstico muitas vezes complicados (sistemas de referência e contrarreferência), demorados e com custos elevados; limitada integração de políticas e ações para saúde reprodutiva, materna, neonatal e infantil; impacto desproporcional da doença em populações mais vulneráveis; conhecimento limitado sobre a doença, tanto na população em geral quanto entre profissionais de saúde; limitado interesse da mídia e da indústria farmacêutica; reduzidas iniciativas de educação em saúde; disponibilidade limitada de ferramentas e materiais nos centros de saúde; medo; estigma e discriminação contra pessoas acometidas; baixa capacidade de mobilização social e protagonismo político limitado das pessoas com maior risco.^{2,40,41,44,45,49,61}

Ressalta-se que o limitado conhecimento dos profissionais de saúde sobre a DC, representa um dos fatores críticos para que os sistemas nacionais de saúde possam garantir amplo acesso a diagnóstico e tratamento adequados.^{2,61} Ademais, há ainda clara necessidade de superar barreiras de acesso relacionadas ao tratamento etiológico, limitado a dois medicamentos

eficazes apenas - benznidazol e nifurtimox - que requerem períodos de administração relativamente longos e que podem estar associados a reações adversas que podem complexificar o tratamento, demandando monitoramento clínico e laboratorial.^{1,41,49,54,56,58,60} Deve-se frisar também que os medicamentos para tratamento etiológico têm limitação de uso em mulheres durante a gestação ou em casos em estágio avançado da doença com comprometimento cardíaco ou cardiodigestivo.² Entretanto, em gestantes, diante de quadro clínico agudo e grave de DC (por exemplo, miocardite ou meningoencefalite),⁸ a decisão deste dilema ético relativo ao tratamento etiológico, no contexto da gravidez, impõe-se.²

Como forma de enfrentamento, no dia 24 de maio de 2019, durante a 72ª sessão da Assembleia Mundial da Saúde, foi instituído o Dia Mundial da Doença de Chagas, em uma das 11 campanhas globais de saúde pública da OMS.³⁶ Além disto, a OMS, em seu documento-guia para DTN, identificou três ações estratégicas para alcançar a eliminação da doença: ação 1 - advogar junto a instituições/órgãos públicos que executam ações de prevenção e controle dos países (ministérios da saúde) para que reconheçam a DC como problema de saúde pública e estabeleçam políticas e ações de prevenção, controle, atenção e vigilância eficazes em todos os territórios endêmicos; ação 2 - qualificar a atenção médica, desde educação permanente em serviço até a integração das ações em toda a rede de atenção; e ação 3 - garantir que os países onde a transmissão vetorial domiciliar/peridomiciliar ainda é registrada, possam cumprir com os protocolos de prevenção, controle e vigilância.⁶²

Ressalta-se neste enfrentamento, a crescente participação social, com engajamento e protagonismo de Movimentos Sociais em DC globalmente, com mobilização articulada a outros movimentos voltados para DTN, visando a garantia de direitos fundamentais como o de acesso à saúde.^{2,34} Estes movimentos unem-se inclusive em um Fórum Social mais amplo para enfrentamento de DTN no Brasil.⁴⁹ Além disto, estes movimentos para DC compõem uma Federação Internacional (FIDCNDECHAGAS - Federação Internacional de Associações de Pessoas Afetadas pela Doença de Chagas [<https://findeChagas.org/home-po/>]) representativa de países endêmicos e não endêmicos.^{2,34}

2.2. Distribuição Mundial da Doença de Chagas

A DC no século XXI mantém padrão epidemiológico de endemicidade em 21 países da região da América Latina, com aproximadamente 70 milhões de pessoas sob risco de exposição à infecção por *T. cruzi*. Há relativa dificuldade no estabelecimento de estimativas mais precisas dentro do contexto de uma DTN, o que traz incertezas. Entretanto, as estimativas atualmente disponíveis têm sido fundamentais para subsidiar agendas para controle da doença. A OMS estima que 6 a 7 milhões de pessoas em todo o mundo estejam infectadas, a maioria na América Latina, traduzindo uma redução de aproximadamente 65% em comparação a 1980 (17 milhões).

Aproximadamente 63% destes casos estão em Países da Iniciativa de Países do Cone Sul, com destaque para Argentina (1,5 milhão), Brasil (1,2 milhão), México (880 mil) e Bolívia (610 mil).^{38,39,63} O **Quadro 2.1** apresenta os diferentes padrões de indicadores epidemiológicos da DC na América Latina em diferentes momentos.

Quadro 2.1 - Mudanças na mortalidade, prevalência e incidência por transmissão vetorial e por transmissão congênita da doença de Chagas em 21 países endêmicos da América Latina, nos anos de 1980–1985, 2005 e 2010

PARÂMETROS - ESTIMATIVAS	1980–1985	2005	2010
Número de mortes/ano	> 45.000	12.500	12.000
Número e percentual de pessoas infectadas	17.395.000 (4,3%)	7.694.500 (1,4%)	5.742.167 (1,1%)
Casos novos/ano – total	700.000	55.585	38.593
Casos novos/ano – transmissão vetorial	>500.000	41.200	29.925
Casos novos/ano – transmissão congênita	7.000–49.000	14.385	8.668
Número e percentual da população total sob risco	92.895.000 (25,0%)	108.595.000 (20,4%)	70.199.360 (12,9%)

Adaptado de Dias e cols. 2016,² WHO 2002,³⁸ PAHO 2006³⁹ e WHO 2015.⁶³

Entretanto, estes dados globais divergem das estimativas individualizadas em vários países, o que dificulta o estabelecimento exato da prevalência da doença nas Américas.² A subnotificação de casos e o não registro de óbitos por DC também representam críticos obstáculos, pois

impedem a adoção de medidas de controle mais ajustadas às realidades locais, a partir da vigilância epidemiológica.^{34,64,65}

Não obstante esta dificuldade, a expressiva redução da prevalência global está associada ao desenvolvimento de iniciativas regionais, coordenadas com o objetivo de interromper a transmissão de *T. cruzi*.^{2,34,66,67} A consecução de metas pactuadas de eliminação da transmissão vetorial pela principal espécie (*Triatoma infestans*) e por transfusões de sangue foi alcançada por vários países a partir de iniciativas desde a década de 1990, com significativa redução do número de casos novos, persistindo, entretanto, algumas áreas críticas de transmissão na atualidade.^{2,66,68,69}

Os atuais desafios são ainda muito vultosos pois apenas, aproximadamente, 10%-30% das pessoas acometidas por DC sabem do seu diagnóstico, o que contribui para que somente 1% daquelas que necessitam de tratamento etiológico tenha acesso de fato, mantendo o elevado impacto de morbimortalidade e de custo social, com limitação da qualidade de vida.^{36,43,54,56,60} Acresce que na maioria das áreas onde foi alcançada a interrupção vetorial ou redução da transmissão, ocorre um processo de envelhecimento da população acometida, ampliando a carga de morbimortalidade pela coexistência com doenças crônico-degenerativas, em grande parte, cardiovasculares.^{41,66,70-72} Na população mais idosa, a CDC mantém-se como forte fator preditor de maior risco para morte.⁷⁰

Apesar da significativa redução registrada na prevalência, aproximadamente 10 a 15 mil mortes relacionadas à DC ainda são registradas a cada ano.^{2,36,59} Em relação à mortalidade específica, também tem sido verificada significativa redução, considerando-se o registro de mais de 45 mil mortes anuais nos anos 1980. No entanto, a mortalidade mantém-se em patamares elevados,^{63,65,70,73} o que contribui para sustentar a DC como problema de saúde pública.^{44,70,74,75}

Para além das áreas classicamente endêmicas da América Latina, a DC tem sido progressivamente registrada em países não endêmicos (alguns países da Europa, EUA, Austrália e Japão), em virtude de movimentos migratórios associados a crises político-institucionais, sanitárias, ambientais e econômicas nos países de origem.^{2,42,67,76-81}

Estas estimativas globais são corroboradas por dados recentes oriundos, por exemplo, de um país como a Espanha, onde a doença não é endêmica, mas há pesquisa ativa e foco em medidas de saúde pública para controle. Nesse país, estimou-se que para 2018 mais de 55 mil dos quase 2,6 milhões de migrantes originários de países endêmicos (54% da Bolívia) vivam com a DC, uma prevalência estimada de 2,1%. Aproximadamente 70% das pessoas migrantes não tinham o diagnóstico estabelecido e a maioria não foi tratada, 83% maiores de 15 anos de idade e 60% crianças.⁸²

Essas populações também apresentam condições muito precárias de vida, com alta vulnerabilidade social por restrições sociais e econômicas que complicam o acesso à atenção à saúde, inclusive pela baixa experiência profissional no setor específico de saúde.^{42,61,67,77,80,81} Destaque-se ainda que a infecção por *T. cruzi* também pode atuar como microrganismo oportunista em pessoas com outras patologias, que estão associadas à imunossupressão e desencadeando síndromes clínicas potencialmente fatais pela RDC.^{1,83,84}

Nesses novos contextos não endêmicos, a possibilidade de transmissão transfusional de *T. cruzi* tem sido cada vez mais reconhecida. Embora a DC raramente seja definida como um problema de saúde pública em países não endêmicos, muitos hemocentros têm implementado nos últimos 10 anos medidas para mitigar o risco relativo à segurança sanguínea com base no reconhecimento de fatores de risco epidemiológico associados a imigrantes latino-americanos e na adoção de testes sorológicos de triagem.^{42,79}

Em contextos endêmicos, o controle de outros modos de transmissão (particularmente vetorial e transfusional) coloca em perspectiva de realce, a congênita, responsável por quase um terço das novas infecções em 2010.^{41,63,69,85-87} Estima-se, em regiões endêmicas, que 1,12 milhão de mulheres em idade reprodutiva estejam infectadas⁵⁹ e que a taxa média de transmissão congênita estimada seja de aproximadamente 5%, principalmente em áreas endêmicas de alto risco.^{59,88} Como o acesso ao diagnóstico da infecção por *T. cruzi* em mães ou crianças recém-nascidas é limitado na maioria das áreas endêmicas, a prevalência em mulheres grávidas e recém-nascidos pode estar subestimada.^{59,88} Mesmo com estas limitações, a incidência estimada é de 8.000 a 15.000 casos de transmissão congênita anualmente na América Latina.⁸⁵ Por outro lado, esta modalidade de

transmissão tem representado um papel central como principal modo de manutenção de *T. cruzi* em áreas não endêmicas.^{59,63,86,87} Assim, a ocorrência de infecção congênita pode sustentar a transmissão de *T. cruzi* indefinidamente, mesmo em países sem a modalidade vetorial clássica.^{86,88}

Para que seja alcançada a prevenção da transmissão congênita em áreas endêmicas, é fundamental garantir acesso a diagnóstico e tratamento etiológico de meninas e mulheres em idade fértil antes da gravidez.^{57,59,89} Além disto, o diagnóstico da infecção por *T. cruzi* em grávidas durante o pré-natal, oportunizando o rastreamento precoce de infecção no recém-nascido, e o diagnóstico da infecção em crianças nascidas de mães infectadas, possibilitando a implementação de tratamento etiológico, seriam medidas altamente eficazes e seguras.^{41,57,59,85,86,88,89}

A transmissão oral, por sua vez, tem sido registrada particularmente na região amazônica e nos Andes subtropicais,⁹⁰ tendo papel relevante na geração de casos agudos na Amazônia brasileira e na Venezuela.^{2,48,90} Nesses cenários, verifica-se maior mortalidade durante a fase aguda, quando se compara ao que ocorre em casos agudos causados por transmissão vetorial clássica.^{2,47,48} A DC aguda transmitida por via oral tem letalidade considerável ao longo do primeiro ano após a infecção,⁴⁸ como discutido em outro capítulo desta diretriz.

2.3. Situação da Doença de Chagas no Brasil

É inequívoca a importância de se sustentar no século XXI a vigilância e o controle da DC em todas as suas fases clínicas evolutivas, considerando-se como critérios a magnitude, o potencial de disseminação, a transcendência, a vulnerabilidade e os compromissos internacionais do Brasil.^{2,34,69,91} Como país de dimensões continentais, ele vem passando ao longo deste século por transformações demográficas, sociais, econômicas e ambientais, sem que se consiga superar as críticas desigualdades socioeconômicas e regionais.^{2,33,52}

Por outro lado, o país possui o Sistema Único de Saúde (SUS), de caráter público, universal e de base democrática, que deve avançar em constante aprimoramento de sua qualidade, com a finalidade de estabelecer a garantia ao direito à Saúde para todas as pessoas, o qual foi consagrado na Constituição Federal de 1988.^{2,49,33,92}

Neste contexto, a DC mantém-se como a DTN com maior carga de morbimortalidade, particularmente entre homens idosos e residentes no passado em importantes áreas endêmicas para transmissão vetorial.^{73,74,75} Tendo em vista a extensão e diversidade do território do país, com implicações nas dinâmicas ecológica, demográfica, social e econômica das regiões, verificam-se múltiplos cenários clínicos, epidemiológicos e operacionais para o controle da doença.^{2,34}

O controle vetorial em áreas endêmicas teve impacto considerável também em relação às transmissões transfusional e congênita,^{64,69,87} mas preocupa o cenário atual de fragilização das operações da vigilância entomológica nos municípios endêmicos do país. A “Certificação da Interrupção da Transmissão da Doença de Chagas pelo principal vetor domiciliado, *T. infestans*”, foi concedida em 2006 pela Organização Panamericana da Saúde (OPAS), dentro da Iniciativa dos Países do Cone Sul.^{2,34} Apesar dos avanços, o risco de transmissão vetorial da DC persiste e tem sido avaliado sob diferentes perspectivas, em decorrência de diversos fatores, entre os quais a existência de espécies de triatomíneos autóctones com elevado potencial de colonização, a presença de reservatórios silvestres e domésticos de *T. cruzi*, a aproximação cada vez mais frequente das populações humanas a estes ambientes, além de persistência de focos residuais de *T. infestans*, mesmo em áreas específicas do estado da Bahia e a limitação das ações de vigilância entomológica.^{2,34}

No Brasil havia estimativa em 1980–1985 de 6.180.000 (4,2%) pessoas infectadas por *T. cruzi*, passando para 1.900.000 (1,0%) em 2000.^{38,39} As estimativas mais recentes da OMS indicam infecção em 2010 de 1.156.821 pessoas por *T. cruzi* (0,6%).⁶³ Entretanto, a limitação de estudos de base populacional dificulta estimativas mais realistas da magnitude da DC no país.⁶⁴ Assim, alguns estudos com base em revisões sistemáticas e metanálises de dados disponíveis no Brasil, estimaram o número de pessoas infectadas variando de 1,9 a 4,6 milhões de pessoas, provavelmente cifras mais próximas atualmente à variação de 1,0% a 2,4% da população.^{2,64} Com base nestas proporções, estimou-se para 2020, entre 1.365.585 a 3.213.142 o número de brasileiros (as) infectados (as) por *T. cruzi*, sendo 136.559 a 321.314 pessoas com a forma crônica digestiva, e 409.676 a 963.943 com a forma crônica

cardíaca. Por outro lado, a população estimada com infecção por *T. cruzi* na FIDC variou de 819.350 a 1.927.885 pessoas.² O **Quadro 2.2** apresenta as projeções do número de pessoas infectadas por *T. cruzi* e o número de casos com DC na fase crônica com formas cardíaca e digestiva no Brasil de 2020 a 2055.

Quadro 2.2 - Projeções do número de pessoas infectadas por *T. cruzi* e do número de casos com doença de Chagas na fase crônica com a forma cardíaca e com a forma digestiva no Brasil, 2020–2055

ANO	ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA	FAIXA ETÁRIA DE REFERÊNCIA			ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PESSOAS INFECTADAS		ESTIMATIVA DE CASOS COM A FORMA DIGESTIVA		ESTIMATIVA DE CASOS COM A FORMA CARDÍACA	
		FAIXA ETÁRIA	POPULAÇÃO	%	INFECÇÃO 1,02%	INFECÇÃO 2,4%	INFECÇÃO 1,02%	INFECÇÃO 2,4%	INFECÇÃO 1,02%	INFECÇÃO 2,4%
2020	212.077.375	≥25	133.880.929	63,1	1.365.585	3.213.142	136.559	321.314	409.676	963.943
2025	218.330.014	≥30	127.334.466	58,3	1.298.812	3.056.027	129.881	305.603	389.644	916.808
2030	223.126.917	≥35	120.096.221	53,8	1.224.981	2.882.309	122.498	288.231	367.494	864.693
2035	226.438.916	≥40	112.013.898	49,5	1.142.542	2.688.334	114.254	268.833	342.763	806.500
2040	228.153.204	≥45	102.983.115	45,1	1.050.428	2.471.595	105.043	247.160	315.128	741.479
2045	228.116.279	≥50	92.984.144	40,8	948.438	2.231.619	94.844	223.162	284.531	669.486
2050	226.347.688	≥55	82.097.220	36,3	837.392	1.970.333	83.739	197.033	251.218	591.100
2055	222.975.532	≥60	70.485.475	31,6	718.952	1.691.651	71.895	169.165	215.686	507.495

Adaptado de Dias e cols., 2016.²

Estimou-se para o país, em 2010, prevalência de infecção por *T. cruzi* em gestantes de 1,1% (34.629 mulheres), com média de 589 crianças nascendo com infecção congênita (taxa de transmissão de 1,7%),⁸⁷ semelhante às estimativas da OMS (571 casos).⁶³ A taxa de transmissão congênita é menor (1,5–2,0%) quando comparada à média de 5% verificada em outros países do Cone Sul, como Argentina, Paraguai e Bolívia. Esses achados sugerem que a presença de TcII associa-se à menor transmissão, quando comparado a TcV, que predomina na região Sul do Brasil e naqueles países.^{2,57}

Com base nos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), a ocorrência de casos de DC aguda tem sido alvo da vigilância epidemiológica, segundo a definição de “caso” do Ministério da Saúde do Brasil. Entre 2007 e 2019 foram confirmados 3.060 casos de DC aguda (média de 222 casos/ano) em 219 municípios.³⁴ Já em 2020 foram confirmados 146 casos, principalmente na região Norte, com letalidade de 2% (3/146 - todos os óbitos no estado do Pará). A forma de transmissão mais frequente notificada no país nos últimos 15 anos em casos de DC aguda tem sido a via oral,^{34,93} fato revelador de limitações operacionais do processo de

vigilância no país que têm induzido mudanças do perfil epidemiológico da doença na última década.^{2,90}

A carga da mortalidade relacionada à DC no Brasil persiste em níveis significativamente elevados, a despeito das ações de controle empreendidas. A mortalidade é reconhecidamente mais expressiva para idades de 50 a 64 anos e coortes mais idosas, provavelmente relacionada aos efeitos do período de intensificação de ações de controle vetorial, além de mudanças demográficas.^{35,75} As diferenças que têm sido observadas entre as regiões, particularmente com maior carga no Centro-Oeste e Sudeste, indicam iniquidades socioeconômicas e o padrão diferencial de acesso aos serviços de saúde no SUS.^{35,73} Registra-se que a região Sul também apresenta redução da tendência de mortalidade, mas com aumento na região Norte, enquanto a região Nordeste não apresenta tendência definida.^{35,74}

Destaca-se de novo que é justamente a região Norte em que se concentra a grande maioria dos casos novos notificados no país.^{34,47,93} Além da provável subnotificação de casos não associados à transmissão vetorial domiciliar, esta região obteve pouco impacto resultante das ações sistemáticas de controle triatomínico. Este fato justifica-se uma vez que o ciclo local de transmissão de *T. cruzi* não envolve vetores com capacidade de domiciliação, mas se sustenta em um ciclo enzoótico, com vetores silvestres, implicados nos casos associados à transmissão oral ou vetorial extradomiciliar.^{2,47,48,60,73} É razoável estimar, portanto, que o acúmulo de centenas ou mesmo milhares de casos de infecção por *T. cruzi*, ao longo do tempo, na região amazônica, possa estar contribuindo para este padrão epidemiológico específico.⁴⁷

A DC segue tendo forte impacto na Previdência Social e nos Serviços do Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS), nos estados brasileiros, com maior prevalência,³⁴ particularmente com o envelhecimento da população acometida.^{2,72} A análise global para o período de 2030 a 2034 indica declínio progressivo na mortalidade (mais de 75% em comparação a 2010–2014), principalmente entre os mais jovens, variando de 86% na faixa etária entre 20 a 24 anos, a 50% naqueles com 80 anos ou mais.⁷⁵ Registra-se ainda o significativo impacto com a redução da qualidade de vida das pessoas com a doença e de suas famílias.⁴³

A integração das ações de atenção, vigilância e controle da DC na APS tem sido disposta como fundamental e estratégica para a redução da carga de morbimortalidade, sobretudo em territórios endêmicos, para se ampliar acesso a diagnóstico e tratamento etiológico.^{2,34,44,58,75} O documento da OPAS: “Cuidados crônicos para doenças infecciosas negligenciadas: hanseníase, filariose linfática, tracoma e doença de Chagas – Um guia para a manejo da morbidade e prevenção de incapacidade para serviços de atenção primária à saúde”, é verdadeiro marco, pois assinala vários aspectos fundamentais no cuidado de pessoas acometidas por DC, com vistas a instrumentalizar as equipes de APS e reforçar a importância da integração com as ações de vigilância.⁴⁴

2.4. Vigilância Epidemiológica no Brasil

A vigilância epidemiológica da DC engloba ações necessariamente integradas, que envolvem a abordagem de casos humanos, de vetores e reservatórios, com interface estreita com a rede de atenção à saúde, e especial realce para o papel da APS.^{2,34,91,93}

As ações de vigilância epidemiológica da DC no Brasil têm os seguintes objetivos principais: 1) detectar precocemente casos de DC aguda para tratamento etiológico adequado, bem como para aplicação de medidas de prevenção de ocorrência de novos casos; 2) proceder à investigação epidemiológica de todos os casos agudos, visando identificar a forma de transmissão e adotar medidas adequadas de controle; 3) monitorar a infecção por *T. cruzi* na população humana, por meio de programas de rastreamento na APS, inquéritos sorológicos periódicos em populações estratégicas e análise do processo de triagem de candidato(a)s à doação de sangue em hemocentros; 4) monitorar o perfil de morbimortalidade da DC, delineando ações para fortalecimento da rede de atenção à saúde às pessoas infectadas; 5) manter eliminada a transmissão vetorial por *T. infestans* e sob monitoramento/controlar as outras espécies importantes; e 6) integrar ações de vigilância sanitária, ambiental, de vetores e reservatórios, às ações de vigilância epidemiológica.^{2,93}

Os dados disponíveis relativos à vigilância epidemiológica de casos humanos não permitem estimar a magnitude nosológica da tripanossomíase

americana. Estima-se que somente 10 a 20% dos casos de DC aguda sejam de fato notificados.^{2,47} Até maio de 2020, quando foi instituída a inclusão da fase crônica da DC também como evento de interesse para fins de vigilância epidemiológica, por meio da Notificação Compulsória de casos (Portaria nº 1.061, de 18 de maio de 2020), somente a tradicional vigilância de casos na fase aguda era realizada e estava incluída na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória e Imediata.^{34,93} Essa ampliação no escopo da vigilância configura ação de grande importância para o país no sentido de se alcançar o reconhecimento nacional de padrões de ocorrência da doença, e que pode ser seguida por outros países endêmicos. Há uma expectativa de que este novo processo de vigilância epidemiológica no Brasil esteja implantado em todo o território a partir de 2022.

Mais recentemente, para o reconhecimento da magnitude da DC crônica no país, tem sido discutida a importância de se rearticular e integrar as ações de vigilância em saúde, buscando o desenvolvimento de uma ampla rede hierarquizada de serviços de saúde nos vários territórios geográficos, para garantir acesso a milhões de pessoas infectadas por *T. cruzi*.^{44,91,94} Com vistas a elaborar um modelo de priorização de municípios para vigilância da DC crônica, equipe do Ministério da Saúde realizou análise multicritério preliminar baseada em três índices construídos a partir de indicadores (a) epidemiológicos diretamente relacionados à DC crônica, (b) decorrentes da evolução da DC crônica, e (c) relacionados ao acesso aos serviços de saúde. O modelo definido como o mais adequado era composto por 1.345 municípios de média prioridade, 1.003 de alta e 601 como muito alta prioridade para DC crônica, principalmente no Sudeste e Nordeste do país.⁹⁴

Posteriormente, o Ministério da Saúde propôs a elaboração de um índice de vulnerabilidade para DC crônica, com objetivo de evidenciar áreas com maior risco para morbimortalidade nesta fase da doença, levando em consideração contextos de limitação de acesso à rede de serviços de saúde, com baixa suspeição diagnóstica e detecção de casos, e com limitação da qualidade de vida das pessoas acometidas.⁹¹ Para tanto, foram desenvolvidos três subíndices a partir dos três indicadores integrados na análise anterior.^{91,94} O valor do índice pode variar no intervalo entre 0 e 1, sendo que quanto mais próximo do valor '1', maior a vulnerabilidade para DC crônica (Figura 2.1).⁹¹

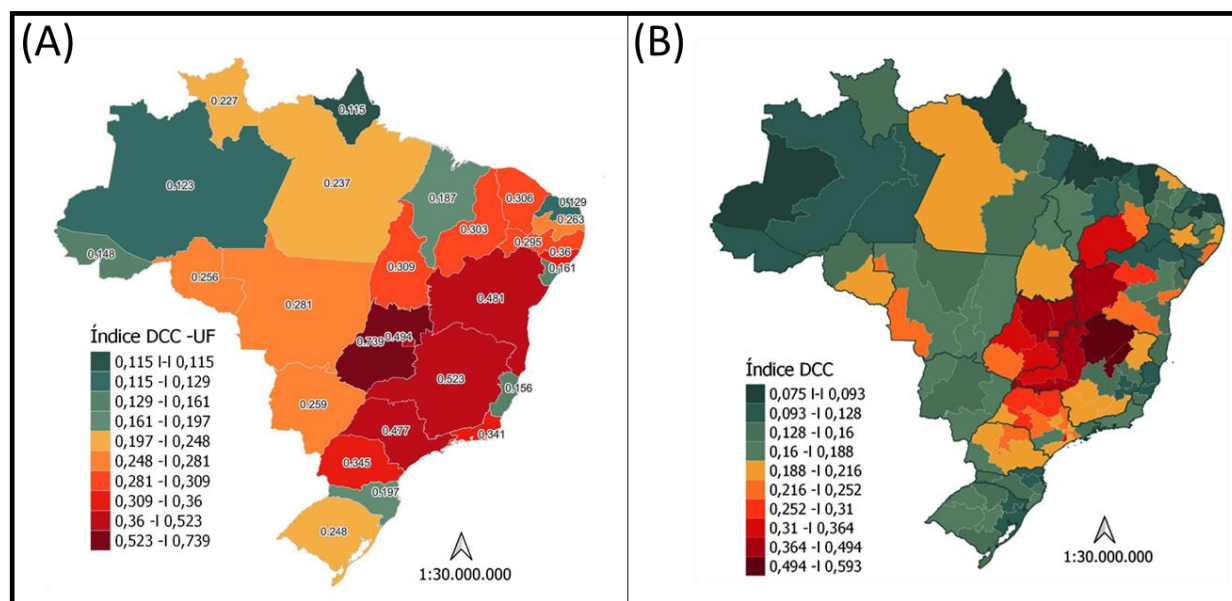


Figura 2.1 – Distribuição espacial do índice de vulnerabilidade para doença de Chagas crônica (DCC), por Unidades Federadas (UF) e Distrito Federal (A), e macrorregiões de Saúde (B).

Fonte: CGZV/Deidt/SVS

Perspectiva adicional da vigilância da DC no Brasil remete-se à recomendação para que toda pessoa com infecção por HIV ou AIDS tenha, à disposição, a solicitação de teste de anticorpos anti-*T. cruzi*, com base na existência de antecedente epidemiológico. Essa recomendação também tem sido debatida mais recentemente em outros países, como nos EUA.⁹⁵ Ressalta-se que, desde 2004, o Brasil inseriu a RDC na lista de doenças indicativas de AIDS, na vigência de infecção por HIV, para fins de vigilância epidemiológica, a partir do diagnóstico definitivo de meningoencefalite e miocardite associadas à DC.^{2,83,84}

2.5. Associação de Doença de Chagas com COVID-19

A emergência da doença pelo novo coronavírus em 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), trouxe desafios críticos e sem precedentes globalmente para os sistemas nacionais de saúde e para a humanidade em geral.^{42,80,96,97} O caráter pandêmico foi amplificado em pouco tempo, por sua alta infectividade, mesmo em fases assintomáticas da doença, fato que levou à sua rápida disseminação.^{98,99}

À medida que a pandemia global COVID-19 avança, ela impacta desproporcionalmente cada vez mais as populações com elevada

vulnerabilidade social,^{80,98,99} que já carregam uma carga de morbimortalidade considerável para DTN. Desta forma, a análise do atual contexto de DTN oferece possibilidades relevantes para abordar lacunas do controle da COVID-19, pois representam referencial importante para o progresso na resposta às necessidades das populações mais vulneráveis. O sucesso na resposta ao controle da COVID-19, sem estar acompanhado por redução da carga de DTN, sinaliza falhas na sustentabilidade dos sistemas nacionais de saúde para manter este controle.⁹⁷

A concomitância de DC é particularmente preocupante por causar, potencialmente, complicações cardíacas, gastrointestinais, neurológicas e outras, ampliando a suscetibilidade à COVID-19.^{71,100-102} De fato, a maior prevalência de comorbidades parece estar relacionada a um pior prognóstico na coinfeção.¹⁰² Desde o surgimento da pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, o envolvimento cardiovascular tem sido identificado como complicação frequente da COVID-19.^{96,100} Entretanto, há ainda poucas evidências sobre os efeitos da COVID-19 em pessoas acometidas pela DC.^{100,102-104} Alguns estudos indicam que a COVID-19 pode trazer novos desafios relativos à garantia de acesso à atenção integral (diagnóstico e tratamento, assim como longitudinalidade do cuidado) a estas pessoas, bem como ao necessário desenvolvimento de novas pesquisas no futuro para análise das implicações da coinfeção com SARS-CoV-2.^{97,103}

Em adição, verifica-se que as duas doenças apresentam semelhanças relativas à suscetibilidade e aos fatores de risco, padrões moleculares associados ao patógeno, reconhecimento de glicosaminoglicanos, processo de inflamação, hipercoagulabilidade vascular, microtrombose e endotelopatia; assim podendo requerer tratamentos com princípios semelhantes.¹⁰⁵ Entretanto, ressalta-se a importância de se considerar as diversas formas clínicas da doença e os mecanismos fisiopatológicos específicos a elas associados.¹⁰² Assim, não obstante alguma similaridade quanto à fisiopatologia, que envolve risco elevado de tromboembolismo na COVID-19 e na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC), demanda-se cautela quanto à recomendação de tratamento imediato da DC com fármacos anticoagulantes, restringindo-se o benefício potencial desta conduta a cenários clínicos em que uma adequada relação de riscos de hemorragia versus

trombose seja individualizadamente favorável ao uso destes fármacos. Tais princípios são discutidos de forma pertinente em outro capítulo desta diretriz.

Alguns estudos têm apontado para altos níveis de comorbidades em casos com DC associada a formas graves de COVID-19. É importante ressaltar que estas comorbidades também refletem a idade mais avançada das populações que são especialmente impactadas pela DC e pela COVID-19.^{71,100-102} Embora mais de 80% dos casos de COVID-19 sejam leves ou assintomáticos, casos graves têm sido mais frequentes entre pessoas idosas e com comorbidades, enquanto que para a DC, pessoas idosas com cardiomiopatia crônica apresentam maior risco de morte, justificado, em parte, pela associação com idade ou outras condições crônicas, mas também pela condição de pobreza social.^{71,100}

Embora a coinfeção possa estar associada a maior risco potencial de complicações, com pior prognóstico clínico, achados de um estudo multicêntrico prospectivo com 37 hospitais em 17 municípios de cinco estados brasileiros (Minas Gerais, Pernambuco, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo) indicam não ter havido diferenças significativas na apresentação clínica e nos desfechos de casos com DC em comparação a controles, a despeito da evidência no início do estudo de maior frequência de IC crônica e fibrilação atrial (FA). Além disto, neste estudo foi observado nível mais baixo de proteína C reativa entre participantes com DC.¹⁰⁴

A maior vulnerabilidade social de pessoas acometidas por DC em contexto de pobreza pode ser ainda mais ampliada com a COVID-19, por seus impactos político-econômicos.^{80,97-99} O significativo aumento da pobreza extrema globalmente na última década traz consigo a ameaça de tornar o acesso à saúde ainda mais crítico para pessoas acometidas por DC.^{71,101,106}

Por outro lado, pessoas acometidas pela DC podem ter receio de procurar atendimento por medo de exposição à COVID-19, retardando a busca de solução para complicações relacionadas à doença, e ampliando a carga emocional da doença pelas preocupações associadas. Acresce-se o cenário de enfraquecimento, desestruturação e sobrecarga dos sistemas nacionais de saúde.⁷¹

O Brasil é um dos países com maior carga de morbimortalidade por COVID-19 e tem se destacado negativamente no cenário internacional pela

falta de coordenação e liderança das ações de vigilância e controle da COVID-19.^{92,99,107} Por outro lado, a desigualdade na expressão da COVID-19 no país tem sido demarcada, por exemplo, pelo excesso de mortalidade entre negros/pardos, em todas as faixas etárias desta população.^{99,108} Estas disparidades raciais podem ser justificadas por condições socioeconômicas historicamente determinadas, que muitas vezes definem quem é capaz de se manter em distanciamento social e evitar a exposição ao vírus SARS-CoV-2.^{71,99,108}

Verificou-se ainda forte gradiente para o risco de morte por COVID-19 durante os estágios iniciais da pandemia, ampliando a vulnerabilidade de áreas periféricas onde encontram-se comunidades mais vulneráveis, colocando em risco a capacidade de resposta do sistema de saúde, e aumentando as desigualdades em atenção à saúde.^{99,106}

Por intermédio da nota informativa nº 9 de 2020 (CGZV/DEIDT/SVS/MS) foram estabelecidas no Brasil recomendações do Ministério da Saúde para adequações das ações de vigilância e atenção às pessoas acometidas por DC frente à situação epidemiológica da COVID-19.¹⁰⁹ Apesar destas orientações, a possibilidade de ocorrência de impacto da pandemia por COVID-19 frente ao perfil de morbimortalidade e às ações de vigilância da doença no país foi levantada como hipótese em Boletim Epidemiológico específico do Ministério da Saúde.⁹³

Neste documento, são trazidas evidências que apontam as doenças cardiovasculares como fatores de risco críticos para maior gravidade da síndrome clínica associada à COVID-19. Com base nestes aspectos, ressalta-se o fato de que as pessoas acometidas por DC devam ser consideradas também como população com maior risco para pior evolução clínica da COVID-19, demandando maior cuidado e atenção pelo SUS no contexto pandêmico.⁹³

Ainda em caráter preliminar, considerando-se o período de março a agosto de 2020, aquele boletim epidemiológico indica que foram registrados no país, 1.746 óbitos em que a DC foi inserida como causa básica (dados oriundos do Sistema de Informação sobre Mortalidade), dos quais 29 mencionam a COVID-19 ou Síndrome Respiratória Aguda Grave como condição que agravou ou contribuiu direta ou indiretamente na cadeia causal do óbito (partes I e II da Declaração de Óbito), com maior proporção nas

regiões Sudeste e Nordeste.⁹³ Neste mesmo período, foram registrados 125.691 óbitos por COVID-19, dos quais em 207 (0,2%) havia menção à DC como condição que contribuiu para a morte (parte II da Declaração de Óbito), com maior proporção nas regiões Sudeste e Nordeste. A maioria destes óbitos ocorreu em pessoas do sexo feminino (52,7%), de raça/cor parda (42,0%), com média de 74 anos de idade (DP±11,36) e faixa etária acima de 75 anos (53,0%).⁹³

Existem hipóteses que apontam a coinfeção *T. cruzi* e SARS-CoV-2 como importante binômio causal não investigado de morte em regiões endêmicas para a DC.¹⁰¹

A análise de tendência temporal regionalizada no país, de 2009 a 2019, revela propensão a redução estatisticamente significativa quanto ao coeficiente de mortalidade específica pela doença. Entretanto, verificou-se tendência de aumento do coeficiente de incidência de casos na fase aguda, estatisticamente significativa para a região Norte; contudo, em 2020, o número de casos registrados foi inferior ao previsto.⁹³

Em termos de diagnóstico, verificou-se redução de 24% no número de requisições de exames laboratoriais para diagnóstico da DC que foram processadas neste período de 2020, em comparação com a média verificada de 2017 a 2019.⁹³ Este cenário de redução também foi verificado em relação ao tratamento, avaliado por meio da redução da distribuição do benznidazol, e também pela avaliação da vigilância entomológica junto a coordenações estaduais,⁹³ indicando possível redução da sensibilidade da rede de atenção e vigilância em saúde, provavelmente relacionada ao direcionamento de esforços municipais e estaduais para o enfrentamento da pandemia por COVID-19.

Mesmo com as orientações acerca da necessidade de readaptação das atividades de vigilância entomológica no contexto da COVID-19,¹⁰⁹ os relatos e informes de representantes estaduais indicam que em muitos territórios não foi possível realizar, mesmo que parcialmente, as atividades de controle previstas para o ano de 2020.⁹³

Finalmente, como há evidências recentes de que persistam a longo prazo sequelas cardiovasculares em pessoas acometidas pela COVID-19,¹¹⁰ isto poderá ser ainda mais ominoso no contexto daquelas já afligidas pela CCDC, ao se infectarem pelo vírus SARS-CoV-2.

2.6. Reflexão Final sobre o Cenário Epidemiológico Atual Relativo à Doença de Chagas

Publicações recentes, tanto por investigadores e gestores de países não endêmicos,^{111,112} como por aqueles onde a DC ainda é endêmica,^{113,114} indigitam a premente necessidade de se adotarem políticas abrangentes, em termos de saúde pública, para controle eficaz da transmissão inter-humanos da infecção pelo *T. cruzi*, e se alcançar um nível otimizado de atendimento aos indivíduos já infectados, com foco em oportunização tanto diagnóstica como terapêutica.

3. Patogênese da Cardiomiopatia da Doença de Chagas

3.1. Introdução

A patogênese da CCDC ainda é objeto de intenso debate. Enquanto na fase aguda da DC o intenso parasitismo tissular foi sempre reconhecido como mecanismo essencial, na fase crônica isto não ocorreu, e outras hipóteses patogênicas predominaram durante a segunda metade do século XX. Foi somente a partir dos anos 2000 que se consolidou a noção de que a persistência parasitária no miocárdio seja o mecanismo primordial também para que se instale a CCDC. Isso resgatou o conceito da DC como verdadeira entidade infecciosa e da CCDC como causada por processo inflamatório focal, de baixa intensidade, porém virtualmente incessante. A agressão tissular, causando necrose e fibrose reativa e reparativa, por sua vez, é diretamente estimulada pelo *T. cruzi* e por reação imune adversa à persistência parasitária.

Entre outras noções, deve-se reconhecer que o prognóstico da CCDC é em geral mais ominoso do que o das cardiomiopatias não-inflamatórias. A identificação dos fatores prognósticos e dos alvos terapêuticos é criticamente dependente deste conhecimento. A lise direta das células infectadas é relevante principalmente durante a fase aguda da infecção, quando os parasitas intracelulares são abundantes, e a miocardite costuma ser difusa e intensa. Já os indivíduos cronicamente infectados apresentam progressão nitidamente diferencial da doença. Décadas após a infecção, aproximadamente 60% dos indivíduos infectados permanecem livres de manifestações clínicas da

doença por toda a vida (estágio A - FIDC), 10% desenvolvem doença gastrointestinal e 30% desenvolvem CCDC, que pode apresentar estágios B1/B2 (cardiomiopatia menos avançada) ou C/D (cardiopatia grave), conforme será visto em outro capítulo desta diretriz.

As principais hipóteses patogênicas propostas para explicar o início e a progressão do CCDC incluem: 1) danos diretos aos tecidos induzidos por parasitas; 2) danos indiretos inflamatórios/imunológicos aos tecidos; 3) distúrbios neurogênicos; 4) distúrbios microvasculares. A hipótese neurogênica foi embasada na depleção neuronal intracardíaca e na consequente disautonomia, mas há obstáculos incontornáveis para a postulada cardiopatia "parassimpaticopriva". As evidências em modelos experimentais e na doença humana indicam que os infiltrados inflamatórios são os principais causadores de dano ao tecido cardíaco. Mas, também, evidências mais recentes mostram que a suscetibilidade genética e os danos mitocondriais são partes importantes da patogênese da CCDC. Foram relatadas lesões microcirculatórias cardíacas na CCDC, mas a isquemia microvascular pode ser consequência da ação de mediadores inflamatórios e constituir mecanismo de *feedback* positivo, potencializando os danos inflamatórios e mitocondriais, como discutido a seguir.

3.2. Dinâmica Imune e Progressão Diferencial para Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

Na fase aguda da infecção, que tem sido investigada mais detalhadamente em modelos murinos, a parasitemia e o parasitismo intenso dos tecidos desencadeia forte resposta imunológica. Ocorre inicialmente resposta imune inata, logo seguida pela que depende de linfócitos T citotóxicos e linfócitos T produzindo citocinas inflamatórias como interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), juntamente com anticorpos anti-*T. cruzi* específicos que controlam parcialmente o parasitismo, estabelecendo infecção persistente embora de baixo grau.^{115,116}

Observa-se que diferentes linhagens de camundongos infectados com a mesma linhagem de *T. cruzi* mostram graus distintos de gravidade de CCDC, caracterizados por alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas, associadas a variados níveis séricos de TNF- α e óxido nítrico, e sugerindo que

variações na genética do hospedeiro podem condicionar a gravidade da doença crônica.^{117,118}

A estimulação parasitária persistente induz produção sistêmica de IFN- γ e TNF- α em indivíduos com DC crônica, que é particularmente intensa naqueles com CCDC em comparação aos que apresentam a FIDC.^{119,120} Propõe-se existir relação entre a intensidade da fase aguda e a gravidade da fase crônica da infecção por *T. cruzi*. Pacientes com CCDC apresentam miocardite difusa (rica em macrófagos, linfócitos citotóxicos CD8+ e linfócitos CD4+ T) com fibrose e hipertrofia. A miocardite é devida tanto aos linfócitos *T. cruzi* específicos como aos linfócitos T auto-ímmunes, que produzem grandes quantidades de IFN- γ e TNF- α . IFN- γ desempenha papel patogênico central na CCDC ao induzir danos celulares por vários mecanismos, enquanto outros mediadores inflamatórios também atuam relevantemente.

Recente revisão sobre alterações imunológicas sistêmicas e específicas do coração revelou que os pacientes com CCDC apresentam característico perfil inflamatório de citocinas.¹¹⁵ Foram observados efeitos imunológicos sistêmicos significativos no sangue periférico de pacientes com DC crônica, que estão associados com as distintas formas clínicas. É importante notar que diferenças qualitativas são claramente observadas nas respostas celulares sistêmicas de pacientes com formas clínicas indeterminada e cardíaca. Essas diferenças estão sob a influência de uma rede imunorreguladora de citocinas, que orchestra a resposta imunológica. Enquanto os indivíduos com a FIDC apresentam perfil imunorregulatório equilibrado e modulado pela produção de interleucina (IL)-10,¹²¹ os pacientes com CCDC apresentam frequência aumentada de CD4+ e CD4-CD8- células T produtoras de IFN- γ , assim como de níveis aumentados de TNF- α circulantes no sangue periférico.¹²²

Além disto, a expressão de IFN- γ é aumentada em pacientes com a forma de cardiomiopatia dilatada na DC, em comparação com CCDC ainda com a forma não dilatada.^{123,124} Por outro lado, os pacientes com CCDC apresentam frequências reduzidas de células T Th17 circulantes^{125,126} e de monócitos produtores de IL-10,¹²⁷ células T reguladoras CD4+CD25+ (Tregs),¹²⁸⁻¹³² bem como níveis reduzidos de Ebi/IL-27p28¹³³ em comparação com indivíduos com a FIDC (**Figura 3.1**). Essas alterações imunorregulatórias

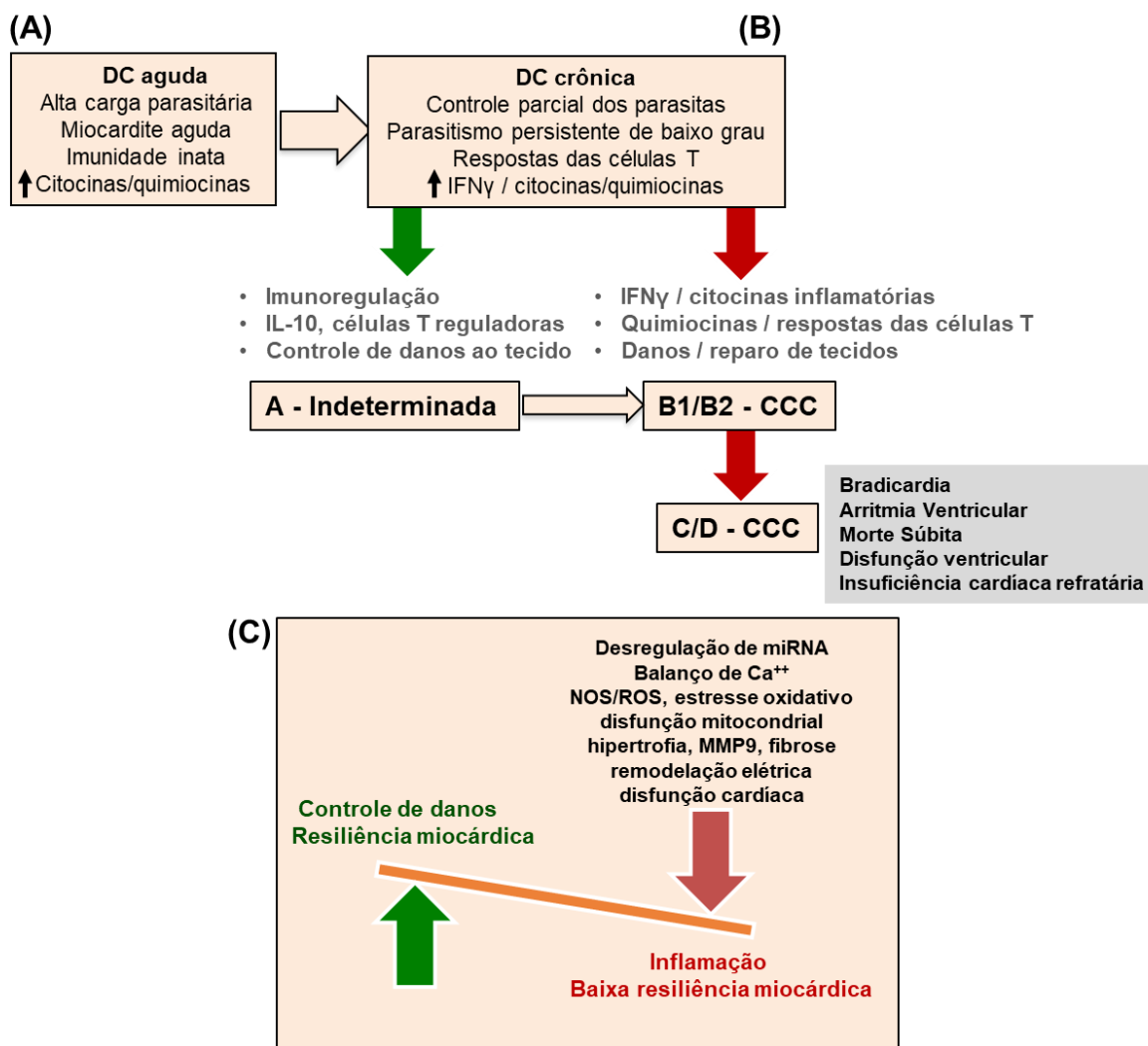


Figura 3.1 – Eventos patogênicos na progressão da CCDC. (A): eventos na fase aguda da DC; (B): eventos patogênicos primários na fase crônica da DC, com indicação também dos estágios e manifestações clínicas fundamentais (vide capítulos específicos nesta diretriz); (C) eventos e distúrbios fisiopatológicos em fases mais avançadas da DC.

correlacionam-se à depressão contrátil, já que a alta frequência de células produtoras de IFN- γ e TNF- α está associada à baixa FEVE.^{134,135}

Por outro lado, uma maior frequência de células produtoras de IL-17 e IL-10 está associada à preservação de valores normais da FEVE¹³⁶⁻¹³⁸. Células B autorreativas¹³⁹ e subpopulações de células B associadas a respostas potencialmente protetoras ou patogênicas foram identificadas em pacientes com DC.¹⁴⁰ Além disto, a produção de anticorpos líticos antiparasitários foi proposta como um mecanismo de controle de parasitas.¹⁴¹ A ativação de monócitos,^{127,142,143} células T CD4+ com receptores específicos de células T,¹³⁶⁻¹³⁸ células T CD8+¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ e outras populações de células T menos numerosas, mas muito ativas, tais como CD4-CD8- células T, foi demonstrada em pacientes com DC.^{135,148}

A resposta Th1 exacerbada no sangue periférico de pacientes com CCDC se reflete no infiltrado inflamatório rico em Th1 predominantemente secretando IFN- γ e TNF- α , com menor produção de IL-4, IL-6, IL-7, IL-15, IL-18, como evidenciado por estudos de imuno-histoquímica e expressão de mRNA.^{123,149-153} De fato, IFN- γ é a citocina mais *up-regulada* no tecido cardíaco do paciente com CCDC. Assim, observa-se a expressão significativa do T-bet, o fator de transcrição Th1, no miocárdio destes pacientes com CCDC.¹⁵⁴

Encontra-se também correlação positiva entre a expressão de T-bet e a dilatação do ventrículo esquerdo (VE), corroborando o papel patogênico das células T produtoras de IFN- γ . Em contrapartida, a expressão de RNAm do GATA3, ROR γ T e FoxP3, subconjunto de células T que define fatores de transcrição das populações Th1-antagonizante Th2, Th17 e Treg, juntamente com suas assinaturas de citocinas IL-4, IL-13, IL-17, IL-10, e marcadores moleculares (FoxP3, e CTLA4) era baixa ou indetectável.¹⁵⁴

As células T Th1 CCR5+CXCR3+ produtoras de IFN- γ são mais abundantes em pacientes com CCDC do que nos indivíduos com a FIDC,¹⁵⁵ e as mesmas células foram identificadas no tecido cardíaco de pacientes com CCDC, juntamente com seus ligantes de quimiocinas (CCL3-5, CXCL9 e CXCL10, respectivamente). CCL5 e CXCL9 foram as quimiocinas mais expressas, e a intensidade da inflamação miocárdica foi positivamente correlacionada com a expressão do RNAm de CXCL9.^{151,156}

Em modelos animais de CCDC, nas fases aguda e crônica da infecção pelo *T. cruzi*, CCL3, CCL4 e CCL5, agindo via CCR1 ou CCR5, controlam a migração das células T e macrófagos para o tecido cardíaco, levando à lesão cardiomiocitária, anomalias de condução e disfunção ventricular.^{157,158} Em conjunto, isto sugere que as quimiocinas quimioatrativas Th1 produzidas localmente desempenham papel significativo no acúmulo seletivo de células T Th1 no coração com CCDC. Além disto, indica que essencialmente não há regulação por células T ou citocinas reguladoras no miocárdio infiltrado por Th1 de pacientes com CCDC.

Por sofrer pouca regulação, isto poderia explicar a destrutividade do infiltrado inflamatório, muito provavelmente devido aos danos colaterais excessivos causados pelas células T produtoras de IFN- γ . Acredita-se que a ação não antagonica ao IFN- γ no paciente com CCDC está ligada ao fato de

que as células T produtoras de IL10, Ebi/IL27R e reguladoras, todas capazes de suprimir a produção do IFN- γ e/ou a diferenciação das células T Th1, encontram-se diminuídas.

3.3. Disfunção Mitocondrial Miocárdica e Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

Garg e cols. foram os primeiros a implicar disfunção mitocondrial miocárdica e estresse oxidativo na patogênese da CCDC em modelos murinos.^{115,158} A notável semelhança entre os distúrbios cardíacos, digestivos e autonômicos nas mitocondriopatias (15% desenvolvem distúrbios de motilidade gastrointestinal e 40% desenvolvem cardiomiopatia e arritmia),^{159,160} bem como o amplo espectro clínico da doença Chagas sintomática,¹⁶¹ sugerem que a patogênese da CCDC poderia ter como componente fundamental a disfunção mitocondrial.

De fato, o miocárdio na CCDC apresenta sinais de redução da atividade mitocondrial e da produção de energia. Redução do RNA ribossomal mitocondrial,¹⁵¹ do DNA mitocondrial,¹⁶² assim como outras observações (não publicadas), e produção *in vivo* de ATP,¹⁶³ foram descritas no miocárdio do paciente com CCDC.

Os níveis miocárdicos e a atividade das enzimas do metabolismo energético mitocondrial ATP-sintase e creatina-quinase são ainda mais baixos do que em outras cardiomiopatias,¹⁶⁴ o que poderia contribuir para o pior prognóstico associado à CCDC. A descoberta da associação de CCDC com variantes raras de genes mitocondriais, descritas com mais detalhes abaixo neste capítulo, corroboram o papel da disfunção mitocondrial no dano miocárdico do paciente com CCDC e pode ser um mecanismo para perpetuação da inflamação e dano cardiomiocitário.^{115,161}

Estudos recentes mostraram a modulação da expressão de alguns microRNAs (miRNAs), moléculas que controlam especificamente a tradução do RNAm, no tecido cardíaco de pacientes com CCDC^{165,166} e na infecção murina aguda por *T. cruzi*.¹⁶⁷

As descobertas em camundongos infectados com *T. cruzi* geneticamente deficientes em microRNA-155 também apoiam a relação do miRNA com o controle da infecção e a produção de citocinas inflamatórias.¹⁶⁸

3.4. Genética na Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

A verificação de que apenas em torno de 30% dos pacientes com DC desenvolvem a cardiomiopatia crônica, bem como a agregação familiar de casos de CCDC,¹⁶⁹ sugeriram a participação de fatores genéticos na progressão diferencial da doença. Os pacientes com CCDC apresentam resposta inflamatória mais intensa do que os pacientes com FIDC, que parecem ter resposta imunológica mais bem regulada.

Dada a importância dos mecanismos inflamatórios na patogênese da CCDC, muitos estudos focaram nos polimorfismos "comuns" ou frequentes nos genes relacionados às respostas inflamatórias e imunológicas, que assim acarretariam importantes variações na expressão de citocinas inflamatórias e quimiocinas envolvidas na patogênese da doença. Cada polimorfismo comum ou frequente é tipicamente responsável por pequenos efeitos fenotípicos (cerca de 10% da população/fenótipo).

Revisão recente revelou 145 estudos de associação abordando polimorfismos candidatos em 76 genes, encontrando 62 variantes de nucleotídeos simples (SNP) de 44 genes a serem associados ao fenótipo da CCDC.¹¹⁵ Desses, SNP em 8 genes foram associados com a gravidade da CCDC: SNP nos genes IL17a, IL18, IL27b/Ebi3, CCR2, CXCL9, CXCL10 e MICA foram mais frequentes entre os pacientes CCDC com disfunção ventricular esquerda significativa (FEVE < 40%), em comparação com os demais pacientes com CCDC.

Foram realizados dois estudos de associação do genoma utilizando a técnica GWAS (*Genome Wide Associate Study*), comparando CCDC e FIDC, um em 2013¹⁷⁰ com 600 pacientes com DC e outro em 2021 envolvendo 3413 indivíduos;¹⁷¹ apenas este último revelou uma única variante significativa para todo o genoma ($p < 10^{-8}$) perto do gene SAC3D1.

Estudo recente abordou o papel de variantes genéticas raras na progressão para CCDC em famílias nucleares com múltiplos casos de DC usando sequenciamento de exomas inteiros.¹⁷² Nas seis famílias estudadas foram encontradas 22 variantes patogênicas heterozigotas raras e não-sinônimas de alto impacto, associadas à CCDC, localizadas em 20 genes. Somente indivíduos que eram seropositivos e portadores das variantes

genéticas patogênicas desenvolveram CCDC, mas não pacientes seropositivos não portadores das variantes genéticas, nem irmãos soronegativos portadores da variante patogênica. Um acúmulo impressionante de variantes específicas da CCDC (86%) ocorreu em genes mitocondriais ou relacionados à inflamação, e todas as famílias estudadas apresentaram pelo menos um gene de variante associada à CCDC pertencente a estas vias. Os resultados deste estudo indicaram que a contribuição genética para causar CCDC é poligênica e mediada por diversas variantes raras em genes que diferem entre famílias, mas que estão relacionados com alterações em mitocôndrias e com inflamação.

Os resultados implicam que a disfunção e inflamação mitocondrial, processos-chave na fisiopatologia da CCDC, são, pelo menos em parte, determinados geneticamente. Isto pode ser dependente de mecanismo de dupla agressão. Dessa forma, o IFN- γ e citocinas pró-inflamatórias induzidas por infecção crônica desencadeariam disfunção mitocondrial e doença clínica em pacientes com variantes que causam comprometimento subclínico da função mitocondrial em órgãos de alta demanda metabólica, como o coração e células neuronais ganglionares mioentéricas. Lesão mitocondrial pode constituir mecanismo de perpetuação de alterações inflamatórias tissulares visto que há liberação de componentes internos por mitocôndrias danificadas pela resposta imune inata. A **Figura 3.2** mostra os destaques dos pontos-chave inflamatórios associados à progressão da CCDC.

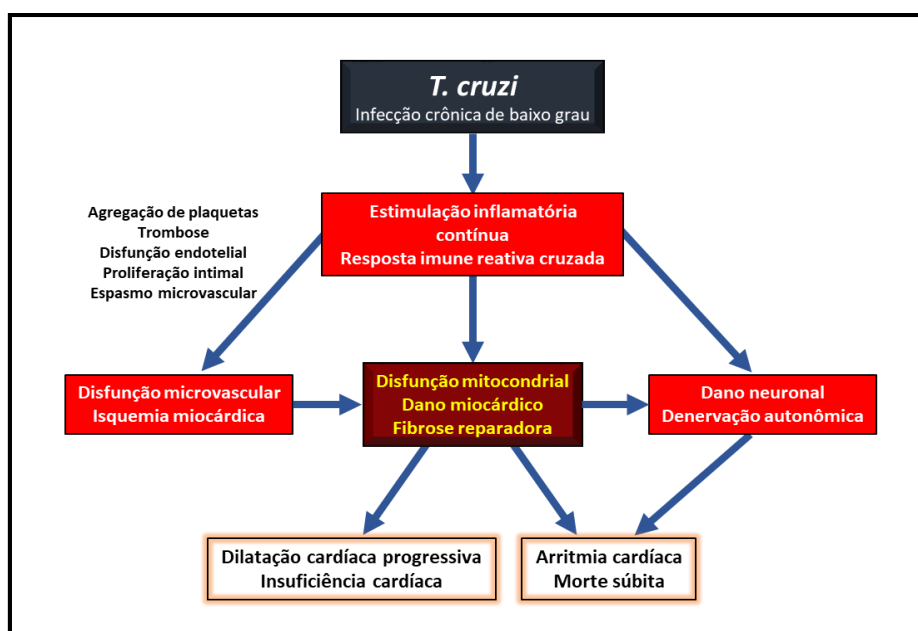


Figura 3.2 – Interações entre mecanismos imunes, microvasculares e neurogênicos na cardiopatia crônica da doença de Chagas.

3.5. Distúrbio Microvascular Coronário

Há evidências crescentes, tanto no campo clínico como no experimental, da participação das anormalidades microvasculares coronárias como mecanismo patogênico da CCDC. Vários estudos indicam que a lesão miocárdica pode ser consequente a alterações microvasculares, fundamentalmente associadas à inflamação, e que levam à isquemia e necrose miocárdica, com eventual fibrose reparadora.¹⁷³⁻¹⁷⁶

A primeira evidência de que distúrbios da microcirculação coronária podem participar dos mecanismos de lesão miocárdica na DC em humanos, foi obtida em estudos necroscópicos descrevendo alterações vasculares intensas, com hiperproliferação intimal, espessamento parietal e obstrução de pequenas arteríolas coronárias intramurais em corações de pacientes com CCDC.^{177,178} Além disto, as fibras miocárdicas nas proximidades das lesões vasculares apresentavam necrose miocitolítica, uma lesão celular que está intimamente relacionada à isquemia miocárdica.

Em estudo mais recente, Highuchi e cols. descreveram alterações estruturais intensas da microcirculação coronária com dilatação vascular e rarefação, em corações de pacientes com CCDC, que eram diversas das geralmente observadas em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática.¹⁷⁹

Assim, as observações necroscópicas sugerem fortemente a participação da isquemia microvascular na gênese dos focos inflamatórios e da miocitolise que levam à fibrose reparadora, e que são as características histopatológicas fundamentais da CCDC.

No cenário clínico, estudos utilizando cintilografia de perfusão miocárdica mostraram elevada prevalência (30% a 50%) de defeitos perfusionais em pacientes com CCDC e artérias coronárias angiograficamente normais, sugerindo fortemente a presença de disfunção microvascular coronária.¹⁸⁰⁻¹⁸³ Vários estudos também mostraram que os defeitos de perfusão miocárdica estavam topograficamente relacionados ao comprometimento do movimento da parede regional do VE e ocorrendo em pacientes em fases iniciais da CCDC e sem outras evidências de envolvimento cardíaco,¹⁸³ sugerindo que a isquemia microvascular seja distúrbio precoce na evolução da doença, precedendo a disfunção ventricular regional e possivelmente relacionado à indução de hibernação ou atordoamento miocárdico. Resultados

similares foram obtidos por estudos com doppler-ecocardiografia, mostrando diminuição da reserva vasodilatadora coronária, um índice de disfunção microvascular, em pacientes com FIDC, quando comparados a controles normais.¹⁸⁴

Também os resultados de estudo retrospectivo longitudinal utilizando cintilografia de perfusão miocárdica em pacientes com CCDC mostraram que a isquemia microvascular está topograficamente relacionada com áreas que, em última instância, desenvolvem fibrose miocárdica durante a progressão da doença. Estes resultados corroboram a hipótese de que a isquemia microvascular pode estar diretamente envolvida no mecanismo que leva à fibrose regional e à progressão da disfunção sistólica do VE na CCDC.¹⁸¹

Estudos mais recentes em modelo experimental de hamsters sírios cronicamente infectados por *T. cruzi* mostraram estreita relação topográfica entre defeitos de perfusão miocárdica em repouso, utilizando cintilografia de perfusão miocárdica de alta resolução *in vivo*, com inflamação histologicamente verificada, e disfunção sistólica ventricular esquerda regional/global.¹⁸⁵ Além disto, a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/TC) com ¹⁸F-fluordesoxiglicose (¹⁸F-FDG) confirmou que as regiões com hipoperfusão miocárdica em repouso correspondiam às áreas com miocárdio viável e inflamação, em outra investigação neste modelo experimental.¹⁸⁶

Ainda outro estudo recente no mesmo modelo de hamsters cronicamente infectados pelo *T. cruzi* mostrou que o uso prolongado do dipiridamol, um agente vasodilatador da microcirculação coronária, estava associado à redução significativa dos defeitos de perfusão miocárdica de repouso, apoiando indiretamente a presença de miocárdio viável, mas hipoperfundido, causado pela disfunção da microcirculação coronária na CCDC experimental.¹⁸⁷

Os mecanismos potencialmente envolvidos na gênese de disfunção microvascular coronariana na CCDC são: 1. Alterações funcionais na árvore coronária, com aumento da vasorreatividade e espasmo dos pequenos ramos arteriais intramurais;^{188,189} 2. Lesões endoteliais causadas diretamente pela agressão parasitária;¹⁹⁰ 3. Alterações funcionais e estruturais induzidas por substâncias secretadas pelo infiltrado inflamatório no tecido miocárdico próximo aos microvasos coronários, principalmente endotelina e citocinas. Este

mecanismo tardio é ainda apoiado por estudos que evidenciam que as alterações da inflamação miocárdica estão associadas à ocorrência de *plugs* plaquetários, à proliferação obstrutiva da íntima vascular, e espasmo microarteriolar.¹⁹¹

3.6. Denervação cardíaca

A denervação autonômica cardíaca é característica proeminente da CCDC e foi descrita pela primeira vez em estudos de autópsia em humanos mostrando intenso despovoamento neuronal intramural, superior ao observado em qualquer outra doença cardiovascular.^{192,193} Estas descobertas foram corroboradas por estudos em animais experimentalmente infectados com o *T. cruzi*, que demonstraram parasitismo neuronal cardíaco associado com periganglionite e anormalidades degenerativas em células de Schwann e fibras nervosas.^{194,195} Importante enfatizar que esta depopulação neural também acomete os gânglios intramurais de vários órgãos do sistema digestório, entre os quais avultam o esôfago e o cólon, e sendo este fato claramente incriminado na fisiopatologia do megaesôfago e do megacólon de etiologia da DC.

Postulou-se que a depopulação neuronal na CCDC ocorra durante a fase aguda da infecção, secundária ao parasitismo direto dos neurônios, degeneração causada pela inflamação periganglionar e reação autoimune antineuronal,^{196,197} mas há também indícios de que o dano pode prosseguir na fase crônica devido à inflamação localizada.

Diversas anormalidades funcionais do controle autonômico reflexo da frequência cardíaca (FC) em pacientes com CCDC foram descritas como consequência da denervação autonômica cardíaca anatomicamente detectada.¹⁹⁸⁻²⁰¹ Pacientes com CCDC apresentam privação da ação inibitória tônica do sistema parassimpático no nó sinusal, e falta do mecanismo vagalmente mediado para responder com bradicardia rápida ou taquicardia a mudanças transitórias na pressão sanguínea ou no retorno venoso.²⁰² A disautonomia em pacientes com CCDC pode ser detectada antes do desenvolvimento da disfunção ventricular, bem como em estágio precoce da fase crônica e mesmo nas formas indeterminada e digestiva da DC.^{203,204}

Mais recentemente, a cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina-iodo 123 (¹²³I-MIBG) foi empregada em pacientes

com CCDC para fornecer informações precisas sobre a integridade das fibras nervosas simpáticas na intimidade do miocárdio ventricular esquerdo.¹⁸³ Neste estudo, 37 pacientes com vários graus de disfunção ventricular foram investigados com imageamento por ¹²³I-MIBG e os resultados foram correlacionados com a perfusão miocárdica e a perda regional de mobilidade parietal do VE. Defeitos de captação de ¹²³I-MIBG foram observados na maioria dos pacientes: em 33% dos pacientes sem outra evidência de doença cardíaca e em 77% dos pacientes com distúrbio regional da movimentação parietal ventricular. Além disto, os pacientes com disfunções ventriculares mais graves tinham também maior prevalência de defeitos de captação do ¹²³I-MIBG (92%). Notavelmente, havia nítida correlação topográfica entre áreas de denervação simpática miocárdica, defeitos de perfusão miocárdica e anormalidades parietais segmentares do VE.

Outro estudo demonstrou forte concordância topográfica entre áreas de denervação miocárdica simpática utilizando cintilografia ¹²³I-MIBG e áreas de miocárdio com hipoperfusão durante estresse.²⁰⁵ Estes resultados indicaram que a denervação simpática é distúrbio precoce na fisiopatologia do CCDC, antes do desenvolvimento de anormalidades regionais de contração do VE ou de disfunção contrátil global. Esta hipótese foi corroborada pelos resultados de estudo independente evidenciando a absorção anormal de ¹²³I-MIBG na maioria dos pacientes com CCDC sem outros sinais de envolvimento cardíaco.²⁰⁶

Estudos clínicos também documentaram relação quantitativa entre a extensão da denervação miocárdica, usando imageamento com ¹²³I-MIBG, e o risco de arritmias ventriculares malignas. Esse aspecto, clinicamente muito relevante, por associar a presença e extensão da denervação simpática com a arritmia grave em pacientes com CCDC, é potencialmente implicado como mecanismo de morte súbita.^{207,208}

Apesar de extensa documentação da conspícua denervação autonômica em estágios iniciais da DC, e da recente demonstração de sua participação potencial em mecanismo que desencadeia arritmias ventriculares graves, a "teoria neurogênica" ainda carece de demonstração fundamental dos elos fisiopatológicos que ligam estes fenômenos às lesões miocárdicas essenciais da CCDC.

Também foi proposto que a denervação autonômica poderia se associar a espasmo microvascular coronário e desencadear isquemia miocárdica, levando eventualmente à necrose miocárdica. No entanto, este mecanismo também aguarda por evidênciação mais claramente fundamentada. A **Figura 3.2** mostra a interação da inflamação com os mecanismos microvasculares e neurogênicos.

3.7. Considerações finais

A patogênese da CCDC ainda constitui enigma composto por inúmeros aspectos entrelaçados, de natureza complexa, ligados à variabilidade de patógenos e à genética e sistema imunológico do hospedeiro, como exposto nas **Figuras 3.1 e 3.2**. Há também indícios recentemente aventados de que várias lacunas no conhecimento do próprio ciclo vital do parasito no hospedeiro humano e no vetor transmissor devam ser revisitadas, esclarecidas, e assim permitindo que alvos mais apropriados para terapêuticas mais eficazes sejam delineados e aproveitados em pesquisas assim dirigidas.²⁰⁹

4. Fisiopatologia da Cardiomiopatia - Fases Aguda e Crônica

4.1. Introdução

A fisiopatologia essencial da CDC pode ser assim resumidamente descrita: na fase aguda, a grande maioria dos indivíduos infectados pelo *T. cruzi* pode cursar com miocardite difusa, mas de intensidade baixa, que não se associa a graves distúrbios cardiovasculares e nem sequer é diagnosticada. Em raros pacientes, a inflamação aguda pode levar à perda significativa da contratilidade miocárdica, com dilatação de câmaras e IC, com redução de fração de ejeção biventricular, às vezes, com distúrbios elétricos concomitantes (bloqueios de condução, extrassístoles) e derrame pericárdico. Tais alterações costumam ser autolimitadas em curso de poucas semanas, e usualmente não causam sequelas clinicamente manifestas.

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

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

Outra consequência bastante comum das lesões miocárdicas é a disfunção biventricular, característica da CCDC. Inicialmente há comprometimento regional, assemelhando-se ao que ocorre na cardiopatia por obstrução coronária, mas, paulatinamente, verifica-se dilatação e hipocinesia generalizada, usualmente de ambos os ventrículos, e conferindo padrão hemodinâmico de cardiomiopatia dilatada à CCDC. Em fases mais avançadas da história natural, observa-se dilatação cardíaca global e notável aumento da massa do coração, o que se deve à combinação de hipertrofia miocárdica e de fibrose, em graus variáveis, de paciente a paciente.

Desde as fases mais precoces, dissinergias ou aneurismas ventriculares predispõem a complicações tromboembólicas. Em estágios avançados, a dilatação global, a estase venosa e a FA são fatores adicionais que propiciam a formação de trombos e a consequente embolização pulmonar e sistêmica, como no sistema nervoso central, onde se provoca o acidente vascular encefálico (AVE). Esse aspecto confere à CCDC, além das predominantes características de provocar arritmias malignas e IC refratária, a de ser precipuamente embolizante tanto no circuito pulmonar como em diversos órgãos sistêmicos, com infartos renais, esplênicos, mesentéricos ou nas artérias de membros, por exemplo.

Tais características da fisiopatologia própria da CCDC podem ser entendidas, em grande parte, como consequentes a importantes mecanismos patogênicos, como os abordados no capítulo específico da patogênese, e com ênfase adicional nos aspectos descritos a seguir.

4.2. Parasitismo Miocárdico e Resposta Imune

A DC, moléstia infecto-parasitária causada pelo protozoário *T. cruzi*, tem sua história natural dividida em fases aguda e crônica.^{37,46} A fase aguda é usualmente oligossintomática e com sintomas inespecíficos, mas pode cursar com sintomas mais expressivos em cerca de 5%-10% dos casos, quando há intensa parasitemia²¹⁰, acompanhada por febre, lesão no local de inoculação do patógeno, e se complicar por meningoencefalite, miocardite, entre outras manifestações.

Cerca de quatro a oito semanas após a infecção, quando a parasitemia cai para níveis indetectáveis e os sintomas da fase aguda desaparecem, surge a fase crônica. Na fase crônica, que costuma durar várias décadas, cerca de 60-70% dos indivíduos não apresentam sintomas e os exames complementares de rotina, relacionados ao coração e ao aparelho digestivo, não demonstram alterações. Quando isto ocorre, configura-se para tais indivíduos a FIDC.²¹¹ Os restantes dos pacientes cronicamente infectados desenvolvem as formas determinadas, com acometimento cardíaco e/ou digestivo^{46,212}.

4.2.1. Resposta Imune na Fase Aguda

Desde a fase aguda, a DC tem fisiopatologia multifatorial e os mecanismos imunológicos, associados aos inflamatórios primários (desencadeados *pele T. cruzi* em si), desempenham papel fundamental neste processo.^{213,214}

Na fase aguda ocorre exposição das moléculas de superfície do *T. cruzi* aos receptores dos macrófagos e das células dendríticas, ocasionando pronta ativação das células envolvidas na imunidade inata, como neutrófilos e linfócitos NK (*natural killers*), que vão desencadear intensa resposta inflamatória visando a controlar a parasitemia. A ativação da imunidade inata gera intensa secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IFN- γ e diversas interleucinas, em especial IL-10^{119,215}. Esta intensa resposta inflamatória pela ativação das células de imunidade inata e produção de mediadores pró-inflamatórios, apesar de ser decisiva para controlar a infecção, contribui para provocar lesão direta dos cardiomiócitos -

também agredidos pelo usualmente conspícuo parasitismo tissular - e este conjunto fisiopatológico configura a típica miocardite difusa da fase aguda da DC, que na maioria dos casos tem curso benigno e autolimitado.

Após a fase de intensa atividade inflamatória, ocasionando redução da parasitemia e do parasitismo tissular, os macrófagos e as células dendríticas que fagocitaram o *T. cruzi* desencadeiam a resposta imune humoral e celular, com ativação dos linfócitos B e T, e iniciando-se a fase crônica na grande maioria dos pacientes que não conseguiram a eliminação total do parasita nesta janela de oportunidade da fase aguda.²¹⁶

4.2.2. Resposta Imune na Fase Crônica

A presença do DNA do parasita no miocárdio^{149,217}, e o reconhecimento cruzado por células T CD4+ de antígenos do *T. cruzi* e de sequências de aminoácidos existentes na miosina cardíaca constituem aspectos importantes envolvidos na fisiopatologia da disfunção miocárdica durante a fase crônica²¹⁸.

Quanto à resposta imune celular demonstrou-se que macrófagos infectados apresentam antígenos de *T. cruzi* de reação cruzada com o coração aos linfócitos T CD4+, e são estes linfócitos que migram para o coração produzindo citocinas inflamatórias que levam a maior recrutamento e ativação de células do sistema imune e desencadeando reação de hipersensibilidade tardia. Dentre estas citocinas no infiltrado inflamatório a TNF- α e IFN- γ estão notadamente aumentadas nos pacientes com CCDC^{119,124}.

Estudo recente comparou diretamente a subpopulação linfocitária-T em indivíduos com CCDC e com cardiomiopatia dilatada idiopática, evidenciando diferença nítida quanto ao perfil imunorregulador e maior ativação imunológica na CCDC, apesar de serem duas condições com características hemodinâmicas similares.²¹⁹

Diversos são os fatores implicados na etiopatogenia da DC no coração, mas, independentemente dos mecanismos primordiais de agressão tissular, a via final comum é constituída pelo intenso infiltrado inflamatório e a fibrose miocárdica reativa e reparativa. A desorganização estrutural, geométrica e funcional do coração é consequência essencial da necrose miocárdica e consequente reposição por tecido fibrótico, agredindo o conteúdo perivascular e intersticial, importantes marcadores histopatológicos na DC.

Tais alterações são suficientes para causar dilatação e consequente disfunção contrátil biventricular, sendo a fibrose miocárdica de grau muito mais intenso quando comparada a outras miocardiopatias. Mecanismos complexos, como descritos, ativam cascata de resposta celulares e moleculares, intensificando a resposta inflamatória, o *stress* oxidativo e a perda progressiva de cardiomiócitos por necrose e/ou apoptose, além de promover a sobrecarga e ulterior disfunção do miocárdio remanescente.^{200,220}

4.3. Alterações do Sistema Nervoso Autônomo na Doença de Chagas: Evidências de Estudos Histopatológicos

Alterações anatomopatológicas e funcionais do sistema nervoso autônomo foram descritas (com níveis variados de gravidade, desde os estudos primordiais de Carlos Chagas e seus colaboradores) em humanos e animais de experimentação.^{176,200,221-229} Relatou-se que tais alterações são mais conspícuas em pacientes com a DC, comparativamente ao que ocorre, em menor grau, em outras cardiomiopatias.^{230,231} Todavia, a despeito de constituírem aspecto dos mais marcantes na fisiopatologia da DC, o real papel etiopatogênico destas alterações, inclusive as descritas no plexo intertruncal cardíaco permanece imerso em incertezas.

Diretamente dependentes da infecção pelo *T. cruzi*, alterações como ganglionite, periganglionite, neurite e perineurite acarretam redução acentuada da densidade ganglionar e despovoamento neural em modelos animais experimentais²²³ e em pacientes com a DC.²²⁴ Postula-se, com base em estudos de modelos experimentais, que estas alterações anatomopatológicas no plexo intertruncal do coração ocorram predominantemente durante a fase aguda da infecção,^{225,226} mas que também continuem na fase crônica,^{227,228} mesmo que com menor intensidade, e que decorram de 4 fatores, atuando isoladamente ou em combinação: parasitismo direto de neurônios,²²⁹ intenso processo inflamatório periganglionar,²²¹ reação antineural autoimune,²³² e disfunção microvascular periganglionar.²³³

A agressão às estruturas autonômicas pode ser parcialmente compensada, pois os neurônios autonômicos mantêm, dentro de limites, certa capacidade de recuperação funcional²²⁷ e, a reinervação simpática foi relatada

em humanos durante a fase crônica de DC, após procedimentos como transplante cardíaco (TC)²³⁴ e terapia com células-tronco.²³⁵

No entanto, a restauração das junções neuroefetoras funcionais, devido à regeneração axonal durante a fase crônica, é desorganizada, aleatória e incompleta. A inervação parassimpática apresenta comportamento análogo: ocorre destruição acentuada das fibras nervosas, com diminuição dos níveis de acetilcolina cardíaca durante a fase aguda, seguida de funcional restabelecimento, de forma desorganizada, aleatória e incompleta durante a fase crônica.²²⁷ Vários testes fisiológicos e farmacológicos evidenciam respostas funcionais anormais, coerentes com esta hipótese fisiopatológica.¹⁶¹

Como a depopulação neuronal ocorre predominantemente em gânglios intramurais parassimpáticos do coração e também dos plexos mientéricos,²²¹⁻²²⁸ avançou-se inicialmente a teoria de que no coração se instalaria uma cardiopatia "parassimpaticopriva", ou, em outros termos, haveria uma verdadeira "cardioneuropatia induzida por excesso relativo não antagonizado, de catecolaminas".^{221,223} De acordo com esta teoria fisiopatológica o coração, desprotegido pela ausência do efeito moderador parassimpático, estaria sujeito ao estresse de intensa estimulação tóxica do sistema adrenérgico.

Entretanto, várias evidências dificultam comprovar-se que uma "cardioneuropatia induzida por catecolaminas" contribua de forma decisiva para a patogênese na forma cardíaca da DC. Por outro lado, é virtualmente impossível descartar a possibilidade de que este mecanismo não esteja envolvido no processo. Mais importante ainda, haveria indícios de que a via vagal-colinérgica desempenha papel fundamental direto na prevenção do envolvimento cardíaco que ocorre na DC.²²⁹

Entre as dificuldades antepostas à teoria "parassimpaticopriva", inclui-se a constatação de que embora a disfunção vagal seja predominante, também há concomitante atenuação da regulação adrenérgica do cronotropismo cardíaco mediado pelo nó sinusal^{176,236}. Além disto, no nível miocárdico, a denervação simpática também é descrita em estudos de cintilografia cardíaca com ¹²³I-MIBG. Os distúrbios de captação deste radiotraçador, que reflete a integridade adrenérgica neste nível ventricular, tendem a recrudescer à medida que a doença progride²⁰⁵. Tais investigações evidenciam forte associação entre áreas de denervação simpática, alterações da mobilidade parietal e hipoperfusão

miocárdica, em muitos pacientes, contribuindo para a instalação de arritmias potencialmente fatais. Em conjunto, estes estudos em humanos e em modelo experimental de infecção pelo *T. cruzi* no hamster sírio, sugerem que a denervação autonômica simpática e a disfunção microvascular estejam intimamente relacionados e atuantes nos estágios iniciais da CCDC.^{183,205}

Aspectos adicionais relacionados com a complexa fisiopatologia disautonômica observada na DC envolvem a chamada via anti-inflamatória colinérgica. A base conceitual aqui envolvida reside em que há evidências de que o processo inflamatório instalado na DC influencia e é influenciado pelo equilíbrio autonômico mediado pelo sistema imunológico²³⁷⁻²³⁹. Assim, observou-se atenuação da citotoxicidade de linfócitos T pela estimulação colinérgico-muscarínica, e vias de sinais aferentes e eferentes que comporiam um arco, o reflexo "neuroimune" ou "inflamatório", foram postuladas.

De acordo com esta visão conceitual, os sistemas nervoso e imunológico comunicam-se de forma bidirecional usando esta interação como mediadora de citocinas e neurotransmissores comuns a ambos. A via eferente do sistema nervoso central atua no sistema imunológico através de seu componente parassimpático, compondo a chamada via anti-inflamatória colinérgica. O sistema parassimpático inerva os órgãos do sistema imunológico e seu mediador, a acetilcolina, atua sobre as células do mesmo, especialmente em macrófagos, por meio da ativação do receptor de acetilcolina.²⁴⁰ No contexto da DC, hipotetiza-se que a depressão do tônus parassimpático cardíaco poderia contribuir para exacerbar a inflamação durante a fase crônica, uma concepção fisiopatológica que remonta aos primórdios das investigações sobre a DC.²²⁹

Os mecanismos que induzem disfunção autonômica na DC incluem produção de autoanticorpos circulantes [particularmente contra receptores colinérgicos (Ac-M), bem como contra receptores adrenérgicos (Ac-β)].²⁴⁰ Postula-se que tais anticorpos sejam resultantes do mimetismo antigênico (reação cruzada entre a proteína ribossomal P do *T. cruzi* e a proteína ribossomal humana)²⁴¹⁻²⁴³ e é plausível conceber que tais distúrbios mediados por autoanticorpos circulantes possam conferir características particulares à disautonomia da DC, entre as outras afecções neuronais.^{233,244-246}

4.4. Fisiopatologia da Doença de Chagas Dependente de Características Genéticas Parasitárias e do Hospedeiro Humano

O desenvolvimento de uma doença infecciosa é usualmente fenômeno complexo relacionado a vários fatores ambientais, do patógeno infectante e do hospedeiro. Assim, a avaliação das características genéticas do hospedeiro e do patógeno poderá contribuir decisivamente para que se decifre o "conundrum" de por que aproximadamente 30% dos indivíduos infectados desenvolvem a CCDC, enquanto o restante permanece assintomático e sem manifestações clínicas por toda a vida restante.

A diversidade genética do *T. cruzi* reconhece sete unidades discretas de tipagem (DTU), TcI-TcVI e Tcbat.²⁴⁷ Essa diversidade genética constitui, em essência, alvo potencial de inovações a serem conseguidas com novos fármacos tripanocidas²⁴⁸.

Recentes pesquisas indicam que as cepas do parasita detectadas em pacientes, independentemente da apresentação clínica, refletem os principais DTU circulantes nos ciclos de transmissão doméstica de uma determinada região. Recente revisão sistemática e metanálise de investigações *in vitro* evidenciou que a despeito de existirem indícios preliminares de relevantes diferenças na sensibilidade do parasito ao tratamento etiológico, há considerável heterogeneidade de resultados, mesmo considerando-se apenas estudos relativos à sensibilidade dos diversos DTU do *T. cruzi* a um único tripanocida, o benznidazol, impossibilitando a identificação precisa de cepas parasitárias mais e menos sensíveis ao tratamento.²⁴⁹

Em vários estudos de micro-surtos com parasitos transmitidos oralmente, cepas silvestres estão implicadas. Como consequência das diferenças genótípicas e fenotípicas das cepas de *T. cruzi* e da distribuição geográfica diferencial dos DTU em humanos, verificam-se variações regionais na sensibilidade dos testes sorológicos, e também acarretando potenciais implicações na resposta às opções de tratamento parasiticida.²⁵⁰

Tais características genótípicas foram recentemente sumarizadas para aclarar suas potenciais associações com manifestações clínicas da DC, mas ressaltando-se que persistem significativas incertezas de conhecimento, e relevantes desafios nestas linhas de pesquisa.²⁵¹

De forma similar, estudos de polimorfismo genético focalizam características do hospedeiro que influenciam no desenvolvimento e na gravidade das apresentações clínicas. Nesse contexto, os polimorfismos do nucleotídeo singular (SNP) são definidos quando pelo menos dois nucleotídeos alternativos ocorrem no genoma, em frequências apreciáveis (geralmente >1%). Os SNP exibem herança mendeliana e são usados como marcadores genéticos.²⁵²

Diversas pesquisas foram desenvolvidas avaliando o polimorfismo genético humano, e incluindo correlações com elementos da resposta imune, adaptativa e de regulação, durante a infecção pelo *T. cruzi*.²⁵³ O polimorfismo do TNF figura entre os mais estudados na DC. No Brasil, relatou-se redução de sobrevida de pacientes em que se encontrava o alelo TNF-308A ou do microsatélite TNFa2,²⁵⁴ mas não se comprovou associação entre o polimorfismo do TNF-308 e as apresentações clínicas da DC.²⁵⁵ De maneira análoga, outra investigação em pacientes peruanos, comparando aqueles com DC versus indivíduos controles sem infecção pelo *T. cruzi*, não evidenciou maior associação dos polimorfismo -308, -244 e -238 com a DC.²⁵⁶

Em contraposição ao descrito para mediadores relacionados ao perfil imunológico, avaliação genética relativamente ao sistema da enzima de conversão da angiotensina evidencia algumas discordâncias, mas o genótipo DD tem sido associado com maior risco de IC e de mortalidade na doença miocárdica de etiologia isquêmica.²⁵⁷

Em outro estudo de coorte, na IC por miocardiopatia idiopática, demonstrou-se que o genótipo DD mantinha-se como preditor de mortalidade.²⁵⁸ Já em duas populações distintas com DC, incluindo uma brasileira, não foram observadas associações válidas quanto a estes polimorfismos,^{259,260} mas em outra população do nordeste brasileiro, relatou-se maior prevalência do polimorfismo I/D em pacientes com IC, em comparação com pacientes com DC assintomáticos.²⁶¹ Essas discrepâncias talvez se devam a que fenótipos finais sejam vistos na dependência de fatores ambientais,²⁶² tornando necessárias grandes amostras para se demonstrar efeitos dos genes envolvidos em traços complexos como as vigentes em síndromes clínicas complicadas, como a IC de etiologia da DC.

Estudos mais recentes focalizando aspectos genéticos e utilizando a tecnologia GWAS já envolvem amostras de grande amplitude e podem gerar informações mais consistentes e relevantes. Por exemplo, anteriormente, não foram os SNP altamente associados com a CCDC.¹⁷⁰ Mas recente metanálise revelou a associação do genoma com o desenvolvimento de CCDC em posição rs2458298, próximo ao gene SAC3D1 e indigitou-se a variabilidade genética do hospedeiro como fator de suscetibilidade a desenvolver-se a CCDC após a infecção pelo *T. cruzi*.¹⁷¹

4.5. Histopatologia Peculiar da Doença de Chagas

Na fase aguda da infecção, a adesão e a penetração do parasito nas células do hospedeiro ocorre por meio de lecitinas que se ligam a resíduos de carboidratos existentes na membrana da célula hospedeira, principalmente o ácido siálico. Revisão recente sobre família de proteínas humanas, ligantes de galactosídeos, denominadas galectinas, advoga por sua atuação significativa na imunomodulação inata e adaptativa à infecção pelo *T. cruzi*, com potenciais implicações fisiopatológicas e terapêuticas.²⁶³

Formas tripomastigotas transformam-se no interior das células do hospedeiro em formas amastigotas, mas enquanto as células parasitadas se mantêm íntegras, não se observa reação inflamatória local. Quando a célula parasitada se rompe, há liberação das formas epi, tripo e amastigotas do parasito, íntegras ou degeneradas, bem como de componentes celulares que atuam como imunógenos (por exemplo mitocôndrias, restos de miofibrilas) no meio extracelular, estimulando a presença de mediadores inflamatórios, que causam vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, fatores tipicamente implicados na exacerbação do processo inflamatório.

Na fase aguda inicial, a inflamação é focal e associada topograficamente ao parasitismo intenso, podendo confluir, e tornar-se difusa. Em contraste, na fase crônica a situação é mais obscura e complexa, pois embora também se verifique reação inflamatória ativa, o parasitismo é escasso e não explica completamente os focos inflamatórios. Por isto, tem-se aventado a hipótese de hipersensibilidade tardia e de autoimunidade na manutenção da inflamação e das lesões na fase crônica da doença, explicada por: (1) moléculas do parasito e de miocardiócitos têm alguma semelhança estrutural, o que poderia explicar

propriedades antigênicas comuns e reação imunitária cruzada: *in vitro*, linfócitos sensibilizados ao *T. cruzi* têm ação citotóxica contra miocardiócitos; (2) o infiltrado inflamatório mononuclear e a eventual formação de granulomas sugerem possível reação de hipersensibilidade tardia.

Esses aspectos mais controversos da fisiopatologia das lesões inflamatórias da fase crônica da cardiomiopatia da DC foram parcialmente esclarecidos por estudos recentes, usando testes mais sensíveis para detecção do parasito, e que sugerem que, mesmo escassa, a persistência parasitária nos tecidos é fonte contínua de antígenos, que podem mediar resposta inflamatória de baixo grau, mas virtualmente incessante.

Técnicas de biologia molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), aplicadas em fragmentos miocárdicos de pacientes com a CCDC, mostram DNA do *T. cruzi* nos focos inflamatórios em praticamente todos os casos estudados. Além disto, o acúmulo de linfócitos T CD8+, que predominam na miocardite crônica, correlaciona-se com a presença focal de antígenos parasitários. É possível que além de tripanossomas degenerados, a ruptura celular promova também liberação de microorganismos que estariam no citoplasma dos parasitas. Esta hipótese vem da observação de que biópsias endomiocárdicas de pacientes com CCDC evidenciaram micropartículas e nanovesículas eletron-lucentes contendo DNA de arqueias - microorganismos mais antigos da natureza, que podem parasitar tripanossomas - na região dos focos inflamatórios.²⁶⁴

Arqueias, numerosas no soro de pacientes com IC por DC, se associam a inflamação, pois captam proteínas do interstício e geram resposta imune com linfócitos T CD8+, sem resposta de células T CD4+. Já arqueias lipídicas estão aumentadas na FIDC, assim como exossomos protetores que captam AMZ1 (metaloprotease específica de arqueia) do meio externo, impedindo a ativação das enzimas, e protegendo contra a degradação do colágeno e a inflamação. Assim, por esta hipótese, arqueias poderiam ter papel fundamental no surgimento de inflamação miocárdica e dilatação da microcirculação.²⁶⁵

Ainda do ponto de vista da histopatologia da DC, pesquisas antigas evidenciaram que a infecção pelo *T. cruzi* tenha inclusive certo tropismo para o tecido adiposo, e que este fato possa constituir outro elo fisiopatológico da

extensa alça de alterações inflamatórias presentes na fase crônica, eventualmente passível de exploração como alvo terapêutico.²⁶⁶⁻²⁶⁸

4.6. Lesões da Microcirculação Coronária

Diversas manifestações clínicas em pacientes com a CCDC mimetizam as que ocorrem em doentes afetados por doença obstrutiva coronária. Assim se constata que cerca de 30-40% deles exibem precordialgia, embora usualmente atípica por não guardar relação nítida com o esforço físico e ter duração muito variável, durante longos períodos sintomáticos. O ECG destes pacientes, com frequência, exhibe alterações de ST-T e também áreas de inatividade elétrica, simulando alterações comumente devidas a isquemia e/ou infarto do miocárdio. Ainda mais caracteristicamente, os pacientes com CCDC frequentemente apresentam alterações de mobilidade parietal ventricular, semelhantes às que decorrem de necrose e infarto associado a obstruções coronárias. Finalmente, variados distúrbios perfusionais miocárdicos são descritos em pacientes em diversas fases da história natural da CCDC.

Todavia, todas estas alterações estruturais e funcionais são encontradas na presença de coronárias subepicárdicas angiograficamente normais, e sem aterosclerose precocemente detectável por angiotomografia.²⁶⁹ Em conjunto, estas alterações fisiopatológicas são atribuídas a anormalidades estruturais e de regulação coronária em nível microvascular. Histologicamente, descreve-se vasodilatação extrema, não vista em outras cardiomiopatias dilatadas, com redução da pressão de perfusão distal, miocitólise e isquemia em regiões limítrofes de dupla irrigação coronariana (zonas de "watershed" vascular, como, por exemplo, na região da *crux cordis*, em que artéria septal, ramo da artéria descendente anterior, compete com artéria originada da coronária direita), postuladas como mais suscetíveis a isquemia.²⁷⁰ Admite-se que tais lesões isquêmicas possam contribuir para a instalação de áreas acinéticas e aneurismas ventriculares, como no adelgaçamento da ponta e na fibrose típica infero-lateral frequentemente detectada como origem de TVS.

Consequência comum destes distúrbios microcirculatórios é a fibrose, que se desenvolve lenta e progressivamente, com deposição de fibronectina, laminina e colágeno no interstício, levando à expansão e distensão da matriz extracelular e contribuindo para perda progressiva da atividade contrátil do

miocárdio e aparecimento de arritmias cardíacas. Não há outra miocardite humana em que a fibrose se desenvolva de forma tão intensa e com características tão peculiares como na CCDC.²⁷¹

4.7. Aplicações Terapêuticas Potenciais de Alvos Fisiopatológicos na Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

Diversas investigações recentes focalizaram variadas alterações fisiopatológicas, com potencial de constituir alvos terapêuticos para se influenciar favoravelmente a história natural da infecção pelo *T. cruzi* ou mesmo da própria CCDC. O próprio ciclo vital do parasito, mediante novos conhecimentos de sua interação com o hospedeiro humano e o vetor como hospedeiro intermediário, com suas características genéticas melhor compreendidas, poderá ser revisitado com vistas a possibilidades terapêuticas de efeito tripanocida.²⁰⁹

Mas é sobre a possibilidade de modulação da resposta inflamatória que residem as perspectivas mais recentemente divisadas. Por exemplo, há demonstração de que nas formas indeterminada e cardiomiopática da DC, existem mecanismos diversificados de ativação inflamatória da IL-1Beta.¹⁴³ Assim, após estudo pré-clínico, evidenciando redução de fibrose com inibidor do fator TGF-beta,¹⁵⁷ o antagonismo desta citocina passa a representar um importante alvo terapêutico neste contexto.²⁷²

Também há evidências de que as formas clínicas da DC (indeterminada e cardiomiopática) envolvam diferentes subpopulações de células de memória imunológica CD4- e CD8-, e abram a perspectiva de nova estratégia anti-inflamatória para controle da DC no coração.²⁷³ Uma visão aprofundada sobre vários aspectos hipoteticamente ligados a múltiplas estratégias visando controlar o parasito e suas consequências inflamatórias para se melhorar o prognóstico de indivíduos infectados foi também recentemente divulgada.²⁷⁴

Em outra linha de pesquisa sobre fármacos naturais dotados de potente atividade anti-inflamatória e antioxidante, como o curcumin e o resveratrol, resultados em animais de experimentação foram revistos e encorajam futuras iniciativas em humanos.²⁷⁵ Estudo pioneiro randomizado em pequena amostra de 37 pacientes com CCDC reportou que a terapia com o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), usada em aplicações clínicas como suporte

para quimioterapia e transplante de medula óssea, visando controlar outros contextos de doenças, e também com resultados promissores em camundongos infectados pelo *T. cruzi*, descreveu boa tolerabilidade ao tratamento durante 1 ano e sugerindo a possibilidade de pesquisas mais extensas a serem realizadas com este fator G-CSF em humanos com CCDC.²⁷⁶

Finalmente, o enfoque sobre o polimorfismo genético que regula fisiopatologicamente níveis de fatores pró- e anti-inflamatórios (como exemplificado por interleucina-10), tem sido recentemente revisitado mediante metanálise de vários estudos, em diversas subpopulações de indivíduos infectados pelo *T. cruzi*, com a perspectiva de obter biomarcadores preditores de risco de desenvolvimento de CCDC, e eventualmente servir para se monitorar a evolução e as intervenções terapêuticas neste contexto.²⁷⁷

5. História Natural

5.1. A Miocardite Aguda da Doença de Chagas

A miocardite aguda da DC tem incidência variável decorrente da carga e cepa parasitária, do hospedeiro e da via de infecção (oral ou vetorial clássica, principalmente). Dependendo da ferramenta utilizada para o diagnóstico, a detecção de miocardite pode variar de 40 a 100% na fase aguda da infecção pelo *T. cruzi*.²⁷⁸⁻²⁸¹

Conforme amplamente discutido no capítulo sobre a patogênese da DC, a anatomopatologia na fase aguda está diretamente relacionada ao parasitismo das células cardíacas, à reação inflamatória imediatamente suscitada pelo processo infeccioso, e à perturbação microcirculatória consequente.²⁸² Há lesões inflamatórias no miocárdio, endocárdio, pericárdio e no sistema nervoso autônomo intramural do coração e de vários outros órgãos, semelhante ao verificado em miocardites virais. Na coloração com hematoxilina eosina e Giemsa, pode-se evidenciar, com certa facilidade, formas amastigotas do parasito.^{283,284}

De característico, também pode-se encontrar pequenos nódulos enfileirados com aspecto de contas de rosário, aos quais se denomina epicardite moliniforme. Conquanto ocorra verdadeira pancardite,

frequentemente há preservação das valvas cardíacas, estruturas tipicamente avasculares. A intensidade das lesões cardíacas é bastante influenciada pela via de infecção (oral ou vetorial clássica), podendo cursar, na maioria dos casos, de forma muito benigna, virtualmente oligossintomática, ou, ao contrário, muito grave, acarretando inclusive a morte do paciente.²⁸³⁻²⁸⁵

Os aspectos clínicos têm sido mais focados recentemente no que respeita à miocardite provocada pelo *T. cruzi*, após transmissão oral (por ingestão de alimentos não preparados higienicamente, e contaminados por barbeiros macerados ou seus dejetos, junto com o material alimentar), verificando-se com muita frequência aspectos subclínicos, e observando-se que a inflamação aguda pode ter início pouco antes do desaparecimento da febre, o que ocorre em média cerca de 15 a 20 dias do início da doença.²

Alguns pacientes, à semelhança do que ocorre nas miocardites virais, podem manifestar sintomas de dor precordial, dispneia e palpitações, às vezes simulando quadros de doença arterial coronária.²⁸⁶ Comumente, encontra-se taquicardia e, nos casos mais graves, sintomas e sinais de IC aguda em que alguns pacientes apresentam o perfil hemodinâmico C (má perfusão tissular e congestão pulmonar e/ou sistêmica).²⁸⁷ No ECG registram-se alterações inespecíficas da repolarização ventricular, complexos QRS de baixa voltagem, extrassístoles supra ou ventriculares, e podendo inclusive ocorrer supradesnivelamento mantido do segmento ST. Os distúrbios de condução atrioventricular ou mesmo intraventricular, comuns na fase crônica, são menos frequentes na miocardite da fase aguda.^{279,288}

O ECO detecta frequentemente derrame pericárdico de proporções variáveis, com hipocontratibilidade difusa de ambos os ventrículos, e sendo um apanágio dos casos de miocardite mais graves.²⁸⁹

A hipótese mais aceita para evolução fatal em porcentagem mais significativa de pacientes em que a transmissão foi por via oral, deve-se a que um grande inóculo, com elevada carga parasitária ingerida, ocorreu, além de facilitada pela intensa penetração do parasita através da mucosa gastrointestinal, muito permeável ao *T. cruzi*.^{48,290} Em estudo envolvendo 126 indivíduos < 18 anos de idade, nos quais a forma aguda foi diagnosticada em sua maioria (68.3%) após transmissão oral, e seguidos por 10,9 anos, a

evolução foi considerada benigna, embora 2,4% tivessem persistido com alterações cardíacas.²⁹¹

A história natural da fase aguda da DC causada por transmissão vetorial clássica (dejetos do inseto hematófago) inclui elevada fração de indivíduos em que a infecção não é sequer diagnosticada por serem assintomáticos ou oligossintomáticos, e que evoluem para remissão praticamente espontânea dos escassos sintomas. Em reduzida proporção dos casos, a infecção aguda pelo *T. cruzi* pode ser fatal (estimativa de 3%-5% dos casos sintomáticos, por miocardite e/ou meningoencefalite fulminante).

A história natural da miocardite da fase aguda causada por transmissão vetorial clássica^{292,293} é menos esclarecida do que a registrada em micro surtos recentemente verificados após transmissão oral. Entretanto, é patente que casos mais sintomáticos se associam a desfechos desfavoráveis, pela óbvia razão de ocorrerem em condições de miocardite aguda mais intensa.²⁹⁴ Todavia, de forma geral, a grande maioria dos indivíduos agudamente infectados pelo *T. cruzi* evoluem para a fase crônica, e são caracterizados como tendo inicialmente a FIDC.

A história natural da miocardite aguda da DC e da FIDC ainda apresenta aspectos obscuros e controversos. Alguns estudos avaliaram de forma adequada esta evolução, entretanto diversas influências podem enviesar os resultados, tais como, faixa etária da população acometida, a via de transmissão, a carga e a cepa parasitária, tempo de acompanhamento, e também o tratamento etiológico pregresso, o que aliás tem o potencial de descaracterizar completamente - em sentido benéfico - a história natural.

Relatou-se, por exemplo, estudo transversal realizado no município de Bambuí (MG), nas décadas de 1940-1950, a partir de fase aguda da DC diagnosticada após transmissão vetorial clássica; foi então descrita 8,3% de letalidade na fase aguda de crianças < 10 anos. De 130 indivíduos acompanhados entre um e três anos após a fase aguda, 71,5% não apresentaram alterações no ECG e 30% tinham a área cardíaca normal. Após três e cinco anos, estes números foram, respectivamente, 65,7% e 87,5%. Deve-se lembrar que esta amostra populacional era basicamente composta de crianças em época pós-segunda guerra mundial, e que não receberam tratamento etiológico.^{293,295,296}

Em outro enfoque, mais recente, sobre história natural da DC, em 2 grupos distintos de pacientes, o primeiro acompanhado desde o diagnóstico da fase aguda e o segundo, a partir da FIDC, avaliou-se o risco de desenvolvimento de cardiomiopatia crônica, por meio de revisão sistemática e metanálise de 32 estudos. Considerou-se como diagnóstico de cardiomiopatia crônica, o aparecimento de novas arritmias ou alterações no ECG, evidências de anormalidades na contração ventricular ao ECO ou mortalidade associada com a DC. Após a fase aguda, o risco estimado anual de evoluir para cardiopatia crônica foi elevado, de 4,6% (IC 95%, 2,7%-7,9%; I2 = 86,6%; τ^2 [*In scale*] = 0,4946). Já nos indivíduos acompanhados a partir da FIDC, este risco foi de 1,9% (IC 95%, 1,3%-3,0%; I2 = 98,0%; τ^2 [*In scale*] = 0,9992).²⁹⁷

Estudos observacionais caracterizam a miocardite como potencial causa subdiagnosticada de IC aguda, a qual poderia evoluir para morte súbita, ou, mais tardia e comumente, como cardiomiopatia dilatada. O prognóstico é considerado bom, a curto prazo, para o grupo de indivíduos que não expressam manifestações clínicas de acometimento cardíaco, ou quando há plena remissão da depressão miocárdica biventricular. Não há comprovação de quantos pacientes com miocardite clinicamente detectada na fase aguda, recuperam a função ventricular, mas, a longo prazo, venham a apresentar cardiomiopatia dilatada. Entretanto, observações bastante antigas relatam que o prognóstico de pacientes em que a fase aguda foi manifesta e a doença foi diagnosticada, seja consideravelmente mais adverso do que quando a miocardite aguda passou sem percepção clínica.^{293,295,296}

Há evidência por casos anedóticos e por registros da OMS, referindo que alguns indivíduos com miocardite aguda evoluem diretamente para a fase crônica com graves manifestações clínicas, sem passar pelo caracteristicamente longo período da FIDC.³⁸ Finalmente, como ocorre com outras etiologias potenciais de miocardite, explora-se o acesso atual a ferramentas diagnósticas que sejam de baixo custo, no sentido de prever o risco de eventos cardiovasculares e guiar a terapêutica. Nesse contexto, além da restrição logística de acessibilidade, permanece por se determinar o real papel da biópsia miocárdica e da RMC para abordagem de pacientes com suspeita de miocardite aguda de etiologia da DC.²⁹⁸

5.2. A Forma Indeterminada e as Síndromes Clínicas da Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

5.2.1. História Natural da Fase Crônica da Doença de Chagas

Após a fase aguda, os indivíduos infectados pelo *T. cruzi* e não tratados evoluem para a forma indeterminada da fase crônica, ou, simplesmente, FIDC.^{299,300} Esta é classicamente definida pela evidência de infecção pelo *T. cruzi*, confirmada por exame sorológico ou parasitológico, na ausência de sintomas e sinais físicos da doença e de anormalidades no ECG em repouso, e ao estudo radiológico do tórax, esôfago e cólon.³⁰¹ Pacientes classificados na FIDC têm excelente prognóstico de médio prazo (5 a 10 anos de seguimento) e mortes entre tais indivíduos são muito raras e provavelmente não mais frequentes que as ocorrendo em grupos de indivíduos pareados por sexo e idade, sem a infecção pelo *T. cruzi*.^{299,300}

Embora muitos indivíduos possam permanecer indefinidamente com FIDC, observa-se em outros que, algumas décadas após a infecção aguda, a DC torna-se clinicamente evidente por acometimento específico de órgãos, principalmente coração, esôfago e cólon, caracterizando as formas clínicas crônicas determinadas: cardíaca, digestiva ou mista (cardiodigestiva).

Estudos epidemiológicos em áreas endêmicas, observações em doadores de sangue e resultado de metanálise, após revisão sistemática, mostraram que cerca de 2% dos pacientes evoluem, a cada ano, a partir da FIDC, para uma forma clínica da doença.^{297,302} No Brasil, estima-se que cerca de 20% a 30% dos pacientes desenvolvem a forma cardíaca, de 5% a 8% esofagopatia, e de 4% a 6% colopatia. Com o envelhecimento da população, parcela maior dos infectados tende a evoluir para a forma cardíaca, embora o reconhecimento da real prevalência fique prejudicado pela coexistência de outras doenças cardiovasculares típicas da senescência.³⁰³ Há significativas diferenças geográficas nas manifestações clínicas da DC em diversas regiões da América Latina, e síndromes digestivas são menos comumente relatadas fora do Brasil. Do ponto de vista epidemiológico e também clínico, a cardiomiopatia crônica é a forma mais importante da DC, em decorrência de suas elevadas morbidade e mortalidade associadas e consequente impacto médico e social.

5.2.2. Forma Indeterminada da Doença de Chagas: Importância do Conceito e Alterações aos Exames Complementares Mais Sofisticados

termo "forma indeterminada" foi utilizado, pela primeira vez, por Carlos Chagas, em 1916, para designar a infecção pelo *T cruzi* na "ausência de qualquer das síndromes clínicas predominantes" da doença.²²⁹ O seu potencial evolutivo foi descrito originalmente por Eurico Villela e Carlos Chagas, em 1923³⁰⁴ e ressaltado, na década de 1950, por Laranja e cols.³⁰⁵ que definiram como FIDC, o período assintomático de cerca de 10 a 30 anos entre o fim da fase aguda e o estabelecimento tardio da cardiopatia da infecção crônica.

Desde então, diversos autores utilizaram diferentes termos para se referir a este estágio da doença, incluindo forma latente, assintomática, subclínica, laboratorial ou de "cardíacos potenciais", sem padronização estrita dos critérios diagnósticos e levando a interpretações diferentes e até conflitantes sobre o real significado da FIDC.

Foi neste contexto que um grupo de especialistas, reunidos em Araxá, Minas Gerais, em 1984, elaborou um documento consensual reafirmando a validade do conceito da FIDC, bem como definindo os critérios diagnósticos objetivos citados acima.³⁰¹ O consenso ressaltou que a existência de alterações à propedêutica mais sofisticada não invalida o conceito acima exposto, reforçando o bom prognóstico dos casos em médio prazo, como confirmado pelo seguimento clínico, e pelo ECG e ECO.²¹¹

Existem críticas e sugestões de modificação do conceito de FIDC - como a substituição da normalidade à radiografia de tórax pelo ECO normal para definição da presença da FIDC,³⁰⁶ e até mesmo a abolição do termo, substituindo-o por "DC crônica sem patologia demonstrada", quando não apenas o ECG convencional e radiografia de tórax, mas também ecodopplercardiograma, Holter e teste ergométrico, realizados de rotina, apresentassem resultados normais.¹¹ Entretanto, o conceito clássico de FIDC tem sido reafirmado em diretrizes nacionais e internacionais.^{2,7}

Deve-se ressaltar também que não é habitual, na prática clínica e em estudos epidemiológicos, que se avalie rotineiramente os pacientes com DC, ECG e radiografia de tórax normais e sem manifestações digestivas, por meio da propedêutica radiológica do trato gastrointestinal, o que tem levado ao

conceito operacional de "DC crônica sem cardiopatia aparente", visto que a definição clássica de FIDC requer a exploração radiológica de esôfago e cólon.²⁹⁹

À medida que os métodos de investigação utilizados se tornaram mais sofisticados, várias alterações, geralmente discretas e sem implicações prognósticas, puderam ser detectadas nestes indivíduos, como relatado em estudos com ecodopplercardiograma, ventriculografia radioisotópica, teste ergométrico, ergoespirometria, provas autonômicas e eletrocardiograma dinâmico.^{204,299,307,308} Também métodos invasivos, como a biópsia endomiocárdica, mostraram alterações histológicas em pacientes com FIDC, em substancial percentagem de casos, mas de baixa intensidade. Entre 33 pacientes com esta forma da doença submetidos à biópsia endomiocárdica, 60% mostraram alterações degenerativas, alteração no volume de fibras, edema intersticial, infiltrado inflamatório e fibrose, em pequenas quantidades.³⁰⁹

Atualmente, a RMC fornece os mesmos dados, com a vantagem de ser método não-invasivo.^{310,311} Métodos ecocardiográficos mais sensíveis, como o Doppler tecidual³¹² e a deformação (*strain*) miocárdica longitudinal global (GLS)³¹³ medida com *speckle tracking echocardiography* (STE), também mostraram-se alterados em pacientes na FIDC. Todavia, tais estudos ainda não tiveram seguimento suficiente para definir se os pacientes com tais alterações sutis evoluiriam de forma diferenciada e, eventualmente, com disfunção ventricular.

5.2.3. Evolução para Cardiomiopatia Crônica

O risco de desenvolvimento de cardiomiopatia crônica tem sido avaliado em estudos de coorte nos últimos 60 anos, que foram congregados em revisão sistemática e metanálise recente.²⁹⁷ Os seguintes desfechos cardíacos primários foram considerados nesta revisão sistemática: (1) desenvolvimento de sintomas em geral ou de IC em específico; (2) desenvolvimento de cardiomiopatia estrutural ou arritmias cardíacas, conforme observado em resultados anormais por ECG ou ecocardiografia; e (3) presença de complicações decorrentes de cardiomiopatia grave, incluindo morte súbita, mortalidade associada à IC avançada, embolia pulmonar ou AVE. Vinte e três estudos apresentaram resultados observacionais longitudinais para pacientes

com a FIDC. A maioria foi de coortes prospectivas e conduzidas no Brasil ou na Argentina entre 1960 e 2005. Entre os estudos que incluíram dados de idade, as médias etárias variaram de 10 a 44 anos, com média geral de 31 anos. A duração média do acompanhamento foi de 8,5, com variação de 3 a 18 anos. O estudo concluiu que a taxa anual estimada combinada de desenvolvimento de CCDC foi de 1,9% (IC 95%, 1,3% - 3,0%). A probabilidade cumulativa do aparecimento de evidências de cardiomiopatia foi de aproximadamente 17% em 10 anos e 31% em 20 anos.²⁹⁷

Embora a taxa de evolução para cardiomiopatia seja assim estimada, ainda persistem muitas dúvidas sobre os mecanismos envolvidos na progressão da doença. Na mesma revisão sistemática citada acima,²⁹⁷ os autores não encontraram diferenças quanto à taxa de evolução com base no ano das investigações (anteriores ou posteriores a 1985), tamanho do estudo (> ou < 200 participantes), idade média dos participantes (< ou > 32 anos) ou sexo predominante. Entretanto, nos estudos originários do Brasil, os participantes tiveram uma taxa anual significativamente maior de desenvolvimento de cardiomiopatia (2,3%; IC 95%, 1,2% - 4,3%) em comparação com estudos de pacientes de outros países da América do Sul (1,1%; IC 95%, 0,5% - 2,4%; $P = 0,05$), mais uma vez ressaltando a importância de diferenças regionais no curso da doença.

De importância clínica, os autores relataram que o subgrupo de participantes que recebeu tratamento antiparasitário teve uma estimativa de taxa anual combinada, significativamente menor de desenvolvimento de cardiomiopatia (1,0%; IC de 95%, 0,5% - 1,9%) em comparação com o subgrupo que não recebeu tratamento etiológico (2,3%; IC de 95%, 1,5% - 3,5%; $P = 0,03$).²⁹⁷

Tais resultados são coerentes com a noção fisiopatológica geral de que existam, na verdade, evidências substanciais de que a persistência (carga) do parasita seja fator primordial para a progressão da FIDC para a CCDC. Em estudo referencial,³¹⁴ mostrou-se, em modelo murino de infecção pelo *T. cruzi*, que a persistência do parasita se correlaciona com a presença de doença cardíaca e que a eliminação dos parasitas dos tecidos foi associada à melhora da inflamação.

Estudos subsequentes demonstraram que a extensão da inflamação, de fibrose e a gravidade da doença estavam associadas à persistência do DNA do parasita em lesões cardíacas observadas em pacientes com a DC.^{315,316} A presença de parasitemia correlaciona-se significativamente com marcadores conhecidos de progressão da doença, como prolongamento do QRS, FEVE reduzida e níveis mais elevados de troponina e da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP).³¹⁷

Em coorte de 1813 pacientes com CCDC, aqueles previamente tratados com benznidazol apresentaram parasitemia significativamente reduzida, menor prevalência de marcadores de cardiomiopatia grave e menor mortalidade após dois anos de acompanhamento.³¹⁸ Resultados adicionais da coorte NIH-REDS2, com seguimento médio de 8,7 anos da coorte original,³¹⁹ mostrou que a incidência de cardiomiopatia em doadores de sangue soropositivos para *T. cruzi* foi de 13,8 (IC 95% 9,5-19,6) eventos/1000 aa (32/262, 12%) em comparação com 4,6 (IC 95% 2,3-8,3) eventos/1000 aa (11/277, 5%) em controles soronegativos, com uma diferença de incidência absoluta associada à infecção por *T. cruzi* de 9,2 (IC 95% 3,6-15,0) eventos/1000 aa. O nível de anticorpos anti-*T. cruzi* no início do estudo, uma medida indireta da carga parasitária, foi associado ao desenvolvimento de cardiomiopatia, com razão de chances ajustada de 1,4 (IC de 95% 1,1-1,8) por unidade de aumento no nível de anticorpo.³¹⁹

A importância da persistência do parasita no desenvolvimento da CCDC também é corroborada por extenso ensaio clínico não randomizado relatado por Viotti e cols.,³²⁰ mostrando que o tratamento com benznidazol, em comparação com ausência de tratamento etiológico, foi associado à redução da progressão da DC e aumento da soroconversão negativa. Outros estudos observacionais mostraram resultados semelhantes.³²¹⁻³²³

Por outro lado, existem evidências de que, uma vez estabelecida a cardiopatia, o parasitismo tecidual possa ter menor importância no curso clínico da doença, predominando os danos imunológicos aos tecidos. De acordo com esta possibilidade hipotética não haveria, estabelecida a cardiopatia, mais chance de, ao eliminar-se o fator parasitário tissular, isto reverter em benefício de história natural menos ominosa, porquanto lesões irreversíveis já estariam instaladas. Assim, o estudo BENEFIT, prospectivo, multicêntrico e randomizado

envolvendo 2.854 pacientes com CCDC que receberam benznidazol ou placebo por até 80 dias e foram acompanhados por uma média de 5,4 anos, mostrou que o uso do tripanomicida reduziu a parasitemia nos pacientes tratados, mas não influenciou significativamente a deterioração clínica cardíaca em relação ao grupo controle.³²⁴ Tais resultados têm sido objeto de discussões e interpretações distintas e complementares³²⁵ e a questão da importância da persistência do parasita nos pacientes com cardiopatia estabelecida continua controversa, conforme exposto em detalhes no capítulo de tratamento etiológico desta diretriz.

5.2.4. Formas Clínicas da Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

A CCDC apresenta história natural caracteristicamente lenta e progressiva, embora ocasionalmente possa ter evolução mais abrupta. Suas manifestações clínicas variam desde quadros assintomáticos (cardiopatia "silenciosa") até apresentações graves, com IC refratária, distúrbios do ritmo e fenômenos tromboembólicos, as três síndromes clínicas principais.³²⁶ Os principais sintomas são: dispneia aos esforços, fadiga, palpitações, tontura, síncope, dor torácica (angina, usualmente atípica) e edema de membros inferiores.

O exame físico geralmente demonstra uma ou mais alterações: sopro sistólico de regurgitação mitral e/ou tricúspide; desdobramento da segunda bulha cardíaca, geralmente associado a bloqueio de ramo direito (BRD); impulso apical difuso e deslocado no tórax; e arritmia, sendo as extrassístoles a forma mais comum.

5.2.4.1. Alterações em Exames Subsidiários

O ECG na DC tem fundamental valor diagnóstico e prognóstico.^{327,328} A ausência de alterações eletrocardiográficas, todavia, não é indicador fidedigno absoluto da ausência de acometimento cardíaco.²⁹⁹ O BRD é a anormalidade eletrocardiográfica mais comum, isoladamente ou em associação com outras alterações.^{329,330} É mais tipicamente associado com bloqueio divisional ântero-superior esquerdo (BDASE) e extrassístoles ventriculares (EV). A duração do QRS está diretamente relacionada ao tamanho do VE e inversamente relacionada com a FEVE.³³¹ A duração do QRS > 120ms e o intervalo QT >

440ms tem acurácia moderada em predizer FEVE reduzida em pacientes com DC.³³²

As anormalidades no ECG mais frequentemente associadas à redução da FEVE na DC são as extrassístoles supraventriculares e ventriculares frequentes, FA, bloqueios intraventriculares, ondas Q patológicas e alterações de ST-T.^{332,333} A combinação de distúrbios de condução intraventricular com extrassístoles ou com bradicardia sinusal associa-se tanto à redução da FEVE quanto ao aumento do volume do VE.³³⁴ Deve-se ainda reconhecer que alterações eletrocardiográficas causadas pela DC tendem, em indivíduos mais longevos, a somar-se àquelas ocasionadas pelo próprio processo inerente ao envelhecimento biológico.³⁰³ Apresentação mais detalhada das alterações de ECG que configuram CCDC e das que não são consideradas suficientes para firmar este diagnóstico, encontra-se em outros capítulos desta diretriz.

A radiografia de tórax é importante exame complementar no diagnóstico dos pacientes com CCDC, possibilitando não somente avaliar-se o aumento das câmaras cardíacas como, em especial, o grau de congestão pulmonar, alteração não perceptível pela ecocardiografia habitual.^{335,336} Há baixa correlação entre o aumento da silhueta cardíaca à radiografia de tórax e o grau de disfunção ventricular sistólica.³³⁵ Por outro lado, a cardiomegalia detectada por índice cardiotorácico (ICT) > 0.5 ao RX tem melhor correlação com o aumento do diâmetro diastólico do VE (DDVE), e sugere a presença de disfunção ventricular esquerda sistólica.³³⁷

De forma geral, na CCDC, as alterações radiológicas são semelhantes às detectadas em outras miocardiopatias dilatadas, porém uma particularidade interessante refere-se a um fato conspícuo descrito por clínicos há várias décadas: em muitos pacientes com evidente congestão sistêmica, incluindo ascite, hepatomegalia e anasarca, há nítida desproporção entre o grau avançado de cardiomegalia e a pouco intensa congestão pulmonar.³³⁶

O ECO transtorácico tornou-se, há décadas, importante instrumento no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com DC, em suas diversas formas.^{338,339} O ECO é o exame não invasivo mais utilizado na avaliação da função cardíaca, por ser altamente disponível e confiável em sua obtenção e interpretação, além de ter custo relativamente baixo. O ECO permite determinar o estado evolutivo e alterações mais sutis do comprometimento

cardíaco, especialmente em fases menos avançadas da cardiomiopatia. Particularidade muito expressiva nesta cardiomiopatia, verifica-se que até 13% dos pacientes com CCDC no estágio B (ver gradação da IC mais adiante), apresentam característico déficit segmentar, apesar de função sistólica biventricular global preservada.³⁴⁰ É relevante observar que tais alterações isoladas de mobilidade segmentar do VE evidenciam nítida conotação de mau prognóstico, como verificado em estudos seriados com ecocardiografia.^{341,342}

Dentre os vários parâmetros analisados, os mais importantes são: FEVE, diâmetro do átrio esquerdo, volume do átrio esquerdo, diâmetros sistólico e diastólico do VE, função diastólica, função sistólica do ventrículo direito (VD), contratilidade global e segmentar do VE, contratilidade global do VD e presença de aneurisma vorticilar ou de ponta do VE.

O estudo ecocardiográfico do VD é de mais difícil realização, por óbices técnicos, tanto inerentes à própria câmara ventricular, como à essência do método ultrassonográfico. Em parte, por isto, há percepção de que a disfunção do VD seja mais evidente quando há envolvimento concomitante e significativo do VE.^{343,344} Apesar desta noção fisiopatológica, há evidência, derivada de estudos empregando outros métodos - como a ventriculografia radionuclear, a RMC, e a própria ecocardiografia mais especializada - de que alguns pacientes com a CCDC apresentam precocemente importantes alterações morfofuncionais isoladas do VD.^{203,345-348} Nessas condições, na ausência de concomitante envolvimento patológico do VE, e enquanto a impedância do circuito pulmonar se mantiver reduzida, a disfunção da câmara ventricular direita deve passar sem repercussão perceptível, uma vez que a *vis-a-tergo* ventricular esquerda é suficiente para a manutenção de fluxo e de resistência vascular pulmonar normais, conforme aventado em publicação seminal sobre o tema.³⁴⁹

Finalmente, quando aparece na história natural da doença, a disfunção sistólica ventricular direita, clinicamente manifesta, agrega significativo fator negativo ao prognóstico de pacientes com a CCDC.³⁵⁰

5.2.4.2. Arritmias Cardíacas

É manifestação extremamente comum na CCDC, sendo a atividade ectópica ventricular a predominante desde as fases iniciais de sua história

natural. Assim, globalmente se constata que 15% a 55% dos indivíduos com sorologia positiva contra o *T. cruzi* apresentam EV. Quando tais pacientes, com alterações no ECG em repouso e IC manifesta são estudados através da eletrocardiografia dinâmica, praticamente todos os pacientes (99%) apresentam EV, sendo que em 87% elas são multiformes, ou se apresentam como formas repetitivas (pareadas) ou mesmo como taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), ou seja, três ou mais ectopias ventriculares sucessivas, com duração inferior a 30 segundos.³⁵¹

O acometimento do nó sinusal e do sistema de condução atrioventricular também é muito frequente nos pacientes com CCDC. A disfunção do nó sinusal pode se manifestar como bradicardia ou mesmo parada sinusal, bloqueio sinoatrial de segundo grau, ritmo juncional e ritmo idioventricular acelerado. O bloqueio atrioventricular (BAV) de 1º grau constitui um dos distúrbios de condução atrioventricular mais encontrados, podendo ser transitório ou fixo. O BAV de 2º grau é menos frequente, podendo ser do tipo Mobitz I (Wenckebach), Mobitz II ou de grau avançado. O BAV de 3º grau ou total (BAVT) pode ocorrer em 10% dos pacientes, sendo mais frequente do que em qualquer outra cardiopatia adquirida. FA tende a ser manifestação mais tardia, geralmente associada a graus mais avançados de disfunção sistólica e dilatação ventricular.

As arritmias podem ser assintomáticas ou causar palpitações, tonturas, dispneia, fraqueza, pré-síncope, síncope ou parada cardíaca. A morte súbita é responsável por 50% a 65% dos óbitos por DC.³⁵² A morte súbita costuma ser precipitada por exercícios físicos e pode ser associada a taquicardia ventricular sustentada (TVS) ou fibrilação ventricular (FV), e, menos frequentemente, assistolia ou BAVT. Cerca de 40% a 50% dos casos de morte súbita são assintomáticos antes do episódio fatal, porém, na maioria dos pacientes, há concomitância de comprometimento grave da função sistólica ventricular e do sistema de condução. A gravidade das arritmias ventriculares tende a se correlacionar com o grau de disfunção ventricular. Entretanto, diversamente do que ocorre em outras doenças, não é incomum que pacientes com CCDC e arritmias ventriculares malignas apresentem função ventricular esquerda global relativamente preservada (mas, muitas vezes, com discinesias regionais indicativas de fibrose localizada).³⁵³ Episódios de arritmias ventriculares

malignas são muito mais frequentes em pacientes com CCDC do que naqueles com outras formas de cardiopatia (como a decorrente de doença coronária ou miocardiopatia dilatada de outras etiologias).³⁵⁴⁻³⁵⁶

5.2.4.3. Síndrome de Insuficiência Cardíaca

Esta manifestação também aparece em muitos pacientes durante a história natural da CCDC, usualmente com evidências de disfunção biventricular, e incluindo sintomas precoces como dispneia, fadigabilidade, edema de membros inferiores e dor torácica atípica. A disfunção diastólica pode ser observada precocemente na história natural da CCDC, na ausência de disfunção sistólica regional ou global do VE, e pode ser explicada por certo grau de fibrose difusa desta câmara.³⁵⁷

Conforme apontado acima, em alguns pacientes, a IC direita pode ser mais proeminente do que a IC esquerda, mas a disfunção do VD, quando clinicamente manifesta, geralmente está associada à disfunção ventricular esquerda em estágio avançado da CCDC.^{343,349}

Uma classificação para IC de etiologia da DC, considerando-se a presença ou não de defeitos funcionais e/ou estruturais em geral, e a função sistólica ventricular esquerda, em especial, mostra-se útil quando aplicada à CCDC, após discretas modificações a partir das diretrizes de 2011 da SBC, permitindo a identificação de subgrupos ou estágios evolutivos distintos do ponto de vista prognóstico e terapêutico.¹ A classificação da IC de acordo com a FEVE é mostrada na **Tabela 5.1**. A classificação em estágios evolutivos aparece a seguir, na **Tabela 5.2**.

5.2.4.4. Síndrome Tromboembólica Sistêmica e Pulmonar

Esta síndrome também é bastante comum na CCDC, e fenômenos tromboembólicos venosos e arteriais constituem a terceira causa de morte.^{352, 358} Do ponto de vista clínico, predominam os fenômenos tromboembólicos que atingem o cérebro, seguidos por embolia para outros órgãos sistêmicos e membros, e por embolia pulmonar diagnosticada em vida. O AVE pode ser a primeira e devastadora manifestação da doença.

Para a síndrome tromboembólica ser tão frequente na CCDC concorrem diversos fatores, que podem ser variavelmente predominantes, de acordo com

Tabela 5.1 – Cardiomiopatia crônica da doença de Chagas: função sistólica normal e classificação da insuficiência cardíaca de acordo com a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

CATEGORIA	CRITÉRIO
Função Ventricular Sistólica Global Normal	<ul style="list-style-type: none"> • FEVE \geq 55% - sem disfunção segmentar - com disfunção segmentar
Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida (ICFEI_r)	<ul style="list-style-type: none"> • FEVE entre 41% e 54%
Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFE_r)	<ul style="list-style-type: none"> • FEVE \leq 40%
Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Melhorada (ICFE_m)	<ul style="list-style-type: none"> • FEVE prévia < 40% com aumento de 10 pontos percentuais, atingindo taxas acima de 40%

a fase da história natural da doença. Assim, o aneurisma apical emboligênico pode ser alteração precoce na CCDC, mas, muito mais comumente, trombozes em veias sistêmicas com potencial de causar embolia pulmonar são complicações da IC, quando o débito cardíaco e o retorno venoso estão prejudicados. De forma análoga, nesta condição de IC, a dilatação de câmaras favorece a trombose parietal em átrios e ventrículos, provocando embolias sistêmicas e/ou pulmonares. FA também é mais frequente em casos avançados de CCDC, e concorre para aumentar o risco de complicações tromboembólicas.

A DC, *per se*, é uma das principais causas de AVE na América Latina, com esta etiologia representando até 20% desta complicação em áreas endêmicas.³⁵⁸⁻³⁶⁰ A incidência de AVE em pacientes com DC conhecida varia de 0,56 a 2,67 por 100 pessoas-ano.³⁶¹ A CCDC deve, portanto, ser regularmente incluída no diagnóstico diferencial do AVE na América Latina.³⁶² Disfunção sistólica ventricular, aumento do volume do átrio esquerdo, aneurisma apical, trombose cavitária mural e arritmias, como a FA, parecem

Tabela 5.2 – Classificação da doença de Chagas crônica em estágios evolutivos

	FORMA INDETERMINADA	CARDIOMIOPATIA CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS			
	Estágio A	Estágio B1	Estágio B2	Estágio C	Estágio D
Características	Assintomático; Sem doença estrutural cardíaca e digestiva (ECG e estudo radiológico); Risco de desenvolver CCDC (30%)	Doença estrutural cardíaca; Função ventricular sistólica global normal; Sem sintomas de IC	Doença estrutural cardíaca; Disfunção ventricular sistólica global; Sem sintomas de IC	Doença estrutural cardíaca; Disfunção ventricular sistólica global; Sintomas prévios ou atuais de IC	Doença estrutural cardíaca; Disfunção ventricular sistólica global; Sintomas de IC em repouso, refratários ao tratamento clínico otimizado
ECG	Normal	Alterado	Alterado	Alterado	Alterado
Disfunção ventricular segmentar	Geralmente ausente	Pode estar presente	Pode estar presente	Pode estar presente	Geralmente ausente
FEVE (Eco – Simpson)	≥ 55%	≥ 55%	< 55% (geralmente entre 41% e 54%)	< 55% (geralmente ≤ 40%)	Geralmente ≤ 25%
Classe funcional (NYHA)	Não aplicável	I	I	I, II, III ou IV	IV
Cardiomegalia (Rx tórax)	Ausente	Ausente	Pode estar presente	Geralmente presente	Presente
Arritmia ventricular complexa (Holter 24h)*	Geralmente ausente	Pode estar presente	Geralmente presente	Presente	Presente
Fibrose miocárdica (realce tardio à RMC)	Pode estar presente	Geralmente presente	Geralmente presente	Presente	Presente

**pares/salvas de extrasístoles ventriculares. CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; RMC: ressonância magnética cardíaca.*

ser importantes fatores de risco na gênese do AVE de etiologia da DC, caracteristicamente de natureza cardioembólica.³⁶³ De fato, em 50%-70% dos pacientes, o AVE se manifesta com síndrome de circulação anterior parcial, que inclui 2 dos 3 sinais: déficit motor ou sensorial envolvendo a face, braço e perna; hemianopsia homônima; e disfunção cerebral superior, expressa por afasia ou déficit visuoespacial. Com menos frequência, os pacientes apresentarão uma síndrome lacunar ou de circulação posterior.

Um escore de risco (*IPEC-FIOCRUZ*) para AVE foi desenvolvido em estudo observacional prospectivo de 1.043 pacientes.³⁶⁴ Conforme discutido em capítulo específico desta diretriz sobre complicações tromboembólicas na DC, há presentemente necessidade de o escore ser revisitado para atender a considerações científicas mais atualizadas.

6. Diagnóstico da Cardiomiopatia da Doença de Chagas

6.1. Métodos para Evidenciar a Infecção pelo Agente Etiológico (*T. cruzi*)

6.1.1. Introdução

O diagnóstico de uma doença infecciosa deve ser apoiado por dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Estes três elementos devem ser considerados para confirmar o diagnóstico ou para excluí-lo.³⁶⁵

Alguns dados clínicos podem ser considerados muito sugestivos de CCDC, como o BRD no ECG.³⁶⁶ Mas nenhuma anormalidade eletrocardiográfica é específica da CCDC, e tampouco ocorre em todos os pacientes com a doença. Os dados epidemiológicos, em particular a procedência do paciente, de áreas reconhecidamente endêmicas, também auxiliam no diagnóstico. Assim, outro dado que deve ser valorizado relaciona-se aos antecedentes familiares, presentes em dois terços dos pacientes de área endêmica, em particular mãe ou irmãos infectados ou com história de morte súbita.³⁶⁷

O laboratório pode detectar o parasito ou, mais comumente, os anticorpos anti-*T. cruzi*. Na fase crônica da DC a maioria dos pacientes apresenta baixa parasitemia, e os parasitos não são encontrados no exame de sangue, portanto, com base nesta informação, não se deve excluir a etiologia pela ausência do protozoário. Ao contrário, praticamente todos os infectados crônicos apresentam anticorpos anti-*T. cruzi*, em níveis/concentrações variáveis. Pelo exposto, o clínico que deseja confirmar, ou excluir a etiologia *tripanossomótica cruzi* em paciente com cardiopatia, deve solicitar, inicialmente, os exames sorológicos.

6.1.2. Exames Sorológicos Disponíveis e Testes a Solicitar

Os exames sorológicos disponíveis podem ser divididos em testes convencionais e não convencionais. Cada laboratório utiliza diferentes testes, tais como imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação indireta (HAI), ensaio imunoenzimático (ELISA), dentre os convencionais, e, nos últimos anos, testes não convencionais, como quimioluminescência magnética (CMIA) e a eletroquimioluminescência (ECLIA) em plataforma automatizada, assim como testes rápidos. Todos estes testes podem utilizar, como antígenos, produtos não purificados ou purificados (recombinantes, sintéticos e outros).³⁶⁵ A OMS recomenda solicitar dois testes de princípios diferentes para o diagnóstico de DC, que podem ser convencionais ou não convencionais.^{2,38,60,368}

6.1.3. Interpretação dos Resultados (Figura 6.1)

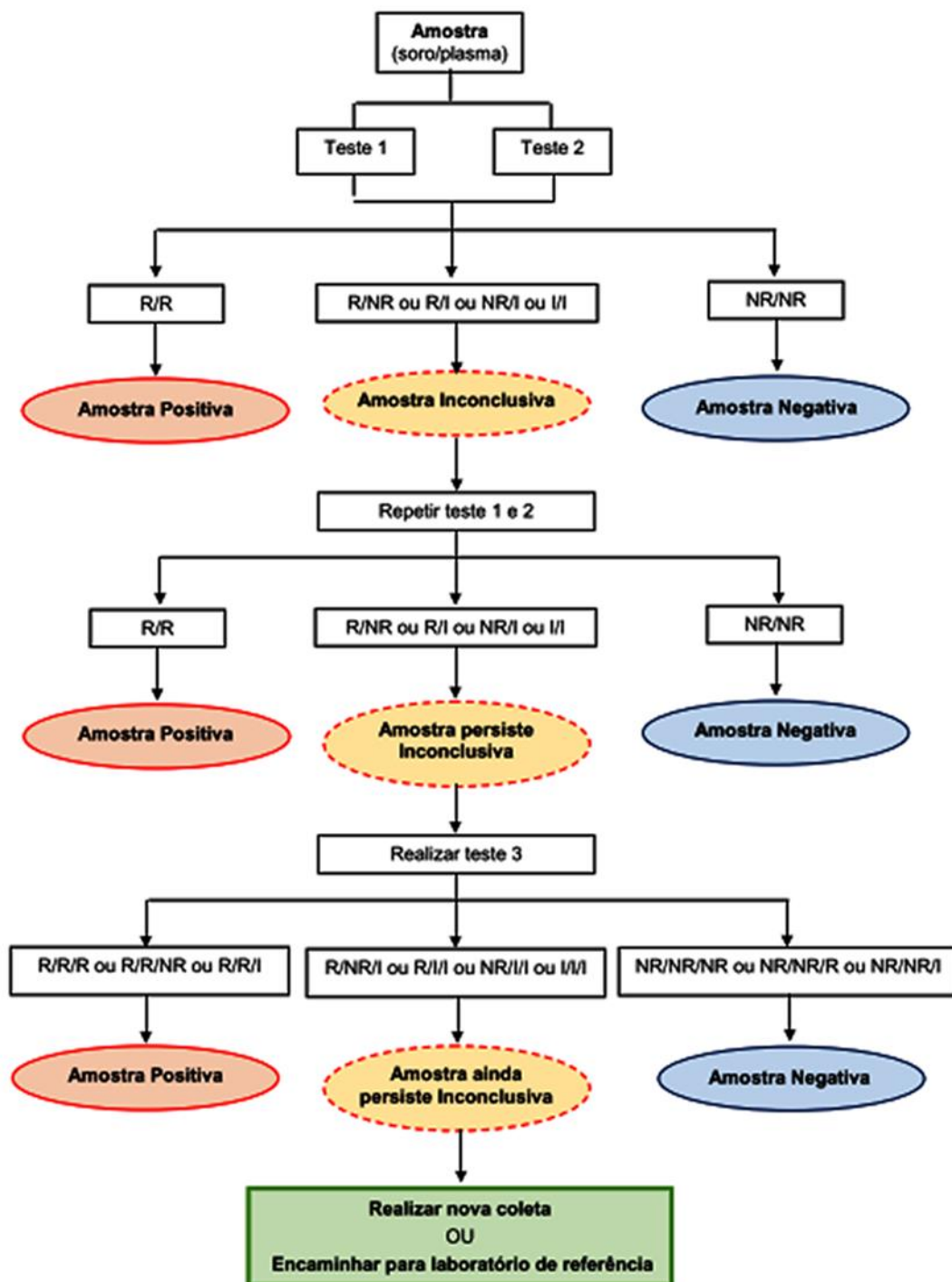


Figura 6.1 – Fluxograma do diagnóstico sorológico da doença de Chagas.

Legenda - R: Reagente, NR: Não Reagente, I: Indeterminada

Observação: Teste 1: IFI ou HAI ou ELISA ou Quimioluminescência ou Eletroquimioluminescência; Teste 2: Teste diferente do Teste 1; Teste 3: De princípio diferente do Teste 1 e do Teste 2.

A combinação do resultado dos dois testes permite classificar o soro do paciente como positivo (dois testes reagentes) ou negativo (dois testes não reagentes). Trata-se de resultados concordantes entre os dois testes

realizados.³⁶⁹ Dois testes positivos (reagentes) indicam que o paciente é soropositivo, ou seja, que o paciente apresenta anticorpos anti-*T. cruzi* por duas metodologias diferentes, e significa que é infectado pelo *T. cruzi*. Quando o resultado do exame é não reagente (concordante por dois testes de princípios diferentes), a sorologia é negativa; nestes casos, em geral não há antecedentes epidemiológicos, e as alterações clínicas, se existentes, podem ser explicadas por outras causas, diferentes da infecção pelo *T. cruzi*. Em uma terceira possibilidade, que não é habitual (<5% dos casos), o resultado não é concordante, ou seja, um teste fornece resultado reagente e o outro teste resultado não reagente.

Finalmente, existe ainda a possibilidade de que um dos testes apresente resultado indeterminado, ou seja, situe-se numa faixa estreita entre o considerado negativo e positivo. Trata-se de resultado na região chamada “cinza”, observado, por exemplo, na transferência passiva de anticorpos maternos de mãe infectada para o seu filho. A queda progressiva da concentração de anticorpos maternos no recém-nascido não infectado, em torno do 3º.mes de idade, pode corresponder a esta região cinza, com resultado indeterminado.³⁶⁹

Nessas raras eventualidades de discordância, o médico, após avaliar os dados epidemiológicos e clínicos, pode adotar as seguintes atitudes: avaliar se o paciente foi submetido à tratamento específico anteriormente; e verificar se houve antecedentes de leishmaniose tegumentar ou de outras doenças, em particular, as autoimunes. Nestes casos deve-se solicitar nova coleta de sangue. Com frequência, o resultado discordante torna-se concordante na nova amostra. Se o resultado indeterminado persistir, deve-se encaminhar o paciente para um serviço/laboratório especializado, onde outras técnicas serão realizadas, até chegar a uma conclusão final. Na excepcional eventualidade de que mesmo o laboratório de referência não consiga precisar se o indivíduo é infectado ou não, pode-se recorrer a exames parasitológicos (vide abaixo). Nesses casos deve-se fazer avaliação clínica com ECG. No entanto, ainda que tenha um EGC normal, o paciente com sorologia inconclusiva, deverá ser orientado a não doar sangue.

6.1.4. Situações Especiais

6.1.4.1. Resultados Sorológicos Inconclusivos

Como já apontado, não são habituais (<5%) e frequentemente estão associados à presença de outras doenças, em particular leishmaniose visceral ou tegumentar, lupus eritematoso disseminado, hepatopatias crônicas, em geral com aumento de gama globulina. São as chamadas reações cruzadas. Assim, devem ser investigadas outras causas e questionar se o paciente recebeu tratamento com benznidazol no passado. Caso isto se comprove, poderia indicar que a concentração de anticorpos do indivíduo diminuiu como consequência do tratamento e o resultado da sorologia tornou-se indeterminado.

6.1.4.2. Resultado Laboratorial Não Corresponde ao Esperado Clinicamente

Como já referido, devem ser solicitados dois testes sorológicos de princípios diferentes, de preferência incluindo os títulos obtidos, indicando a concentração de anticorpos. Quase sempre ambos os resultados são positivos ou negativos. Raras vezes os resultados dos dois testes empregados são discordantes e podem se apresentar em algumas combinações: um negativo e outro positivo, ou um positivo e outro indeterminado. Nessas situações, deve-se solicitar nova coleta de sangue, empregando as mesmas técnicas e, se possível, uma terceira técnica (por ex. se ELISA for reagente e IFI não reagente, solicitar HAI ou quimioluminescência (CLIA), ou ELISA com outros antígenos). Em geral, com este procedimento é possível obter um resultado conclusivo.

Interferências de diversas origens podem dar lugar a um resultado falso reagente que não se confirma pelos outros dois testes, negativos. Em outros casos, um teste pode ser não reagente, e o mesmo soro reagente pelos outros dois testes. Os dados clínicos e os antecedentes epidemiológicos em geral permitem chegar ao diagnóstico. Em outras circunstâncias, os dados clínicos e epidemiológicos apontam para infecção por *T. cruzi*, porém os testes sorológicos solicitados são negativos. Pode-se recorrer a um laboratório de referência (ou serviço especializado) para nova coleta de sangue e execução de outros testes. Na experiência destes laboratórios, quando o resultado é totalmente negativo, em três testes de princípios diferentes, em geral não se

trata de infecção pelo *T. cruzi*. Assim, existem casos de BRD por outras causas, e também sendo relativamente frequente encontrar famílias em que alguns dos membros não são infectados pelo *T. cruzi*, o que leva à hipótese de resistência natural à doença, reconhecida em outras infecções como hanseníase e tuberculose. Também é possível que se trate de um caso de cura espontânea, raro, porém possível. Há relatos na literatura de casos excepcionais de infecção pelo *T. cruzi* sem a presença de anticorpos no soro dos pacientes.³⁷⁰ Se houver esta suspeita, devem ser solicitados testes parasitológicos para esclarecer a dúvida.

6.1.4.3. Parasitemia

Embora a maioria dos pacientes crônicos apresentem baixa carga parasitária no sangue periférico, cerca de 20% deles podem apresentar elevada parasitemia, detectada por testes de multiplicação (hemocultura, PCR) seriados. Nos casos de RDC por imunossupressão (HIV e outros), a maioria dos pacientes vão apresentar elevada parasitemia. Deve-se lembrar que “reativação” significa que o indivíduo, do ponto de vista laboratorial, está na fase aguda, que é definida pela presença de parasitos no sangue periférico por exame direto, só observável, no contexto da história natural da infecção, em curto período da fase aguda inicial e durante a própria reativação a partir de fase crônica. Ressalte-se que a definição laboratorial de fase aguda é dada pela verificação de parasitos viáveis no sangue periférico.

6.1.4.4. Sorologia Negativa em Pacientes na Fase Crônica

Embora possível, é excepcional e foi observada em pacientes na Bolívia.³⁷⁰

6.1.4.5. Cura Espontânea

A cura espontânea da DC foi relatada por Zeledón e cols.,³⁷¹ após coletar sangue de pacientes infectados na América Central, anos após a respectiva fase aguda, que foi devidamente registrada com testes parasitológicos diretos positivos, durante a época em que não existia tratamento específico. A raridade deste fenômeno foi comprovada quando, posteriormente, relatou-se em estudo com 110 indivíduos na fase crônica da

doença, seguidos por mais de 10 anos, que nenhum deles apresentou titulação posterior menor do que a inicial.³⁷² Ainda assim, tem-se observado este fenômeno com ocorrência < 1%, ou seja, é possível, porém muito raro; habitualmente, a segunda coleta de amostra sempre apresenta algum nível de anticorpos por algumas das técnicas empregadas, isto é, não há negativação total. Se houver, outras hipóteses devem ser avaliadas, dentre as quais a mais provável se deve às diferenças entre testes de procedências distintas.

6.1.4.6. Diagnóstico de Fase Aguda

Excepcional no Brasil nos dias de hoje, é praticamente limitada a casos de transmissão pela via oral, em particular na região amazônica (aproximadamente 350 casos por ano), por meio de alimentos contaminados com triatomíneos infectados ou por suas fezes. A transmissão via oral representa atualmente a principal causa da doença aguda em vários países sul americanos.¹¹⁴

Em contexto geral, a DC aguda pode ser causada por triatomíneos (transmissão vetorial e oral), transmissão transfusional ou transplante de órgãos sólidos, vertical ou congênita, e por acidente de laboratório. A RDC em indivíduo imunossuprimido natural ou iatrogenicamente também é considerada como fase aguda. Nesses casos, o diagnóstico laboratorial é realizado pela pesquisa direta do parasito com utilização dos métodos parasitológicos que podem incluir a PCR.³⁷³

6.1.4.7. Serviços de Hemoterapia

O objetivo destes serviços é oferecer sangue de qualidade, e para tal, devem utilizar testes de elevada sensibilidade, capazes de detectar > 99% das amostras infectadas. Porém, este raciocínio não se aplica ao diagnóstico da doença. Como consequência do zelo necessário para obter sangue sem agentes infecciosos, a especificidade pode ser menor (98%), acarretando exclusão do sangue, porém não significando automaticamente que este doador em particular esteja infectado. Com frequência, lida-se com um indivíduo que foi doar sangue e foi notificado da sua condição de possivelmente infectado. Nessas circunstâncias, é obrigatório solicitar os dois testes sorológicos de princípios diferentes, como já abordado. Embora na casuística de serviços de

referência, entre 70% e 80% dos doadores excluídos, sejam efetivamente infectados, uma proporção significativa (20% a 30%) destes indivíduos não terão confirmação de DC, reforçando a necessidade de nova coleta e solicitação de dois testes sorológicos.³⁷⁴

6.1.4.8. Transmissão Congênita

A transmissão vertical (materno-fetal) representa a principal via de transmissão do *T. cruzi* em regiões livres do vetor, assim como em muitas áreas endêmicas.⁵⁹ A taxa de prevalência deste tipo de transmissão no Brasil é de 1,7%, um dos menores índices, comparado a outros países sul americanos.^{57,87} É importante considerar que bebês nascidos de mulheres com infecção crônica por *T. cruzi*, apresentando sinais clínicos sugestivos de DC aguda, devem fazer os testes de diagnóstico para infecção, o mais rápido possível. O diagnóstico precoce da DC congênita é de enorme importância, considerando que o tratamento tripanossomicida dos recém-nascidos infectados, no primeiro ano de vida, apresenta 100% de cura.

Mas, é necessário levar em consideração a possibilidade da passagem de anticorpos (IgG) entre a mãe e o feto por via transplacentária durante a gestação, sendo a mãe infectada com *T. cruzi*, e não tendo ocorrido infecção fetal. Assim, para se detectar a transmissão congênita, recomenda-se, preferencialmente, o diagnóstico parasitológico no sangue do cordão ou do recém-nascido nas primeiras 72h. Alternativamente, o diagnóstico poderá ser firmado, na ausência de sintomas e sinais de infecção, durante os primeiros meses de vida, por meio de métodos parasitológicos diretos (exame a fresco, microhematócrito, creme leucocitário e PCR), com avaliação de duas ou três amostras para ampliação da sensibilidade.² Os bebês negativos ao teste parasitológico inicial devem ser testados por sorologia entre 9 e 12 meses de idade, quando os anticorpos maternos terão desaparecido. A persistência de títulos inalterados de anticorpos anti-*T. cruzi*, em crianças a partir de 9 meses de idade, é indicativa de infecção congênita, e, em contrapartida, a ausência destes anticorpos neste momento afasta a possibilidade de infecção na criança.²

6.1.4.9. Sorologia no Indivíduo Infectado, mas Tratado com Quimioterápicos

O seguimento de pacientes após o tratamento específico da infecção, por meio de exames laboratoriais, será abordado mais detalhadamente no capítulo referente à quimioterapia da doença em geral. Aqui, para quem procura subsídios para a exclusão ou confirmação diagnóstica, registre-se que se trata de assunto muito sensível e complexo, a ser resumido a alguns princípios. Assim, segundo J. R. Cançado, "é óbvio que se o infectado tem anticorpos e parasitos, para se considerar que está curado (após quimioterapia), ambos teriam que desaparecer". Esta máxima aplica-se aos tratados na fase aguda (70% de cura), em períodos de meses. Também foi demonstrada em crianças que receberam o tratamento tripanossomicida já em fase crônica, mas recente, comprovando negatificação da sorologia (ELISA com antígenos recombinantes) em 58% a 62% dos casos, após 3 a 4 anos de seguimento.^{375,376} Foi verificado também, em proporção menor (25%), nos pacientes tratados na fase crônica tardia, que esta negatificação só ocorreu após décadas da realização do tratamento. Trata-se de questão de tempo, relacionada ao período de convívio do parasito com o paciente (semanas, anos, décadas).³⁷⁷⁻³⁸¹ A análise de cura deve ser baseada na negatificação das provas sorológicas ou até mesmo na diminuição (desde que expressiva) da concentração dos anticorpos, preferencialmente com testes diagnósticos que utilizem antígenos não purificados.

6.1.4.10. Testes Sorológicos Rápidos

Os testes de diagnóstico rápido, em geral, são de fácil manipulação e dispensam realização em laboratórios de referência para diagnóstico especializado, em relação às técnicas sorológicas clássicas. Existem diversos tipos disponíveis para diagnóstico da DC. Muitos deles podem ser realizados com soro ou com sangue periférico, e podem ser armazenados em temperatura ambiente por longo período de tempo. Seu uso é indicado em áreas endêmicas, principalmente em pesquisa de campo (inquéritos soropidemiológicos), por contribuir para aumentar o acesso ao diagnóstico, em localidades de difícil cobertura. No entanto, apesar de serem utilizados para esta finalidade, os testes rápidos para DC não são comumente recomendados

como método de diagnóstico independente pela OMS (devido à baixa sensibilidade).³⁸²

6.1.4.11. Testes Parasitológicos

Devem ser solicitados em situações especiais, e não de rotina. Existem vários tipos de testes parasitológicos utilizados na fase crônica da DC, que, devido à baixa parasitemia, têm como objetivo promover a multiplicação daqueles poucos parasitos existentes, por meio de hemocultura, xenodiagnóstico, inoculação em animais de experimentação ou a identificação de ácidos nucleicos (DNA ou RNA, pela técnica da PCR) específicos deste protozoário.

A multiplicação de parasitos pode levar várias semanas, e, portanto, o resultado pode ser demorado. São técnicas “in house”, que demandam condições especiais (reagentes, insetário, biotério), assim como pessoal altamente qualificado. Em geral, são realizados apenas em centros especializados de pesquisa. A hemocultura e o xenodiagnóstico aplicados na fase crônica apresentam sensibilidades baixas e variáveis (cerca de 20%) e quando repetidos, a probabilidade de detecção pode ser aumentada, atingindo até 60% de sensibilidade.^{365,368,369,383} Para alguns pacientes com parasitemias muito reduzidas, até mesmo exames sucessivos apresentarão, persistentemente, resultados negativos.

No caso do método empregando PCR, a identificação de parte do material genético do parasito demanda menos tempo (horas), porém também exige reagentes e condições técnicas especiais. Pela sua importância, a técnica de PCR será enfatizada a seguir.

6.1.4.11.1. Indicações de Testes Parasitológicos, em Particular, Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Entre as principais encontra-se o seguimento de pacientes tratados com benznidazol ou outros quimioterápicos. Métodos de diagnóstico acurados e marcadores fidedignos de resposta ao tratamento parasiticida são prioridades na pesquisa e desenvolvimento de recursos em geral para aplicação em DC.³⁸⁴ A PCR tem sido valorizada para avaliação e monitoramento de pacientes, quando um resultado positivo de detecção de material genético do parasito, ao

final do tratamento tripanocida, indica falha terapêutica.³⁸⁵ Em contraste, no pós-tratamento, um resultado negativo de PCR não é indicativo de cura da infecção. Cumpre também destacar que a conversão sorológica negativa em pacientes crônicos tratados e que apresentam resposta favorável ao tratamento, pode levar muitos anos.³⁸⁶ A PCR pode indicar antecipadamente uma resposta de falha terapêutica, demonstrando resistência ao tratamento tripanocida, ou seja, ineficácia do esquema terapêutico.

Em casos de RDC, a PCR também é de utilidade, permitindo detecção precoce da mesma. O monitoramento de RDC em indivíduos imunossuprimidos é área de crescente interesse. A RDC em pacientes infectados na fase crônica que adquiriram HIV ou durante terapias imunossupressoras, após transplante de órgãos, doenças autoimunes ou câncer, geralmente induz aumento da parasitemia, e caracterizando DC aguda.³⁸⁷⁻³⁸⁹ Nos casos de imunossupressão resultantes de TC, a exclusão do processo de rejeição, e detecção da RDC podem ser efetivadas precocemente por meio de PCR realizada em amostras de sangue periférico e de biópsia endomiocárdica.³⁹⁰⁻³⁹²

6.1.4.11.2. Interpretação de Resultados de Testes Parasitológicos

Os testes parasitológicos, por definição, só têm valor se forem positivos, ou seja, por crescimento numérico dos parasitos, ou pela demonstração de estruturas amplificadas do parasito (PCR). Um teste negativo, em si, não tem valor, pois o resultado só é válido para aquela amostra, no dia da coleta. É possível que nova amostra, coletada em outro dia, seja positiva. Ou seja, um teste parasitológico negativo, não significa que o indivíduo não esteja infectado pelo *T. cruzi*, ou que tenha sido curado da infecção.

6.1.4.12. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A partir dos anos 1990, a PCR passou a ser utilizada como método molecular de apoio para o diagnóstico de pacientes na fase crônica da DC, devido à sua maior sensibilidade em relação aos testes de multiplicação de parasitos (hemocultura e xenodiagnóstico), além de demonstrar elevado potencial de aplicação no monitoramento de quimioterapia tripanocida.³⁹³⁻³⁹⁶

Vários estudos têm demonstrado resultados positivos por PCR em 40% a 70% dos pacientes crônicos diagnosticados previamente por sorologia

convencional. Essa variabilidade na positividade é dependente de inúmeros fatores, como o grau de parasitemia, volume de sangue coletado e da amostra de sangue para isolamento de DNA, método de purificação do DNA, região alvo a ser amplificada, características das populações de estudo e ainda da elevada diversificação genética, observada entre as DTU do parasito.³⁹⁷⁻⁴⁰¹

Diferentes combinações de alvos moleculares, conjuntos de iniciadores da reação, métodos de extração e plataformas de amplificação de DNA, têm sido usadas para avaliar a acurácia do método em amostras de sangue periférico de pacientes com DC crônica; em geral, a sensibilidade alcançada para fins de diagnóstico é mais baixa, comparada aos testes sorológicos.⁴⁰¹ Nesse contexto, para estes pacientes, os métodos de detecção com base molecular apresentam um valor diagnóstico limitado, por sensibilidade significativamente mais baixa do que os testes baseados em sorologia.^{400,402}

Ressalte-se que a positividade da PCR confirma a presença do parasito em uma determinada amostra, porém, devido à escassez e intermitência da circulação dos parasitos, características da fase crônica, um resultado de PCR negativo não exclui a infecção.³⁹⁸ Por outro lado, no caso de amostras positivas, a PCR possibilita a caracterização das DTU infectantes do *T. cruzi*, diretamente do sangue do paciente, não sendo necessário o isolamento prévio do parasito.

Para a seleção do alvo molecular de detecção do material genético de *T. cruzi*, recomenda-se o uso de sequências conservadas do DNA (presentes em todas as linhagens genéticas do parasito), que sejam exclusivas de *T. cruzi* (especificidade), e que estas sequências sejam representadas em múltiplas cópias no genoma (maior sensibilidade). Os alvos mais frequentemente usados na PCR convencional (qualitativa) têm sido o DNA do cinetoplasto ou kDNA (genoma mitocondrial) e as unidades de repetição (DNA satélite), presentes no genoma nuclear.⁴⁰²

A PCR, em tempo real ou quantitativa, (qPCR) possibilita determinar a carga parasitária pela quantificação de sequências de DNA específicas. Para os ensaios de quantificação, as sequências de DNA satélite são preferencialmente usadas, devido à menor variabilidade no número de cópias entre as diferentes linhagens genéticas de *T. cruzi*, comparadas aos minicírculos do kDNA.⁴⁰³

6.1.4.13. Procedimentos Operacionais para Uso da PCR

1. Coleta de sangue: em geral são coletados 10mL de sangue periférico (mínimo de 5mL) em tubos com EDTA (qualquer outro anticoagulante inibe a enzima da reação). O sangue é imediatamente transferido para tubo contendo o mesmo volume (1:1) de uma solução de lise e preservação da amostra, a solução de 6M Guanidina-HCl contendo 0,2M EDTA (pH 8,0).
2. Processamento da amostra: o sangue em guanidina passa por fervura em banho-maria (100°C, 15 mins), a fim de promover uma distribuição homogênea das sequências de DNA-alvo do parasita, possibilitando a extração de DNA de um volume menor da amostra (300 µL). O material fervido permanece à temperatura ambiente por 48 a 72h e pode ser submetido à extração de DNA. O restante do material é armazenado em geladeira ou câmara fria (mas jamais congelar).
3. Duas réplicas de 300 µL cada são submetidas à extração de DNA utilizando kits comerciais baseados na purificação por mini-colunas de sílica, seguindo as recomendações do fabricante.
4. Os protocolos para PCR seguem aqueles padronizados “in-house” pelos laboratórios, e geralmente são baseados conforme descrito pelo consenso internacional.⁴⁰²
5. Para a PCR qualitativa, o resultado do teste se dá pela visualização do produto amplificado (do kDNA ou DNA-satélite), a partir da eletroforese em gel de agarose corado com agentes fluorescentes que se intercalam ao DNA.
6. Para a qPCR, os protocolos também seguem o consenso internacional⁴⁰³ e exigem a inclusão, em cada ensaio, de amostras-padrão com concentrações pré-estabelecidas de parasitos (equivalentes de parasito por reação), que servem como amostras calibradoras para a quantificação absoluta de *T. cruzi*. Os resultados gerados pela qPCR são visualizados, em tempo real, na forma de gráficos emitidos pelo próprio equipamento, sem haver a necessidade de corrida eletroforética.
7. A utilização de controles positivo (DNA extraído de cultivo de células de *T. cruzi*) e negativo (DNA extraído de sangue sabidamente não infectado e um tubo contendo água ultrapura sem DNA) é fortemente recomendada.

8. Nos casos que resultam em PCR negativa nos ensaios qualitativos, a extração de DNA deve ser repetida a partir de outras duas amostras de sangue em guanidina (300 µL) para a realização de novo teste de PCR dirigido para algum gene humano (β -globina, β -actina, etc). Isso representa um passo decisivo para excluir resultados falso-negativos devido à presença de agentes inibidores nas amostras de sangue ou pela perda ou má qualidade do DNA extraído.

Foi disponibilizado, recentemente, conjunto diagnóstico (kit) para PCR, produzido pela FIOCRUZ (Bio-Manguinhos), aprovado pelas autoridades sanitárias, que facilitará o seu emprego nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN).

6.2. Métodos Diagnósticos de Alterações Cardíacas Estruturais e Funcionais.

A **Tabela 6.1** engloba os exames complementares usados para diagnóstico de cardiomiopatia em indivíduos com DC suspeitada ou já confirmada. Também se explicitam nesta tabela a força de recomendação e o correspondente nível de evidência que a suporta. A notar que em vários destes exames, além de seu alcance diagnóstico, também se agrega conotação prognóstica.

6.2.1. Eletrocardiograma na Doença de Chagas

O ECG é o exame cardiovascular inicial mais importante para avaliação de pacientes com DC, permitindo a classificação da forma clínica da doença.^{330,404} Assim, alterações eletrocardiográficas bem definidas no indivíduo infectado indicam a presença de cardiomiopatia.³³⁴ As alterações mais frequentes e definidas são retardos da condução atrioventricular, da condução no ramo direito e no fascículo ântero-superior, alterações da repolarização ventricular, e ectopias ventriculares. Praticamente todas anormalidades eletrocardiográficas podem ser encontradas na DC, com predomínio de alterações na formação e condução da atividade elétrica cardíaca.

O BRD, completo ou incompleto, é o distúrbio de condução mais comum na DC, sendo encontrado em 10% a 50% dos pacientes infectados,

dependendo das características da amostra estudada.^{330,404,405} O BRD está

Tabela 6.1 - Métodos complementares para o diagnóstico e prognóstico da CCDC		
Exame	Grau de recomendação	Nível de evidência
<i>Eletrcardiograma de 12 derivações</i>		
Avaliação diagnóstica e prognóstica inicial de todo indivíduo com sorologia positiva para doença de Chagas	Forte	B
Repetição anual (ECG com alterações específicas*) ou bianual (ECG normal ou com alterações inespecíficas†) para avaliação evolutiva e prognóstico	Forte	C
Repetição a qualquer momento diante de mudança no quadro clínico	Forte	C
<i>Radiografia de tórax</i>		
Avaliação diagnóstica e prognóstica inicial de todo indivíduo com cardiopatia da doença de Chagas	Forte	B
Evidência clínica de congestão pulmonar ou sistêmica	Forte	B
<i>Teste ergométrico ou cardiopulmonar</i>		
Avaliação diagnóstica e prognóstica inicial de todo indivíduo com cardiopatia da doença de Chagas	Ponderado	C
Presença de sintomas como dor precordial, palpitações, síncope ou pré-síncope relacionados ao esforço físico ou duvidosos ou de origem não esclarecida	Forte	B
Avaliação periódica de dispositivos implantáveis para otimização da programação e avaliação da capacidade funcional	Ponderado	C
Teste de esforço cardiopulmonar para avaliação funcional, estratificação de risco e auxílio na indicação de transplante cardíaco em IC avançada	Forte	B
<i>Holter de 24 horas</i>		
Avaliação diagnóstica e prognóstica inicial de todo indivíduo com cardiopatia da doença de Chagas	Forte	B
Investigação de sintomas como palpitação, pré-síncope e síncope	Forte	B
Seguimento de pacientes com arritmias ventriculares complexas e avaliação de eficácia terapêutica antiarrítmica	Ponderado	C
Seguimento de pacientes com disfunção do nó-sinusal ou de distúrbios da condução AV/IV potencialmente de risco	Ponderado	C
Seguimento de portadores de dispositivos cardíacos implantáveis (MP, CDI, TRC)	Forte	C

*Principalmente quando múltiplas: bloqueio completo do ramo direito, em especial associado a bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDAS), extrasístoles ventriculares frequentes, ondas Q patológicas ou áreas de inatividade elétrica, bloqueio atrioventricular (BAV) de segundo (Mobitz 2) ou terceiro grau e fibrilação atrial; †Principalmente quando únicas: BDAS isolado, bradicardia sinusal, BAV de primeiro grau, baixa voltagem do complexo QRS em derivações periféricas e anormalidades inespecíficas do segmento ST-T.

frequentemente associado ao BDASE, combinação esta, a mais comumente encontrada na cardiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC). O bloqueio do ramo esquerdo (BRE) é raro e apresenta pior prognóstico.

Os BAV são também comuns, apresentam-se de graus variados e podem ser a primeira manifestação da doença. Os BAV avançados são decorrentes de lesões extensas do nó atrioventricular e sistema de His-Purkinje, podem evoluir com quadros sincopais, necessidade de implante de MP artificial definitivo, e também predisõem à morte súbita por assistolia.

A disfunção do nó sinusal frequentemente se expressa por bradicardia, e pode ocasionar episódios de bloqueio sinoatrial e paradas sinusais; quando a disfunção desta estrutura é acompanhada por sintomas de hipofluxo cerebral,

Tabela 6.1 - Métodos complementares para o diagnóstico e prognóstico da CCDC (continuação)		
Exame	Grau de recomendação	Nível de evidência
<i>Estudo eletrofisiológico intracardíaco</i>		
Avaliação de síncope (ou pré-síncope inquestionável) e suspeita de bradi ou taquiarritmia, quando exames não invasivos foram inconclusivos	Forte	B
Diagnóstico diferencial de taquicardia com QRS largo e diagnóstico incerto	Ponderado	C
<i>Ecocardiografia convencional</i>		
Avaliação diagnóstica e prognóstica inicial de todo indivíduo com cardiopatia da doença de Chagas	Forte	B
Suspeita de cardiopatia da doença de Chagas pela história, exame clínico ou alterações eletrocardiográficas	Forte	B
Quando há piora dos sintomas de insuficiência cardíaca ou em vigência de síncope, eventos arritmicos, AVC ou tromboembolismo periférico	Forte	B
Reavaliação periódica* independente da presença de disfunção sistólica global ou regional em exame prévio	Ponderado	C
Avaliação de indivíduos com ECG normal e sintomas sugestivos de cardiopatia da doença de Chagas	Ponderada	C
<i>Medicina Nuclear (Ventriculografia Radioisotópica)</i>		
Avaliação da função ventricular, especialmente do ventrículo direito, em complementação ao ecocardiograma, como alternativa à ressonância magnética	Ponderado	C
Identificação de defeitos da contratilidade regional, quando o ecocardiograma é tecnicamente inadequado, como alternativa à ressonância magnética	Ponderado	C
<i>Medicina Nuclear (Perfusão Miocárdica)</i>		
Avaliação inicial de indivíduos com cardiopatia da doença de Chagas e dor precordial	Ponderado	C
Avaliação complementar e detecção de defeitos microvasculares em casos com dor precordial e coronárias angiograficamente normais	Ponderado	B
<i>Medicina Nuclear (Avaliação da Inervação Simpática)</i>		
Como método complementar para avaliação de arritmias ventriculares complexas	Ponderado	C

*3 a 5 anos para casos com ecocardiograma prévio evidenciando fração de ejeção preservada e sem alteração segmentar da contratilidade; 1 a 2 anos para casos com disfunção ventricular esquerda global (mesmo leve) ou segmentar.

caracteriza-se a doença do nó sinusal, a qual, em alguns pacientes, tipicamente alterna a bradicardia com episódios de taquicardia.

A FA, na CCDC, constitui alteração mais tardia, encontrada em até 5% dos traçados eletrocardiográficos.^{330,332,404} Em geral, a FA está associada a dano miocárdico mais pronunciado e extenso, envolvimento difuso do sistema de condução, arritmias ventriculares e AVE.

As arritmias ventriculares, como as EV polimórficas e a taquicardia ventricular (TV) são preditoras de síncope e de morte súbita cardíaca por FV. Ondas Q patológicas ou perda de progressão de ondas R de V1 a V3-V4 traduzem áreas elétricas inativas, e são decorrentes de fibrose miocárdica. Já os transtornos difusos da condução e a baixa voltagem de QRS geralmente estão associados a disfunção ventricular acentuada.³³²

A associação de duas ou mais anormalidades no mesmo traçado eletrocardiográfico constitui uma das características de cardiopatia grave. A mais frequente é a presença de distúrbios de condução associados a arritmias

ventriculares. A coexistência de ondas Q patológicas também indica comprometimento mais significativo da função ventricular. Dessa forma, quanto maior for o número de alterações eletrocardiográficas apresentadas pelo paciente, pior será seu prognóstico.

Tabela 6.1 - Métodos complementares para o diagnóstico e prognóstico da CCDC (continuação)		
Exame	Grau de recomendação	Nível de evidência
Ressonância Magnética Cardíaca		
Para suspeita de concomitância de CCDC com doença arterial coronária ou outra cardiomiopatia não isquêmica e avaliar a etiologia da fibrose miocárdica e sua extensão	Ponderado	B
Avaliação morfológica e funcional, global e segmentar, e pesquisa de trombos, como alternativa ao ecocardiograma com limitações técnicas	Ponderado	B
Quando não há suspeita clínica inicial de doença de Chagas (p.ex. área não endêmica), a RMC pode favorecer um diagnóstico extremamente provável de CCDC pelo padrão de realce tardio e motivar a realização de testes sorológicos para confirmação do diagnóstico etiológico	Ponderado	C
Discordância entre sintomas e grau de disfunção miocárdica, no contexto de indicação ambígua de procedimentos, como o implante de CDI	Ponderado	C
Planejamento de estudos eletrofisiológicos com possível ablação por RF (guia local para ablação) ou implante de dispositivo para definir se a terapia de ressincronização deve ou não ser adicionada (fibrose lateral e/ou septal extensa é considerada relativa contra-indicação por elevar a taxa de não-respondedores)	Ponderado	C
Tomografia computadorizada		
Avaliação da anatomia coronariana em pacientes com cardiopatia da doença de Chagas e ainda com alta probabilidade de DAC obstrutiva	Ponderado	B
Caracterização do miocárdio normal/fibrose pela técnica do realce tardio, em alternativa à ressonância magnética cardíaca	Ponderado	C
Avaliação da função sistólica biventricular em complementação à ecocardiografia, em pacientes com contra-indicação à ressonância magnética cardíaca	Ponderado	C
Cateterismo Cardíaco		
Avaliação da anatomia coronariana em pacientes com cardiopatia da doença de Chagas e ainda com alta probabilidade de DAC obstrutiva	Forte	B
Avaliação de resistência vascular pulmonar em candidatos a transplante cardíaco com evidência não invasiva de hipertensão pulmonar	Ponderado	B

CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; DAC: doença arterial coronária; RMC: ressonância magnética cardíaca; RF: radiofrequência.

Os tradicionais estudos epidemiológicos, avaliando as alterações eletrocardiográficas na DC, foram realizados no contexto predominante de infectados por transmissão vetorial clássica, incluindo indivíduos mais jovens.^{334,404} Com o atual controle mais abrangente da transmissão vetorial e o envelhecimento da população infectada pelo *T. cruzi*, doenças crônicas, como a cardiopatia hipertensiva e a cardiopatia isquêmica, podem coexistir com a CCDC e anormalidades típicas destas condições podem se sobrepor às típicas da DC.³³² Além disto, embora existam anormalidades típicas na CCDC, nenhuma delas é específica para esta etiologia, e tampouco aparece em todos os casos.

Corroborando a conotação apontada acima sobre o efeito prognóstico das anormalidades eletrocardiográficas, recentes investigações por grupos independentes de pesquisadores, põem em destaque a potencial contribuição da análise de alterações no ECG, inclusive usando recursos de inteligência artificial e aprendizado de máquina, para se prever a detecção de disfunção ventricular e de fibrose miocárdica, dois prognosticadores fundamentais na DC.^{406,407}

O ECG deve ser realizado quando se suspeita ou se confirma o diagnóstico da DC, e deve ser repetido regularmente para avaliar o aparecimento ou evolução de anormalidades. Nos indivíduos com ECG normal, novas alterações indicam progressão para a forma cardíaca, o que implica na realização de exames adicionais.^{5,7} Para pacientes com sintomas sugestivos de arritmias cardíacas, como palpitações, lipotimia, síncope e morte súbita recuperada, um ECG de repouso é obrigatório antes da realização de novos testes, como Holter, ECG de estresse, ou estudo eletrofisiológico (EEF) intracardíaco.

6.2.2. Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax, dada sua ampla disponibilidade, é um dos exames utilizados no diagnóstico de comprometimento cardiovascular e, principalmente, na avaliação de congestão pulmonar. Mesmo em pacientes sintomáticos, é comum encontrar-se aumento de área cardíaca, com campos pulmonares pouco congestos. Os sinais de aumento do VD em projeções pósterio-anterior e perfil também são comuns e significativos, assim como pode haver sinais de derrame pleural à D, secundários à congestão sistêmica. O aumento do ICT é fator preditor independente de morte em indivíduos com CCDC.⁴⁰⁸ Estudo recente demonstrou que a presença de cardiomegalia pelo ICT é adequadamente identificada pelo aumento do DDVE, medido pela ecocardiografia.³³⁷

6.2.3. Ecocardiografia

O ECO é o exame de imagem mais utilizado na avaliação inicial e no seguimento de pacientes com DC.³³⁹ Os sinais ecocardiográficos podem variar

desde alterações localizadas de contração segmentar, nos estágios iniciais da cardiopatia, até dilatação importante das câmaras cardíacas, com disfunção biventricular, nos estágios mais avançados. A presença e a gravidade das alterações ao ECO, associadas aos dados clínicos, são critérios empregados para a classificação da DC em estágios de A a D, com valor prognóstico intrínseco, como exposto em outro capítulo da diretriz.

6.2.3.1. Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo

A cardiomiopatia dilatada da DC caracteriza-se pelo aumento ventricular esquerdo e por hipocinesia segmentar e/ou difusa, sendo a disfunção sistólica desta câmara o mais importante preditor de morte.⁴⁰⁸ Em razão da presença de alterações geométricas e segmentares, o modo M não é recomendado para a avaliação das dimensões e da função sistólica do VE. Essa análise deve ser realizada preferencialmente pelo modo bidimensional, por meio da estimativa de volumes, com o método biplanar (Simpson). Assim como em outras cardiomiopatias, a ecocardiografia tridimensional é superior à bidimensional para a avaliação dos volumes e da fração de ejeção, principalmente quando há suspeita de encurtamento da imagem apical do VE ou quando há anormalidades na contração segmentar, com distorção da geometria, como nos aneurismas frequentemente visibilizados com o método.

A ecocardiografia com rastreamento de pontos, ou *Speckle Tracking Echocardiography* (STE), permite o diagnóstico precoce de disfunção sistólica, pela avaliação da deformação miocárdica em pacientes com DC. A deformação sistólica nos eixos longitudinal, radial e circunferencial já foi avaliada em pacientes com FIDC ou com cardiopatia, em vários estudos. Os resultados mais consistentes avaliaram o GLS, assim como em outras cardiomiopatias não isquêmicas. Mesmo em pacientes nos estágios mais precoces da cardiopatia, como naqueles ainda com FE preservada (estágio B1), ou ainda naqueles com a FIDC (estágio A), alterações regionais na deformação miocárdica são observadas. Nos pacientes com a FIDC, as alterações regionais descritas pela STE ocorrem principalmente em segmentos inferiores e ínfero-laterais de VE.^{313,409,410} O valor prognóstico destas alterações regionais precoces em pacientes na FIDC ainda não está definido. Estudo recente, incluindo 144 pacientes com DC, porém sem evidências de acometimento

cardíaco, mostrou que o *strain* radial, avaliado pelo STE, foi preditor de desenvolvimento de cardiomiopatia.⁴¹¹ Em pacientes com FEVE reduzida e CCDC ou cardiomiopatia dilatada idiopática, o GLS reduzido foi preditor de desfechos combinados independentemente da FEVE.⁴¹²

6.2.3.2. Alterações Segmentares da Contratilidade Ventricular

As alterações segmentares podem estar presentes em 10% dos pacientes no estágio inicial da doença e em até 50% quando há dilatação e disfunção sistólica. Essas alterações regionais de mobilidade parietal, quando incipientes, identificam indivíduos sob risco de evolução para disfunção ventricular global e surgimento de arritmias.^{341,413} Em pacientes com CCDC, o índice de escore de mobilidade segmentar alterado em repouso (>1) foi capaz de identificar pacientes com maior risco para desfechos clinicamente relevantes, inclusive mortalidade global, apesar de função ventricular global inicialmente preservada.³⁴² As alterações segmentares são encontradas mais frequentemente nas paredes inferior e ínfero-lateral, além dos segmentos apicais. O padrão regional de acometimento, não relacionado ao território coronariano, é característica desta cardiomiopatia.

Os aneurismas ventriculares apresentam-se de forma variável, desde tamanho diminuto, com conformação digitiforme (em "dedo de luva"), até grandes aneurismas apicais ("saculares"), que podem ser difíceis de diferenciar dos encontrados na cardiopatia isquêmica.³³⁹ A prevalência média de aneurisma apical, nas diferentes séries ecocardiográficas, foi de 8,5% (variando de 1,6% a 8,6%) em pacientes assintomáticos ou com cardiopatia leve, e de até 55% (variando de 47% a 64%) em pacientes com moderada a importante disfunção sistólica de VE.³³⁹ Os aneurismas não são limitados ao ápice ou à parede ínfero-lateral, podendo ser encontrados no septo, na parede ântero-lateral e no VD.³⁴⁰ Trombos intraventriculares podem estar associados a estes aneurismas e são considerados fator de risco importante para eventos embólicos.

Apesar de o exame ecocardiográfico transtorácico, em repouso, ser de fundamental importância na avaliação da CCDC, pois permite identificar alterações segmentares, principalmente os aneurismas apicais, sua execução pode ser tecnicamente desafiadora. O uso de inspiração profunda e de

incidências ecocardiográficas não convencionais, como corte intermediário entre apical de 4 e 2 câmaras, com angulação posterior do transdutor, pode ser necessário, assim como o uso complementar de imageamento com contraste ultrassonográfico.

6.2.3.3. Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo

A alteração do relaxamento miocárdico é a primeira a surgir, podendo estar presente mesmo em pacientes com a FIDC. Com a progressão da cardiomiopatia, a disfunção diastólica pode agravar-se e apresentar padrão restritivo típico.^{414,415} A análise da função diastólica pode ser desafiadora, por fatores de confundimento, em razão da presença eventual de FA e de MP em câmaras direitas. O aumento gradual da relação E/e' ocorre a partir da FIDC e um valor maior que 15 é preditor de pior desfecho em pacientes com disfunção sistólica apenas discreta a moderada.⁴¹⁶ Há evidências de que a relação E/e' se correlaciona, de forma independente, com os níveis sanguíneos de peptídeo natriurético do tipo B (BNP).⁴¹⁷

A disfunção diastólica contribui decisivamente para o remodelamento atrial, que pode ter seu volume aumentado em qualquer estágio da CCDC.⁴¹⁸ O volume do átrio esquerdo (AE) correlaciona-se, de forma independente, com a mortalidade.^{342, 415, 419} A função atrial esquerda na CCDC está mais comprometida do que em outras etiologias, como na cardiomiopatia dilatada idiopática, provavelmente devido a um acometimento miopático atrial intrínseco associado.⁴²⁰ Quando avaliada pelo *strain* a função atrial esquerda também se demonstrou preditor independente de eventos clínicos em pacientes com a DC.⁴¹⁸ De forma semelhante, índices de disfunção do AE avaliados pela ecocardiografia tridimensional e pelo *strain*, foram preditores independentes para o surgimento de FA de início recente no seguimento destes pacientes.⁴²¹

6.2.3.4. Avaliação do Ventrículo Direito

A avaliação de VD pela ecocardiografia convencional, usando projeções dedicadas, permite a quantificação de suas dimensões, volumes (ECO 3D) e função contrátil, e deve ser realizada em todos os pacientes com CCDC. Embora frequentemente associado à disfunção de VE,³⁴⁸ o comprometimento do VD pode, mais raramente, ocorrer de forma primária e prematuramente em

relação ao acometimento do VE.³⁴⁵ A disfunção sistólica de VD, avaliada por meio de parâmetros ecocardiográficos convencionais, como o índice de Tei, foi preditor independente de mau prognóstico na CCDC.³⁵⁰ O estudo da função sistólica de VD pela técnica de STE, em especial na parede livre da câmara, apresentou acurácia satisfatória, correlacionando-se com outros métodos, como a RMC.³⁴⁷ A ecocardiografia tridimensional também constitui ferramenta promissora na avaliação da função sistólica do VD.

6.2.3.5. Ecocardiograma sob Estresse

O ECO sob estresse farmacológico (ou talvez também com esforço físico) pode demonstrar a presença de reserva contrátil bifásica nestes pacientes, que tipicamente apresentam coronárias subepicárdicas sem obstruções.⁴²² Embora o exame farmacológico use comumente a dobutamina, provida de potencial arritmogênico, evidenciou-se segurança do método na CCDC, e sendo o índice de contração segmentar alterado em repouso um preditor independente para o surgimento de arritmias durante o exame.⁴²³

6.2.4. Ressonância Magnética Cardíaca

Embora a RMC não seja exame de avaliação inicial da DC, o método tem se mostrado útil no diagnóstico e estratificação de risco da CCDC. Pacientes em investigação de cardiomiopatia e sem suspeita específica de DC e que não vivem em área endêmica frequentemente não são testados sorologicamente para DC. Nestes casos um padrão de disfunção sistólica global ou regional típico, associado a padrão e localização específica da fibrose miocárdica pela RMC, pode levantar a suspeita e indicar a necessidade de se desencadear o teste sorológico específico.

Além disto, a RMC é capaz de estimar o prognóstico. A quantidade de fibrose miocárdica se correlaciona fortemente com marcadores de gravidade da doença, arritmias ventriculares, eventos cardiovasculares graves e mesmo morte.^{311,424} A RMC pode ainda ser útil para detectar envolvimento miocárdico precoce pela DC, principalmente na forma indeterminada, quando, usualmente, todos os outros exames são normais.^{310,311}

Novas ferramentas não invasivas à RMC podem identificar atividade inflamatória miocárdica (edema e hiperemia miocárdica) em estágio inicial,

antes do desenvolvimento de lesões irreversíveis, como necrose e fibrose, e eventualmente, auxiliar na estratificação de risco e, quiçá, também, na decisão terapêutica.^{310,425}

O imageamento por RMC provou ainda ser útil para detectar trombos intracardíacos, em pacientes selecionados, especialmente aqueles com imagens ecocardiográficas limitadas e sem indicação de angiocardiografia invasiva.^{310,311,426,427}

Investigações recentes indicam ter a RMC bom potencial para avaliar o prognóstico de pacientes com CCDC, independente do já provido pelo escore de RASSI, e talvez permitindo a reestratificação daqueles com risco baixo ou intermediário de morte.^{428,429} Esse potencial prognóstico da RMC na CCDC muito provavelmente dependerá de confirmação por estudos em andamento, e deverá corroborar a amplificação dos métodos de estratificação de risco já empregados.⁴³⁰

O exame de RMC deve incluir avaliação da função sistólica biventricular por técnicas de SSFP (*steady-state free precession*), imagens ponderadas em T2 e/ou mapa T2 para avaliação de edema miocárdico, e obrigatoriamente, o emprego de gadolínio para detectar, pelo realce tardio miocárdico, a fibrose miocárdica regional macroscópica. É ainda oportuno que seja incluída a técnica de mapa T1 miocárdico pré (nativo) e pós-contraste, para cálculo do volume extracelular do miocárdico, que é uma medida de fibrose intersticial e difusa, a qual pode estar presente nesta cardiomiopatia, mesmo em regiões miocárdicas sem realce tardio evidente. O realce global ponderado em T1 antes e depois do contraste (técnica de *spin-eco* rápido, semelhante ao critério de Lake Louise, original para miocardite viral) ou o realce precoce com gadolínio (RT precoce), podem ser úteis para a detecção de hiperemia/inflamação. A aquisição de realce tardio com um tempo de inversão (TI) longo (~ 600ms) também deve ser usada, especificamente na suspeita de trombo intracavitário, para aumentar a sensibilidade de sua detecção.

Para avaliação de insuficiência mitral ou tricúspide, usualmente presentes na cardiomiopatia avançada da DC, cine-ressonância e cine com contraste de fase (mapa de fluxo) são as técnicas utilizadas.

Merece relato o exemplo clássico de CCDC pela RMC, que envolve os segmentos ínfero-laterais basais e médio e o ápice do VE, com alterações

contráteis típicas pela cinerressonância e fibrose miocárdica de padrão e distribuição característicos pelo realce tardio. Um aneurisma apical típico de VE, com morfologia “dedo em luva” pode ser claramente visto nas imagens de cinerressonância e no realce tardio.

Recente posicionamento científico sobre DC da *American Heart Association* (AHA) recomendou a RMC em pacientes selecionados com cardiopatia para avaliar a extensão da fibrose e até mesmo exames seriados de RMC para indivíduos com arritmias ventriculares complexas, especialmente TVNS.⁷

Em outro documento de consenso sobre imageamento em DC, da *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) e do Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC) da SBC, foi recomendado que a RMC deva ser indicada em pacientes selecionados com arritmias ventriculares graves para quantificar a extensão da fibrose miocárdica e avaliar o risco de morte súbita, com potencial impacto na indicação de implante de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Ainda, a RMC deveria ser indicada para avaliação da FEVE, quando a ecocardiografia básica for considerada insatisfatória e não estiverem disponíveis a ecocardiografia com contraste, ou a tridimensional.

6.2.5. Medicina Nuclear

É modalidade de imageamento não-invasiva, mas que requer uso de radiação. No caso da DC, o exame pode ser utilizado para a análise da função biventricular, como alternativa à RMC, e também para analisar a perfusão miocárdica, diante da suspeita de coronariopatia em níveis subepicárdico ou microvascular, e para avaliar a inervação cardíaca simpática.²⁰⁵

6.2.5.1. Ventriculografia Radioisotópica

A medicina nuclear é opção para a análise da função sistólica de ambos os ventrículos, em especial nos pacientes que mostram impedimento ou contraindicação à realização de RMC e nos raros casos em que a ecocardiografia se mostra inexecutável tecnicamente. Poderia ser considerado o método padrão-ouro para mensuração da fração de ejeção de ambos os ventrículos, por permitir amostragem integrada de muitos ciclos cardíacos,

assim minimizando a variabilidade ocasional que limita, em algumas circunstâncias, a confiabilidade de métodos que analisam apenas poucos ciclos, e para determinação dos volumes diastólico e sistólico, sem recorrer a pressupostos de ordem geométrica. Também fornece informações relacionadas à contratilidade regional e, inclusive, da presença de aneurismas ventriculares, tão característicos desta entidade.

A avaliação da função diastólica, cuja alteração pode ser uma das manifestações mais precoces na DC, é feita, mas com limitações, pela ventriculografia radioisotópica. Por outro lado, a disfunção ventricular direita, que também pode ser um sinal precoce desta cardiopatia, pode ser avaliada com precisão por meio das técnicas de medicina nuclear, mas o seu emprego em pacientes com CCDC ainda é limitado logisticamente.^{205,431}

6.2.5.2. Perfusão Miocárdica

A prevalência de doença coronária obstrutiva não costuma ser elevada em pacientes com CCDC, mesmo quando apresentam dor precordial. Por outro lado, há relatos independentes, por vários investigadores, de que ocorra disfunção da microcirculação coronária nestes pacientes, e a presença de defeitos de perfusão tem valor prognóstico, pois pode preceder o desenvolvimento de disfunção contrátil miocárdica.

A existência de alterações cintilográficas em pacientes com CCDC pode traduzir o mecanismo inflamatório pelo qual, ao menos em parte, há destruição de músculo cardíaco nesta entidade e sua substituição por tecido fibrótico. A cintilografia miocárdica de perfusão, baseada em tomografia computadorizada, empregando radiotraçadores emissores de fótons singulares (*SPECT*), é eficaz para detectar distúrbios da irrigação no músculo cardíaco, mesmo diante da ausência de lesões nas artérias coronárias epicárdicas.¹⁸²

Com menor disponibilidade logística, o PET/TC é alternativa para estudo de alterações inflamatórias, de perfusão e de perda ou preservação de viabilidade miocárdica em áreas ventriculares exibindo déficit contrátil, como exame adequado para o estudo da microcirculação.⁴³¹

6.2.5.3. Avaliação da Inervação Simpática

A depressão da inervação simpática do miocárdio em nível ventricular ocorre precocemente na DC e talvez em maior intensidade do que em outras cardiopatias. Isso pode estar associado com a perda do controle autonômico reflexo, e mesmo anteceder qualquer outro comprometimento cardíaco. A medicina nuclear, utilizando cintilografia com ^{123}I -MIBG, permite detectar defeitos da inervação simpática ventricular, em especial nas paredes inferior, póstero-lateral e apical, muito antes de haver defeito contrátil nestes segmentos.¹⁸³ É possível que estas alterações de inervação miocárdica estejam associadas a maior risco de ocorrer TVS e a pior prognóstico evolutivo.^{205, 208}

6.2.6. Tomografia Computadorizada das Artérias Coronárias

Este método diagnóstico, à semelhança do que ocorre com a angiocardiorrafia invasiva baseada em cateterismo cardíaco, também emprega radiação ionizante e meio de contraste iodado, e é primariamente utilizado para o estudo não-invasivo da anatomia coronária, em diversos contextos clínicos.

Na DC, a experiência com esta abordagem na prática clínica ainda é limitada, e aplica-se mais a pacientes que apresentam contraindicação para outros métodos de imagem, tais como a RMC e a cintilografia do miocárdio, e nos quais o estudo ecocardiográfico mostra limitações técnicas.⁴³² Seu emprego, em termos gerais, talvez seja mais indicado quando a probabilidade de doença coronária obstrutiva subepicárdica é baixa, mas deve ser descartada em pacientes com a CCDC apresentando precordialgia atípica.

Experiência preliminar com o método demonstrou que pacientes brasileiros com DC têm prevalência reduzida de doença coronária obstrutiva em nível subepicárdico, assim corroborando evidências mais antigas, lastreadas em estudos angiográficos invasivos.²⁶⁹

6.2.7. Eletrocardiografia Dinâmica (Holter)

A CCDC possui patogênese complexa, multifatorial, que inclui agressão tecidual pelo parasita e resposta imunológica exacerbada, levando à reação inflamatória, acometimento do sistema nervoso autônomo e comprometimento

de microcirculação. O resultado final destes mecanismos patogénéticos é a necrose celular e sua substituição por áreas localizadas de fibrose miocárdica.

As zonas de fibrose apresentam predileção pelo sistema excito-condutor (nó sinusal, nó atrioventricular, ramos e fascículos do sistema His-Purkinje),⁴³³ sendo, frequentemente, manifestação primordial do acometimento cardíaco. A combinação de áreas de fibrose, disfunção autonômica e comprometimento do sistema excito-condutor, favorece a ocorrência tanto de bradiarritmias quanto de taquiarritmias, muitas vezes antes que alterações estruturais cardíacas sejam detectadas por exames de imagem, como o ECO. Esta manifestação precoce das arritmias na CCDC caracteriza a doença como uma forma de miocardiopatia arritmogênica,⁴³⁴ podendo ser a morte súbita sua primeira manifestação clínica.³⁵³ De fato, a morte súbita cardíaca é a principal causa de morte na doença, sendo responsável por cerca de 60% dos óbitos.³⁵²

A detecção de arritmias cardíacas pelo Holter ou durante teste ergométrico é parte essencial da avaliação rotineira de pacientes com CCDC, possibilitando diagnosticar disfunção do nó sinusal, distúrbios na condução atrioventricular, ectopias e taquiarritmias supraventriculares, ectopias ventriculares e TVNS ou TVS.

Estudo avaliando a ocorrência das ectopias ventriculares pelo Holter em pacientes com CCDC evidenciou que o comportamento aparentemente aleatório desta arritmia, em gravações de 24 horas, deixa de existir quando se analisam períodos mais longos, de 7 dias, sugerindo que gravações mais longas de Holter seriam mais adequadas neste contexto.⁴³⁵

A presença de TVNS no Holter é preditor independente de mortalidade geral em pacientes com CCDC.^{408, 436} No escore de RASSI, a identificação de TVNS ao Holter soma 3 pontos de um total de 18 ou 20 pontos possíveis (mulheres e homens, respectivamente). Além da estratificação de risco, o Holter permite a avaliação de sintomas como palpitações, lipotimias e síncope, frequentes nestes pacientes e, em muitos casos, decorrentes das diversas formas de arritmia encontradas.

O Holter também possibilita a avaliação do sistema nervoso autônomo, por meio de análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Vários estudos demonstraram alterações autonômicas em diferentes estágios e formas da DC.^{437,438} Há disfunção parassimpática predominante, mas também

acometimento simpático (menor intensidade),²⁰⁴ e há indícios preliminares, em estudo retrospectivo, de que tais alterações, refletindo-se em diversos parâmetros de VFC, possam sinalizar risco de morte súbita.⁴³⁹ A VFC avaliada durante registros curtos de Holter e com emprego de técnica de aprendizado de máquina também mostrou capacidade de predição de alterações ecocardiográficas,⁴⁴⁰ e pôde ser correlacionada ao escore de RASSI, o mais avalizado prognosticador do risco de mortalidade, em cardiomiopatas com ou sem envolvimento digestivo associado.⁴⁴¹

6.2.8. Estudo Eletrofisiológico Intracardiaco

Na CCDC ocorrem substratos arritmogênicos reentrantes, relacionados às áreas de fibrose e o EEF permite a indução de TVS ou mesmo FV que, em alguns contextos, passam a ter conotação prognóstica.⁴⁴² O EEF permite também avaliar o nó sinusal, a condução atrioventricular, e definir com precisão se o distúrbio dromotrópico localiza-se no nó atrioventricular, no feixe de His ou é infra-hissiano. A frequente ocorrência paroxística de BAVT pelo acometimento do sistema His-Purkinje, conseqüente ao seu conhecido comportamento de condução na forma “tudo ou nada” (ou conduz ou não conduz, sem apresentar estágios intermediários de mau funcionamento), faz com que, em determinados casos, apenas a investigação invasiva com EEF permita o diagnóstico preciso e o tratamento adequado do paciente.⁴⁴²

6.2.9. Teste Ergométrico e Teste Cardiopulmonar

O teste de esforço máximo convencional e o de avaliação cardiopulmonar podem detectar alterações importantes, incluindo arritmias ventriculares induzidas pelo exercício e incompetência cronotrópica.^{405, 443} No entanto, a aplicabilidade clínica geral dos testes de exercício não está bem estabelecida, embora o cardiopulmonar, com medida direta do consumo de oxigênio (VO₂ máximo), possa ser considerado o padrão ouro para avaliação da capacidade funcional e eficácia dos programas de reabilitação.⁴⁴⁴

Arritmias ventriculares induzidas pelo esforço constituem um marcador de risco de morte cardiovascular em pacientes com DC.⁴⁴³ Como estas arritmias também ocorrem em pacientes sem cardiopatia aparente, o teste de

exercício máximo convencional é clinicamente relevante para estratificação de risco na população com DC, especialmente para orientações trabalhistas.

Poucos estudos verificaram a eficácia das variáveis avaliadas por meio dos testes de exercício na predição de sobrevida dos pacientes com CCDC. O VO_2 pico é critério importante para o TC em pacientes com formas avançadas de cardiopatia. Entretanto, seu valor prognóstico deve ser melhor compreendido no contexto de estratégias preventivas, estratificação de risco e diagnóstico precoce. Além disto, é necessário estabelecer pontos de corte para serem empregados especificamente na CCDC.

6.2.10. Cateterismo Cardíaco

Conforme apontado acima, pacientes com CCDC frequentemente apresentam dor torácica atípica e anormalidades eletrocardiográficas, como alterações no segmento ST e ondas Q patológicas, além de distúrbios regionais de contratilidade e de perfusão miocárdica que mimetizam doença coronária aterosclerótica. Na maioria destes casos, a avaliação das coronárias epicárdicas demonstra ausência de doença aterosclerótica obstrutiva subepicárdica, atribuindo-se estas alterações à disfunção microvascular coronariana.^{336,445}

Estudos recentes evidenciaram que a disfunção ventricular associada à doença microvascular de etiologia da DC é mais proeminente do que a verificada quando este distúrbio microcirculatório decorre de outras etiologias.⁴⁴⁶ Além disto, estes investigadores relataram melhora sintomática e da perfusão miocárdica quando os pacientes com CCDC foram tratados com inibidor plaquetário e vasodilatador microvascular, a primeira demonstração de benefício alcançado neste contexto.⁴⁴⁷

O cateterismo cardíaco pode ser empregado, portanto, quando pacientes com média ou alta probabilidade de doença arterial coronariana obstrutiva, apresentam dor anginosa típica e/ou múltiplos fatores de risco para doença aterosclerótica, ou têm grande área isquêmica demonstrada em exames não invasivos. Durante o estudo hemodinâmico, a ventriculografia de contraste radiológico, por sua elevada resolução temporal e espacial, pode indigitar pequenos aneurismas apicais e/ou outras alterações segmentares na contração ventricular, que poderiam não ser detectadas por outros métodos de

imageamento.³³⁶ O cateterismo cardíaco também pode ser realizado em pacientes candidatos a TC por IC avançada para avaliar a resistência vascular pulmonar. Além disto, possibilita a biópsia endomiocárdica pós-transplante, quando a diferenciação de rejeição versus reativação da infecção por *T. cruzi* se torna mandatória em alguns pacientes.

7. Estratificação de Risco e Prognóstico

A CCDC pode manifestar-se de inúmeras formas, dependendo basicamente da gravidade das alterações ao nível do miocárdio e do sistema específico de geração e condução elétrica, da presença e tipo de arritmia, e da existência de IC. Duas revisões sistemáticas com metanálises respectivas foram recentemente divulgadas. Em uma delas, avaliou-se o risco de desenvolver-se a cardiomiopatia crônica, em indivíduos que estavam na fase aguda (estimativa global de que isto ocorra em 4,6%, com IC 95% de 2,7% a 7,9%, anualmente) ou que tinham a FIDC (estimativa anual de 1,9%, com IC 95% de 1,3% a 3,0%).²⁹⁷ Em outra, com 52 estudos, incluindo somente pacientes com cardiopatia manifesta, revelou-se taxa anual média de mortalidade de 7,9%, com IC 95% de 6,3% a 10,1%, mas com ampla heterogeneidade de resultados, e taxas individuais variando entre 0,5% e 38,3%/ano, dependendo das características de base da população incluída em cada estudo.⁴⁴⁸ (Figura 7.1)

Nas últimas décadas, vários fatores de risco para morbimortalidade foram identificados para quantificar a gravidade da CCDC, avaliar seu prognóstico e, eventualmente, sugerir estratégias terapêuticas mais adequadas. Infelizmente, quando consideradas isoladamente, variáveis associadas a um pior prognóstico geralmente apresentam baixo valor preditivo positivo, limitando seu uso. Assim, passou-se a investigar modelos prognósticos construídos a partir de combinações variadas de parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais.

Para ser aplicado na prática clínica, o modelo de estratificação de risco deve ser simples, utilizar variáveis bem definidas, de fácil acesso e em número não excessivo, e apresentar poder discriminatório (estatística C) satisfatório. Mais importante ainda, deve ser validado por investigadores de outros centros (validação geográfica) e em períodos posteriores (validação temporal) e, se

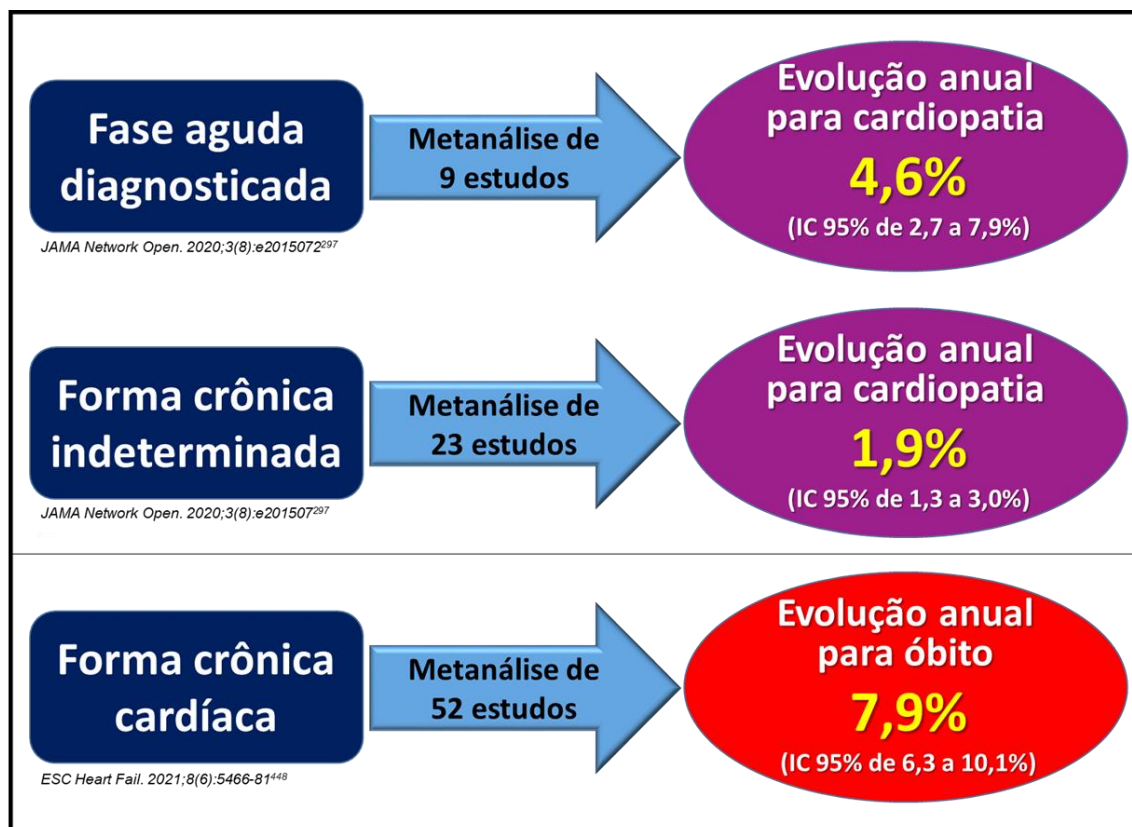


Figura 7.1 – Taxa anual de evolução da doença de Chagas (fase aguda diagnosticada e forma crônica indeterminada) para cardiomiopatia e da cardiomiopatia para óbito.

possível, capaz de prever outros desfechos diferentes daquele para o qual foi desenvolvido e em diferentes cenários (validação ampla ou expandida).⁴⁴⁹

Vale ressaltar que modelos prognósticos sem validação externa, mesmo que desenvolvidos de maneira adequada, são considerados de pouca utilidade e nível baixo de sustentação por evidências, não sendo recomendados para uso na prática diária. Geralmente, o modelo prognóstico tem melhor desempenho no conjunto de dados que deu origem ao modelo, do que com os novos dados em análises de validação.⁴⁴⁹

Em 2006, Rassi e cols.⁴⁰⁸ desenvolveram e validaram um escore de risco para prever morte por todas as causas na CCDC. Na coorte original, envolvendo 424 pacientes ambulatoriais seguidos em média por 7,9 anos, a mortalidade total foi de 31% (130/424), sendo 87% (113/130) do total de óbitos por causas cardiovasculares e 62% (81/130) devidos à morte súbita cardíaca. Na coorte de validação externa (153 pacientes), a taxa de mortalidade total foi de 23% (35/153) durante seguimento médio de 7,7 anos, com a maioria dos óbitos (57%) também ocorrendo subitamente.

A análise multivariada identificou seis preditores independentes de mortalidade, e a cada um deles foram atribuídos pontos correspondentes à sua força de associação com o desfecho em questão (mortalidade geral), a partir de valores baseados no coeficiente beta de regressão do modelo de Cox (Figura 7.2A). Com base na soma total de pontos para cada paciente, os indivíduos foram classificados em subgrupos de baixo, intermediário e alto risco. A mortalidade total em 10 anos e as curvas atuariais de sobrevida destes três subgrupos são apresentadas nas Figuras 7.2B e 7.2C. A estatística C para o sistema de pontos foi de 0,84 na coorte de desenvolvimento e de 0,81 na coorte de validação. Com exceção do sexo masculino para morte cardiovascular e da baixa voltagem do QRS para morte súbita, que mostraram significância estatística limítrofe, as demais variáveis também foram fortes preditores de risco destes dois tipos específicos de óbitos.⁴⁰⁸

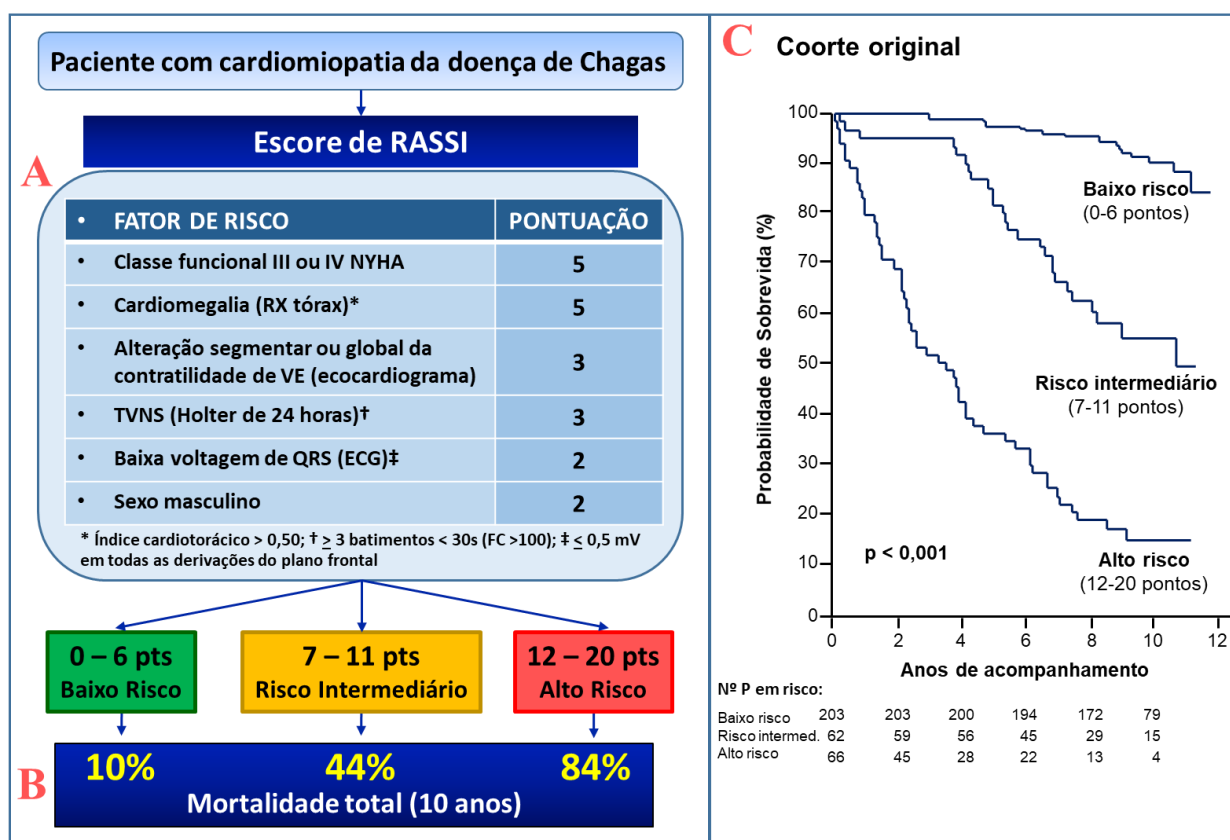


Figura 7.2 – Escore de RASSI. (A) Marcadores de risco e pontuação; (B) Morte total em 10 anos nos subgrupos de baixo, intermediário e alto risco; (C) Curvas atuariais de Kaplan-Meier.

Além de apresentar inequívoco poder discriminatório, o escore de RASSI possui as seguintes vantagens: utiliza apenas seis variáveis, fáceis de serem mensuradas ou coletadas e extraídas de exames complementares habitualmente disponíveis (ECG, radiografia de tórax, ECO bidimensional e

Holter de 24 horas), e que fazem parte da investigação inicial obrigatória de pacientes com CCDC; avalia a função ventricular esquerda de maneira subjetiva, dispensando a medida da fração de ejeção pelo método de Simpson e valoriza tanto as alterações globais quanto as segmentares da contratilidade miocárdica, estas últimas recentemente corroboradas como importantes preditores independentes de risco de eventos cardiovasculares, por meio de análise criteriosa do banco de dados do estudo BENEFIT,³⁴² permite substituir a medida do ICT à radiografia de tórax pela medida do DDVE ao ECO, uma vez que foi observada, subsequentemente, boa correlação entre ICT > 0,50 e DDVE > 60 mm;³³⁷ dispensa o uso de fórmulas ou calculadoras por se tratar de escore de memorização numericamente simples e factível; é capaz de prever as três principais causas de óbitos: total, cardiovascular e súbito;⁴⁰⁸ e, por fim, foi validado externamente em quatro coortes distintas, em momentos diferentes e por pesquisadores independentes.^{408,424,450,451} Deve-se enfatizar que em duas destas coortes,^{424,451} o desfecho avaliado foi diferente daquele contemplado na publicação original (morte total) e, mesmo assim, o escore de RASSI mostrou resultados bastante reprodutíveis (Tabela 7.1).

Tabela 7.1 - Escore de RASSI: resultados na coorte original (Hospital São Salvador, Goiânia) e validação externa em quatro coortes distintas

Autor	Período do estudo	Local do estudo	Nº de pacientes	Desfecho	% Desfecho (5 anos)			% Desfecho (10 anos)			Estatística C
					baixo risco (0-6 pts)	risco intermediário (7-11 pts.)	alto risco (12-20 pts.)	baixo risco (0-6 pts.)	risco intermediário (7-11 pts.)	alto risco (12-20 pts)	
Rassi A Jr. e cols. ³	1986-1991	Hospital São Salvador (Goiânia)	331*	Morte Total	2 (0-5)	18 (8-28)	63 (51-75)	10 (5-14)	44 (31-57)	84 (74-93)	0,84 (0,79-0,89) [†]
Rassi A Jr. e cols. ³	1990-2001	Hospital Evandro Chagas (RJ)	153	Morte total	0	15 (1-28)	53 (31-75)	9 (2-16)	37 (16-59)	85 (63-100)	0,81 (0,72-0,90) [†]
Rocha MOC & Ribeiro AL ⁶	1998-2006	Universidade Federal de Minas Gerais	158	Morte total	3 (1-7)	10 (4-22)	67 (30-90)	ND	ND	ND	0,84 (0,72-0,96)
Benchimol Barbosa PR e cols. ⁷	1995-2003	Hospital Universitário Pedro Ernesto (RJ)	100	Morte cardíaca ou TV [§]	4 (1-11) [†]	42 (18-83) [†]	50 (6-100) [†]	28 (18-43)	58 (29-100)	75 (15-100)	0,79 (0,70-0,88) [†]
				Morte cardíaca [#]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,81 (0,69-0,93) [†]
Senra T e cols. ⁸	2001-2011	Instituto do Coração - INCOR (SP)	130	Morte total, transplante cardíaco, terapia apropriada do CDI ou recuperado PC	16	42	76	ND	ND	ND	ND
				Morte total [#]	11	33	57,5	ND	ND	ND	ND

Os números entre parênteses correspondem ao IC de 95%. *modelo multivariado aplicado a 331 pacientes da coorte original com 424 pacientes (pacientes com dados faltantes foram excluídos); [†]referente a 10 anos; [‡]definida como 3 ou mais batimentos sucessivos; [§]desfecho primário; ^{||}desfecho aos 50 meses; [#]desfecho secundário; CDI - cardioversor-desfibrilador implantável; N - número; ND - não disponível; PC - parada cardiorrespiratória; TV - taquicardia ventricular.

A robustez do escore de RASSI, particularmente no que diz respeito à acurácia de sua estratificação em subgrupos de risco, é respaldada por resultados de investigações recentes em diferentes contextos, demonstrando, por exemplo, haver forte correlação positiva entre os níveis de risco com o grau

de disautonomia cardíaca,^{441,452} com a presença e extensão da fibrose miocárdica à RMC detectada pela técnica do realce tardio^{424,428,453} ou do mapeamento T1,⁴²⁵ esta última avaliando o componente intersticial da fibrose miocárdica, e também com a indução de taquiarritmias ventriculares sustentadas ao EEF.⁴⁵⁴

Em outro estudo, avaliando pacientes que realizaram teste cardiopulmonar de esforço, a adição do escore de RASSI ao limiar anaeróbio aumentou a área sob a curva ROC de 0,706 para 0,800, tendo óbito por todas as causas como desfecho primário à análise de regressão logística.⁴⁵⁵

Ao se investigar a prevalência e o valor prognóstico da dissincronia ventricular ao ECO e do escore de RASSI em pacientes com CCDC, tendo como desfecho a combinação de morte total e hospitalização, apenas o escore de RASSI foi capaz de predizer os eventos combinados, em análise multivariada (OR = 1,19; IC de 95%: 1,02-1,40; p = 0,01).⁴⁵⁶

Em pacientes com IC e FEVE < 45%, ao se avaliar o valor prognóstico de variáveis obtidas ao teste cardiopulmonar de esforço, juntamente com outras variáveis, apenas a inclinação VE/VCO₂ aumentada (HR = 2,80; IC de 95%: 1,30-5,80; p=0,001, com ponto de corte de 32,5) e o escore de RASSI (HR = 1,28; IC de 95%: 1,10-1,48; p=0,001) estiveram associados a maior mortalidade, em análise multivariada, após seguimento médio de 32 meses.⁴⁵⁷

Em revisão sistemática de 12 estudos (1985 a 2006),⁴⁵⁸ que utilizou análise multivariada para melhor avaliação do prognóstico na CCDC, englobando aproximadamente 4.300 pacientes, um enfoque mais detalhado destas variáveis demonstrou que os preditores mais consistentes e relevantes de mortalidade total, morte súbita cardíaca ou morte cardiovascular foram a classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA), cardiomegalia na radiografia de tórax, disfunção ventricular esquerda avaliada por ECO ou cineventriculografia, e TVNS ao Holter de 24 horas. Utilizando estas quatro variáveis, de forma integrada, é possível elaborar um algoritmo capaz de estratificar o risco de óbito de pacientes com DC, de maneira simplificada e lógica, por meio de parâmetros clínicos e métodos complementares disponíveis na maioria dos serviços de atendimento cardiológico em nosso meio (Figura 7.3).

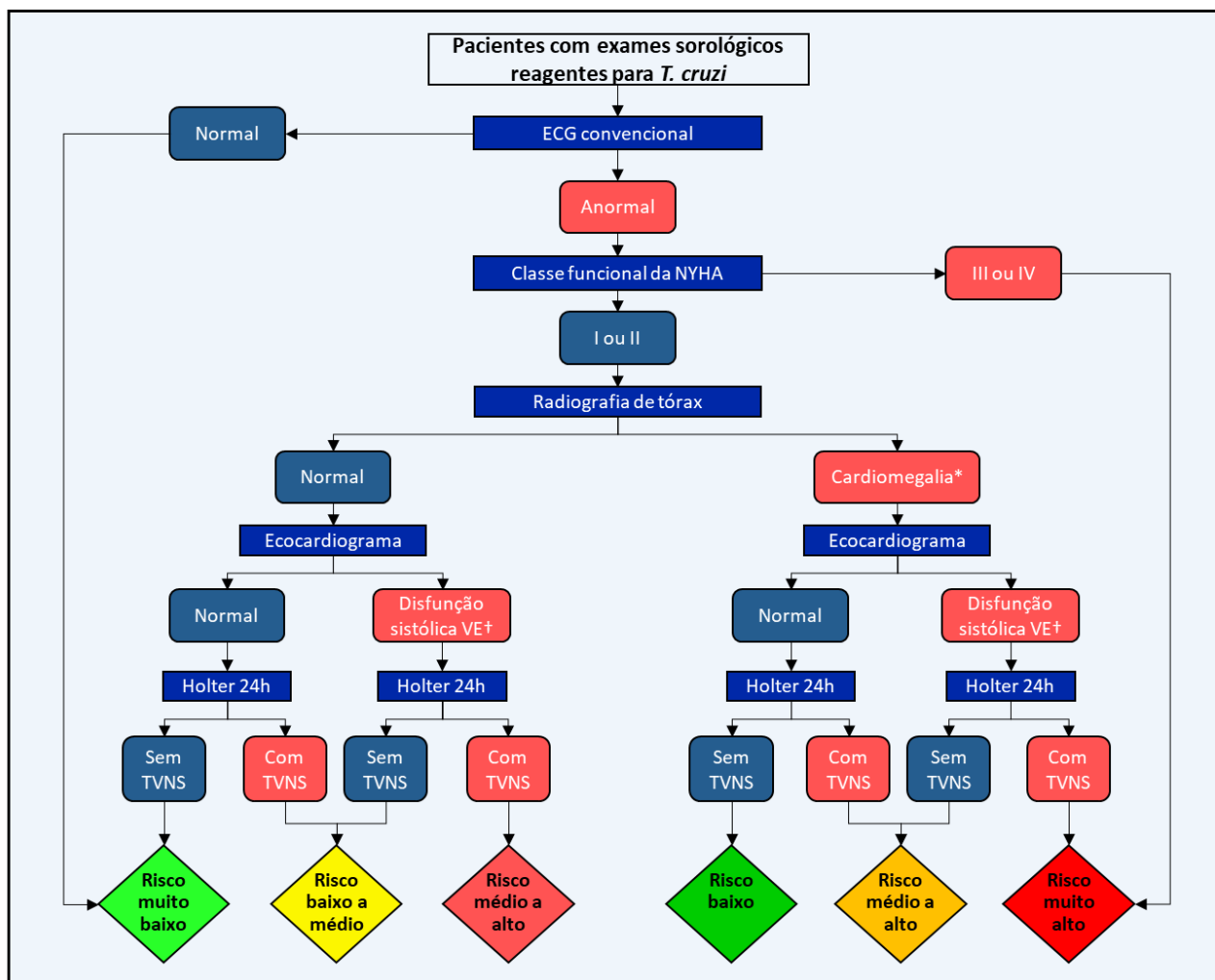


Figura 7.3 – Algoritmo de estratificação de risco na doença de Chagas.

TVNS: taquicardia ventricular não-sustentada; VE: ventricular esquerda. *pode ser substituída por diâmetro diastólico VE > 60 mm ao ecocardiograma; †global ou segmentar. Adaptado de Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. *Circulation*. 2007;115:1101-8.⁴⁵⁸

A presença de classe funcional III ou IV da NYHA, *per se*, identifica casos de alto risco, uma vez que praticamente todos estes pacientes apresentam disfunção ventricular sistólica ao ECO e TVNS ao Holter. Já a combinação de disfunção ventricular com TVNS (independente da classe funcional) identifica grupo com risco aproximadamente 15 vezes maior, quando comparado a pacientes nos quais estas duas anormalidades estão ausentes.⁴⁵⁸

Apesar de o escore de RASSI apresentar base teórica solidamente estabelecida na literatura como preditor independente de eventos fatais, validado externamente em múltiplos estudos, o mesmo ainda é pouco utilizado no dia-a-dia. Talvez um dos motivos possíveis seja a baixa disponibilidade, no SUS brasileiro, fora do ambiente dos hospitais universitários, dos métodos diagnósticos simples usados no cálculo do escore, como o ECO e o Holter de

24h. Esta diretriz, conforme exposto em outros capítulos, ao recomendar fortemente a aplicação do escore como principal método de estratificação de risco em todos os pacientes, tão logo se confirme o diagnóstico da cardiomiopatia, a exemplo do que já estabelecem outros consensos de sociedades internacionais⁴⁵⁹, espera sanar tal deficiência.

Adicionalmente, apesar de projetar o risco de óbito a longo prazo em condições de prognóstico bastante heterogêneo, a utilidade do escore de RASSI em guiar a conduta clínica e terapêutica subsequente, ainda resta por ser determinada. É razoável considerar que a valiosa informação do risco, assim providenciada pelo escore para pacientes e seus médicos, poderá orientar estratégias de acompanhamento e, possivelmente, de tratamento. Vale ressaltar que se encontra em fase de conclusão, o ECR multicêntrico brasileiro CHAGASICS (CHronic use of Amiodarone aGAinSt Implantable Cardioverter-defibrillator), comparando amiodarona versus desfibrilador, na redução de mortalidade total, como estratégia de prevenção primária, tendo como critérios de inclusão a presença de pelo menos um episódio de TVNS ao Holter de 24 horas e escore de RASSI ≥ 10 pontos.⁴⁶⁰

É plausível também especular que pacientes de baixo risco (mortalidade em 10 anos de 10%, semelhante à do grupo de baixo risco pelo escore de Framingham) possam se submeter a revisões clínicas anuais, ao passo que pacientes de risco intermediário ou alto devam fazer revisões mais amiúde (a cada 3 ou 6 meses).

Outros estudos acerca do prognóstico na CCDC, focaram diferentes marcadores de risco, como redução da FEVE,⁴⁶¹⁻⁴⁶³ disfunção sistólica do VD (índice de Tei),³⁵⁰ disfunção diastólica do VE (relação E/e'),⁴¹⁶ aumento de volume do AE,⁴¹⁵ alterações nos índices de deformação miocárdica,^{412,464} disfunção parassimpática e simpática,^{207,465} alterações específicas no ECG,³⁰³ variabilidade da amplitude da onda T,⁴⁶⁶ desvio do eixo da onda T,⁴⁶⁷ dispersão do intervalo QT,^{463,468} alterações no ECG de alta resolução (turbulência espectral e QRS filtrado),^{436,451} diminuição da VFC,⁴⁵¹ aumento da duração do complexo QRS,⁴⁶⁹ diminuição do VO₂ pico,⁴⁶¹ diminuição do tempo de exercício⁴⁷⁰ e aumento dos valores plasmáticos dos peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-proBNP)^{469,471} entre outros.⁴⁷² Tais fatores e variáveis, quando analisados por meio de modelos multivariados ou transformados em escores

de risco, associam-se a pior prognóstico. Além disto, contribuem para trazer informações sobre os mecanismos relacionados à progressão da doença e desvendar aspectos menos explorados da complexa prognosticação da mesma.

Entretanto, os estudos acima são bastante heterogêneos, sendo imperativo reconhecer limitações a estas abordagens.^{473,474} Entre outras, o uso de variáveis de mensuração difícil ou trabalhosa, não padronizadas e de baixa reprodutibilidade, muitas vezes extraídas de exames complementares de acesso restrito ou não disponíveis na prática comum; também a inclusão de número inadequadamente reduzido de pacientes ou de desfechos, a não inclusão de todas as variáveis reconhecidamente associadas a um pior prognóstico na maioria destes modelos (aquelas 4 citadas anteriormente) e, particularmente, a ausência de validação externa, afetam sua aplicabilidade.⁴⁷³

Assim, os escores propostos não estão prontos para serem utilizados na assistência médica de rotina, já que na quase totalidade dos estudos carece-se de validação externa e independente.^{473,474} Infelizmente, parece haver número crescente de publicações tentando desenvolver novos modelos de risco, em vez de se validar ou aperfeiçoar modelos existentes.⁴⁷⁴

Um estudo recente utilizou os dados da coorte NIH Sami-Trop⁴⁷⁵ e desenvolveu um escore simplificado, para uso em regiões endêmicas onde não há acesso à propedêutica cardiológica além do ECG. O escore incluiu dados clínicos e eletrocardiográficos, além da dosagem do NT-proBNP, para a predição do risco de morte em 2 anos, em pacientes com CCDC.⁴⁶⁹ Cinco preditores independentes de óbito foram identificados, dando-se pontos aos mesmos, da seguinte forma: idade (10 pontos por década), classe funcional da NYHA superior a I (15 pontos), FC ≥ 80 batimentos/min (20 pontos), duração do QRS ≥ 150 ms (15 pontos) e NT-proBNP anormal, ajustado pela idade (55 pontos). Os pacientes foram então classificados em 3 categorias de risco (baixo, < 50 pontos; intermediário, entre 50 e 100 pontos; e alto, > 100 pontos). A validação externa foi realizada aplicando-se o escore a outra população independente com DC. Após 2 anos de seguimento, na coorte de desenvolvimento, 110 pacientes morreram, com uma taxa de mortalidade global de 3,5 mortes por 100 pessoas-ano. As taxas de mortalidade observadas nos grupos de baixo, intermediário e alto risco foram 0%, 3,6% e

32,7%, respectivamente, na coorte de derivação e 3,2%, 8,7% e 19,1%, respectivamente, na coorte de validação. A discriminação do escore foi boa na coorte de desenvolvimento (estatística C: 0,82) e na coorte de validação (estatística C: 0,71).⁴⁶⁹ As principais limitações do escore são a utilização da dosagem de NT-proBNP, que não é habitualmente disponível na APS, e a ausência de validação externa independente e extensiva, como já foi realizado para o escore de RASSI.

Em dois outros estudos, a simples identificação⁴²⁸ ou quantificação⁴²⁴ de fibrose miocárdica pela técnica do realce tardio na RMC, seja como variável contínua (expressa em valor unitário de grama adicional) ou como variável dicotômica (utilizando ponto de corte de 12,3g), mostrou ser um importante preditor de risco para eventos cardiovasculares graves, como morte total, morte cardiovascular e ocorrência de taquiarritmias ventriculares sustentadas, independentemente da função ventricular e do escore de RASSI. Vale destacar que um dos estudos⁴²⁴ possibilitou a comparação direta entre o valor prognóstico da quantidade de fibrose miocárdica e o escore de RASSI.

Utilizando mortalidade total como desfecho final (considerado desfecho secundário), após seguimento mediano de 5,4 anos, o poder de associação pelo escore de RASSI foi mais marcante do que o da fibrose miocárdica. Expressas como variáveis categóricas (risco baixo, intermediário e alto para o escore de RASSI e massa < 12,3 e \geq 12,3 g para fibrose miocárdica), apenas o escore de RASSI esteve associado a pior prognóstico (HR: 1,24; IC 95%: 1,13-1,36; $p < 0,001$ versus HR: 1,33; IC 95%: 0,68-2,61; $p = 0,406$). Expressas como variáveis contínuas (escore de RASSI em pontos e fibrose miocárdica em gramas), ambas foram preditores de risco, mas com maior relevância para o escore de RASSI (HR: 1,23; IC 95%: 1,12-1,35; $p < 0,001$ versus HR: 1,02; IC 95%: 1,00-1,04; $p = 0,043$), ou seja, para cada ponto adicional no escore de RASSI, o risco de óbito aumenta em 23%, enquanto para cada 1 grama adicional de fibrose miocárdica, este aumento é de apenas 2%. A massa de fibrose (como variável dicotômica) apresentou estatística C de 0,709 (IC 95%: 0,618-0,793) na predição de óbito por qualquer causa, ao passo que para o escore de RASSI, este valor não foi informado.⁴⁷⁶

Outro resultado relevante deste estudo foi a capacidade do escore de RASSI (e também da fibrose miocárdica) em predizer o desfecho combinado

que incluiu óbito por qualquer causa, TC, morte súbita revertida, choque apropriado ou terapia antitaquicardia pelo CDI, um desfecho de menor importância do ponto de vista hierárquico como risco, mas que foi considerado o desfecho primário no estudo em questão. Apesar destes resultados expressivos com o escore de RASSI,⁴⁷⁷ os autores concluíram apenas que a fibrose miocárdica poderia contribuir para uma melhor estratificação de risco e, possivelmente, guiar o tratamento de pacientes com CCDC.⁴²⁴

Como a RMC não faz parte do arsenal diagnóstico inicial de avaliação da CCDC e, provavelmente, não entrará para o rol dos exames cardiológicos de rotina, devido a seu alto custo, indisponibilidade em muitos centros e algumas contraindicações relativas ou absolutas para sua realização (e.g. pacientes com claustrofobia, portadores de alguns tipos de órteses/próteses ou modelos mais antigos de MP, ou insuficiência renal quando exames de ressonância exigem injeção de gadolínio), o passo lógico seguinte será testar se o método é capaz de melhorar o desempenho de modelos de estratificação de risco já existentes, por meio de novas técnicas estatísticas, como a tabela de reclassificação, o índice de reclassificação líquida (NRI) e a melhora da discriminação integrada (IDI).⁴⁷⁸

De acordo com a prevalência dos grupos de risco no escore de RASSI, sabe-se que se o mesmo for aplicado a 1.000 pacientes com cardiomiopatia, 610 serão classificados como de baixo risco para óbito total, 190 como de risco intermediário e 200 como de alto risco. Com taxas de óbito de 10%, 44% e 84% em 10 anos, respectivamente, para os três subgrupos,⁴⁰⁸ ao final de 10 anos teríamos 61 óbitos no grupo de baixo risco, 84 óbitos no grupo intermediário e 168 óbitos no grupo de alto risco. Assim, de um total de 313 óbitos, durante os 10 anos de seguimento, apesar de a maioria (168 ou 54%) ocorrer no grupo de alto risco (o que é desejável em termos de estratificação de risco), ainda teríamos 145 óbitos nos grupos de baixo e intermediário riscos. Para que um novo preditor de risco prove sua utilidade clínica, o ideal é que, uma vez adicionado ao escore de RASSI, ele seja capaz de identificar corretamente os pacientes de baixo e intermediário risco que irão a óbito ou, menos provavelmente, aqueles de alto risco que irão sobreviver. Talvez a fibrose miocárdica seja este marcador, uma hipótese ainda a ser testada.

Também, não há na literatura dados informando se a mudança na pontuação do escore de RASSI (particularmente com diminuição no número de pontos) é capaz de avaliar e monitorar a eficácia de determinado tratamento e de melhorar o prognóstico dos pacientes. No entanto, como o escore integra seis variáveis, atribuindo-se de 0 a 20 pontos ao conjunto, e duas delas possuem maior chance de sofrer alterações (a classe funcional III/IV da NYHA e a presença de TVNS ao Holter), esta é outra investigação atraente a ser considerada.

Por fim, deve-se enfatizar que pacientes com idade > 70 anos, MP cardíaco artificial, TVS ou FV (documentadas), por apresentarem, *a priori*, risco de óbito elevado, bem como pacientes com doença isquêmica, hipertensiva ou valvular associadas, para evitar confusão com óbitos não relacionados à CCDC, foram excluídos do cálculo e padronização do escore de RASSI.⁴⁰⁸

O valor prognóstico do EEF em pacientes com CCDC ainda não está bem estabelecido. No tocante à prevenção primária de morte súbita, os dados disponíveis sugerem que o EEF não tenha utilidade prognóstica em pacientes com EV isoladas ou TVNS, desde que a função sistólica de VE seja normal. Em estudo incluindo 72 pacientes com função de VE preservada (fração de ejeção média de 0,60) e 400 a 1.200 EV/hora ao Holter (35% com TVNS), a estimulação ventricular programada não induziu TVS em nenhum dos pacientes.⁴⁷⁹ Durante seguimento médio de 36 meses, apenas 1 dos 72 pacientes apresentou TVS espontânea.

Posteriormente, outro estudo⁴⁸⁰ avaliou o valor prognóstico da indução de TVS em resposta à estimulação ventricular programada em 78 pacientes com TVNS ao Holter (FEVE média de $0,47 \pm 0,18$), e sem história clínica de arritmias sustentadas. TVS monomórfica foi induzida em 25 pacientes (32%), todos tratados com fármacos antiarrítmicos da classe III, a maioria com amiodarona, e apenas um com sotalol. Após acompanhamento médio de 56 meses, a probabilidade de ocorrência de morte cardíaca e de eventos combinados (morte cardíaca, TVS espontânea ou recorrência de síncope) foi 2,2 e 2,6 vezes maior ($p < 0,05$), respectivamente, nos pacientes indutíveis, em comparação aos não indutíveis. Por outro lado, a indução de TV polimórfica ou de FV não teve significado prognóstico, tratando-se, provavelmente, de resposta ventricular inespecífica ao teste.⁴⁸⁰

Quanto à prevenção secundária (pacientes com arritmias ventriculares sustentadas documentadas, ou com morte súbita ressuscitada), alguns autores avaliaram a importância do EEF na estratificação de risco e escolha da terapia antiarrítmica, mas os dados disponíveis são limitados.

O maior estudo, e de natureza observacional,⁴⁸¹ incluiu 115 pacientes apresentando TV sintomática (FEVE média de $0,49 \pm 0,14$), dos quais, 78 com TVS espontânea e 37 com TVNS espontânea e TVS induzida ao EEF. Após impregnação com antiarrítmicos da classe III de Vaughn-Williams (sotalolol ou amiodarona), os pacientes foram divididos em três grupos, com base em suas respostas aos testes eletrofisiológicos. Os pacientes do grupo um não tinham TVS indutível, aqueles do grupo dois tinham TVS indutível bem tolerada e aqueles do grupo três tinham TVS indutível, hemodinamicamente instável. Após seguimento médio de 52 meses, a taxa de mortalidade total foi significativamente maior no grupo três em comparação com os grupos um e dois (69% versus 26% e 22%, respectivamente).⁴⁸¹

Com base nestes resultados, embora o EEF seja capaz de identificar pacientes com maior risco de óbito ou que não respondem bem ao tratamento com fármacos antiarrítmicos, seu papel em guiar outros tipos de terapias, como, por exemplo, o implante de um CDI, permanece indefinido, o que torna o método de pouca utilidade para este fim.

8. Condutas Terapêuticas na Forma Indeterminada da Doença de Chagas

A FIDC constitui período latente que se inicia usualmente logo após o término da fase aguda, podendo permanecer indefinidamente, ou seja, por toda a existência do indivíduo. Esse estágio da DC foi reconhecido desde os estudos primordiais, por Carlos Chagas e cols.,^{229,304,482} sendo depois classicamente ratificado em 1985,³⁰¹ para definir a situação de um indivíduo cronicamente infectado pelo *T. cruzi*, mas assintomático, com exame físico normal e sem alterações na radiografia de tórax, no ECG convencional e nos exames radiológicos contrastados de esôfago e cólon.

A clássica definição de FIDC não considera indivíduos com alterações eletrocardiográficas "inespecíficas", ou seja, não definidoras de CCDC.^{483,484} Nesta situação, orienta-se o uso do termo "sem cardiopatia aparente" para estes pacientes em específico. Da mesma forma, esta denominação clássica

não se aplica a pacientes assintomáticos, em relação ao sistema digestório, porém sem avaliação de esôfago e cólon por exames contrastados.

No quadro abaixo são listadas as alterações que usualmente definem a presença de CCDC, e aquelas que, isoladamente, não são suficientes para firmar este diagnóstico, sendo consideradas "não definidoras". Estas alterações "inespecíficas" devem ser interpretadas judiciosamente, levando em consideração o contexto clínico subjacente.^{328,485} Por exemplo, mesmo a baixa voltagem do complexo QRS no plano frontal, que conota mau prognóstico pelo escore de RASSI, é também detectável em indivíduos enfisematosos ou obesos mórbidos. (Quadro 8.1).

Quadro 8.1 – Alterações eletrocardiográficas da doença de Chagas

Definidoras de CCDC	Não definidoras (inespecíficas*)
Bradicardia sinusal ≤ 40 bpm	Bradicardia sinusal > 40 bpm
Extrassístolia ventricular polimórfica	Extrassístolia ventricular isolada
Bloqueio completo do ramo direito	Bloqueio incompleto do ramo direito
Alteração primária da repolarização ventricular	Alteração secundária da repolarização ventricular
Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus	Bloqueio atrioventricular de 1º grau
Bloqueio completo do ramo esquerdo	Bloqueio do ramo esquerdo de 1º grau
Zona eletricamente inativa	Desvio de eixo elétrico médio de QRS para esquerda
Disfunção do nódulo sinusal	Arritmia sinusal (não respiratória)
Taquicardia ventricular não sustentada	Taquicardia sinusal
Fibrilação atrial	Bloqueio divisional ântero-superior esquerdo
Flutter atrial	Baixa voltagem de QRS
Fibrilação ventricular	Marcapasso migratório

**Considera-se em geral que as alterações "inespecíficas" não firmam o diagnóstico de cardiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC) quando isoladas, isto é, são únicas. Mas é plausível considerar que, quando se aglutinam, tornam o diagnóstico mais provável. Por exemplo, a combinação de extrassístolia ventricular, em associação a baixa voltagem de QRS, e ainda distúrbio de condução AV ou em ramos (mesmo sem bloqueio completo), deve sinalizar como mais sugestivo do diagnóstico de CCDC. Há, ainda, margem para situações individuais de incerteza, em zonas cinzentas de alterações de ECG, que devem ser dirimidas pelo médico de forma judiciosa. Adaptado de Biolo e cols.⁴⁸⁵*

Também é necessário reconhecer que o ECG normal, embora constitua critério definidor da FIDC, não é indicador fidedigno absoluto da ausência de acometimento cardíaco. Assim, quando se aprofunda a investigação com uso

de outros métodos propedêuticos complementares, como o ECO;^{312,313,486-489} o teste de esforço ergométrico ou mesmo cardiopulmonar;^{490,491} o Holter de 24 horas;^{413,492-496} as provas autonômicas não-invasivas;^{236,405,438,497-499} a cintilografia cardíaca;^{183,345,500,501} os estudos hemodinâmicos e cineangiográficos;⁵⁰² a RMC;^{311,453,503,504} e até mesmo a biópsia endomiocárdica,⁵⁰⁵ um número substancial destes pacientes com ECG normal apresenta anormalidades em alguns destes exames, muitas vezes de pequena monta ou baixa intensidade e frequência isolada.

Tais anormalidades, em sua maioria, com pouca ou nenhuma repercussão clínica, podem ser ocasionalmente encontradas também em indivíduos saudáveis, sem infecção pelo *T. cruzi*.⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸ Dessa forma, não obstante algum criticismo embasado em estudos que evidenciaram tais alterações em alguns dos indivíduos, o conceito de FIDC permanece vigente,²⁹⁹ sendo prático e de ampla aplicabilidade.³⁰⁰ Proposta para modificação dos critérios - incluindo a de substituição da radiografia de tórax por um ECO transtorácico em repouso - não teve maior receptividade.³⁰⁶

Por outro lado, embora haja trabalhos que demonstram que estas alterações não impactam na progressão para a CCDC^{211,509} e, assim respaldando a noção de que são desprovidas de conotação prognóstica, os resultados da maioria destes estudos ainda precisam ser melhor avaliados em seguimento de longo prazo, não existindo prova definitiva de que não constituem potenciais gatilhos para ocorrência de futuros eventos cardiovasculares.

Infelizmente, a despeito de décadas de pesquisa, ainda não estão totalmente esclarecidos os fatores que levam cerca de 30% dos indivíduos na FIDC a desenvolverem a CCDC.¹⁷⁶ Muitos fatores estão envolvidos no risco de progressão da FIDC para a CCDC, entre eles, a idade, o sexo masculino, a origem geográfica, a intensidade da carga parasitária, cepa do *T. cruzi* e suas “discrete typing units” (TcI–TcVI e Tc-bat), os aspectos genéticos do hospedeiro, a gravidade da infecção aguda inicial relacionada com a via de transmissão, a exposição à reinfecção pelo parasito em áreas com transmissão vetorial sustentada, o estado nutricional e a presença de comorbidades, o contexto social, a qualidade de vida dos indivíduos com DC e a ausência de tratamento antiparasitário.^{247,297,510-517}

A despeito do pouco conhecimento sobre a história natural da DC, é importante enfatizar que a FIDC tem geralmente bom prognóstico,^{509,518,519} sendo a própria mortalidade superponível à da população geral não infectada, enquanto o ECG for normal.⁴⁰⁴ O indivíduo com a FIDC pode permanecer por muitas décadas nesta condição,^{299,300} sendo que a realização anual ou mesmo bianual do ECG, de maneira seriada, pode detectar a evolução para CCDC.²

Alterações eletrocardiográficas podem surgir no seguimento, em percentagens variáveis, porém sem correspondente direto sobre a FEVE, que costuma permanecer inalterada.²¹¹ As taxas anuais de progressão para CCDC, a partir da FIDC, variam de 0.3% a 10.3%, com média de 1,9%.²⁹⁷ Na FIDC, a presença de ECO alterado por discinergias regionais, mesmo em vigência de função ventricular sistólica global preservada, pode significar risco para eventos clínicos, como o BAVT, o AVE, as taquiarritmias ventriculares e/ou a IC, traduzindo pior prognóstico quando comparado a indivíduos na FIDC com ECO normal.^{341,418}

O bom prognóstico dos pacientes com a FIDC foi relatado em vários estudos longitudinais, concluindo que as taxas de mortalidade são similares entre indivíduos com a FIDC e controles não infectados pelo *T. cruzi* na mesma faixa etária.^{299,404,519} A incidência anual de morte súbita entre os indivíduos com DC e ECG normal é baixa e se assemelha à da população sem DC,⁵²⁰ sendo esta uma complicação rara, que incide de igual forma na população geral e, portanto, sua causa não deve ser atribuída à DC.

Em relação ao tratamento com medicamentos tripanocidas na fase crônica da DC, a FI constitui uma das principais indicações,^{8,60} sendo que pacientes adultos jovens tratados etiológicamente progredem menos para CCDC, em comparação aos não tratados.^{320-323,521}

O seguimento de indivíduos com FIDC deve ser mantido em nível de APS, sendo recomendada a realização anual (ou bianual) do ECG, uma vez que algumas alterações eletrocardiográficas têm caráter evolutivo e são prioritárias como definidoras de CCDC.⁵²² No caso particular de paciente com ECG normal e ECO evidenciando alterações segmentares da contração ventricular, este indivíduo deve receber a mesma abordagem propedêutica daquele que apresenta ECG definidor de CCDC.

Pacientes com FIDC podem apresentar comorbidades que são mais frequentes à medida que esta população envelhece.⁵²³ A questão da relação entre envelhecimento e comorbidades nos pacientes com FIDC parece ser independente da própria presença de DC.⁵²⁴ Porém, pacientes idosos com a FIDC constituem grupo populacional particularmente vulnerável em relação aos efeitos prejudiciais de doenças crônicas degenerativas.⁵²⁵ Entre as comorbidades cardiovasculares, predomina a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e, menos frequentemente, a doença arterial coronariana.⁵²⁶ O monitoramento e tratamento destas comorbidades, associadas à dislipidemia e ao *diabetes mellitus*, devem ser feitos de forma individualizada. O controle destes agravos é fundamental na prevenção secundária da CCDC.^{527,528}

A conduta médica geral frente a indivíduo cronicamente infectado pelo *T. cruzi* (comprovado por pelo menos duas sorologias positivas, com técnicas laboratoriais distintas), deve ser, a princípio, conservadora, com objetivo de caracterizar-se a FIDC e estabelecer-se as seguintes recomendações: 1) Na ausência de sintomas cardiovasculares e digestivos (particularmente, disfagia e constipação), e sendo o exame físico e ECG (de preferência com registro de 30seg em derivação única) normais, não há necessidade de exames adicionais, dispensando-se os exames radiológicos de tórax, esôfago e cólon; 2) Deve-se repetir a anamnese dirigida, o exame físico e o ECG anualmente ou bianualmente; 3) Não deve ser instituída restrição para exercícios físicos (mesmo competitivos); 4) Não se deve implementar restrição profissional, inclusive para condução de veículos coletivos; e 5) O apoio psicológico é indispensável, explicitando-se as noções prognósticas favoráveis, que norteiam estas condutas médicas mais conservadoras;

A realização anual ou bianual de ECG em pacientes com FIDC tem recomendação forte, com nível de evidência B. Reiterando o exposto em capítulo específico da diretriz, o tratamento tripanocida com benznidazol deve ser oferecido, como recomendação forte, nível de evidência B, aos indivíduos cursando com a FIDC, até os 50 anos de idade.

9. Tratamento Etiológico da Doença de Chagas

9.1. Introdução

Assegurar acesso a tratamento etiológico antiparasitário (tripanocida) eficaz, eficiente e seguro para a infecção por *T. cruzi* persiste como um desafio crítico, ao se analisar os avanços ao longo dos últimos 50 anos.^{2,3,38,44,56,58,112,113,529} É inequívoca a importância da realização desta modalidade de tratamento da DC, tanto para as pessoas acometidas, quanto, de modo mais amplo, para suas famílias e comunidades. Trata-se de questão central para os sistemas nacionais de saúde e barreiras devem ser superadas para que todos os pacientes possam ter acesso a diagnóstico e tratamento adequados.^{2,5} Esse dilema ético depende da atuação mais proativa de gestores, profissionais de saúde (particularmente profissionais da Medicina, incluindo a Cardiologia como especialidade), movimentos sociais e todas as demais pessoas interessadas.

A DC insere-se no extenso grupo de DTN, em que falhas críticas da ciência, do ambiente mercadológico e da saúde pública, tornam este desafio ainda maior.^{49,52,530} Apesar dos avanços, estes ainda têm sido insuficientes para uma resposta consistente em saúde pública, com vista ao controle da doença na rede de serviços locais de saúde nos diversos países.^{44,54,94,531-533} Em muitos cenários locais, métodos para diagnóstico complementar e medicamentos para tratamento não estão disponíveis, e as populações locais não estão suficientemente informadas de sua factibilidade.

Nestas últimas cinco décadas, ainda se registra gritante limitação de opções para tratamento etiológico, havendo disponibilidade apenas de dois medicamentos comprovadamente eficazes, o benznidazol (1971) e o nifurtimox (1965).^{1,2,5,8,44,54,377,534-536} Em linhas gerais, para ambos há evidências contundentes de que são efetivos em reduzir a duração e a gravidade clínica da doença, ao possibilitarem a eliminação de parasitos quando os casos são tratados precocemente na história natural da doença,^{1,2,8,44,46,60,377,379} com ganhos potenciais em termos da qualidade de vida mediante prevenção de eventuais limitações de capacidade física.^{43,537}

Em geral, o benznidazol ainda é o mais eficaz tripanocida, com sistemática comprovação em ensaios clínicos que o utilizaram como comparador, para avaliação de novos fármacos. Entretanto, ainda há críticas lacunas para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas com menor toxicidade, visando a melhorar o perfil de segurança e o acesso a este

tratamento. Reconhece-se o caráter estratégico de desenvolvimento de novos estudos para avaliar não apenas o uso de terapias combinadas, mas também de esquemas mais curtos temporalmente, com doses fixas e menores, em consonância com a busca de melhores e mais confiáveis parâmetros clínicos e biomarcadores laboratoriais, para se avaliar a eficácia do tratamento.⁵³⁶ Entretanto, os estudos disponíveis até o momento não permitem recomendar esquemas terapêuticos diferentes dos classicamente estabelecidos. Ressalte-se que na realidade brasileira do SUS, o benznidazol representa o fármaco mais disponível e utilizado, ainda com limitada operacionalização frente à demanda esperada.^{2,54,113}

O tratamento etiológico adequado é reconhecidamente custo-efetivo^{5,50,52,53} e traz como benefícios potenciais para a pessoa acometida, a redução da parasitemia, com impacto positivo na evolução clínica, como impedir-se a progressão para a forma cardíaca, redução de complicações clínicas nas duas fases da doença, e aumento da expectativa de vida, além de melhora da capacidade física e da qualidade vital^{2,8,32,41,43,53,318,322,323,537-540}

Reconhece-se que entre os principais desafios, insere-se a necessidade de que o tratamento etiológico esteja disponível e implementado nos sistemas locais de saúde^{2,8,112,113,533} e de que a oferta destes medicamentos seja contínua, fato ainda limitado pelo número restrito de fornecedores de medicamentos e a baixa demanda pelos produtos nos próprios sistemas locais de saúde.⁵⁶ Torna-se, portanto, fundamental evitar oportunidades perdidas para o estabelecimento de diagnóstico e tratamento. Tendo em vista estar relacionada à pobreza e a contextos de grande vulnerabilidade social, reconhece-se também que a atenção integral às pessoas com DC, potencialmente reduzirá inequidades em saúde, particularmente nos territórios endêmicos.^{2,8,49,54,113}

Este capítulo específico sobre tratamento etiológico fundamenta-se na análise de consensos, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, que foram escritos e atualizados em diferentes contextos recentes. Representam estratégias relevantes que visam a contribuir com a ampliação do acesso a diagnóstico e tratamento, com base no apoio consubstanciado a decisões clínicas.^{2,41,49,56} Os documentos referenciais apresentados a seguir estiveram fundamentados, em maior ou menor grau, nos procedimentos metodológicos

do sistema GRADE,²⁷ adaptado para fins específicos destas diretrizes (ver capítulo relacionado).

Entre as diretrizes clínicas regionais, incluiu-se a análise do Guia para diagnóstico e tratamento da DC (Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas / Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease), publicado em 2019 pela OPAS/OMS.⁶⁰ Considerou-se ainda na revisão, a I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica, de 2011, coordenada pela SBC.¹

Tendo em vista tratar-se de uma diretriz de base nacional, e respeitando-se as especificidades das pactuações e organização do SUS, tomou-se como principal referência o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em DC, conduzido pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.⁸

Adicionalmente, foi analisado o 2º Consenso Brasileiro em DC de 2015, um importante marco referencial, coordenado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, em parceria com a Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,² na sequência do Consenso Brasileiro em DC de 2005.³

9.2. Fármacos e Administração

Dois compostos antiparasitários nitro-heterocíclicos estão disponíveis, com eficácia estabelecida para o tratamento etiológico da DC: benznidazol, um agente derivado nitroimidazólico, e o nifurtimox, um composto nitrofurânico.^{54,60,377,534,535} Há pesquisas clínicas que incluíram outros fármacos sem eficácia comprovada, por exemplo, o uso de alopurinol e antifúngicos azólicos (por reposicionamento de moléculas),⁸ entretanto, não fazendo parte do escopo da presente diretriz.

Nesse sentido, estudos têm sido conduzidos nos últimos sete anos para avaliação da eficácia e segurança de monoterapia ou terapias em combinação de benznidazol com outros agentes como posaconazol ou fosravuconazol. Tais pesquisas foram conduzidas em indivíduos infectados com *T. cruzi*, mas sem evidência de dano em órgão-alvo, e tiveram resultados limitados apenas a aspectos parasitológicos, por meio da avaliação via qPCR de longo prazo (12 meses).^{385,541,542} Apesar dos resultados desapontadores com os novos

fármacos, os estudos comparativos reforçaram o papel relevante do benznidazol no tratamento da doença.

Revisão recente identificou 109 estudos epidemiológicos publicados após 1997 sobre tratamento etiológico da DC (31 observacionais e 78 de intervenção), incluindo 23.116 indivíduos, com grande heterogeneidade não apenas do manejo clínico para tratamento etiológico, assim como no delineamento e na condução dos estudos, o que limita as evidências disponíveis.⁵⁴³

Em linhas gerais, o grau de recomendação ‘ponderada’ ou ‘condicional’ estabelecido pela OPAS para o uso de benznidazol e nifurtimox, principalmente em casos com DC crônica, justifica-se pelo limitado nível de certeza do corpo de evidências sobre resultados de eficácia, oriundos da escassez de ECR nesta área.⁶⁰ Em grande parte, as evidências em DC devem ser aduzidas por serem fundamentadas em tratamento focado na infecção por *T. cruzi*. Diante da comprovação da ação tripanocida, na ausência de estudos experimentais aleatorizados, utilizando desfechos clínicos relevantes, evidências por meio de estudos menos robustos, observacionais, e de boa qualidade, devem ser sempre considerados.

Ademais, dentro do princípio da assimetria, a magnitude de um eventual dano do tratamento, caso ocorra, é significativamente menor do que o benefício associado, particularmente com seguimento qualificado. Portanto, justifica-se o tratamento etiológico para DC em número considerável dos casos.

Na perspectiva dos gestores, o tratamento com benznidazol, portanto, pode ser adotado como política de saúde em contextos específicos, levando em consideração o balanço entre benefícios e riscos e as prioridades em saúde. Para profissionais de saúde, há a possibilidade de diferentes escolhas para a tomada de decisão, que deve ser sempre compartilhada e informada em relação às pessoas acometidas pela doença. Por fim, a maioria das pessoas acometidas, quando bem informada, teria elevada probabilidade de desejar receber a intervenção.

O benznidazol representa a primeira opção no contexto brasileiro, devido não apenas à maior experiência de uso, mas também ao perfil de eventos adversos e à disponibilidade, particularmente de apresentações pediátricas.^{2,8,54,113} O uso do nifurtimox no Brasil é recomendado nos casos em

que o benznidazol não foi tolerado, como na ocorrência de eventos adversos graves, e em algumas outras circunstâncias mais particularizadas e específicas.^{2,8,46}

Em geral, o tratamento etiológico com quaisquer dos medicamentos anteriores não deve ser instituído de modo rotineiro e indiscriminado em mulheres em idade fértil que não estejam em uso regular de método anticoncepcional reconhecidamente eficaz.^{2,8,60} De forma análoga, a indicação em casos com outras afecções graves (insuficiência hepática e renal), também deve ser avaliada criteriosamente de modo individualizado, de acordo com a gravidade clínica.

O benznidazol encontra-se disponível como comprimidos de 100 mg e 50 mg (adultos) e de 12,5 mg e 50 mg (crianças). A absorção ocorre através do trato gastrointestinal, enquanto a excreção é predominantemente renal, com meia vida de 12 horas.¹ No Brasil, somente as apresentações de 100 mg e 12,5 mg estão disponíveis na rede do SUS.^{54,544} O benznidazol foi aprovado em 2017 pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para tratamento da infecção por *T. cruzi*, fato que não foi suficiente para garantir o pleno acesso de pacientes ao medicamento, naquele país,⁵⁴⁵ a despeito do inegável avanço frente a demandas antigas nos EUA.⁵

O Ministério da Saúde brasileiro adquire o benznidazol 100 mg e o distribui às Secretarias Estaduais de Saúde, mediante solicitação no Sistema de Informação de Insumos Estratégicos. O fluxo de distribuição para regionais de saúde e/ou municípios é estabelecido por cada secretaria, integrando ações da Assistência Farmacêutica, Vigilância Epidemiológica e Atenção Básica.^{2,54} Por outro lado, a distribuição do benznidazol 12,5 mg é centralizada no Ministério da Saúde, considerando o limitado registro de casos pediátricos no país.^{2,54}

Reconhece-se que o processo de definição da dose apropriada de benznidazol para garantir eficácia e tolerabilidade foi estabelecido por uma abordagem de tentativa e erro.⁵⁴⁶ Em adultos com DC crônica, o benznidazol é utilizado por via oral na dose de 5 mg/kg/dia dividida em duas ou três tomadas, durante 60 dias, com dose máxima recomendada de 300 mg/dia. Para casos de DC aguda, esta dose pode ser de até 10 mg/kg/dia. Pessoas com peso acima de 60 kg podem estender o esquema terapêutico para alcançar-se a

dose alvo ideal (mas mantendo-se 300 mg como limite diário), com vistas a prevenir a ocorrência de eventos adversos.^{2,8} Pode-se utilizar o esquema de 300 mg de benznidazol pelo número de dias equivalente ao peso da pessoa, limitado ao total de 80 dias, mesmo que a pessoa possua mais de 80 kg.^{1,2,8} Esse esquema posológico, que parece ser melhor tolerado, foi proposto originalmente pelo Professor Anis Rassi (*in memoriam*) e adotado posteriormente na segunda metade da investigação com os cerca de 1.500 indivíduos arrolados no estudo BENEFIT, publicado em 2015.³²⁴

Em crianças, a dose utilizada pode variar de 5 a 10 mg/kg/dia (a depender do peso corporal), dividida em duas tomadas diárias por 60 dias, com dose máxima de 300 mg/dia. Quando a dose diária ultrapassar os 300 mg, recomenda-se estender o tempo de tratamento até alcançar a dose total calculada para 60 dias.^{1,2,8} Há a possibilidade de uso da formulação pediátrica de 12,5 mg em comprimidos solúveis, tendo a vantagem de poder ser utilizada para tratar desde recém-nascidos até crianças de dois anos de idade.^{2,54} A principal vantagem do comprimido de 50 mg (não disponível no Brasil) é poder utilizá-lo para tratar o restante da população pediátrica, incluindo adolescentes e adultos jovens.⁵⁴⁴

Mais recentemente, os ensaios clínicos CHAGASAZOL,³⁸⁵ STOP-CHAGAS⁵⁴² e E1224,⁵⁴¹ que não demonstraram efeito parasitológico de longo prazo com posaconazol ou fosravuconazol isoladamente, descreveram evidência superior a 85% de depuração parasitológica precoce (PCR negativo) após 2 a 4 semanas de tratamento com benznidazol isoladamente ou associado à posaconazol ou fosravuconazol, efeito que foi sustentado durante o seguimento de 12 meses.^{385,541,542}

Posteriormente, foi publicado o ensaio clínico BENDITA, um estudo clínico duplo-cego, duplo simulado, de fase 2, multicêntrico e randomizado conduzido na Bolívia, que incluiu pessoas com 18 a 50 anos de idade com a FIDC.⁵³¹ Como resultados, evidenciou-se que o benznidazol induziu resposta antiparasitária eficaz (variando de 83 a 89%), independentemente da duração do tratamento (2 ou 4 semanas), dose diária (150 mg ou 300 mg) ou de combinação com fosravuconazol, e tendo sido bem tolerado (3% de eventos adversos graves) em adultos com doença crônica.⁵³¹ Mesmo não sendo “definitivo”, este estudo sugere o uso do benznidazol como padrão de

tratamento e ressalta a necessidade de se avançar em novos estudos para utilização de esquemas encurtados ou com doses reduzidas de benznidazol.⁵³¹

Esses achados ampliam as evidências de que o uso do benznidazol, nestes novos esquemas, poderia ampliar o acesso ao tratamento etiológico, assim como assegurar sua maior tolerabilidade.⁵³⁶ Entretanto, há ainda a necessidade de se disponibilizar evidências mais contundentes para a futura adoção de um esquema terapêutico encurtado. Nesse sentido, estão em curso outros ensaios clínicos, como por exemplo: estudo BETTY - um ECR de não inferioridade do tratamento com benznidazol em curto prazo para reduzir a carga parasitária de *T. cruzi*, em mulheres em idade reprodutiva;⁵⁴⁷ o estudo MULTIBENZ - um ECR multicêntrico de não inferioridade de fase II, para avaliação de eficácia e segurança de diferentes doses de benznidazol para tratamento da DC em fase crônica em adultos⁵⁴⁸ e o estudo TESEO - um ensaio clínico aberto, randomizado, prospectivo, de fase 2, para avaliação de segurança e eficácia de novos esquemas terapêuticos com benznidazol e nifurtimox, em adultos na fase crônica da DC, além de ampla avaliação com biomarcadores.⁵⁴⁹

O benznidazol tem sua eficácia demonstrada por vários estudos, mas tem limitações relacionadas à tolerabilidade, por sua relativamente elevada toxicidade, que pode levar à interrupção do tratamento antiparasitário em aproximadamente 10 a 25% dos casos.^{1,2,5,8,58,60,324,536,550,551} A incidência média de eventos adversos associados ao uso de benznidazol é de aproximadamente 50%, sendo que manifestações cutâneas, sintomas gastrointestinais e distúrbios do sistema nervoso têm representado as razões mais comuns para interrupção do tratamento.^{2,60,324}

Os eventos adversos dermatológicos são os mais frequentes, particularmente, dermatite urticariforme (45%), e *rash* (30%), e geralmente não demandam a interrupção do tratamento por sua baixa intensidade.⁸ A dermatite inicia-se já no final da primeira semana de tratamento, apresentando boa resposta ao tratamento com anti-histamínicos ou com pequenas doses orais de corticosteroides.^{2,58} Podem ocorrer ainda intolerância gastrointestinal (13%), com náuseas, vômitos e diarreia, parestesias (10%) e artralguas (8%).⁸ A frequência observada de eventos adversos ao benznidazol foi de 20,2% em crianças e adolescentes com DC na fase aguda, a partir de casuísticas

amazônicas em focos de maior ocorrência de casos. Nesses relatos, as alterações dermatológicas (*rash*, erupção urticariforme ou exantema heterogêneo descamativo e angioedema angioneurótico) foram as principais (72%), seguidas por alopecia (3%), distúrbios gastrointestinais (2%) e insônia (2%).^{279,291}

A ocorrência de polineuropatia periférica, com parestesias e dor em membros inferiores, é mais comum em adultos e geralmente inicia-se ao final do tratamento de 60 dias (particularmente após 50 dias), podendo ter importante impacto sobre a funcionalidade e qualidade de vida, já que pode permanecer por alguns meses, mesmo após a interrupção do tratamento e não responde bem a tratamento com anti-inflamatórios, e polivitamínicos. Já a ocorrência de febre, adenomegalia e dor em orofaringe é sugestiva de depressão precoce da medula óssea e agranulocitose, um dos efeitos mais graves, apesar de raro, do benznidazol. Nestes casos há desenvolvimento de leucopenia significativa, às custas de segmentados (neutropenia febril), indicando a necessidade de interrupção imediata e proscrição definitiva do fármaco. Por este efeito do tratamento está indicada a realização rotineira de hemograma três semanas após o início do tratamento.^{1,2,8,58}

Em síntese, a despeito dos aspectos anteriormente mencionados, ressalta-se que o tratamento etiológico com benznidazol pode ser conduzido com segurança no contexto da APS. Protocolo da organização Médicos sem Fronteiras (*Médecins Sans Frontières*) demonstrou resultados consistentes, pois até 89,8% das pessoas tratadas concluíram o tratamento, apesar de que 56,0% tivessem desenvolvido algum evento adverso.⁵⁸ O sucesso alcançado foi associado ao monitoramento próximo dos casos, o que fortaleceu a vigilância, mas também ao aconselhamento com informação qualificada, com identificação oportuna de eventos adversos e seu manejo, que levou à menor taxa de abandono,⁵⁸ reforçando a importância da longitudinalidade do cuidado.⁴⁴

No contexto da assistência farmacêutica, recomenda-se o protocolo de dispensação de benznidazol em intervalos de aproximadamente sete dias, o que pode ampliar a segurança do uso por possibilitar um seguimento mais próximo e qualificado, com detecção e registro mais oportunos de eventos adversos associados.⁵⁸ Ressalta-se que, para além do tratamento etiológico,

considerando o caráter crônico da DC, o acompanhamento farmacoterapêutico também possibilita o reconhecimento de eventos associados a outros medicamentos utilizados no manejo dos casos, além de melhorar a adesão e a qualidade de vida.^{5,43,44,536,552}

Nos casos em que for registrada intolerância ao benznidazol, o nifurtimox poderá ser recomendado. Encontra-se disponível em comprimidos de 120 mg (adultos) e de 30 mg (crianças).^{1,2,8,534,535} Em 2020, obteve aprovação da FDA/EUA para uso no tratamento da DC em crianças com menos de 18 anos de idade,^{534,535} abrindo oportunidade para ampliar acesso diante das evidências disponíveis.⁵

A absorção do fármaco é gastrointestinal, com metabolização hepática via citocromo P450 e eliminação preferencial por via renal.^{1,534,535} O nifurtimox não é disponibilizado pelo mercado farmacêutico do Brasil e o seu fornecimento tem sido regulado por meio de protocolo padronizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde via OPAS, mediante demanda específica, em geral relacionada à suspeita ou confirmação de resistência ou intolerância a benznidazol.²

Em adultos, é utilizado na dose de 10 mg/kg/dia por via oral, em três tomadas diárias, durante 60 dias. Já em crianças, a dose preconizada é de 15 mg/kg/dia, por via oral, também em três tomadas diárias, durante 60 dias.^{2,534,535} O estudo CHICO, um ensaio clínico prospectivo, controlado para avaliar a eficácia e segurança de uma nova formulação pediátrica de nifurtimox em crianças com idades entre 0 a 17 anos com DC após um ano de tratamento, reiterou que o esquema de tratamento por 60 dias foi mais eficaz do que a mesma dosagem por 30 dias.⁵⁵³

Para o nifurtimox, a frequência média de eventos adversos é de aproximadamente 85%, sendo os mais frequentes a intolerância gastrointestinal, como anorexia e perda de peso (60%), eventos reumatológicos, como artralgias (35%) e acometimento dermatológico (15%).⁸ Nos EUA, verificou-se que na análise de 243 casos que iniciaram o tratamento, 222 (91,4%) relataram pelo menos um evento adverso (total de 1.155 eventos adversos, mediana de 4 por paciente). Os eventos adversos relatados incluíram as seguintes categorias: gastrointestinal (68,7%), neurológica (60,5%) e constitucionais (46,5%), sendo que os eventos adversos mais comumente

relatados foram náusea (50,6%), anorexia (46,1%), perda de peso (35,0%), cefaleia (33,3%) e dor abdominal (23,1%). Pelo menos 90% dos pacientes com idade menor de 18, 18 e 50 anos e mais de 50 anos relataram eventos adversos.⁵⁵⁴ De 1.042 eventos adversos com dados quanto à gravidade disponíveis, 680 (65,3%) foram leves, 254 (24,4%) moderados e 108 (10,4%) graves. Os eventos adversos graves mais frequentes foram: depressão (22,6%), neuropatia periférica (18,5%), parestesia (17,9%) e tontura/vertigem (17,2%). A proporção de pessoas com pelo menos um evento adverso grave foi maior entre os casos com mais de 50 anos (31,8%) comparativamente a 18 a 50 anos (18,1%).⁵⁵⁴

Em seu guia de 2019, a OPAS considerou não haver diferenças substanciais, com base na análise comparativa de efeitos adversos, entre os dois fármacos por meio das evidências analisadas e da experiência do seu painel técnico. Entretanto, foram reconhecidos perfis específicos de eventos adversos predominantes, o nifurtimox principalmente associado à perda de peso e a efeitos adversos psiquiátricos, e o benznidazol a reações cutâneas e neurológicas.⁶⁰ Neste sentido, os eventos adversos e a toxicidade do nifurtimox destacam-se pela menor tolerância digestiva, refletida em anorexia, náuseas e vômitos, com perda de peso e distúrbios psiquiátricos mais frequentes em adultos.^{1,2,8,534,536,554}

Para ambos os antiparasitários, torna-se fundamental garantir o monitoramento clínico do uso para a avaliação e manejo oportuno destes eventos adversos, com ênfase em sua tolerabilidade.^{1,2,8,58,535,536} O **Quadro 9.1** resume os principais efeitos adversos do benznidazol e as condutas adequadas para cada situação.

9.3. Tratamento Etiológico de Indivíduos com Doença de Chagas

Como já exposto em outro capítulo desta diretriz, na história natural da DC, a maioria dos indivíduos com infecção estabelecida permanece assintomática ao longo de toda a vida. Na fase aguda, 90% dos casos por transmissão clássica vetorial evoluem de forma assintomática ou oligossintomática, sendo que entre os 10% que apresentam alguma evidência de síndrome clínica, menos da metade evolui com formas mais graves ou óbito.^{2,7,46,555} Já em contextos com predominância da transmissão por via oral

Quadro 9.1 – Efeitos adversos ao benznidazol e condutas recomendadas para cada situação

BENZNIDAZOL						
Efeitos adversos	Aparecimento	Características	Localização	Intensidade	Conduta	Medidas complementares
Dermopatia por hipersensibilidade é a mais frequente. NÃO é dose-dependente e NÃO se relaciona com a infecção por <i>T. cruzi</i> . Recuperação sem sequelas	10º dia de tratamento, podendo ocorrer mais precoce ou mais tardiamente	Eritema polimorfo não bolhoso, pruriginoso, seguindo-se de descamação. Raramente ocorre onicólise e edema angioneurótico Raros relatos de Síndrome de Stevens-Johnson	Focal (restrita à parte do tegumento) ou generalizada	Leve (geralmente focal)	Continuar o tratamento	Tratamento específico para desidratação e descamação cutânea Internação de acordo com o quadro clínico
				Moderada (focal ou generalizada)	Continuar o tratamento com associação de baixa dose de corticosteroide (prednisona). Interromper se houver piora	
				Grave (geralmente acompanhada de febre e linfadenomegalia ou Síndrome de Stevens-Johnson)	Interromper o tratamento. Utilizar corticosteroide	
Polineuropatia periférica. Dose-dependente, de regressão lenta (meses)	Final do tratamento	Dor e parestesia	Regiões plantares (mais frequente) e palmares	Leve a moderada	Interromper o tratamento	Tratamento geral para polineuropatia periférica
Ageusia (rara). Recuperação sem sequela	Final do tratamento	Perda total ou parcial do paladar	-	-	Interromper o tratamento	-
Depressão da medula óssea com recuperação sem sequela	Entre 20º e 30º dias de tratamento	Febre, adenomegalia e dor de garganta podem sinalizar precocemente leucopenia com neutropenia de variados graus, podendo chegar à agranulocitose	-	-	Interromper o tratamento	Tratamento geral para depressão da medula óssea
A intolerância digestiva (rara) é controlada com uso de medicação habitualmente utilizada para gastrite e úlceras pépticas. Acometimento hepático grave é raramente descrito. Acometimento renal não tem sido observado.						

Adaptado de 2º Consenso Brasileiro em DC, 2015 (Brasil, 2016) e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em DC, 2018 (Brasil, 2018).⁸

(surto ou microepidemias familiares), verifica-se em 75% a 100% dos casos, síndrome clínica leve, como no caso de crianças ou com adoecimento evidente de síndrome febril prolongada.^{279,556}

É oportuno salientar que as lesões orgânicas derivadas da infecção por *T. cruzi* na fase aguda dependem exclusivamente da presença do parasito, enquanto na fase crônica estas lesões são parcialmente explicadas pela persistência parasitária tissular e pelo grau de resposta imunológica ao parasito.^{1,5,38,46,323}

A fase crônica da DC inclui a forma indeterminada (assintomática) e as formas cardíaca, digestiva e cardiodigestiva.^{2,46} Na fase crônica, aproximadamente 60 a 70% dos casos permanecem assintomáticos, e 30 a 40% progridem para as formas clínicas da doença, geralmente após vários anos,^{32,46,539} com algumas complicações potencialmente graves, particularmente aquelas de natureza cardiovascular, associadas a elevada carga de morbimortalidade.^{1,2,7,46,297,448} O tratamento, quando indicado na fase

crônica, tem como objetivos reduzir os níveis de parasitemia, prevenir o surgimento ou a progressão de lesões em órgãos alvo, além de evitar a transmissão.^{1,2,297,318,322}

A resposta comprovada em termos parasitológicos ao tratamento etiológico é variável e está na dependência de fatores que incluem: idade do caso no diagnóstico, fase e tempo de duração da doença, exames complementares utilizados para avaliação de eficácia terapêutica e tempo de seguimento após o tratamento, além de condições associadas e susceptibilidade de diferentes linhagens (TcI a TcVI) de *T. cruzi* a medicamentos antiparasitários.^{38,248,379,538,550,557,558} Estes aspectos reforçam a importância do seguimento de todos os casos, independentemente do local onde estejam sendo tratados na rede de serviços de saúde.

O tratamento etiológico da pessoa acometida pela DC deve, portanto, ser conduzido considerando-se o perfil do caso e a forma clínica da doença, conforme demonstrado no **Quadro 9.2**.^{2,8}

Quadro 9.2 – Recomendações para tratamento etiológico da doença de Chagas, segundo a fase da doença ou forma clínica, e a faixa etária

Fase/forma da DC	Faixa etária	Tratamento etiológico
Aguda ou congênita	Todas as faixas etárias	1ª linha: benznidazol 2ª linha: nifurtimox
Crônica indeterminada ou digestiva	Crianças (≤ 12 anos) e adolescentes (13-18 anos)	1ª linha: benznidazol 2ª linha: nifurtimox
	Adultos < 50 anos	1ª linha: benznidazol Não usar nifurtimox
	Adultos ≥ 50 anos	Decisão compartilhada: possibilidade de tratamento, caso não haja contraindicações 1ª linha: benznidazol Não usar nifurtimox
Crônica cardíaca não avançada (estágios iniciais: B1 e talvez B2*)	Todas as faixas etárias	Decisão compartilhada: oferecer possibilidade de tratamento, caso não haja contraindicações 1ª linha: benznidazol Não usar nifurtimox
Crônica cardíaca ou digestiva (fase avançada)	Todas as faixas etárias	Não tratar

*Ver gradação dos estágios de cardiomiopatia na Tabela 5.2 desta diretriz.

Adaptado de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em DC, 2018 (Brasil, 2018).⁸

9.4. Infecção Aguda

O tratamento etiológico para todos os casos (crianças, adolescentes e adultos) com a fase aguda da DC tem grau de recomendação 'forte', mesmo com nível de evidência B, de moderada qualidade em termos do benefício do efeito tripanocida.⁶⁰ Este tratamento deve ser realizado o mais precocemente possível após o diagnóstico da infecção, independentemente do modo de transmissão de *T. cruzi*, tendo em vista os benefícios potenciais.^{1,2,5,8,32,60,555,556,559-562}

Nesta fase, a despeito da evidência científica em nível moderado e da limitação da certeza quanto a desfechos clínicos da doença, o tratamento apresenta elevada eficácia, aumenta a probabilidade de negatificação sorológica e/ou da parasitemia, além de melhorar a síndrome clínica potencialmente grave da fase aguda e, conseqüentemente de, em princípio, prevenir a progressão para a forma crônica manifesta da doença, pela redução de danos em órgãos específicos.^{8,41,44,291,556,560,562-565} Tendo em vista que o contexto da DC aguda não tratada pode associar-se à mortalidade de até 5% entre os casos diagnosticados⁵⁵⁹ e à potencial evolução para a fase crônica da doença em todos os casos, considera-se que os benefícios potenciais são muito superiores em relação aos eventos adversos, em sua maioria leves.^{60,555}

Nesse sentido, mesmo em casos assintomáticos ou na impossibilidade de confirmação diagnóstica, mas com suspeita persistente (síndrome clínica compatível e vínculo epidemiológico, com evidência de presença de pessoas de convívio domiciliar/familiar com a doença ou exposição a triatomíneos ou suspeita de transmissão oral ou congênita), o tratamento empírico pode ser considerado.⁸

Reconhece-se, portanto, que a intervenção deve ser adotada por gestores da saúde como política de saúde na maioria das situações, considerando-se inclusive que a grande maioria dos profissionais de saúde concorda com a recomendação deste tratamento e que a maioria das pessoas acometidas, quando bem informadas, desejaria realizar a intervenção.

No caso de gestantes (em qualquer idade gestacional) com síndrome clínica aguda grave, relacionada à miocardite ou à meningoencefalite, o tratamento antiparasitário deve ser indicado independentemente da idade gestacional, em virtude da elevada morbimortalidade materna.⁸ Mesmo com

nível C de evidência, justifica-se esta indicação também pelo elevado risco associado (20 a 70%) de transmissão congênita, com potencial impacto na saúde de neonatos afetados, e mesmo considerando que os raros relatos de tratamento etiológico durante a gestação estariam associados às poucas evidências relatadas de malformações.^{2,57,86,559}

Por outro lado, gestantes na fase aguda sem evidências de gravidade clínica devem aguardar, idealmente, o segundo trimestre da gestação para realizar tratamento etiológico. Apesar do benefício potencial de redução da DC neonatal, não existe certeza sobre a eventual ocorrência de mortalidade perinatal ou de malformações fetais. Desta forma, recomenda-se sempre realizar aconselhamento acerca dos riscos e benefícios da abordagem, com compartilhamento da decisão, sendo justificável o não tratamento em alguns casos.^{2,8}

9.5. Infecção Congênita

Assim como os casos de infecção aguda, pessoas diagnosticadas com DC por transmissão congênita também devem receber o tratamento etiológico. Nestes casos, o grau de recomendação também é considerado ‘forte’, independentemente de o diagnóstico ter sido estabelecido por meio de métodos parasitológicos, ainda nas primeiras semanas, ou por testes sorológicos convencionais, nove meses após o nascimento.¹⁻

3,5,8,57,60,86,112,553,559,566

Essa forte recomendação, a despeito da moderada qualidade das evidências disponíveis (nível B) favoráveis ao tratamento tripanocida, é fundamentada nos benefícios previsíveis no contexto de uma situação clínica potencialmente grave, assim como na maior probabilidade de cura concreta da infecção.^{1,2,8,60}

O tratamento etiológico da pessoa acometida na fase crônica com suspeita de transmissão congênita deve ser realizado, considerando-se a idade atual, o momento da infecção por *T. cruzi* e a expressão do estágio clínico da doença.² Esses aspectos serão detalhados nas seções a seguir. Reitera-se que diante das atuais evidências para DC e da relevância para a vigilância epidemiológica dos casos crônicos no país, torna-se estratégico ampliar o acesso à saúde e o desenvolvimento de atenção integral, para além do

tratamento etiológico, devendo-se atentar para a possibilidade de transmissão de mãe para filho/a.

9.6. Crianças e Adolescentes com Infecção Crônica

Para esta população, o grau de recomendação do tratamento etiológico é considerado 'forte', com nível de evidência B.⁶⁰ Para esta conduta ressaltam-se os benefícios potenciais em contexto epidemiológico de maior gravidade, além da possibilidade de influenciar, com o tratamento, desfechos como negatificação da sorologia e da parasitemia.^{5,8,60,375,376,567,568}

O tratamento antiparasitário está indicado a todas as crianças (12 anos de idade ou menos) e adolescentes (13 a 18 anos idade), com diagnóstico de FIDC, considerando-se a maior probabilidade de negatificação sorológica, assim traduzindo adequação da resposta à terapêutica, e/ou da parasitemia.^{1,2,5,8,60,375,376,567} A fundamentação para esta decisão remete-se a benefícios significativos em termos da redução de danos em órgãos específicos, sem aumento do risco de efeitos adversos diante de melhor tolerância aos antiparasitários nestes grupos etários.⁶⁰

A maior expectativa de vida desta população também justifica a maior probabilidade de que o tratamento apresente melhor efetividade em crianças quando comparadas a adultos.⁸ Coortes de seguimento de longo prazo utilizando métodos sorológicos convencionais, como controle de cura com período médio de seguimento superior a 10 anos para cada caso, e realizados em contextos reais amazônicos, revelaram o sucesso do tratamento etiológico nesta população. Nessas coortes, considerou-se que o tratamento provocou mínimas complicações com potencial de cronicidade, a despeito da persistência de sorologias reagentes.²⁹¹

Entretanto, as evidências relativas à prevenção de manifestações clínicas da doença com uso de benznidazol seguem limitadas, pelo curto período de seguimento dos estudos, e sendo ainda mais reduzidas para o nifurtimox, que deve seguir como alternativa terapêutica.^{2,8} O uso de nifurtimox pode ser considerado ainda como alternativa válida, particularmente em casos envolvendo crianças, adolescentes e adultos jovens com infecção recente e na vigência de intolerância ao benznidazol.^{2,8,534}

9.7. Mulheres em Idade Fértil com Infecção Crônica

Ressalta-se que para mulheres em idade fértil (15 a 49 anos de idade) com infecção crônica por *T. cruzi*, considera-se como 'forte' o grau de recomendação de tratamento etiológico com benznidazol, inclusive pelo benefício adicional desta conduta ligado a seu caráter estratégico para controle da transmissão congênita da DC.^{2,5,8,60,86,89,112,569-572}

O tratamento antiparasitário diminui significativamente a probabilidade de ocorrência da transmissão congênita, sem observação de eventos adversos fetais ou neonatais.^{8,60,86,89,559,569,570,572} Assim, mesmo com um nível de evidência B, com certeza moderada quando da análise da relação de benefícios e riscos, estabeleceu-se como 'forte' o grau de recomendação de tratamento.⁶⁰ Deve-se recomendar ainda que estas mulheres utilizem métodos anticoncepcionais eficazes de modo sistemático e correto durante todo o período do tratamento tripanocida, descartando-se gravidez antes do início do tratamento.^{2,8,41,60,89,569,570,572} Estas populações devem ainda ser sistematicamente aconselhadas e avaliadas em áreas endêmicas quanto à possibilidade da presença triatomíneos, que devem ser eliminados do domicílio (intra e peridomicílio) para prevenir reinfecção.

Caso ocorra a gravidez, não se recomenda o tratamento da gestante com DC cursando na fase crônica, tendo em vista que o risco de transmissão congênita é baixo, em torno de 1,5% a 2% no Brasil.^{2,46,57,86,559} No entanto, gestantes com quadro clínico agudo e grave de DC, expresso por miocardite ou meningoencefalite, ou ainda na fase aguda, mesmo não grave da doença diagnosticada no primeiro trimestre, devem passar por avaliação criteriosa e decisão compartilhada, individualizada caso a caso, quanto à possibilidade de tratamento etiológico, em consonância com o que foi previamente discutido.⁸

Na Amazônia brasileira, onde predominam infecções agudas, há registro de transmissão vertical por desconhecimento da gravidez em contextos de surto ou microepidemia familiar, com alguns relatos bem documentados de infecção congênita mesmo após início de tratamento materno com benznidazol.^{279,556}

Finalmente, deve-se registrar a importante iniciativa internacional sob o acrônimo 'CUIDA Chagas', à qual aderiu o Ministério da Saúde do Brasil, envolvendo também Bolívia, Colômbia e Paraguai, além de cinco estados

brasileiros (Bahia, Goiás, Minas Gerais, Pará e Rio Grande do Sul). Com início em 2022, o projeto inclui medidas e modelos de implementação diagnóstica e terapêutica para eventual eliminação da transmissão vertical da DC entre mulheres com idade fértil, cronicamente infectadas por *T. cruzi* a serem avaliadas ao longo de quatro anos de desenvolvimento. Entre outros relevantes aspectos incluiu-se neste consórcio internacional o objetivo de testar-se, em estudo controlado randômico, se um regime terapêutico tripanocida com benznidazol menos prolongado (duas semanas) seja pelo menos tão eficaz e com menos efeitos colaterais do que o habitual (de 60 dias).⁵⁷³

9.8. Adultos em Geral com Infecção Crônica

O potencial de benefício do tratamento etiológico para todo adulto com infecção crônica por DC não é sustentado por evidências suficientes que possam embasar uma recomendação forte com nível elevado de evidência para esta indicação, genericamente, para quaisquer situações clínico-epidemiológicas.^{8,60} Esta recomendação assume assim um nível condicional a depender do caso em análise, tendo em vista a limitada evidência disponível para algumas populações,⁶⁰ reconhecendo-se, entretanto, nestes casos, aspectos relativos ao princípio da assimetria (se o benefício potencial supera em muito o risco de efeitos colaterais, no caso em apreço). Dessa forma, em linhas gerais, esta decisão deve ser compartilhada entre profissional médico e a equipe de saúde, a pessoa acometida e sua família, a depender do momento de infecção, da idade e das condições clínicas.^{1,2,5,8}

Em geral, reitera-se que, como discutido para adolescentes, adultos em qualquer idade, com infecção recentemente adquirida, independentemente do modo de transmissão, o grau de recomendação do tratamento é considerado 'forte', com nível de evidência B.⁶⁰

Tendo em vista a estratificação definida no delineamento em parte significativa dos estudos consistentes para avaliação do tratamento etiológico, optou-se neste documento por estabelecer como parâmetro de corte a idade de 50 anos, assim como em outros documentos referenciais nacionais e internacionais.^{2,5,8} Ressalta-se que as diretrizes de prática clínica da OPAS publicadas em 2018 não adotaram esta estratificação etária, trazendo em perspectiva as perguntas: '*Qual é a intervenção terapêutica mais segura e*

eficaz para doentes adultos com infecção crônica por T. cruzi e [sem/com] lesões de órgãos específicos?'. Para os casos na forma crônica indeterminada, o tratamento etiológico foi estabelecido como 'condicional' com nível de evidência 'fraco', enquanto que para os casos com lesão de órgãos, o tratamento não foi recomendado, com nível de evidência moderado. Os procedimentos metodológicos das diretrizes da OPAS foram desenvolvidos a partir de revisões sistemáticas e estudos primários publicados até agosto de 2017 (PubMed, EMBASE, Cochrane) e por meio de pesquisas manuais com análise pelo GRADE.^{27,60}

Conforme apresentado a seguir, desde 2017 foram publicados novos estudos que agregaram evidências às já disponíveis, o que demarcou o estabelecimento das recomendações constantes no presente documento, ampliando a oportunidade de acesso a tratamento da infecção por *T. cruzi*.

Em adultos até 50 anos de idade com a forma crônica indeterminada, o tratamento é recomendado, considerando-se que as vantagens de sua realização parecem superar as desvantagens, e que há benefício mais evidente quanto à prevenção de doença cardíaca.^{2,8,38,318,320-323,379,574} Trata-se de recomendação forte com nível de evidência B, tendo em vista as evidências por estudos mais recentes reconhecendo que o tratamento etiológico pode reduzir o risco de desenvolvimento da doença cardíaca a longo prazo, mesmo sem uma clara evidência sobre os efeitos na modificação da história natural da doença,^{2,60,297,318,321-325,542} e sendo baixo o nível de certeza sobre o impacto na mortalidade.^{8,60,575-577} A probabilidade de se obter parasitemia negativa em curto prazo é maior, enquanto a de sorologia não reagente é evidenciada apenas em longo prazo.^{38,41,60,318,324,542,557,578,579} Por outro lado, o tratamento está potencialmente associado a risco considerável de eventos adversos, embora na maioria considerados leves e minimizados por meio de monitoramento qualificado,^{58,60,318,323,536} mas em alguns casos suficientemente graves para acarretar interrupção terapêutica.

Considera-se ainda que para pessoas com 50 anos de idade ou mais e DC em fase crônica, o benefício do tratamento etiológico quando têm a forma indeterminada, associa-se a grau de incerteza maior, o que leva a uma recomendação condicional (ou ponderada) do tratamento etiológico com nível de evidência C.^{1,2,5,60,318,322-325,542,579}

Como apresentado anteriormente, o fator idade para tratamento etiológico deve ser relativizado, considerando-se particularmente para pessoas com infecção recente (por exemplo, em contextos epidemiológicos de transmissão oral ou por transfusão onde a idade é um fator independente da evolução clínica) ou que tiveram sua infecção durante a vida adulta sem comorbidades, e dentro de um processo claro na sociedade brasileira de transição demográfica com maior expectativa de vida.^{2,8} Em geral, estas perspectivas trazem a possibilidade de recomendação condicional de tratamento etiológico nesta população.

Nos casos de adultos com formas crônicas determinadas em fases iniciais, não avançadas (cardíaca e digestiva), a decisão para indicar o tratamento etiológico também deve ser compartilhada, com aconselhamento sobre os potenciais benefícios e riscos; assim podendo-se oferecer a possibilidade de tratamento, e sendo tratar com benznidazol ou não tratar, alternativas válidas, caso não haja contraindicações. A recomendação do tratamento nestes casos é condicional ou ponderada do tratamento etiológico, com nível de evidência C.^{1,2,5,8,60,318,322,323,542} Entende-se por CCDC em fases pouco avançadas (iniciais) a daqueles casos apenas com alterações no ECG (por exemplo, distúrbio da repolarização ventricular, EV, BRD, BDASE, BAV de 1º grau, dentre outras), mas função ventricular sistólica global preservada ou levemente reduzida (FEVE superior a 40%), estágios B1 e B2 de IC e sem arritmias graves.^{1,2,8,318,322,323}

Ao se optar pelo tratamento etiológico, este pode ser considerado independentemente do diagnóstico da forma crônica digestiva isoladamente ou em associação, isto é, com doença cardiodigestiva,⁸ pois o objetivo do tratamento é a prevenção das lesões cardíacas. Nos casos com alterações digestivas instaladas e mesmo naqueles sem a forma digestiva, não existem evidências indicando benefício da adoção do tratamento antiparasitário em prevenir ou retardar o aparecimento ou a progressão do megaesôfago e do megacolo.^{8,559} Alguns pacientes com megaesôfago podem ter a eficácia do tratamento com benznidazol comprometida por interferência com a ingestão ou absorção do fármaco.^{2,8} Apesar de o diagnóstico da forma crônica digestiva não representar contraindicação para o tratamento etiológico, recomenda-se realizar reabilitação clínica, dilatação ou correção cirúrgica do megaesôfago

previamente à adoção do tratamento etiológico, com a finalidade de garantir o trânsito do medicamento e sua absorção.^{2,8,44}

Quando já há cardiomiopatia crônica instalada, em geral não há evidências que sustentem a possibilidade de o tratamento etiológico impactar significativamente sobre a evolução para morte ou progressão da doença cardíaca, mesmo aumentando-se a probabilidade de negatividade da parasitemia, avaliada por PCR.^{60,323-325} Dessa forma, o tratamento antiparasitário não deve ser recomendado para pessoas com lesão orgânica avançada (formas cardíacas em estágios C e D), ou muito idosas.^{1,2,5,8,32,60,318,322,324,540,579} Pois nestes casos, o tratamento etiológico não muda a história natural da doença, pode estar associado a risco aumentado de eventos adversos graves, além de induzir custos diretos e indiretos para as pessoas acometidas e suas famílias, ampliando-se, desta forma, sua vulnerabilidade social.

Portanto, todos os esforços devem ser envidados para diagnóstico e tratamento etiológico oportuno de casos de DC com o objetivo de prevenir a progressão da doença. Ressalta-se que o risco anual de mortalidade na cardiomiopatia crônica é considerável (7,9%; IC 95% 6,3–10,1%) e associado principalmente a causas atribuíveis cardiovasculares, em especial quando da vigência de baixa FEVE e classificados como estágios C e C/D.⁴⁴⁸

Situação especial é a de pessoas com megaesôfago grave, impedindo a adequada absorção do agente tripanocida. Em tais situações clínicas, sem cardiopatia manifesta ou com cardiopatia pouco avançada, em que o tratamento etiológico objetiva prevenir a progressão da doença cardiovascular, este pode ser indicado, após o tratamento cirúrgico do megaesôfago.² A indicação do tratamento etiológico também teria recomendação 'condicional' e com nível de evidência C.

Não obstante esta concepção essencial, torna-se oportuno registrar que a análise meticulosa dos resultados obtidos com o ensaio clínico BENEFIT, o mais extenso ECR sobre terapêutica tripanocida em pacientes com CCDC (a maioria não avançada), permitiu identificar alguns aspectos relevantes a realçar. De fato, na população como um todo, envolvendo pacientes de 5 países da América Latina (Brasil, Argentina, Colômbia, Bolívia e El Salvador), o tratamento etiológico com benznidazol não logrou impactar favoravelmente

sobre a evolução dos pacientes, quanto à mortalidade e a outros desfechos graves da cardiomiopatia.³²⁴ Tampouco ocorreu benefício, comparativamente ao placebo, sobre a disfunção ventricular regional, alteração esta precoce e frequentemente detectada em tais indivíduos, e dotada de real conotação de mau prognóstico.³⁴²

Entretanto, a análise global dos resultados tornou-se passível de críticas e, muito provavelmente, impediu a devida apreciação de alguns desacertos metodológicos com relevantes implicações potenciais para a aplicabilidade dos resultados da investigação.³²⁵ Por exemplo, comparativamente ao grupo tratado com placebo, no grupo do tratamento tripanocida com o benznidazol, verificou-se redução estatisticamente significativa da taxa de hospitalizações por causas cardiovasculares, aspecto este bastante realçado em muitos estudos envolvendo pacientes com IC, mas que sequer foi discutido na análise primária do estudo BENEFIT.³²⁴

Entre outros aspectos merecedores de apreciação crítica deve-se considerar que a análise de subgrupos inicialmente realizada no âmbito do estudo BENEFIT foi arbitrária, não pré-especificada, e não obedeceu a critérios defensáveis, e pode ter sido inadequadamente enviesada.^{324,325} Em contraste, análise *post-hoc* dos resultados deste estudo evidenciou a possibilidade de que o efeito do tratamento etiológico nos pacientes brasileiros (40% da amostra global estudada) possa ter sido positivo, particularmente quando se confrontam os resultados obtidos no subgrupo arrolado no Brasil com os observados nos quatro demais países em que a pesquisa foi realizada.³²⁵

Destaque-se que esta possibilidade deve ser encarada somente como geratriz de uma hipótese, e certamente mereceria estudo subsequente, especificamente para comprová-la ou não. De toda forma, a hipótese corolária desta interpretação, de que este tratamento parasiticida seja mais eficaz quando aplicado em brasileiros já com a CCDC, é biologicamente plausível, e pode estar embasada na predominância do genótipo parasitário TcII que se verifica no Brasil, que pode ser mais sensível ao tratamento com o benznidazol comparativamente a outras cepas de *T. cruzi* e ao nifurtimox. Em realidade, há razões científicas para que o tratamento de pacientes, baseado em fármacos tripanocidas (inclusive aqueles ainda em fase de validação), seja lastreado em consideração tanto da diversidade genômica parasitária²⁴⁸ como da complexa

interação das diversas linhagens do parasito com o hospedeiro humano, e que resultam em formas variadas de expressão clínica.²⁵⁰

Com base nestas todas considerações, abre-se a perspectiva de que no Brasil o grau de recomendação condicional de se oferecer o tratamento etiológico a indivíduos já com CCDC não avançada, seja ponderada com mais ênfase no potencial benefício do que o que ocorreria em outros países. Finalmente, ressalte-se a expressiva gravidade da DC e a necessidade de diagnóstico e atenção integral à pessoa com cardiopatia, de modo oportuno e com base em manejo clínico qualificado.^{1,2,44,60,324}

Além disto, considerando-se as atuais evidências sobre o tratamento etiológico da doença bem como a relevância da vigilância epidemiológica, a notificação compulsória de casos crônicos de DC deve ser implementada, o que possibilitaria ampliar o acesso ao diagnóstico e tratamento a mais pessoas acometidas.^{8,44,56,91,94,113}

9.9. Reativação da Doença de Chagas (RDC)

A RDC consiste na agudização da infecção crônica por *T. cruzi*, caracterizada pelo aumento da parasitemia (semelhante à doença na fase aguda) e pela incapacidade de o sistema imune controlar a infecção (geralmente associada à imunossupressão farmacologicamente induzida – transplantes, tratamentos imunossupressores – ou à coinfeção com HIV).^{1,2,8,83,84,580}

A RDC está associada à elevada morbimortalidade em virtude da infecção no sistema nervoso central e da miocardite, impactando criticamente também a qualidade de vida.^{2,8,83,84} A prevalência observada de RDC com base na parasitemia, em pessoas com DC e imunossupressão, sem profilaxia com tripanocida, foi aproximadamente 28%, sendo: 1,8% em transplante de fígado, 23,3% em transplante de medula óssea, 27,3% em transplante de rim, 30,9% em transplante de coração e 39,6% na infecção por HIV/AIDS.⁶⁰

Caso ocorra reativação, deve-se iniciar o tratamento etiológico indicado para a fase aguda da DC.^{2,8,83,84} Apesar do nível de evidência moderado (B), a recomendação é classificada como forte, pois os medicamentos antiparasitários podem apresentar benefícios potenciais na prevenção da

ocorrência de reativações e suas consequências, assim como no seu controle e mesmo quanto à sua recorrência.^{5,60,84,580-584}

Na infecção por HIV, na vigência de DC crônica sem reativação e sem tratamento etiológico prévio, o tratamento deve ser realizado preferencialmente com benznidazol, avaliando-se o *status* imunológico, em virtude do risco aumentado de ocorrência de síndrome inflamatória de reconstituição imune.^{8,83,84}

Para os casos com transplantes e RDC, o tratamento também está indicado com a mesma posologia utilizada para os casos não relacionados a transplantes, sendo o benznidazol a alternativa preferencial pelo melhor perfil de eventos adversos e maior experiência com utilização no país.^{2,8} Não há evidência consistente para recomendar profilaxia secundária em casos submetidos a transplantes, mas pode ser indicada em casos selecionados, particularmente naqueles com maior grau de imunossupressão.^{8,60}

De modo geral, o tratamento etiológico pode contribuir para a prevenção de complicações clínicas (a exemplo da cardiopatia), devendo ser considerado com as mesmas recomendações e níveis de evidência utilizados em outras situações relativas à DC crônica em pessoas sem imunossupressão.^{8,84}

Tanto para pessoas infectadas por HIV quanto com transplantes, a qPCR pode contribuir no monitoramento clínico, entretanto sua recomendação de rotina ainda está por ser definida.^{8,60,580} Ressalta-se que os episódios de RDC podem ocorrer de forma repetitiva, devendo ser tratados quando documentados, o que justifica o monitoramento parasitológico regular enquanto estiver mantida a condição de imunossupressão.^{2,83,84}

9.10. Infecção Acidental

Em acidentes com material biológico contaminado com *T. cruzi* e com risco elevado para transmissão da doença, como instrumentos perfurocortantes, ou por contato com mucosas ou pele com solução de continuidade, ou manipulação de material biológico com parasitos vivos (amostras de cultura de *T. cruzi*, amostras biológicas de casos com elevada parasitemia e material de necropsia, vetores e animais de laboratório infectados), deve-se indicar a profilaxia primária, iniciando-se com benznidazol na dose de 7 a 10 mg/kg imediatamente após o acidente e mantendo-o por 10

dias.^{1,2,558,585} Trata-se de uma conduta com recomendação forte, apesar do limitado nível de evidência (C), mas que considera o princípio de assimetria^{2,5,8,60,83}

Devem ser realizados exames sorológicos antes de se iniciar o tratamento, e no 20º, 40º e 60º dias pós-tratamento para monitoramento de eventual soroconversão.² Em caso de os exames sorológicos serem reagentes, o tratamento antiparasitário convencional deverá ser realizado como descrito previamente para a fase aguda. Em situações de risco mínimo, como apenas contato superficial com sangue de casos com a DC em fase crônica, a profilaxia medicamentosa não está indicada, recomendando-se a realização de exames sorológicos imediatamente após o acidente, no 20º, 40º e 60º dias após infecção.² Havendo soroconversão, o tratamento convencional para a fase aguda da DC deverá ser instituído e o monitoramento pós-terapêutico deve ser realizado como preconizado na fase aguda. Se a sorologia permanecer positiva após o tratamento, deve-se procurar documentar possível falha terapêutica para um novo tratamento com benznidazol ou com nifurtimox.^{1,2,83,534}

9.11. Avaliação de Cura da Doença de Chagas Pós-tratamento Etiológico

Em uma doença em que existem apenas duas opções terapêuticas com indicações consistentes para uso, não há evidências disponíveis sobre métodos complementares para avaliar, no contexto da rotina dos serviços de saúde, o efeito do tratamento etiológico na eliminação do parasito, particularmente na fase crônica.^{1,8,41,60} A garantia de acesso ao tratamento é fundamental, tendo uma função social clara dado o caráter de negligência relacionado às pessoas acometidas pela doença. Muitas das vezes, argumentos associados a eventos adversos e não estabelecimento de cura são utilizados como justificativa para o não tratamento no SUS. Como condição crônica, a DC demanda a necessidade de uma atenção integral e longitudinal a todas as pessoas acometidas.

Não existe método complementar para confirmar a evolução para cura (que seria considerado padrão-ouro), o que torna os testes sorológicos e os testes moleculares, mesmo com todas as limitações técnicas, métodos

potencialmente disponíveis e úteis para avaliar a resposta ao tratamento antiparasitário na fase crônica.^{8,38,60,379}

Neste sentido, não existem evidências relativas à necessidade de seguimento com controle sorológico pós-tratamento ou retratamento após curso terapêutico completo.^{8,60} A qualidade das evidências que sustentam o uso de negatificação sorológica como substituto para desfechos clinicamente relevantes é 'baixa' ou 'muito baixa', representando, na realidade, um desfecho indireto.^{8,60}

Além disto, a negatificação sorológica pós-tratamento em adultos pode ser muito lenta e levar mais de duas décadas para se efetivar,^{38,379,557} e ser alcançada por apenas aproximadamente 1/3 dos casos, na dependência de diferentes fatores como idade no momento do tratamento, tempo entre o tratamento e o acompanhamento e área em que ocorreu a infecção.⁵⁸⁶ Para crianças e adolescentes, a negatificação sorológica pode ocorrer dentro de cinco anos em 3/4 dos casos.^{376,553,556,560-567} Análises em crianças e adolescentes no contexto amazônico com DC aguda indicam persistência de sorologias reagentes em quase 55% dos casos, em um período médio de seguimento de cada caso por aproximadamente 11 anos após tratamento, além de proporção de 17% de casos com respostas sustentadas de negatificação sorológica.²⁹¹

Apesar de alguns estudos sugerirem o uso da PCR para monitoramento e controle da resposta terapêutica, a sensibilidade da técnica é variável⁵⁸⁷ e não há disponibilidade de métodos validados e pactuados no SUS, restringindo sua aplicabilidade a atividades de pesquisa.^{8,46} Reconhece-se, entretanto, que a PCR sendo positiva ainda nos primeiros 24 meses após o tratamento indica possibilidade de falha terapêutica.^{562,587}

Os percentuais de cura verificados por diversos estudos após o tratamento antiparasitário da DC apresentam divergências, mas mesmo assim, reconhece-se a importância do tratamento etiológico tanto na fase aguda quanto em algumas formas clínicas da doença crônica.^{2,8,557}

Além disto, mesmo com todas as limitações já mencionadas da terapêutica antiparasitária vigente, pode-se alcançar a supressão da parasitemia em muitos cenários,^{1,2,8,46,320,324,540,574,579} o que torna inquestionável a utilidade do tratamento etiológico da DC em parte considerável das situações clínicas, independentemente da demonstração de cura, à exceção da DC

aguda. Portanto, para a fase crônica da DC, a definição de critério para cura perde o sentido prático e contribui sobremaneira como forte barreira para o acesso.

9.11.1 Onde Realizar Tratamento da Pessoa Acometida

Para além da liderança técnico-científica sobre a DC, o Brasil tem um grande diferencial em relação à maioria dos países endêmicos para DC: a existência do SUS, de caráter público, universal e de base democrática, dentro dos referenciais de direito à saúde da Constituição Federal de 1988. Amplia-se, assim, a possibilidade de garantia de acesso a diagnóstico e tratamento, portanto, da DC no país,^{2,49,113} como tem sido verificado em países não endêmicos.

Entretanto, apesar de um contexto favorável e dos referenciais disponíveis a partir de Portarias, Diretrizes, Consensos e do próprio PCDT,^{1-3,8,60} com benefícios clínicos demonstrados a curto, médio e longo prazos, não se tem conseguido implementar, de modo consistente, o diagnóstico e o tratamento, assim como a vigilância de casos de DC crônica no território nacional.¹¹³ Questões como centralização das ações de atenção, vigilância e controle da DC contribuem para esta situação. Portanto, uma visão global unificada sobre o atual estágio de desenvolvimento de iniciativas para controle da DC no Brasil, apesar de reconhecer as conquistas alcançadas ao longo destes quase 120 anos, indigita a premente necessidade de implementação e integração das medidas englobadas no PCDT com vigilância sustentada da DC e adesão a diretrizes nacionais e internacionais.¹¹³

Deve-se considerar as especificidades da rede de atenção do SUS, reconhecendo-se, entretanto, que o tratamento etiológico da infecção por *T. cruzi* é factível, seguro e operacionalmente viável na APS.^{2,8,44,58,94,113,529,533,536} Reconhece-se a possibilidade de que a rede de APS assuma a condução de casos com DC na fase aguda não grave, com a forma crônica indeterminada, ou mesmo com formas crônicas (cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva), na vigência de doença estável e não grave, bem como de gestantes com DC em fase crônica, sem comorbidades.^{8,44} Há ainda evidências de que médicos de família e comunidade, e suas equipes, conhecendo as particularidades dos medicamentos e da doença, podem manejar clinicamente os casos.^{2,44,58,533}

Dependendo da gravidade das condições clínicas de cada caso, principalmente na vigência de fase aguda ou RDC, assim como de formas crônicas descompensadas, pode haver a necessidade de apoio matricial para o plano de cuidado, ou de efetivação do encaminhamento para unidades de saúde mais especializadas ou de referência, ou até mesmo de internação hospitalar, em condições esporadicamente configuradas.^{2,8,44,94}

A **Tabela 9.1** sintetiza as recomendações para tratamento etiológico da infecção por *T. cruzi* em diferentes contextos da DC, segundo força de recomendação e nível de evidência, com base nos referenciais do sistema GRADE.

Tabela 9.1 – Recomendação de tratamento etiológico em diferentes contextos da doença de Chagas, segundo força de recomendação e nível de evidência (adaptado do sistema GRADE)		
TRATAMENTO ETIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS <i>Infecção por Trypanosoma cruzi</i>	Grau de recomendação	Nível de evidência
Crianças com infecção aguda	Forte	B
Crianças com infecção congênita	Forte	B
Adolescentes e adultos em geral, com infecção aguda ou recentemente adquirida	Forte	B
Crianças e adolescentes com infecção crônica	Forte	B
Mulheres em idade fértil com infecção crônica	Forte	B
Pessoas em geral com reativação da infecção crônica (HIV/AIDS ou outras condições imunossupressoras, incluindo transplantes)	Forte	B
Pessoas em geral com infecção por acidente com material biológico em contextos laboratoriais ou de atenção à saúde	Forte	C
Gestantes com síndrome clínica aguda grave - miocardite ou meningoencefalite	Forte	C
Adultos < 50 anos de idade com infecção crônica (forma crônica indeterminada)	Forte	B
Adultos ≥ 50 anos de idade com infecção crônica (forma crônica indeterminada)	Ponderado	C
Adultos em geral com infecção crônica (formas crônicas determinadas em fases iniciais - cardíaca e digestiva não avançadas)	Ponderado	C
Pessoas em geral com infecção crônica e lesão orgânica avançada na forma digestiva (não associada à doença cardíaca avançada), após correção cirúrgica	Ponderado	C
Pessoas em geral com infecção crônica e lesão orgânica avançada na forma crônica cardíaca ou digestiva (associada à doença cardíaca avançada) não devem ser tratadas	Forte	C

Vale finalmente ressaltar que, quando da elaboração final do presente capítulo, publicou-se atualização de antiga revisão sistemática e respectiva metanálise relativamente a estudos de tratamento etiológico com benznidazol para pessoas com infecção por *T. cruzi*.⁵⁸⁸ As conclusões essenciais desta publicação são de molde a ter coerência com as recomendações aqui exaradas na Diretriz Brasileira. Entretanto, reitera-se que no atual momento, para além da busca de evidências científicas mais robustas, todos os esforços devem ser envidados para a garantia de acesso a diagnóstico e tratamento etiológico da DC nos sistemas nacionais de saúde.

10. Conduas Terapêuticas na Disfunção Ventricular e Insuficiência Cardíaca

10.1. Recursos Farmacológicos

10.1.1. Classificação da Insuficiência Cardíaca

Nossas recomendações priorizam pacientes com FEVE reduzida, visto que a maioria das condutas farmacológicas foram validadas neste cenário. Neste contexto, devemos compreender a diferença entre critérios de inclusão de um estudo científico e indicação clínica. Estudos primam por selecionar pacientes com menor FEVE (<35% ou <40%), a fim de otimizar a incidência do desfecho de interesse, aumentando-se o poder estatístico. Pelo fato da magnitude do efeito absoluto (número necessário a tratar) ser mais relevante em pacientes de maior risco (ou seja, devo tratar poucos pacientes para obter um benefício), e não se identificar motivo plausível para a ocorrência de interação qualitativa (desaparecimento do efeito), quando um determinado ponto de corte de FEVE é ultrapassado, optamos por generalizar nossas recomendações para o uso dos principais fármacos destinados ao tratamento da IC a pacientes com FEVE < 55%, evitando excesso de categorização.

No entanto, deve-se considerar que existe um *continuum* de relação (e que é inversa) entre FEVE e benefício terapêutico, de tal forma que, quanto menor for o valor da FEVE, maior será o benefício absoluto da terapia proposta. Para fins de simplificação, recomendações fortes para FEVE \leq 40%, se tornarão ponderadas para FEVE entre 41% e 55%. Julgamos também que há maior possibilidade de modificação de efeito em pacientes com alterações de contratilidade segmentar, porém sem disfunção ventricular global, os quais encaixam-se no estágio B de IC. Durante a elaboração desta diretriz, predominou a noção de que evidências para estes pacientes têm importância na dimensão científica, mas ainda são insuficientes para promover qualquer recomendação.

10.1.2. Dose Máxima de Medicamentos

Esta diretriz não respalda a obstinação por atingir-se a dose máxima das medicações, em detrimento da polifarmácia, preferindo enfatizar a individualização da melhor dose de cada fármaco para cada paciente. A racionalidade desta posição se baseia em algumas justificativas. A dose proposta ou mesmo aquela atingida pelos pacientes nos ensaios clínicos faz parte de uma estratégia científica, com objetivo de gerar contraste entre grupos e testar hipóteses conceituais. Uma vez demonstrado o conceito, este deve ser aplicado, de forma individualizada, ponderando benefícios e danos. Assim, a escolha da dose de um medicamento diz mais respeito à dimensão do raciocínio clínico do que da evidência. Segundo, não há dados científicos convincentes sobre a magnitude de efeito incremental relacionado à dose máxima (*versus* dose ponderada), e se aquela supera consequências não intencionais. Terceiro, tolerabilidade e efeitos adversos são subestimados em ECR de eficácia, pois, usualmente, são selecionados candidatos ideais para o tratamento em questão, e as condutas são mais bem controladas. Portanto, não transformamos eficácia em efetividade com padronização do máximo. O incremento de efetividade decorrerá de judiciosa individualização.

10.1.3. O Paciente Contemporâneo

À medida que se prolonga a vida do paciente com CCDC e IC, este tende a sofrer de outras doenças acumuladas com o envelhecimento.

Recentemente, em ECR de pacientes com CCDC de centro único (FIOCRUZ), observou-se média de idade de 65 anos, com índice de massa corporal médio de 27,4 kg/m² e 1/3 com HAS,⁵⁸⁹ diverso, portanto, de casuísticas que mostravam indivíduos mais jovens e frequentemente sem comorbidades. Outro ponto a ser notado é a possibilidade de o curso clínico da IC de etiologia da DC ser distinto daqueles de etiologias isquêmica e dilatada idiopática,⁵⁹⁰ por possuir grau mais acentuado de disfunção autonômica, maior densidade de arritmia ventricular e bloqueios intracardíacos, mais elevada carga de fibrose miocárdica, comprometimento mais frequente de VD, e maior grau de esfericidade/remodelamento cardíaco e inflamação miocárdica – todos fatores que poderiam interferir com a resposta ao tratamento farmacológico padrão.^{591,592}

Uma pior trajetória clínica, do ponto de vista meramente estatístico, sugere maior benefício absoluto de tratamentos com nível B de evidência, se comparados às populações-alvo dos estudos, não devendo implicar em violação do princípio da evidência indireta, ou seja, por extrapolação.

É oportuno mencionar que o estudo da FIOCRUZ acima citado⁵⁸⁹ incorpora-se em iniciativa abrangente de pesquisas translacionais, destinadas a explorar, em caráter experimental e também clínico, hipóteses de potencial benefício, com suplementação de nutrientes, como o selênio e antagonismo de fatores inflamatórios, para modificar a evolução da CCDC.⁵⁹³ Talvez o mérito primordial destas investigações incipientes resida no apelo de sua hipótese fortemente embasada, fisiopatologicamente, no caráter inflamatório da CCDC, e somente a pesquisa dirigida poderá responder futuramente quanto ao êxito destas intervenções.

10.1.4. Revisão da Literatura

Para cada fármaco ou classe de fármacos utilizados no tratamento da IC, foi realizada uma revisão sistemática da literatura até 22/08/2021, visando responder à seguinte questão PICO da MEE: “Estes fármacos são eficazes ou efetivos para alívio de sintomas e/ou redução de mortalidade em pacientes sintomáticos com IC sistólica secundária à CCDC, com perfil de segurança similar às outras etiologias da síndrome?”, utilizando-se os seguintes termos padrão ou *Medical Subject Headings* (MESH): “betablockers, spironolactone, sacubitril-valsartan, ivabradine, sodium-glucose transporter 2 inhibitors”, “heart failure” ou “Chagas disease”; com limite para tipo de publicação (“clinical trial”). As bases de dados MedLine/Pubmed, Lilacs, Web of Science e EMBASE foram usadas como fonte de busca.

10.1.5. Terapia Farmacológica

10.1.5.1. Diuréticos

A terapia promotora de diurese na IC é incompreendida em sua magnitude de efeito. A ausência de ECR que compare diurético *versus* placebo pode gerar a equivocada impressão de que, diferentemente de betabloqueadores ou IECA, diuréticos de alça não reduzem a mortalidade. Esta

visão ressentem-se da percepção de que a carência destes estudos se deva justamente à ausência de *equipoise* para o tipo de paciente em que se validou benefício prognóstico com as demais terapias. Ou seja, na IC, administrar-se diurético constitui terapia de plausibilidade extrema, o que corresponde ao paradigma do paraquedas,³¹ e representando justificativa desta diretriz para o nível de evidência C em indicação farmacológica. Desta forma, recomendamos fortemente terapia com intuito diurético para IC com moderada a importante redução de fração de ejeção, e também para casos com redução leve da fração de ejeção.

10.1.5.2. Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Está cabalmente demonstrado, por inúmeros ensaios clínicos de qualidade, que em pacientes com IC e FEVE reduzida, diversos IECA reduzem desfechos relevantes de morbimortalidade;⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁶ além disto, estes fármacos podem ser substituídos pelos bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRA), em casos de má tolerabilidade.⁵⁹⁷ Entretanto, na IC da CCDC, não há evidências diretas de benefício, por meio de ECR realizados especificamente nesta população. Sendo assim, julgamos que a evidência a respeito do uso de IECA na CCDC é indireta, proveniente de estudos de ótima qualidade que testaram a eficácia deste tratamento nos tipos mais comuns de miocardiopatia (isquêmica e dilatada idiopática, por exemplo) (nível B). Acompanhando o raciocínio de que fração de ejeção é um *continuum* prognóstico (ao invés de uma variável binária, dicotômica), quanto maior o grau de disfunção ventricular, maior o benefício absoluto. Portanto, a recomendação é definida como forte para pacientes com IC e FEVE $\leq 40\%$, e ponderada para pacientes com FE levemente reduzida.

Estudos com número bastante reduzido de pacientes, avaliando captopril e enalapril na IC da CCDC, evidenciaram diminuição da ativação neuro-humoral simpática e dos níveis de angiotensina plasmática, melhora da disfunção diastólica e do remodelamento ventricular.⁵⁹⁸⁻⁶⁰⁰ Esses pacientes frequentemente cursam com pressão arterial sistólica diminuída, podendo se tornar sintomáticos com a introdução dos IECA ou BRA que, por sua vez, devem ser titulados de forma gradual, e buscando-se diminuir as doses dos diuréticos, quando o paciente não mais apresentar edema.

Vale destacar que, nas últimas décadas, as diretrizes internacionais têm enfatizado a busca da dose-alvo terapêutica de IECA ou BRA nos pacientes com IC e FE reduzida (ICFEr), algo que pode ser elusivo e consistir em limitação para a prática clínica, considerando-se que os pacientes com CCDC estão mais propensos a apresentar hipotensão arterial sintomática. Portanto, aqui devemos buscar a melhor dose tolerada e particularmente proceder a titulação lenta neste grupo particular de pacientes sujeitos a dificuldades posológicas.⁶⁰¹

10.1.5.3. Betabloqueadores

As primeiras experiências usando betabloqueadores para tratamento de pacientes com IC datam da década de 70, quando alguns pesquisadores investigaram o efeito do fármaco em 7 pacientes com cardiomiopatia, IC avançada e taquicardia.⁶⁰² Na ocasião, um paciente recebeu alprenolol 50 mg duas vezes ao dia e os demais receberam practolol, nas doses que variaram entre 50 a 400 mg, duas vezes ao dia. Os autores observaram melhora clínica, redução da cardiomegalia e melhora da função ventricular avaliada pelo fonocardiograma, ECO, apexcardiograma e pela curva do pulso carotídeo. Apesar dos resultados promissores reportados pelo grupo sueco, só na década de 90 os betabloqueadores foram adequadamente investigados na IC.

O estudo seminal que sugeriu benefício do betabloqueador em ICFEr foi o U.S. Carvedilol Heart Failure Study,⁶⁰³ que randomizou 1094 pacientes para carvedilol ou placebo, e demonstrou redução de mortalidade.

Ao longo destes últimos 25 anos de investigação clínica, os betabloqueadores se consolidaram no tratamento da IC. Em metanálise⁶⁰⁴ envolvendo 10 ensaios clínicos e 18.254 pacientes com IC e FEVE reduzida, os betabloqueadores reduziram a mortalidade global em 27%.

No aspecto prático, é importante destacar que os pacientes com ICFEr podem piorar na fase inicial do uso do medicamento.²¹ Impõe-se, portanto, vigilância quanto à piora, aparecimento de bradicardia, de bloqueio cardíaco e hipotensão, especialmente nas primeiras semanas de ajuste do tratamento.

No contexto da IC, este fato é especialmente importante, pois os pacientes com CCDC também são mais susceptíveis à ocorrência destas manifestações adversas, quando em uso de betabloqueadores. Ainda que a

CCDC não tenha sido incluída nos grandes estudos multicêntricos que investigaram betabloqueador e mortalidade, e que haja peculiaridades da síndrome com esta etiologia, que é associada com notória desregulação do sistema nervoso autonômico, como revisto em outros capítulos da diretriz, não há plausibilidade biológica em se questionar o benefício do bloqueio beta-adrenérgico no tratamento da ICFEr de etiologia da CCDC

Análise de pequeno grupo de pacientes (n=68) com IC de etiologia da DC do estudo REMADHE,⁶⁰⁵ comparou os que estavam em uso de betabloqueador com aqueles que não faziam uso do medicamento. Apesar da limitação inerente ao pequeno tamanho amostral para comparações diretas, os resultados, segundo os autores, sugerem efeitos benéficos dos betabloqueadores relacionados ao aumento de sobrevida (valor de p não ajustado = 0,05, ou seja, limítrofe). Deve-se salientar que neste estudo o uso de betabloqueador não foi randomizado, havendo alto risco de viés de confusão por indicação.

Sendo assim, julgamos que a evidência a respeito do uso de betabloqueador para pacientes com ICFEr de etiologia da DC é indireta, proveniente de estudos de ótima qualidade que testaram a eficácia deste tratamento nos tipos mais comuns de miocardiopatia (nível B). Acompanhando o racional de que fração de ejeção é um *continuum* prognóstico (ao invés de uma dicotomização), disfunções sistólicas de maior gravidade tendem a ser associadas a maior benefício absoluto. Portanto, a recomendação é definida como forte para pacientes com IC e FEVE \leq 40%, e ponderada para pacientes com ICFEr.

Um caso especial ocorre na presença de arritmia ventricular grave que requer considerar-se a prescrição de amiodarona. Eventualmente torna-se inadequada a associação de betabloqueador e amiodarona devido à bradicardia e/ou prolongamento do intervalo QT. Consideramos que neste contexto não existe comprovação de que betabloqueador deva ser o medicamento prioritário. É o caso de se flexibilizar a decisão pelo julgamento clínico, cabendo ao médico decidir pelo medicamento inicial a ser prescrito, baseado na gravidade da arritmia (favorece amiodarona) *versus* gravidade da IC (favorece betabloqueador). Este é um momento raro em que a diretriz reconhece a limitação de recomendações estáticas, e abre espaço para o

dinamismo do pensamento médico baseado em racionalidade e em lastro de evidências (não confundir com conceitos de eficácia pretensamente baseados apenas, de forma ingênua e inconsequente, no famigerado “olho clínico”).

10.1.5.4. Espironolactona

Espironolactona é um antagonista preferencial do receptor de mineralocorticoide, sítio principal de ligação da aldosterona e responsável por suas ações fisiológicas e também com envolvimento direto no tocante à fisiopatologia da IC.

De maneira geral, a espironolactona é indicada para todos os pacientes com IC sintomáticos e com FEVE $\leq 35\%$, a despeito do uso concomitante ou não dos IECA, BRA ou betabloqueadores, excetuando-se aqueles pacientes com creatinina sérica $>2,5$ mg/dL ou clearance de creatinina <30 mL/min/1,73m², ou com nível de potássio sérico $> 5,0$ mEq/L.

O estudo que respalda esta indicação respondeu pelo acrônimo RALES, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, publicado em 1999, e que testou se o uso de espironolactona, em dose variando de 25-50 mg, seria superior ao placebo na IC com FEVE reduzida ($\leq 35\%$) e classe funcional III-IV, em uso concomitante de IECA e furosemida.⁶⁰⁶ O estudo foi interrompido precocemente após 24 meses, com número de desfechos satisfatórios para indicar precisão, e com a análise interina prevista demonstrando 35% de redução relativa do risco de morte.

Ressalte-se que pacientes com creatinina $>2,5$ mg/dL foram excluídos, e a incidência de hipercalemia foi mínima nos 2 grupos. Esse fato deve ser destacado, visto que estudo canadense de vigilância epidemiológica relatou que a taxa de prescrição da espironolactona elevou-se substancialmente após a publicação do estudo RALES e foi acompanhada também de aumento na taxa de morbimortalidade associada à hipercalemia.⁶⁰⁷ Portanto, respeitar os critérios de contraindicação para uso da espironolactona e vigilância judiciosa são essenciais na condução clínica de pacientes em uso deste fármaco.

Ainda que a miocardiopatia da DC tenha sido minimamente representada no estudo RALES (apesar de tal fato não ter sido especificado em sua tabela de base), não há plausibilidade biológica para se questionar o benefício potencial do bloqueio da aldosterona quanto à progressão da ICFeR

também nesta entidade nosológica. Portanto, consideramos uma boa aplicação do nível de evidência B (indireta de boa qualidade). Quanto à recomendação, guardadas as devidas indicações e contraindicações, consideramos deva ser forte para os pacientes com CCDC sintomática, FEVE $\leq 40\%$, creatinina $\leq 2,5\text{mg/dL}$ e potássio sérico $\leq 5,0\text{ mEq/dL}$ e ponderada para pacientes com IC FEIr.

10.1.5.5. Ivabradina

A ivabradina é um bloqueador seletivo da corrente If (canais funny) e, portanto, inibidor da atividade de MP no nó sinusal, resultando em redução seletiva da FC sem alterar parâmetros hemodinâmicos, como pressão arterial ou contratilidade miocárdica, e sem interferir na condução elétrica intracardíaca.

Na IC, estudo que respalda o uso da ivabradina responde pelo acrônimo SHIFT.⁶⁰⁸ Neste ECR, duplo-cego, placebo-controlado, publicado em 2010, a ivabradina foi testada na dose máxima de 7,5 mg 2 vezes ao dia em pacientes com IC (FEVE $\leq 35\%$), ritmo sinusal e FC $> 70\text{ bpm}$, a despeito do uso de betabloqueadores quando tolerados. Relatou-se redução relativa do risco de hospitalização de 26% e mortalidade por IC também de 26%.

Em subestudo do SHIFT,²¹⁵ por análise post-hoc, avaliou-se desempenho de 38 pacientes com IC de etiologia da DC. Nesta sub-amostra, 20 pacientes tinham sido alocados para o grupo ivabradina e 18 para o grupo placebo. Apesar de os pacientes com CCDC apresentarem pior prognóstico em geral, com maior prevalência de BRD, menor nível de pressão arterial, maior taxa de uso de diuréticos, espironolactona, digoxina e menor taxa de uso de IECA/BRA ou betabloqueadores, comparativamente à população geral do estudo SHIFT, a ivabradina não foi associada a maior prevalência de bradicardia grave, BAV, hipotensão ou síncope. Ademais, relatou-se que a ivabradina foi eficaz em reduzir a FC destes pacientes e melhorar a classe funcional da IC.

A tradução das evidências para recomendação terapêutica não deve ser baseada em trabalhos exploratórios. É bastante claro que a etiologia da CCDC não foi bem representada no estudo SHIFT. Por outro lado, generalização não depende apenas de representatividade, e não reconhecemos qualquer

provável mecanismo de interação que nos faça suspeitar que a etiologia da CCDC modifique o efeito da terapia com ivabradina, a ponto de perda da eficácia demonstrada no conjunto geral dos pacientes incluídos no SHIFT. Por este motivo, definimos que há nível de evidência B, o que representa evidência indireta de boa qualidade, para uso de ivabradina em pacientes com CCDC e IC. Quanto à força de recomendação, esta deve ser ponderada, pois depende da percepção de que a FC esteja elevada na impossibilidade de aumento da dose do betabloqueador. Dada esta especificidade, optamos por não estender a indicação para pacientes com FEVE superior a 40%.

10.1.5.6. Digoxina

Ao revisar a literatura, não identificamos nenhum estudo avaliando a segurança e eficácia do medicamento neste contexto específico. Portanto, utilizaremos evidência científica indireta de que a digoxina mostrou efeito para melhora sintomática e redução de internações hospitalares.^{609,610} Na prática clínica, o medicamento pode ser indicado para pacientes em classe funcional III e IV da NYHA, a despeito do tratamento medicamentoso otimizado com os outros fármacos, e especialmente quando há FA com elevada resposta ventricular.

Com o digital, há bastante proximidade entre a dose terapêutica e a tóxica, elevando-se o potencial de efeitos adversos, devido ao acometimento do sistema excito-condutor, e ocasionando bradiarritmias, bloqueios atrioventriculares e outras manifestações clínicas gerais.

10.1.5.7. Sacubitril-Valsartana

Sacubitril/valsartana é uma combinação medicamentosa, composta por um fármaco inibidor da neprilisina (substância catalisadora da degradação dos peptídeos atriais natriuréticos), o sacubitril, em associação com um tradicional bloqueador da angiotensina II tipo-1, a valsartana. O estudo pivotal para validação científica desta combinação medicamentosa foi o PARADIGM-HF,⁶¹¹ que a comparou com enalapril. Embora este possa ser considerado um estudo preciso e com baixo risco de viés, demonstrando redução relativa do risco de 20% com a associação medicamentosa, para o desfecho combinado primário de hospitalização por IC e morte cardiovascular, houve margem para

questionamento científico de sua concepção conceitual.⁶¹² Com comparador heterodoxo, a rigor, o estudo desperdiçou a oportunidade de evidenciar se o benefício encontrado foi devido à molécula inovadora no tratamento (sacubitril), ou se decorreu de diferença inadequada quanto às doses dos inibidores tradicionais do sistema da angiotensina (a valsartana em dose diária maximizada de 320 mg *versus* enalapril em dose submáxima, talvez insuficiente, de 20 mg ao dia). Outro aspecto a ressaltar, a existência de uma fase *run-in* em estudo de fase III, que superestima a aplicabilidade do tratamento, pois seleciona previamente os pacientes que toleram a terapia vasodilatadora mais intensa.

A partir da publicação do estudo PARADIGM-HF e da ação vigorosa de iniciativas correlatas de “marketing”, passou a existir percepção por parte de muitos cardiologistas renomados, de que a combinação sacubitril-valsartana tenha eficácia superior à vasodilação tradicional com IECA, o que tem influenciado recomendações de guidelines e diretrizes de IC. No Brasil, o uso da sacubitril-valsartana foi aprovado em maio de 2017 pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e em agosto de 2019 incorporado ao SUS.⁶¹³

Há também indícios de que, diversamente do benefício homogeneamente verificado com inúmeros inibidores do sistema da angiotensina-II estudados, a combinação sacubitril-valsartana não se mostrou superior em outros contextos. Assim foi no estudo PARAGON-HF,⁶¹⁴ de pacientes com IC de FEVE $\geq 45\%$, e no estudo de IC complicando o infarto agudo do miocárdio que correspondeu ao acrônimo PARADISE-MI.⁶¹⁵ Em ambos os cenários, os resultados não foram capazes de rejeitar a hipótese nula configurada nas suas análises primárias. Vale ressaltar que o estudo PARADISE-MI foi o único que comparou o sacubitril-valsartana com dose adequada de IECA, no caso 10 mg/dia de ramipril.

Portanto, julgamos inadequada uma indicação baseada na expectativa de que esta combinação medicamentosa traga superioridade à terapia tradicional. Por outro lado, não há indícios de que esta terapia seja prejudicial, fazendo deste tratamento uma alternativa terapêutica válida, caso o médico deseje modificar um tratamento padrão por motivo clínico ou logístico. É importante salientar que o relatório que respaldou a incorporação do

sacubitril/valsartana no SUS estimou razão de custo-efetividade incremental de R\$22.769 por ano de vida ganho com qualidade.⁶¹³

Quanto à indicação de uso em pacientes com IC causada pela CCDC, além da técnica de revisão da literatura mencionada anteriormente, utilizou-se também a ferramenta do google acadêmico para buscar na literatura cinzenta alguma referência que pudesse trazer luz à questão de interesse aqui tratada; e avaliamos os anais de congressos em busca desta informação.

Assim, relatou-se série de pacientes com CCDC tratados com sacubitril/valsartana em hospital de referência para esta doença no Brasil, e referindo-se, após 6 meses, melhora sintomática destes indivíduos.⁶¹⁶

Em estudo prospectivo e observacional de 136 pacientes consecutivos com IC, em único centro hospitalar universitário, incluindo as etiologias miocardiopatia isquêmica, CCDC, e miocardiopatia idiopática,⁶¹⁷ os autores verificaram que até 44% dos pacientes deste registro unicêntrico apresentavam os principais critérios de exclusão do PARADIGM-HF. Observaram ainda que níveis pressóricos mais baixos, comuns na CCDC poderiam ter levado à subutilização de alguns medicamentos neste contexto.

Outro estudo avaliou a proporção de pacientes com CCDC randomizados em 2 ensaios clínicos recentes (PARADIGM-HF e ATMOSPHERE), reportando que apenas 7,6% dos pacientes randomizados na América Latina tinham esta etiologia.⁵⁹²

Análise de subgrupo, *post-hoc*, do PARADIGM-HF, sugeriu que o sacubitril-valsartana, em comparação com o enalapril, poderia levar a redução semelhante ou até maior (37%) de morte e hospitalização em pacientes com CCDC, comparativamente àqueles sem esta etiologia de IC, apesar de ausência de significância estatística e imprecisão de estimativa de efeito.⁶¹⁸ Sob o acrônimo PARACHUTE (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04023227), está em andamento estudo exclusivo de pacientes com IC de etiologia da CCDC; infelizmente, como no próprio PARADIGM,⁶¹¹ os comparadores não são os ortodoxos, e o efeito de sacubitril associado à dose maximizada de valsartana será cotejado ao do enalapril em dose não máxima, de 20 mg diariamente.

Em síntese, fica claro que os pacientes com CCDC não foram bem representados nos estudos do sacubitril/valsartana. Então, embora tenhamos

trazido algumas evidências a respeito da utilização da terapia em questão em pacientes com IC causada pela CCDC, elas não nos servem para induzir recomendação, pois são de caráter exploratório. Porém servem para exemplificar o princípio da evidência indireta: generalização não depende apenas de representatividade, e não reconhecemos nenhum provável mecanismo de interação que nos faça suspeitar que a etiologia da cardiopatia modifique o efeito desta terapia. Por este motivo, definimos que há nível de evidência B para o paciente com ICFe e CCDC, no sentido de que o tratamento com a combinação sacubitril/valsartana seja alternativa possível, porém não uma inovação superior ao tratamento tradicional. Quanto à recomendação, esta não é a de se preferir este tratamento, mas apenas considerar-se como alternativa quando o julgamento clínico sugere a necessidade de mudança terapêutica (recomendação ponderada). Também não estendemos esta indicação para paciente com FEVE > 40%.

10.1.5.8. Inibidores do Cotransportador de Sódio e Glicose do Tipo 2 (SGLT2)

Nos últimos anos, esta classe de medicamentos suscitou muito entusiasmo na comunidade científica, a partir de demonstrações de benefício incremental ao tratamento tradicional, em termos de melhora do prognóstico da IC e da disfunção renal. Neste capítulo, revisaremos se o nível de evidências é proporcional ao entusiasmo, e traduziremos para a tomada de decisão no contexto da IC da CCDC.

Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2 (SGLT2) são medicamentos originalmente testados para tratamento de hiperglicemia em pacientes com *diabetes mellitus* do tipo 2. O SGLT2 age fisiologicamente no túbulo contornado proximal e responde por 90% da reabsorção da glicose filtrada no glomérulo. Os inibidores de SGLT2 promovem excreção renal de glicose, sendo este o mecanismo de seu efeito redutor de glicemia.⁶¹⁹ Duas observações iniciais foram percebidas quanto a efeitos intermediários: primeiro, a eficácia destes inibidores como redutores de glicemia em diabéticos é modesta, com reduções médias de hemoglobina glicada variando entre 0,4% e 1,1%, em comparação ao placebo;⁶¹⁹⁻⁶²¹ segundo, promovem consistente redução de peso, quando comparados a outros antidiabéticos.^{622,623}

Diversamente do mais tradicional, a estratégia inicial dos produtores industriais desta classe de medicamentos foi a de avaliar sua segurança em diabéticos, focando em desfechos macrovasculares (morte cardiovascular, infarto do miocárdio e AVE), e utilizando abordagem contraintuitiva, de testar não-inferioridade relativamente ao placebo. Embora contraintuitiva, o desvio da hipótese nula para um valor diferente de zero é método adequado para testar segurança, visto que um intervalo de tolerância para efeito adverso pode se justificar com base em um benefício demonstrado.

A não-inferioridade comparativa ao placebo (segurança) foi confirmada por diversos estudos desta classe de fármacos,⁶²⁴⁻⁶²⁶ o que cientificamente tem validade. Por outro lado, restava a questão clínica: na ausência de um benefício incremental constatado, apenas a demonstração de segurança não seria justificativa para recomendar a adição deste tratamento para pacientes diabéticos?

Foi então que se percebeu que desfechos relacionados à IC aparentavam redução nos grupos tratados. Esses foram desfechos secundários dos estudos, exceto para o ensaio clínico DECLARE-TIMI 58,⁶²⁴ onde compuseram desfecho de eficácia primário, caso a hipótese de não inferioridade para eventos graves fosse demonstrada. Vale salientar que inibidores de SGLT2 promovem natriurese, diurese osmótica (pela glicosúria) e perda de peso, mecanismos que aumentam a probabilidade *a priori* do benefício demonstrado. A partir destes resultados, investiu-se no teste da hipótese de que estes inibidores do SGLT2 melhorem o prognóstico em pacientes com ICFeR.

Assim, os ensaios clínicos com inibidores de SGLT2 voltaram-se para pacientes com IC sintomática, independentemente da presença de DM2. Os estudos DAPA-HF⁶²⁷ e EMPEROR-Reduced⁶²⁸ avaliaram o efeito de dapagliflozina e empagliflozina, respectivamente, na incidência de desfecho combinado de morte por causa cardiovascular e internação por IC, em comparação ao placebo, nos pacientes com ICFeR. O primeiro a ser publicado, o estudo DAPA-HF, incluiu 4744 pacientes com IC e FEVE \leq 40%, em classe funcional II a IV (NYHA), já em uso de terapia farmacológica otimizada, e elevação dos níveis de NT-proBNP. Diabete melito estava presente em 42% da amostra e 99% dos casos estavam em classe funcional II ou III na

randomização. A etiologia da IC foi não isquêmica em 44% dos casos, e sem menção de DC, embora este tenha sido um ensaio clínico multicontinental, no qual cerca de 17% dos participantes foram recrutados em centros da América Latina.⁶²⁷

Os pacientes foram randomicamente alocados para uso de dapagliflozina 10 mg/dia ou placebo, em razão 1:1. Após seguimento mediano de 18 meses, dapagliflozina associou-se a redução do risco para o desfecho primário, que incluía morte de causa cardiovascular e internação por IC (386 versus 502 eventos, respectivamente; HR 0,74; IC 95% 0,65-0,85). O benefício foi observado em ambos os componentes do desfecho primário, bem como mostrou-se consistente nas análises pré-especificadas em diferentes subgrupos, inclusive conforme a presença ou não de DM2.⁶²⁷ Observou-se também redução no risco de morte por todas as causas no grupo tratado com dapagliflozina versus o grupo placebo (276 vs 329; HR, 0,83; IC 95% 0,71-0,97).

Um subestudo do DAPA-HF avaliou mais detalhadamente a potencial influência da etiologia da IC, classificada como isquêmica e não isquêmica (causa hipertensiva, idiopática, “outras” e causa desconhecida), quanto ao benefício da dapagliflozina sobre o desfecho primário, e não encontrou modificação de efeito.⁶²⁹

O perfil de segurança da dapagliflozina foi satisfatório, com baixa incidência de eventos adversos sérios, porém é importante salientar que, na avaliação de elegibilidade do DAPA-HF, pressão arterial sistólica < 95mmHg e taxa de filtração glomerular < 30mL/min/1,73m² constituíram critérios de exclusão para participação no estudo.

O estudo correspondente ao acrônimo EMPEROR-Reduced, publicado em 2020,⁶²⁸ investigou o efeito da empagliflozina, comparado ao placebo, em amostra de pacientes com ICfEr (≤40%) em terapia médica otimizada, e definiu perfil de elegibilidade e desfecho primário semelhantes aos do ensaio DAPA-HF. No entanto, os 3730 participantes do estudo (50% com DM2), apresentaram valores médios mais altos de peptídeos atriais natriuréticos e média de FEVE mais baixa, em relação à amostra do estudo da dapagliflozina. Novamente, a DC não foi representada como etiologia da IC, ainda que 34% dos participantes do estudo tivessem sido recrutados em países da América

Latina. Após mediana de seguimento de 16 meses, empagliflozina reduziu em 25% o risco combinado de internação por IC e morte cardiovascular em relação ao placebo (19,4% versus 24,7%; HR 0,75; IC 95% 0,65-0,86), porém, diferentemente do DAPA-HF, este benefício pareceu decorrer basicamente da redução de internações por IC. Nas análises de subgrupo pré-especificadas, o efeito da empagliflozina para o desfecho primário manteve-se consistente.⁶²⁸

Assim como foi observado no DAPA-HF, no EMPEROR-Reduced pacientes em uso do inibidor de SGLT2 evoluíram com menores valores de pressão arterial sistólica, peso corporal e NT-proBNP, após um ano de seguimento, em comparação aos valores basais.

Mais recentemente, o EMPEROR-Preserved trial⁶³⁰ estendeu a investigação com empagliflozina para pacientes com IC FEVr > 40%. A redução relativa do risco de eventos foi semelhante àquela verificada nos pacientes com FEVE ≤ 40%, o que é esperado, pois um limite arbitrário de fração de ejeção não define duas doenças diferentes. Cabe enfatizar que pacientes com IC FEVr possuem melhor prognóstico, o que naturalmente reduz a magnitude absoluta do benefício: NNT de 19 nos dois primeiros estudos com FEVE < 40% e NNT de 30 no EMPEROR-Preserved trial.

Estes estudos possuem precisão estatística satisfatória e baixo risco de viés, portanto parece adequado afirmar que existe efeito de benefício, cuja magnitude representada por 25% de redução relativa do risco se situa no nível (marginal) da maioria das terapias reconhecidas em IC. Portanto, do ponto de vista pragmático, estes fármacos são seguros e moderadamente benéficos.

Quanto à custo-efetividade, recente incorporação da dapagliflozina no SUS baseou-se em relatório da CONITEC que apresenta modelo econômico com razão de custo-efetividade incremental da ordem de 9.296 reais por ano de vida salva com qualidade, e situa-se dentro de uma definição aceitável para eficiência

No entanto, resta uma questão conceitual: o quanto do benefício destes fármacos deriva do aprimoramento da terapia diurética *versus* o quanto do benefício obtido deve-se especificamente à inovação da molécula? Há descrição de efeitos favoráveis destas medicações em desfechos intermediários, de ordem metabólica e neuro-humorais, como aumento de níveis circulantes de substâncias vasodilatadoras e redução dos níveis de

vasoconstritores. Todavia, infelizmente, os ensaios clínicos não focalizaram a pertinente prova de conceito de que são estes os efeitos que mediam o benefício clínico no contexto. Nenhum deles gerou um contrafactual (segundo grupo controle) baseado na terapia diurética, para responder à questão: se um paciente que não recebesse o fármaco inovador tivesse tido um mesmo nível de melhora da diurese, o seu desfecho seria diferente? Esta pergunta também poderia ser explorada por análise de mediação (inferência causal), utilizando-se dados dos ensaios clínicos, e de uma variável mediadora pós-randomização que representasse o efeito na diurese. Não detectamos na literatura este tipo de abordagem.

Finalmente, como traduzir nossa interpretação das evidências para recomendação de terapêutica com glicozinas em indivíduos com IC de etiologia da DC? De novo, esta não foi uma subpopulação representada nos ensaios clínicos. Consoante o já exposto para outros contextos, generalização não depende apenas de representatividade, e não reconhecemos um provável mecanismo de interação que nos faça suspeitar que a etiologia da CCDC modifique o efeito desta terapia a ponto de perda da eficácia demonstrada. Por este motivo, definimos que há nível de evidência B para a IC causada pela CCDC, ou seja, ela é indireta e de boa qualidade. Quando à força de recomendação, na ausência do contrafactual de que o benefício exista além do efeito diurético, optamos por uma recomendação ponderada para pacientes com IC cursando com FE reduzida, devendo a justificativa para esta nova prescrição ser mediada por um quadro clínico que sugira necessidade de incremento terapêutico.

As recomendações para o tratamento farmacológico da IC na CCDC estão expressas nas **Tabelas 10.1 e 10.2 e nas Figuras 10.1 e 10.2.**

10.2. Recursos Não Farmacológicos

10.2.1. Transplante Cardíaco

Apesar dos avanços observados no tratamento medicamentoso, nos cuidados de terapia intensiva e nas estratégias cirúrgicas, inclusive com uso de dispositivos cardíacos implantáveis para tratamento da IC, esta síndrome clínica ainda persiste com elevada morbidade e mortalidade e considerável

Tabela 10.1 – Recomendações para o manuseio farmacológico da insuficiência cardíaca na CCDC		
Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER): $\leq 40\%$	Grau de recomendação	Nível de evidência
Diurético de alça para controle de congestão sistêmica ou pulmonar	Forte	C
Diurético tiazídico, associado ao diurético de alça, para controle de congestão sistêmica ou pulmonar persistente	Forte	C
IECA para reduzir morbidade e mortalidade	Forte	B
BRA nos pacientes intolerantes a IECA por tosse/angioedema para reduzir morbidade e mortalidade	Forte	B
Sacubitril-valsartana, em substituição ao IECA/BRA, para pacientes já em uso de terapêutica tripla otimizada, que permanecem sintomáticos (NYHA II ou III), para reduzir morbidade e mortalidade	Ponderado	B
Carvedilol, succinato de metoprolol ou bisoprolol para reduzir morbidade e mortalidade em pacientes hemodinamicamente estáveis	Forte	B
Espironolactona, associada ao tratamento padrão com IECA (ou BRA) e BB, para reduzir morbidade e mortalidade (CCDC sintomática, creatinina $\leq 2,5\text{mg/dL}$ e potássio sérico $\leq 5,0\text{ mEq/dL}$)	Forte	B
Associação de hidralazina e nitrato nos pacientes com contraindicação ao IECA/BRA (insuficiência renal e/ou hipercalemia) para redução de morbidade e mortalidade	Ponderado	B
Ivabradina para pacientes com terapêutica otimizada, em ritmo sinusal e com FC maior que 70 bpm, para redução de morbidade e mortalidade	Ponderado	B
Inibidores de SGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) para pacientes diabéticos ou não, com terapêutica tripla otimizada, para redução de desfechos cardiovasculares e progressão de disfunção renal	Ponderado	B
Digoxina para pacientes sintomáticos com FA e resposta ventricular elevada, apesar do uso de BB, para reduzir sintomas e hospitalizações	Ponderado	B
Digoxina para pacientes sintomáticos em ritmo sinusal, apesar de terapêutica tripla otimizada, para reduzir sintomas e hospitalizações	Ponderado	B

BB: betabloqueador; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina II; CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; NYHA: New York Heart Association; SGLT2: cotransportador de sódio-glicose tipo 2.

Tabela 10.2 – Recomendações para o manuseio farmacológico da insuficiência cardíaca na CCDC (continuação)		
Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida (ICFEI): 41-54%	Grau de recomendação	Nível de evidência
Diurético de alça para controle de congestão sistêmica ou pulmonar	Forte	C
Diurético tiazídico, associado ao diurético de alça, para controle de congestão sistêmica ou pulmonar persistente	Forte	C
IECA para reduzir morbidade e mortalidade	Ponderado	B
BRA nos pacientes intolerantes a IECA por tosse/angioedema para reduzir morbidade e mortalidade	Ponderado	B
Carvedilol, succinato de metoprolol ou bisoprolol para reduzir morbidade e mortalidade	Ponderado	B
Espironolactona, associada ao tratamento padrão com IECA (ou BRA) e BB, para reduzir morbidade e mortalidade	Ponderado	B
Digoxina para pacientes sintomáticos com FA e resposta ventricular elevada, apesar do uso de BB, para reduzir sintomas e hospitalizações	Ponderado	B

BB: betabloqueador; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina II; CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; FA: fibrilação atrial; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

impacto econômico sobre o sistema de saúde, principalmente em suas fases mais avançadas.⁶³¹

O TC ainda é reconhecido como a melhor forma de tratamento para a IC refratária, com influência evidente no aumento de sobrevida e melhora da qualidade de vida dos pacientes, especialmente na CCDC, que têm prognóstico mais reservado, quando comparado às outras etiologias.⁶³²⁻⁶³⁴ Portanto, o tratamento com TC na CCDC avançada, é considerado uma recomendação forte, com nível de evidência B, semelhante ao que ocorre em

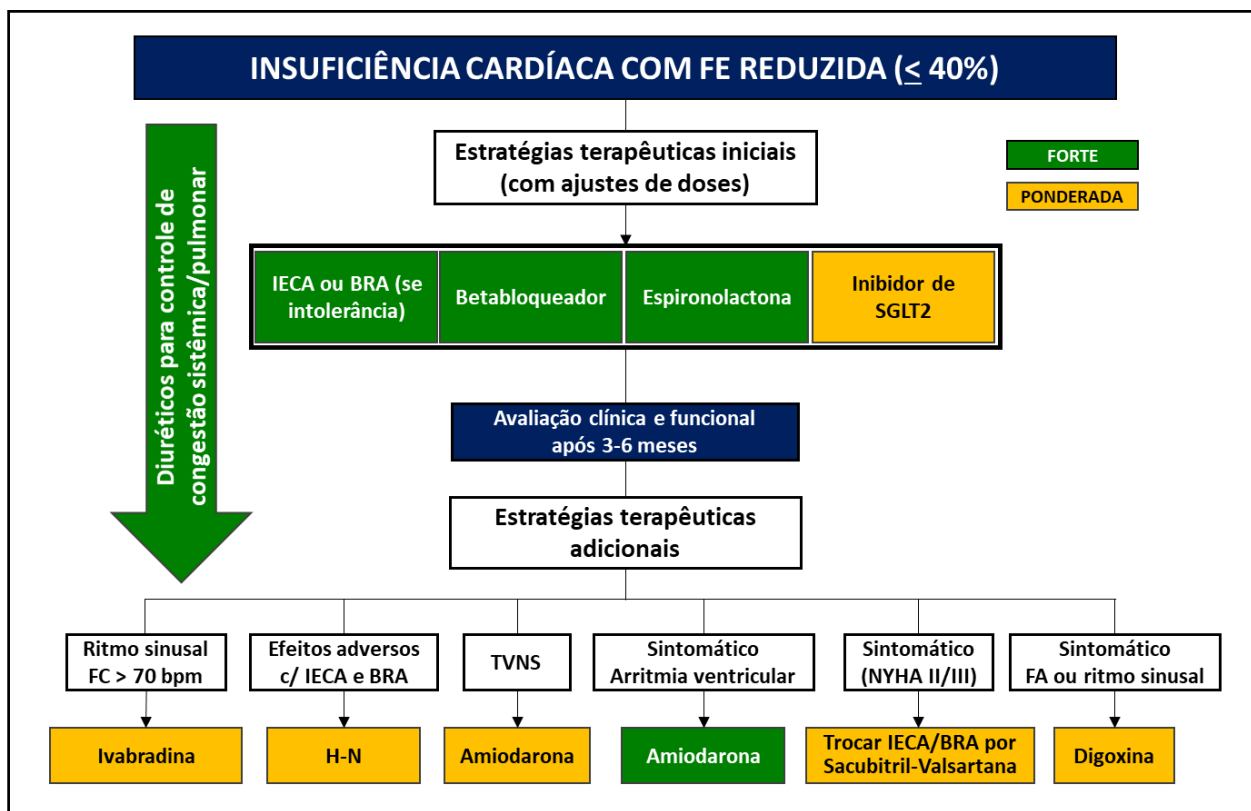


Figura 10.1 – Algoritmo para o tratamento farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

BRA: bloqueador de receptor de angiotensina II; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; FE: fração de ejeção; H-N: hidralazina-nitrato; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; NYHA: New York Heart Association; SGLT2: cotransportador de sódio-glicose tipo 2; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada.

outras doenças cardíacas com indicações clássicas, desde que, obviamente, não haja contraindicações ao procedimento, e que se considere algumas peculiaridades, tais como, condições sócio-econômicas desfavoráveis, e presença de megacólon e/ou megaesôfago, que pode aumentar os riscos de complicações no pós-operatório e comprometer o resultado do TC.²⁰

10.2.1.1. Estratégias de Imunossupressão

Os regimes imunossupressores instituídos após o TC podem ser classificados como de indução e de manutenção, e independem da etiologia da IC que resultou na indicação do TC. Os regimes de indução propiciam intensa supressão imunológica pós-operatória precoce, enquanto os regimes de manutenção são usados ao longo da vida do paciente para prevenir a rejeição.^{635,636}

10.2.1.2. Terapia de Indução

A terapia de indução no paciente transplantado consiste no tratamento imunossupressor, de forma intensa, durante o transplante ou no pós-operatório imediato, utilizada em pacientes de alto risco para rejeição, na tentativa de reduzir o risco agudo deste evento, ou de retardar o uso de doses maiores de inibidores da calcineurina, minimizando o dano renal, particularmente em pacientes com função renal comprometida.⁶³⁵ São considerados de alto risco de rejeição fatal e, portanto, podem se beneficiar da terapia de indução, os pacientes com altos títulos de anticorpos anti-HLA no painel imunológico (PRA= panel reactive antibody >10%), sendo considerados mais vulneráveis: mulheres jovens com história prévia de gravidez, pacientes com transfusões pregressas múltiplas e usuários de suporte circulatório mecânico. Os principais agentes indutores são as imunoglobulinas antitimócitos policlonais (anticorpo policlonal - timoglobulina) e os inibidores dos receptores de IL-2, os quais têm baixa imunogenicidade, como o daclizumabe e basiliximabe.⁶³⁵

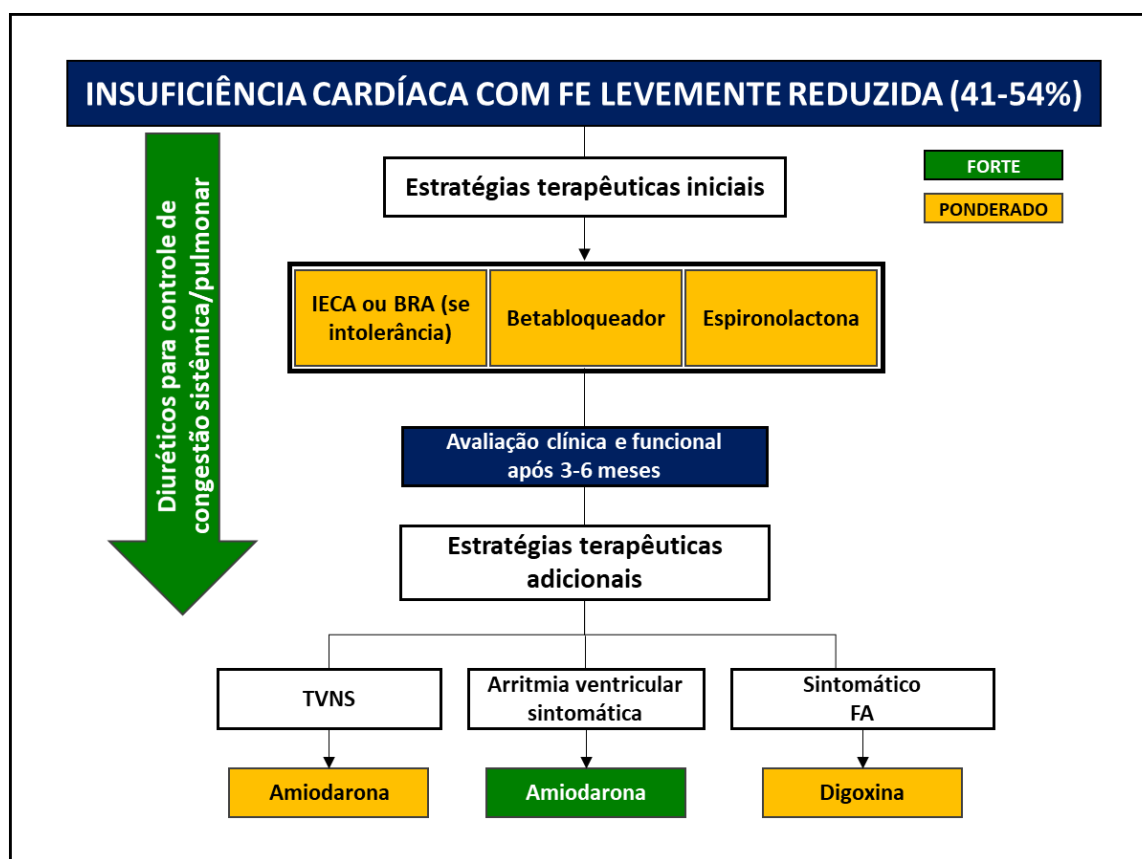


Figura 10.2 – Algoritmo para o tratamento farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção levemente reduzida.

BRA: bloqueador de receptor de angiotensina II; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina

Embora estes agentes possam reduzir o risco de rejeição precoce e/ou minimizar o dano renal, estão associados a risco aumentado de infecção, e, portanto, tem potencial para reativar a infecção pelo *T. cruzi*. A terapia de indução ainda é controversa, e, apesar de ser utilizada em 50% dos receptores cardíacos em geral, não foram realizados, até o momento, grandes ECR demonstrando o benefício da terapia de indução versus nenhuma terapia de indução.^{636,637} Não existem dados disponíveis acerca de seus efeitos no receptor com CCDC.

10.2.1.3. Terapia de Manutenção

A terapia imunossupressora básica de manutenção nos pacientes transplantados cardíacos, em geral, inclui necessariamente um agente inibidor de calcineurina, qual seja: a ciclosporina A ou o tacrolimus. Esses agentes devem ser associados ao micofenolato de mofetil (MMF) ou micofenolato sódico ou azatioprina ou rapamicina ou everolimus. A prednisona também é associada a este esquema padrão, sendo que na maioria dos pacientes pode e deve ser suspensa cerca de seis meses após o transplante, na ausência de rejeição.⁶³⁵

No contexto da CCDC, a terapia imunossupressora de indução e/ou de manutenção podem reativar a infecção pelo *T. cruzi*.^{2,20} Não existem estudos comparando os vários esquemas de imunossupressão nos pacientes com CCDC, entretanto, um maior número de reativações foi diagnosticado com uso de MMF versus azatioprina.⁶³⁸ Portanto, estratégias para alterar a imunossupressão, como a substituição do MMF pela azatioprina ou a redução da dose do MMF, têm sido propostas, mas estas estratégias não foram testadas em ECR.

Uma redução precoce dos agentes imunossupressores, especialmente corticosteroides, é recomendada para prevenir a RDC, mas esta abordagem pode facilitar os episódios de rejeição. Sendo assim, seria recomendável que o paciente com CCDC receba a terapia imunossupressora com a menor intensidade possível, desde que não tenha rejeição.^{2,20}

A **Tabela 10.3** resume as estratégias de imunossupressão após TC, no contexto da DC.

Tabela 10.3 – Recomendações relacionadas à terapia imunossupressora em receptores de TC com CCDC		
Sumário de recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
A terapia de indução só deve ser utilizada em pacientes de alto risco para rejeição aguda e ou piora da função renal: PRA > 10%; função renal reduzida; jovens com gravidez prévia; múltiplas transfusões prévias; usuários de SCM	Forte	C
Utilizar imunossupressores na menor dose possível	Forte	B
Preferir a utilização de azatioprina ou micofenolato em dose reduzida em associação com um inibidor de calcineurina (CYA ou Tacrolimus)	Ponderado	B
Na ausência de rejeição, suspender os corticosteróides gradativamente, após seis meses do TC	Ponderado	C
Na presença de rejeição reajustar o esquema e dose de imunossupressores	Forte	B

CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; CYA: cyclosporina A; PRA: panel reactive antibody; SCM: suporte circulatório mecânico; TC: transplante cardíaco.

10.2.2. Diagnóstico e Tratamento da Rejeição

A incidência de rejeição com necessidade de tratamento vem se reduzindo progressivamente ao longo dos anos, acometendo apenas 12,6% dos receptores no primeiro ano após o TC, na atualidade.⁶³⁶ A rejeição é classificada em hiperaguda, mediada por anticorpos, e rejeição celular aguda, a última representando a forma mais prevalente de rejeição. Histologicamente, é definida por infiltrados inflamatórios que são tipicamente predominantes de linfócitos e lesão associada aos miócitos. A *International Society for Heart & Lung Transplantation* (ISHLT) revisou as categorias (R) de rejeição celular aguda como segue: 0R (sem rejeição), 1R (leve), 2R (moderado) ou 3R (grave).⁶³⁹

A rejeição hiperaguda constitui evento pouco comum, é mediada por anticorpos pré-formados nos receptores e se manifesta como uma falência

grave do enxerto dentro de minutos ou poucas horas após o procedimento de TC.⁶³⁹ A frequência de rejeição hiperaguda e rejeição mediada por anticorpos após TC devido à DC ainda não foi relatada.

A rejeição celular aguda ocorre em 10% a 14% dos receptores com CCDC, e não há diferença na incidência de episódios de rejeição celular aguda (grau 2R ou 3R) entre receptores de TC com ou sem DC.^{636,639-643}

A biópsia endomiocárdica ainda constitui o método padrão para o diagnóstico de rejeição, sendo a frequência das biópsias variável conforme o protocolo do Centro de Transplante. Pode ocorrer miocardite secundária à reativação da infecção pelo *T. cruzi* no coração transplantado, o que torna o diagnóstico diferencial entre rejeição e RDC um grande desafio.^{390,635,643,644}

A definição de uma destas duas condições ainda é difícil se parasitas não forem encontrados nos fragmentos de biópsia. De acordo com as técnicas de coloração histopatológica de rotina, se os parasitas não forem vistos, as características histopatológicas inflamatórias encontradas na rejeição (grau 2R ou 3R) ou na RDC são bastante semelhantes. Assim, a detecção de infiltrado mononuclear inflamatório nas lâminas de biópsia endomiocárdica não é suficiente para descartar o diagnóstico de RDC e representa um dilema médico, pois o tratamento imunossupressor agressivo para abortar a rejeição pode facilitar e intensificar a RDC.^{390,644} A presença de ninhos de amastigotas de *T. cruzi* com infiltrados mononucleares inflamatórios nos fragmentos de biópsia endomiocárdica não exclui rejeição concomitante do enxerto, pois as duas condições podem ocorrer simultaneamente.^{390,644}

A terapia de rejeição em transplantados com e sem DC é semelhante. Em geral, o grau leve de rejeição (1R), na ausência de comprometimento clínico ou hemodinâmico, geralmente não requer intervenção adicional. No entanto, graus mais elevados ($\geq 2R$) requerem terapia imunossupressora suplementar agressiva.^{635,636} A rejeição constitui um fator de risco para a RDC, sendo que mais de 85% dos pacientes apresentam pelo menos um episódio de rejeição antes de ocorrer a reativação.⁶⁴⁵

10.2.3. Diagnóstico e Tratamento da Reativação da Infecção pelo *T. cruzi*

10.2.3.1. Apresentação Clínica

A terapia imunossupressora instituída aumenta o risco de reativação da infecção pelo *T. cruzi*, cuja incidência após TC varia de 19,6% a 90%.^{2,638,642,643,646-649} Considerando a morbidade e a mortalidade potencial, o diagnóstico e manejo apropriado da RDC no contexto de transplante de órgãos é extremamente importante.

Portanto, este procedimento deve ser realizado dentro de um protocolo clínico e laboratorial estruturado para monitorar a reativação da infecção e seu subsequente tratamento.^{2,20,648-651} O diagnóstico da reativação se baseia em sinais e sintomas clínicos e presença de parasitos em sangue, líquido e outros fluidos, medula óssea ou tecidos.²

A monitoração tem como objetivo identificar os primeiros sinais de reativação e estabelecer tratamento anti-*T. cruzi* prontamente. A reativação clínica tem manifestações cardíacas e extracardíacas incluindo: miocardite, disfunção ventricular, arritmias, bloqueios atrioventriculares/intraventriculares novos no ECG, lesões cutâneas (nódulos subcutâneos, paniculite), febre, acometimento de medula óssea ou manifestações neurológicas tais como meningoencefalite, chagoma, abscesso cerebral ou AVE.^{2,640,642,643,651-653} A miocardite da reativação pode ser equivocadamente diagnosticada como rejeição do enxerto, ser tratada com intensificação do tratamento imunossupressor, o que vai agravar a reativação.⁶⁴⁴ O diagnóstico diferencial entre a miocardite da rejeição e da reativação ainda constitui um grande desafio.^{390,644,654} Na presença de infiltrado inflamatório, ninhos de amastigotas e/ou PCR positiva para *T. cruzi* no miocárdio, podemos afirmar que existe reativação, mas não é possível excluir, com segurança, rejeição do enxerto associada. Apesar desta complexidade, a taxa de sobrevivência de receptores com CCDC submetidos ao TC não difere das de outras etiologias.^{2,636,640,643}

10.2.3.2. Diagnóstico Parasitológico da Reativação

O objetivo da monitoração laboratorial é identificar qualquer sinal subclínico de RDC antes dos sintomas cardíacos e extracardíacos, bem como de disfunção do enxerto.^{2,649-651,655} As provas sorológicas têm utilidade somente em potenciais doadores, diagnóstico de CCDC em potenciais receptores e em receptores soronegativos que recebem órgãos de doadores soropositivos.² Não têm papel no diagnóstico da RDC.

Tradicionalmente, a monitoração laboratorial utilizava métodos parasitológicos (pesquisa direta do *T. cruzi* e hemoculturas) e exames histológicos seriados de biópsia endomiocárdica, na procura de amastigotas de *T. cruzi*, testes estes com baixa sensibilidade.² Nos últimos anos, vários estudos demonstraram o valor do teste da PCR no sangue periférico e no miocárdio em detectar RDC precoce, antes do surgimento de sintomas e/ou disfunção do enxerto.^{388,390,391,401,403,656-658}

Quanto à frequência das visitas clínicas e da monitoração laboratorial, ainda não há consenso na literatura. A **Tabela 10.4** constitui sugestão de um protocolo de monitoração clínica, laboratorial e histológica para pacientes com CCDC submetidos ao TC e de tratamento etiológico, baseado nas principais diretrizes disponíveis.^{2,20,647,650,651}

10.2.3.3. Tratamento Etiológico da Reativação

Na presença de sinais/sintomas e/ou identificação do parasito no sangue, líquido ou tecido, recomenda-se iniciar tratamento etiológico imediatamente.^{2,20} O benznidazol é o medicamento recomendado como tratamento de primeira linha.^{2,563} Os comprimidos têm 100mg da substância ativa. Sua absorção se dá pelo trato gastrointestinal e excreção predominantemente renal, com meia vida de 12 horas. A dose recomendada é de 5mg/Kg/dia, por 60 dias de tratamento, sendo a dose diária dividida em duas ou três vezes.^{2,563} Seu efeito colateral mais importante é a dermatite, do tipo urticariforme, que ocorre em cerca de 30% a 60% dos pacientes, já no final da primeira semana de tratamento, mas apresentando boa resposta terapêutica com o uso de anti-histamínicos ou pequenas doses de corticosteróides. Poucos são os casos que se acompanham de febre e adenomegalia, quando a medicação deve ser suspensa. Outros efeitos adversos incluem polineuropatia (mais tardia), com dor e/ou parestesia em membros inferiores, anorexia; leucopenia significativa e agranulocitose são raras, e, quando presentes determinam interrupção do tratamento.^{2,563} O nifurtimox não está disponível rotineiramente no Brasil. Estas medicações tripanossomicidas estão contraindicadas em gestantes e em pacientes com insuficiência renal ou hepática importantes.² Não existe evidência suficiente que suporte a estratégia de tratamento anti *T. cruzi* profilático da RDC. É importante considerar que

Tabela 10.4 – Monitoração clínica, histológica e laboratorial da reativação da infecção pelo <i>T. cruzi</i> após TC na DC e tratamento etiológico		
Procedimento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Antes do transplante		
Testes sorológicos para doença de Chagas em doador	Forte	C
Testes sorológicos para doença de Chagas em potencial receptor com alguma possibilidade de CCDC	Forte	C
Após o transplante		
Consultas clínicas periódicas com atenção para sinais/sintomas de reativação, incluindo realização de ECG e ecocardiograma	Forte	C
Pesquisa de <i>T. cruzi</i> de rotina no sangue (esfregaço, hemocultura) para diagnóstico de reativação da infecção	Forte	C
Pesquisa de <i>T. cruzi</i> de rotina no sangue por PCR	Forte	C
Biópsias endomiocárdicas periódicas de rotina, com pesquisa de <i>T. cruzi</i> (histologia e imunohistoquímica)	Forte	C
Biópsias endomiocárdicas periódicas de rotina, com pesquisa de <i>T. cruzi</i> por PCR, se disponível	Forte	C
Pesquisa de <i>T. cruzi</i> em tecidos (pele, medula, etc) em quadro compatível com reativação da infecção por <i>T. cruzi</i>	Forte	C
Frequência dos procedimentos após o transplante: <ul style="list-style-type: none"> • Primeiro mês: semanal • Segundo mês: a cada duas semanas • Terceiro ao sexto mês: mensal • Sétimo ao 12º mês: a cada 3 meses • Após 12 meses: a cada seis meses 	Ponderado	C
Tratamento etiológico da reativação		
Benznidazol 5mg/Kg/dia durante 60 dias	Forte	C

CCDC: cardiopatia crônica da doença de Chagas; DC: doença de Chagas; PCR: polymerase chain reaction; TC: transplante cardíaco.

estes fármacos têm efeitos colaterais importantes, nem todo receptor é acometido de RDC, e que um paciente pode ter mais de um episódio de RDC após tratamento. Recomenda-se manter a monitoração da reativação mesmo após tratamento anti *T. cruzi*.^{2,20,650,651} (Tabela 10.3).

10.2.3.4. Complicações Pós-transplante Cardíaco e Sobrevivência

Os desfechos clínicos, morbidade e mortalidade em receptores de TC com e sem DC são semelhantes.^{636,640-642} Em ambas as classes de pacientes, as principais complicações relatadas após o TC são praticamente as mesmas: disfunção do enxerto (20%); rejeição 2R ou 3R (10%-14%); sangramento no pós operatório (10%); infecção não relacionada ao *T.cruzi* (20%-30%); insuficiência renal aguda (até 70%). Por sua vez, a doença vascular coronária do enxerto parece ser menos frequente em receptores com CCDC, assim como uma incidência maior de neoplasias, embora nenhuma destas diferenças relatadas tenha sido confirmada em todas as séries.^{584,640-642,659}

Apesar de toda a complexidade da DC no contexto de TC, os resultados finais são bons. No Brasil, a taxa de sobrevida de pacientes com CCDC submetidos ao TC é de 76%, 71% e 46% em seis meses, 5 e 10 anos, respectivamente, superior àquela da coorte de pacientes submetidos ao TC por outras etiologias.^{641,642} Uma explicação para este melhor desempenho seria que, em decorrência de características de base, os pacientes com CCDC, em geral, são mais jovens, com menos comorbidades e menos cirurgias cardíacas prévias.^{584,640-642} Em aparente contraste com estes dados, publicação recente relatou a evolução de 376 transplantados entre 1997 e 2019 em única instituição do Nordeste Brasileiro, comparando as etiologias de CCDC com as de cardiomiopatia isquêmica e cardiomiopatia não isquêmica em geral; evidenciou-se, após seguimento médio de 5 anos, estabilidade na sobrevida dos indivíduos com CCDC, enquanto ocorreu melhora subsequente deste parâmetro nos outros dois grupos⁶⁶⁰ (Tabela 10.4).

10.2.4. Assistência Circulatória Mecânica

Os dispositivos de assistência circulatória mecânica (DACM) são utilizados para restaurar a perfusão tecidual em pacientes com IC avançada ou choque cardiogênico, refratários à terapia clínica otimizada, incluindo o uso de medicações inotrópicas. Podem oferecer suporte ao VE, ao VD, ou a ambos.⁶⁶¹

Os DACM podem ser indicados como ponte para o TC, ou como ponte para recuperação, quando há perspectiva de melhora da função ventricular após insulto agudo, ou ainda como ponte para decisão, em pacientes críticos, na incerteza quanto à probabilidade de melhora do quadro clínico. Em

situações específicas, sobretudo na presença de contraindicação ao TC, os DACM podem ser utilizados como terapia de destino.²¹

As evidências sobre o uso de DACM em pacientes com DC limitam-se a poucos relatos ou séries de casos na literatura, predominantemente como estratégia de ponte para transplante.⁶⁶²⁻⁶⁶⁶ Os critérios de indicação e contraindicação à utilização dos DACM em pacientes com DC podem ser os mesmos utilizados para outras etiologias.⁶⁶¹ Embora a disfunção sistólica ventricular direita seja relativamente comum em pacientes com CCDC, em especial nos indivíduos que também apresentam disfunção sistólica do VE, não há consenso quanto à escolha do tipo de dispositivo mais apropriado nesta condição.⁶⁶⁷

O primeiro relato da utilização bem-sucedida de um DACM, como ponte para transplante em paciente com CCDC, ocorreu em 1994.⁶⁶² Posteriormente, em ensaio clínico não controlado de fase I, incluindo seis pacientes com IC biventricular avançada, Moreira e cols. reportaram sucesso com a utilização de DACM esquerda como ponte para transplante em apenas dois casos.⁶⁶³

Em países desenvolvidos, o DACM tem sido implantado em imigrantes com IC por DC. A utilização de DACM biventricular em pacientes com DC foi relatada por Kransdorf e cols. em dois indivíduos de uma coorte de pacientes submetidos a TC nos EUA.⁶⁶⁴ Ruzza e cols. descreveram um caso bem-sucedido de coração artificial total como ponte para transplante em paciente com CCDC.⁶⁶⁵ Na Holanda, foi implantado DACM como ponte para TC em paciente com IC refratária de etiologia da DC.⁶⁶⁶ Mais recentemente, Atik e cols. relataram outro caso de sucesso utilizando-se DACM esquerda de fluxo axial em paciente com DC e disfunção sistólica biventricular.⁶⁶⁷

Em geral, considera-se que o suporte cardíaco mecânico tem elevado potencial de êxito como estratégia de ponte para transplante, recuperação, tomada de decisão, ou terapia de destino em pacientes com CCDC. Contudo, atualmente, as maiores limitações à sua aplicabilidade são o alto custo, a disfunção de VD, e a necessidade de equipe especializada para o implante e manejo dos dispositivos. A Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da SBC recomenda avaliação criteriosa da função de VD como mandatória antes do implante, sendo que, na presença de disfunção moderada a importante, deve-se estar preparado para o implante de suporte biventricular.⁶⁶¹

Os principais índices para avaliar dimensões e função de VD são: avaliação semiquantitativa da contratilidade longitudinal e radial do VD, cálculo da variação fracional da área, deslocamento sistólico do plano do anel tricúspide (TAPSE) pelo modo M, velocidade sistólica máxima do anel tricúspide lateral estimado pelo Doppler tecidual (s') e índice de performance do VD. O implante de DACM univentricular esquerdo é motivo de restrições em pacientes com CCDC e dilatação importante do VD, insuficiência tricúspide moderada a grave, anel da válvula tricúspide > 45mm, e pressão venosa central > 15mmHg.⁶⁶¹ Os parâmetros hemodinâmicos considerados ótimos em relação à função ventricular direita e que reduziriam o risco de disfunção de VD após implante são: PVC \leq 8 mmHg, PCP \leq 18 mmHg, PVC/PCP \leq 0,66, resistência vascular pulmonar < 2 UW e trabalho indexado de VD \geq 400 mL/m².⁶⁶¹

11. Condutas Terapêuticas nas Arritmias Cardíacas

11.1. Recursos Farmacológicos

11.1.1. Introdução

A literatura médica relacionada ao tratamento das arritmias e prevenção de morte súbita na CCDC é relativamente escassa e insuficiente para a formulação de recomendações fortes, que se apoiem em evidências diretamente obtidas em estudos aleatorizados, indiscutivelmente comprovando eficácia terapêutica (nível A de evidência).^{1,668} No entanto, a CCDC compartilha várias similaridades com diversas cardiopatias extensamente estudadas, particularmente aquelas que cursam com fibrose miocárdica e disfunção sistólica (global ou segmentar), tais como as cardiomiopatias isquêmica e dilatada,⁶⁶⁹ permitindo que o raciocínio terapêutico siga bases fisiopatológicas semelhantes. Dessa forma, o tratamento e a prevenção das arritmias ventriculares e supraventriculares na CCDC tende a seguir, em linhas gerais, orientações semelhantes às das demais cardiopatias.

Por outro lado, vale destacar que algumas particularidades específicas, que podem influenciar o tratamento antiarrítmico, costumam ser mais marcantes na CCDC. Disfunção do nó sinusal, distúrbios da condução

atrioventricular e intraventricular e arritmias ventriculares são frequentemente encontradas tanto em pacientes assintomáticos como nas formas mais avançadas da doença.⁶⁶⁹⁻⁶⁷² Embora exista a clássica relação direta entre o grau de disfunção ventricular e a maior frequência de arritmia ventricular, a prevalência de arritmias ventriculares na CCDC é maior quando comparada com outras cardiopatias.^{672,673}

Além disto, o acometimento do VD,³⁴³ a presença de trombos intracardíacos⁶⁷⁴ e a disautonomia cardíaca, por lesão neuronal parassimpática,²²² são mais frequentes na CCDC. Todos estes fatores também poderiam justificar a menor sobrevida de pacientes com CCDC, em relação a pacientes com miocardiopatias de outras etiologias, para um grau semelhante de dano miocárdico.⁶⁷⁵

A disfunção do nó sinusal e os distúrbios da condução atrioventricular e intraventricular requerem maior cautela no emprego, por exemplo, de betabloqueadores, digital e amiodarona, devido ao risco de bradicardias excessivas e aparecimento ou agravamento de bloqueios pré-existentes.

Também as taquiarritmias ventriculares demandam tratamento com fármacos frequentemente associados a efeitos colaterais graves. O acometimento do VD, presente em 42% dos pacientes com disfunção do VE,³⁴³ tende a provocar mais congestão sistêmica, requerendo doses maiores de diuréticos e podendo induzir hipopotassemia acentuada, a qual implica risco inerente de morte global, súbita e cardiovascular.⁶⁷⁶ Nesse contexto, além do uso rotineiro de inibidores de aldosterona (espironolactona/eplerenona),^{606,677} suplementação com potássio por via oral, visando a manter seus níveis séricos entre 4,0 e 5,0 meq/L, pode ser necessária.

11.1.2. Prevenção da Morte Súbita com Fármacos Não-Antiarrítmicos

A morte súbita, muitas vezes inesperada e acometendo mesmo indivíduos com boa capacidade de esforço e durante a realização de exercícios, predomina, nitidamente, em subpopulações de indivíduos ambulatoriais com CCDC.^{352,408} O escore de RASSI, desenvolvido neste subgrupo populacional da CCDC, estratifica adequadamente o risco de mortalidade total, aí incluída a predominante ocorrência de morte súbita.⁴⁰⁸

Todavia, também é constatação frequente que muitos destes pacientes apresentam graus variáveis de disfunção ventricular e IC clinicamente manifesta. Como corolário disto, é plausível admitir-se que o tratamento otimizado da IC em pacientes com a CCDC possa redundar em potencial benefício coadjuvante para evitar a arritmia ventricular maligna e sua mais temível consequência, a morte súbita. Isso não tem ainda comprovação específica, sendo que somente alguns poucos estudos de IC incluíram amostras diminutas de pacientes com a etiologia da DC.

Portanto, a aplicação de alguns tratamentos farmacológicos para a CCDC complicada por IC, visando à redução de morte súbita, é extrapolada de resultados obtidos em pacientes com outras etiologias de IC, assumindo-se que existam similaridades clínicas e fisiopatológicas entre elas.

Doses otimizadas de IECA ou BRA, bem como de betabloqueadores (carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol) e de espironolactona, devem ser visadas na IC de etiologia da DC com aquela perspectiva antiarrítmica coadjuvante.⁶⁷⁸ Por exemplo, o estudo MERIT-HF, que comparou o succinato de metoprolol versus placebo em pacientes com IC e FE \leq 40%, foi interrompido prematuramente (após seguimento médio de 12 meses) devido à redução de 40% a 60% na mortalidade global, por agravamento da IC e também por morte súbita.⁶⁷⁹ Resultados similares foram observados com carvedilol e bisoprolol em pacientes com IC e FE reduzida.^{680,681}

Importante ressaltar que no estudo observacional REMADHE, houve menor utilização dos betabloqueadores nos pacientes com CCDC do que naqueles com outras etiologias.⁶⁰⁵ Em estudo de pequenas dimensões, mas específico para CCDC, o carvedilol foi bem tolerado e associado à tendência de aumento da FEVE.⁶⁸² Mais recentemente, no estudo PARADIGM-HF, em pacientes com IC e FE reduzida, o sacubitril/valsartana reduziu significativamente a incidência de morte súbita em comparação ao enalapril em dose não otimizada, tanto no grupo que recebeu CDI (redução de 51%), como naqueles não submetidos ao implante de CDI (redução de 19%).⁶⁸³ É então plausível que outras recomendações de diretrizes internacionais sejam também potencialmente aplicáveis para redução de morte total e súbita na CCDC cursando com IC.⁶⁸⁴

11.1.3. Arritmias Ventriculares em Cardiopatias de Outras Etiologias

As arritmias ventriculares podem ocorrer em qualquer cardiopatia, e são proteiformes na essência, podendo se manifestar como: EV monomórficas ou polimórficas, isoladas, bigeminadas, trigeminadas e pareadas; TVNS ou TVS, que também podem ser monomórficas ou polimórficas. As arritmias ventriculares podem ser assintomáticas e, em suas formas mais graves, (TVS e FV), causar síncope, baixo débito e morte súbita.

Quanto à prevalência de episódios de TVNS ao Holter de 24 horas, esta foi de 21% a 25% no estudo SCD-HeFT, que avaliou a mortalidade em pacientes com IC de etiologias isquêmica e não isquêmica.⁶⁸⁵ O estudo EMIAT, que analisou pacientes pós-infarto do miocárdio com FEVE < 40%, reportou prevalência de arritmia ventricular (definida como 10 ou mais EV/h ou TVNS no Holter) em 39% a 41% dos indivíduos.⁶⁸⁶ Já o estudo GESICA, em pacientes com IC grave de diversas etiologias, reportou alta ocorrência de EV > 10/h (71%), EV pareadas (56%) e TVNS (33%) ao Holter.⁶⁸⁷

11.1.4. Amiodarona em Pacientes com Cardiopatias de Outras Etiologias: Prevenção Primária

A amiodarona possui os quatro efeitos antiarrítmicos da classificação de Vaughan-Williams: bloqueio de canais de sódio (classe I), inibição não competitiva alfa e beta adrenérgica (classe II), interferência com os canais de potássio, levando a prolongamento do potencial de ação, da repolarização e da refratariedade, (classe III) e bloqueio dos canais de cálcio (classe IV).

O uso de amiodarona (versus placebo, outro fármaco antiarrítmico ou grupo controle) na prevenção primária de mortalidade total e súbita foi avaliado por meio de várias metanálises. Em 1997, o estudo ATMA,⁶⁸⁸ utilizando dados individuais de pacientes de 8 ECR após o IAM (EMIAT, CAMIAT, GEMICA, PAT, SSSD, BASIS, Hockings e cols. e CAMIAT-P) e de 5 estudos incluindo pacientes com ICC (CHF-STAT, GESICA, EPAMSA, Nicklas e cols. e Hamer e cols.), mostrou redução de 13% no risco de óbito total ($p=0,03$) e de 29% no risco de morte súbita de causa arritmogênica ($p=0,0003$), com a amiodarona. Não houve excesso de mortes não arrítmicas com a amiodarona e ambos os grupos de pacientes (pós-IAM e ICC) se beneficiaram do tratamento antiarrítmico.

No mesmo ano, outra metanálise,⁶⁸⁹ utilizando metodologia hierárquica bayesiana e dados publicados dos mesmos 13 estudos incluídos no ATMA e de 2 estudos adicionais (CASCADE e ASSG), envolvendo pacientes recuperados de parada cardíaca ou com TVS, concluiu, de forma semelhante, que a amiodarona reduz a mortalidade por todas as causas em cerca de 19% ($p < 0,01$), com reduções um pouco maiores na mortalidade cardíaca (23%, $p < 0,001$) e na morte súbita (30%, $p < 0,001$). Houve uma tendência de redução de risco de óbito também maior nos estudos que exigiram evidência de ectopia ventricular frequente ou complexa como critério de inclusão (25%), em comparação aos demais estudos (10%).

Com os resultados animadores com a amiodarona e o advento do CDI, o passo seguinte mais provável seria a comparação focalizada na alocação aleatória a amostras de pacientes tratados com amiodarona, ou CDI, ou placebo na prevenção primária de morte total. Este foi o objetivo principal do estudo SCD-HeFT, publicado em 2005, que incluiu 2521 pacientes com FE \leq 35%, em classe funcional II ou III da NYHA, sendo a IC de origem isquêmica em 52% dos pacientes e não isquêmica nos demais.⁶⁸⁵ Após seguimento mediano de 45,5 meses, a mortalidade total foi de 29% no grupo placebo, 28% no grupo amiodarona e 22% no grupo CDI, ou seja, enquanto a amiodarona apresentou efeito nulo na mortalidade total, em comparação ao placebo, a terapia com CDI causou uma redução relativa de risco de 23% ($p = 0,007$).

Vale ressaltar que, baseado em análise pré-especificada de subgrupos, os resultados não variaram de acordo com a etiologia da IC, mas variaram de acordo com a classe funcional da NYHA. Assim, em pacientes na classe III, observou-se aumento de mortalidade com a amiodarona (comparada ao placebo), e nenhuma diferença entre os tratamentos CDI e placebo. Apesar de a interação entre CDI e classe funcional ter sido extremamente significativa ($p < 0,001$), os autores ignoraram estes resultados e concluíram que em ambas as classes (II e III), a terapia com CDI unicameral ventricular foi capaz de reduzir a mortalidade total.

Seguindo este mesmo paradigma, todas as diretrizes passaram a recomendar o implante de CDI, profilaticamente, a pacientes com FE \leq 35%, em classe funcional II, e também III da NYHA. Apesar dos resultados incontestes proporcionados pelo estudo SCD-HeFT, duas ressalvas devem ser

feitas. Primeiro, o critério de inclusão foi disfunção ventricular e não a documentação de arritmia ventricular complexa e frequente ao Holter. Segundo, dentre as várias análises de subgrupos realizadas, a principal delas, a nosso ver, comparando amiodarona com placebo em pacientes que apresentavam TVNS documentada (22% da população do estudo), por motivos desconhecidos, não foi contemplada.

É importante destacar que no estudo CHF-STAT,⁶⁹⁰ randomizando 674 pacientes com IC ($FE \leq 40\%$) de etiologia isquêmica e não-isquêmica e pelo menos 10 EV/hora ao Holter de 24 horas, para receber amiodarona ou placebo, após seguimento mediano de 45 meses, a amiodarona reduziu significativamente a frequência da arritmia ventricular e melhorou a função ventricular, mas não foi capaz de aumentar a sobrevida.

Entretanto, em análise de subgrupo pré-especificada e com base em randomização estratificada pela etiologia da IC, houve tendência de menor mortalidade com a amiodarona nos pacientes não isquêmicos ($p = 0,07$). À época da publicação do estudo SCD-HeFT, também já eram conhecidos os resultados de dois pequenos ECR, EPAMSA (127 pacientes)⁶⁹¹ e AMIOVIRT (103 pacientes),⁶⁹² ambos abertos, o primeiro comparando amiodarona com grupo controle em cardiopatas isquêmicos e não isquêmicos com $FE < 35\%$ e arritmia ventricular graus 2 ou 4 de Lown ao Holter, e o segundo, comparando amiodarona com CDI em IC exclusivamente não-isquêmica, com $FE \leq 35\%$ e TVNS ao Holter. No estudo piloto argentino EPAMSA, que incluiu 24 pacientes com CCDC, após 1 ano de seguimento, as reduções de morte total e súbita com a amiodarona foram de 71% ($p=0,02$) e 71% ($p=0,04$), respectivamente.⁶⁹¹

Já no estudo AMIOVIRT, interrompido precocemente pelo critério de futilidade, as sobrevidas após um ano (90% versus 96%) e três anos (88% versus 87%) não foram estatisticamente diferentes entre os grupos amiodarona e CDI ($p = 0,8$).⁶⁹²

Resultados positivos com a amiodarona também foram observados em outro estudo argentino (GESICA),⁶⁸⁷ que incluiu 516 pacientes com IC grave de etiologia isquêmica e não isquêmica (48 pacientes com CCDC), em classe funcional predominantemente III ou IV da NYHA, e apresentando pelo menos dois de três índices de disfunção ventricular sistólica: $ICT > 0,55$, $FE \leq 35\%$ e $DDVE \geq 32 \text{ cm/m}^2$. Os pacientes foram randomizados para grupo amiodarona

ou grupo controle e, após um tempo médio de acompanhamento de 13 meses, a mortalidade total foi de 41,4% no grupo controle e de 33,5% no grupo amiodarona, uma redução relativa de risco de 28% ($p=0,024$). Os pacientes foram randomizados de acordo com a presença de TVNS ao Holter de admissão, a qual foi observada em 33,5% da população global do estudo. A redução do risco de óbito com a amiodarona ocorreu independentemente da presença de arritmia ventricular, mas foi numericamente algo maior nos pacientes com TVNS documentada (34% versus 24,5%).

Mais recentemente, foram publicados os resultados de longo prazo do estudo SCD-HeFT.⁶⁹³ Após acompanhamento de 11 anos, o benefício do CDI em comparação ao placebo permaneceu estatisticamente significativo, mas houve atenuação de efeito, com a redução relativa do risco de óbito diminuindo de 23% (após 45,5 meses) para 13% (após 11 anos, $p=0,028$), havendo interação significativa entre tempo de seguimento (antes e após 6 anos) e benefício do CDI ($p<0,0015$). Curiosamente, a análise de subgrupo, de acordo com a etiologia da IC, também mostrou resultados heterogêneos a longo prazo. Enquanto o efeito benéfico do CDI se manteve nos pacientes com IC de etiologia isquêmica (RRR de 19%, $p=0,009$), naqueles com IC de etiologia não-isquêmica, a redução de mortalidade com o CDI não mais foi observada (RRR de 3%, $p=0,802$). Como, após a publicação do ensaio original, mais da metade dos pacientes alocados para placebo ou amiodarona receberam implante de CDI ou dispositivo ressinchronizador e a análise estatística preconizada foi a “intenção de tratar”, este *crossover* pode ter interferido nos resultados. Todavia, estes resultados não sofreram alterações quando se utilizou a metodologia de análise “as treated”, que compara os grupos de acordo com o tratamento recebido e não conforme a alocação inicial.

Após a publicação do estudo SCD-HeFT, mais algumas metanálises foram realizadas, adicionando os resultados deste e de alguns outros trabalhos. A primeira delas⁶⁹⁴ identificou 15 estudos (apenas 1 de prevenção secundária, o OPTIC), totalizando 8522 pacientes, que foram randomizados para amiodarona ou placebo/controle. A amiodarona reduziu o risco de morte súbita em 29% ($p<0,001$) e de morte cardiovascular em 18% ($p=0,004$). A redução de risco de mortalidade por todas as causas (13%) não atingiu significância estatística ($p=0,093$). Análise de subgrupo pré-especificada

mostrou redução do risco de morte total de 19% (IC 95%, 2% a 32%), com doses de amiodarona > 200 mg/dia. Já doses \leq 200 mg/dia não foram eficazes (redução de 1%; IC 95%, -31% a 25%). Por outro lado, o uso de amiodarona esteve associado a um aumento de duas e cinco vezes, respectivamente, no risco de toxicidade pulmonar e tireoidiana. Os autores concluíram que a amiodarona representa uma alternativa viável para prevenir a morte súbita cardíaca em pacientes não elegíveis ou que não têm acesso à terapia com CDI.⁶⁹⁴

Outra revisão sistemática com metanálise, seguindo as recomendações da colaboração do sistema Cochrane, foi publicada em 2015⁶⁹⁵ e incluiu 24 ECR totalizando 9997 pacientes, com objetivo de comparar amiodarona versus placebo/controle ou outros fármacos antiarrítmicos na prevenção primária (pacientes de alto risco para morte súbita) e também secundária (pacientes recuperados de parada cardíaca ou com TVS sincopal).

Nos estudos de prevenção primária (total de 18), a amiodarona reduziu significativamente a mortalidade súbita, cardiovascular e global, mas a qualidade da evidência foi considerada baixa (comparação com placebo) ou moderada (comparação com outros fármacos antiarrítmicos). Na prevenção secundária (total de 6 estudos), não se observou redução da mortalidade súbita e global, e a evidência foi considerada de muito baixa ou baixa qualidade.⁶⁹⁵

Com base nestes resultados é razoável concluir que: 1) comparada com placebo, grupo controle ou outro fármaco antiarrítmico, no que concerne à prevenção primária, a amiodarona reduz modestamente a morte por todas as causas, com efeito mais expressivo na redução de morte súbita, tanto na IC de etiologia isquêmica, quanto (e principalmente) na IC de etiologia não isquêmica; 2) é plausível especular que o efeito benéfico da amiodarona seja maior quando se consegue documentar a presença de TVNS e de elevada densidade da arritmia ventricular ao Holter, fato este que parece ser de maior relevância em presença de disfunção ventricular. Corroborando com esta suposição, metanálise⁶⁹⁶ incluindo 11 estudos de pacientes com IC (isquêmica e não isquêmica) ou miocardiopatia dilatada não isquêmica associada a disfunção ventricular esquerda, mostrou que a presença de TVNS ao Holter é um preditor independente de morte súbita cardíaca (OR 3,03; IC 95%: 2,44–3,77); 3) o único ECR que comparou diretamente amiodarona com CDI em

prevenção primária (AMIOVIRT)⁶⁹² não mostrou superioridade do CDI, mas é limitado pelo seu pequeno tamanho amostral.

O estudo SCD-HeFT,^{685,693} apesar de não comparar amiodarona com CDI, mas sim cada um dos dois contra placebo, não exigiu a presença de arritmia ventricular como critério de inclusão, não procedeu a análise de subgrupos baseada na presença de TVNS, mostrou benefício do CDI apenas em pacientes em classe funcional II da NYHA e teve este benefício mantido a longo prazo apenas nos pacientes com IC de etiologia isquêmica, aspectos estes que devem ser considerados ao se tentar extrapolar seus resultados para a CCDC.

11.1.5. Amiodarona em Pacientes com Cardiopatias de Outras Etiologias: Prevenção Secundária

A prevenção secundária da morte súbita diz respeito a pacientes que foram recuperados de uma parada cardíaca por FV ou TV sem pulso, ou que já apresentaram pelo menos um episódio documentado de TVS. Fazem parte deste grupo também, os pacientes com síncope de etiologia provavelmente cardíaca, que uma vez levados ao EEF, apresentam indução de FV ou de TVS hemodinamicamente instável (ou mesmo estável segundo alguns autores).

As taquiarritmias ventriculares sustentadas têm sido tipicamente agrupadas em uma única categoria e coletivamente denominadas “ameaçadoras à vida” ou “malignas”. Embora a FV previsivelmente precipite a parada cardíaca, a não ser que seja de curta duração e reverta espontaneamente (evento muito raro e mal documentado), a TVS, por sua vez, cursa com ampla gama de manifestações hemodinâmicas e clínicas.

Assim, deve-se evitar o agrupamento indiscriminado destas várias entidades arrítmicas, pois diferenças relacionadas aos seus prognósticos e tratamentos devem existir. Certamente o grau de disfunção ventricular (expresso pela FEVE), e ainda os sintomas associados à arritmia e o tipo de cardiopatia estrutural, são elementos que devem ser considerados durante avaliação destes pacientes.

O ponto de corte dicotomizante para a FEVE tem sido geralmente de 35% ou 40% e uma das gradações de sintomas propõe 4 classes: I - sem sintomas ou apenas palpitações; II - lipotimia, dor no peito ou dispneia; III -

síncope, estado mental alterado ou outra evidência de comprometimento hemodinâmico importante (sinais e sintomas de baixo débito, edema pulmonar agudo, etc.); e IV - parada cardíaca (pulso e respiração ausentes).⁶⁹⁷

É bastante provável que o prognóstico e tratamento de um paciente com cardiopatia isquêmica, recuperado de parada cardíaca por FV e com FEVE de 30%, sejam diferentes daqueles de um paciente com miocardiopatia dilatada (p.ex. a própria CCDC), TVS hemodinamicamente estável, FEVE relativamente preservada e sintoma de palpitações.

Três ECR (AVID, CIDS e CASH)⁶⁹⁸⁻⁷⁰⁰ compararam a amiodarona (ou outro fármaco antiarrítmico) com o CDI na prevenção secundária de morte total.

O primeiro e maior deles (AVID)⁶⁹⁸ randomizou 1016 pacientes (81% com cardiopatia isquêmica), recuperados de parada cardíaca por FV (45% dos pacientes), com TVS sincopal (21%) ou ainda com TVS, FEVE \leq 40% e sintomas sugestivos de comprometimento hemodinâmico grave associados (34%), para terapia com CDI ou fármacos antiarrítmicos (amiodarona, em 96% dos casos). A média de idade foi de 65 anos, a FEVE média foi de 32% no grupo CDI e de 31% no grupo antiarrítmico, e 79% dos pacientes eram do sexo masculino. Após seguimento médio de 18,2 meses, o estudo foi encerrado precocemente devido à superioridade do CDI em reduzir a morte total (15,8% versus 24%), com reduções relativas de risco de 39%, 27% e 31%, após 1, 2 e 3 anos de acompanhamento, respectivamente ($p < 0,02$, ajustado para múltiplas análises).

O estudo canadense CIDS⁶⁹⁹ randomizou 659 pacientes (83% com cardiopatia isquêmica) para CDI ou amiodarona, sendo 48% dos pacientes recuperados de parada cardíaca por FV, 13% com TVS sincopal, 25% com TVS ($FC \geq 150$ bpm), FEVE \leq 35%, causando pré-síncope ou angina, e 14% deles com síncope e TVS induzida pela estimulação elétrica programada. A média de idade foi de 64 anos, a FEVE média foi de 34% no grupo CDI e de 33% no grupo amiodarona, e 85% dos pacientes eram do sexo masculino. Após tempo médio de acompanhamento de 3 anos, houve redução não significativa do risco anual de morte total (10,2% versus 8,3%, $p=0,142$) e de morte arritmica (4,5% versus 3,0%, $p=0,094$) com o CDI.

O terceiro estudo, o menor deles, CASH,⁷⁰⁰ foi realizado na cidade de Hamburgo, na Alemanha, e comparou o CDI com diferentes antiarrítmicos (amiodarona, metoprolol e propafenona). Ao contrário dos ensaios anteriores, incluiu apenas pacientes recuperados de parada cardíaca (por FV em 84% e por TV em 16%). O braço da propafenona (58 pacientes) foi descontinuado, após seguimento médio de 11,3 meses, por apresentar taxa de mortalidade 61% maior que a observada no grupo do CDI. Os demais pacientes, num total de 288, distribuídos igualmente entre os grupos CDI, amiodarona e metoprolol, permaneceram no estudo. A média de idade foi de 58 anos, a FEVE média foi de 46%, 80% dos pacientes eram do sexo masculino e 73% tinham cardiopatia isquêmica. Ao longo de seguimento médio de 57 meses, a mortalidade total foi menor no braço CDI, em comparação com o braço amiodarona/metoprolol (36,4% versus 44,4%), embora esta diferença não tenha atingido significância estatística ($p=0,08$ unicaudal).

O término prematuro do estudo AVID, podendo superestimar o benefício do CDI, assim como o número menor de pacientes arrolados no CIDS e no CASH, podendo diminuir o poder dos testes estatísticos em detectar um real benefício do tratamento com CDI, motivaram a realização de uma metanálise, comparando o CDI exclusivamente com a amiodarona.⁷⁰¹ Esta metanálise, explorando dados individuais dos pacientes dos 3 estudos, foi colocada em um banco de dados com protocolo pré-especificado e teve seus resultados publicados em 2000. Foram incluídos 1866 pacientes (CDI=934; amiodarona=932), com média de idade de 63,5 anos, FEVE média de 33,5%, a grande maioria do sexo masculino (81,5%) e com diagnóstico de cardiopatia isquêmica (82%). As estimativas de benefício do CDI observadas nos três estudos foram consistentes entre si (p , heterogeneidade=0,306) e, em conjunto, resultaram em redução relativa de risco de óbito total de 28% (HR=0,72; IC de 95%: 0,60-0,87; $p=0,0006$) e de morte arritmica de 50% (HR=0,50; IC de 95%: 0,37-0,67; $p<0,0001$) com o CDI, traduzindo-se em ganho médio de sobrevida de 4,4 meses, após seguimento médio de 6 anos.

Entretanto, na análise de subgrupos, o benefício relacionado ao aumento de sobrevida com CDI foi observado apenas em pacientes com FEVE $\leq 35\%$ (HR=0,66), e não naqueles com FEVE $> 35\%$ (HR=1,2; p , interação = 0,01). Embora o uso de betabloqueadores tenha sido maior no grupo CDI (42%

versus 19%) e o benefício da terapia com CDI também fosse maior naqueles em uso de betabloqueador (HR=0,58 versus HR =0,88), esta diferença não foi estatisticamente significativa (p, interação = 0,095).⁷⁰¹

Com base nos resultados destes ECR,⁶⁹⁸⁻⁷⁰⁰ da metanálise dos mesmos⁷⁰¹ e de alguns estudos observacionais,⁷⁰² as principais diretrizes internacionais^{684,703} passaram a recomendar fortemente a terapia com CDI a todo paciente recuperado de parada cardíaca por FV ou TV e a todo paciente com cardiopatia estrutural e TVS, independentemente da FEVE e da presença e tipo de sintomas relacionados à arritmia, excetuando-se, obviamente, os casos de arritmias por prováveis causas secundárias ou reversíveis (p. ex. distúrbios eletrolíticos, isquemia miocárdica e pró-arritmia), ou com expectativa de vida menor que 1 ano.

Vale ressaltar que nenhum dos três ECR incluiu pacientes com TVS hemodinamicamente estável ou bem tolerada e que a análise de subgrupos da metanálise referida anteriormente não mostrou benefício do CDI, em relação à amiodarona, em pacientes com FEVE > 35%. Ainda, de acordo com estas diretrizes (potencialmente enviesadas quando generalizam, apesar das evidências de problemas com as análises dos resultados), apenas nos casos de indisponibilidade ou de contraindicação para a terapia com CDI, ou quando a mesma for recusada pelo paciente, a amiodarona poderia ser utilizada, com objetivo de se tentar reduzir a morte súbita (classe IIb).^{684,703}

11.1.6. Arritmias Ventriculares em Pacientes com Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas: Características e Tratamento

Conforme já assinalado acima, embora mais comumente encontradas em fases mais avançadas da CCDC, as arritmias ventriculares podem ocorrer já em estágios iniciais da doença, e mesmo na ausência de comprometimento significativo da função ventricular sistólica global.⁶⁷²

11.1.6.1. Extrassístoles Ventriculares

Estão presentes em 86% a 88% dos pacientes com CCDC sem IC (classes funcionais I e II) e em praticamente todos os pacientes com IC (classes funcionais III e IV) ao Holter de 24 horas.^{672,704} A densidade de EV

também é elevada, de tal forma que 45% e 89%, respectivamente, dos pacientes sem e com IC, apresentam mais do que 1000 EV/h ao Holter.⁶⁷²

Quando ocorrem em pacientes assintomáticos e com função ventricular preservada, as EV não requerem tratamento. No entanto, em pacientes assintomáticos e com alta densidade arritmica (> 16%-20% de EV ao Holter de 24h), há possibilidade de desenvolvimento de taquicardiomiopatia,⁷⁰⁵ isto é, disfunção ventricular sistólica causada ou agravada pela arritmia e que pode ser atenuada ou revertida com a supressão das EV e, assim, cursar, inclusive, com aumento de sobrevida.⁷⁰⁶

Quando as EV são muito sintomáticas, mesmo na ausência de disfunção ventricular ou de realce tardio (fibrose) à RMC, o uso de medicamentos antiarrítmicos se impõe, mas este deve ser individualizado, evitando-se, a princípio, a amiodarona, em virtude de seus efeitos adversos. Nesta situação, sugere-se o uso de um betabloqueador, (e.g. nadolol ou sotalol), ou propafenona. Por outro lado, se houver disfunção ventricular ou substrato arritmogênico de fibrose detectável à RMC, antiarrítmicos da classe I não devem ser utilizados, devido aos seus efeitos pró-arrítmicos e eventual efeito inotrópico negativo, podendo ainda aumentar a mortalidade, conforme descrito em outras cardiopatias.⁷⁰⁷ Então, a amiodarona pode ser indicada, em doses de 200 a 600 mg/dia, pela sua elevada eficácia em diminuir significativamente a densidade de EV.⁷⁰⁸

11.1.6.2. Taquicardia Ventricular Não Sustentada

A TVNS acomete 42% dos pacientes com CCDC sem IC e 89% dos pacientes com IC,⁶⁷² uma prevalência muito maior se comparada a outras cardiopatias. Pode ser observada mesmo em pacientes com função ventricular normal, e sua detecção no Holter ou durante teste ergométrico constitui marcador independente de mau prognóstico.^{408,436,458} Quando associada à disfunção ventricular esquerda (global ou segmentar), achado relativamente comum na CCDC, aumenta o risco de óbito em 15 vezes, se comparado a pacientes sem TVNS e com função ventricular normal.⁴⁵⁸ Na ausência de dados disponíveis para avaliação de desfechos relevantes, como mortalidade e internação hospitalar, metanálise de estudos antigos com a amiodarona na CCDC mostrou importante redução da densidade de arritmia ventricular em

registros seriados de Holter (93% das EV isoladas, 79% dos pares e 100% dos episódios de TV).⁷⁰⁸

Conforme mencionado anteriormente, os ECR argentinos GESICA⁶⁸⁷ e EPAMSA⁶⁹¹ incluíram pacientes com CCDC e mostraram redução de mortalidade com a amiodarona. Entretanto, o pequeno número de indivíduos com CCDC elencados nos 2 estudos (total de apenas 72) impede uma conclusão definitiva. Como então conduzir os pacientes com TVNS? Na ausência de disfunção ventricular, o tratamento farmacológico deve seguir, em linhas gerais, as mesmas orientações preconizadas para o tratamento das EV. Em presença de disfunção ventricular, 3 opções estão disponíveis: betabloqueador, amiodarona e CDI, este último a ser discutido mais adiante.

O objetivo do tratamento deve ser o alívio de sintomas (caso estejam presentes), a melhora da função ventricular e a prevenção da morte súbita. Como não existem dados convincentes, por meio de ECR, para apoiar qualquer uma das 3 opções, as recomendações para o tratamento destes pacientes baseiam-se na extrapolação de resultados de estudos realizados em outras doenças cardíacas e em dados observacionais (que são limitados), relacionados à CCDC.

Após análise detalhada da literatura, optou-se pela indicação preferencial de um betabloqueador seletivo (succinato de metoprolol, carvedilol ou bisoprolol), associado ou não à amiodarona, decisão esta que deverá ser individualizada e compartilhada com o paciente.

11.1.6.3. Taquicardia Ventricular Sustentada e Fibrilação Ventricular

Apesar de a prevalência das arritmias ventriculares sustentadas não ser amplamente conhecida, pacientes com CCDC, independentemente da função ventricular, podem apresentar TVS monomórfica, TVS polimórfica (*torsades de pointes*) e FV, que devem ser prontamente revertidas nas salas de emergência. A amiodarona constitui a melhor opção medicamentosa nos casos de TVS estável ou em casos de FV refratária ou recorrente.

Quando houver instabilidade hemodinâmica, a cardioversão elétrica imediata é recomendada, segundo protocolo do Suporte Avançado de Vida Cardiovascular (ACLS). Em caso de recidivas imediatas (“tempestades elétricas”), deve-se considerar a administração de antiarrítmicos

(preferencialmente amiodarona), com suporte de oxigênio adequado, monitorização cardíaca e correção de possíveis distúrbios eletrolíticos.

Segundo o protocolo do ACLS, dois fármacos são indicados para o tratamento de arritmias ventriculares sustentadas na sala de emergência: a amiodarona e a procainamida, ambos administradas por via endovenosa. As doses preconizadas estão apresentadas no **Quadro 11.1**.

Quadro 11.1 – Tratamento de arritmias ventriculares sustentadas na sala de emergência

<p>AMIODARONA (1 ampola = 150 mg)</p>	<p><u>TVS estável:</u> 1 ampola EV durante 10 min, podendo ser repetida em caso de não reversão. A administração de 1 mg/min EV em 6 horas seguido por 0,5 mg/min EV em 18 horas subsequentes pode ser realizada para estabilização da arritmia ventricular.</p> <p><u>Parada cardiorespiratória por FV/ TV sem pulso refratária:</u> 2 ampolas (300 mg) EV em bolus após o terceiro choque, e repetir mais 1 ampola (150 mg) EV em caso de insucesso após o quinto choque.</p>
<p>PROCAINAMIDA (1 ampola= 500 mg)</p>	<p><u>TVS estável:</u> Dose de ataque: 10 a 17 mg/kg (20-50 mg/min) EV Dose de manutenção: 1 – 4 mg/min EV</p>

É importante lembrar que a administração endovenosa de amiodarona pode causar flebite e hipotensão arterial, reduzir a frequência sinusal, aumentar a duração do complexo QRS e do intervalo QT, aumentar a refratariedade do nó atrioventricular, reduzir a FC (alentecimento) da TVS e melhorar o limiar de desfibrilação do CDI.

A procainamida pode aumentar o intervalo PR, a duração do complexo QRS e o limiar de desfibrilação do CDI. Também pode causar hipotensão arterial, redução da FEVE e provocar diarreia, náuseas e desencadear sintomas e sinais da síndrome lúpica eritematosa.

Outros fármacos antiarrítmicos de administração endovenosa como lidocaína, verapamil, betabloqueadores (metoprolol, esmolol ou propranolol) e sotalol apresentam baixa eficácia para reverter taquiarritmias ventriculares sustentadas e devem ser evitados na CCDC, ou usados apenas como opções secundárias em escassos contextos.

Uma vez controlada a taquiarritmia ventricular sustentada ou revertido o quadro de parada cardíaca, o tratamento subsequente tem como objetivos

principais prevenir as recorrências e, principalmente, evitar a morte súbita. Apesar da elevada prevalência da CCDC na América Latina e da alta taxa de letalidade decorrente destas arritmias, é lastimável que inexistam ECR, devidamente controlados, com contingente amostral adequado para finalmente esclarecer qual deve ser a melhor conduta a ser adotada caso a caso. Dentre as principais opções estão o uso de amiodarona, o implante de CDI, a ablação por cateter, ou uma associação destas terapias, com a escolha tendo então que se basear nos resultados de estudos observacionais ou de registros realizados na CCDC que, infelizmente, são bastante heterogêneos e conflitantes, ou ainda na extrapolação de dados oriundos de ECR ou de diretrizes aplicáveis em outras cardiopatias e que, infelizmente, apresentam algumas inconsistências e podem não se aplicar à CCDC, devido a várias de suas peculiaridades.

Assim, a estratégia *“One-size fits all: what’s good for the gander is good for the goose”*, ou seja, CDI para todos os pacientes, como terapêutica ideal para prevenir morte súbita, parece não ser a mais apropriada na CCDC. Obviamente que, quando se fala em prevenção de morte súbita, na verdade estamos nos referindo à morte por todas as causas, pois, muitas vezes, não se consegue distinguir o mecanismo exato do óbito (pode haver erro na adjudicação) e, além disto, de nada adianta um tratamento prevenir a morte súbita, sem reduzir a mortalidade total, pois, desta forma, estaria apenas modificando o modo de óbito.

Vale destacar que, em comparação à cardiopatia isquêmica e não isquêmica (de outras etiologias), pacientes com CCDC, tratados com CDI para prevenção secundária, tendem a apresentar FEVE mais alta, maior densidade e complexidade de arritmia ventricular espontânea, maior número de terapias apropriadas (choque e terapia antitaquicardia) e também das inapropriadas pelo CDI, tempo mais curto para o primeiro choque apropriado após o implante, tempestades elétricas mais frequentes e menor sobrevida livre de terapias do CDI, fatores que podem influenciar na escolha do tratamento. Quanto à FEVE, independentemente do tipo de cardiopatia, é fator primordial na determinação do prognóstico e seleção da terapia mais adequada.

Devido à sua elevada eficácia antiarrítmica, baixa incidência de pró-arritmia e de efeitos colaterais intoleráveis, principalmente quando utilizada em

doses mais baixas, e bom perfil de segurança, mesmo quando administrada a pacientes com disfunção ventricular, a amiodarona (introduzida em nosso meio há mais de 4 décadas) é considerada o fármaco de primeira escolha no tratamento de pacientes com CCDC e arritmias ventriculares de alto risco.

Rassi e cols.³⁵² foram os primeiros a estudar o impacto do tratamento medicamentoso antiarrítmico na evolução de pacientes com CCDC. Ao analisarem a curva atuarial de sobrevida de 34 pacientes com TVS monomórfica, tratados empiricamente com a amiodarona, de maneira isolada ou em associação com outros antiarrítmicos, e compará-la com a curva de outra coorte de 42 pacientes não-tratados ou que fizeram uso de procainamida ou quinidina, únicos medicamentos disponíveis à época, constataram sobrevida significativamente maior no grupo tratado com a amiodarona. Após 1, 4 e 8 anos de acompanhamento, a sobrevida foi, respectivamente, de 87%, 65% e 59% para o grupo tratado com amiodarona, e de 57%, 22% e 7% para o grupo não-tratado ou tratado com aqueles antiarrítmicos da classe I ($p < 0,01$).

Scanavacca e cols.⁷⁰⁹ também relataram resultados a longo prazo sobre o uso empírico de amiodarona, no Brasil, em coorte de 35 pacientes com CCDC e taquiarritmia ventricular sustentada (recuperados de parada cardíaca=8,5%; TVS com síncope ou pré-síncope=77%; TVS com palpitações taquicárdicas bem toleradas=14,5%). A média de idade foi de 50 anos, a FEVE média foi de 41%, 68,5% dos pacientes eram do sexo masculino, e 86% estavam em classe funcional I/II. Após 27 meses de acompanhamento, a probabilidade de recorrência de TVS foi de 38%, 44% e 56% no seguimento de 1, 2 e 3 anos, respectivamente. A taxa de mortalidade cardíaca foi de 4%, 11% e 18% e a de morte súbita foi de 0%, 4% e 11%, no seguimento de 1, 2 e 3 anos, respectivamente. De relevância, todos os pacientes em classe funcional III ou IV e com FEVE < 30% tiveram recorrência de TVS, e a mortalidade cardíaca neste grupo foi de 80%. Por outro lado, apenas 30% dos pacientes em classe funcional I/II da NYHA e com FEVE > 30% apresentaram TVS recorrente ($p < 0,05$) e nenhum paciente foi a óbito. A dose média de amiodarona, ao término do estudo, foi de 356 mg/dia e 15 (43%) pacientes relataram efeitos colaterais.

Leite e cols.⁴⁸¹ avaliaram o papel da estimulação ventricular programada em prever a eficácia a longo prazo de fármacos antiarrítmicos da classe III.

Foram estudados 115 pacientes com CCDC e taquiarritmia ventricular sustentada (TVS recorrente com síncope ou pré-síncope=54%; TVNS com síncope ou pré-síncope e indução de TVS ao EEF=32%, e TVS hemodinamicamente estável com sintomas toleráveis=14%). A média de idade foi de 52 anos, a FEVE média foi de 49%, 60% dos pacientes eram do sexo masculino, e 83% estavam em classe funcional I/II. Com base nos resultados do EEF, após impregnação com amiodarona (78 pacientes) ou sotalolol (37 pacientes), os pacientes foram divididos em 3 grupos: Grupo I - sem indução de TVS (20%); Grupo II - indução de TVS hemodinamicamente estável (39%); e Grupo III – indução de TVS hemodinamicamente instável (41%).

Após seguimento médio de 52 meses, a mortalidade global foi de 39,1% (9%/ano); foi significativamente maior no grupo 3 do que nos grupos 2 e 1 (69%, 22,2% e 26%, respectivamente, $p<0,0001$). Já a recorrência de TVS foi significativamente menor no grupo 1 do que nos grupos 2 e 3 (39,1%, 62,2% e 74,5%, respectivamente, $p=0,005$). Portanto, em pacientes com TVS e FEVE relativamente preservada, tratados com antiarrítmicos de classe III, o EEF parece identificar pacientes com menor risco de óbito, os quais poderiam permanecer em tratamento medicamentoso. Já nos de pior prognóstico, o CDI poderia ser a opção mais adequada à luz destas observações.

Sarabanda e cols.⁷¹⁰ estudaram os preditores de mortalidade em 56 pacientes com CCDC e TV (TVS em 28 e TVNS em 28) e identificaram apenas a FEVE como marcador independente de mau prognóstico, de tal forma que FEVE < 40% aumenta o risco de óbito em 12 vezes ($p=0,0001$). FEVE de 40% e 38% foram os pontos de corte de maior acurácia para morte súbita e morte total, respectivamente. Quanto à evolução clínica da coorte de 28 pacientes com TVS, todos tratados empiricamente com a amiodarona (quando o contexto era de indisponibilidade de implante de um CDI), este grupo tinha média de idade de 54 anos, FEVE média de 42%, 64% dos pacientes eram do sexo masculino, 100% estavam em classe funcional I/II e 43% tinham história de síncope, e relatou-se taxa de sobrevida de 85% e 67%, após 1 e 3 anos de acompanhamento, respectivamente.

11.1.7. Cuidados Durante Utilização de Amiodarona

Efeitos adversos com a amiodarona incluem microdepósitos corneanos, bradicardia sinusal, bloqueios atrioventriculares, aumento do intervalo QT, efeitos dermatológicos (fotosensibilidade e coloração cinzento-azulada da pele), disfunção tireoidiana (hipotireoidismo, mais frequente, e hipertireoidismo, mais raro), toxicidade pulmonar e, menos comumente, hepatotoxicidade. Efeitos colaterais neurológicos tardios como tremores, parestesias e ataxia também podem ocorrer.⁷¹¹

A toxicidade pulmonar é a complicação mais séria e potencialmente fatal do uso de amiodarona. O comprometimento pulmonar secundário à amiodarona se manifesta como pneumonia intersticial (mais frequente), ou pneumonia eosinofílica, pneumonite organizada, insuficiência respiratória aguda, ou hemorragia alveolar difusa. Os sintomas iniciais são dispneia e tosse não produtiva, com ou sem febre. A radiografia de tórax mostra opacidades difusas ou localizadas, reticulares ou consolidadas. A tomografia de tórax revela comprometimento intersticial e opacidades difusas bilaterais.

Os primeiros relatos de toxicidade pulmonar referiam prevalência de 5% a 15%, quando doses de manutenção ≥ 400 mg/dia eram usualmente administradas. Atualmente, com as doses reduzidas para 200 mg/dia, a incidência varia de 1% a 5%. Os fatores de risco mais importantes para a toxicidade pulmonar são, além de altas doses diárias de amiodarona (≥ 400 mg), maiores doses cumulativas (longos períodos de administração), doença pulmonar pré-existente, cirurgia torácica e angiografia pulmonar.

Em metanálise que reuniu 4 estudos, com total de 1.465 pacientes, não houve diferença significativa na ocorrência de toxicidade pulmonar em pacientes que receberam amiodarona em dose baixa (definida como 150 a 330 mg/dia), em comparação com placebo.⁷¹²

Em outra metanálise, que reuniu 43 estudos e 11395 pacientes, o risco relativo para eventos adversos pulmonares secundários ao uso de amiodarona foi de 1,77, com doses ≥ 300 mg/dia e com seguimento clínico > 12 meses. Doses inferiores a 300 mg não se associaram a incidência aumentada de complicações pulmonares, em comparação com placebo.⁷¹³

Em outro estudo, no entanto, mesmo doses inferiores a 200 mg/dia foram associadas a aumento de alterações pulmonares. Assim, pacientes em uso de amiodarona devem receber a menor dose que seja eficaz e também se

submeter à monitorização clínica e laboratorial de forma periódica e sistemática.⁷¹⁴

As doses iniciais da amiodarona, por via oral, em pacientes ambulatoriais, devem ser de 400 a 600 mg/dia, até se completar a dose de ataque cumulativa de 6 a 10 gramas. Em pacientes internados, as doses de ataque podem ser de 400 até 1200 mg/dia. Em seguida, a manutenção deve ser individualizada e a menor dose eficaz determinada.

A **Tabela 11.1** resume as recomendações de monitorização clínica e laboratorial em pacientes recebendo amiodarona.

Tabela 11.1 – Recomendações de monitorização clínica e laboratorial em pacientes usando amiodarona

SISTEMA	EXAME	SEGUIMENTO	EFEITOS ADVERSOS	RECOMENDAÇÃO
Cardiovascular	ECG	Semestral	BAV, TdP	Reduzir ou parar
Dermatológico	Ectoscopia	Se necessário	Fotossensibilidade	Evitar exposição solar
Endócrino	T4 livre / TSH	Semestral	Hipo/Hipertiroidismo	Tratamento endocrinológico
Hepático	TGO / TGP	Semestral	Elevação > 3x	Reduzir ou parar
Neurológico	Ex. físico	Se necessário	Tremores e ataxia	Reduzir ou parar
Oftalmológico	Ex. oftálmico	Se necessário	Micro depósitos na córnea; Neuropatia óptica	Orientação oftalmológica
Pulmonar	RXT / TC / CDMO	Se tosse ou dispnéia	Toxicidade pulmonar	Suspender amiodarona; Usar corticosteróide

BAV: bloqueio atrioventricular; CDMO: capacidade de difusão pelo teste com monóxido de carbono; RXT: radiografia de tórax; TC: tomografia computadorizada dos pulmões; TdP: torsades de pointes com aumento do intervalo QT.

11.1.8. Prevenção de Choques Elétricos Recorrentes em Pacientes Tratados com Cardioversor-Desfibrilador Implantável

Em portadores de CDI, múltiplos choques, apropriados ou não, e tempestades elétricas, são comuns na CCDC e afetam o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. Estudo observacional descreveu a evolução de 89 pacientes com CCDC e CDI, a maioria devido à prevenção secundária, por período médio de 12 meses.⁷¹⁵ Neste curto período de acompanhamento,

42% dos pacientes receberam choques apropriados e 15,7% foram acometidos por tempestades elétricas, números muito mais elevados quando comparados aos de portadores de CDI com outras cardiopatias (choques apropriados em 8,4% e 12,1% dos casos de prevenção primária e secundária, respectivamente). Vale ainda lembrar que a FEVE média dos pacientes com CCDC tratados por CDI foi de $40 \pm 11\%$, indicando que significativa parcela desta subpopulação não tinha disfunção ventricular sistólica grave.⁷¹⁵

Tabela 11.2 - Recomendações para o manuseio farmacológico das arritmias cardíacas e prevenção de morte súbita na CCDC		
Sumário das recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Tratamento otimizado da IC, de acordo com as recomendações desta diretriz, para prevenção de arritmias e morte súbita na CCDC	Forte	B
Doses adequadas de IECA, betabloqueadores e inibidores de receptores de mineralocorticóides a pacientes com IC e FE $\leq 40\%$, para redução de morte total e súbita	Forte	B
Associação de betabloqueadores, inibidores de receptores de mineralocorticóides e sacubitril-valsartana em pacientes com IC e FE $\leq 40\%$, para redução de morte total e súbita	Ponderado	B
Correção de hipotassemia durante tratamento das arritmias ventriculares	Forte	C
Betabloqueadores (succinato de metoprolol, carvedilol ou bisoprolol) associados ou não à amiodarona no tratamento de pacientes com TVNS sintomática e FE $\leq 40\%$	Forte	B
Betabloqueadores (succinato de metoprolol, carvedilol ou bisoprolol) associados ou não à amiodarona no tratamento de pacientes com TVNS assintomática e FE $\leq 40\%$	Ponderado	C
Betabloqueadores, sotalol, propafenona e amiodarona (casos refratários) no tratamento de ectopias ventriculares assintomáticas muito frequentes ($> 16-20\%$ dos batimentos em Holter/24h), os 3 primeiros na ausência de distúrbios de condução AV, disfunção ventricular, alterações segmentares ou fibrose miocárdica detectável na RMC	Ponderado	C
Betabloqueadores, sotalol, propafenona ou amiodarona (casos refratários) no tratamento de EV sintomáticas, os 3 primeiros na ausência de distúrbios de condução AV, disfunção ventricular, alterações segmentares ou fibrose miocárdica detectável na RMC	Forte	C
Amiodarona no tratamento da TVS hemodinamicamente estável e com FE $> 40\%$	Ponderado	B
Amiodarona no tratamento da TVS com síncope e FE $> 40\%$	Ponderado	B
Amiodarona no tratamento de pacientes com síncope, TVS monomórfica induzida ao EEF e FE $> 40\%$	Ponderado	B
Amiodarona no tratamento de TVS espontânea ou de TVNS sintomática com indução de TVS ao EEF e posterior não indução de TVS após impregnação com fármacos antiarrítmicos (amiodarona ou sotalol)	Ponderado	B
Amiodarona para pacientes com recomendação forte para CDI, mas com expectativa de vida limitada ou sem acesso ao dispositivo	Ponderado	C
Quando utilizada empiricamente, a amiodarona deve ser administrada na menor dose eficaz e os pacientes devem ser submetidos a controle clínico e laboratorial periódico para avaliação de efeitos adversos	Forte	B
Pacientes com ectopias EV assintomáticas e função ventricular esquerda sistólica preservada não requerem tratamento antiarrítmico	Forte	C

A associação de amiodarona com betabloqueadores (preferencialmente propranolol, nadolol ou atenolol, se função ventricular satisfatória e, metoprolol ou carvedilol, se ruim) é considerada a de maior potencial para reduzir a morte arrítmica e o número de terapias elétricas apropriadas ou não, desencadeadas pelo CDI.⁷¹⁶ O estudo OPTIC, que não incluiu pacientes com CCDC, mostrou superioridade da associação entre amiodarona e betabloqueadores na prevenção de choques, comparativamente ao sotalol ou a outros

betabloqueadores utilizados isoladamente.⁷¹⁶ Empiricamente, esta associação farmacológica pode ser indicada para prevenção de recorrência de choques em pacientes com CDI e CCDC.

As recomendações para o manuseio farmacológico das arritmias cardíacas e prevenção de morte súbita na CCDC estão representadas na **Tabela 11.2 e Figura 11.1**.

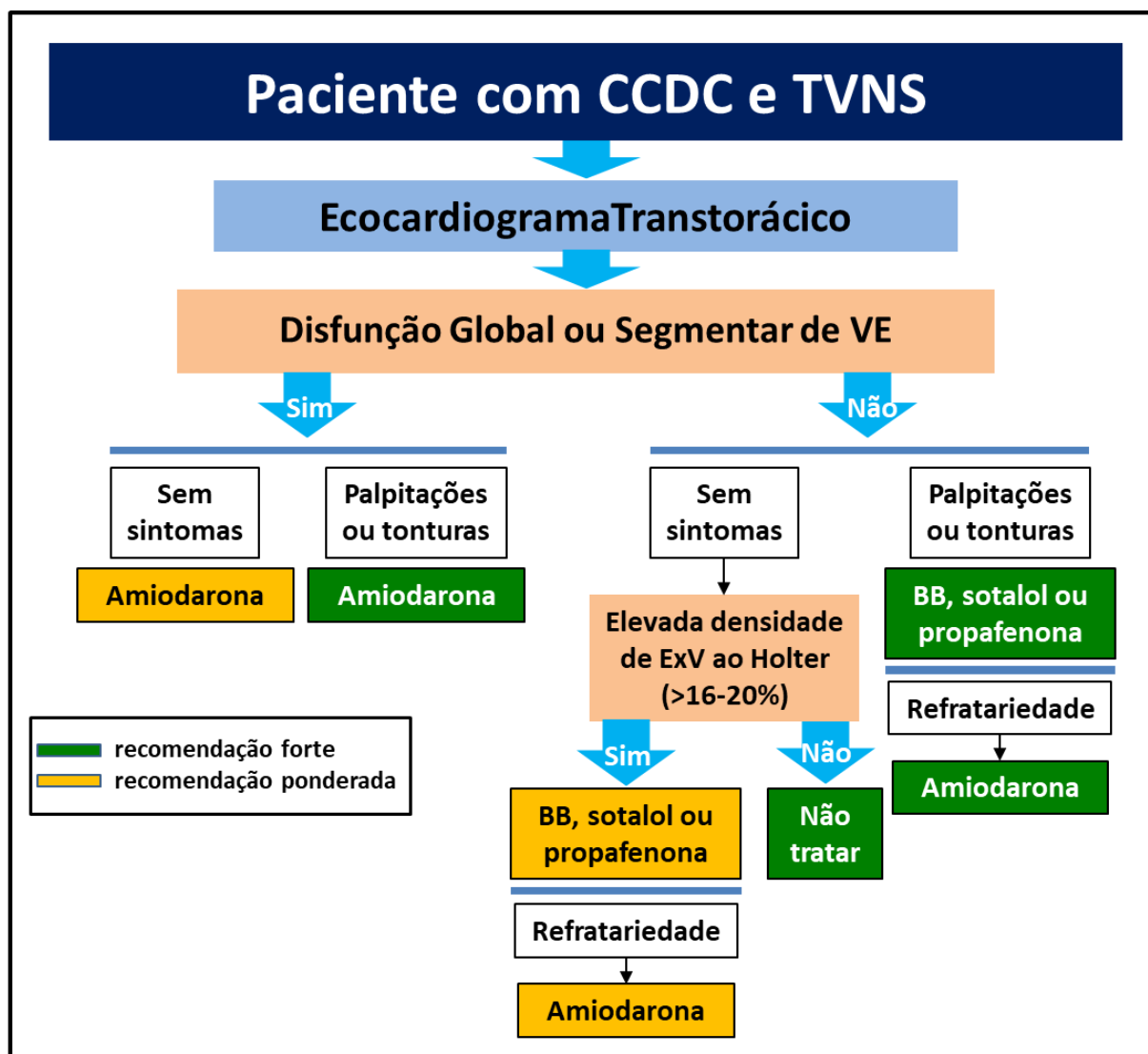


Figura 11.1 - Algoritmo para abordagem de pacientes com CCDC e TVNS.

BB: betabloqueador; CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; ExV: extrasístole ventricular; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VE: ventrículo esquerdo;

11.1.9. Tratamento Medicamentoso da Fibrilação Atrial na Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

A FA e a IC frequentemente coexistem. De acordo com o Framingham Heart Study, aproximadamente 40% dos pacientes com FA desenvolverão IC e

vice-versa.⁷¹⁷ Na IC com FEVE reduzida, a prevalência de FA piora com o agravamento da classe funcional (NYHA), variando entre 4,2% na classe I e 49,8% na classe IV.⁷¹⁸ O surgimento de FA associa-se ao aumento da mortalidade por todas as causas em pacientes com IC de qualquer etiologia, incluindo a CCDC.

A prevalência de FA na CCDC está aumentada em comparação com a população geral. Metanálise de 49 estudos, incluindo 34023 pacientes, revelou que a prevalência de FA na CCDC era duas vezes maior do que na população geral.⁷¹⁹ Mas esta prevalência na CCDC não parece ser superior àquela em pacientes com outras cardiomiopatias estruturais.⁷²⁰

O tratamento farmacológico da FA no paciente com CCDC é dificultado pelo comprometimento da função sistólica biventricular e por distúrbios do automatismo e dromotropismo elétrico; por isto a otimização da terapêutica para IC é mandatória, e o uso de IECA ou BRA na ICFeR pode reduzir a incidência de FA.⁷²¹

11.1.10. Tratamento na Sala de Emergência

A conduta inicial em pacientes admitidos na sala de emergência com FA de alta resposta ventricular é o controle da FC e a anticoagulação com medicações apropriadas. Em seguida, avalia-se a indicação da reversão da arritmia.

A frequência ventricular da FA em pacientes com CCDC muitas vezes é baixa, mas se houver instabilidade hemodinâmica com taquicardia, a conduta mais apropriada pode ser a anticoagulação imediata, seguida da cardioversão elétrica. Pacientes sintomáticos, porém, estáveis e com FA de duração < 48 horas, sem trombose mural detectável por ecocardiografia transesofágica, podem ser cardiovertidos com propafenona ou amiodarona. Pacientes com duração de FA \geq 48 horas, ou desconhecida, ou ainda com histórico de FA refratária, devem, inicialmente, ser anticoagulados e medicados para controle da FC. Pacientes assintomáticos e/ou com FC baixa, e aqueles com intensa dilatação atrial, devem em geral somente ser anticoagulados.⁷²²

11.1.11. Tratamento Ambulatorial

11.1.11.1. Reversão para Ritmo Sinusal

A estratégia de reversão da FA é usualmente mais apropriada quando a FA é de início recente, ocorre em pacientes mais jovens, muito sintomáticos, com átrios pouco dilatados e com resposta ventricular elevada. Quando a IC se desenvolve ou agrava, pode também indicar a necessidade de reversão do ritmo, com amiodarona ou mesmo ablação por cateter.⁷²³ A amiodarona pode ser especialmente indicada quando além da FA, os pacientes com CCDC apresentarem arritmias ventriculares, o que é comumente observado no contexto.

Tabela 11.3 – Tratamento farmacológico da fibrilação atrial na CCDC			
Sumário de recomendações	Fármaco antiarrítmico	Grau de recomendação	Nível de evidência
Reversão de FA de início recente em pacientes sem evidências de alterações cardíacas estruturais ou funcionais	Propafenona (ou outros fármacos do grupo I)	Forte	B
Reversão de FA de início recente, mas já com alterações estruturais e/ou funcionais cardíacas.	Amiodarona	Forte	B
Manutenção do ritmo sinusal pós-reversão de FA persistente ou na FA paroxística, na ausência de evidências de alterações cardíacas.	Propafenona (ou outros fármacos do grupo I)	Ponderado	B
Manutenção do ritmo sinusal pós-reversão de FA persistente ou na FA paroxística, mas já com alterações cardíacas estruturais ou funcionais.	Amiodarona	Ponderado	B
	Não utilizar propafenona (ou outros fármacos do grupo I)	Forte	B
Controle da FC na FA com ou sem IC associada, desde que não haja contraindicação.	Betabloqueadores	Forte	B
Controle da FC em pacientes sintomáticos, com alta FC, impossibilitados de ablação por cateter e com contraindicação a betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio.	Amiodarona	Ponderado	B
	Digoxina	Forte	B

CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; IC: insuficiência cardíaca.

11.1.11.2. Controle da Frequência Cardíaca

A estratégia de controle cronotrópico, sem reversão a ritmo sinusal, é geralmente mais indicada quando há FA de longa duração, ou com muita dilatação de câmaras, e em pacientes muito idosos, com múltiplas comorbidades e com recorrências da arritmia. Quando os betabloqueadores são insuficientes para o controle da resposta ventricular, pode-se considerar a adição de digoxina. Deve-se ressaltar que os bloqueadores de canais de cálcio

são contraindicados em pacientes com IC e FEVE reduzida. A amiodarona pode ser ocasionalmente usada para controle cronotrópico, se houver contraindicação para betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio, e sem possibilidade de ablação por cateter.⁷²²

As recomendações para o tratamento farmacológico da FA na CCDC estão representadas na **Tabela 11.3**.

11.2. Marcapasso, Cardioversor-Desfibrilador e Ressincronizador

11.2.1. Marcapasso Cardíaco Artificial

Os processos de inflamação, necrose e reação fibrótica que acompanham a desorganização grave da arquitetura e estrutura do miocárdio na CCDC acometem não apenas as fibras contráteis, mas também o sistema nervoso autonômico, e o tecido gerador e condutor do impulso elétrico no coração.^{724,725}

O acometimento do nó sinusal ocorre precocemente no curso da CCDC e sua substituição pela reação fibrótica provoca diferentes expressões de doença do nó sinusal. A manifestação mais frequente é a bradicardia sinusal. A CCDC também provoca bloqueios intraventriculares, dentre os quais predomina o BRD isolado ou associado ao BDASE.^{724,726} O BAV também é comum, apresentando-se sob todos os graus e podendo ser assintomático ou causar lipotimia, síncope, e mesmo IC ou morte súbita.⁷²⁷ De acordo com o Registro Brasileiro de Marcapassos, a CCDC é a primeira causa de BAV na América Latina, sendo responsável por cerca de 25% das indicações de MP.⁷²⁸

A prevalência do uso de MP em pacientes com CCDC foi relatada em poucas coortes, que mostraram taxas variando entre 3,5 a 14,1%.³³⁰ Em síntese, doença do nó sinusal e BAVT são as bradiarritmias mais comumente tratadas com implante de MP em pacientes com CCDC.^{729,730} A indicação de implante de MP em pacientes com BAVT de etiologia da DC, desde seu início na década de 1970, pode ser considerada como obedecendo ao princípio de plausibilidade extrema; de fato, a evidência de nítido benefício pelo implante do MP consistiu tão somente no estudo observacional das curvas de sobrevida historicamente comparadas de 147 pacientes seguidos antes (sobrevida de apenas 70%, 37% e 6% após 1, 5 e 10 anos de acompanhamento), com a de

74 pacientes seguidos após o advento do dispositivo (sobrevida significativamente maior de 86%, 57% e 44%, após 1, 5 e 10 anos de acompanhamento, respectivamente, $p < 0,05$).³⁵²

Poucos estudos reportaram características antropométricas e epidemiológicas, ou os preditores de mortalidade de pacientes com MP e CCDC. Um estudo de coorte prospectiva, publicado em 2018, incluiu 396 portadores de MP que foram acompanhados por, pelo menos, 24 meses. A média de idade foi de $62,5 \pm 12,0$ anos, sendo a maioria do sexo feminino (64%). Cerca de 95% dos pacientes estavam em CF I ou II (NYHA). Aproximadamente 75% apresentavam BAV avançado como indicação para implante de MP, sendo que a estimulação de VD ocorreu em 82,2% dos casos. A taxa de mortalidade anual foi de 8,4%.⁷³¹

É importante destacar o potencial papel protetor de se evitar estimulação ventricular desnecessária, e considerar-se a indicação da estimulação direta do sistema de condução, uma modalidade mais fisiológica, mas ainda não testada adequadamente na CCDC.⁷³²⁻⁷³⁶

De modo geral, as indicações de MP na CCDC não diferem das clássicas aplicadas a cardiopatias de outras etiologias.^{13,737} As **Tabelas 11.4, 11.5 e 11.6** incluem os critérios utilizados para implante destes dispositivos.

Tabela 11.4 – Indicações para implante de marcapasso na CCDC: disfunção do nó sinusal		
Sumário das recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
DNS espontânea e irreversível, com síncope, pré-síncope, tonturas ou IC, claramente relacionados à bradicardia sinusal (< 40 bpm) ou a pausas sinusais > 3,0s em vigília	Forte	C
DNS induzida por fármacos essenciais, com síncope, pré-síncope, tonturas ou IC, claramente relacionados à bradicardia (< 40 bpm) ou a pausas sinusais > 3,0s em vigília	Forte	C
DNS com sintomas de BFC claramente relacionados à incompetência cronotrópica	Forte	C
Síndrome bradicardia-taquicardia, sem indicação de ablação por cateter ou com recusa do paciente	Forte	C
Pausa sinusal > 6,0s em paciente com sintomas de BFC	Forte	C
DNS espontânea e irreversível, em paciente com síncope, pré-síncope ou tonturas, provavelmente relacionadas à bradicardia, mas cuja associação não foi claramente documentada	Ponderado	C
DNS induzida por fármacos essenciais em pacientes com síncope, pré-síncope ou tonturas, provavelmente relacionadas à bradicardia, mas cuja associação não foi claramente documentada	Ponderado	C
Bradiarritmia sinusal que desencadeia ou agrava IC, angina de peito ou taquiarritmias	Ponderado	C
Bradicardia (FC < 40 bpm) em vigília, com sintomas leves, não definitivamente associados à bradiarritmia	Ponderado	C
Paciente com pausa assintomática > 6,0s	Ponderado	C
DNS assintomática ou com sintomas comprovadamente não relacionados à bradicardia – MP não indicado	Forte	C
Bradicardia sinusal ou pausas sinusais por uso de fármacos não essenciais ou substituíveis – MP não indicado	Forte	C
Pausas sinusais ou bradiarritmia sinusal exclusivamente durante o sono – MP não indicado	Forte	C

BFC: baixo fluxo cerebral; CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; DNS: doença do nó sinusal; FC: frequência cardíaca; IC: insuficiência cardíaca; MP: marcapasso.

Tabela 11.5 – Indicações para implante de marcapasso na CCDC: bloqueios atrioventriculares		
Sumário das recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
BAVT, BAV avançado, BAV de 2º grau Mobitz II, irreversíveis, permanentes ou intermitentes, independentes de sintomas e duração de QRS	Forte	C
BAV de 2º grau Mobitz I, de causa irreversível, permanente ou intermitente, com sintomas definidos de BFC, consequentes à bradicardia	Forte	C
FA ou flutter atrial com FC < 40 bpm, irreversíveis, com sintomas definidos de BFC, consequentes à bradicardia	Forte	C
BAVT ou BAV avançado intra ou infra-his, induzido por estimulação atrial ou teste farmacológico	Forte	C
FA ou flutter atrial com FC média < 40 bpm, em vigília, irreversíveis, ou consequentes a fármacos essenciais, em pacientes assintomáticos	Ponderado	C
BAV de 2º grau Mobitz I (até períodos de condução 2:1), irreversível, com indicação de antiarrítmico ou betabloqueador, em pacientes assintomáticos	Ponderado	C
BAVT, BAV avançado, intermitentes e reversíveis, ou consequentes a medicação não essencial – MP não indicado	Forte	C
BAV de 1º grau, BAV de 2º grau tipo Mobitz I e BAV 2:1 assintomáticos e supostamente nodal AV – MP não indicado	Forte	C

BAV: bloqueio atrioventricular; BAVT: bloqueio atrioventricular total; BFC: baixo fluxo cerebral; CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; DNS: doença do nó sinusal; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; MP: marcapasso.

Tabela 11.6 – Indicações para implante de marcapasso na CCDC: bloqueios intraventriculares		
Sumário das recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Bloqueio de ramo alternante documentado, independente da presença de sintomas	Forte	C
BIV com intervalo HV > 70ms espontaneamente ao EEF, em paciente com síncope, pré-síncope ou tontura de etiologia desconhecida	Forte	C
BIV com intervalo HV > 100ms espontaneamente ao EEF, em paciente assintomático	Forte	C
Bloqueio bifascicular, sem documentação de BAVT intermitente, em paciente com síncope, pré-síncope ou tontura de repetição, de etiologia desconhecida	Ponderado	C
Bloqueio de ramo ou bifascicular, com ou sem BAV de 1º grau associado, em paciente assintomático – MP não indicado	Forte	C

BAV: bloqueio atrioventricular; BIV: bloqueio intraventricular; BAVT: bloqueio atrioventricular total; CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; EEF: estudo eletrofisiológico; MP: marcapasso.

11.2.2. Cardioversor-Desfibrilador Implantável na CCDC

11.2.2.1. Prevenção Primária de Morte Súbita Cardíaca

O sucesso da prevenção primária de morte súbita cardíaca está atrelado ao reconhecimento dos indivíduos de risco mais elevado para este evento. Nesse sentido, a estratificação de risco de mortalidade geral, que é predominantemente súbita no paciente com CCDC, conta com um instrumento de uso simples e rápido, o escore de RASSI,⁴⁰⁸ conforme discutido em outro capítulo desta diretriz.

Recentemente, adicionaram-se evidências relevantes a respeito do papel da fibrose miocárdica na identificação de indivíduos de alto risco na CCDC. A quantificação de fibrose miocárdica > 12,3g foi reportada como fator de risco independente para o desfecho combinado de mortalidade por todas as causas, TC, estimulação antitaquicardia ou choque apropriado do CDI e morte súbita cardíaca abortada.⁴²⁴ O impacto deste novo fator também se encontra esmiuçado naquele capítulo desta diretriz, em contexto geral da estratificação do risco e sua relação com o escore de RASSI.

O estudo da correlação entre estágios da CCDC e causas de mortalidade revela que a morte súbita cardíaca acomete em geral pacientes a partir do estágio B da doença, sendo mais relevante no estágio C e um pouco menos no estágio D, no qual a IC refratária é causa da maioria dos óbitos. Em termos gerais, o principal mecanismo de morte súbita na CCDC é arritmogênico, sendo que a TVS (FV subsequente) é responsável pela imensa maioria dos eventos letais.³⁵² Nesse sentido, as anormalidades estruturais da CCDC, caracterizadas por inflamação, morte celular e fibrose reativa ou reparativa, se constituem no substrato anatômico mais propício para desencadear a morte súbita cardíaca. Isto porque se criam áreas de condução lenta e se promovem bloqueios unidirecionais propícios à ocorrência de reentrada elétrica. As EV, frequentes na CCDC, atuam como disparadores destes circuitos, desencadeando a TV/FV.⁷³⁸

As evidências científicas a respeito da prevenção primária de morte súbita cardíaca na CCDC, com uso de fármacos antiarrítmicos (basicamente amiodarona), são escassas e já foram discutidas anteriormente. Com relação

ao CDI, existe apenas o relato dos achados de uma série de 13 casos, que não permite conclusões sobre eficácia terapêutica.⁷³⁹

Embora o papel da estimulação ventricular programada na estratificação de risco de pacientes com CCDC ainda não esteja bem estabelecido, Silva e cols.⁴⁸⁰ demonstraram, em estudo compreendendo 78 pacientes com TVNS e síncope ou pré-síncope (média de idade de 46 anos, FEVE média de 47%, 58% dos pacientes do sexo masculino, e 85% em classe funcional I/II), durante seguimento médio de 56 meses, que a indução de TVS monomórfica em 25 pacientes (32%), todos posteriormente tratados com amiodarona, foi preditora da ocorrência de TV espontânea, e de mortalidade cardíaca e total.

Conforme também já relatado nesta diretriz, Leite e cols.⁴⁸¹ demonstraram que em pacientes com TVNS e indução de TVS (n=37) ou naqueles com TVS espontânea (n=78), o EEF poderia prever a eficácia de antiarrítmicos da classe III (principalmente amiodarona) a longo prazo. Imediatamente após impregnação oral com os fármacos antiarrítmicos, a indução de TVS hemodinamicamente instável esteve relacionada à maior mortalidade total, cardíaca e súbita, quando se comparou estes pacientes com aqueles nos quais não se conseguiu induzir a arritmia ou a arritmia induzida foi a TVS bem tolerada.

Estes 2 estudos, apesar de observacionais, sugerem que o EEF poderia identificar pacientes com taquiarritmias ventriculares, que uma vez tratados com fármacos antiarrítmicos, evoluiriam com pior prognóstico e maior risco de óbito e, nestes casos, o CDI poderia ser alternativa viável.

Sumariamente, pode-se afirmar que, até o momento, não há evidências científicas que lastreiam o uso do CDI, com recomendação forte na prevenção primária de morte súbita cardíaca na CCDC. Nesse sentido, o estudo CHAGASICS, em andamento, deverá fornecer brevemente, informações relevantes.⁴⁶⁰ Trata-se de ECR, multicêntrico e aberto, desenhado para comparar os efeitos do CDI com a amiodarona na prevenção primária de mortalidade na CCDC, em pacientes com TVNS ao Holter/24h e escore de RASSI ≥ 10 pontos. As indicações para implante de CDI em prevenção primária de morte súbita cardíaca estão listadas na **Tabela 11.7**.

Tabela 11.7 – Indicações para implante de CDI na CCDC: prevenção primária de morte súbita cardíaca		
Sumário das recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
TVNS com síncope ou pré-síncope de provável etiologia cardíaca e indução de TVS hemodinamicamente instável ao EEF	Ponderado	B
TVNS com indução de TVS ao EEF, seguida de impregnação com amiodarona e repetição de EEF, com indução de TVS hemodinamicamente instável	Ponderado	B

CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; EEF: estudo eletrofisiológico; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; TVS: taquicardia ventricular sustentada.

11.2.2.2. Prevenção Secundária de Morte Súbita Cardíaca

Considera-se, em geral, que o CDI seja recurso aplicável a alguns contextos de prevenção secundária de morte súbita cardíaca para pacientes com CCDC. Sua eficácia consiste na interrupção do evento arritmico ameaçador da vida, por meio de eletrochoque ou estimulação ventricular rápida (antitaquicardia), evitando a ocorrência de parada cardíaca e óbito subsequente, embora algumas arritmias abortadas pelo CDI poderiam reverter-se espontaneamente, não necessariamente culminando em óbito. A escolha desta opção terapêutica envolve a análise rigorosa de 5 fatores essenciais: 1- adjudicação da parada cardíaca ou evento arritmico (TVS ou FV), devidamente documentado, e sua correlação com irreversibilidade da causa; 2- convicção de que a terapêutica clínica e/ou procedimentos menos invasivos, de similar eficácia, estão esgotados; 3- certificação de que o tratamento pleno da cardiopatia de base está sendo implementado; 4- valorização da estratificação de risco da cardiomiopatia de base e 5- condição clínica do paciente, expressa principalmente pelo grau de disfunção ventricular (FEVE) e tipo de sintoma relacionado à arritmia.

Esses fatores foram pouco contemplados nos estudos de prevenção secundária de morte súbita cardíaca na CCDC. Não existem ECR nesta população e as evidências científicas se restringem a dados de registros de empresas de dispositivos implantáveis,^{740,741} de estudos clínicos observacionais de centros únicos que avaliaram amostras populacionais pouco extensas^{355,742-750} e de metanálises destes estudos.^{751,752}

A maior coorte de pacientes com CCDC tratados por implante de CDI para prevenção secundária, em centro único, arrolou 116 pacientes consecutivos, com média de idade de 54 anos, sendo 62% do sexo masculino. A FEVE média foi de 42%, 83% dos pacientes estavam em classe funcional I/II da NYHA e o motivo do implante de CDI foi a reversão de parada cardíaca em 18% e TVS sintomática em 82% dos casos. Em seguimento médio de 45 meses, foram reportados: taxa de mortalidade total anual de 7,1%; terapias apropriadas em 50% e de inapropriadas em 11% da população. Os fatores independentes de pior prognóstico foram classe funcional III da NYHA e baixa FEVE. Pacientes com taxa de estimulação do VD superior a 40% também tiveram menor sobrevida.⁷⁴⁶

Por outro lado, em coorte retrospectiva de 90 pacientes consecutivos com CCDC (68% do sexo masculino, média de idade de 59 anos e FEVE média de 47%) tratados por implante de CDI, e dos quais cerca de 30% tinham função cardíaca preservada, foi surpreendente observar que em seguimento médio de 756 dias, a taxa de mortalidade anual foi elevada, de 16,1%, e ainda que, dos pacientes que faleceram, 88% estavam em classe funcional I no momento do implante de CDI. Apesar de 65% dos pacientes receberem choque apropriado e terapia antitaquicardia, a taxa mensal de choques foi o único preditor independente de mortalidade.⁷⁴³

A taxa de mortalidade de outra coorte retrospectiva, de 76 pacientes com CCDC, portadores de CDI, foi comparada com a de uma série histórica, de 28 pacientes com TVS, tratados apenas com amiodarona.⁷⁴⁷ Reportou-se 72% de redução de mortalidade total e 95% de redução de morte súbita cardíaca na coorte tratada com CDI. Entretanto, quando se realizou a análise de subgrupo, houve importante interação entre a FEVE e o benefício do CDI. Enquanto pacientes com FEVE reduzida (<40%) obtiveram benefício significativo e expressivo com o CDI, pacientes com FEVE relativamente preservada ($\geq 40\%$) obtiveram pouco ou nenhum benefício.⁷⁴⁷

Esses dados são consistentes com os resultados da metanálise de ECR de prevenção secundária em outras cardiopatias (AVID, CIDS e CASH), que mostrou redução de mortalidade total e súbita com o CDI (em comparação à amiodarona) apenas em pacientes com FEVE < 35%.⁷⁰¹

Vale ressaltar que metanálise incluindo este estudo e outros cinco observacionais na CCDC, não demonstrou diferença de mortalidade total entre uso de amiodarona (9,6%/ano) e CDI (9,7%/ano).⁷⁵¹

Recentemente, foi publicada revisão sistemática e metanálise de 13 estudos observacionais de pacientes com CCDC, para reavaliar a eficácia global do CDI na prevenção de morte total e súbita. Foram incluídos 1041 pacientes, 92% de prevenção secundária e apenas 8% de prevenção primária, com idade média de 57 anos, 64% do sexo masculino, FEVE média de 38%, 79% em classe funcional I/II, 79% em uso de amiodarona e 44% em uso de betabloqueador. Em seguimento de 2,8 anos, a taxa de mortalidade total foi de 9,0% ao ano e a taxa de morte súbita cardíaca foi de 2,0% ao ano, em 2,6 anos de seguimento. Terapias do CDI apropriadas (choques ou intervenções antitaquicardia) ocorreram em 24,8% dos pacientes, anualmente. Taxas elevadas de choques inapropriados (4,7%/ano) e de tempestades arrítmicas (9,1%/ano) também foram observadas.⁷⁵²

Em relação ao prognóstico dos tipos de arritmias que usualmente indicam implante de CDI, Lima e cols.⁷⁵³ compararam o comportamento clínico evolutivo de 2 grupos de pacientes: grupo 1, constituído de 318 pacientes, dos quais 36% com CCDC, cujo motivo do implante foi a TVS sintomática (síncope e/ou instabilidade hemodinâmica), ou a indução de TVS ao EEF em pacientes com síncope recorrente de etiologia não esclarecida; e grupo 2, constituído de 97 pacientes, dos quais 15% com CCDC, cujo motivo do implante foi a recuperação de parada cardíaca por FV ou TVS sem pulso. Enquanto sexo masculino (75% versus 73%) e classe funcional I/II da NYHA (77% versus 76%) não diferiram entre os pacientes dos grupos 1 e 2, a média de idade foi maior (57 versus 51 anos, $p=0,0004$) e a FEVE média menor (38% versus 43%, $p=0,002$) nos pacientes do grupo 1. Após seguimento médio de 24 meses para o grupo 1 e de 26 meses para o grupo 2, houve maior mortalidade no grupo 2 (24,7% versus 13,5%, $p<0,005$), com ocorrência similar de choques apropriados pelo CDI (31% dos pacientes do grupo 1 versus 26% dos pacientes do grupo 2, $p=0,09$), denotando, possivelmente, maior gravidade da arritmia no subgrupo de pacientes recuperados de parada cardíaca.

Leite e cols.,⁷⁵⁴ por sua vez, avaliaram o impacto da presença de síncope na mortalidade total e cardíaca de 78 pacientes com TVS monomórfica

(média de idade de 53 anos, 58% do sexo masculino, FEVE média de 50%, 88% em classe funcional I/II). Síncope durante TVS foi observada em 45 pacientes (58%) e esteve ausente em 33 (42%). Após seguimento médio de 49 meses, não houve diferença na mortalidade total (33% versus 39%) e cardíaca (27% versus 30%), assim como na recorrência de TVS não fatal (58% versus 54%) entre os pacientes com e sem síncope, respectivamente. Entretanto, a presença de síncope durante as recorrências foi significativamente maior entre os pacientes que apresentaram o sintoma inicialmente (65% versus 18%, $p < 0,01$). Assim, na CCDC, síncope durante apresentação clínica da TVS monomórfica parece não estar associada a um aumento de mortalidade total e cardíaca.

Com base no conjunto dos resultados sumarizados acima, pode-se concluir que o uso de CDI para prevenção secundária de morte súbita cardíaca em pacientes com CCDC ainda carece de embasamento mais sólido em evidências científicas. Esse cenário negativo, idealmente, deveria ser resolvido pela execução de um ECR. Todavia, vários investigadores alegam impedimentos de ordem ética para adoção deste caminho científico, e não há, nos dias atuais, perspectiva para tal.

Por outro lado, também se alega que existe ampla experiência positiva acumulada, ao longo dos anos, com o uso de protocolos referendados por diretrizes internacionais e também de âmbito nacional, para pacientes com cardiomiopatia isquêmica ou dilatada, tratados com implante de CDI. E, ainda, que isto criou um cenário favorável à extrapolação destas regras, na prática clínica, no sentido de pacientes com CCDC serem mais liberalmente tratados com CDI. Em contraposição a isto, deve-se reafirmar que a prevenção secundária com implante de CDI na CCDC deva ser sempre respaldada em criteriosa decisão individualizada paciente a paciente, de análise de risco/benefício.

Este princípio geral, por sua vez, deriva de duas noções essenciais: a primeira, é de que mesmo para os cenários mais consolidados em diretrizes internacionais, de pacientes com outras cardiopatias, o benefício do CDI torna-se relativamente restrito à vigência de grave disfunção ventricular sistólica, e é muito menos significativo na ausência deste fator. A outra noção, já ressaltada acima, é de que a complexa e peculiar fisiopatologia da CCDC implica em que,

difícilmente, princípios terapêuticos apenas parcialmente validados em contextos de outras cardiopatias, possam ser adequadamente extrapolados para a própria CCDC. Assim, tanto a FEVE, tomando como ponto de corte ideal o valor de 40%, quanto o tipo de arritmia e sintoma associado, foram valorizados para balizar melhor as indicações de CDI na prevenção secundária de morte súbita cardíaca.

Também é oportuno mencionar que, quando esta diretriz estava sendo finalizada, a recente publicação da European Society of Cardiology⁷⁵⁵ para tratamento de arritmias ventriculares, dedicou explícita menção à CCDC, e restringiu sobremaneira as indicações de CDI no contexto, de forma praticamente análoga às nossas recomendações. As recomendações desta diretriz estão listadas na **Tabela 11.8 e Figura 11.2**.

Tabela 11.8 – Indicações para implante de CDI na CCDC: prevenção secundária de morte súbita cardíaca		
Sumário das recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Recuperado de parada cardíaca por FV ou TVS sem pulso documentadas (excluindo-se causas reversíveis e com expectativa de vida < 1 ano), independente da FE	Forte	B
TVS hemodinamicamente instável (baixo débito), independente da FE	Forte	B
TVS com síncope e FE ≤ 40%	Forte	B
Síncope com TVS monomórfica induzida ao EEF e FE ≤ 40%	Forte	B
TVS hemodinamicamente estável e FE ≤ 40%	Forte	B
TVS com síncope e FE > 40%	Ponderado	B
Síncope com TVS monomórfica induzida ao EEF e FE > 40%	Ponderado	B
TVS hemodinamicamente estável e FE > 40%	Ponderado	B

CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; EEF: estudo eletrofisiológico; FE: fração de ejeção; FV: fibrilação ventricular; TVS: taquicardia ventricular sustentada.

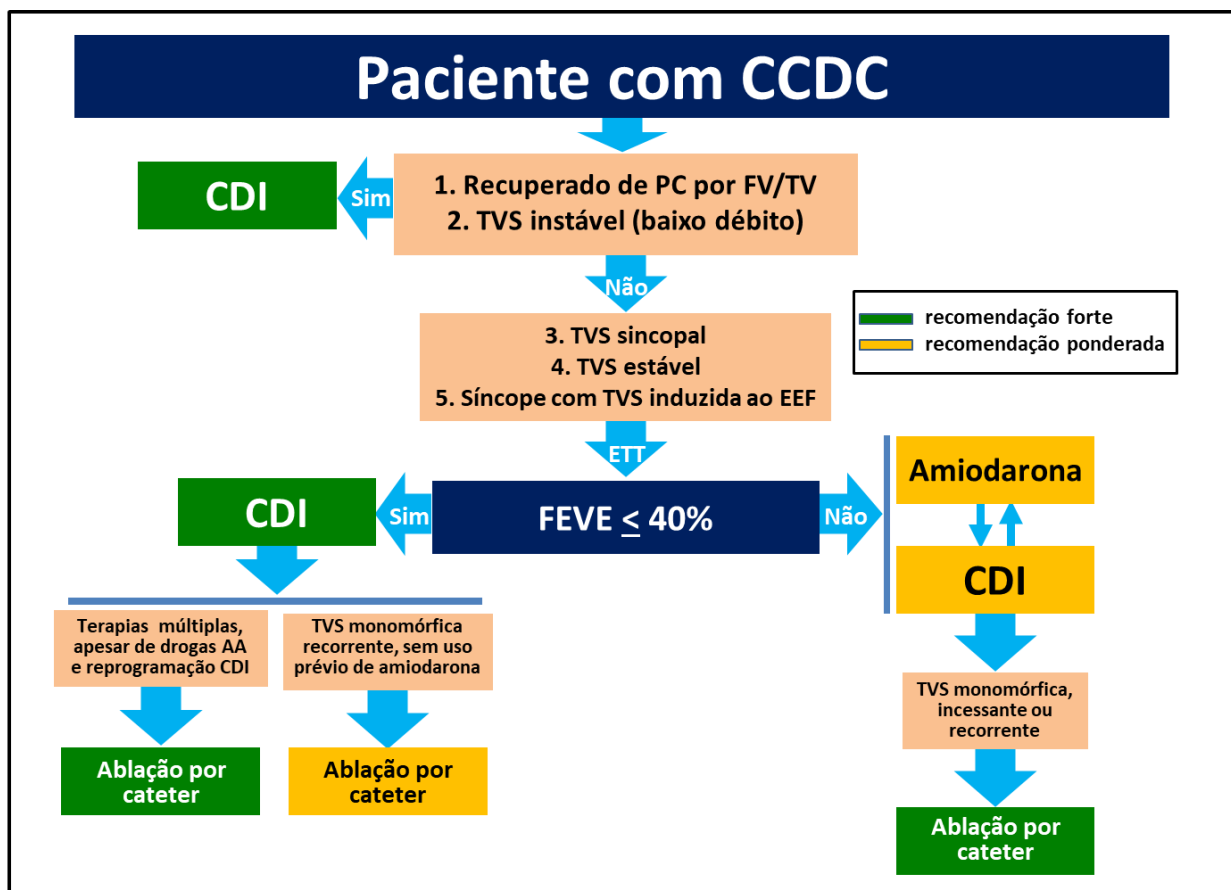


Figura 11.2 - Algoritmo para abordagem de pacientes com CCDC e taquiarritmias ventriculares sustentadas.

AA: antiarrítmicas; CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; EEF: estudo eletrofisiológico; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; FV: fibrilação ventricular; PC: parada cardíaca; TV: taquicardia ventricular; TVS: taquicardia ventricular sustentada.

11.2.3. Terapia de Ressincronização Cardíaca

Também não existem dados robustos, a partir de ECR, para embasar a utilização da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) na CCDC. A TRC tem sido recomendada a pacientes com cardiomiopatia dilatada (CMD) e cardiomiopatia isquêmica (CMI), apresentando IC avançada, disfunção sistólica grave e dissincronia ventricular, traduzida particularmente por complexo QRS alargado. Neste contexto, esta modalidade tem sido descrita como agindo positivamente sobre o remodelamento ventricular esquerdo, e promovendo redução significativa da classe funcional de IC e melhora da qualidade de vida, com base em diversos outros parâmetros funcionais.⁷⁵⁶⁻⁷⁶⁰

Em alguns estudos relatou-se também evidências de benefício do procedimento quanto à redução de mortalidade por IC,^{756,761,762} especialmente na vigência de BRE, FEVE \leq 35%, duração de QRS \geq 130 ms e de insuficiência mitral.^{763,764} Entretanto, como na CCDC, a prevalência de BRE é

baixa, tal fato limita a indicação formal para TRC neste cenário. A presença e extensão da fibrose miocárdica, a qual se associa a pior prognóstico, independente da FEVE,^{424,428,765} as arritmias ventriculares frequentes, a regurgitação tricúspide e a disfunção de VD, são exemplos de outros fatores desfavoráveis à TRC na CCDC, que podem colocar os pacientes em maior risco de não resposta.

Tabela 11.9 – Estudos observacionais de terapia de ressincronização cardíaca na CCDC

CARACTERÍSTICAS	Araujo et al. 2014 ⁷⁶⁸	Menezes et al. 2018 ⁷⁶⁹	Martinelli et al. 2018 ⁷⁷⁰			Scorzini et al. 2018 ⁷⁷¹			Passos et al. 2019 ⁷⁷²	
População	CCDC	CCDC	CCDC	CMI	CMD	CCDC	CMI	Outras	CCDC	Ñ-CCDC
Nº de pacientes	72	50	115	134	177	42	13	43	13	41
Sexo masculino (%)	ND	56	65	83	51	59,5	92	56	31	66
Média de idade, anos	ND	63	57	68	60	60	66	58	65	62
Tipos de bloqueios:										
-BRE induzido (%)	15	30	74	31	17	21	0	5	ND	ND
-BRE espontâneo (%)	47	30	11	63	78,5	39	92	87	ND	ND
-Não-BRE (%)	38	40	15	7	4,5	39	8	8	ND	ND
TRC-CDI (%)	ND	74	23,5	33	26	31	31	26	0	0
Fibrilação ou flutter atrial (%)	0	16	25	16	15	14	15	14	0	0
Classe funcional III/IV (%)										
• Pré-implante	100	82	82	82	88	87,5	67	80	77	63
• Pós-implante	13	18	43,5	26	26	50	33	24	ND	ND
FEVE média (%)										
• Pré-implante	27	29	26	26	24	26	27	24	27	26
• Pós-implante	44	39	27	28	29	26	34	30	ND	ND
Largura média do QRS, ms										
• Pré-implante	148	150	163	164	162,5	161	154	160	ND	ND
• Pós-implante	ND	116	ND	ND	ND	139	134	135	ND	ND
DDFVE, mm										
• Pré-implante	66	ND	66	69	74	68	68	73	ND	ND
• Pós-implante	65	ND	68	68	71	65	65	69	ND	ND
Seguimento médio, meses	47	61	29	29	29	27	42	35	15	15
Não respondedores (%)	33	34	43,5	26	26	47	33	35	ND	ND
Mortalidade anual (%)	9,0	9,2	25,4	11,3	10,4	25,6	4,8	13,9	18,4	3,2

BRE: bloqueio completo de ramo esquerdo; CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; CMD: cardiomiopatia dilatada; CMI: cardiomiopatia isquêmica; DDFVE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; ND: não disponível; TRC-CDI: terapia de ressincronização cardíaca associada a cardioversor-desfibrilador implantável.

Ademais, é importante ressaltar que o implante de MP convencional (unicameral), muito utilizado na CCDC, provoca inerente dissincronia do VE ("BRE induzido"), sobretudo quando o cabo-eletrodo está localizado na região apical do VD. Isto se associa a prejuízos hemodinâmicos e agrava o prognóstico do paciente com IC tratado com MP.^{766,767}

Até o momento, apenas 5 estudos observacionais,⁷⁶⁸⁻⁷⁷² todos de centros únicos, avaliaram a evolução clínica de pacientes com CCDC submetidos à TRC, e 3 deles⁷⁷⁰⁻⁷⁷² compararam o efeito desta terapia entre pacientes com CCDC e outras cardiopatias (Tabela 11.9). Redução

estatisticamente significativa do DDVE e melhora significativa da classe funcional (NYHA) e da FEVE foram observadas com a TRC nos dois estudos que incluíram apenas pacientes com CCDC.^{768,769} A mortalidade anual por todas as causas nestes dois estudos variou entre 9,0% e 9,2%. Nos outros três estudos,⁷⁷⁰⁻⁷⁷² a sobrevida de pacientes com CCDC foi significativamente menor e o percentual de pacientes não respondedores à TRC, significativamente maior, quando comparados ao de pacientes com as demais cardiomiopatias. Em pacientes tratados com ressincronização cardíaca, a presença de CCDC aumentou o risco de óbito em cerca de 2 a 4 vezes.^{770,772}

Embora plausível, a utilidade da TRC como *upgrade* de MP também permanece controversa. Enquanto o estudo COMBAT, cuja casuística contou com 51,6% de pacientes com CCDC, descreveu melhora significativa na qualidade de vida e aumento da FEVE em pacientes submetidos à TRC, em relação à estimulação simples de VD,⁷⁷³ o estudo RAFT, que não incluiu pacientes com CCDC, não evidenciou benefício com relação à mortalidade, quando 54 pacientes receberam TRC, em comparação com outros 81 tratados apenas com estimulação de VD.⁷⁶²

Nesse contexto, ECR de pequena dimensão incluiu 50 pacientes e relatou benefício em termos de qualidade de vida, quando a TRC era adicionada à estimulação isolada do VD em pacientes obrigatoriamente tratados com implante de MP.⁷⁷⁴

Em síntese, inexistem evidências científicas específicas e consistentes, para apoiar a indicação da TRC na CCDC, o que somente será possível por meio da realização de ECR comparando TRC associada à otimização do tratamento clínico versus grupo controle apenas otimizado medicamentosamente. Por ora, este recurso deve ter sua aplicação derivada de extrapolação a partir de estudos realizados em pacientes com CMI e CMD, mediante criteriosa seleção e individualização baseada em análise de risco/benefício para o paciente com CCDC (Tabela 11.10).

Tabela 11.10 – Indicação de TRC na CCDC		
Sumário das recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
IC sintomática, classe funcional II e III, com FEVE ≤ 35%, em ritmo sinusal, com morfologia de BRE e duração de QRS ≥ 130ms, apesar de terapêutica otimizada, para reduzir morbidade e mortalidade	Ponderado	B

BRE: bloqueio de ramo esquerdo; CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; IC: insuficiência cardíaca; TRC: terapia de resincronização cardíaca.

11.3. Métodos de Ablação

11.3.1. Taquicardia Ventricular Sustentada: Apresentação Clínica, Mecanismos Eletrofisiológicos e Localizações

As manifestações clínicas das arritmias ventriculares na CCDC são heterogêneas, desde formas assintomáticas, ou com discretos sintomas, até quadros de taquicardias incapacitantes com síncope, choques mal tolerados do CDI, tempestade elétrica e, eventualmente, a própria morte súbita,^{46,354,442,747,752,775} Como destacado em outros capítulos desta diretriz, embora o mais comum seja a coexistência de manifestações arrítmicas com quadro de IC, é também muito característico da CCDC que ocorram arritmias graves como manifestação inicial ou predominante, sem IC.³⁵³

Diversos mecanismos patogênicos (incluindo a lesão miocárdica causada diretamente pelo parasita ou imunomediada, a denervação autonômica e os distúrbios da microcirculação) ocasionam dano miocárdico e também variados distúrbios em todos os níveis de geração e condução da eletricidade cardíaca.^{176,270,326}

O mecanismo eletrofisiológico fundamental da TVS na CCDC geralmente é a reentrada do estímulo elétrico em região de cicatriz ventricular, constituída por extensa fibrose intersticial entremeada por fibras miocárdicas viáveis; isto ocorre mais frequentemente em região ínfero-lateral do VE (70% dos pacientes), mas podendo localizar-se também na região apical do VE e no VD.⁷⁷⁶⁻⁷⁷⁹ Tais áreas de fibrose (cicatrices) podem ter localização subendocárdica, intramiocárdica ou subepicárdica do VE.^{424,428,778-781} Adicionalmente, um istmo de miocárdio viável entre o anel mitral e uma cicatriz

na região ínfero-lateral do VE pode formar um circuito macrorreentrante de TVS.⁷⁸² Por fim, um circuito de macrorreentrada envolvendo os ramos direito e esquerdo (reentrada ramo-a-ramo) pode ser a causa (menos comum) de TVS.⁷⁸³

De forma genérica, os diferentes mecanismos reentrantes da TVS têm sido amplamente investigados pelo EEF invasivo, no qual a estimulação ventricular programada é capaz de reproduzir esta arritmia em mais de 80% dos pacientes com história clínica de TVS ou síncope e CCDC. Além disto, o mapeamento endocárdico e/ou epicárdico tem demonstrado a presença de eletrogramas diastólicos anormais, pré-sistólicos e meso-diastólicos, predominando nas regiões de acinesia ou discinesia do VE.^{481,776,778,780,781}

Durante o EEF, utilizando técnicas de estimulação ventricular (encarrilhamento oculto), é possível diferenciar o istmo crítico do circuito de reentrada de outras regiões não envolvidas no mecanismo da TV, o que pode ser confirmado pela interrupção da TV durante a ablação por radiofrequência.^{481,776,778,780,781} Além da fibrose em regiões circunscritas da parede ventricular, as lesões do sistema nervoso autônomo intracardiaco, caracterizados pela depleção neuronal ganglionar e disautonomia cardíaca, e a inflamação miocárdica crônica são alterações fisiopatológicas que podem contribuir para a instabilidade elétrica miocárdica e gênese das taquiarritmias ventriculares.^{193,208,222,784-788}

11.3.2. Avaliação Clínica e Laboratorial Antes da Ablação

Os pacientes com CCDC que apresentam TVS, geralmente apresentam doença cardíaca avançada⁴³⁰ e IC (que deve ter seu tratamento específico otimizado), e demandando avaliar-se, para se programar a ablação, também, a função renal, ocorrência de infecção e necessidade de medicamentos vasoativos em casos de tempestade elétrica. Em geral, a presença de comorbidades não deve contraindicar a ablação, principalmente nos casos de tempestade elétrica e choques recorrentes, pois sem intervenção a mortalidade é muito elevada.⁷⁴³

O escore *PAINESD* [doença Pulmonar obstrutiva crônica, idade (**A**ge) > 60 anos, cardiopatia Isquêmica, **NYHA** III ou IV, fração de **E**jeção < 25%, tempestade elétrica (**S**torm) e **D**iabetes mellitus] foi desenvolvido para

identificar pacientes que podem apresentar descompensação hemodinâmica durante a ablação de TV⁷⁸⁹ e maior mortalidade precoce após o procedimento.⁷⁹⁰ Como este escore foi desenvolvido para pacientes com cardiopatias isquêmica e não isquêmica, mas não se incluiu a CCDC, não é aplicável como preditor de mortalidade em 30 dias após a ablação de TV.⁷⁹¹

Pacientes com CCDC podem também apresentar megaesôfago e/ou megacólon.^{792,793} Como a abordagem na ablação deve ser preferencialmente epicárdica,⁷⁹⁴ se identificado megacólon, o acesso ao espaço pericárdico pode ser obtido através de janela cirúrgica ou através da punção guiada por laparoscopia.⁷⁹⁵

A RMC, pelo método de contraste com gadolínio para realce tardio, é útil para identificar as áreas de fibrose⁷⁹⁶ e avaliar se o substrato alvo está localizado na superfície epicárdica e endocárdica.⁷⁹⁷ A angiotomografia de coronárias pode mostrar áreas de afilamento⁷⁹⁸ e de hipoperfusão, que também estão associadas ao substrato da arritmia. Tanto a RMC quanto a angiotomografia de coronárias avaliam a espessura da gordura epicárdica local e a localização das artérias coronárias, e permitem integração com os sistemas de mapeamento eletroanatômico.⁷⁹⁹

Recentemente, foram desenvolvidos *softwares* de processamento de imagem 3D da RMC, que permitem a definição dos potenciais circuitos das arritmias.⁸⁰⁰ Essas imagens possibilitam integração com os sistemas de mapeamento eletroanatômico e contribuem para o sucesso da ablação,⁸⁰¹ que se torna mais rápida e eficaz, dispensando assim a reconstrução do mapeamento eletroanatômico.⁸⁰²

Outro ponto importante no planejamento da ablação é a avaliação do ECG de 12 derivações durante a TV clínica, o qual, sempre que possível, deve ser registrado. Isso permite a comparação com as TV induzidas no procedimento, sendo importante na busca da eliminação, pelo menos, da TV clínica, visto que geralmente os pacientes com CCDC apresentam múltiplas morfologias de TV.⁷⁸¹ Esse conceito é válido apesar de o ECG apresentar limitações na definição de TV epicárdica.⁸⁰³

Frequentemente, pacientes com CCDC apresentam recorrências após ablação de TV, sendo comum a realização de múltiplos procedimentos. A informação dos procedimentos anteriores é fundamental no planejamento de

nova ablação. Deve-se avaliar os mapas realizados anteriormente para comparar com o mapeamento atual, avaliar se alguma área cicatricial endo ou epicárdica não foi abordada no procedimento anterior, e obter-se a informação de o acesso epicárdico ter sido realizado com sangramentos, pois nestes casos pode ocorrer a complicação de aderências epicárdicas.

11.3.3. Técnicas de Mapeamento das Taquicardias Ventriculares

Episódios de TV em indivíduos com CCDC apresentam altas taxas de recorrência, mesmo após terapia medicamentosa otimizada. Por exemplo, metanálise recente relatou taxas de terapias apropriadas e tempestade elétrica de 9% e 25% ao ano, respectivamente, em portadores de CDI por profilaxia secundária.⁷⁵² Assim, a ablação por radiofrequência torna-se indicada em muitos casos refratários ao tratamento clínico.⁷⁹⁴

A cicatriz miocárdica que propicia reentrada e TVS usualmente se localiza nas porções basais das paredes inferior e lateral do VE e o acometimento mesocárdico e epicárdico é frequente. Logo, os resultados iniciais da ablação de TV com abordagem endocárdica apresentaram-se frustrantes, com taxas de sucesso em torno de 17%.^{777,804}

O acesso epicárdico por punção percutânea subxifóide, com agulha de Touhy guiada por fluoroscopia, foi descrito em 1996⁸⁰⁴ e contribuiu para a otimização dos resultados das ablações de TV em pacientes com CCDC. Em ECR, observou-se que a abordagem endocárdica/epicárdica combinada, comparada à abordagem endocárdica exclusiva, correlacionava-se com menor taxa de recorrência, 40% e 80% respectivamente, em 2 anos de seguimento.⁷⁸¹

A complicação mais temível relacionada ao acesso epicárdico percutâneo é o sangramento, que pode ocorrer em cerca de 10% dos casos. A maioria é de pequena monta e está relacionado à punção acidental do VD. A ocorrência de sangramento vultuoso com necessidade de abordagem cirúrgica ocorre em 2% dos casos. Lesões hepáticas e intestinais podem ocorrer durante a punção epicárdica, na presença de hepatomegalia significativa e megacólon. Nesses casos, pode-se optar pelo acesso pericárdico cirúrgico ou através de punção subxifóide guiada por videolaparoscopia.⁷⁹⁵

Nos últimos anos, surgiram variações da técnica original de punção epicárdica que incluem: micropunção,⁸⁰⁵ insuflação de dióxido de carbono

(CO₂) no apêndice atrial direito⁸⁰⁶ ou seio coronário,⁸⁰⁷ agulha com sensor de pressão,⁸⁰⁸ tomografia computadorizada,⁸⁰⁹ RMC⁸¹⁰ e punção guiada por mapeamento eletroanatômico.⁸¹¹ Dentre estas, vale destacar que a micropunção, em estudo observacional multicêntrico, demonstrou menores taxas de derrame pericárdico volumoso e de necessidade de correção cirúrgica de sangramento, quando comparado à técnica de punção com agulha de maior calibre.⁸⁰⁵

Algumas situações podem limitar a eficácia da ablação na superfície epicárdica, como nos casos em que a região alvo para ablação se localiza sob a gordura epicárdica, ou possui proximidade com o trajeto do nervo frênico ou com as artérias coronárias.⁸¹²

Devido à gravidade da doença e à complexidade do procedimento, cuidados perioperatórios são importantes para a redução do risco de complicações. A pesquisa prévia de trombos intracavitários é mandatória, e a monitorização invasiva da pressão arterial, a infusão de fármacos vasoativos previamente à indução anestésica, e suporte circulatório mecânico em casos selecionados, são úteis à otimização hemodinâmica perioperatória.

A ablação por cateter pode ser realizada com o paciente em TV ou em ritmo sinusal. Cada estratégia possui vantagens e desvantagens e não existem estudos comparando seus resultados na população com CCDC. Apesar de o procedimento realizado com o paciente em TV favorecer a identificação dos istmos das taquicardias com maior acurácia, a maioria das TV induzidas são mal toleradas hemodinamicamente e necessitam de cardioversão elétrica imediata.

Porém, mesmo em TV hemodinamicamente estáveis, o tempo de mapeamento deve ser abreviado ao máximo pelo risco de baixo débito pós-intervenção. A ablação por cateter com o paciente em ritmo sinusal tem como objetivo a modificação do substrato que consiste na identificação e eliminação dos possíveis ístmos responsáveis pelas taquicardias. Essas áreas estão relacionadas à cicatriz miocárdica, que são identificadas como regiões de baixa voltagem no sistema de mapeamento eletroanatômico e representadas pelos potenciais tardios, fragmentados e de baixa amplitude. Embora menos específica, esta técnica tem a vantagem de manter o paciente

hemodinamicamente estável por mais tempo durante o procedimento, quando há grave disfunção ventricular.^{813,814}

Vale ressaltar que a evolução tecnológica do sistema de mapeamento eletroanatômico, principalmente com os cateteres de mapeamento de alta definição, aumentou significativamente a acurácia da definição anatômica das regiões de cicatriz, além de sua correlação funcional com a propagação elétrica. Entretanto, estudos relacionados à ablação de TV em pacientes com CCDC são escassos e praticamente não contemplam a tecnologia atualmente disponível.

11.3.4. Desfechos e Complicações Durante o Procedimento de Ablação da Taquicardia Ventricular

Historicamente, a estimulação ventricular programada tem sido utilizada como a principal ferramenta para a avaliação da efetividade imediata do procedimento da ablação da TV.⁸¹⁵ Entretanto, variadas definições de não indutibilidade (protocolos de estimulação heterogêneos e relevância de indução de TV rápidas ou “não clínica”), associadas a uma variação diária espontânea nos resultados da estimulação ventricular programada, representam relevantes limitações e deficiências na acurácia desta ferramenta em predizer o sucesso da ablação no curto e longo prazo.⁸¹⁶

Apesar destas limitações, a estimulação ventricular programada ao final do procedimento ainda permanece como a principal ferramenta para avaliação do sucesso agudo.⁸¹⁵ Os pacientes que permanecem com TV lenta (ciclo > 300ms) indutível ao final do procedimento exibem mais recorrência do que aqueles sem TV indutível.⁸¹⁷ Outras estratégias para avaliar o resultado durante o procedimento incluem verificar a eliminação da excitabilidade,⁸¹⁸ dos potenciais tardios,^{819,820} dos eletrogramas locais anormais (LAVA),⁸²¹ ou dos canais da cicatriz,⁸²² bem como constatar a homogeneização do substrato,⁸²³ o isolamento central da cicatriz^{824,825} e a lesão guiada por imagem.^{826,827}

As complicações agudas incluem as de natureza vascular, o derrame pericárdico, tamponamento cardíaco, dissociação eletromecânica, BAVT, paralisia do nervo frênico, AVE e morte.^{781,828}

11.3.5. Resultados da Ablação e Seguimento dos Pacientes

Recentemente, reportou-se ECR prospectivo de ablação de TV em pequeno grupo de pacientes com CCDC, sendo a abordagem sistemática epicárdica e endocárdica superior à endocárdica exclusiva, e havendo no primeiro grupo recorrência de TV, durante seguimento médio de 19 meses, da ordem de 40%.⁷⁸¹ Essa taxa de recorrência mostrou, portanto, resultado similar à ablação de TV em pacientes com cardiopatias não isquêmicas em geral.⁸²⁸

Tabela 11.11 – Indicações de ablação por cateter de TVS na CCDC		
Sumário das recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
TVS monomórfica incessante ou recorrente, refratária ao tratamento com fármacos antiarrítmicos	Forte	B
Paciente com CDI e TVS monomórfica recorrente deflagrando choques múltiplos, apesar de tratamento com drogas antiarrítmicas e reprogramação do CDI	Forte	B
Paciente com CDI e TVS monomórfica recorrente deflagrando choques múltiplos, quando o tratamento com fármacos antiarrítmicos é contraindicado ou mal tolerado, apesar da reprogramação do CDI	Forte	C
TVS monomórfica induzida ao EEF para esclarecimento de síncope	Ponderado	C
Paciente com CDI e primeiro episódio de TVS monomórfica espontânea documentada em ECG ou interrompida pelo CDI	Ponderado	C
TVS monomórfica, recorrente, sem uso prévio de amiodarona	Ponderado	C
TVS monomórfica, mal tolerada, induzida em EEF para esclarecimento de síncope	Ponderado	C
A estratégia de ablação endocárdica/epicárdica combinada é preferível à estratégia endocárdica isolada para prevenir recorrência da TV	Forte	B
Ablação está contraindicada em casos de TVS polimórfica ou FV secundárias a distúrbios metabólicos graves ou a efeito pró-arrítmico de fármacos	Forte	C

CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; ECG: eletrocardiograma; EEF: estudo eletrofisiológico; FV: fibrilação ventricular; TV: taquicardia ventricular; TVS: taquicardia ventricular sustentada.

A recorrência de TV no período pós ablação depende de vários fatores, os mais comuns sendo relacionados à utilização de antiarrítmicos, à programação dos dispositivos cardíacos implantáveis e à gravidade da cardiomiopatia.^{815,829} Todos os meios disponíveis para detecção de episódios de TVS devem ser empregados, incluindo uma zona de monitorização pelo CDI, capaz de detectar as TVS lentas induzidas durante a ablação. Além da

recorrência em si de qualquer TVS, o seguimento deve registrar a densidade de arritmias, a ocorrência de tempestade elétrica, internações hospitalares e morte cardíaca e não cardíaca.

As **Tabelas 11.11 e 11.12** mostram as recomendações e níveis de evidência para indicação de ablação por cateter de TVS, assim como os métodos utilizados durante o procedimento em pacientes com CCDC

Tabela 11.12 – Métodos utilizados na ablação por cateter de TVS na CCDC		
Sumário das recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Registro da TVS em ECG de 12 derivações antes da ablação, sempre que a condição hemodinâmica permitir	Forte	C
Avaliação clínica, laboratorial e por meio de ECG, radiografia de tórax e ecocardiograma transtorácico (transesofágico nos pacientes em FA)	Forte	C
RMC com gadolínio e realce tardio antes da ablação	Ponderado	C
Angio TC das coronárias e TC do tórax e abdome superior (identificação de megacólon)	Ponderado	C
Reservar sala cirúrgica, banco de sangue e recuperação em unidade intensiva quando a abordagem epicárdica for considerada	Forte	B
Cineangiocoronariografia na impossibilidade de realização de angio TC das coronárias	Ponderado	C
Monitorização hemodinâmica invasiva durante a ablação da TVS	Forte	C
Reprogramar o CDI antes e no final do procedimento	Forte	B
Anestesia geral	Ponderado	C
Anticoagulação sistêmica após acesso às câmaras esquerdas, mantendo TCA acima de 350s durante a ablação endocárdica do VE	Forte	B
Avaliação eletrofisiológica com estimulação ventricular programada antes e depois da ablação	Ponderado	B
Acesso e mapeamento epicárdico em caso de insucesso da ablação endocárdica	Forte	B
Acesso e mapeamento epicárdico após recorrência de ablação endocárdica	Ponderado	B
Mapeamento e ablação endocárdica e epicárdica no primeiro procedimento	Ponderado	B
Mapeamento e ablação epicárdica exclusiva no primeiro procedimento ou após insucesso de ablação endocárdica	Ponderado	C
Limitar o procedimento para o máximo de 6h, exceto se o paciente persistir em TV incessante	Ponderado	B
Avaliação clínica, laboratorial e por meio de ECG e ECO, 24h após o procedimento	Forte	B

CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; FA: fibrilação atrial; RMC: ressonância magnética cardíaca; TC: tomografia computadorizada; TCA: tempo de coagulação ativado; TV: taquicardia ventricular; TVS: taquicardia ventricular sustentada; VE: ventrículo esquerdo

12. Conduas para Prevenção e Tratamento de Complicações

Tromboembólicas

12.1. Introdução

As complicações tromboembólicas representam grupo heterogêneo de manifestações clínicas associadas à CCDC, correspondendo a um dos três mecanismos essenciais de morte desta cardiopatia, ao lado de IC e morte súbita¹. Na maioria dos casos, a mortalidade pelos fenômenos

tromboembólicos está relacionada a embolias encefálicas e pulmonares. Considerando que os eventos neurológicos são as manifestações clínicas usualmente mais expressivas, as complicações tromboembólicas encefálicas são detectadas de forma mais frequente na prática médica.⁸³⁰

O AVE, do tipo cardioembólico, pode ser a primeira manifestação clínica da CCDC e ocorrer mesmo em estágios precoces da história natural da doença, acometendo indivíduos de diversas faixas etárias, e apresentando-se com recorrência frequente quando a profilaxia secundária não é estabelecida. As manifestações clínicas são usualmente decorrentes da embolização de trombos cardíacos intracavitários que, por sua maior dimensão, apresentam elevado potencial de obstrução da circulação proximal no sistema nervoso central, sendo por isto geralmente associados a graves e incapacitantes sequelas neurológicas, quando não levam diretamente à morte¹.

12.2. Epidemiologia dos Eventos Tromboembólicos

Estudos necroscópicos revelam frequência variável de trombose cardíaca na DC, com prevalência entre 27% e 79%, com leve predomínio de acometimento de câmaras direitas (22% a 54% e 21% a 46% em câmaras esquerdas).⁸³¹⁻⁸³⁴ Nestes estudos, os fenômenos tromboembólicos foram mais comuns na circulação sistêmica, embora tenham causado relativamente mais mortes por embolia pulmonar.⁸³¹ A incidência de trombos cardíacos foi maior na síndrome clínica de IC (36%) do que em casos de morte súbita (15%), sem relação com idade ou sexo.

Lesões inflamatórias do endocárdio e estase sanguínea intracavitária são considerados fatores importantes na patogênese da trombose parietal cardíaca, relacionados à ocorrência de múltiplos fenômenos tromboembólicos e elevado risco de morte por embolia.⁸³¹ O aneurisma apical também é um fator relevante, estando presente em 53,2% dos casos em série de 148 autópsias, dos quais 36,8% seriam complicados por trombose localizada, enquanto apenas 11,1% dos corações sem aneurisma apical apresentavam trombos intracavitários.⁸³⁵ Em outro estudo, envolvendo 1153 autópsias, foi constatada presença de aneurisma apical em 52% dos casos,⁸³⁶ nesta série com predomínio no sexo masculino.

Em estudo observacional prospectivo de 55 pacientes com CCDC e aneurisma apical avaliados por ventriculografia de contraste radiológico, Albanesi Filho e cols.⁸³⁷ descreveram a presença de trombos intraventriculares em apenas 14,5% dos casos estudados. A baixa frequência de trombos descrita neste estudo pode ser atribuída à menor sensibilidade do método de avaliação em relação aos estudos de necrópsia, assim como provavelmente a que estes últimos tenham sido realizados em fase mais avançada da doença.

12.3. Fatores de Risco e Mortalidade

A presença de disfunção miocárdica grave, lesão apical do VE, trombos intracavitários e fenômenos tromboembólicos prévios, assim como dilatação das câmaras cardíacas e vigência de IC, tem sido associado a maior risco de acidentes tromboembólicos em estudos anatomopatológicos e clínicos.⁸³⁸ Discinesias ventriculares regionais, especialmente apicais, são condições características da CCDC, com maior prevalência em relação a outras etiologias, e assim predispõem à formação de trombos murais e eventos embólicos, especialmente os sistêmicos.⁸³⁰ Como ocorre em outras cardiopatias, dilatação cardíaca e IC também constituem fatores de risco reconhecidos para ocorrência de eventos tromboembólicos. A FA, manifestação considerada relativamente tardia e geralmente associada à disfunção ventricular, constitui fator trombogênico adicional nesta cardiopatia.⁸³⁰

A mortalidade associada aos eventos tromboembólicos na CCDC está geralmente relacionada a embolias encefálicas e pulmonares, e comumente mais de um território arterial é afetado.⁸³⁹ Em relação à embolia pulmonar, a maior parte dos eventos se origina nas próprias cavidades cardíacas direitas, diferindo das demais cardiopatias, nas quais os trombos comumente provêm dos membros inferiores.⁸³⁹ Admite-se que fenômenos embólicos pulmonares sejam clinicamente subestimados na CCDC, a se considerar sua elevada prevalência em material de necropsias,⁸³⁰ o mesmo ocorrendo com as embolizações sistêmicas não encefálicas. Tromboembolismo pulmonar pode acometer até 37% dos pacientes com IC, mas poucas vezes é relatado em pacientes sem esta síndrome. Em 85% dos casos, associa-se à trombose mural das câmaras cardíacas direitas.³⁶³

O tromboembolismo sistêmico afeta principalmente o cérebro, podendo constituir manifestação clínica inicial da DC, e associando-se à presença de trombos murais e aneurisma da ponta do VE. Devido à sua maior expressão clínica, o AVE tem sido alvo de muitas investigações. Os primeiros registros de AVE embólico na CCDC foram feitos por Nussenzweig e cols. em 1953.⁸⁴⁰ Posteriormente, Rocha & Andrade (1955) descreveram fenômenos tromboembólicos sistêmicos em pacientes com CCDC.⁸⁴¹

A presença de CCDC é considerada fator independente de risco para ocorrência de AVE isquêmico. Estudo de casos-controles mostrou que IC, arritmias ao ECG, gênero feminino e aneurisma da ponta de VE constituem fatores de risco independentes para tromboembolismo cerebral em pacientes com DC.^{842,843}

Em estudo utilizando ECO transtorácico e transesofágico, avaliando 75 pacientes, foram encontrados trombos murais de VE em 23% dos casos, em flagrante associação com história pregressa de AVE. Aneurisma apical foi identificado em 47% dos pacientes, significativamente relacionado à trombose mural e ocorrência de AVE. Trombose do apêndice atrial esquerdo foi constatada em quatro pacientes e trombose do apêndice atrial direito em um paciente. Houve 13 mortes em 24 meses de seguimento, sendo sete subitamente, 5 por progressão de IC e uma por AVE. Diferentemente de outras cardiopatias, na CCDC, o AVE ocorreu de forma mais frequente em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda leve e classe I pela NYHA.³⁶³

Entretanto, em séries hospitalares, a incidência anual de fenômenos tromboembólicos em pacientes com CCDC e disfunção ventricular leve a moderada mostrou-se baixa, de 1% a 2%.^{363,358}. Em contraste, esta incidência revelou-se expressivamente maior, de 60% ao ano, nos pacientes com IC manifesta. Nesses pacientes, o aneurisma da ponta do VE e a trombose mural do VE foram observados, respectivamente, em 23% e 37% dos casos. No conjunto de todas as séries descritas, a prevalência de trombose de câmaras direitas (53%) superou a das câmaras esquerdas (43%).⁸³¹⁻⁸³⁴

Ao longo da pandemia de COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus (SARS-Cov-2), constatou-se maior predisposição dos pacientes infectados às complicações trombóticas arteriais e venosas, devido a alterações inflamatórias, de microcirculação endotelial e estase sanguínea,

dentre outros fatores.⁸⁴⁴ Como a CCDC também cursa com um estado pró-inflamatório e pró-trombótico, a associação destas duas doenças poderia atuar, de forma sinérgica, para potencializar o aparecimento de eventos tromboembólicos.

Entretanto, até o momento, não existe evidência clara desta associação em relação a eventos clínicos mais relevantes. Todavia, ambientes intervencionistas relatam que síndromes coronarianas agudas em pacientes com COVID-19 tendem a se apresentar mais tardiamente após início dos sintomas e com maior gravidade clínica.⁸⁴⁵ Em decorrência, há estudos em andamento, testando terapêuticas antitrombóticas mais agressivas em tais contextos. A conduta frente à coexistência das duas infecções é abordada em subtópico específico desta diretriz.

12.4. Avaliação de Risco de Acidente Vascular Encefálico

Como exposto, pacientes com formas mais avançadas da CCDC têm maior risco de desenvolver episódios tromboembólicos por apresentarem condições favoráveis à formação de trombos, como estase venosa e baixo fluxo sanguíneo, dilatação das câmaras cardíacas, disfunção sistólica do VE e fenômenos inflamatórios vasculares. Outros fatores, como alterações parietais por hipocontratilidade segmentar, e arritmias, especialmente a FA, contribuem para aumentar o risco de tromboembolismo.⁸³² Mesmo pacientes com CCDC, sem disfunção ventricular global, podem apresentar aumento significativo dos marcadores de risco de trombose, sugerindo estado pró-trombótico em fases mais precoces da doença.⁸⁴⁶

Revisão sistemática de oito estudos observacionais, abrangendo um total de 4158 pacientes, permitiu evidenciar associação clara entre CCDC e risco de AVE. Este estudo indicou que pacientes cronicamente infectados por *T. cruzi*, quando comparados aos não-infectados, apresentavam excesso de risco de AVE, da ordem de 70% (RR=1,70; IC 95%: 1,06 a 2,71).³⁶¹

Em coorte prospectiva de 1043 pacientes com DC (com e sem cardiopatia), seguidos por tempo médio de 5,5 anos, encontrou-se incidência de 3% de AVE cardioembólico ou seja, 0,56% ao ano.³⁶⁴ Um escore de risco (*IPEC-FIOCRUZ*) para ocorrência de AVE, baseado em pontos, e indicação de profilaxia de eventos embólicos foi proposto pelos autores, considerando-se a

presença de disfunção sistólica do VE (em qualquer grau e localização - 2 pontos), aneurismas apicais (1 ponto), alterações primárias da repolarização ventricular ao ECG (1 ponto) e idade > 48 anos (1 ponto). Pacientes com 4-5 pontos foram considerados de alto risco para AVE cardioembólico. Para esta análise foram excluídos os fatores de risco clássicos associados a complicações cardioembólicas em outras cardiopatias, para os quais já estaria assegurada a indicação de profilaxia, como FA, trombos intracavitários e eventos cardioembólicos prévios. Ainda assim, a frequência de eventos foi comparativamente maior que em outras cardiopatias, em análises pareadas para o mesmo grau de disfunção sistólica, demonstrando que a CCDC seja de fato uma entidade mais trombogênica.³⁶⁴

Estudos recentes sugerem que o *flutter* atrial e a FA podem ser mais frequentes na CCDC do que inicialmente se descrevia, com aumento da prevalência destas arritmias em estágios mais avançados da doença, acompanhando o agravamento da disfunção ventricular, e constituindo-se em fator trombogênico adicional.⁸⁴⁷

Entretanto, embora as complicações cardioembólicas sejam muito frequentes na CCDC, devendo ser sempre avaliadas como potencial fator causal para o AVE isquêmico, outros mecanismos, como eventos aterotrombóticos ou lacunares, e, mais raramente, etiologias diversas de vasculites e coagulopatias,⁸⁴⁸ também podem ser implicados na gênese do AVE isquêmico em pacientes com DC. O recente aumento da expectativa de vida desta população e mudanças em seu estilo de vida, com eventual incorporação dos fatores de risco cardiovasculares clássicos para aterosclerose (como HAS, dislipidemia e *diabetes mellitus*), fazem com que o AVE isquêmico seja considerado uma das principais causas de morte em coortes históricas de pacientes com DC,⁸⁴⁹ embora nem sempre o mecanismo cardioembólico seja implicado.

Eventualmente, mesmo a condição de risco cardioembólico pode não significar de fato manifestação da CCDC, mas sim estar associada à própria evolução da cardiopatia do idoso, também responsável por aumento da incidência de FA. Nem sempre é possível estabelecer onexo causal preciso do AVE entre idosos e pacientes com múltiplas comorbidades clínicas. Entretanto,

o cuidado integral ao paciente deve ser considerado o tema mais relevante, estabelecendo-se tratamento e/ou profilaxia apropriados em cada situação.

12.5. Quadro Clínico e Investigação Diagnóstica do Acidente Vascular Encefálico Isquêmico na Doença de Chagas

O AVE é definido como um déficit neurológico, geralmente focal, de início súbito, com duração de pelo menos 24 horas, de causa presumivelmente vascular, eventualmente seguido de morte. A presença de sinais e sintomas neurológicos focais, que desaparecem em menos de 24 horas, caracteriza o ataque isquêmico transitório (AIT). O diagnóstico de AVE é baseado nas manifestações clínicas apresentadas pelo paciente, com a presença de pelo menos uma das seguintes alterações neurológicas: déficit motor ou sensitivo, afasia ou disfasia, hemianopsia, desvio conjugado do olhar, ou início súbito de apraxia, ataxia ou déficit de percepção.⁸⁵⁰

Em pacientes com DC, devido ao predomínio de AVE isquêmico de etiologia cardioembólica, os sintomas de manifestação cortical são frequentemente observados e as síndromes da circulação anterior são as mais comuns, relacionadas ao território de irrigação das artérias cerebrais médias e anteriores.⁸⁴³ Estas caracterizam-se por sinais de disfunção cortical superior (alterações da linguagem, da função visuoespacial ou do nível de consciência), hemianopsia homônima (déficit visual que acomete igualmente ambos os olhos) e déficit motor e/ou alteração sensitiva de pelo menos duas áreas do corpo (face, membros superiores e membros inferiores). Lesões corticais extensas geralmente ocasionam todos estes distúrbios neurológicos, caracterizando assim a síndrome da circulação anterior total. Lesões corticais menos extensas podem levar à síndrome da circulação anterior parcial, com presença de dois destes três conjuntos de manifestações neurológicas.

Já as síndromes de circulação posterior são menos frequentes, afetando áreas de irrigação da artéria cerebral posterior, como o cerebelo e o tronco cerebral. Estas manifestam-se com pelo menos uma das seguintes alterações: paralisia de nervos cranianos associada a déficit sensitivo-motor contralateral, déficit sensitivo-motor bilateral, alterações dos movimentos conjugados dos olhos, disfunção cerebelar sem déficit de trato longo ipsilateral, hemianopsia isolada ou cegueira cortical.⁸⁵¹

Os sinais e sintomas de AVE isquêmico, secundário à aterosclerose de grandes artérias, podem ser semelhantes e, portanto, indistinguíveis daqueles presentes nos eventos cardioembólicos, quanto ao comprometimento motor ou sensitivo, porém sem alterações das funções corticais, como linguagem ou funções cognitivas.

Alguns pacientes podem demonstrar síndromes lacunares, geralmente relacionadas à presença de outros fatores de risco cardiovascular, em concomitância com a DC, como HAS e *diabetes mellitus*. Os infartos cerebrais lacunares caracterizam-se pela presença de déficits motores e sensitivos puros, que podem ocorrer de forma isolada ou combinada, ou pela hemiparesia atáxica.

AVE isquêmico silencioso pode ocorrer em proporção significativa de pacientes com CCDC, tendo sido relatado em 18% dos indivíduos incluídos em estudo do tipo caso-controle posteriormente identificados com DC.⁸⁵²

A realização de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de encéfalo é recomendada para a confirmação diagnóstica de lesão estrutural decorrente de eventos vasculares, classificação do tipo de evento e exclusão de diagnósticos diferenciais.⁸⁵³ Na avaliação do AVE agudo, a TC é considerada a estratégia mais custo-efetiva, por se tratar de método de rápida execução e ampla disponibilidade na maioria dos serviços de emergência médica. A RM é particularmente útil para a avaliação de lesões da circulação posterior, de pequenos infartos corticais, infartos lacunares e, sobretudo, para a análise de imagens não usuais, quando há dúvidas sobre o diagnóstico de AVE.⁸⁵⁴

Em pacientes com DC e diagnóstico de AVE, os exames de imagem mostram predomínio de lesões cerebrais em topografia de irrigação das artérias cerebrais médias, que são as áreas geralmente mais acometidas nos indivíduos com AVE isquêmico de modo geral. Pacientes com DC e AVE isquêmico de etiologia indeterminada apresentam proporção elevada de acometimento estrutural em território de irrigação dos ramos inferiores da artéria cerebral, que podem estar associados a êmbolos cardíacos, possivelmente devidos a fatores anatômicos e hemodinâmicos.⁸⁵⁵

Os sinais e sintomas neurológicos decorrentes do AVE podem ser as primeiras manifestações clínicas de pacientes com DC.⁸⁵⁶ Desta forma, a

pesquisa para infecção pelo *T. cruzi* mediante testes sorológicos deve ser considerada nos casos de AVE isquêmico em pacientes provenientes de áreas endêmicas para a DC ou filhos de mães com a mesma condição de risco endêmico, especialmente em casos de eventos cerebrovasculares secundários a tromboembolismo ou de etiologia indeterminada.⁸⁵⁷

Reconhecidamente, a maioria dos pacientes com DC que desenvolvem AVE apresentam primariamente sinais de cardiomiopatia.³⁶¹ Arritmias cardíacas, sobretudo fibrilação e flutter atriais, disfunção sistólica do VE, dilatação atrial esquerda, aneurisma apical e trombose intracavitária são fatores associados à ocorrência de AVE em pacientes com a CCDC.^{358,360,364,849} Desta forma, ECG e ECO transtorácico de repouso são os exames complementares recomendados para a investigação destes fatores de risco. Em pacientes com janela ecocardiográfica imprópria para a adequada avaliação do ápice ventricular esquerdo, a ecocardiografia com contraste de microbolhas e a RMC podem ser úteis para a identificação de aneurismas e trombos murais nesta região.⁸⁵⁸

Nos casos de AVE isquêmico embólico, de fonte trombogênica indeterminada após avaliação inicial, pode-se considerar a complementação diagnóstica com o monitoramento eletrocardiográfico contínuo (Holter) de 24 horas e com a ecocardiografia transesofágica. Se o paciente é portador de MP ou CDI, pode-se interrogar o registro de eventos do dispositivo, com o mesmo intuito de se identificar arritmias com potencial emboligênico.

A concomitante prevalência de outros fatores de risco para doenças cardiovasculares, como HAS, *diabetes mellitus*, dislipidemia e tabagismo em pacientes com DC pode ser elevada, principalmente naqueles que apresentam AVE isquêmico.⁸⁵⁶ Nestes casos, a investigação não invasiva de doença ateromatosa carotídea e das artérias vertebrais, por meio de exame ultrassom-Doppler, angiotomografia ou angiorressonância, é recomendada, especialmente para os pacientes que demonstram infarto cerebral relacionado à circulação cerebral anterior. Doppler transcraniano também pode ser útil nestes casos.

Diagnóstico diferencial com outras condições clínicas raras como vasculites ou trombofilias deve ser buscado nos casos de suspeita clínica ou quando o diagnóstico permanece indeterminado, por meio da realização de

coagulograma, com avaliação do tempo de protrombina (RNI) e contagem de plaquetas ou pesquisa específica de outras etiologias mais incomuns.

Na **Tabela 12.1**, encontram-se resumidas as recomendações para investigação de AVE isquêmico na CCDC.

Tabela 12.1 – Investigação de AVE isquêmico na CCDC			
Indicação	Exame	Grau de recomendação	Nível de evidência
Confirmação diagnóstica de evento neurológico agudo, classificação do tipo de evento e avaliação de diagnósticos diferenciais ou complicações	TC cerebral	Forte	B
	RNM cerebral (particularmente para avaliação de pequenos infartos ou acometimento da circulação posterior)	Ponderado	B
Pesquisa de infecção por <i>T. cruzi</i> em casos de AVE isquêmico e risco epidemiológico identificado	Sorologia para doença de Chagas (duas técnicas sorológicas distintas)	Forte	C
Pesquisa de acometimento cardíaco e fonte emboligênica associada à CCDC	ECG e ECO transtorácico	Forte	B
	RNM cardíaca ou ECO com microbolhas (se janela imprópria para avaliação apical de VE)	Ponderado	B
	Holter de 24h (fonte trombogênica indeterminada após avaliação inicial)	Forte	B
	ETE (fonte trombogênica indeterminada após avaliação inicial)	Ponderado	C
Diagnóstico diferencial com etiologia aterotrombótica em pacientes com fatores de risco cardiovascular	Doppler arterial de carótidas e vertebrais	Forte	B
	AngioTC ou AngioRNM cerebral	Ponderado	B
	Doppler transcraniano	Ponderado	C
Diagnóstico diferencial com outras etiologias	Coagulograma com tempo de protrombina (RNI) e contagem de plaquetas	Forte	B

AVE: acidente vascular encefálico; CCDC: cardiopatia crônica da doença de Chagas; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; ETE: ecocardiograma transesofágico; RNM: ressonância nuclear magnética; RNI: relação normalizada internacional; TC: tomografia computadorizada; VE: ventrículo esquerdo.

12.6. Tratamento do Acidente Vascular Encefálico Isquêmico na Doença de Chagas

As condutas terapêuticas dependem do tempo de início dos sintomas, da vigência de comorbidades e da gravidade e extensão da área acometida pela isquemia cerebral. Esta pode se apresentar como AIT, infartos cerebrais silenciosos ou AVE isquêmicos, com sequelas motoras leves ou graves, e transformação hemorrágica, causando morte, comprometimento crônico da cognição ou drástica limitação física.⁸⁵⁹⁻⁸⁶¹

A abordagem terapêutica inicial na CCDC é semelhante à de outras etiologias e objetiva estabilizar, reduzir danos e prevenir complicações, por meio de internamento em terapia intensiva específica para pacientes com AVE, onde as seguintes medidas gerais devem ser observadas:⁸⁶² 1) Controle de funções vitais e temperatura; 2) Manejo de HAS, mas evitando causar hipotensão e conseqüente agravamento da isquemia cerebral; 3) Controle de hiper ou hipoglicemia; 4) Hidratação cuidadosa e controle do nível de sódio

sérico; 5) Proteção de vias aéreas e de deglutição, evitando infecção por broncoaspiração; 6) Identificação precoce de hipoventilação, evitando retenção de CO₂ e hipoxemia, por meio da suplementação de oxigênio; 7) Prevenção de trombose venosa profunda, utilizando heparinas ou seus sucedâneos orais ou métodos mecânicos de compressão pneumática quando indicados; e 8) Determinação da extensão da lesão cerebral por TC ou RM do crânio para tratamento do edema cerebral e identificação do risco ou presença de transformação hemorrágica, avaliando sintomas sugestivos como cefaleia intensa e persistente, sonolência, rebaixamento do nível de consciência, além de piora dos déficits motores/sensoriais.

Nos casos agudos e mais graves, estando em janela terapêutica e não havendo contraindicações, a trombólise deve ser instituída (tempo de apresentação <4,5h), sendo habitualmente utilizado o rt-PA intravenoso. Se a TC de crânio inicial sugerir hipodensidade precoce, igual ou maior do que um terço do território da artéria cerebral média, a trombólise é contraindicada, devido ao elevado risco de transformação hemorrágica. Em casos específicos, a trombectomia endovascular permite o tratamento, com janela terapêutica maior, mas ainda inferior a 24h.⁸⁶²

Passada a fase aguda do evento isquêmico, a anticoagulação oral com varfarina é a terapêutica estabelecida para a profilaxia secundária de complicações tromboembólicas originadas do coração, seja na vigência de arritmias ou evidência de trombose intracavitária.^{1,2,722,862} Ajustes frequentes da anticoagulação são necessários para manutenção da faixa terapêutica ideal (RNI entre 2 e 3) e o tratamento deve continuar por toda a vida.

Como opção mais simples, por não serem necessárias consultas recorrentes para ajustes da anticoagulação, os novos anticoagulantes orais de ação direta ou indireta (rivaroxabana, edoxabana, apixabana e dabigatrana) podem ser empiricamente usados em pacientes com arritmias atriais crônicas do tipo FA ou flutter, com resultados potencialmente benéficos, eventualmente até superiores em relação à varfarina.⁷²² Mais recentemente, metanálises comparando os novos anticoagulantes à varfarina, em indivíduos com trombose de VE, associada à cardiopatia isquêmica ou dilatada, sugerem que estes fármacos teriam eficácia semelhante à do antagonista da vitamina K quanto à frequência de resolução do trombo, prevenção de AVE ou outros

eventos tromboembólicos e complicações hemorrágicas.⁸⁶³ Essa plausibilidade talvez se aplique a pacientes com a CCDC, mas ainda permanece por se demonstrar, e o custo do tratamento de longo prazo pode limitar seu uso em população com reconhecida vulnerabilidade e marginalização social.

O tempo para início da anticoagulação oral crônica após o AVE isquêmico é controverso, não tendo sido estudado de maneira sistemática. Aceita-se que para pacientes com AIT, seja razoável o início de anticoagulantes 24 horas após o início dos sintomas; para pacientes com déficits leves, após três dias; para pacientes com déficits moderados, após 6 a 8 dias; e para pacientes com déficits graves, após 12 a 14 dias, desde que, em todas estas situações, se exclua transformação hemorrágica após avaliação por exame de neuroimageamento.⁸⁶²

Escores de risco, como CHADS2 ou CHA2DS2-VASc, são empregados para orientação de profilaxia primária e secundária de AVE cardioembólico na vigência de FA e de outros fatores de risco cardiovasculares,^{2,722,862} independente da etiologia da cardiopatia. Em princípio, todos os pacientes com ≥ 2 pontos (talvez também homens com ≥ 1 ponto) se beneficiariam da profilaxia com anticoagulantes, entretanto o risco de complicações hemorrágicas deve ser sempre avaliado durante o uso crônico destes medicamentos.

O escore HAS-BLED (baseado em hipertensão não controlada; função renal/hepática anormal; AVE prévio; história ou predisposição a sangramento, como anemia; RNI lábil; idade > 65 anos; uso concomitante de drogas/álcool) foi validado em diferentes coortes (não de indivíduos com DC) para definir o risco de complicações hemorrágicas, com alto risco de sangramento identificado por um escore ≥ 3 .^{722,862} Nesse contexto, a avaliação de risco versus benefício deve ser definida de modo individual e compartilhada com o paciente e seus familiares.

12.7. Prevenção de Eventos Cardioembólicos na Doença de Chagas

A prevenção de eventos cardioembólicos no paciente com CCDC é de extrema importância, pelo elevado impacto negativo potencial destas complicações na morbimortalidade e qualidade de vida.² Durante o seguimento clínico, faz-se necessário rastrear, de forma periódica, as potenciais condições

de risco para eventos cardioembólicos, tais como: disfunção sistólica ventricular e IC, presença de aneurismas ventriculares ou trombos murais e arritmias (especialmente a FA).^{1,364}

Recomenda-se que todos os pacientes com DC sejam submetidos a ECG e ECO com periodicidade recorrente em seu seguimento ambulatorial e na avaliação clínica de um evento cardioembólico agudo ou prévio.^{1,2} O ECG, idealmente deve ser realizado com um traçado longo de pelo menos 30s, permitindo a identificação de arritmias atriais.¹ O ECO permite a visualização das cavidades cardíacas, identificando graus variados de disfunção sistólica ventricular esquerda, áreas regionais de discinesia, aneurismas (principalmente apicais), contraste espontâneo e trombos murais, caracterizando-os como móveis ou sésseis, com elevado potencial de embolização, ou organizados.⁸⁵⁸

A busca ativa de arritmias com alto potencial emboligênico, como flutter ou FA, também deve ser feita de forma seriada no seguimento clínico de pacientes com DC, por meio da realização de ECG anual, estratégia que também permite a identificação da progressão da forma crônica indeterminada para a de cardiopatia.²

Além disto, a anamnese e o exame físico são primordiais, avaliando sintomas como palpitação, taquicardia, dor precordial, tontura, lipotímia, mal-estar, fraqueza, dispneia, piora da classe funcional, dentre outros, que levam à suspeita clínica de uma arritmia. No exame físico, o mais notório é a identificação de pulso ou ritmo cardíaco irregular à ausculta. Como os eventos arrítmicos podem ocorrer de forma paroxística, eventualmente a arritmia pode não ser identificada no momento da avaliação clínica. Nos casos de suspeição clínica persistente, faz-se necessário realizar o monitoramento eletrocardiográfico contínuo utilizando o Holter de 24h.^{1,2,722}

Em pacientes com dispositivos implantados como MP, cardiodesfibrilador ou ressinronizador, eventualmente a irregularidade do ritmo deixa de ser percebida ao exame físico, sendo necessária a avaliação do ECG, ou mais apropriadamente, recorrer-se ao próprio registro de eventos, presente nestes aparelhos.^{2,722} Recomenda-se interrogar os dispositivos intracardíacos, de forma sistemática, em cada avaliação prevista, buscando o registro de episódios silenciosos de FA. Uma adequada interface de atuação entre as equipes de seguimento clínico (cardiologia clínica e arritmologia) faz-se

necessária para que intervenções apropriadas sejam recomendadas, como o início de anticoagulação para prevenção primária.

De acordo com diretrizes recentes de IC e arritmologia, considerando cardiopatias de diversas etiologias, a constatação de trombose mural, fenômenos tromboembólicos prévios, e FA com CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , já indicaria a anticoagulação como estratégia de profilaxia para eventos cardioembólicos.^{722,863} É plausível admitir que as mesmas recomendações seriam aplicáveis empiricamente, por extrapolação, também a pacientes com CCDC.

Como assinalado acima, reconhecendo o maior potencial emboligênico da CCDC, desenvolveu-se escore de risco específico de AVE cardioembólico para esta etiologia, ampliando as recomendações classicamente estabelecidas para outras cardiopatias.³⁶⁴ Por meio da análise de risco-benefício, os investigadores proponentes deste escore *IPEC-FIOCRUZ* também sugeriram que para indivíduos com a máxima pontuação (4-5 pontos) a incidência de AVE de 4,4% ao ano superaria a taxa estimada de 2,0% ao ano de sangramento grave associada ao uso de varfarina.³⁶⁴

Embora diretrizes anteriores tenham referendado o uso deste escore,^{1,2} torna-se hoje imperativo que o escore seja revisitado, para ser aplicado especificamente a pacientes com CCDC (isto é, não se englobando o subgrupo com FIDC, que praticamente não apresenta risco de AVE), com eventual correção dos pontos atribuíveis às variáveis (por exemplo, para a variável independente disfunção sistólica, com coeficiente beta de regressão de 2,6, foram atribuídos 2 pontos, quando o correto seria um arredondamento para 3 pontos), definição mais adequada de faixas etárias, e, sobretudo, para ser respaldado por validação externa.

Essa questão da validade externa de escores de risco assume especial relevância para serem recomendados em aplicações práticas, no contexto geral da CCDC, à luz dos conceitos atuais.^{473,864,865} Com implementação destes princípios metodológicos, o escore poderá ser revigorado e, coerente com seu inegável e histórico papel científico no contexto, recuperar mais abrangência e aplicabilidade do que atualmente se verifica.^{474, 867} Ademais, as empíricas condutas terapêuticas sugeridas quando de sua formulação,³⁶⁴

idealmente deverão ser lastreadas em estudos aleatorizados de comprovação de eficácia.^{474,866,867}

Considerando que recentemente se observa nítida tendência à maior sobrevivência de pacientes com DC e, conseqüentemente, fatores de risco cardiovascular ocorram de forma mais frequente nesta população, amplia-se a prevalência de FA (não necessariamente relacionada à própria CCDC, mas eventualmente associada à cardiopatia do idoso ou outras comorbidades clínicas), com conseqüente risco adicional de AVE cardioembólico. Desta forma, recomendações de mudanças no estilo de vida, com controle da HAS, *diabetes mellitus*, dislipidemia, cessação do tabagismo, perda de peso e atividade física regular⁷²² também são importantes para redução de eventos cardioembólicos nesta população. As recomendações de tratamento e prevenção de AVE cardioembólico na CCDC estão resumidas na **Tabela 12.2**.

Tabela 12.2 – Tratamento e prevenção de eventos cardioembólicos na CCDC			
Indicação	Conduta	Grau de recomendação	Nível de evidência
Tratamento ($\Delta t \leq 4,5h$) excluídas contra-indicações e risco potencial de transformação hemorrágica	Trombólise IV (rt-PA)	Forte	B
Anticoagulação oral (prevenção primária ou secundária)	FA com CHADS-VASc ≥ 2 (mulher) e ≥ 1 (homem)	Forte	B
	Trombo mural	Forte	C
	AVE isquêmico prévio	Forte	C
Pesquisa de acometimento cardíaco e fonte emboligênica associada à CCDC	ECO transtorácico	Forte	C
	Holter de 24h	Forte	C
	Interrogar Holter de eventos (portadores de MP/CDI)	Forte	C
Redução do risco de FA (independente da predisposição intrínseca à CCDC)	Mudança de estilo de vida (controle HAS, DM, dislipidemia, perda de peso, atividade física, cessação do tabagismo)	Forte	C

CCDC: cardiopatia crônica da doença de Chagas; CDI: cardiodesfibrilador implantável; DM: diabetes mellitus; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; FA: fibrilação atrial; IV: intravenosa; MP: marcapasso; rt-PA: ativador do plasminogênio tissular recombinante; Δt : tempo desde o início dos sintomas.

13. Condutas em Subgrupos Especiais e Abordagem de Problemas Relativos à Gravidez, à Atividade Física, ao Risco Cirúrgico, à Anestesia Geral e à Infecção COVID-19

13.1. Coinfecção *T. cruzi*-HIV

Com estimativa de 37 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS no mundo todo, o risco da coinfecção *T. cruzi*-HIV⁸⁶⁸ é uma realidade em áreas

endêmicas e não endêmicas que albergam imigrantes infectados pelo parasito.^{869,870}

A coinfeção *T. cruzi*-HIV foi registrada inicialmente em 1990⁸⁷¹ como RDC, tendo sido citada em 1988 no Brasil, pela identificação do parasito no líquor de paciente com AIDS.⁸³ Descrita principalmente no Brasil e Argentina, mas também na Bolívia, Chile, Espanha, EUA, Colômbia, Venezuela, Jamaica, Alemanha e Suíça, a RDC caracteriza-se por elevadas morbimortalidade e transmissibilidade materno-fetal,^{83,84,580,872,873} interferindo na evolução tanto da DC como da infecção por HIV. Em geral, acomete pacientes infectados por HIV com grave deficiência imunológica (células CD4⁺ <200/mm³) e carga viral detectável, por falta de resposta à terapêutica antirretroviral efetiva. Na infecção ativa por HIV, a acentuada redução de células CD4⁺ expressa a deficiência de resposta TH1,⁸⁷⁴ responsável pela ativação de CD4⁺ e de macrófagos capazes de secretar IFN- γ e destruir os parasitos, assim ocorrendo aumento de parasitemia e parasitismo tecidual.⁸⁷⁵

A RDC apresenta-se como meningoencefalite em cerca de 2/3 dos casos, seguindo-se miocardite, meningoencefalite mais miocardite, pericardite, duodenite, gastrite, eritema nodoso e colpíte.^{83,580,872,873} Na forma congênita de co-infecção *T. cruzi*-HIV,^{872,873} ocorrem abortos, baixo peso ao nascer, sepse e meningoencefalite. Mais raramente, formas oligossintomáticas manifestam-se como quadros febris, eritema nodoso, mielite, e puérpera assintomática, mas com natimorto por DC congênita.⁸⁷²

A meningoencefalite causada por *T. cruzi* deve ser diferenciada de toxoplasmose, doenças infecciosas, tumorais e degenerativas. A miocardite aguda na RDC deve ser diferenciada da miocardiopatia chagásica crônica descompensada. Níveis de CD4⁺ \leq 200/mm³ são observados em cerca de 2/3 dos casos, sendo menores na RDC do que em pacientes sem reativação. A mortalidade na RDC foi de 63 pacientes em 120 casos (52,5%).⁸³ RDC é descrita em 10%-15% dos casos de coinfeção em estudos retrospectivos e em 10% por estudos prospectivos de pacientes em acompanhamento prévio.^{83,580,873}

A prevalência da coinfeção tem sido estimada entre 1,5%-5,0% no Brasil^{83,580} e 4,2% na Argentina,⁸⁷⁶ sendo mais elevada em usuários de drogas ilícitas.⁸⁷⁷ Estima-se cerca de 4570-15360 casos de coinfeção, com base no

número de pacientes com infecção por *T. cruzi* e HIV no Brasil e Argentina, mas sugerindo-se um número muito subestimado na literatura em geral.

Entre as causas de mortalidade na coinfeção,⁸⁷⁸ AIDS foi a causa básica de morte em 2/3 dos casos e DC em 17,5%. A FIDC predomina em cerca de metade dos casos de coinfeção, a forma cardíaca ocorre em 37%, seguindo-se as formas digestiva e cardio-digestiva em 5% e 6%, respectivamente.⁸⁷³ Tem-se associado níveis reduzidos de CD4⁺ (no diagnóstico da coinfeção) ao prognóstico da reativação e mortalidade por reativação. A presença de parasitemia também tem sido associada à resposta TH2, sugerindo desequilíbrio a favor do parasito.

Desta forma, recomenda-se que casos de infecção por HIV ou por DC sejam investigados ativamente do ponto de vista clínico e epidemiológico, com indicação de triagem sorológica, visando ao diagnóstico precoce e controle de ambas as infecções.

O diagnóstico da coinfeção é realizado mediante positividade em duas provas sorológicas para ambas as infecções, e/ou provas parasitológicas para o diagnóstico da DC^{580,873}. Na DC, em caso de provas discordantes (ELISA, IFI ou HAI), uma prova confirmatória (imunoblot/imunocromatográfica), ou imunoenzimática com antígeno recombinante ou imunofluorescência é indicada. Para a infecção por HIV, ELISA ou CLIA positiva para antígenos HIV1 e HIV2 deve ser confirmada por prova de imunoblot/imunocromatográfica para antígenos HIV1 e HIV2.^{580,873} Provas parasitológicas de *T. cruzi* indiretas e PCR são específicas, mas com sensibilidades baixas para diagnóstico (cerca de 50% na forma crônica), embora mais elevadas na co-infecção.⁸⁷⁹⁻⁸⁸¹

O diagnóstico da RDC deve ser efetivado por métodos padrão-ouro de pesquisa direta do parasito por microscopia no sangue e fluidos biológicos (liquor, pericárdio) e/ou em tecidos corados.^{83,580} Métodos de concentração (creme leucocitário, microhematócrito, Strout) são mais sensíveis do que o simples exame no esfregaço do sangue periférico ou a pesquisa do parasito a fresco em sangue periférico. A biópsia pode ser indicada quando outros métodos não invasivos falharem.^{83,580} Em pacientes com RDC, as provas sorológicas para diagnóstico de DC podem ser negativas,⁸⁷⁶ não invalidando o prosseguimento da investigação por métodos de microscopia direta. A PCR qualitativa e provas parasitológicas indiretas de enriquecimento como

hemocultura e xenodiagnóstico têm baixo valor preditivo positivo para o diagnóstico da RDC, uma vez que podem ser positivas em pacientes crônicos sem reativação.⁸⁷⁹ Por outro lado, provas semiquantitativas como contagem de ninfas no xenodiagnóstico⁵⁸⁰ e de qPCR costumam ser úteis no monitoramento da RDC.^{880,881}

O tratamento antiparasitário com benznidazol é obrigatório em pacientes com RDC,^{83,580,873} na dose de 5mg/kg/d por 60 dias. O derivado nitroimidazólico (nifurtimox) é indicado como segunda escolha quando o primeiro não estiver disponível ou houver evento adverso que impeça a sua continuidade.^{83,580} Nas primeiras semanas pós-tratamento, a pesquisa direta do parasito por creme leucocitário, ajuda a monitorar a falha terapêutica em casos de resultado positivo; resultados negativos não indicam sucesso terapêutico em curto tempo. O período de acompanhamento para o controle de cura deve ser realizado com PCR qualitativa ou exames parasitológicos indiretos (hemocultura) a partir de 3, 6, 9, 12, 24 meses e provas sorológicas aos 6,12, 24 meses do início da terapêutica.

Em pacientes coinfectados sem RDC, tem-se mostrado melhor resposta antiparasitária quando ocorre parasitemia patente ou em níveis mais elevados inicialmente.⁵⁸⁰

Recomenda-se o seguimento em unidades de referência para controle tanto da carga viral com controle da terapêutica antirretroviral efetiva para restaurar a resposta TH1, como da DC, com monitoramento da parasitemia, para evitar a RDC ou permitir seu diagnóstico e tratamento precoces (**Tabela 13.1**).

A indicação de profilaxia secundária com benznidazol (5mg/kg/d 3x/semana) em pacientes com CD4⁺<200 células mm³, em similaridade à prevenção de outras infecções oportunistas, é controversa, não havendo estudos prospectivos ou séries retrospectivas confiáveis a respeito na DC.

13.2. Soropositividade em Doadores Potenciais nos Bancos de Sangue

No Brasil, o rastreamento sorológico para DC é obrigatório para todos os doadores de sangue desde 1969.⁸⁸² Após o surgimento da AIDS na década de 1980, diversas medidas e legislações foram desenvolvidas e adotadas para aumentar o controle dos bancos e doadores de sangue, particularmente com a

Tabela 13.1 – Recomendações para diagnóstico e tratamento de infecção por <i>T. cruzi</i>/HIV		
Sumário das recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Busca ativa do diagnóstico da coinfeção mediante suspeita clínico-epidemiológica por exames sorológicos	Forte	B
Monitoramento de pacientes com coinfeção quanto à parasitemia por métodos moleculares e parasitológicos para evitar a reativação, de preferência a cada 3 meses	Forte	B
Uso de terapêutica antirretroviral efetiva para manter a resposta imune adequada	Forte	A
Diagnóstico da reativação por métodos de concentração mediante microscopia direta no sangue e fluidos biológicos ou biópsia	Forte	B
Uso de PCR quantitativo para diagnóstico da reativação após estabelecer os limites entre reativação e não reativação na região endêmica, a partir de diferenças entre número de cópias na reativação e não reativação em grande número de pacientes, mediante uso de iniciadores conhecidos e linhagens moleculares prevalentes	Ponderado	C
Não utilizar métodos parasitológicos indiretos ou métodos qualitativos positivos na forma crônica da doença de Chagas para diagnóstico da reativação	Ponderado	B
Tratamento da reativação com benznidazol imediatamente após o diagnóstico, com hospitalização em casos graves com comprometimento encefálico, miocárdico e/ou medular	Forte	C
Tratamento pré-emptivo na coinfeção em pacientes com parasitemia elevada por xenodiagnóstico (>20% de ninfas +) ou PCR quantitativo bem padronizado com valores mais elevados que a mediana dos casos na região	Ponderado	B
Manter tratamento antirretroviral eficaz para garantir resposta imune adequada, níveis de CD4+ >200/mm ² e carga viral indetectável para evitar a reativação	Ponderado	B
Profilaxia secundária 2x/semana com benznidazol em pacientes com CD4+ <200 cel/mm ³	Ponderado	C

criação de hemocentros e a centralização das atividades de controle e vigilância sob a responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde.⁸⁸³

A portaria do Ministério da Saúde nº 158 de 2016 estabelece como inapto para doação de sangue indivíduo com histórico de contato domiciliar com triatomíneos em áreas endêmicas e quem apresenta diagnóstico clínico ou laboratorial para DC.⁸⁸⁴ Na triagem sorológica são utilizados testes sorológicos automatizados de alta sensibilidade e especificidade para detecção de anticorpos da classe IgG anti-*T. cruzi*, sendo os mais utilizados os testes de ELISA e, mais recentemente, a CLIA.^{885,886} Na triagem sorológica dos bancos de sangue, apenas um teste sorológico se faz necessário, podendo ser repetido se a amostra apresentar resultado positivo.⁸⁸⁷ Caso positivo, o sangue doado não poderá ser utilizado e o doador deverá ser contactado e encaminhado para esclarecimento diagnóstico em centros de referência em DC.

Com o controle da transmissão vetorial e transfusional, a prevalência média da DC entre doadores de sangue vem se reduzindo rapidamente. Projeções mais recentes estimam a prevalência para DC no Brasil em 0,18% dos potenciais doadores de sangue.² No entanto, estas taxas podem sofrer variações de acordo com as áreas onde são realizadas as doações e a idade

dos doadores, sendo habitualmente maiores em regiões historicamente endêmicas e em faixas etárias mais altas.⁸⁸⁸

Pesquisas recentes desenvolvidas em doadores de sangue na região Nordeste apuraram prevalências de 0,17% a 0,57% no estado do Ceará e de 0,18% a 2,4% no estado do Piauí.^{889,890} Estudo desenvolvido em Uberaba, com grande número de doadores por período de 15 anos, demonstrou queda da taxa de prevalência de 0,03% ao ano, observando-se, no último ano estudado, apenas 0,08% dos doadores inelegíveis por soropositividade.⁸⁹¹

Com a queda da prevalência entre os doadores mais jovens, tem-se observado o aumento de casos inconclusivos ou indeterminados, sendo a maior parte resultante de testes falsos-positivos.⁸⁸⁵ Todos os casos positivos devem ser encaminhados para centros de referência em DC para repetição e realização de novos testes para confirmação ou descarte do diagnóstico da doença.

13.3. Atividade Física

A prática de atividade física é uma importante estratégia de intervenção para a prevenção e tratamento de inúmeras doenças crônicas, principalmente aquelas relacionadas ao sistema cardiovascular.⁸⁹² Recentemente, a OMS publicou recomendações sobre a prática de atividade física em indivíduos saudáveis e com condições específicas de saúde e doença. Em geral, recomenda-se a realização de 150 minutos de atividades físicas de moderada intensidade e/ou 75 minutos de atividades físicas vigorosas por semana para obtenção de benefícios em termos de saúde cardiovascular.

Além disto, devem ser realizados exercícios de fortalecimento para os principais grupamentos musculares, pelo menos duas vezes por semana, com intensidade moderada, avaliada por meio de escala de esforço percebido. Exercícios de flexibilidade e de equilíbrio devem também ser realizados, principalmente em indivíduos idosos, com intuito de manutenção da amplitude de movimento e autonomia para a realização das atividades da vida diária.

Benefícios de saúde podem ser obtidos mesmo para níveis de atividade física inferiores a esta recomendação, devendo a prática de atividade física ser iniciada de forma gradual em indivíduos previamente inativos.⁸⁹³ Realizar pequenos volumes de atividades físicas traz mais benefícios à saúde em

comparação com ser inativo, sendo que maiores volumes de atividades físicas podem trazer melhores benefícios por importante relação dose-resposta.^{893,894}

Entretanto, os benefícios da atividade física na saúde física e mental em indivíduos com DC ainda não foram plenamente explorados. Alguns trabalhos apresentam resultados promissores para a melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida,⁸⁹⁵⁻⁸⁹⁷ porém tais estudos incluíram apenas pacientes com a forma cardíaca da doença, não havendo trabalhos adequados na literatura que avaliem a influência desta estratégia na FIDC.

Assim, em linhas gerais, as recomendações de exercícios para pessoas com FIDC devem ser idênticas à da população em geral, objetivando melhora dos parâmetros de aptidão física, controle de comorbidades e melhora da qualidade de vida. Intervenções no estilo de vida que aumentem gradualmente os níveis de atividade física devem ser estimulados, levando sempre em consideração a capacidade física e funcional de cada indivíduo para a realização das atividades propostas. Alguns trabalhos têm demonstrado que a prática de atividade física está associada à melhoria do trânsito intestinal, entretanto seus efeitos em indivíduos com a forma digestiva da DC ainda não foram investigados.⁸⁹⁸

Os efeitos da atividade física na CCDC foram objeto de trabalhos recentes, principalmente por meio de programas de reabilitação cardiovascular.⁸⁹⁵⁻⁸⁹⁷ Em trabalho pioneiro sobre o assunto, ECR investigou os efeitos de programa de reabilitação cardiovascular em pacientes com CCDC acompanhados por três meses, tendo o treinamento físico promovido melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida.⁸⁹⁵

Posteriormente, estudo de intervenção relatou que um programa de reabilitação cardiovascular em pacientes com IC por DC foi associado à melhora da função cardíaca avaliada pela FE do VE, da força da musculatura respiratória e da qualidade de vida após oito meses de acompanhamento.^{896,899}

Mais recentemente, o ECR PEACH observou melhora da capacidade funcional e da microcirculação após seis meses de programa de reabilitação cardiovascular, em pacientes com CCDC com e sem IC.^{897,900} Dessa forma, o exercício físico tem se mostrado como estratégia de intervenção bastante eficaz na melhora de diversos parâmetros clínicos e da qualidade de vida na CCDC (**Tabela 13.2**).

Tabela 13.2 – Recomendações para prática de atividade física em indivíduos com doença de Chagas		
Sumário das recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Benefícios da atividade física em indivíduos com a forma indeterminada da doença de Chagas	Forte	C
Benefícios da atividade física em indivíduos com a forma cardíaca da doença de Chagas	Ponderado	B
Benefícios da atividade física em indivíduos com a forma digestiva da doença de Chagas	Ponderado	C

13.4. Gestantes

A prevalência de infecção por *T. cruzi* entre mulheres grávidas varia de <1% a 70,5% dependendo do país, da área geográfica e da localidade (rural ou urbana), enquanto a taxa de transmissão vertical em países endêmicos varia entre 0% e 18,2%^{38,39}. A taxa de transmissão vertical por *T. cruzi* apresenta diferenças regionais, variando em torno de 1,0% no Brasil e de 4% a 12% em outros países do Cone Sul, e parece depender de fatores ligados ao parasito e ao hospedeiro⁴⁰.

A transmissão congênita da DC pode ocorrer durante qualquer fase da doença materna, entretanto, a maior taxa de transmissão ocorre em gestantes com a fase aguda da doença, aproximadamente 30%, enquanto a taxa geral é de 4,7%.^{88,901} No Brasil, a frequência da transmissão congênita varia de 0% a 5,2%, entretanto, há grande heterogeneidade dependendo da região avaliada. A taxa mais alta de transmissão congênita regional foi observada na região Sul-Sudeste (2,1%), seguida pela região Nordeste (1,6%) e Centro-Oeste (0,9%).⁸⁷

As evidências de risco geral aumentado de aborto ou prematuridade em gestantes soropositivas são inconclusivas. No entanto, estudos sugerem que a infecção crônica materna não influencia o curso clínico da gravidez ou a saúde dos recém-nascidos, desde que não haja transmissão vertical. Porém, a infecção do feto aumenta a possibilidade de parto prematuro, baixo peso ao nascimento e natimortalidade.⁹⁰²

A transmissão congênita do *T. cruzi* é processo complexo, resultante da interação de múltiplos fatores relacionados ao parasita, à placenta e à resposta imune do feto e da mãe.⁹⁰³ A carga parasitária de mulheres infectadas durante

a gravidez é fator fundamental para a transmissão congênita.⁹⁰⁴ A parasitemia pode reaparecer com RDC geralmente associada à imunossupressão fisiológica transiente que ocorre durante a gravidez.⁹⁰⁵ Adicionalmente, o papel da idade da mãe e do número de gestações no aumento do risco de transmissão ainda precisa ser melhor investigado. Por outro lado, evidências sugerem que a ativação da resposta imunológica inata em gestantes pode contribuir para a redução da ocorrência e gravidade da infecção congênita, mediante a regulação de mediadores pró e anti-inflamatórios.⁹⁰⁶

O impacto da DC no transcurso da gravidez é controverso. Alguns trabalhos apontam no sentido da benignidade desta associação, enquanto outros relatam elevada incidência de complicações na gestação e de mortalidade perinatal, bem como hipotrofia neonatal, considerando as gestantes infectadas pelo *T. cruzi* como grupo de alto risco obstétrico.⁹⁰⁷

Gestantes com CCDC têm prognóstico estreitamente relacionado à gravidade da disfunção ventricular e classe funcional no início da gravidez. Pacientes que iniciam a gestação em classe funcional I e II geralmente chegam ao parto sem intercorrências; já aquelas em classe funcional III ou IV têm probabilidade de 25% a 50% de morte.⁹⁰⁸ A cardiopatia, desde que assistida e sem maior gravidade, não contraindica a gravidez. Pacientes com IC e ou arritmias graves devem ser desaconselhadas a engravidar, mas caso engravidem requerem acompanhamento e cuidados especiais.

O tratamento etiológico não deve ser instituído em gestantes, ou para mulheres em idade fértil e que não estejam em uso de contraceptivos. No entanto, já há evidências de que o tratamento etiológico reduz o risco de transmissão congênita numa gravidez subsequente.⁵⁶⁹⁻⁵⁷¹

Além disto, no caso exclusivo de DC aguda, o tratamento etiológico pode ser instituído na gestante, levando-se em consideração a morbimortalidade materna, risco mais elevado de transmissão congênita e de impacto na saúde do recém-nato. As gestantes com DC aguda grave (miocardite ou meningoencefalite) devem ser tratadas independentemente da idade gestacional pela alta morbimortalidade materna, além do alto risco de transmissão congênita da DC (22% a 71%) e do potencial impacto na saúde dos neonatos. Gestantes com DC aguda não grave devem ser tratadas

idealmente a partir do segundo trimestre de gestação, devido ao risco potencial de malformação congênita relacionado ao benznidazol.⁸

O uso de medicamentos com ação sobre o sistema cardiovascular, pela gestante com DC, deve seguir indicação médica seletiva e individualizada, devido ao risco potencial de efeitos colaterais sobre o feto. As mães infectadas deverão ser tratadas após o parto e o período de lactação, para evitar a interrupção da lactação como resultado de possíveis reações adversas. A DC deve ser investigada sistematicamente em parentes e outras crianças nascidas de mães infectadas (diagnóstico sorológico), e os casos positivos devem ser avaliados clinicamente e tratados de acordo com os princípios já expostos.⁸⁶

13.5. Recém-natos

Em áreas livres de vetores dentro e fora da América Latina, a transmissão vertical congênita ou perinatal, é atualmente a principal forma de infecção pelo *T. cruzi*, superando aquelas por transfusão de sangue e transplante de órgãos. Apesar da subnotificação e subestimação evidentes globalmente, mais de dois milhões de mulheres em idade fértil já estão infectadas com *T. cruzi*, e 1%-10% dos conceptos de mães infectadas nascem com DC. Com base nas recentes demonstrações de que a transmissão congênita pode ser evitada, a OMS mudou seu objetivo em 2018, do controle para a eliminação da DC congênita.^{86,569,571}

A gravidade da DC congênita varia amplamente, desde casos assintomáticos até infecção fatal, que está relacionada ao nível de parasitemia no nascimento.⁹⁰⁴ Em trabalhos realizados no Brasil, Argentina, Chile e Paraguai foi demonstrado que 60% a 90% dos recém-natos com infecção congênita são assintomáticos. Nos sintomáticos, as alterações clínicas mais frequentes foram prematuridade, baixo peso, febre e hepatoesplenomegalia.⁸⁶ O diagnóstico de infecção congênita deve ser pesquisado em todas as crianças nascidas de mães soropositivas, não apenas no primeiro mês de vida, mas também aos 6 e 12 meses de idade. O acompanhamento por um ano é essencial, pois proporção significativa de casos é inicialmente negativa e a doença só é detectada em um estágio posterior.⁸⁶

Os métodos de diagnóstico mais recomendados no primeiro mês após o nascimento baseiam-se na pesquisa direta do *T. cruzi*, mediante a utilização de

métodos de concentração por centrifugação, como a técnica do microhematócrito.⁹⁰⁸ Quando positivos, estes testes oferecem um diagnóstico indiscutível e definitivo da infecção, contudo, nas situações em que a carga parasitária é baixa, principalmente quando a transmissão ocorre no último trimestre da gestação, ou durante o parto, os exames podem gerar resultados falso-negativos. Dessa forma, testes mais sensíveis e automatizados são necessários para a detecção precoce da infecção congênita. O resultado positivo determina o início imediato do tratamento etiológico.⁸⁶ A DC congênita é considerada aguda e, portanto, de notificação obrigatória.

Em caso de exame parasitológico negativo, deve-se completar a investigação diagnóstica com testes sorológicos (com duas técnicas distintas), após o 7º mês de vida. Estudo sorológico antes do 6º mês não é útil, devido à passagem passiva de anticorpos maternos para a criança. Após o 10º mês, tais anticorpos desaparecem e o diagnóstico de DC congênita é mais preciso, entretanto, o atraso no diagnóstico diminui a eficácia do tratamento e aumenta o risco de perda de acompanhamento do bebê.⁸⁶ A sorologia negativa após o período acima referido permite a exclusão do diagnóstico de infecção pelo *T. cruzi*.

Os métodos moleculares representam alternativa promissora e têm sido amplamente utilizados para a detecção precoce das infecções congênitas, especialmente na Europa. Contudo, são métodos dispendiosos, exigem considerável treinamento técnico e necessitam de cuidadosa padronização, o que dificulta a sua implementação na rotina laboratorial. Como consequência, os métodos moleculares requerem validações clínicas mais amplas, antes de serem considerados padrão-ouro para diagnosticar infecções congênitas.⁸⁶

O tratamento da infecção pelo *T. cruzi* no recém-nato é altamente eficaz e pode ser realizado com benznidazol (primeira opção no Brasil) ou nifurtimox, por 30 a 60 dias, com menos eventos adversos do que aqueles descritos em adultos, e taxa de cura acima de 90%. As doses preconizadas para crianças são benznidazol 10 mg/kg/dia em 3 ou 2 tomadas e nifurtimox 15 mg/kg/dia em 3 tomadas, sendo que o benznidazol tem apresentação de comprimidos de 12,5 mg, que podem ser diluídos em água. O benznidazol é disponibilizado pelas secretarias estaduais de saúde e o nifurtimox deve ser solicitado a OPAS, via grupo técnico de doença de Chagas da SVS do Ministério da Saúde.

Ensaio clínico recentemente publicado utilizou nifurtimox para tratar crianças (0 a 17 anos de idade) na Argentina, Colômbia e Bolívia e comparou o tratamento de 30 dias contra 60 dias de duração. Ao final de 12 meses de seguimento, ambos os regimes demonstraram significativa soroconversão ou sororredução comparativamente a controles históricos, e sendo o regime de 60 dias de duração, superior ao de 30 dias de duração no grupo de 2-17 anos de idade. O nifurtimox foi bem tolerado, com efeitos adversos na maioria leves ou moderados e sem sequelas, sendo que apenas 4% destes eventos obrigaram à interrupção do tratamento.⁹⁰⁹

O acompanhamento do resultado da terapêutica etiológica deve ser realizado por testes parasitológicos e/ou moleculares nas semanas seguintes ao início do tratamento para neonatos com parasitemia. Após o término do tratamento, os pacientes devem ser acompanhados a cada 6 meses com testes sorológicos quantitativos. O paciente é considerado curado quando a sorologia se torna negativa em dois testes consecutivos.⁸⁶ O tempo necessário para ocorrer a negatificação depende da idade e do início do tratamento. As crianças diagnosticadas nos primeiros meses de vida negativarão a sorologia entre o segundo e 12º mês, após o início do tratamento. Os sistemas de saúde devem avaliar e implementar estratégias que facilitem o diagnóstico mais precocemente possível da infecção congênita, considerando a frequente má adesão das mães aos atendimentos de acompanhamento nos centros de saúde.⁸⁶

Considerando o risco de transmissão ao recém-nato ou lactente pelo contato com secreções maternas, recomenda-se suspender temporariamente a amamentação apenas nos casos de mães com RDC ou em fase aguda e, mais enfaticamente, aquelas que portem fissuras ou sangramentos mamilares. É importante a avaliação caso a caso considerando o grande benefício da amamentação nos primeiros meses de vida da criança. Conclusivamente, mães que já estejam utilizando o tratamento antiparasitário há pelo menos 30 dias, mesmo nos casos acima apontados, podem amamentar livremente.²

13.6. Risco Cirúrgico e Anestesiológico

Pacientes com CCDC têm riscos cirúrgico e anestésico aumentados por diversas razões, que devem ser consideradas nos períodos pré, intra e pós-operatório.

O cuidado pré-operatório mais importante é o controle da IC, com a otimização medicamentosa, e a correção de eventuais distúrbios hidroeletrólíticos.

A avaliação da função ventricular, por meio do ECO, deve ser feita sempre que possível. O ECG deve ser realizado em todos os candidatos à cirurgia e, em pacientes com arritmias ou sintomas compatíveis, a monitorização eletrocardiográfica dinâmica pelo sistema Holter pode ser necessária. Fármacos antiarrítmicos não devem ser suspensos, mas os anticoagulantes orais devem ser interrompidos. No caso dos novos anticoagulantes orais inibidores diretos da trombina, como a dabigatrana, ou dos inibidores do fator Xa, como a rivaroxabana, apixabana e edoxabana, podem simplesmente ser suspensos de 24 a 48 horas antes da cirurgia. No caso da varfarina, deve ser suspensa idealmente 5 dias antes da cirurgia, que poderá ser realizada quando o INR for inferior a 1,5. Durante o período de suspensão da varfarina, os pacientes com alto risco para eventos tromboembólicos devem receber anticoagulação com heparinas, por exemplo a enoxaparina subcutânea em dose plena. Finalmente, a avaliação pré-operatória do paciente com DC deve considerar a eventual presença de megaesôfago, o qual acarreta risco aumentado de aspiração pelas vias aéreas, durante os períodos intra e pós-operatórios.⁹¹⁰

Durante a cirurgia, o paciente com CCDC requer um manejo anestésico individualizado. O anestesista deve levar em consideração aspectos hemodinâmicos como a disfunção miocárdica, muitas vezes biventricular, que limitam a infusão de volumes de líquidos, e aumentam o risco de arritmias cardíacas.⁹¹⁰ A monitorização eletrocardiográfica contínua é essencial para controle de arritmias ventriculares malignas e bradiarritmias. A monitorização hemodinâmica invasiva arterial e venosa central é interessante e deverá ser implementada nos casos mais graves e em cirurgias de maior porte. O implante de MP cardíaco transvenoso temporário deve ser considerado nos pacientes com grau avançado de BAV, principalmente quando associado a distúrbios de condução intraventricular. O ECO transesofágico intraoperatório fornece

valiosas informações sobre a resposta inotrópica à medicação anestésica e o estado volêmico do paciente, e pode ser muito útil em casos selecionados.

Os cuidados anestesiológicos são muito importantes. Nos pacientes com disfunção ventricular, a indução anestésica pode resultar em rápida deterioração hemodinâmica, que ocorre principalmente por vasoconstrição periférica e ação inotrópica negativa induzida pelos agentes anestésicos.⁹¹⁰ A infusão intraoperatória de volumes deve ser muito criteriosa. Pacientes em uso de vasodilatadores e diuréticos para o tratamento de IC, comumente apresentam níveis pressóricos baixos, bem como levam um tempo maior para ação de anestésicos venosos, devido à circulação mais lenta.⁹¹¹ Além disto, a presença de insuficiência hepática, conseqüente à IC direita, e a insuficiência renal, alteram a farmacocinética da maioria das medicações.

A disfunção autonômica do paciente com CCDC reduz a reserva contrátil, e pode atenuar a ação de catecolaminas exógenas, requerendo doses acima das usuais para estabilização hemodinâmica.⁴²² O melhor esquema anestésico deve promover o menor grau de depressão miocárdica e de vasodilatação possível. Todo anestésico inalatório e a maioria dos anestésicos venosos são depressores do miocárdio,⁹¹² necessitando de titulação e monitorização criteriosa por parte do anestesista. Sempre que possível, conforme o tipo de cirurgia, técnicas de anestesia regional, isoladamente ou em associação com a anestesia geral devem ser utilizadas, por apresentarem menor risco de instabilidade hemodinâmica.⁹¹⁰

Pacientes com CCDC frequentemente são portadores de dispositivos eletrônicos implantáveis para o tratamento de arritmias e/ou IC. Em caso de utilização do termocautério durante a cirurgia, tais dispositivos requerem atenção específica. A produção de ruídos elétricos pelo termocautério leva à interpretação equivocada dos eventos elétricos do coração por parte do dispositivo, com conseqüente inibição de estímulos elétricos necessários ou liberação de terapias de choque elétrico inapropriadas. Os portadores de MP devem ter o dispositivo programado no modo DOO ou VOO. Os portadores de CDI devem ter as terapias desligadas durante a cirurgia ou utilizarem um ímã sobre o dispositivo, para inibição de eventuais choques inapropriados. O acesso venoso central deve ser feito com cuidado nestes pacientes, pelo risco de o fio guia gerar ruídos pelo contato com o eletrodo de choque, levando a descargas

inadequadas.⁹¹³ Independentemente do tipo do dispositivo, o termocautério deve ser programado no modo bipolar e com a menor potência efetiva, utilizado de forma intermitente e com a placa neutra localizada o mais distante possível da unidade geradora.

O pós-operatório de pacientes com CCDC deverá ser feito em unidade de terapia intensiva, nos casos com disfunção ventricular ou arritmias cardíacas e nas cirurgias de grande porte. A medicação anticoagulante oral em uso anterior à cirurgia, e que necessitou suspensão temporária no trans-operatório, bem como as demais medicações para IC e arritmias, devem ser reintroduzidas assim que possível.

13.7. Doença de Chagas e infecção por Coronavírus

A disseminação mundial da doença causada pelo novo Coronavírus (SARS-Cov-2), a COVID-19, fez com que a OMS a declarasse como pandemia, em março de 2020. Seguindo o mesmo perfil epidemiológico global, os estudos demonstraram inter-relação entre potencial de gravidade e comorbidades com ênfase em doença cardiovascular e taxas de letalidade maiores em pacientes com estas doenças, comparativamente ao que ocorre na população geral.⁹¹⁴

Dos pacientes com COVID-19, > 80% apresentam sintomas leves como febre, dor de garganta e tosse,⁹¹⁵ porém as taxas de mortalidade podem ir de 2,3% até 27%^{916,917} em populações vulneráveis, incluindo idosos e pacientes com comorbidades,^{918,919} devido a complicações graves, como pneumonia, tromboembolismo, sepse, insuficiência renal e cardíaca.^{920,921} A infecção por SARS-CoV2 pode afetar o sistema cardiovascular por diversos mecanismos, incluindo lesão miocárdica inflamatória (miocardite), tromboes intravasculares, síndrome de Takotsubo, e causando IC, arritmias e choque circulatório.⁹²² Pacientes com IC têm maior mortalidade por COVID-19 do que pacientes sem IC,⁹²³ podendo chegar a 40%.⁹²⁴ Assim a pré-existência de IC é fator de risco indubitável para mortalidade por COVID-19.⁹²³

A consequência da pandemia da COVID-19 sobre o estado de saúde de pacientes com DC ainda é, em grande parte, desconhecida.⁷¹ Por serem, muitos deles, cardiopatas, são vulneráveis a infecções graves, e podem ter complicações graves causadas pela COVID-19,⁹²⁵ inclusive maior mortalidade quando apresentam IC.⁹²³ Além disto, há alta prevalência de comorbidades na

população com DC que está envelhecendo graças a medidas de controle da transmissão de DC e melhora global do sistema de saúde.⁹²⁶ Assim, é possível, até provável, que haja maior morbidade/mortalidade relacionada à COVID-19 em pacientes com DC. No entanto, registro amplo recente no Brasil indicou que a mortalidade intra-hospitalar por COVID-19 foi similar entre pacientes com e sem DC, pareados por sexo, idade, hipertensão e *diabetes mellitus*, mesmo sendo a IC e a FA mais prevalentes no grupo com a infecção crônica por *T. cruzi*.¹⁰⁴

A prevenção da COVID-19 para os pacientes com DC, cursando em qualquer fase da moléstia, segue as mesmas recomendações para a população em geral, contidas nas diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil, porém com recomendações redobradas e atenção especial às indicações de vacinas, de acordo com a faixa etária, para profilaxia das infecções por Pneumococos e vírus Influenza e de COVID-19.⁹²⁷ Os pacientes com DC têm indicativo prioritário de vacinação anti-COVID-19 e configuram grupos de risco importantes nas estratégias vacinais, tanto para COVID-19 como para outras doenças imuno-preveníveis por vacinas, com risco de desenvolvimento de pneumonias graves e ou acometimento cardíaco.

Para indivíduos com DC que adquirem a infecção por SARS-CoV-2, recomenda-se que os cuidados médicos devam ser instituídos desde o nível de APS, com ênfase nas condições de risco associados à miocardite e aos fenômenos intravasculares tromboembólicos (Figura 13.1).

Em casos moderados ou graves de COVID-19, pode-se usar corticoterapia, quase sempre indicada a partir do 6º dia de doença e utilizada por período curto de tempo. Não há qualquer contraindicação do uso de corticóides nos pacientes com DC coinfectados com COVID-19, uma vez que seu efeito imunodepressor, que poderia ser danoso para a resposta do paciente ao *T. cruzi*, não é alcançado nas doses recomendadas, e por períodos curtos de tempo. Contudo, o manejo e indicações devem ser conduzidos por associação de Infectologista e Cardiologista.⁹²⁸

Nos pacientes com CCDC e COVID-19 leve, deve-se manter as medicações cardiovasculares e a anticoagulação anteriormente indicadas, já que não há indicativos de que sejam prejudiciais. Nos casos moderados ou graves, a anticoagulação oral será trocada por heparina de baixo peso

molecular e a medicação cardiovascular deverá ser reavaliada, conforme a hemodinâmica do paciente.

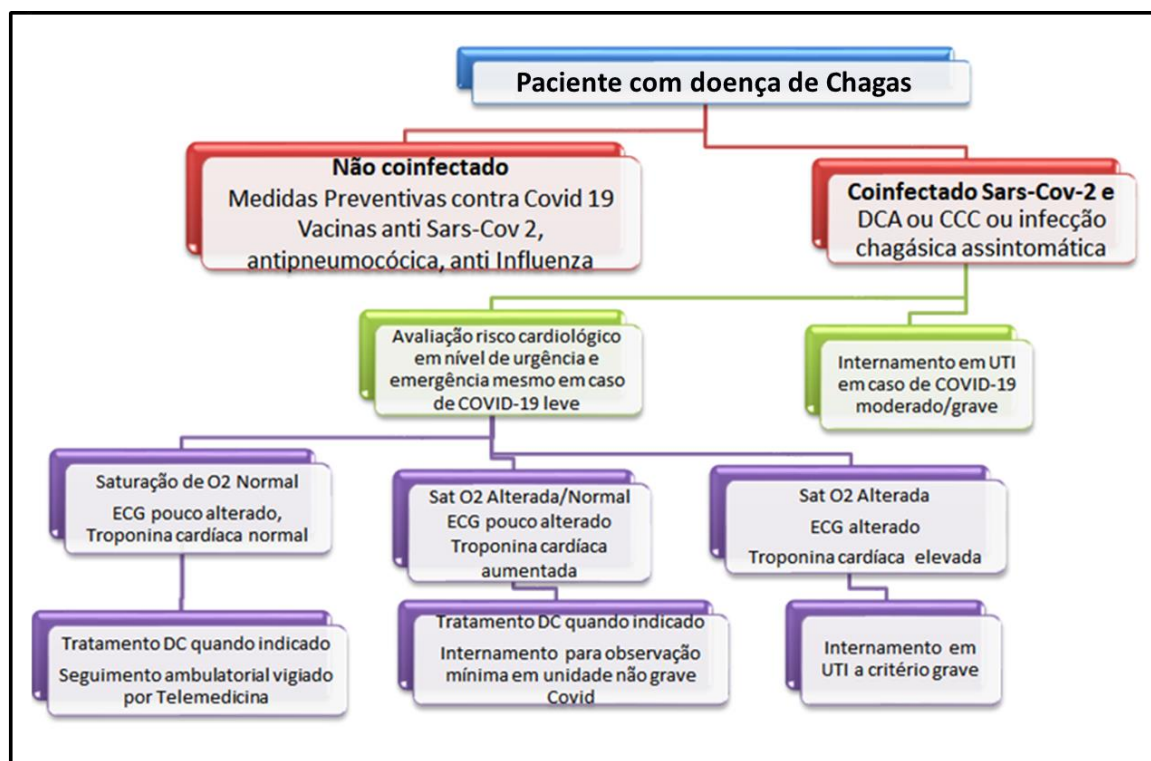


Figura 13.1 – Fluxograma recomendado para atenção médica ao paciente com doença de Chagas em duas vias de abordagem: prevenção de Covid-19 ou coinfectados

13.8. Transplante Não-Cardíaco e Terapia Imunossupressora

A transmissão da DC por transplante de órgãos foi descrita pela primeira vez no Brasil em 1981, após transplante de rim.⁹²⁹ Depois disto, vários relatos de transmissão de DC após doação de rim, fígado, coração, ou medula óssea surgiram na literatura mundial, sendo que a taxa de transmissão variou conforme o órgão, por exemplo de 13%⁹³⁰ a 16%⁹³¹ no caso de transplante de rim, 20%⁹³⁰ a 22%⁹³² no de fígado, e até 75% no de coração.⁹³⁰ Além disto, foi detectada RDC em receptores de órgãos sólidos de pacientes com DC crônica.

A maior experiência é com transplante de rim, onde a RDC ocorre principalmente no primeiro ano, mas varia amplamente entre os centros, de 8% a 22%.^{933,934} No caso do transplante de fígado, a experiência ainda é limitada, porém observa-se que a incidência de RDC varia conforme o centro, de forma similar ao transplante de rim.⁹³⁴ Outra situação é o transplante de medula óssea em pacientes com DC crônica assintomáticos. Neste caso, o risco de RDC variou de 17% a 40%.⁵⁸³

Portanto, ambas as situações demonstram a persistência do parasita nos pacientes com DC crônica. Em consequência, no Brasil, a Portaria nº 2.600 de 2009 determina a testagem para DC: (1) em todas as doações, seguindo-se os mesmos algoritmos utilizados para triagem de doadores de sangue; (2) para fins de inscrição dos potenciais receptores de órgãos no Cadastro Técnico Único; e (3) em todos os cadáveres, potenciais doadores de órgãos, tecidos, células ou partes do corpo antes da alocação dos enxertos. A portaria também estabelece que o coração de doadores com DC não deva ser utilizado em transplante, enquanto que rim, pâncreas, fígado e pulmão de doadores com DC podem ser transplantados, desde que autorizado pelo receptor e equipe de transplante, apesar do risco de transmissão e implicando em necessidade de monitorização após o procedimento.

13.8.1. Doador com Doença de Chagas e Receptor sem Doença de Chagas

O risco neste caso é de transmissão da DC. No caso de doador vivo, idealmente ele deverá ser tratado com benznidazol por 60 dias antes do procedimento. Caso seja imperativo que o transplante ocorra antes de se completar o tratamento, o transplante poderá ser realizado após 14 dias de tratamento,^{2,651,934} com base na queda da parasitemia nesta fase do tratamento.⁵⁸⁷

No caso de doador não tratado, a conduta mais recomendada é a monitorização da ocorrência de transmissão da DC e o tratamento dos casos diagnosticados, quando se observam bons resultados, com alta taxa de cura.^{2,583,931,935,936} Já o uso profilático de benznidazol, que seria aplicável de rotina, é controverso, alegando-se a alta toxicidade do fármaco associada à baixa taxa de transmissão.

A monitorização é feita com pesquisa direta de *T. cruzi* no sangue periférico semanalmente, até 60 dias, e exames parasitológicos indiretos e sorológicos aos 30 e 60 dias após o transplante. A seguir, exames clínicos, sorológicos e parasitológicos (diretos/indiretos/PCR) devem ser realizados a cada dois meses até um ano de seguimento; posteriormente, a cada seis meses, enquanto persistir a imunossupressão (tempo dependente da modalidade e do tipo de transplante). Fora dos controles habituais, qualquer

sinal clínico suspeito de DC aguda deverá ser investigado por meio de exames parasitológicos.

O PCR pode ser utilizado em lugar de exames parasitológicos indiretos.² Em qualquer momento, caso seja detectada infecção aguda, o tratamento antiparasitário convencional deverá ser instituído.² Também é importante ressaltar que exames sorológicos podem não se positivar devido à imunossupressão vigente nestes pacientes. A monitorização é mais frequente no início, já que a maioria dos casos de transmissão com infecção aguda se dá entre 3 e 29, com média de 8 semanas.⁹³⁰

Ao comparar 13 pacientes que não foram monitorados corretamente com 19 que fizeram monitorização semanal, viu-se que no primeiro grupo, cinco pacientes tiveram diagnóstico de DC sintomática, dos quais quatro morreram, enquanto que no outro grupo, quatro transmissões foram confirmadas e receberam tratamento anti-parasitário, e não desenvolveram doença sintomática.⁹³⁰ Os testes parasitológicos devem ser feitos semanalmente durante o tratamento ou até que dois testes consecutivos negativos sejam obtidos.⁹³⁴

13.8.2. Receptor com Doença de Chagas

A prevalência de DC entre candidatos a transplante de órgãos sólidos é maior no de coração, devido à própria característica específica de ela cursar com IC refratária em muitos casos.

Embora RDC possa ocorrer durante períodos de imunossupressão, após qualquer transplante de órgãos sólidos, formas graves desta complicação, como meningoencefalite⁹³⁷ e lesões tumor-símile intracerebral ("chagomas")⁹³⁸ são incomuns. Em recipientes de transplante renal, RDC ocorre principalmente no primeiro ano após o transplante, ou quando se intensifica a imunossupressão, após episódios de rejeição. A RDC pode ser totalmente assintomática, e quando manifestações clínicas aparecem são usualmente na forma de envolvimento subcutâneo (eritema nodoso-like, paniculite) em membros. Se o tratamento não é instituído, as lesões podem evoluir para úlceras dolorosas. Miocardite e encefalite também são descritas, mas menos frequentemente. A resposta ao tratamento é boa, com sobrevida adequada do paciente e do enxerto, a longo prazo.⁹³³

Analogamente ao exposto acima, para outro contexto similar, há duas condutas debatidas para o receptor de transplante, que já tem DC diagnosticada: fazer-se tratamento antes do transplante, no receptor já assim infectado, ou instituir-se conduta expectante, para diagnóstico e tratamento da eventual RDC. O tratamento rotineiro de recipientes assintomáticos, mas com DC, antes da receberem o transplante poderia, teoricamente, reduzir a chance de RDC após a imunossupressão; porém não há evidência conclusiva a favor desta assertiva e da correspondente conduta profilática; e, ao contrário, falha desta conduta já foi relatada.⁹³⁹

Além disto, muitos recipientes, por terem doença terminal em órgãos vitais, podem, na verdade, terem contraindicação para o uso de tripanossomicidas. Portanto, a conduta preferida é a monitorização de rotina da parasitemia e de outras evidências de RDC, de forma a se poder instituir tratamento específico, de forma precoce, e aumentar o sucesso do tratamento com menor número de casos graves ou fatais.^{2,934} Ademais, o resultado do tratamento da RDC é usualmente favorável, com altas taxas de cura e baixa mortalidade.

Todos os recipientes infectados com *T. cruzi* devem ser acompanhados para investigar RDC, semanalmente, nos primeiros 2 meses, a cada 2 semanas do terceiro ao sexto mês, e mensalmente depois disto até um ano, e semanalmente por 2 meses após intensificação de imunossupressão, ou a qualquer tempo se houver suspeita clínica de DC aguda^{934,940}.

Os testes de laboratório de preferência são os parasitológicos diretos. O PCR a ser usado deve ser o quantitativo, já que o qualitativo pode ser positivo em pacientes assintomáticos. A vantagem do qPCR é ser mais sensível e positivar-se mais precocemente que os métodos parasitológicos diretos.⁴⁰¹ Ninhos de formas amastigotas de *T. cruzi* devem ser procurados em todas as biópsias. O diagnóstico de RDC é feito pela identificação de parasitas no sangue periférico, por meio de métodos diretos ou por qPCR, conforme descrito anteriormente, ou identificação de *T. cruzi* em biópsias. RDC deve ser considerada em pacientes com febre inexplicada, dermatopatia, miocardite ou encefalite.

Todos os recipientes infectados devem ser investigados uma vez por ano para forma cardíaca e digestiva da DC. Todos com RDC devem ser

tratados por 60 dias com benznidazol (5 mg/kg/dia), sendo o nifurtimox (8 mg/kg/dia), a segunda escolha. Durante o tratamento, testes parasitológicos devem ser feitos semanalmente até dois testes negativos serem obtidos.⁹³⁴

É importante frisar que os testes sorológicos não são úteis para diagnóstico de RDC e que a soroconversão negativa já foi descrita em pacientes com DC crônica, após receberem transplantes, devido à imunossupressão.⁹³¹

Outro ponto ainda incerto é o uso de protocolos específicos quimioterápicos podendo influenciar a RDC. Assim, evitar globulina anti-timócito e minimizar o uso de micofenolato parece recomendável. Alguns estudos sugerem que inibidores de mTOR poderiam favorecer o controle da replicação do *T. cruzi*,⁹⁴¹ e assim constituindo um regime mais apropriado para pacientes em risco de DC. Porém, ainda não há um regime ótimo estabelecido.⁶⁵⁵

13.8.3. Doenças Autoimunes

A experiência com DC associada a outras doenças com imunocomprometimento é escassa e limitada principalmente a relatos de casos. A maioria destes está relacionada a Lúpus Eritematoso Sistêmico.⁹⁴² Sendo assim, recomenda-se vigilância para RDC e tratamento apropriado. Também não há evidência a favor do uso profilático de benznidazol antes do uso de corticóide em dose imunossupressora, sendo que a monitorização da possibilidade de RDC é a melhor conduta.

13.9. Doença de Chagas e Senescência

O sucesso de políticas públicas de controle da transmissão da DC, aliado à elevação da expectativa de vida do brasileiro, assim como a melhora das condições de moradia em regiões endêmicas, vem mudando o perfil destes pacientes, e assim propiciando o aumento da média de idade dos indivíduos infectados cronicamente pelo *T. cruzi*.^{926,943} Contudo, a infecção por *T. cruzi* permanece como preditor independente de mortalidade por todas as causas e de AVE entre pessoas idosas.^{70,849} Este fato lança novos desafios para a atenção ao paciente com DC, quando as doenças degenerativas do idoso, a HAS, o *diabetes mellitus*, a dislipidemia e a doença coronariana se somam ao

agravo ao coração causado pela DC, assim podendo influenciar o prognóstico e a qualidade de vida desta população.

Porém, a informação sobre como a DC se apresenta entre indivíduos idosos é escassa, uma vez que a maioria dos estudos longitudinais prévios foi realizada há muito tempo, em populações com predomínio de adultos jovens.⁴⁰⁴

Estudos transversais conduzidos no Ceará,⁹⁴⁴ em Campinas (SP)⁵²³ e Rio de Janeiro,⁹²⁶ em pacientes idosos com DC atendidos ambulatorialmente, registraram a HAS como a mais frequente comorbidade.

Além da HAS, outras comorbidades também foram relatadas, como dislipidemia, osteoporose, osteoartrite, *diabetes mellitus*, IC, insuficiência coronariana, hipotireoidismo, dispepsia, depressão, AVE e insuficiência renal. Portanto, estes pacientes merecem especial atenção. Além disto, a presença de comorbidades crônicas pode resultar em frequentes consultas médicas e risco de interações medicamentosas, efeitos adversos, bem como uso diário de 5 ou mais medicações de difícil domínio de administração correta por parte do idoso.⁹⁴⁵

Nos estudos transversais citados, a forma clínica predominante da DC foi a de cardiomiopatia, porém a informação sobre o valor prognóstico das alterações entre idosos ainda é escassa.^{946,947} Em estudo realizado em Bambuí, em coorte de pacientes idosos com ou sem DC, as alterações eletrocardiográficas eram nitidamente mais frequentes em pacientes com DC.³⁰³ Anormalidades do ECG significativamente associadas com DC foram bradicardia sinusal, extrassístoles ventriculares ou supraventriculares frequentes, FA, BRD, BDASE, BAV de 1º grau, e intervalo QT prolongado.

O BRD, em especial associado ao BDASE, foi fortemente associado à presença de DC, sendo observado em 40% da população com DC e em apenas 8% dos idosos sem DC. Variáveis do ECG independentemente associadas com maior risco de morte em pacientes com DC foram extrassístoles ventriculares ou supraventriculares frequentes, FA, BRD, zona elétrica inativa, alterações primárias da repolarização ventricular e hipertrofia ventricular esquerda. Aqueles com ECG normal ou alterações menores não tinham maior risco de morte, quando comparados com a população não infectada.³⁰³

Muitos idosos nunca tiveram uma avaliação clínica inicial para se classificar a DC e receberem o acompanhamento e tratamento adequados. Pode-se constatar isto em estudo transversal, conduzido em área endêmica de São João do Piauí, na região semiárida brasileira. Este estudo evidenciou alta prevalência de DC nos idosos, chegando a 34% no grupo de 61 a 75 anos e 39% no grupo acima de 75 anos. Nesta região, apesar do controle de transmissão da doença, o diagnóstico e tratamento foram interrompidos e muitos idosos nunca tiveram avaliação clínica inicial. Esta região, assim como outras com características socioambientais semelhantes da região semiárida brasileira, continua sofrendo pela escassez de grupos de APS treinados para diagnosticar e tratar a população.⁹⁴⁸

Estudos clássicos em áreas endêmicas mostram que a FIDC é a mais prevalente e que 30% a 40% destes indivíduos podem persistir indefinidamente com esta variante clínica.³⁰⁰ Em contraste com estas noções bastante fundamentadas, um estudo descreve que apenas 13% dos idosos têm ECG normal e sugerem que a gravidade da DC em idosos possa ser similar à observada em adultos jovens.^{303,947} Tais informações, obviamente, carecem de mais substancialidade e comprovação.

14. Recomendações para Constituição de Serviços Estruturados para Acompanhamento de Pessoas com Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

Considerando o impacto de fatores sociais, econômicos e culturais na gênese e na evolução da CCDC, o manejo clínico em serviços de saúde requer a conformação de uma rede de atenção, em um modelo que transcenda dimensões biomédicas. Para tanto, deve garantir acesso à assistência integral, hierarquizada e descentralizada, contemplando o processo de determinação social que permeia esta doença negligenciada, causa e consequência de pobreza estrutural.

Como já descrito, pessoas com CCDC apresentam elevada carga de morbimortalidade quando comparadas a pessoas com outras cardiomiopatias. Em sua grande maioria, estas pessoas pertencem a classes sociais menos favorecidas com elevados graus de vulnerabilidade, o que dificulta, sobremaneira, o acesso a diagnóstico e tratamento.⁹⁴⁹ Não raro, as pessoas

com CCDC são as que se encontram em condições críticas para alcance da atenção, o que inclui, por exemplo, itinerário terapêutico longo, baixa resolutividade e diagnóstico tardio, muitas vezes em estágios avançados da doença.

Além disto, pacientes com CCDC enfrentam preconceito e estigma, em diferentes contextos na sociedade, o que acaba por agravar mais ainda o seu sofrimento não apenas físico, mas também psicológico e social. A DC está incluída no rol das enfermidades mais negligenciadas, em todo o mundo, especialmente na América Latina, segundo a OMS. Trata-se de uma condição crônica bastante desafiadora para qualquer sistema de saúde pública, uma vez que a pessoa acometida pode demandar ações, desde a baixa e média complexidade tecnológica no setor saúde, em aproximadamente 70% a 80% dos casos (em grande parte na APS), até situações que demandam acesso à atenção terciária e quaternária, ampliando os custos relacionados à saúde pública. Reitera-se também, sobremaneira, o crítico impacto negativo na qualidade de vida das pessoas acometidas, além de suas famílias e comunidades.⁹⁵⁰⁻⁹⁵²

No Brasil, entre 2000 e 2010, a carga da CCDC correspondeu a um total de anos potenciais de vida comprometidos de 7.402.559 anos, sendo 9% deste total devido a anos de vida perdidos e 91% a anos de vida com incapacidade.⁹⁵³

O SUS, em sua concepção hierarquizada e descentralizada, foi pensado com a finalidade de alcançar a integralidade como referencial, particularmente a partir de territórios da APS, com apoio matricial inclusive por serviços de referência, em casos mais complexos. Entretanto, requer investimentos aliados a uma gestão pública qualificada e amplamente engajada, que permita estruturação de uma rede de atenção fundamentada em linhas de cuidado em forte integração com ações de vigilância em saúde.

Apontam-se, no entanto, alguns fatores para que o débito sanitário com estas pessoas acometidas pela DC permaneça presente, mesmo 113 anos após a sua descoberta. Como exemplo deste ciclo de negligência, pode-se citar que se trata de uma doença que alcança uma população silenciosa e silenciada; com persistentes falhas da ciência, do mercado e da saúde pública.

Persistem questões básicas a serem respondidas nos contextos endêmicos: quem são estas pessoas? onde estão? como estão?^{951,954}

Em contextos de maior complexidade no manejo clínico, ao se recomendar a constituição de serviços estruturados de acompanhamento a pessoas com CCDC, alguns aspectos precisam ser observados, como espaço ambulatorial apropriado, vinculado ou com retaguarda de um hospital terciário ou quaternário em cardiologia, com possibilidade de realizar exames complementares de média e alta complexidade, para estadiamento adequado do comprometimento cardíaco.

Deve ser considerada também a necessidade do acompanhamento de casos residentes em regiões de difícil acesso a serviços com melhor estruturação, como, por exemplo, região Amazônica, áreas do país com características rurais, urbanas e de periferias de cidades. Para estes casos, pode ser necessária a utilização de meios tecnológicos diferenciados como a consulta por meio de telemedicina, elaboração de laudos de ECG e radiografia de tórax à distância, dentre outros.

Serviços de saúde estruturados em CCDC podem tornar-se referência regional e estadual para casos com manejo clínico mais complexo, tendo como objetivo o esclarecimento diagnóstico, o estadiamento do comprometimento visceral, além de apoiar matricialmente os programas estaduais e municipais no processo de educação permanente de profissionais das unidades de saúde da APS (considerando toda a equipe de saúde), o que inclui agentes comunitários de saúde e agentes de combate a endemias no manejo clínico da DC, uma vez que, embora endêmica, ainda é subdiagnosticada.

Para que um serviço de saúde estruturado tenha seu pleno funcionamento, faz-se necessária a composição de equipe multiprofissional em caráter interdisciplinar, reconhecida como a melhor forma de atenção longitudinal e integral a condições crônicas. Para além do diagnóstico e tratamento oportunos, requer ações de reabilitação e prevenção quaternária.

Ao criar-se um serviço destinado e vocacionado a pessoas com CCDC, torna-se importante contemplar suas peculiaridades, procurando compreendê-las dentro de um contexto biopsicossocial, exercendo a medicina onde a atenção é centrada na pessoa acometida, e não apenas na doença, ou no órgão por ela afetado.

Nesta proposta de trabalho, a equipe deve reconhecer os elementos comuns que demandam forte interação entre cada profissional, mas também as especificidades do processo de trabalho delimitado por suas possibilidades e responsabilidades de atuação. É necessário que esta equipe tenha conhecimento acerca da CCDC, assim como da rotina de seu manejo, para que todos falem uma mesma linguagem. Dessa forma, busca-se evitar informações distorcidas, ou mesmo iatrogênicas.^{951,955,956}

O serviço estruturado para condução de casos de CCDC deve dispor idealmente dos seguintes profissionais: médico/a (cardiologia, clínica médica, infectologia, gastroenterologia) enfermeiro/a, psicólogo/a, nutricionista, farmacêutico/a, fisioterapeuta, educador/a físico/a e assistente social, podendo ser ampliado de acordo com a adoção de novas intervenções. A dimensão da equipe deverá ser ajustada à realidade local, às possibilidades de cada serviço de saúde e, acima de tudo, à demanda trazida pelas pessoas acometidas.^{951,955}

14.1. Atribuições dos Serviços Estruturados para Acompanhamento de Pessoas com Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

1. Acolher todos os casos vindos de: unidades da APS, unidades de atenção secundária [Unidades de Pronto Atendimento Especializado (UPAE)], Emergências Cardiológicas e não Cardiológicas, Maternidades, Hemocentros públicos ou privados, Serviços de Transplantes e Serviços Especializados em HIV/AIDS para esclarecimento diagnóstico e realização de estadiamento;
2. Para confirmar o diagnóstico da DC é necessária anamnese qualificada, dirigida ao contexto clínico epidemiológico, com confirmação sorológica preferencialmente pelo LACEN;
3. Realizar notificação compulsória dos casos crônicos diagnosticados de acordo com a publicação da Portaria nº1.061, de 18 de maio de 2020 do Ministério da Saúde, o que facilitará a melhor organização da rede de INSS da prevalência da DC crônica no Brasil (Ministério da Saúde do Brasil);⁹⁵⁷
4. Estadiar, por meio da utilização de exames complementares, o grau de comprometimento cardíaco, mantendo diálogo permanente com as

- Unidades Básicas de Saúde (UBS) e UPAE, de forma descentralizada, para que o fluxo de referência e contra referência seja efetivado. Casos na FIDC ou com dano cardíaco não significativo poderão ser acompanhados nas UBS, próximo ao domicílio, diminuindo assim, a necessidade de tratamento fora do domicílio;
5. Pessoas acometidas com indicação de tratamento etiológico deverão seguir as recomendações indicadas em capítulo específico destas diretrizes da SBC e poderão ser acompanhados nas UBS, desde que a equipe de saúde esteja habilitada ao manejo clínico destes casos;⁹⁵⁷
 6. Mulheres em idade fértil devem ser orientadas sobre a possibilidade de transmissão congênita da DC quando grávidas e orientadas quanto a métodos de contracepção. Caso desejem ou já estejam grávidas, devem ser acompanhadas pela equipe de APS em articulação com serviço de obstetrícia de referência e receber tratamento de acordo com as diretrizes vigentes;⁹⁵⁷
 7. Casos de DC com IC, arritmias complexas, necessidade de implantes de MP, CDI e TC, deverão permanecer em acompanhamento em serviço de maior complexidade. Em alguns casos, o uso de DACM pode ser necessário como intervenção intermediária para transplante ou como alternativa ao TC com bons resultados;⁸
 8. Identificar comprometimento digestivo associado e, quando presente, orientar ou encaminhar para serviço de referência em DC;⁹⁵⁷
 9. Tratar as comorbidades ou avaliar a necessidade de encaminhar os casos para interconsulta em serviços especializados;⁹⁵¹
 10. A reabilitação cardíaca deve estar integrada a serviços estruturados de atenção a pessoas com CCDC, pelo benefício clínico comprovado do exercício físico sob supervisão para a saúde e qualidade de vida;⁸⁹⁷
 11. Pessoas com dificuldade no entendimento de prescrições da equipe de saúde podem ser auxiliadas por profissional farmacêutico, compondo a equipe multiprofissional de assistência, com a finalidade de esclarecer a posologia, intervalo entre doses, eventos adversos, interações medicamentosas e estratégias para alcance de soluções;⁵⁵²
 12. Propiciar ações educativas (presenciais ou virtuais) permanentes com a pessoa acometida, familiares e cuidadores/as, sobre a doença, o

autocuidado, objetivando a identificação oportuna de sinais e sintomas de descompensação cardíaca, disponibilizando canal de comunicação (por exemplo, DISC Chagas, DISC IC) e as diversas mídias sociais disponíveis. Com a difusão de meios de comunicação, celulares tipo *smartphones* e internet, o atendimento remoto tem sido de grande importância na condução de pacientes mais graves que não podem aguardar por uma consulta ou comparecer presencialmente para pequenos ajustes, fato comprovado especialmente durante a pandemia da COVID-19;

13. Esclarecer sobre os dispositivos intracardíacos, função e necessidade de implante de MP ou CDI, bem como de TC, procurando desfazer mitos e crenças que podem impactar negativamente a qualidade de vida e a adesão aos tratamentos propostos, assim como sobre a impossibilidade em doar sangue, órgãos e tecidos;⁹⁵¹
14. Valorizar o conhecimento experiencial das pessoas acometidas sobre sua própria doença, convidando-as a participar de reuniões educativas, possibilitando a troca de vivências, potencializando a autonomia e empoderamento, estimulando a mudança de postura de sujeito passivo a ativo no seu processo terapêutico e suas demandas;⁹⁵⁸
15. Reuniões de grupo com abordagem de temas específicos como: aspectos nutricionais, atividade física, depressão, direitos das pessoas com doenças crônicas, aspectos médico-trabalhistas, auxílio-transporte, previdenciários, sexualidade, gestação, amamentação, mitos e verdades sobre DC;⁹⁵¹
16. Oferecer suporte psicológico objetivando diminuir o estigma, o auto preconceito, os tabus e as crenças inadequadas em relação à doença. Esclarecer sobre a prevenção de fatores agravantes como álcool, tabagismo, drogas lícitas e ilícitas em sua doença;^{951,958}
17. Desenvolver ações de educação permanente junto a profissionais da saúde, com enfoque específico sobre as peculiaridades da CCDC, estimulando o ensino, a pesquisa e a extensão multiprofissional;^{951,958}
18. Identificar pela busca ativa e o aprofundamento da relação médico/a – paciente, outros membros da família no mesmo contexto de risco e vulnerabilidade de exposição ao *T. cruzi* (inclusive diante da

possibilidade de transmissão congênita) e, nos casos confirmados, incorporá-los ao serviço para determinar o fluxo terapêutico a ser seguido;⁹⁵¹

19. Estimular e apoiar a criação de novas associações de pessoas acometidas pela DC, visando a melhor integração entre elas, estabelecendo um canal de comunicação ativo e propositivo junto à sociedade, particularmente a comunidade científica, política e sanitária, a respeito de suas reivindicações baseadas no direito à saúde. Abre-se, portanto, um forte canal em busca da cidadania ativa, em prol de si próprio e da coletividade, transformando a sua dor e sofrimento em um ato político;
20. Apoiar sempre a luta contra preconceitos, a exemplo da necessária superação da adjetivação pelo termo “**chagásico**”, que reduz a pessoa acometida pela doença em si. Na prática clínica significa substituir o nome “chagásico”, por pessoa acometida ou afetada pela DC.^{951,954,959}
21. Divulgar a existência da Federação Mundial de Pessoas Afetadas pela Enfermidade de Chagas (FIDCNDECHAGAS), criada em 2010, assim como o dia 14 de abril, como Dia Mundial da DC, reconhecido pela OMS, em 2019.⁹⁵⁴
22. Criar serviços de telemedicina para a realização de consultas e elaboração de laudos de exames complementares, como ECG e radiografia de tórax. De acordo com esta avaliação à distância para apoio matricial, encaminhar os casos selecionados para atendimento em serviços estruturados.

14.2. Benefícios Esperados dos Serviços Estruturados para Acompanhamento de Pessoas com Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

Serviços de referência estruturados para acompanhamento de pessoas com CCDC poderão comprovar o que tem sido descrito para outras doenças crônicas.⁹⁵⁵ Espera-se que uma vez estruturado, o serviço seja capaz de proporcionar:

- Fortalecimento da relação profissional de saúde-pessoa acometida pela DC;
- Desenvolvimento de escuta ativa e qualificada e de aconselhamento para a DC;
- Melhor conhecimento sobre a doença entre profissionais de saúde e pessoas acometidas;
- Favorecimento de maior adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico;
- Menor morbimortalidade, com diminuição de atendimentos de emergência e reinternações hospitalares;
- Impacto positivo na qualidade de vida; diversos estudos recentes focalizam este relevante conceito, com dados fundamentados e coerentes;^{43,515,960}
- Redução do estigma e do preconceito;
- Maior empoderamento, autonomia e motivação das pessoas acometidas em desenvolverem ações de autocuidado e de buscarem seus direitos (saúde, educação, dentre outros);
- Redução dos custos para saúde pública;

Embora se saiba que aparentemente a implantação de um serviço estruturado implica em investimento (financeiro e técnico-operacional), acredita-se que a sua estruturação nas redes de atenção poderá ter uma relação favorável de custo e efetividade, em médio e longo prazos.

Em suma, os serviços estruturados têm como missão precípua promover assistência que favoreça a estabilidade clínica, psicológica e social de todas as pessoas acometidas pela DC.

15. Definição de Cardiopatia Grave e Avaliação Médico-trabalhista

15.1. Introdução

A CCDC, ainda prevalente no Brasil, pode cursar com IC, arritmias ventriculares e distúrbios de condução do estímulo elétrico, AVE e outras complicações tromboembólicas, pulmonares e sistêmicas, configurando,

portanto, situações graves,⁷ muitas das quais com implicações sociais e trabalhistas.

O termo “cardiopatia grave”, cunhado por uma equipe multidisciplinar, foi referido, pela primeira vez na legislação brasileira, no ano de 1952, mediante o Estatuto dos Funcionários Cíveis da União, pela lei 1.711 (item 11, artigo 178) e definida como “doença que leva, em caráter temporário ou permanente, a redução da capacidade funcional do coração, a ponto de acarretar risco à vida ou impedir o servidor de exercer suas atividades laborais”.⁹⁶¹ De acordo com aquele documento, o médico perito tinha que se valer de dados subjetivos para concluir a sua avaliação diagnóstica. Todavia, com os avanços da medicina pericial, baseados em melhor conhecimento da evolução clínica e prognóstico de pacientes com CCDC, além dos avanços relacionados aos métodos complementares que diagnosticam a disfunção cardiovascular, a caracterização de cardiopatia como entidade mórbida evoluiu, tornando-se necessário que o diagnóstico seja respaldado por avaliação clínica rigorosa e comprovação laboratorial, conforme reza a II Diretriz Brasileira de Cardiopatia Grave da SBC, publicada em 2006.⁹⁶²

15.2. Conceito e Âmbito

Primeiramente, é preciso destacar que o termo “cardiopatia grave” pode ser encontrado em diversos processos judiciais, conforme explicitado na Lei Federal nº 7.713/1988, artigo 6º, inciso XIV.⁹⁶¹ Por cardiopatia grave, entende-se um amplo grupo de enfermidades e condições clínicas, de origem cardiológica, em que ocorre redução significativa na perspectiva de sobrevivência ou limitação significativa na capacidade funcional, ou ambas as situações. A tipificação de cardiopatia grave se destina precipuamente a atender questões na esfera trabalhista (tais como aposentadoria por invalidez, alteração de cargo e adaptação ao ambiente de trabalho) ou proporcionar benefícios financeiros (liberação do FGTS e de PIS/PASEP) e fiscais (isenção de imposto de renda, conforme descrito na portaria normativa Nº 1174/MD do Manual do Ministério da Defesa, de 06 de setembro de 2006, capítulo III) ou de aumento de proventos (adicional de 25% do valor da aposentadoria para condições em que haja a necessidade de um cuidador).

Em segundo lugar, é importante esclarecer que o status de cardiopatia grave é definido somente após a utilização apropriada de tratamento clínico ou cirúrgico, quando recomendados, e identificada a ausência de resposta satisfatória, ou ainda em situações em que não há recursos terapêuticos satisfatórios ou, se houver, eles não são suficientes para modificar a situação clínica e prognóstica do indivíduo.

Alterações ocasionais em exames complementares não implicam em diagnóstico automático de cardiopatia grave. De fato, a verificação das limitações funcionais e a avaliação do prognóstico decorrem de ampla investigação e contextualização do cenário clínico do paciente com cardiopatia. Dito de outra maneira, entre os principais critérios de inclusão no rol de cardiopatias graves, deve-se assegurar a realização de uma avaliação clínica completa, algo que permita obter informações sobre a capacidade funcional do paciente, e, paralelamente, obter informações acerca da taxa estimada de sobrevida para a referida situação.

A primeira parte é realizada mediante consulta médica, com anamnese e exame físico detalhados, complementados pela realização de exames, tais como ECG, radiografia de tórax, ecodopplercardiograma, Holter de 24 horas, teste ergométrico ou ergoespiométrico, dentre outros. Em situações específicas, podemos recorrer a exames mais sofisticados ou invasivos, como a cintilografia miocárdica, RMC, angiogramografia ou cineangiogramografia.⁹⁶³ A segunda parte, decorre do grau de evidência de risco de morte, e este dado deve ser obtido, no caso específico da CCDC, mediante a utilização de escores, validados e publicados em emblemáticos periódicos especializados.^{408,474,964}

15.3. Escore Capaz de Predizer o Risco de Óbito em Pacientes com Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas

Infelizmente, a CCDC tem um curso variável e imprevisível, sendo uma das suas apresentações a morte, que pode ser súbita, por evolução progressiva de quadro de IC, ou decorrente de fenômeno tromboembólico. Estimar, portanto, o risco de morte de um paciente com CCDC é um desafio clínico relevante e foi deveras facilitado pela introdução de um escore desenvolvido com esta finalidade.

Trata-se do escore idealizado por Rassi e cols., publicado em 2006, acompanhando uma coorte de 424 pacientes com CCDC.⁴⁰⁸ Durante o período do estudo, de aproximadamente 8 anos, 130 pacientes evoluíram para óbito. Os autores identificaram 6 variáveis associadas com morte: classe funcional III ou IV da NYHA = 5 pontos; evidência de cardiomegalia na radiografia de tórax = 5 pontos; disfunção ventricular esquerda global ou segmentar na ecocardiografia = 3 pontos; TVNS ao Holter de 24h = 3 pontos; QRS do ECG com baixa voltagem em todas as derivações do plano frontal = 2 pontos; e sexo masculino = 2 pontos. Embasados nesta pontuação, os autores definiram 3 categorias de risco: baixo risco (0 a 6 pontos); risco intermediário (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos). Em 10 anos, a mortalidade dos 3 grupos foi, respectivamente, de 10%, 44% e 84%.⁴⁰⁸

De posse deste escore, o trabalho do perito pode ser mais facilmente parametrizado, traduzindo em números a realidade clínica do paciente. Portanto, aquele que porventura contabilize ≥ 12 pontos no escore de RASSI, seguramente será considerado paciente com cardiopata grave. Entretanto, deve-se destacar que, a II Diretriz Brasileira de Cardiopatia Grave da SBC, publicada em 2006,⁹⁶² vigente e que ainda embasa o diagnóstico pericial de cardiopatia grave, lastreia-se muito mais na capacidade funcional/qualidade de vida do paciente após ter esgotado os recursos terapêuticos habituais, que em ciência de predição de risco. Em que pese a importância do quadro clínico e da classe funcional, a busca por novas ferramentas prognósticas que permitam refinar os dados clínicos será fundamental para subsidiar melhor as perícias médicas e suas conclusões.

É notória a necessidade urgente da revisão da referida diretriz para que tais avanços científicos possam ser debatidos com rigor sobre a sua utilidade, durante a emissão de laudos periciais de pacientes com a DC.

15.4. Aspectos Clínicos

Entre os aspectos clínicos característicos da CCDC, são citados a IC congestiva, arritmias ventriculares complexas, necessitando de implante de CDI, fenômenos tromboembólicos, e comprometimentos graves das funções hepática e renal, secundários à doença cardíaca de base. Vale ressaltar que é de importância capital avaliar a condição funcional destes pacientes, associada

à redução da expectativa de vida, a despeito do arsenal terapêutico otimizado para enquadrá-lo na condição de cardiopatia grave causada pela DC.

15.5. Função Pericial

O perito médico-legal é o profissional capacitado para avaliar e conceder (ou não) o status de cardiopatia grave a indivíduos que busquem a Previdência Social, com intuito de receber benefícios decorrentes desta tipificação. Para exercer esta função, o perito conta, além de sua formação acadêmica na área de saúde, com a realização de cursos de especialização. Existem também diversos manuais que orientam o exercício correto desta função. Além destes aspectos, há que se considerar aquilo que recebe o nome de "amplo das leis". No caso da cardiopatia grave causada pela DC, ela se situa dentro do espectro da cardiopatia grave em geral. Esta se encontra amparada em três leis, que por sua vez se referem a respectivos regimes legais: regime jurídico único: lei nº 8.112/90; regime previdenciário: lei nº 8.213/91; e regime fiscal: lei nº 11.052/04.

Do ponto de vista didático, pode-se classificar cardiopatia grave nas seguintes subdivisões: 1) cardiopatias agudas, de evolução rápida, podendo transformar-se, progressivamente, em cardiopatias crônicas, caracterizadas por perda da capacidade física do indivíduo e funcional do coração; 2) cardiopatias crônicas, caracterizadas por limitar progressivamente a capacidade física e funcional do coração, ultrapassando os limites de eficiência dos mecanismos de compensação cardíacos, não obstante o tratamento clínico e/ou cirúrgico adequado adotado; 3) cardiopatias crônicas ou agudas que apresentam dependência total de suporte inotrópico farmacológico (dopamina, dobutamina) ou mecânico (balão intraórtico, *biopump*); e 4) cardiopatia terminal, quando a expectativa de vida se encontra bastante reduzida, não responsiva a qualquer tipo de terapia.

Diferente da Junta Médica, a atuação pericial em saúde decorre rotineiramente da atuação de um único perito, designado para avaliar se o status de cardiopatia grave se aplica ao indivíduo em questão. A função pericial exige equilíbrio emocional (a fim de não se deixar influenciar por aspectos alheios aos critérios específicos) e discernimento (a fim de poder, em meio a grande número de documentos, extrair os elementos que permitam tipificar o

quadro clínico). Cabe ao perito, de posse do relatório médico e dos exames complementares, reavaliar o indivíduo para o qual se pleiteia o status de cardiopatia grave, a fim de validar ou não esta condição. Uma FEVE inferior a 40%, com medicação otimizada, costuma ser um dos principais parâmetros funcionais adotados. De modo geral, é necessária uma avaliação mais ampla, a fim de encampar todos os aspectos do quadro clínico e dos exames complementares, uma vez que há situações limítrofes, onde observa-se quadro clínico dissonante dos métodos diagnósticos, resultados divergentes entre exames, ou direcionamento para outros dados de igual relevância para a classificação.

Em casos de discordância ou divergência nos critérios selecionados para a classificação, tendo o perito negado a presença desta condição, a via judicial tem sido o recurso a seguir, naturalmente, havendo subsídio documental suficiente para deflagrar a via processual.

De maneira sucinta, além da pontuação do escore de RASSI ≥ 12 pontos, outras informações importantes a indicar possível diagnóstico de cardiopatia grave em pacientes com CCDC são: classe funcional NYHA III ou IV isoladamente; episódios de síncope de repetição, sem possibilidade de controle definitivo; presença de TV, principalmente se sintomática ou demandar atendimento emergencial; cardiomegalia acentuada; e presença de trombo no coração ou antecedentes tromboembólicos.⁹⁶⁵

Vale ressaltar que a presença de disfunção do nó sinusal sintomática ou de BAV avançado (Mobitz II, 3:1, 4:1 etc e BAVT) não implica necessariamente em limitação funcional permanente, uma vez que o implante de MP pode reverter o quadro clínico e melhorar significativamente o prognóstico, particularmente quando o paciente apresenta estas alterações de forma isolada. No entanto, na CCDC, principalmente nos estágios avançados, é comum a presença de bradiarritmias e bloqueios avançados associados à depressão da função miocárdica ou a arritmias ventriculares complexas, apontando para um maior comprometimento da função cardíaca sob outros aspectos, concomitantemente. Nestes casos, uma avaliação cardiológica ampla, conforme sugerida acima, permite ao perito médico identificar a real situação do paciente em termos de limitação definitiva, tanto no que diz respeito à situação funcional quanto ao prognóstico.

De modo análogo, a mera presença de sorologia positiva para DC, ou a sua associação com uma alteração eletrocardiográfica, por exemplo, BRD, não são elementos suficientes para a caracterização de cardiopatia grave. Embora se saiba que uma fração destes indivíduos evolui para formas incapacitantes no futuro, a maioria pode permanecer décadas neste estágio, sem sintomas, ou até completar seu ciclo de vida sem o agravamento clínico desta enfermidade.

A fim de que a função pericial seja exercida em sua plenitude, cabe ao médico-assistente fornecer relatórios detalhados que descrevam com precisão e clareza a situação clínica do paciente, e anexar exames que a comprovem.

15.6. Conclusão

A definição de cardiopatia grave nos tempos atuais encontra-se facilitada pelo avanço do conhecimento da evolução clínica parametrizada, terapêutica clínica e por exames complementares existentes, a grande maioria deles com respaldo científico em termos de prognóstico destes pacientes. A reunião destas informações, qualificadas e organizadas em forma de escores desenvolvidos em indivíduos brasileiros, é de grande valia para subsidiar o perito em sua avaliação e definição dos mesmos. Entretanto, a capacidade de julgamento clínico do médico deve ser exercitada em toda sua plenitude, agregando sinais e sintomas característicos do paciente em questão, associados a dados dos exames complementares solicitados. A Diretriz de Cardiopatia Grave da SBC, datada de 2006,⁹⁶² necessita de uma nova reavaliação para atender aos aspectos dinâmicos da ciência médica e ao julgamento pericial satisfatório nos dias atuais.

Agradecimentos

A Abilio Augusto Fragata Filho e Eros Antonio de Almeida, ambos pilares do assunto, que se prontificaram a rever o conteúdo com primorosas contribuições.

Referências

1. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2 Suppl 3):1-48. doi: 10.1590/s0066-782x2011000600002.
2. Dias JCP, Ramos AN Jr, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(suppl 1):3–60. doi: 10.1590/0037-8682-0505-2016.
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38 Supl III:1-29.
4. Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera RN, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(3):285-93.
5. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(18):2171-81. doi: 10.1001/jama.298.18.2171.
6. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. *Rev Argent Cardiol.* 2011;79:544-64.
7. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(12):e169-e209. doi: 10.1161/CIR.0000000000000599.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório 397 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Chagas. Outubro/2018 Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio_PCDT_Doenca_de_Chagas.pdf.
9. Acuerdo Regional de los Expertos en Chagas de las Sociedades de Cardiología Sudamericanas. Sociedad Sudamericana de Cardiología 2019.pp 1-190.
10. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. ISBN: 978-92-75-32043-3. Organización Panamericana de la Salud 2018.
11. Benassi MD, Avayú DH, Tomasella MP, Valera ED, Pesce R, Lynch S, y cols. Consenso Enfermedad de Chagas 2019. *Rev Argent Cardiol.* 2020;88(Suplemento 8):1-74.
12. Mendoza I, Guiniger A, Kushni E, Sosa E, Velazco V, Marques J, et al. Consenso do Comitê de Eletrofisiologia da USCAS sobre o tratamento das arritmias ventriculares na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1994;62(1):41-3.
13. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos. Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol* 2007;89(6):e210-e238.
14. Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de Muerte Súbita. Sociedad Argentina de Cardiología - Sociedad Uruguaya de Cardiología (con la colaboración del CONAREC). *Rev Argent Cardiol.* 2012;80(2):165-184.

15. Fuganti CJ, Melo CS, Moraes Jr AV, Pachon-Mateos JC, Pereira WL, Galvão Filho SS, et al. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis. *Relampa*. 2015;28(2 Supl):S1-S25.
16. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(supl I):1-30.
17. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(supl IV):1-30.
18. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 supl.1):1-71.
19. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 supl. 1):1-33.
20. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, de Souza Brito F, Moura LZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(2):230-89. doi: 10.5935/abc.20180153
21. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
22. Cursack G, Maidana G, Manfredi C, Huerta CM, Canella JPC, Blanchet MJ, et al. Consenso de Enfermedad de Chagas. Insuficiencia cardíaca en miocardiopatía chagásica crónica. *Insuf Card*. 2019;14(1):12-33.
23. Rubin R. When physicians spread unscientific information about COVID-19. *JAMA*. 2022; 327(10): 904-6. doi: 10.1001/jama.2022.1083.
24. Bazell R, Koh H, Bloom BR. The tobacco wars' lessons for the vaccination wars. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2159-61. doi: 10.1056/NEJMp2202618.
25. Marin-Neto JA. Doença de Chagas – mais de 100 anos depois de sua cientificamente brilhante descoberta, há poucas razões para se comemorar? *Revista USP*. 2017;115:89-104. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9036.v0i115p89-104>.
26. Hasslocher-Moreno AM. O ideal cientificista positivista no Brasil e a descoberta da doença de Chagas. Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de licenciatura em história no curso de história da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. UNIRIO. 2021. doi: 10.13140/RG.2.2.32406.88645.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-2. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.011.
28. Packer M. Are meta-analyses a form of medical fake news? Thoughts about how they should contribute to medical science and practice. *Circulation*. 2017;136(22):2097-99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030209.
29. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, editors. Washington (DC): National Academies Press (US);2011. doi: 10.17226/13058.
30. Rassi A Jr. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas heart disease: misperceptions, many questions and the urgent need for a randomized clinical trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(12):1241-3. doi: 10.1111/j.15408167.2007.01011.x.

31. Yeh RW, Valsdottir LR, Yeh MW, Shen C, Kramer DB, Strom JB, et al. PARACHUTE Investigators. Parachute use to prevent death and major trauma when jumping from aircraft: randomized controlled trial. *BMJ*. 2018;363:k5094. doi: 10.1136/bmj.k5094.
32. Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2015;373(5):456-66. doi: 10.1056/NEJMra1410150.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Capítulo 5: Doenças negligenciadas no Brasil: vulnerabilidade e desafios. In: *Saúde Brasil, 2017: uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos objetivos de desenvolvimento sustentável Brasília: Ministério da Saúde, 2018, pag. 99-142.* Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2017_analise_situacao_sau_de_desafios_objetivos_desenvolvimento_sustetantavel.pdf
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas: 14 de abril – Dia Mundial. *Bol Epidemiol*. 2020 abr; 51(n.esp.):1-43. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>.
35. Fonseca BP, Albuquerque PC, Zicker F. Neglected tropical diseases in Brazil: lack of correlation between disease burden, research funding and output. *Trop Med Int Health*. 2020;25(11):1373-84. doi: 10.1111/tmi.13478.
36. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis), 2021. Disponível em: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)).
37. Chagas C. Nova tripanosomiase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.g., n.sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1909;1:159-218.
38. World Health Organization. Control of Chagas disease: second report of the WHO expert Committee. WHO technical report series, 905. Geneva: World Health Organization, 2002. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42443/WHO_TRS_905.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
39. Organización Panamericana de la Salud. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. OP5/HDM/CD/425-0G 2006. Washington (D.C.): Pan American Health Organization; 2006. Disponível em: <http://ops-uruguay.bvsalud.org/pdf/chagas19.pdf>.
40. Gómez LJ, van Wijk R, van Selm L, Rivera A, Barbosa MC, Parisi S, et al. Stigma, participation restriction and mental distress in patients affected by leprosy, cutaneous leishmaniasis and Chagas disease: a pilot study in two co-endemic regions of eastern Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020;114(7):476-82. doi: 10.1093/trstmh/trz132.
41. Echeverría LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, et al. WHF IASC Roadmap on Chagas disease. *Glob Heart*. 2020;15(1):26. doi: 10.5334/gh.484.
42. Guhl F, Ramírez JD. Poverty, migration, and Chagas Disease. *Curr Trop Med Rep*. 2021;8:52-8. doi: 10.1007/s40475-020-00225-y.
43. Almeida ILGI, Oliveira LFL, Figueiredo PHS, Oliveira RDB, Damasceno TR, Silva WT, et al. The health-related quality of life in patients with Chagas disease: the state of the art. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55:e0657. doi: 10.1590/0037-8682-0657-2021.
44. Pan American Health Organization. Chronic care for neglected infectious diseases: leprosy/hansen's disease, lymphatic filariasis, trachoma, and Chagas disease. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2020. Disponível em:

- https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53312/9789275122518_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
45. Heukelbach J, de Sousa AS, Ramos AN Jr. New contributions to the elimination of Chagas disease as a public health problem: towards the sustainable development goals by 2030. *Trop Med Infect Dis.* 2021;6(1):23. doi: 10.3390/tropicalmed6010023.
 46. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375(9723):1388-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X.
 47. Santos EF, Silva ÂAO, Leony LM, Freitas NEM, Daltro RT, Regis-Silva CG, et al. Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: A nationwide spatiotemporal analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(8):e0008445. doi: 10.1371/journal.pntd.0008445.
 48. Bruneto EG, Fernandes-Silva MM, Toledo-Cornell C, Martins S, Ferreira JMB, Corrêa VR, et al. Case-fatality from orally-transmitted acute Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021;72(6):1084-92. doi: 10.1093/cid/ciaa1148.
 49. Ramos Jr AN, Sousa AS. The continuous challenge of Chagas disease treatment: bridging evidence-based guidelines, access to healthcare, and human rights. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(6):745-7. doi: 10.1590/0037-8682-0495-2017.
 50. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(4):342-8. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70002-1.
 51. Olivera MJ, Buitrago G. Economic costs of Chagas disease in Colombia in 2017: A social perspective. *Int J Infect Dis.* 2020;91:196-201. doi: 10.1016/j.ijid.2019.11.022.
 52. Assis TM, Rabello A, Cota G. Economic evaluations addressing diagnosis and treatment strategies for neglected tropical diseases: an overview. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2021;63:e41. doi: 10.1590/S1678-9946202163041.
 53. Bartsch SM, Avelis CM, Asti L, Hertenstein DL, Ndeffo-Mbah M, Galvani A, et al. The economic value of identifying and treating Chagas disease patients earlier and the impact on *Trypanosoma cruzi* transmission. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(11):e0006809. doi: 10.1371/journal.pntd.0006809.
 54. Pinheiro E, Brum-Soares L, Reis R, Cubides JC. Chagas disease: review of needs, neglect, and obstacles to treatment access in Latin America. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(3):296-300. doi: 10.1590/0037-8682-0433-2016.
 55. Organização das Nações Unidas. Objetivos de desenvolvimento sustentável no Brasil, 2021. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>.
 56. Chaves GC, Abi-Saab Arrieche M, Rode J, Mechali D, Reis PO, Alves RV, et al. Estimación de la demanda de medicamentos antichagásicos: una contribución para el acceso en América Latina. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;41:e45. doi: 10.26633/RPSP.2017.45.
 57. Luquetti-Ostermayer A, Tavares SB, Siriano LR, Oliveira RA, Campos DE, de Moraes CA, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in central Brazil. A study of 1,211 individuals born to infected mothers. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(3):369-76. doi: 10.1590/0074-02760140410.
 58. Sperandio da Silva GM, Mediano MFF, Hasslocher-Moreno AM, Holanda MT, Silvestre de Sousa A, Sangenis LHC, et al. Benznidazole treatment safety: the Médecins Sans Frontières experience in a large cohort of Bolivian patients with Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(9):2596-601. doi: 10.1093/jac/dkx180.
 59. Pan American Health Organization. EMTCT Plus. Framework for elimination of mother-to-child transmission of HIV, Syphilis, Hepatitis B, and Chagas. Washington, D.C.:

- PAHO; 2017. Disponível em:
<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34306/PAHOCHA17009-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
60. Pan American Health Organization. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Washington, D.C.: PAHO; 2019. Disponível em:
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y.
 61. Soares Cajaiba-Soares AM, Martinez-Silveira MS, Paim Miranda DL, de Cássia Pereira Fernandes R, Reis MG. Healthcare workers' knowledge about Chagas disease: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(5):1631-8. doi: 10.4269/ajtmh.20-1199.
 62. World Health Organization. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1326801/retrieve>.
 63. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(6):33-43. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242316/WER9006_33-44.PDF?sequence=1&isAllowed=y.
 64. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2014;130:167-74. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.10.002.
 65. Capuani L, Bierrenbach AL, Alencar AP, Mendrone A Jr, Ferreira JE, Custer B, et al. Mortality among blood donors seropositive and seronegative for Chagas disease (1996-2000) in São Paulo, Brazil: A death certificate linkage study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(5):e0005542. doi: 10.1371/journal.pntd.0005542.
 66. Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(Suppl 1):17-30. doi: 10.1590/s0074-02762009000900005.
 67. Dias JCP. Human Chagas disease and migration in the context of globalization: some particular aspects. *J Trop Med.* 2013;2013:789758. doi: 10.1155/2013/789758.
 68. Dias JC, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97(5):603-12. doi: 10.1590/s0074-02762002000500002.
 69. Luquetti-Ostermayer A, Passos AD, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V, Prata AR. O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(Suppl 2):108-21. doi: 10.1590/s0037-86822011000800015.
 70. Lima-Costa MF, Peixoto SV, Ribeiro ALP. Chagas disease and mortality in old age as an emerging issue: 10 year follow-up of the Bambuí population-based cohort study (Brazil). *Int J Cardiol.* 2010;145(2):362-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.036.
 71. Zaidel EJ, Forsyth CJ, Novick G, Marcus R, Ribeiro ALP, Pinazo MJ, et al. COVID-19: implications for people with Chagas disease. *Glob Heart.* 2020;15(1):69. doi: 10.5334/gh.891.
 72. Hasslocher-Moreno AM, Saraiva RM, Brasil PEAAD, Sangenis LHC, Xavier SS, Sousa AS, et al. Temporal changes in the clinical-epidemiological profile of patients with Chagas disease at a referral center in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:e00402021. doi: 10.1590/0037-8682-0040-2021.

73. Martins-Melo FR, Carneiro M, Ramos AN Jr, Heukelbach J, Ribeiro ALP, Werneck GL. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006559. doi: 10.1371/journal.pntd.0006559.
74. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000-2011. *Bull World Health Organ*. 2016;94(2):103-10. doi: 10.2471/BLT.15.152363.
75. Simões TC, Borges LF, Parreira de Assis AC, Silva MV, Dos Santos J, Meira KC. Chagas disease mortality in Brazil: A Bayesian analysis of age-period-cohort effects and forecasts for two decades. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(9):e0006798. doi: 10.1371/journal.pntd.0006798.
76. Dias JC. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. *Cad Saude Publica*. 2007;23(Suppl 1):S13-22. doi: 10.1590/s0102-311x2007001300003.
77. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):14-21. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.003.
78. Guggenbühl Noller JM, Froeschl G, Eisermann P, Jochum J, Theuring S, Reiter-Owona I, et al. Describing nearly two decades of Chagas disease in Germany and the lessons learned: a retrospective study on screening, detection, diagnosis, and treatment of *Trypanosoma cruzi* infection from 2000-2018. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):919. doi: 10.1186/s12879-020-05600-8.
79. Crowder LA, Wendel S, Bloch EM, O'Brien SF, Delage G, Saulea S, et al. WP-TTID Subgroup on Parasites. International survey of strategies to mitigate transfusion-transmitted *Trypanosoma cruzi* in non-endemic countries, 2016-2018. *Vox Sang*. 2022;117(1):58-63. doi: 10.1111/vox.13164.
80. Stokes AC, Lundberg DJ, Elo IT, Hempstead K, Bor J, Preston SH. COVID-19 and excess mortality in the United States: A county-level analysis. *PLoS Med*. 2021;18(5):e1003571. doi: 10.1371/journal.pmed.1003571.
81. Viljoen CA, Hoewelmann J, Muller E, Sliwa K. Neglected cardiovascular diseases and their significance in the Global North. *Herz*. 2021;46(2):129-37. doi: 10.1007/s00059-021-05020-7.
82. Navarro M, Reguero L, Subirà C, Blázquez-Pérez A, Requena-Méndez A. Estimating Chagas disease prevalence and number of underdiagnosed, and undertreated individuals in Spain. *Travel Med Infect Dis*. 2022; 47:102284. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102284.
83. Almeida EA, Ramos Júnior AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980-2010). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(6):762-70. doi: 10.1590/s0037-86822011000600021.
84. Shikanai-Yasuda MA, Mediano MFF, Novaes CTG, Sousa AS, Sartori AMC, Santana RC, et al. Clinical profile and mortality in patients with *T. cruzi*/HIV co-infection from the multicenter data base of the "Network for healthcare and study of *Trypanosoma cruzi*/HIV co-infection and other immunosuppression conditions". *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(9):e0009809. doi: 10.1371/journal.pntd.0009809.
85. Picado A, Cruz I, Redard-Jacot M, Schijman AG, Torrico F, Sosa-Estani S, et al. The burden of congenital Chagas disease and implementation of molecular diagnostic tools in Latin America. *BMJ Glob Health*. 2018;3(5):e001069. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001069.

86. Carlier Y, Altcheh J, Angheben A, Freilij H, Luquetti AO, Schijman AG, et al. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):e0007694. doi: 10.1371/journal.pntd.0007694.
87. Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2014;19(8):943-57. doi: 10.1111/tmi.12328.
88. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2014;121(1):22-33. doi: 10.1111/1471-0528.12396.
89. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, Heredia C, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):e3312. doi: 10.1371/journal.pntd.0003312.
90. Organização Panamericana da Saúde. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. – Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/OPAS/OMS, 2009. 92 p. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_prevencao_doenca_chagas.pdf.
91. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Territorialização e vulnerabilidade para doença de Chagas crônica: 14 de abril – Dia mundial de combate à doença de Chagas. *Boletim Epidemiológico*, 2022; Número Especial, Abr. 2022:1-53. Disponível em: <https://www.gov.br/sau.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2022/boletim-especial-de-doenca-de-Chagas-numero-especial-abril-de-2022>.
92. Barberia LG, Costa SF, Sabino EC. Brazil needs a coordinated and cooperative approach to tackle COVID-19. *Nat Med*. 2021;27(7):1133-4. doi: 10.1038/s41591-021-01423-5.
93. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 1.126 p. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_sau.gov.br/5ed.pdf.
94. Lima MM, Costa VMD, Palmeira SL, Castro APB. Estratificação de territórios prioritários para vigilância da doença de Chagas crônica: análise multicritério para tomada de decisão em saúde. *Cad Saude Publica*. 2021;37(6):e00175920. doi: 10.1590/0102-311X00175920.
95. Clark EH, Marquez C, Whitman JD, Bern C. Screening for Chagas disease should be included in entry-to-care testing for at-risk people with HIV living in the United States. *Clin Infect Dis*. 2022:ciac154. doi: 10.1093/cid/ciac154.
96. Sliwa K, Singh K, Raspail L, Ojji D, Lam CSP, Thienemann F, et al. The World Heart Federation Global Study on COVID-19 and cardiovascular disease. *Glob Heart*. 2021;16(1):22. doi: 10.5334/gh.950.
97. Ehrenberg N, Ehrenberg JP, Fontes G, Gyapong M, Rocha EMM, Steinmann P, et al. Neglected tropical diseases as a barometer for progress in health systems in times of COVID-19. *BMJ Glob Health*. 2021;6(4):e004709. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004709.
98. Mathur R, Rentsch CT, Morton CE, Hulme WJ, Schultze A, MacKenna B, et al. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive

- care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet*. 2021;397(10286):1711-24. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00634-6.
99. Castro MC, Kim S, Barberia L, Ribeiro AF, Gurzenda S, Ribeiro KB, et al. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. *Science*. 2021;372(6544):821-6. doi: 10.1126/science.abh1558.
 100. Mazzoli-Rocha F, Mendes FSNS, Silva PS, Silva GMSD, Mediano MFF, Sousa AS. Comprehensive care for patients with Chagas cardiomyopathy during the coronavirus disease pandemic. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200353. doi: 10.1590/0037-8682-0353-2020.
 101. Alberca RW, Yendo TM, Leuzzi Ramos YÁ, Fernandes IG, Oliveira LM, Teixeira FME, Beserra DR, et al. Case report: COVID-19 and Chagas disease in two coinfecting patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2353-6. doi: 10.4269/ajtmh.20-1185.
 102. Hasslocher-Moreno AM, Saraiva RM, Silva GMSD, Xavier SS, Sousa AS, Costa ARD, et al. Chagas disease mortality during the coronavirus disease 2019 pandemic: A Brazilian referral center experience. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55:e0562. doi: 10.1590/0037-8682-0562-2021.
 103. Diaz-Hernandez A, Gonzalez-Vazquez MC, Arce-Fonseca M, Rodriguez-Morales O, Cedillo-Ramirez ML, Carabarin-Lima A. Risk of COVID-19 in Chagas Disease Patients: What Happen with Cardiac Affections? *Biology (Basel)*. 2021;10(5):411. doi: 10.3390/biology10050411.
 104. Molina I, Marcolino MS, Pires MC, Ramos LEF, Silva RT, Guimarães-Júnior MH, et al. Chagas disease and SARS-CoV-2 coinfection does not lead to worse in-hospital outcomes. *Sci Rep*. 2021;11(1):20289. doi: 10.1038/s41598-021-96825-3.
 105. Pérez-Campos Mayoral L, Hernández-Huerta MT, Papy-García D, Barritault D, Zenteno E, Sánchez Navarro LM, et al. Immunothrombotic dysregulation in Chagas disease and COVID-19: a comparative study of anticoagulation. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(10):3815-25. doi: 10.1007/s11010-021-04204-3.
 106. Silva J, Ribeiro-Alves M. Social inequalities and the pandemic of COVID-19: the case of Rio de Janeiro. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(10):975-9. doi: 10.1136/jech-2020-21472.
 107. Fonseca EMD, Nattrass N, Lazaro LLB, Bastos FIDC. Political discourse, denialism and leadership failure in Brazil's response to COVID-19. *Glob Public Health*. 2021;16(8-9):1251-66. doi: 10.1080/17441692.2021.1945123.
 108. Marinho MF, Torrens A, Teixeira R, Brant LCC, Malta DC, Nascimento BR, et al. Racial disparity in excess mortality in Brazil during COVID-19 times. *Eur J Public Health*. 2022;32(1):24-6. doi: 10.1093/eurpub/ckab097.
 109. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. Nota informativa nº 9/2020-CGVZ/DEIDT/SVS/MS. Recomendações para adequações das ações de vigilância e cuidado ao paciente com doença de Chagas frente à situação epidemiológica da COVID19, 2020. Disponível em: https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/20/SEI-25000.052809_2020_08-Nota-Informativa-Chagas-e-Covid-19.pdf.
 110. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-90. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3.
 111. Irish A, Whitman JD, Clark EH, Marcus R, Bern C. Updated estimates and mapping for prevalence of Chagas disease among adults, United States. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(7):1313-20. doi: 10.3201/eid2807.212221.

112. Abras A, Ballart C, Fernández-Arévalo A, Pinazo MJ, Gascón J, Muñoz C, et al. Worldwide control and management of Chagas disease in a new era of globalization: a close look at congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(2):e0015221. doi: 10.1128/cmr.00152-21.
113. Ramos AN Jr, Souza EA, Guimarães MCS, Vermeij D, Cruz MM, Luquetti AO, et al. Response to Chagas disease in Brazil: strategic milestones for achieving comprehensive health care. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022;55:e01932022. doi: 10.1590/0037-8682-0193-2022.
114. Shikanai Yasuda MA. Emerging and reemerging forms of *Trypanosoma cruzi* transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2022;117:e210033. doi: 10.1590/0074-02760210033.
115. Chevillard C, Nunes JPS, Frade AF, Almeida RR, Pandey RP, Nascimento MS, et al. Disease tolerance and pathogen resistance genes may underlie *Trypanosoma cruzi* persistence and differential progression to Chagas disease cardiomyopathy. *Front Immunol.* 2018;9:2791. doi: 10.3389/fimmu.2018.02791.
116. Junqueira C, Caetano B, Bartholomeu DC, Melo MB, Ropert C, Rodrigues MM, et al. The endless race between *Trypanosoma cruzi* and host immunity: lessons for and beyond Chagas disease. *Expert Rev Mol Med.* 2010;12:e29. doi: 10.1017/S1462399410001560.
117. Pereira IR, Vilar-Pereira G, Silva AA, Lannes-Vieira J. Severity of chronic experimental Chagas' heart disease parallels tumour necrosis factor and nitric oxide levels in the serum: models of mild and severe disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109(3):289-98. doi: 10.1590/0074-0276140033.
118. Daliry A, Pereira IR, Pereira-Junior PP, Ramos IP, Vilar-Pereira G, Silveiras RR, et al. Levels of circulating anti-muscarinic and anti-adrenergic antibodies and their effect on cardiac arrhythmias and dysautonomia in murine models of Chagas disease. *Parasitology.* 2014;141(13):1769-78. doi: 10.1017/S0031182014001097.
119. Ferreira RC, Ianni BM, Abel LC, Buck P, Mady C, Kalil J, et al. Increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in asymptomatic/"indeterminate" and Chagas disease cardiomyopathy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98(3):407-11. doi: 10.1590/s0074-02762003000300021.
120. Pérez AR, Silva-Barbosa SD, Berbert LR, Revelli S, Beloscar J, Savino W, et al. Immunoneuroendocrine alterations in patients with progressive forms of chronic Chagas disease. *J Neuroimmunol.* 2011;235(1-2):84-90. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.03.010.
121. Dutra WO, Menezes CA, Magalhães LM, Gollob KJ. Immunoregulatory networks in human Chagas disease. *Parasite Immunol.* 2014;36(8):377-87. doi: 10.1111/pim.12107.
122. Cunha-Neto E, Chevillard C. Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:683230. doi: 10.1155/2014/683230.
123. Abel LC, Rizzo LV, Ianni B, Albuquerque F, Bacal F, Carrara D, et al. Chronic Chagas' disease cardiomyopathy patients display an increased IFN-gamma response to *Trypanosoma cruzi* infection. *J Autoimmun.* 2001;17(1):99-107. doi: 10.1006/jaut.2001.0523.
124. Gomes JA, Bahia-Oliveira LM, Rocha MO, Martins-Filho OA, Gazzinelli G, Correa-Oliveira R. Evidence that development of severe cardiomyopathy in human Chagas' disease is due to a Th1-specific immune response. *Infect Immun.* 2003;71(3):1185-93. doi: 10.1128/IAI.71.3.1185-1193.2003.

125. Magalhães LM, Villani FN, Nunes Mdo C, Gollob KJ, Rocha MO, Dutra WO. High interleukin 17 expression is correlated with better cardiac function in human Chagas disease. *J Infect Dis*. 2013;207(4):661-5. doi: 10.1093/infdis/jis724.
126. Guedes PM, Gutierrez FR, Silva GK, Dellalibera-Joviliano R, Rodrigues GJ, Bendhack LM, et al. Deficient regulatory T cell activity and low frequency of IL-17-producing T cells correlate with the extent of cardiomyopathy in human Chagas' disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(4):e1630. doi: 10.1371/journal.pntd.0001630.
127. Souza PE, Rocha MO, Rocha-Vieira E, Menezes CA, Chaves AC, Gollob KJ, et al. Monocytes from patients with indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease display distinct phenotypic and functional characteristics associated with morbidity. *Infect Immun*. 2004;72(9):5283-91. doi: 10.1128/IAI.72.9.5283-5291.2004.
128. Machado FS, Koyama NS, Carregaro V, Ferreira BR, Milanezi CM, Teixeira MM, et al. CCR5 plays a critical role in the development of myocarditis and host protection in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *J Infect Dis*. 2005;191(4):627-36. doi: 10.1086/427515.
129. Silva GK, Costa RS, Silveira TN, Caetano BC, Horta CV, Gutierrez FR, et al. Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain inflammasomes mediate IL-1 β response and host resistance to *Trypanosoma cruzi* infection. *J Immunol*. 2013;191(6):3373-83. doi: 10.4049/jimmunol.1203293.
130. Stahl P, Ruppert V, Schwarz RT, Meyer T. *Trypanosoma cruzi* evades the protective role of interferon-gamma-signaling in parasite-infected cells. *PLoS One*. 2014;9(10):e110512. doi: 10.1371/journal.pone.0110512.
131. Sousa GR, Gomes JA, Damasio MP, Nunes MC, Costa HS, Medeiros NI, et al. The role of interleukin 17-mediated immune response in Chagas disease: High level is correlated with better left ventricular function. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172833. doi: 10.1371/journal.pone.0172833.
132. Cai CW, Blase JR, Zhang X, Eickhoff CS, Hoft DF. Th17 cells are more protective than Th1 cells against the intracellular parasite *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Pathog*. 2016;12(10):e1005902. doi: 10.1371/journal.ppat.1005902.
133. Medina TS, Oliveira GG, Silva MC, David BA, Silva GK, Fonseca DM, et al. Ebi3 prevents *Trypanosoma cruzi*-induced myocarditis by dampening IFN- γ -driven inflammation. *Front Immunol*. 2017;8:1213. doi: 10.3389/fimmu.2017.01213.
134. Talvani A, Rocha MO, Barcelos LS, Gomes YM, Ribeiro AL, Teixeira MM. Elevated concentrations of CCL2 and tumor necrosis factor-alpha in chagasic cardiomyopathy. *Clin Infect Dis*. 2004;38(7):943-50. doi: 10.1086/381892.
135. Passos LS, Villani FN, Magalhães LM, Gollob KJ, Antonelli LR, Nunes MC, et al. Blocking of CD1d decreases *Trypanosoma cruzi*-induced activation of CD4-CD8- T cells and modulates the inflammatory response in patients with Chagas heart disease. *J Infect Dis*. 2016;214(6):935-44. doi: 10.1093/infdis/jiw266.
136. Costa RP, Gollob KJ, Fonseca LL, Rocha MO, Chaves AC, Medrano-Mercado N, et al. T-cell repertoire analysis in acute and chronic human Chagas' disease: differential frequencies of Vbeta5 expressing T cells. *Scand J Immunol*. 2000;51(5):511-9. doi: 10.1046/j.1365-3083.2000.00706.x.
137. Fernández-Mestre MT, Jaraquemada D, Bruno RE, Caro J, Layrisse Z. Analysis of the T-cell receptor beta-chain variable-region (Vbeta) repertoire in chronic human Chagas' disease. *Tissue Antigens*. 2002;60(1):10-5. doi: 10.1034/j.1399-0039.2002.600102.x.
138. Menezes CA, Sullivan AK, Falta MT, Mack DG, Freed BM, Rocha MO, et al. Highly conserved CDR3 region in circulating CD4(+)V β 5(+) T cells may be associated with

- cytotoxic activity in Chagas disease. *Clin Exp Immunol.* 2012;169(2):109-18. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04608.x.
139. Gironès N, Cuervo H, Fresno M. *Trypanosoma cruzi*-induced molecular mimicry and Chagas' disease. In: Oldstone MBA (ed). *Molecular mimicry: infection-inducing autoimmune disease.* Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag;2005.
 140. Passos LSA, Magalhães LMD, Soares RP, Marques AF, Alves MLR, Giunchetti RC, et al. Activation of human CD11b+ B1 B-cells by *Trypanosoma cruzi*-derived proteins is associated with protective immune response in human Chagas disease. *Front Immunol.* 2019;9:3015. doi: 10.3389/fimmu.2018.03015.
 141. Cordeiro FD, Martins-Filho OA, Da Costa Rocha MO, Adad SJ, Corrêa-Oliveira R, Romanha AJ. Anti-*Trypanosoma cruzi* immunoglobulin G1 can be a useful tool for diagnosis and prognosis of human Chagas' disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(1):112-8. doi: 10.1128/CDLI.8.1.112-118.2001.
 142. Pinto BF, Medeiros NI, Fontes-Cal TCM, Naziazeno IM, Correa-Oliveira R, Dutra WO, et al. The role of co-stimulatory molecules in Chagas Disease. *Cells.* 2018;7(11):200. doi: 10.3390/cells7110200.
 143. Medeiros NI, Pinto BF, Elói-Santos SM, Teixeira-Carvalho A, Magalhães LMD, Dutra WO, et al. Evidence of different IL-1 β activation pathways in innate immune cells from indeterminate and cardiac patients with chronic Chagas disease. *Front Immunol.* 2019;10:800. doi: 10.3389/fimmu.2019.00800.
 144. Menezes CA, Rocha MO, Souza PE, Chaves AC, Gollob KJ, Dutra WO. Phenotypic and functional characteristics of CD28+ and CD28- cells from chagasic patients: distinct repertoire and cytokine expression. *Clin Exp Immunol.* 2004;137(1):129-38. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02479.x.
 145. Vitelli-Avelar DM, Sathler-Avelar R, Massara RL, Borges JD, Lage PS, Lana M, et al. Are increased frequency of macrophage-like and natural killer (NK) cells, together with high levels of NKT and CD4+CD25high T cells balancing activated CD8+ T cells, the key to control Chagas' disease morbidity? *Clin Exp Immunol.* 2006;145(1):81-92. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03123.x.
 146. Fiuza JA, Fujiwara RT, Gomes JA, Rocha MO, Chaves AT, de Araújo FF, et al. Profile of central and effector memory T cells in the progression of chronic human Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(9):e512. doi: 10.1371/journal.pntd.0000512.
 147. Cruz-Robles D, Vargas-Alarcón G, Ortíz-Muñiz R, Reyes PA, Monteon VM. Serum cytokines and activation ex vivo of CD4+ and CD8+ T cells in chagasic chronic Mexican patients. *Ann Parasitol.* 2017;63(4):299-308. doi: 10.17420/ap6304.116.
 148. Villani FN, Rocha MO, Nunes Mdo C, Antonelli LR, Magalhães LM, dos Santos JS, et al. *Trypanosoma cruzi*-induced activation of functionally distinct $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ CD4- CD8- T cells in individuals with polar forms of Chagas' disease. *Infect Immun.* 2010;78(10):4421-30. doi: 10.1128/IAI.00179-10.
 149. Higuchi Mde L, Gutierrez PS, Aiello VD, Palomino S, Bocchi E, Kalil J, et al. Immunohistochemical characterization of infiltrating cells in human chronic chagasic myocarditis: comparison with myocardial rejection process. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993;423(3):157-60. doi: 10.1007/BF01614765.
 150. Reis MM, Higuchi Mde L, Benvenuti LA, Aiello VD, Gutierrez PS, Bellotti G, et al. An in situ quantitative immunohistochemical study of cytokines and IL-2R+ in chronic human chagasic myocarditis: correlation with the presence of myocardial *Trypanosoma cruzi* antigens. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;83(2):165-72. doi: 10.1006/clin.1997.4335.

151. Cunha-Neto E, Dzau VJ, Allen PD, Stamatiou D, Benvenuti L, Higuchi ML, Koyama NS, Cardiac gene expression profiling provides evidence for cytokinopathy as a molecular mechanism in Chagas' disease cardiomyopathy. *Am J Pathol.* 2005;167(2):305-13. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62976-8.
152. Fonseca SG, Reis MM, Coelho V, Nogueira LG, Monteiro SM, Mairena EC, et al. Locally produced survival cytokines IL-15 and IL-7 may be associated to the predominance of CD8+ T cells at heart lesions of human chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Scand J Immunol.* 2007;66(2-3):362-71. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.01987.x.
153. Rocha Rodrigues DB, dos Reis MA, Romano A, Pereira SA, Teixeira Vde P, Tostes S Jr, et al. In situ expression of regulatory cytokines by heart inflammatory cells in Chagas' disease patients with heart failure. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:361730. doi: 10.1155/2012/361730.
154. Nogueira LG, Santos RH, Fiorelli AI, Mairena EC, Benvenuti LA, Bocchi EA, 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. doi: 10.1155/2014/914326.
155. Gomes JA, Bahia-Oliveira LM, Rocha MO, Busek SC, Teixeira MM, Silva JS, et al. Type 1 chemokine receptor expression in Chagas' disease correlates with morbidity in cardiac patients. *Infect Immun.* 2005;73(12):7960-6. doi: 10.1128/IAI.73.12.7960-7966.2005.
156. Nogueira LG, Santos RH, Ianni BM, Fiorelli AI, Mairena EC, Benvenuti LA, et al. Myocardial chemokine expression and intensity of myocarditis in Chagas cardiomyopathy are controlled by polymorphisms in CXCL9 and CXCL10. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(10):e1867. doi: 10.1371/journal.pntd.0001867.
157. Ferreira RR, Abreu RDS, Vilar-Pereira G, Degraive W, Meuser-Batista M, et al. TGF- β inhibitor therapy decreases fibrosis and stimulates cardiac improvement in a pre-clinical study of chronic Chagas' heart disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(7):e0007602. doi: 10.1371/journal.pntd.0007602.
158. Wan X, Wen JJ, Koo SJ, Liang LY, Garg NJ. SIRT1-PGC1 α -NF κ B Pathway of Oxidative and Inflammatory Stress during *Trypanosoma cruzi* Infection: Benefits of SIRT1-Targeted Therapy in Improving Heart Function in Chagas Disease. *PLoS Pathog.* 2016;12(10):e1005954. doi: 10.1371/journal.ppat.1005954.
159. Finsterer J, Kothari S. Cardiac manifestations of primary mitochondrial disorders. *Int J Cardiol.* 2014;177(3):754-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.014.
160. Finsterer J, Frank M. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disorders: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(1):142-154. doi: 10.1177/1756283X16666806.
161. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas heart disease management: from etiology to cardiomyopathy treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(12):1510-1524. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.004.
162. Wan X, Gupta S, Zago MP, Davidson MM, Dousset P, Amoroso A, et al. Defects of mtDNA replication impaired mitochondrial biogenesis during *Trypanosoma cruzi* infection in human cardiomyocytes and chagasic patients: the role of Nrf1/2 and antioxidant response. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(6):e003855. doi: 10.1161/JAHA.112.003855.
163. Leme AM, Salemi VM, Parga JR, Ianni BM, Mady C, Weiss RG, et al. Evaluation of the metabolism of high energy phosphates in patients with Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(2):264-70. doi: 10.1590/s0066-782x2010005000099.

164. Teixeira PC, Santos RH, Fiorelli AI, Bilate AM, Benvenuti LA, Stolf NA, et al. Selective decrease of components of the creatine kinase system and ATP synthase complex in chronic Chagas disease cardiomyopathy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1205. doi: 10.1371/journal.pntd.0001205.
165. Ferreira LR, Frade AF, Baron MA, Navarro IC, Kalil J, Chevillard C, et al. Interferon- γ and other inflammatory mediators in cardiomyocyte signaling during Chagas disease cardiomyopathy. *World J Cardiol*. 2014;6(8):782-90. doi: 10.4330/wjc.v6.i8.782.
166. Laugier L, Ferreira LRP, Ferreira FM, Cabantous S, Frade AF, Nunes JP, et al. miRNAs may play a major role in the control of gene expression in key pathobiological processes in Chagas disease cardiomyopathy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(12):e0008889. doi: 10.1371/journal.pntd.0008889.
167. Navarro IC, Ferreira FM, Nakaya HI, Baron MA, Vilar-Pereira G, Pereira IR, et al. MicroRNA transcriptome profiling in heart of *Trypanosoma cruzi*-infected mice: parasitological and cardiological outcomes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(6):e0003828. doi: 10.1371/journal.pntd.0003828.
168. Jha BK, Varikuti S, Seidler GR, Volpedo G, Satoskar AR, McGwire BS. MicroRNA-155 deficiency exacerbates *Trypanosoma cruzi* infection. *Infect Immun*. 2020;88(7):e00948-19. doi: 10.1128/IAI.00948-19.
169. Zicker F, Smith PG, Netto JC, Oliveira RM, Zicker EM. Physical activity, opportunity for reinfection, and sibling history of heart disease as risk factors for Chagas' cardiopathy. *Am J Trop Med Hyg*. 1990;43(5):498-505. doi: 10.4269/ajtmh.1990.43.498.
170. Deng X, Sabino EC, Cunha-Neto E, Ribeiro AL, Ianni B, Mady C, et al. Genome wide association study (GWAS) of Chagas cardiomyopathy in *Trypanosoma cruzi* seropositive subjects. REDSII Chagas Study Group from the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II Component International. *PLoS One*. 2013;8(11):e79629. doi: 10.1371/journal.pone.0079629.
171. Casares-Marfil D, Strauss M, Bosch-Nicolau P, Lo Presti MS, Molina I, Chevillard C, et al. A genome-wide association study identifies novel susceptibility loci in chronic Chagas cardiomyopathy. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4):672-9. doi: 10.1093/cid/ciab090.
172. Ouarhache M, Marquet S, Frade AF, Ferreira AM, Ianni B, Almeida RR, et al. Rare pathogenic variants in mitochondrial and inflammation-associated genes may lead to inflammatory cardiomyopathy in Chagas disease. *J Clin Immunol*. 2021;41(5):1048-63. doi: 10.1007/s10875-021-01000-y.
173. Marin-Neto JA, Simões MV, Rassi Junior A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(5):536-41. doi: 10.1590/0037-8682-0028-2013.
174. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J*. 1990;120(1):233-6. doi: 10.1016/0002-8703(90)90191-y.
175. Rossi MA, Tanowitz HB, Malvestio LM, Celes MR, Campos EC, Blefari V, et al. Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8):e674. doi: 10.1371/journal.pntd.0000674.
176. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296.
177. Torres CM. Arteriosclerosis of the fine arterial branches of the myocardium (Chagas' coronaritis) & focal myocytolysis in chronic Chagas' heart disease. *Hospital (Rio J)*. 1958;54(5):597-610.

178. Torres CM. Miocitólise e fibrose do miocárdio na doença de Chagas. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1960;58(2):161-82.
179. Higuchi ML, Fukasawa S, De Brito T, Parzianello LC, Bellotti G, Ramires JA. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. Heart. 1999;82(3):279-85. doi: 10.1136/hrt.82.3.279.
180. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease in the United States. N Engl J Med. 1991;325(11):763-8. doi: 10.1056/NEJM199109123251103.
181. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(2):164-72. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.09.012.
182. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Júnior L, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. Am J Cardiol. 1992;69(8):780-4. doi: 10.1016/0002-9149(92)90505-s.
183. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2000;86(9):975-81. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01133-4.
184. Rabelo DR, Rocha MO, de Barros MV, Silva JL, Tan TC, Nunes MC. Impaired coronary flow reserve in patients with indeterminate form of Chagas' disease. Echocardiography. 2014;31(1):67-73. doi: 10.1111/echo.12364.
185. de Oliveira LF, Romano MM, de Carvalho EE, Cabeza JM, Salgado HC, Fazan Júnior R, et al. Histopathological correlates of global and segmental left ventricular systolic dysfunction in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2016;5(1):e002786. doi: 10.1161/JAHA.115.002786.
186. Lemos de Oliveira LF, Thackeray JT, Marin Neto JA, Dias Romano MM, Vieira de Carvalho EE, Mejia J, et al. Regional myocardial perfusion disturbance in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. J Nucl Med. 2018;59(9):1430-6. doi: 10.2967/jnumed.117.205450.
187. Tanaka DM, de Oliveira LFL, Marin-Neto JA, Romano MMD, de Carvalho EEV, de Barros Filho ACL, et al. Prolonged dipyridamole administration reduces myocardial perfusion defects in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. J Nucl Cardiol. 2019;26(5):1569-79. doi: 10.1007/s12350-018-1198-7.
188. Marin-Neto JA, Simões MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L Jr, Amorim DS, et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. Sao Paulo Med J. 1995;113(2):826-34. doi: 10.1590/s1516-31801995000200014.
189. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. Am Heart J. 1995;129(5):995-1001. doi: 10.1016/0002-8703(95)90122-1.
190. Rossi MA. Aortic endothelial cell changes in the acute septicemic phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection in rats: scanning and transmission electron microscopic study. Am J Trop Med Hyg. 1997;57(3):321-7. doi: 10.4269/ajtmh.1997.57.321.
191. Petkova SB, Huang H, Factor SM, Pestell RG, Bouzahzah B, Jelicks LA, et al. The role of endothelin in the pathogenesis of Chagas' disease. Int J Parasitol. 2001;31(5-6):499-511. doi: 10.1016/s0020-7519(01)00168-0.

192. Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol.* 1968;6:63-116. doi: 10.1016/s0065-308x(08)60472-8.
193. Mott KE, Hagstrom JW. The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. *Circulation.* 1965;31:273-86. doi: 10.1161/01.cir.31.2.273.
194. de Souza MM, Andrade SG, Barbosa AA Jr, Macedo Santos RT, Alves VA, Andrade ZA. *Trypanosoma cruzi* strains and autonomic nervous system pathology in experimental Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996;91(2):217-24. doi: 10.1590/s0074-02761996000200018.
195. Machado CR, Caliani MV, de Lana M, Tafuri WL. Heart autonomic innervation during the acute phase of experimental American trypanosomiasis in the dog. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59(3):492-6. doi: 10.4269/ajtmh.1998.59.492.
196. Ribeiro dos Santos R, Marquez JO, Von Gal Furtado CC, Ramos de Oliveira JC, Martins AR, Köberle F. Antibodies against neurons in chronic Chagas' disease. *Tropenmed Parasitol.* 1979;30(1):19-23.
197. Ribeiro dos Santos, Hudson L. Denervation and the immune response in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Clin Exp Immunol.* 1981;44(2):349-54.
198. Amorim DS, Godoy RA, Manço JC, Tanaka A, Gallo L Jr. Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. A preliminary report. *Circulation.* 1968;38(2):289-94. doi: 10.1161/01.cir.38.2.289.
199. Gallo L Jr, Neto JA, Manço JC, Rassi A, Amorim DS. Abnormal heart rate responses during exercise in patients with Chagas' disease. *Cardiology.* 1975;60(3):147-62. doi: 10.1159/000169713.
200. Guzzetti S, Iosa D, Pecis M, Bonura L, Prosdociami M, Malliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *Am Heart J.* 1991;121(6 Pt 1):1727-34. doi: 10.1016/0002-8703(91)90019-e.
201. Neto JA, Gallo L Jr, Manço JC, Rassi A, Amorim DS. Postural reflexes in chronic Chagas's heart disease. Heart rate and arterial pressure responses. *Cardiology.* 1975;60(6):343-57. doi: 10.1159/000169734.
202. Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr, Marin Neto JA. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin Proc.* 1982;57 Suppl:48-60.
203. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998;65(3):261-9. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00132-6.
204. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J.* 2001;141(2):260-5. doi: 10.1067/mhj.2001.111406.
205. Barizon GC, Simões MV, Schmidt A, Gadioli LP, Murta Junior LO. Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy: Evaluation by MRI and SPECT imaging. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(2):434-44. doi: 10.1007/s12350-018-1290-z.
206. Landesmann MC, da Fonseca LM, de B Pereira B, do Nascimento EM, Rosado-de-Castro PH, de Souza SA, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac imaging as a method to detect early sympathetic neuronal dysfunction in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram and preserved ventricular function. *Clin Nucl Med.* 2011;36(9):757-61. doi: 10.1097/RLU.0b013e31821772a9.

207. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2011;52(4):504-10. doi: 10.2967/jnumed.110.082032.
208. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, de Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy : Chagas disease, denervation and arrhythmia. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(1):75-83. doi: 10.1007/s12350-016-0556-6.
209. Martín-Escolano J, Marín C, Rosales MJ, Tsaousis AD, Medina-Carmona E, Martín-Escolano R. An updated view of the *Trypanosoma cruzi* life cycle: intervention points for an effective treatment. *ACS Infect Dis*. 2022;8(6):1107-15. doi: 10.1021/acsinfecdis.2c00123.
210. Lannes-Vieira J. *Trypanosoma cruzi*-elicited CD8+ T cell-mediated myocarditis: chemokine receptors and adhesion molecules as potential therapeutic targets to control chronic inflammation? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98(3):299-304. doi: 10.1590/s0074-02762003000300002.
211. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira Barretto AC, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(1):59-62. doi: 10.1590/s0066-782x2001000700006.
212. Araujo FG, Chiari E, Dias JC. Demonstration of *Trypanosoma cruzi* antigen in serum from patients with Chagas' disease. *Lancet*. 1981;1(8214):246-9. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92088-2.
213. Marinho CR, D'Império Lima MR, Grisotto MG, Alvarez JM. Influence of acute-phase parasite load on pathology, parasitism, and activation of the immune system at the late chronic phase of Chagas' disease. *Infect Immun*. 1999;67(1):308-18. doi: 10.1128/IAI.67.1.308-318.1999.
214. Cunha-Neto E, Coelho V, Guilherme L, Fiorelli A, Stolf N, Kalil J. Autoimmunity in Chagas' disease. Identification of cardiac myosin-B13 *Trypanosoma cruzi* protein crossreactive T cell clones in heart lesions of a chronic Chagas' cardiomyopathy patient. *J Clin Invest*. 1996;98(8):1709-12. doi: 10.1172/JCI118969.
215. Bocchi EA, Rassi S, Guimarães GV; Argentina, Chile, and Brazil SHIFT Investigators. Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to Chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial. *ESC Heart Fail*. 2018;5(3):249-256. doi: 10.1002/ehf2.12240.
216. Barretto AC, Higuchi ML, da Luz PL, Lopes EA, Bellotti G, Mady C, et al. [Comparison of histologic changes in Chagas' cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 1989 Feb;52(2):79-83. Portuguese.
217. Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg*. 1993;48(3):348-57. doi: 10.4269/ajtmh.1993.48.348.
218. Abel LC, Kalil J, Cunha Neto E. Molecular mimicry between cardiac myosin and *Trypanosoma cruzi* antigen B13: identification of a B13-driven human T cell clone that recognizes cardiac myosin. *Braz J Med Biol Res*. 1997;30(11):1305-8. doi: 10.1590/s0100-879x1997001100007.

219. Neves EGA, Koh CC, Souza-Silva TG, Passos LSA, Silva ACC, Velikkakam T, et al. T-Cell subpopulations exhibit distinct recruitment potential, immunoregulatory profile and functional characteristics in Chagas versus idiopathic dilated cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:787423. doi: 10.3389/fcvm.2022.787423.
220. Kroll-Palhares K, Silvério JC, Silva AA, Michailowsky V, Marino AP, Silva NM, et al. TNF/TNFR1 signaling up-regulates CCR5 expression by CD8+ T lymphocytes and promotes heart tissue damage during *Trypanosoma cruzi* infection: beneficial effects of TNF-alpha blockade. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008;103(4):375-85. doi: 10.1590/s0074-02762008000400011.
221. James TN, Rossi MA, Yamamoto S. Postmortem studies of the intertruncal plexus and cardiac conduction system from patients with Chagas disease who died suddenly. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47(4):258-75. doi: 10.1016/j.pcad.2005.01.003.
222. Machado CR, Camargos ER, Guerra LB, Moreira MC. Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure: comparison of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy. *Hum Pathol.* 2000;31(1):3-10. doi: 10.1016/s0046-8177(00)80191-4.
223. Koeberle F. [Cardiopathia parasymphaticopriva]. *Munch Med Wochenschr.* 1959 Jul 31;101:1308-10. German.
224. Chapadeiro E, Lopes ER, Pereira FE. [Parasympathetic denervation and myocardial hypertrophy in chronic Chagas' disease]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1967;9(1):40-2. Portuguese.
225. Machado AB, Machado CR, Gomez MV. *Trypanosoma cruzi*: acetylcholine content and cholinergic innervation of the heart in rats. *Exp Parasitol.* 1979;47(1):107-15. doi: 10.1016/0014-4894(79)90012-2.
226. Machado CR, Ribeiro AL. Experimental American trypanomiasis in rats: sympathetic denervation, parasitism and inflammatory process. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1989;84(4):549-56. doi: 10.1590/s0074-02761989000400013.
227. Machado CR, Machado AB, Chiari CA. Recovery from heart norepinephrine depletion in experimental Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1978;27(1 Pt 1):20-4. doi: 10.4269/ajtmh.1978.27.20.
228. Camargos ER, Machado CR. Morphometric and histological analysis of the superior cervical ganglion in experimental Chagas' disease in rats. *Am J Trop Med Hyg.* 1988;39(5):456-62. doi: 10.4269/ajtmh.1988.39.456.
229. Chagas C. Processos patojenicos da tripanozomiasis americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1916;8(2):5-36. doi: 10.1590/S0074-02761916000200002.
230. Böhm GM. Quantitative study of the intrinsic innervation of the heart in endomyocardial fibrosis and African idiopathic cardiopathies. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1968;10(2):84-7.
231. Amorim DS, Olsen EG. Assessment of heart neurons in dilated (congestive) cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1982;47(1):11-8. doi: 10.1136/hrt.47.1.11.
232. Medei EH, Nascimento JH, Pedrosa RC, Carvalho AC. Role of autoantibodies in the physiopathology of Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(4):257-62, 281-6. doi: 10.1590/s0066-782x2008001600012.
233. Rodriguez HO. Histopathological analysis of the pro-arrhythmogenic changes in a suspected Chagas disease sudden death. *Heart Res Open J.* 2020;7(1):11-6. doi: 10.17140/HROJ-7-155.
234. Schwaiger M, Kalff V, Rosenspire K, Haka MS, Molina E, Hutchins GD, et al. Noninvasive evaluation of sympathetic nervous system in human heart by positron emission tomography. *Circulation.* 1990;82(2):457-64. doi: 10.1161/01.cir.82.2.457.

235. Barbosa da Fonseca LM, Xavier SS, Rosado de Castro PH, Lima RS, Gutfilen B, Goldenberg RC, et al. Biodistribution of bone marrow mononuclear cells in chronic chagasic cardiomyopathy after intracoronary injection. *Int J Cardiol.* 2011;149(3):310-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.008.
236. Marin Neto JA, Gallo L Jr, Manco JC, Rassi A, Amorim DS. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chagas' heart patients. *Cardiovasc Res.* 1980;14(9):541-50. doi: 10.1093/cvr/14.9.541.
237. Ribeiro Machado MP, Dias da Silva VJ. Autonomic neuroimmunomodulation in chagasic cardiomyopathy. *Exp Physiol.* 2012;97(11):1151-60. doi: 10.1113/expphysiol.2012.066381.
238. Owen N, Steptoe A. Natural killer cell and proinflammatory cytokine responses to mental stress: associations with heart rate and heart rate variability. *Biol Psychol.* 2003;63(2):101-15. doi: 10.1016/s0301-0511(03)00023-1.
239. Strom TB, Deisseroth A, Morganroth J, Carpenter CB, Merrill JP. Alteration of the cytotoxic action of sensitized lymphocytes by cholinergic agents and activators of adenylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972;69(10):2995-9. doi: 10.1073/pnas.69.10.2995.
240. Blalock JE. The immune system as the sixth sense. *J Intern Med.* 2005;257(2):126-38. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01441.x.
241. de Oliveira SF, Pedrosa RC, Nascimento JH, Campos de Carvalho AC, Masuda MO. Sera from chronic chagasic patients with complex cardiac arrhythmias depress electrogenesis and conduction in isolated rabbit hearts. *Circulation.* 1997;96(6):2031-7. doi: 10.1161/01.cir.96.6.2031.
242. Masuda MO, Levin M, De Oliveira SF, Dos Santos Costa PC, Bergami PL, et al. Functionally active cardiac antibodies in chronic Chagas' disease are specifically blocked by *Trypanosoma cruzi* antigens. *FASEB J.* 1998;12(14):1551-8. doi: 10.1096/fasebj.12.14.1551.
243. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SG, Kalil J, Engman DM. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity.* 2006;39(1):41-54. doi: 10.1080/08916930500485002.
244. Thiers CA, Barbosa JL, Pereira Bde B, Nascimento EM, Nascimento JH, Medei EH, et al. Autonomic dysfunction and anti-M2 and anti- β 1 receptor antibodies in Chagas disease patients. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):732-9. doi: 10.1590/s0066-782x2012005000067. Epub 2012 Jul 13.
245. Pedrosa RC. Dysautonomic arrhythmogenesis: a working hypothesis in chronic Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Sci.* 2020;33(6):713-20. doi: 10.36660/ijcs.20200169.
246. Beltrame SP, Carrera Páez LC, Auger SR, Sabra AH, Bilder CR, Waldner CI, et al. Impairment of agonist-induced M2 muscarinic receptor activation by autoantibodies from chagasic patients with cardiovascular dysautonomia. *Clin Immunol.* 2020;212:108346. doi: 10.1016/j.clim.2020.108346.
247. Zingales B, Miles MA, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MM, et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol.* 2012;12(2):240-53. doi: 10.1016/j.meegid.2011.12.009.
248. Zingales B, Miles MA, Moraes CB, Luquetti A, Guhl F, Schijman AG, et al. Drugs for Neglected Disease Initiative; Chagas Clinical Research Platform Meeting. Drug

- discovery for Chagas disease should consider *Trypanosoma cruzi* strain diversity. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109(6):828-33. doi: 10.1590/0074-0276140156.
249. Vela A, Coral-Almeida M, Sereno D, Costales JA, Barnabé C, Brenière SF. In vitro susceptibility of *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (DTUs) to benznidazole: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(3):e0009269. doi: 10.1371/journal.pntd.0009269.
250. Zingales B. *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. Acta Trop. 2018;184:38-52. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.09.017.
251. Zingales B, Bartholomeu DC. *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: impact on transmission cycles and Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2022;117:e210193. doi: 10.1590/0074-02760210193.
252. Casanova JL, Abel L. The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. Nat Rev Immunol. 2004;4(1):55-66. doi: 10.1038/nri1264.
253. Batista AM, Alvarado-Arnez LE, Alves SM, Melo G, Pereira IR, Ruivo LAS, et al. Genetic polymorphism at CCL5 is associated with protection in Chagas' heart disease: antagonistic participation of CCR1+ and CCR5+ cells in chronic chagasic cardiomyopathy. Front Immunol. 2018;9:615. doi: 10.3389/fimmu.2018.00615.
254. Drigo SA, Cunha-Neto E, Ianni B, Cardoso MR, Braga PE, Faé KC, et al. TNF gene polymorphisms are associated with reduced survival in severe Chagas' disease cardiomyopathy patients. Microbes Infect. 2006;8(3):598-603. doi: 10.1016/j.micinf.2005.08.009.
255. Drigo SA, Cunha-Neto E, Ianni B, Mady C, Faé KC, Buck P, et al. Lack of association of tumor necrosis factor-alpha polymorphisms with Chagas disease in Brazilian patients. Immunol Lett. 2007;108(1):109-11. doi: 10.1016/j.imlet.2006.10.008.
256. Beraún Y, Nieto A, Collado MD, González A, Martín J. Polymorphisms at tumor necrosis factor (TNF) loci are not associated with Chagas' disease. Tissue Antigens. 1998;52(1):81-3. doi: 10.1111/j.1399-0039.1998.tb03028.x.
257. Albuquerque FN, Brandão AA, Silva DA, Mourilhe-Rocha R, Duque GS, Gondar AF, Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling. Arq Bras Cardiol. 2014;102(1):70-9. doi: 10.5935/abc.20130229.
258. Andersson B, Sylvén C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. J Am Coll Cardiol. 1996;28(1):162-7. doi: 10.1016/0735-1097(96)00098-8.
259. Pascuzzo-Lima C, Mendible JC, Bonfante-Cabarcas RA. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and progression of Chagas' cardiomyopathy. Rev Esp Cardiol. 2009;62(3):320-2. doi: 10.1016/s1885-5857(09)71564-6.
260. Silva SJD, Rassi S, Pereira ADC. Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism in patients with heart failure secondary to Chagas disease. Arq Bras Cardiol. 2017;109(4):307-12. doi: 10.5935/abc.20170137.
261. Alves SMM, Alvarado-Arnês LE, Cavalcanti MDGAM, Carrazzone CFV, Pacheco AGF, Sarteschi C, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in progression of Chagas heart disease. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53:e20190488. doi: 10.1590/0037-8682-0488-2019.
262. Sayed-Tabatabaei FA, Schut AF, Hofman A, Bertoli-Avella AM, Vergeer J, Witteman JC, et al. A study of gene--environment interaction on the gene for angiotensin

- converting enzyme: a combined functional and population based approach. *J Med Genet.* 2004;41(2):99-103. doi: 10.1136/jmg.2003.013441.
263. Poncini CV, Benatar AF, Gomez KA, Rabinovich GA. Galectins in Chagas disease: a missing link between *Trypanosoma cruzi* infection, inflammation, and tissue damage. *Front Microbiol.* 2022;12:794765. doi: 10.3389/fmicb.2021.794765.
264. Higuchi Mde L, Kawakami J, Ikegami R, Clementino MB, Kawamoto FM, Reis MM, et al. Do Archaea and bacteria co-infection have a role in the pathogenesis of chronic chagasic cardiopathy? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104 Suppl 1:199-207. doi: 10.1590/s0074-02762009000900026.
265. Higuchi ML, Kawakami JT, Ikegami RN, Reis MM, Pereira JJ, Ianni BM, et al. Archaea symbiont of *T. cruzi* infection may explain heart failure in Chagas disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:412. doi: 10.3389/fcimb.2018.00412.
266. Andrade ZA, Silva HR. Parasitism of adipocytes by *Trypanosoma cruzi*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1995;90(4):521-2. doi: 10.1590/s0074-02761995000400018.
267. Combs TP, Nagajyothi, Mukherjee S, de Almeida CJ, Jelicks LA, Schubert W, et al. The adipocyte as an important target cell for *Trypanosoma cruzi* infection. *J Biol Chem.* 2005;280(25):24085-94. doi: 10.1074/jbc.M412802200.
268. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Machado FS, Upadhya R, Zhao D, Schwartz GJ, et al. Response of adipose tissue to early infection with *Trypanosoma cruzi* (Brazil strain). *J Infect Dis.* 2012;205(5):830-40. doi: 10.1093/infdis/jir840.
269. Cardoso S, Azevedo Filho CF, Fernandes F, Ianni B, Torreão JA, Marques MD, et al. Lower prevalence and severity of coronary atherosclerosis in chronic Chagas' disease by coronary computed tomography angiography. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(6):1051-60. doi: 10.36660/abc.20200342.
270. Higuchi Mde L, Benvenuti LA, Martins Reis M, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. *Cardiovasc Res.* 2003;60(1):96-107. doi: 10.1016/s0008-6363(03)00361-4.
271. Chaves AT, Menezes CAS, Costa HS, Nunes MCP, Rocha MOC. Myocardial fibrosis in Chagas disease and molecules related to fibrosis. *Parasite Immunol.* 2019;41(10):e12663. doi: 10.1111/pim.12663.
272. Waghbi MC, Ferreira RR, Abreu RDS, Degrave W, de Souza EM, Bailly S, et al. Transforming growth factor- β as a therapeutic target for the cardiac damage of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2022;117:e210395. doi: 10.1590/0074-02760210395.
273. Passos LSA, Koh CC, Magalhães LMD, Nunes MDCP, Gollob KJ, Dutra WO. Distinct CD4-CD8- (double-negative) memory T-cell subpopulations are associated with indeterminate and cardiac clinical forms of Chagas disease. *Front Immunol.* 2021;12:761795. doi: 10.3389/fimmu.2021.761795.
274. Lannes-Vieira J. Multi-therapeutic strategy targeting parasite and inflammation-related alterations to improve prognosis of chronic Chagas cardiomyopathy: a hypothesis-based approach. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2022;117:e220019. doi: 10.1590/0074-02760220019.
275. Imperador CHL, Scarim CB, Bosquesi PL, Lopes JR, Cardinalli Neto A, Giarolla J, et al. Resveratrol and curcumin for Chagas disease treatment-a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(5):609. doi: 10.3390/ph15050609.
276. Macedo CT, Larocca TF, Noya-Rabelo M, Aras R Jr, Macedo CRB, Moreira MI, et al. Efficacy and safety of granulocyte-colony stimulating factor therapy in Chagas cardiomyopathy: a phase II double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:864837. doi: 10.3389/fcvm.2022.864837.

277. Grijalva A, Gallo Vaulet L, Agüero RN, Toledano A, Risso MG, Quarroz Braghini J, et al. Interleukin 10 polymorphisms as risk factors for progression to Chagas disease cardiomyopathy: a case-control study and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022;13:946350. doi: 10.3389/fimmu.2022.946350.
278. Camandaroba EL, Pinheiro Lima CM, Andrade SG. Oral transmission of Chagas disease: importance of *Trypanosoma cruzi* biotype in the intragastric experimental infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2002;44(2):97-103. doi: 10.1590/s0036-46652002000200008.
279. Pinto AY, Valente SA, Valente Vda C, Ferreira Junior AG, Coura JR. [Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(6):602-14. doi: 10.1590/s0037-86822008000600011. Portuguese.
280. Marques J, Mendoza I, Noya B, Acquatella H, Palacios I, Marques-Mejias M. ECG manifestations of the biggest outbreak of Chagas disease due to oral infection in Latin-America. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3):249-54. doi: 10.5935/abc.20130144.
281. Sanches TL, Cunha LD, Silva GK, Guedes PM, Silva JS, Zamboni DS. The use of a heterogeneously controlled mouse population reveals a significant correlation of acute phase parasitemia with mortality in Chagas disease. *PLoS One.* 2014;9(3):e91640. doi: 10.1371/journal.pone.0091640.
282. Prado CM, Jelicks LA, Weiss LM, Factor SM, Tanowitz HB, Rossi MA. The vasculature in chagas disease. *Adv Parasitol.* 2011;76:83-99. doi: 10.1016/B978-0-12-385895-5.00004-9.
283. Souza Ddo S, Araujo MT, dos Santos PRSG, Furtado JC, Figueiredo MT, Póvoa RM. Anatomopathological Aspects of acute Chagas myocarditis by oral transmission. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(1):77-80. doi: 10.5935/abc.20160110.
284. Miziara HL, Santos BG, Lopes ER, Tafuri WR, Chapadeiro E. Contribuição ao conhecimento do quadro anatomopatológico do coração na doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1984;17:101-5.
285. Torres CM, Duarte E. Miocardite na forma aguda da doença de Chagas. *Mem. Inst Oswaldo Cruz.* 1948-1949;46(4):759-93.
286. Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet.* 2012;379(9817):738-47. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60648-X.
287. Custodio LC, Moraes JC, Dantas AL, Figueiredo MTS, Póvoa R, Bianco HT et al. Perfil clínico hemodinâmico da insuficiência cardíaca na doença de Chagas aguda [Abstract]. In: XVIII Congresso Brasileiro De Insuficiência Cardíaca Aguda, 2019, Fortaleza. Resumo das Comunicações DEIC 2019, 2019. v. 113. p. 7-60.
288. Souza DSM, Almeida AJB, Costa FA, de Goes E, Figueiredo MTS, Póvoa RMS. O eletrocardiograma na fase aguda da Doença de Chagas por transmissão oral. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(2):127-30.
289. Barbosa-Ferreira JM, Guerra JA, Santana Filho FS, Magalhães BM, Coelho LI, Barbosa Md. Cardiac involvement in Acute Chagas' Disease cases in the Amazon region. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(6):147-9. doi: 10.1590/s0066-782x2010000600023.
290. Vazquez BP, Vazquez TP, Miguel CB, Rodrigues WF, Mendes MT, de Oliveira CJ, et al. Inflammatory responses and intestinal injury development during acute *Trypanosoma cruzi* infection are associated with the parasite load. *Parasit Vectors.* 2015;8:206. doi: 10.1186/s13071-015-0811-8.
291. Pinto AYN, Valente VDC, Valente SADS, Motta TAR, Ventura AMRDS. Clinical, cardiological and serologic follow-up of Chagas disease in children and adolescents

- from the Amazon region, Brazil: longitudinal study. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(3):139. doi: 10.3390/tropicalmed5030139.
292. Rassi A. Clínica: fase aguda. In: Brenner Z, Andrade Z (eds). *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1979.
 293. Dias JCP. Revisão geral e evolução imediata de casos agudos de doença de Chagas estudados no posto avançado Emmanuel Dias (BambuÍ, MG, Brasil) entre 1940 e 1969. *Rev Med Minas Gerais.* 2009;19(4):325-35.
 294. Souza DM, Pova RMS. Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença de Chagas aguda no Brasil e na América Latina. *Rev Soc Cardiol do Estado de São Paulo.* 2016;26(4):222-9.
 295. Dias JCP. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil: estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982 [Tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 1982.
 296. Dias JCP. Etiopatogenia e história natural da doença de Chagas humana. *Rev Patol Trop.* 1985;14(1):17-29.
 297. Chadalawada S, Sillau S, Archuleta S, Mundo W, Bandali M, Parra-Henao G, et al. Risk of chronic cardiomyopathy among patients with the acute phase or indeterminate form of Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2015072. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15072.
 298. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira Junior AM, Rabischoffsky A, Ianni BM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I diretriz brasileira de miocardites e pericardites. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4 supl. 1):1-36. doi: 10.5935/abc.2013S004.
 299. Ribeiro AL, Rocha MO. [Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998;31(3):301-14. doi: 10.1590/s0037-86821998000300008. Portuguese.
 300. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1989;22(3):147-56. doi: 10.1590/s0037-86821989000300007.
 301. Reunião de Pesquisa Aplicada em doença de Chagas: Validade do conceito de forma indeterminada. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1985;18:46.
 302. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation.* 2013;127(10):1105-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123612.
 303. Ribeiro AL, Marcolino MS, Prineas RJ, Lima-Costa MF. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000632. doi: 10.1161/JAHA.113.000632.
 304. Chagas C, Villela E. Forma cardíaca da trypanosomiase americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1922;14(1):5-61.
 305. Laranja FS, Dias E, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation.* 1956;14(6):1035-60. doi: 10.1161/01.cir.14.6.1035.
 306. Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. [Indeterminate form of Chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(6):623-7. doi: 10.1590/s0066-782x2002001500008. Portuguese.

307. Barretto AC, Azul LG, Mady C, Ianni BM, De Brito Vianna C, Belloti G, et al. [Indeterminate form of Chagas' disease. A polymorphic disease]. *Arq Bras Cardiol*. 1990;55(6):347-53. Portuguese.
308. Ortiz J, Barretto AC, Matsumoto AY, Mênaco CA, Ianni B, Marotta RH, et al. [Segmental contractility changes in the indeterminate form of Chagas' disease. Echocardiographic study]. *Arq Bras Cardiol*. 1987;49(4):217-20. Portuguese.
309. Mady C, Pereira-Barretto AC, Ianni BM, Lopes EA, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in undetermined form of Chagas' disease. *Angiology*. 1984;35(12):755-9. doi: 10.1177/000331978403501201.
310. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:97. doi: 10.1186/s12968-015-0200-7.
311. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1553-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.067.
312. Barros MV, Rocha MO, Ribeiro AL, Machado FS. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. *Echocardiography*. 2001;18(2):131-6. doi: 10.1046/j.1540-8175.2001.00131.x.
313. Barbosa MM, Costa Rocha MO, Vidigal DF, Bicalho Carneiro Rde C, Araújo RD, Palma MC, et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. *Echocardiography*. 2014;31(5):623-30. doi: 10.1111/echo.12426.
314. Zhang L, Tarleton RL. Parasite persistence correlates with disease severity and localization in chronic Chagas' disease. *J Infect Dis*. 1999;180(2):480-6. doi: 10.1086/314889.
315. Schijman AG, Vigliano CA, Viotti RJ, Burgos JM, Brandariz S, Lococo BE, et al. *Trypanosoma cruzi* DNA in cardiac lesions of Argentinean patients with end-stage chronic chagas heart disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70(2):210-20.
316. Benvenuti LA, Rogério A, Freitas HF, Mansur AJ, Fiorelli A, Higuchi ML. Chronic American trypanosomiasis: parasite persistence in endomyocardial biopsies is associated with high-grade myocarditis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2008;102(6):481-7. doi: 10.1179/136485908X311740.
317. Sabino EC, Ribeiro AL, Lee TH, Oliveira CL, Carneiro-Proietti AB, Antunes AP, et al. Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood by PCR is associated with Chagas cardiomyopathy and disease severity. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(4):416-23. doi: 10.1002/ejhf.220.
318. Cardoso CS, Ribeiro ALP, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Bierrenbach AL, et al. Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(11):e0006814. doi: 10.1371/journal.pntd.0006814.
319. Nunes MCP, Buss LF, Silva JLP, Martins LNA, Oliveira CDL, Cardoso CS, et al. Incidence and predictors of progression to Chagas cardiomyopathy: long-term follow-up of *Trypanosoma cruzi*-seropositive individuals. *Circulation*. 2021;144(19):1553-66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055112.
320. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no

- treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):724-34. doi: 10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00006.
321. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(1):1-10. doi: 10.1590/s0037-86822007000100001.
 322. Fragata-Filho AA, França FF, Fragata Cda S, Lourenço AM, Faccini CC, Costa CA. Evaluation of parasiticide treatment with benznidazol in the electrocardiographic, clinical, and serological evolution of Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(3):e0004508. doi: 10.1371/journal.pntd.0004508.
 323. Hasslocher-Moreno AM, Saraiva RM, Sangenis LHC, Xavier SS, de Sousa AS, Costa AR, et al. Benznidazole decreases the risk of chronic Chagas disease progression and cardiovascular events: A long-term follow up study. *EClinicalMedicine.* 2020;31:100694. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100694.
 324. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. BENEFIT Investigators. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1507574.
 325. 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(3):224-35. doi: 10.1590/0074-02760160334.
 326. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(10):576-89. doi: 10.1038/nrcardio.2012.109.
 327. Rosenbaum MB, Alvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J.* 1955;50(4):492-527. doi: 10.1016/0002-8703(55)90296-9.
 328. Brito BOF, Ribeiro ALP. Electrocardiogram in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(5):570-7. doi: 10.1590/0037-8682-0184-2018.
 329. Maguire JH, Mott KE, Lehman JS, Hoff R, Muniz TM, Guimarães AC, et al. Relationship of electrocardiographic abnormalities and seropositivity to *Trypanosoma cruzi* within a rural community in northeast Brazil. *Am Heart J.* 1983;105(2):287-94. doi: 10.1016/0002-8703(83)90529-x.
 330. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients. *Glob Heart.* 2015;10(3):167-72. doi: 10.1016/j.gheart.2015.07.001.
 331. Ribeiro AL, Rocha MO, Barros MV, Rodrigues AR, Machado FS. A narrow QRS does not predict a normal left ventricular function in Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(11 Pt 2):2014-7. doi: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb07076.x.
 332. Ribeiro AL, Sabino EC, Marcolino MS, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, et al. Electrocardiographic abnormalities in *Trypanosoma cruzi* seropositive and seronegative former blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(2):e2078. doi: 10.1371/journal.pntd.0002078.
 333. Barretto AC, Bellotti G, Deperon SD, Arteaga-Fernández E, Mady C, Ianni BM, et al. [The value of the electrocardiogram in evaluating myocardial function in patients with Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol.* 1989;52(2):69-73. Portuguese.

334. Casado J, Davila DF, Donis JH, Torres A, Payares A, Colmenares R, et al. Electrocardiographic abnormalities and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 1990;27(1):55-62. doi: 10.1016/0167-5273(90)90191-7.
335. Perez AA, Ribeiro AL, Barros MV, de Sousa MR, Bittencourt RJ, Machado FS, et al. Value of the radiological study of the thorax for diagnosing left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(2):208-13, 202-7. doi: 10.1590/s0066-782x2003000200009.
336. Marin-Neto JA, Romano MMD, Maciel BC, Simões MV, Schmidt A. Cardiac imaging in Latin America: Chagas heart disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2015;8(4):1-15. doi: 10.1007/s12410-015-9324-2.
337. Ramos MRF, Moreira HT, Volpe GJ, Romano M, Maciel BC, Schmidt A, et al. Correlation between Cardiomegaly on Chest X-Ray and Left Ventricular Diameter on Echocardiography in Patients with Chagas Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(1):68-74. doi: 10.36660/abc.20190673.
338. Barral MM, Nunes MC, Barbosa MM, Ferreira CS, Tavares Júnior WC, Rocha MO. Echocardiographic parameters associated with pulmonary congestion in Chagas cardiomyopathy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(3):244-8. doi: 10.1590/s0037-86822010000300006.
339. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1124-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627323.
340. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart.* 2004;90(6):655-60. doi: 10.1136/hrt.2003.018960.
341. Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):483-7. doi: 10.1590/s0100-879x2006000400008.
342. Schmidt A, Dias Romano MM, Marin-Neto JA, Rao-Melacini P, Rassi A Jr, Mattos A, et al. Effects of trypanocidal treatment on echocardiographic parameters in Chagas cardiomyopathy and prognostic value of wall motion score index: A BENEFIT trial echocardiographic substudy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(2):286-95.e3. doi: 10.1016/j.echo.2018.09.006.
343. Nunes Mdo C, Barbosa Mde M, Brum VA, Rocha MO. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2004;94(1):79-85. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.05.003.
344. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Da Costa Rocha MO. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(10 Pt 2):1197-201. doi: 10.1067/mje.2002.122966.
345. Marin-Neto JA, Marzullo P, Sousa AC, Marcassa C, Maciel BC, Iazigi N, et al. Radionuclide angiographic evidence for early predominant right ventricular involvement in patients with Chagas' disease. *Can J Cardiol.* 1988;4(5):231-6.
346. Romano MMD, Moreira HT, Schmidt A, Maciel BC, Marin-Neto JA. Imaging Diagnosis of Right Ventricle Involvement in Chagas Cardiomyopathy. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3820191. doi: 10.1155/2017/3820191.
347. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, Trad HS, et al. Evaluation of right ventricular systolic function in Chagas disease using cardiac

- magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005571. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005571.
348. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Nwabuo CC, Ambale-Venkatesh B, Gali LG, et al. Right ventricular systolic dysfunction in Chagas disease defined by speckle-tracking echocardiography: a comparative study with cardiac magnetic resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(5):493-502. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.010.
349. Marin-Neto JA, Andrade ZA. [Why is there predominance of right heart failure in Chagas' disease?]. *Arq Bras Cardiol*. 1991;57(3):181-3. Portuguese.
350. Nunes Mdo C, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;127(3):372-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.06.012.
351. Grupi CJ, Moffa PJ, Barbosa SA, Sanches PC, Barragan Filho EG, Bellotti GMV, et al. Holter monitoring in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med. J*. 1995;113(2):835-40.
352. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):75-96. doi: 10.1590/s0066-782x2001000100008.
353. Sternick EB, Martinelli M, Sampaio R, Gerken LM, Teixeira RA, Scarpelli R, et al. Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(1):113-6. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.00315.x.
354. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(11 Pt 2):1944-6. doi: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb07058.x.
355. Barbosa MP, da Costa Rocha MO, de Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro AL. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace*. 2013;15(7):957-62. doi: 10.1093/europace/eut011.
356. Cardinalli-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(5):467-70. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00377.x.
357. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Júnior L, Amorim Dde S, Barreto-Martins LE. [Systolic and diastolic dysfunction in the indeterminate, digestive and chronic cardiac forms of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol*. 1988;50(5):293-9. Portuguese.
358. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Barbosa FB, Rocha MO. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci*. 2009;278(1-2):96-101. doi: 10.1016/j.jns.2008.12.015.
359. Oliveira-Filho J, Viana LC, Vieira-de-Melo RM, Faiçal F, Torreão JA, Villar FA, et al. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas Disease cohort. *Stroke*. 2005;36(9):2015-7. doi: 10.1161/01.STR.0000177866.13451.e4.
360. Paixão LC, Ribeiro AL, Valacio RA, Teixeira AL. Chagas disease: independent risk factor for stroke. *Stroke*. 2009;40(12):3691-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.560854.
361. Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, Garcia DC, Benjo AM, Aguilar D, et al. Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *J Card Fail*. 2014 ;20(12):931-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.09.003.

362. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart*. 2015;10(3):151-7. doi: 10.1016/j.gheart.2015.07.006.
363. Nunes Mdo C, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(7):761-7. doi: 10.1016/j.echo.2005.01.026.
364. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):306-10. doi: 10.1590/s0066-782x2008001700004.
365. Luquetti AO e Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. In: Brener Z, Andrade AZ, Barral-Neto M (eds). *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
366. Rassi A, Rezende JM, Luquetti AO, Rassi Jr A. Clinical phases and forms of Chagas disease. In: Telleria J, Tibayrenc M (eds). *American trypanosomiasis. Chagas disease. One hundred years of research*. Amsterdam: Elsevier; 2010.
367. Rodrigues ES, Tavares SBN, Oliveira RA, Siriano LR, Oliveira DEC, Luquetti AO et al. Existência de antecedentes familiares de doença de Chagas em indivíduos atendidos no laboratório de pesquisa da doença de Chagas da UFG entre 2014 e 2017. *Medtrop. Cuiabá*; 2017.
368. Ministério da Saúde. Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de Chagas aguda e crônica. Informe técnico. *Rev Patol Trop*. 2013;42(4):475-8.
369. Luquetti AO, Schmuñis GA. Diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection. In: Telleria J, Tibayrenc M (eds). *American trypanosomiasis. Chagas disease. One hundred years of research*. Amsterdam: Elsevier; 2017.
370. Breniere SF, Carrasco R, Miguez H, Lemesre JL, Carlier Y. Comparisons of immunological tests for serodiagnosis of Chagas disease in Bolivian patients. *Trop Geogr Med*. 1985;37(3):231-8.
371. Zeledón R, Dias JC, Brilla-Salazar A, de Rezende JM, Vargas LG, Urbina A. Does a spontaneous cure for Chagas' disease exist? *Rev Soc Bras Med Trop*. 1988;21(1):15-20. doi: 10.1590/s0037-86821988000100003.
372. Rassi A Jr, Luquetti AO, Tavares SBN, Oliveira RA, Siriano LR, Campos DE, et al. Ausência de cura espontânea na doença de Chagas em 110 casos sem tratamento específico, com seguimento de 11 a 15 anos. 72^o. Congresso Brasileiro de Cardiologia. São Paulo; 2017.
373. Ministério da Saúde. Doença de Chagas aguda. Aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Guia de consulta rápida para profissionais de saúde. *Rev Patol Trop*. 2007;36(3):1-32.
374. Luquetti AO. El control de la transmisión transfusional. In: *La enfermedad de Chagas a la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral*. Mundo Sano, Publicación Monográfica 7, OPS/CD/426-06, Buenos Aires, Artes Gráficas Buschi SA, 2007. p.157-66.
375. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*. 1996;348(9039):1407-13. doi: 10.1016/s0140-6736(96)04128-1.

376. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59(4):526-9. doi: 10.4269/ajtmh.1998.59.526.
377. Rassi A, Luquetti AO. Therapy of Chagas' disease. In: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A (eds). *Chagas' disease (American trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine.* São Paulo: Editora ISBT; 1992.
378. Luquetti AO, Rassi A. Tratamiento específico de la enfermedad de Chagas en la fase crónica: criterios de cura convencionales: xenodiagnóstico, hemocultivo y serología. *Rev Patol Trop.* 1998;27(supl.):37-50. doi: 10.5216/rpt.v27i1.31697.
379. Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas: conclusiones de reunión de especialistas. *Rev Patol Trop.* 1999;28(2):247-79. doi: 10.5216/rpt.v28i2.31717.
380. Rassi A, Luquetti AO, Rassi GG, Rassi A Jr. Tratamento específico da doença de Chagas: uma visão de 1962 a 1999. *Rev Patol Trop.* 2000;29(supl.):157-63.
381. Rassi A, Luquetti AO. Specific treatment for *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas disease). In: Tyler KM, Miles MA (eds). *American trypanosomiasis. World Class Parasites.* Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003.
382. Sánchez-Camargo CL, Albajar-Viñas P, Wilkins PP, Nieto J, Leiby DA, Paris L, et al. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting *Trypanosoma cruzi* antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2506-12. doi: 10.1128/JCM.00144-14.
383. Castro CN, Alves MT, Macedo VO. Importância da repetição do xenodiagnóstico para avaliação da parasitemia na fase crônica da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1983;16(2):98-103.
384. Porrás AI, Yadon ZE, Altchek J, Britto C, Chaves GC, Flevaud L, et al. Target product profile (TPP) for Chagas disease point-of-care diagnosis and assessment of response to treatment. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(6):e0003697. doi: 10.1371/journal.pntd.0003697.
385. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1899-908. doi: 10.1056/NEJMoa1313122.
386. Rassi A Jr, Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(2):275-91. doi: 10.1016/j.idc.2012.03.002.
387. Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(4):450-7. doi: 10.1097/QCO.0b013e328354f179.
388. Cura CI, Lattes R, Nagel C, Gimenez MJ, Blanes M, Calabuig E, et al. Early molecular diagnosis of acute Chagas disease after transplantation with organs from *Trypanosoma cruzi*-infected donors. *Am J Transplant.* 2013;13(12):3253-61. doi: 10.1111/ajt.12487.
389. Pérez-Molina JA, Rodríguez-Guardado A, Soriano A, Pinazo MJ, Carrilero B, García-Rodríguez M, et al. Guidelines on the treatment of chronic coinfection by *Trypanosoma cruzi* and HIV outside endemic areas. *HIV Clin Trials.* 2011;12(6):287-98. doi: 10.1310/hct1206-287.
390. da Costa PA, Segatto M, Durso DF, de Carvalho Moreira WJ, Junqueira LL, de Castilho FM, et al. Early polymerase chain reaction detection of Chagas disease reactivation in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(7):797-805. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.018.
391. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-

- up in heart transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1633-40. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01820.x.
392. Burgos JM, Begher SB, Freitas JM, Bisio M, Duffy T, Altchek J, et al. Molecular diagnosis and typing of *Trypanosoma cruzi* populations and lineages in cerebral Chagas disease in a patient with AIDS. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(6):1016-8.
393. Ashall F, Yip-Chuck DA, Luquetti AA, Miles MA. Radiolabeled total parasite DNA probe specifically detects *Trypanosoma cruzi* in mammalian blood. *J Clin Microbiol*. 1988;26(3):576-8. doi: 10.1128/jcm.26.3.576-578.1988.
394. Moser DR, Kirchhoff LV, Donelson JE. Detection of *Trypanosoma cruzi* by DNA amplification using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1989;27(7):1477-82. doi: 10.1128/jcm.27.7.1477-1482.1989.
395. Avila HA, Pereira JB, Thiemann O, De Paiva E, DeGrave W, Morel CM, et al. Detection of *Trypanosoma cruzi* in blood specimens of chronic chagasic patients by polymerase chain reaction amplification of kinetoplast minicircle DNA: comparison with serology and xenodiagnosis. *J Clin Microbiol*. 1993;31(9):2421-6. doi: 10.1128/jcm.31.9.2421-2426.1993.
396. Britto C, Cardoso MA, Vanni CM, Hasslocher-Moreno A, Xavier SS, Oelemann W, et al. Polymerase chain reaction detection of *Trypanosoma cruzi* in human blood samples as a tool for diagnosis and treatment evaluation. *Parasitology*. 1995;110 (Pt 3):241-7. doi: 10.1017/s0031182000080823.
397. Schijman AG, Altchek J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *Antimicrob Chemother*. 2003;52(3):441-9. doi: 10.1093/jac/dkg338.
398. Britto CC. Usefulness of PCR-based assays to assess drug efficacy in Chagas disease chemotherapy: value and limitations. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 Suppl 1:122-35. doi: 10.1590/s0074-02762009000900018.
399. Ramírez JD, Guhl F, Umezawa ES, Morillo CA, Rosas F, Marin-Neto JA, et al. Evaluation of adult chronic Chagas' heart disease diagnosis by molecular and serological methods. *J Clin Microbiol*. 2009;47(12):3945-51. doi: 10.1128/JCM.01601-09.
400. Brasil PE, De Castro L, Hasslocher-Moreno AM, Sangenis LH, Braga JU. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2010;10:337. doi: 10.1186/1471-2334-10-337.
401. Schijman AG. Molecular diagnosis of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop*. 2018;184:59-66. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.02.019.
402. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, Mejia Jaramillo AM, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(1):e931. doi: 10.1371/journal.pntd.0000931.
403. Ramírez JC, Cura CI, da Cruz Moreira O, Lages-Silva E, Juiz N, Velázquez E, et al. Analytical validation of quantitative real-time PCR methods for quantification of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *J Mol Diagn*. 2015;17(5):605-15. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.04.010.
404. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleigh AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*. 1987;75(6):1140-5. doi: 10.1161/01.cir.75.6.1140.

405. de Alencar MC, Rocha MO, Lima MM, Costa HS, Sousa GR, Carneiro Rde C, et al. Heart rate recovery in asymptomatic patients with Chagas disease. *PLoS One*. 2014;9(6):e100753. doi: 10.1371/journal.pone.0100753.
406. Brito BOF, Attia ZI, Martins LNA, Perel P, Nunes MCP, Sabino EC, et al. Left ventricular systolic dysfunction predicted by artificial intelligence using the electrocardiogram in Chagas disease patients-The SaMi-Trop cohort. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(12):e0009974. doi: 10.1371/journal.pntd.0009974.
407. Braggion-Santos MF, Moreira HT, Volpe GJ, Koenigkam-Santos M, Marin-Neto JA, Schmidt A. Electrocardiogram abnormalities in chronic Chagas cardiomyopathy correlate with scar mass and left ventricular dysfunction as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *J Electrocardiol*. 2022;72:66-71. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.03.005.
408. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241.
409. Gomes VA, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CR, et al. Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(7):679-88. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.007.
410. Romano MMD, Moreira HT, Marin-Neto JA, Baccelli PE, Alenezi F, Klem I, et al. Early impairment of myocardial deformation assessed by regional speckle-tracking echocardiography in the indeterminate form of Chagas disease without fibrosis detected by cardiac magnetic resonance. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(11):e0008795. doi: 10.1371/journal.pntd.0008795.
411. Saraiva RM, Mediano MFF, Quintana MSB, Sperandio da Silva GM, Costa AR, Sousa AS, et al. Two-dimensional strain derived parameters provide independent predictors of progression to Chagas cardiomyopathy and mortality in patients with Chagas disease. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;38:100955. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.100955.
412. Santos Junior OR, da Costa Rocha MO, Rodrigues de Almeida F, Sales da Cunha PF, Souza SCS, Saad GP, et al. Speckle tracking echocardiographic deformation indices in Chagas and idiopathic dilated cardiomyopathy: Incremental prognostic value of longitudinal strain. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221028. doi: 10.1371/journal.pone.0221028.
413. Barros ML, Ribeiro A, Nunes Mdo C, Rocha MO. [Association between left ventricular wall motion abnormalities and ventricular arrhythmia in the indeterminate form of Chagas disease]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(2):213-6. doi: 10.1590/s0037-86822011005000020. Portuguese.
414. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Rocha MO. Diastolic function in Chagas' disease: an echo and tissue Doppler imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2004;5(3):182-8. doi: 10.1016/S1525-2167(03)00078-7.
415. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):82-8. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.015.
416. Nunes MP, Colosimo EA, Reis RC, Barbosa MM, da Silva JL, Barbosa F, et al. Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E/e' ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(6):634-41. doi: 10.1016/j.healun.2012.01.865.

417. Oliveira BM, Botoni FA, Ribeiro AL, Pinto AS, Reis AM, Nunes Mdo C, et al. Correlation between BNP levels and Doppler echocardiographic parameters of left ventricle filling pressure in patients with Chagasic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2009;26(5):521-7. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00842.x.
418. Nascimento CA, Gomes VA, Silva SK, Santos CR, Chambela MC, Madeira FS, et al. Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(12):1424-33. doi: 10.1016/j.echo.2013.08.018.
419. Rassi Ddo C, Vieira ML, Arruda AL, Hotta VT, Furtado RG, Rassi DT, et al. Echocardiographic parameters and survival in Chagas heart disease with severe systolic dysfunction. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3):245-52. doi: 10.5935/abc.20140003.
420. Barbosa MM, Rocha MO, Botoni FA, Ribeiro AL, Nunes MC. Is atrial function in Chagas dilated cardiomyopathy more impaired than in idiopathic dilated cardiomyopathy? *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(9):643-7. doi: 10.1093/ejechocard/jer096.
421. Saraiva RM, Pacheco NP, Pereira TOJS, Costa AR, Holanda MT, Sangenis LHC, et al. Left Atrial Structure and Function Predictors of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Chagas Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(11):1363-74.e1. doi: 10.1016/j.echo.2020.06.003.
422. Acquatella H, Pérez JE, Condado JA, Sánchez I. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease: assessment by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(2):522-9. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00569-5.
423. Carmo Rassi D, Tiemi Hotta V, Gomes Furtado R, Campos Vieira ML, Paula Turco F, Henrique Melato L, et al. Incidence and variables associated with arrhythmias during dobutamine-atropine stress echocardiography among patients with Chagas disease. *Echocardiography*. 2019;36(7):1338-45. doi: 10.1111/echo.14341.
424. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577-87. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2195.
425. Pinheiro MVT, Moll-Bernardes RJ, Camargo GC, Siqueira FP, Azevedo CF, Holanda MT, et al. Associations between cardiac magnetic resonance T1 mapping parameters and ventricular arrhythmia in patients with Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(2):745-51. doi: 10.4269/ajtmh.20-0122.
426. Belisario Falchetto E, Costa SC, Rochitte CE. Diagnostic challenges of Chagas cardiomyopathy and CMR imaging. *Glob Heart*. 2015;10(3):181-7. doi: 10.1016/j.gheart.2015.07.005.
427. Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ, Klem I, Crowley AL, Brosnan R, et al. Detection of left ventricular thrombus by delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance prevalence and markers in patients with systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(2):148-57. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.041.
428. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Left ventricular scar and prognosis in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2567-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.035.
429. Senra T, Rochitte CE. Reply: Rassi score: another external validation with high performance in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1735-37. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.007.

430. Torres RM, Correia D, Nunes MDCP, Dutra WO, Talvani A, Sousa AS, et al. Prognosis of chronic Chagas heart disease and other pending clinical challenges. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2022;117:e210172. doi: 10.1590/0074-02760210172.
431. Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL, et al. Update of the Brazilian Guideline on Nuclear Cardiology - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(2):325-429. doi: 10.36660/abc.20200087.
432. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86. doi: 10.5935/abc.2014S006. Portuguese.
433. Pimenta J, Miranda M, Silva LA. Abnormal atrioventricular nodal response patterns in patients with long-term Chagas' disease. *Chest*. 1980;78(2):310-5. doi: 10.1378/chest.78.2.310.
434. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
435. Ferreira Silva NC, Reis MDCM, Póvoa RMDS, de Paola AAV, Luna Filho B. Ventricular arrhythmias in the Chagas disease are not random phenomena: Long-term monitoring in Chagas arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2370-6. doi: 10.1111/jce.14162.
436. Ribeiro AL, Cavalvanti PS, Lombardi F, Nunes Mdo C, Barros MV, Rocha MO. Prognostic value of signal-averaged electrocardiogram in Chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(5):502-9. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.01088.x.
437. de Resende LA, Molina RJ, Ferreira BD, Carneiro AC, Ferreira LA, da Silva VJ, et al. Cardiac autonomic function in chagasic elderly patients in an endemic area: A time and frequency domain analysis approach. *Auton Neurosci*. 2007;131(1-2):94-101. doi: 10.1016/j.autneu.2006.05.005.
438. Vasconcelos DF, Junqueira LF Jr. Distinctive impaired cardiac autonomic modulation of heart rate variability in chronic Chagas' indeterminate and heart diseases. *J Electrocardiol*. 2009;42(3):281-9. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.10.007.
439. Alberto AC, Pedrosa RC, Zarzoso V, Nadal J. Association between circadian Holter ECG changes and sudden cardiac death in patients with Chagas heart disease. *Physiol Meas*. 2020;41(2):025006. doi: 10.1088/1361-6579/ab6ebc.
440. Silva LEV, Moreira HT, Bernardo MMM, Schmidt A, Romano MMD, Salgado HC et al. Prediction of echocardiographic parameters in Chagas disease using heart rate variability and machine learning. *Biomed Signal Process Control*. 2021;67:102513.
441. Silva LEV, Moreira HT, de Oliveira MM, Cintra LSS, Salgado HC, Fazan R Jr, et al. Heart rate variability as a biomarker in patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy with or without concomitant digestive involvement and its relationship with the Rassi score. *Biomed Eng Online*. 2022;21(1):44. doi: 10.1186/s12938-022-01014-6.
442. Martinelli Filho M, Sosa E, Nishioka S, Scanavacca M, Bellotti G, Pileggi F. J Clinical and electrophysiologic features of syncope in chronic chagasic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(7):563-70. doi: 10.1111/j.1540-8167.1994.tb01297.x.
443. Costa HS, Lima MMO, Figueiredo PHS, Lima VP, Ávila MR, Menezes KKP, et al. Exercise tests in Chagas cardiomyopathy: an overview of functional evaluation,

- prognostic significance, and current challenges. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20200100. doi: 10.1590/0037-8682-0100-2020.
444. Lima MM, Nunes MC, Rocha MO, Beloti FR, Alencar MC, Ribeiro AL. Left ventricular diastolic function and exercise capacity in patients with Chagas cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2010;27(5):519-24. doi: 10.1111/j.1540-8175.2009.01081.x.
445. Carvalho G, Rassi S, Bastos JM, Câmara SS. Asymptomatic coronary artery disease in chagasic patients with heart failure: prevalence and risk factors. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(5):408-12. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000103.
446. Campos FA, Magalhães ML, Moreira HT, Pavão RB, Lima Filho MO, Lago IM, et al. Chagas cardiomyopathy as the etiology of suspected coronary microvascular disease. A comparison study with suspected coronary microvascular disease of other etiologies. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(6):1094-101. doi: 10.36660/abc.20200381.
447. Pavão RB, Moreira HT, Pintya AO, Haddad JL, Badran AV, Lima-Filho MO, et al. Aspirin plus verapamil relieves angina and perfusion abnormalities in patients with coronary microvascular dysfunction and Chagas disease: a pilot non-randomized study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:e0181. doi: 10.1590/0037-8682-0181-2021.
448. Chadalawada S, Rassi A Jr, Samara O, Monzon A, Gudapati D, Vargas L, et al. Mortality risk in chronic Chagas cardiomyopathy. A systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):5466-81. doi: 10.1002/ehf2.13648.
449. Cowley LE, Farewell DM, Maguire S, Kemp AM. Methodological standards for the development and evaluation of clinical prediction rules: a review of the literature. *Diagn Progn Res.* 2019;3:16. doi: 10.1186/s41512-019-0060-y.
450. Rocha MO, Ribeiro AL. A risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2488-9. doi: 10.1056/NEJMc062580.
451. Benchimol-Barbosa PR, Tura BR, Barbosa EC, Kantharia BK. Utility of a novel risk score for prediction of ventricular tachycardia and cardiac death in chronic Chagas disease - the SEARCH-RIO study. *Braz J Med Biol Res.* 2013;46(11):974-84. doi: 10.1590/1414-431X20133141.
452. Merejo Peña CM, Reis MS, Pereira BB, Nascimento EMD, Pedrosa RC. Dysautonomy in different death risk groups (Rassi score) in patients with Chagas heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(3):238-45. doi: 10.1111/pace.13270.
453. Uellendahl M, Siqueira ME, Calado EB, Kalil-Filho R, Sobral D, Ribeiro C, et al. Cardiac magnetic resonance-verified myocardial fibrosis in Chagas disease: clinical correlates and risk stratification. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(5):460-6. doi: 10.5935/abc.20160168.
454. Valdigem BP, Andalaft RB, Moreira DAR, Faria LR, Oliveira FG, Pimenta DA, et al. Clinical scores can infer risk of VT induction in Chagas disease patients. [Abstract]. *Eur Heart J.* 2018;39: suppl_1 ehy565.P2914. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P2914.
455. Silva RRD, Reis MS, Pereira BB, Nascimento EMD, Pedrosa RC. Additional value of anaerobic threshold in a general mortality prediction model in a urban patient cohort with Chagas cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(12):927-34. doi: 10.1016/j.repc.2017.06.012.
456. Duarte J de O, Magalhães LP, Santana OO, Silva LB, Simões M, Azevedo DO, et al. Prevalence and prognostic value of ventricular dyssynchrony in Chagas cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):300-6. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000037.
457. Ritt LE, Carvalho AC, Feitosa GS, Pinho-Filho JA, Andrade MV, Feitosa-Filho GS, et al. Cardiopulmonary exercise and 6-min walk tests as predictors of quality of life and long-

- term mortality among patients with heart failure due to Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4584-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.064.
458. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation.* 2007;115(9):1101-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627265.
459. Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, Sepehri Shamloo A, Alfie A, Boveda S, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *Europace.* 2020;22(8):1147-8. doi: 10.1093/europace/euaa065.
460. Martinelli M, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, 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(6):976-82. e4. doi: 10.1016/j.ahj.2013.08.027.
461. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90(6):3098-102. doi: 10.1161/01.cir.90.6.3098.
462. Benchimol Barbosa PR. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(2):167-78.
463. de Souza AC, Salles G, Hasslocher-Moreno AM, de Sousa AS, Alvarenga Americano do Brasil PE, Saraiva RM, et al. Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chaga's heart disease. *Int J Cardiol.* 2015;187:700-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.372.
464. Romano MMD, Moreira HT, Alenezi F, Saraiva LAL, Schmidt A, Maciel BC, et al. Prognostic value of speckle tracking echocardiography in patients with Chagas cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(3):146. doi: 10.1093/ehjci/jex286.
465. Junqueira LF Jr. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(2):243-52. doi: 10.1590/s0037-86822012000200020.
466. Ribeiro AL, Rocha MO, Terranova P, Cesarano M, Nunes MD, Lombardi F. T-wave amplitude variability and the risk of death in Chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(7):799-805. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.02000.x.
467. Salles GF, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A, Cardoso CR. T-wave axis deviation as an independent predictor of mortality in chronic Chagas' disease. *Am J Cardiol.* 2004;93(9):1136-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.01.040.
468. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation.* 2003;108(3):305-12. doi: 10.1161/01.CIR.0000079174.13444.9C.
469. Di Lorenzo Oliveira C, Nunes MCP, Colosimo EA, de Lima EM, Cardoso CS, Ferreira AM, et al. Risk score for predicting 2-year mortality in patients with Chagas cardiomyopathy from endemic areas: SaMi-Trop cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(6):e014176. doi: 10.1161/JAHA.119.014176.

470. Rubim VS, Drumond Neto C, Romeo JL, Montera MW. Prognostic value of the six-minute walk test in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(2):120-5. doi: 10.1590/s0066-782x2006000200007.
471. Lima-Costa MF, Cesar CC, Peixoto SV, Ribeiro AL. Plasma B-type natriuretic peptide as a predictor of mortality in community-dwelling older adults with Chagas disease: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging. *Am J Epidemiol.* 2010;172(2):190-6. doi: 10.1093/aje/kwq106.
472. Sherbuk JE, Okamoto EE, Marks MA, Fortuny E, Clark EH, Galdos-Cardenas G, et al. Biomarkers and mortality in severe Chagas cardiomyopathy. *Glob Heart.* 2015;10(3):173-80. doi: 10.1016/j.gheart.2015.07.003.
473. Mendes FSNS, Brasil PEAAD. Prediction models for decision-making on Chagas Disease. *Arq Bras Cardiol* 2017;108(5):470-2 doi: 10.5935/abc.20170059.
474. Marin-Neto JA, Rassi Jr A. The challenge of risk assessment in the Chagas heart disease riddle. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2022;117: e210172chgsb. doi: 10.1590/0074-02760210172chgsb.
475. Oliveira CDL, Cardoso CS, Baldoni NR, Natany L, Ferreira AM, Oliveira LC, et al. Cohort profile update: the main and new findings from the SaMi-Trop Chagas cohort. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2021;63:e75. doi: 10.1590/S1678-9946202163075.
476. Senra T. Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca na estratificação prognóstica na miocardiopatia chagásica [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2018. doi: 10.11606/T.5.2018.tde-12092018-093643.
477. Rassi A Jr, Rassi A. Rassi score: another external validation with high performance in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(13):1734-5. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.079.
478. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008 ;27(2):157-72; discussion 207-12. doi: 10.1002/sim.2929.
479. Scanavacca M, Sosa E. Electrophysiologic study in chronic Chagas' heart disease. *São Paulo Med J.* 1995;113(2):841-50.
480. Silva RM, Tavora MZ, Gondim FA, Metha N, Hara VM, Paola AA. Predictive value of clinical and electrophysiological variables in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(1):33-47. doi: 10.1590/s0066-782x2000000700004.
481. Leite LR, Fenelon G, Simões A Jr, Silva GG, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalolol. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(6):567-73. doi: 10.1046/j.1540-8167.2003.02278.x.
482. Chagas C. The discovery of *Trypanosoma Cruzi* and of American Trypanosomiasis: historic retrospect. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1922;15(1):1-11.
483. Rassi A, Rassi A Jr. Forma indeterminada da doença de Chagas. In: Porto CC (ed.). *Doenças do coração: prevenção e tratamento.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
484. Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Saraiva RM, Sousa AS. Indeterminate form of Chagas disease: historical, conceptual, clinical, and prognostic aspects. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:e02542021. doi: 10.1590/0037-8682-0254-2021.
485. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas Cardiomyopathy-Where Do We Stand After a Hundred Years? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(4):300-16. doi: 10.1016/j.pcad.2009.11.008.

486. Terzi FVO, Siqueira Filho AG, Nascimento EM, Pereira BB, Pedrosa RC. Alterações contráteis segmentares e sua associação com arritmias ventriculares complexas, em pacientes chagásicos com eletrocardiograma normal ou borderline. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(5):557-61.
487. Pinto Ade S, Oliveira BM, Botoni FA, Ribeiro AL, Rocha MO. Myocardial dysfunction in chagasic patients with no apparent heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):385-90. doi: 10.1590/s0066-782x2007001800006.
488. de Almeida-Filho OC, Maciel BC, Schmidt A, Pazin-Filho A, Marin-Neto JA. Minor segmental dyssynergy reflects extensive myocardial damage and global left ventricle dysfunction in chronic Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(6):610-6. doi: 10.1067/mje.2002.117845.
489. Cianciulli TF, Albarracín GA, Napoli Llobera M, Prado NG, Saccheri MC, Hernández Vásquez YM, et al. Speckle tracking echocardiography in the indeterminate form of Chagas disease. *Echocardiography.* 2021;38(1):39-46. doi: 10.1111/echo.14917.
490. Costa HS, Nunes MC, Souza AC, Lima MM, Carneiro RB, Sousa GR, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and vagal dysfunction in Chagas disease patients with no apparent cardiac involvement. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(2):175-80. doi: 10.1590/0037-8682-0295-2014.
491. Crudo N, Gagliardi J, Piombo A, Castellano JL, Riccitelli MA. Hallazgos ergométricos en pacientes chagásicos, asintomáticos, con electrocardiograma normal y sin cardiopatía evidenciable. *Rev Argent Cardiol.* 2012;80(6):471-7.
492. Almeida JWR, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Castilho EA, Barretto ACP. Estudo da forma indeterminada da doença de Chagas através da eletrocardiografia dinâmica. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1982;24(4):222-8.
493. Marins N, Flores AP, Seixas TN, da Costa Fagundes J, Ostrowsky M, Dê Marco Martins A, et al. [Dynamic electrocardiography in Chagas' patients with the indeterminate form or without apparent cardiopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 1982;39(5):303-7. Portuguese.
494. Pereira Barretto AC, Bellotti G, Sosa E, Grupi C, Mady C, Ianni BM, et al. [Arrhythmias and the indeterminate form of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol.* 1986;47(3):197-9. Portuguese.
495. Marques DS, Canesin MF, Barutta Júnior F, Fuganti CJ, Barretto AC. Evaluation of asymptomatic patients with chronic Chagas disease through ambulatory electrocardiogram, echocardiogram and B-Type natriuretic peptide analyses. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):336-43. doi: 10.1590/s0066-782x2006001600017.
496. Acha RE, Rezende MT, Guzman Heredia RA, Silva AC, Rezende ES, Souza CA. Prevalence of cardiac arrhythmias during and after pregnancy in women with Chagas' disease without apparent heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(1):1-9.
497. Junqueira Júnior LF, Gallo Júnior L, Manço JC, Marin-Neto JA, Amorim DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. *Braz J Med Biol Res.* 1985;18(2):171-8.
498. Amorim DD, Marin Neto JA. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):772-84. doi: 10.1590/s1516-31801995000200007.
499. Molina RB, Matsubara BB, Hueb JC, Zanati SG, Meira DA, Cassolato JL, et al. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2006;113(2):188-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.11.010.

500. Abuhid IM, Pedrosa ER, Rezende NA. Scintigraphy for the detection of myocardial damage in the indeterminate form of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):30-4. doi: 10.1590/s0066-782x2010005000064.
501. Peix A, García R, Sánchez J, Cabrera LO, Padrón K, Vedia O, et al. Myocardial perfusion imaging and cardiac involvement in the indeterminate phase of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(2):114-7. doi: 10.5935/abc.20130023.
502. Mady C, de Moraes AV, Galiano N, Décourt LV. [Hemodynamic study of the indeterminate form of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol.* 1982;38(4):271-5. Portuguese.
503. Noya-Rabelo MM, Macedo CT, Larocca T, Machado A, Pacheco T, Torreão J, et al. The Presence and Extension of Myocardial Fibrosis in the Undetermined Form of Chagas' Disease: A Study Using Magnetic Resonance. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(2):124-31. doi: 10.5935/abc.20180016.
504. Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2013;165(1):107-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.089.
505. Mady C, Barretto ACP, Stolf N, Lopes EA, Dauar D, Wajngarten M, et al. Biópsia endomiocárdica na forma Indeterminada da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1981;36(6):387-90.
506. Barretto AC, Amato Neto V. [Subsides for the new concept of the indeterminate form of Chagas' disease]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1986;41(6):249-53. Portuguese.
507. Amor M, Rousse MG, Schmitt G, Velázquez R, Flores JF, Acunzo RS, et al. Utilidad del strain bidimensional longitudinal por speckle tracking en pacientes con enfermedad de Chagas-Mazza sin cardiopatía demostrada. *Insuf Card.* 2016;11(1):2-9.
508. Furtado RG, Frota Ddo C, Silva JB, Romano MM, Almeida Filho OC, Schmidt A, et al. Right ventricular Doppler echocardiographic study of indeterminate form of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(3):209-17. doi: 10.5935/abc.20140197.
509. Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Saraiva RM, Sangenis LHC, Holanda MT, Veloso HH, et al. Progression rate from the indeterminate form to the cardiac form in patients with chronic Chagas disease: twenty-two-year follow-up in a Brazilian urban cohort. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(2):76. doi: 10.3390/tropicalmed5020076.
510. Macêdo V. Influência da exposição à reinfecção na evolução da doença de Chagas. *Rev Pat Trop.* 1976;5:33-116.
511. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianiuk M, Guzmán S, Moreno Barral J, et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart.* 2003;89(10):1186-90. doi: 10.1136/heart.89.10.1186.
512. Ferreira AM, Sabino EC, Oliveira LC, Oliveira CDL, Cardoso CS, Ribeiro ALP, et al. Impact of the social context on the prognosis of Chagas disease patients: Multilevel analysis of a Brazilian cohort. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(6):e0008399. doi: 10.1371/journal.pntd.0008399.
513. Eberhardt N, Sanmarco LM, Bergero G, Favaloro RR, Vigliano C, Aoki MP. HIF-1 α and CD73 expression in cardiac leukocytes correlates with the severity of myocarditis in end-stage Chagas disease patients. *Leukoc Biol.* 2021;109(1):233-44. doi: 10.1002/JLB.4MA0420-125R.
514. Ayo CM, Dalalio MM, Visentainer JE, Reis PG, Sippert EA, Jarduli LR, et al. Genetic susceptibility to Chagas disease: an overview about the infection and about the

- association between disease and the immune response genes. *Biomed Res Int.* 2013;2013:284729. doi: 10.1155/2013/284729.
515. Sousa GR, Costa HS, Souza AC, Nunes MC, Lima MM, Rocha MO. Health-related quality of life in patients with Chagas disease: a review of the evidence. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(2):121-8. doi: 10.1590/0037-8682-0244-2014.
516. Castilhos MP, Huguenin GVB, Rodrigues PRM, Nascimento EMD, Pereira BB, Pedrosa RC. Diet Quality of patients with chronic Chagas disease in a tertiary hospital: a case-control study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(6):795-804. doi: 10.1590/0037-8682-0237-2017.
517. Echeverría LE, Rojas LZ, López LA, Rueda-Ochoa OL, Gómez-Ochoa SA, Morillo CA. Myocardial Involvement in Chagas disease and insulin resistance: a non-metabolic model of cardiomyopathy. *Glob Heart.* 2020;15(1):36. doi: 10.5334/gh.793.
518. Pereira JB, Willcox HP, Coura JR. Morbidity of Chagas disease: III. Six-year longitudinal study, at Virgem da Lapa, MG, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1985;80(1):63-71.
519. González J, Azzato F, Ambrosio G, Milei J. Sudden death in indeterminate Chagas disease is uncommon. A systematic review. *Rev Argent Cardiol.* 2012;80(3):240-6.
520. González J, Fragola JPO, Azzato F, Milei J. Sudden death is uncommon in chronic Chagas disease without evident heart disease. *Rev Argent Cardiol.* 2019;87:52-54.
521. Machado-de-Assis GF, Diniz GA, Montoya RA, Dias JC, Coura JR, Machado-Coelho GL, et al. A serological, parasitological and clinical evaluation of untreated Chagas disease patients and those treated with benznidazole before and thirteen years after intervention. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108(7):873-80. doi: 10.1590/0074-0276130122.
522. Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1968;10(3):158-62.
523. Alves RM, Thomaz RP, Almeida EA, Wanderley Jda S, Guariento ME. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(6):622-8. doi: 10.1590/s0037-86822009000600002.
524. Gurgel CB, Almeida EA. Frequency of hypertension in patients with chronic Chagas disease and its consequences on the heart: a clinical and pathological study. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):174-82. doi: 10.1590/s0066-782x2007001500008.
525. Ianni BM, Mady C, Arteaga E, Fernandes F. [Cardiovascular diseases observed during follow-up of a group of patients with undetermined form of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(1):21-4. doi: 10.1590/s0066-782x1998000700005. Portuguese.
526. Guariento ME, Alegre SM, Souza LRMF. Evolução clínica de pacientes chagásicos acompanhados em um Serviço de Referência. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(Supl III):206-7.
527. Guariento ME, Orosz JE, Gontijo JA. [Clinical relationship between Chagas' disease and primary arterial hypertension at an outpatient referral service]. *Arq Bras Cardiol.* 1998;70(6):431-4. doi: 10.1590/s0066-782x1998000600009. Portuguese.
528. Saraiva RM, Mediano MFF, Mendes FS, Sperandio da Silva GM, Veloso HH, Sangenis LHC, et al. Chagas heart disease: An overview of diagnosis, manifestations, treatment, and care. *World J Cardiol.* 2021;13(12):654-75. doi: 10.4330/wjc.v13.i12.654.
529. Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevaud L, et al. Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiological treatment programs for Chagas disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-year experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(7):e488. doi: 10.1371/journal.pntd.0000488.

530. Mahoney RT, Morel CM. A global health innovation system (GHIS). *Innovation Strategy Today*. 2006;2(1):1-12.
531. Torrico F, Gascón J, Barreira F, Blum B, Almeida IC, Alonso-Vega C, et al; BENDITA study group. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):1129-40. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30844-6.
532. García MC, Eberhardt N, Sanmarco LM, Ponce NE, Jimenez-Kairuz AF, Aoki MP. Improved efficacy and safety of low doses of benznidazole-loaded multiparticulate delivery systems in experimental Chagas disease therapy. *Eur J Pharm Sci*. 2021;164:105912. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105912.
533. Bulla D, Luquetti A, Sánchez M, Estani SS, Salvatella R. [Basic decalogue for care of Chagas's disease at primary level]. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(5):588-9. doi: 10.4067/S0716-10182014000500011. Spanish.
534. Berenstein AJ, Falk N, Moscatelli G, Moroni S, González N, Ballering G, et al. Effectiveness of nifurtimox in the treatment of Chagas disease: a long-term retrospective cohort study in children and adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022:e0202121. doi: 10.1128/aac.02021-21.
535. Thakare R, Dasgupta A, Chopra S. Update on nifurtimox for treatment of Chagas disease. *Drugs Today (Barc)*. 2021;57(4):251-63. doi: 10.1358/dot.2021.57.4.3251712.
536. Malone CJ, Nevis I, Fernández E, Sanchez A. A rapid review on the efficacy and safety of pharmacological treatments for Chagas disease. *Trop Med Infect Dis*. 2021;6(3):128. doi: 10.3390/tropicalmed6030128
537. Santos-Filho JCL, Vieira MC, Xavier IGG, Maciel ER, Rodrigues Junior LF, Curvo, et al. Quality of life and associated factors in patients with chronic Chagas disease. *Trop Med Int Health*. 2018;23(11):1213-22. doi: 10.1111/tmi.13144.
538. Díaz-Bello Z, de Noya BA, Muñoz-Calderón A, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Colmenares C, et al. Ten-year follow-up of the largest oral Chagas disease outbreak. Laboratory biomarkers of infection as indicators of therapeutic failure. *Acta Trop*. 2021;222:106034. doi: 10.1016/j.actatropica.2021.106034.
539. Villar JC, Perez JG, Cortes OL, Riarte A, Pepper M, Marin-Neto JA, et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD003463. doi: 10.1002/14651858.CD003463.pub2.
540. Coura JR, Borges-Pereira J. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(6):641-5. doi: 10.1590/s0074-02762011000600001.
541. Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, et al; E1224 Study Group. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):419-30. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30538-8.
542. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, Del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, et al; STOP-CHAGAS Investigators. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic *T. cruzi* Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):939-47. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.023
543. Maguire BJ, Dahal P, Rshan S, Ngu R, Boon A, Forsyth C, et al. The Chagas disease study landscape: A systematic review of clinical and observational antiparasitic treatment studies to assess the potential for establishing an individual participant-level

- data platform. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(8):e0009697. doi: 10.1371/journal.pntd.0009697.
544. Dias JC, Coura JR, Yasuda MA. The present situation, challenges, and perspectives regarding the production and utilization of effective drugs against human Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(1):123-5. doi: 10.1590/0037-8682-0248-2013.
545. Yoshioka K, Manne-Goehler J, Maguire JH, Reich MR. Access to Chagas disease treatment in the United States after the regulatory approval of benznidazole. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(6):e0008398. doi: 10.1371/journal.pntd.0008398.
546. Ciapponi A, Barreira F, Perelli L, Bardach A, Gascón J, Molina I, et al. Fixed vs adjusted-dose benznidazole for adults with chronic Chagas disease without cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(8):e0008529. doi: 10.1371/journal.pntd.0008529.
547. Cafferata ML, Toscani MA, Althabe F, Belizán JM, Bergel E, Berrueta M, et al. Short-course Benznidazole treatment to reduce *Trypanosoma cruzi* parasitic load in women of reproductive age (BETTY): a non-inferiority randomized controlled trial study protocol. *Reprod Health.* 2020;17(1):128. doi: 10.1186/s12978-020-00972-1.
548. Molina-Morant D, Fernández ML, Bosch-Nicolau P, Sulleiro E, Bangher M, Salvador F, et al. Efficacy and safety assessment of different dosage of benznidazol for the treatment of Chagas disease in chronic phase in adults (MULTIBENZ study): study protocol for a multicenter randomized Phase II non-inferiority clinical trial. *Trials.* 2020;21(1):328. doi: 10.1186/s13063-020-4226-2.
549. Alonso-Vega C, Urbina JA, Sanz S, Pinazo MJ, Pinto JJ, Gonzalez VR, et al. New chemotherapy regimens and biomarkers for Chagas disease: the rationale and design of the TESEO study, an open-label, randomised, prospective, phase-2 clinical trial in the Plurinational State of Bolivia. *BMJ Open.* 2021;11(12):e052897. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052897.
550. Fonseca KDS, Perin L, de Paiva NCN, da Silva BC, Duarte THC, Marques FS, et al. Benznidazole treatment: time- and dose-dependence varies with the *Trypanosoma cruzi* strain. *Pathogens.* 2021;10(6):729. doi: 10.3390/pathogens10060729.
551. Brasil, Ministério da Saúde, Gerência Técnica de doença de Chagas. Normas de segurança para infecções acidentais com o *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença de Chagas. *Rev Patol Trop.* 1997;26(1):129-30. doi:10.5216/rpt.v26i1.17376.
552. Chambela MDC, Mediano MFF, Carneiro FM, Ferreira RR, Waghabi MC, Mendes VG, et al. Impact of pharmaceutical care on the quality of life of patients with heart failure due to chronic Chagas disease: Randomized clinical trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(1):143-54. doi: 10.1111/bcp.14152.
553. Altchek J, Corral R, Biancardi MA, Freilij H. [Anti-F2/3 antibodies as cure marker in children with congenital *Trypanosoma cruzi* infection]. *Medicina (B Aires).* 2003;63(1):37-40. Spanish.
554. Abbott A, Montgomery SP, Chancey RJ. Characteristics and adverse events of patients for whom nifurtimox was released through CDC-Sponsored Investigational New Drug Program for treatment of Chagas Disease - United States, 2001-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(10):371-374. doi: 10.15585/mmwr.mm7110a2. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(12):474. PMID: 35271563.
555. Bruneto EG, Fernandes-Silva MM, Toledo-Cornell C, Martins S, Ferreira JMB, Corrêa VR, et al. Case-fatality from orally-transmitted acute Chagas disease: a systematic

- review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;72(6):1084-92. doi: 10.1093/cid/ciaa1148.
556. Pinto AY, Valente VC, Coura JR, Valente SA, Junqueira AC, Santos LC, et al. Clinical follow-up of responses to treatment with benznidazol in Amazon: a cohort study of acute Chagas disease. *PLoS One*. 2013;8(5):e64450. doi: 10.1371/journal.pone.0064450.
557. Rassi A, Luquetti AO. Specific treatment for *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas Disease) In: Tyler KM, Miles MA (eds). *American trypanosomiasis. World Class Parasites*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003.
558. Luquetti AO. Etiological treatment for Chagas disease—The National Health Foundation of Brazil. *Parasitol Today* 1997;13(4):127-8. doi: 10.1016/S0169-4758(97)01018-1.
559. Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and congenital Chagas disease. *Adv Parasitol*. 2011;75:19-47. doi: 10.1016/B978-0-12-385863-4.00002-2.
560. Bastos CJ, Aras R, Mota G, Reis F, Dias JP, de Jesus RS, et al. Clinical outcomes of thirteen patients with acute Chagas disease acquired through oral transmission from two urban outbreaks in northeastern Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(6):e711. doi: 10.1371/journal.pntd.0000711.
561. Pinto AY, Ferreira AG Jr, Valente Vda C, Harada GS, Valente SA. Urban outbreak of acute Chagas disease in Amazon region of Brazil: four-year follow-up after treatment with benznidazole. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(1):77-83. doi: 10.1590/s1020-49892009000100012.
562. Russomando G, de Tomassone MM, de Guillen I, Acosta N, Vera N, Almiron M, et al. Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59(3):487-91. doi: 10.4269/ajtmh.1998.59.487.
563. Cancado JR. Long term evaluation of etiological treatment of chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44(1):29-37.
564. Inglessis I, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Parada H, Pacheco JA, et al. [Clinical, parasitological and histopathologic follow-up studies of acute Chagas patients treated with benznidazole]. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1998;68(5):405-10. Spanish.
565. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997;60(1):49-54. doi: 10.1016/s0167-5273(97)02952-5.
566. Blanco SB, Segura EL, Cura EN, Chuit R, Tulián L, Flores I, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. *Trop Med Int Health*. 2000;5(4):293-301. doi: 10.1046/j.1365-3156.2000.00548.x.
567. Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, Silva SA, Aires AI, Soussumi LM, et al. Short report: benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi*-infected adolescents after a six-year follow-up. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(5):594-7.
568. Silveira CA, Castillo E, Castro C. [Evaluation of an specific treatment for *Trypanosoma cruzi* in children, in the evolution of the indeterminate phase]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33(2):191-6. doi: 10.1590/s0037-86822000000200006. Portuguese.
569. Álvarez MG, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Viotti R. Prevention of congenital Chagas disease by Benznidazole treatment in reproductive-age women. *An*

- observational study. *Acta Trop*. 2017;174:149-52. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.07.004.
570. Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital *Trypanosoma cruzi* infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. *J Infect Dis*. 2017;215(9):1452-8. doi: 10.1093/infdis/jix087.
571. Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Ballering G, Bisio M, Freilij H, et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):507-9. doi: 10.1590/0074-02760140347.
572. Murcia L, Carrilero B, Munoz-Davila MJ, Thomas MC, López MC, Segovia M. Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic country. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):496-502. doi: 10.1093/cid/cis910.
573. Sousa AS, Vermeij D, Parra-Henao G, Lesmo V, Fernández EF, Aruni JJC, et al. The CUIDA Chagas Project: towards the elimination of congenital transmission of Chagas disease in Bolivia, Brazil, Colombia, and Paraguay. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55:e01712022. doi: 10.1590/0037-8682-0171-2021.
574. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J*. 1994;127(1):151-62. doi: 10.1016/0002-8703(94)90521-5.
575. Cataliotti F, Acquatella H. Comparacion de mortalidad durante seguimiento por 5 años en sujetos con enfermedad de chagas cronica con y sin tratamiento de benznidazol. *Rev Patol Trop* 1998;27(supl):29-31. doi: 10.5216/rpt.v27i1.31695.
576. Fabbro De Suasnabar D, Arias E, Streiger M, Piacenza M, Ingaramo M, Del Barco M, et al. Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000;42(2):99-109. doi: 10.1590/s0036-46652000000200007.
577. Gallerano RR, Sosa RR. Estudio de intervención en la evolución natural de la enfermedad de Chagas. Evaluación del tratamiento antiparasitario específico. Estudio retrospectivo-prospectivo de terapéutica antiparasitaria. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2000;57(2):135-62.
578. Rassi A, Luquetti AO. Critérios de cura da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* na espécie humana. In: Coura JR (ed). *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
579. Coura JR, Abreu LL, Willcox HPF, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997;30(2):139-44. doi: 10.1590/S0037-86821997000200009.
580. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LM, Oliveira OC Jr, Gakiya E, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007;101(1):31-50. doi: 10.1179/136485907X154629.
581. Rossi Neto JM, Finger MA, Dos Santos CC. Benznidazole as prophylaxis for Chagas disease infection reactivation in heart transplant patients: a case series in Brazil. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(3):132. doi: 10.3390/tropicalmed5030132.
582. Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Valerio L, Serre N, Roure S, Treviño B, et al. Immunosuppression and Chagas disease; experience from a non-endemic country. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(9):854-60. doi: 10.1016/j.cmi.2015.05.033.

583. Altclas J, Sinagra A, Dictar M, Luna C, Verón MT, De Rissio AM, et al. Chagas disease in bone marrow transplantation: an approach to preemptive therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(2):123-9. doi: 10.1038/sj.bmt.1705006.
584. Carvalho VB, Sousa EF, Vila JH, da Silva JP, Caiado MR, Araujo SR, et al. Heart transplantation in Chagas' disease. 10 years after the initial experience. *Circulation*. 1996;94(8):1815-7. doi: 10.1161/01.cir.94.8.1815.
585. Kinoshita-Yanaga AT, Toledo MJ, Araújo SM, Vier BP, Gomes ML. Accidental infection by *Trypanosoma cruzi* follow-up by the polymerase chain reaction: case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009;51(5):295-8. doi: 10.1590/s0036-46652009000500011.
586. Sguassero Y, Roberts KN, Harvey GB, Comandé D, Ciapponi A, Cuesta CB, et al. Course of serological tests in treated subjects with chronic *Trypanosoma cruzi* infection: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Int J Infect Dis*. 2018;73:93-101. doi: 10.1016/j.ijid.2018.05.019.
587. Sguassero Y, Cuesta CB, Roberts KN, Hicks E, Comandé D, Ciapponi A, et al. Course of chronic *Trypanosoma cruzi* infection after treatment based on parasitological and serological tests: a systematic review of follow-up studies. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139363. doi: 10.1371/journal.pone.0139363.
588. Crespillo-Andújar C, Comeche B, Hamer DH, Arevalo-Rodríguez I, Alvarez-Díaz N, Zamora J, et al. Use of benznidazole to treat chronic Chagas disease: An updated systematic review with a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(5):e0010386. doi: 10.1371/journal.pntd.0010386.
589. Holanda MT, Mediano MFF, Hasslocher-Moreno AM, Gonzaga BMS, Carvalho ACC, Ferreira RR, et al. Effects of selenium treatment on cardiac function in Chagas heart disease: Results from the STCC randomized Trial. *EclinicalMedicine*. 2021;40:101105. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101105.
590. Ferreira JMBB. Pathophysiology and new targets for therapeutic options in Chagas heart disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2022;117:e210172chgsa. doi: 10.1590/0074-02760210172chgsa.
591. Barbosa AP, Cardinali Neto A, Otaviano AP, Rocha BF, Bestetti RB. Comparison of outcome between Chagas cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(6):517-25. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000112.
592. Shen L, Ramirez F, Martinez F, Bodanese LC, Echeverría LE, Gómez EA, et al. PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees. Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared With Other Nonischemic and Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017;10(11):e004361. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004361.
593. Araujo-Jorge TC, Ferreira RR. Translational research in Chagas disease: perspectives in nutritional therapy emerging from selenium supplementation studies as a complementary treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2022;117:e220001. doi: 10.1590/0074-02760220001.
594. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
595. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.

596. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273(18):1450-6.
597. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):CD003040. doi: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.
598. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, Donis JH, Torres A, Lemorvan C, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 1996;57(1):21-9. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02776-3.
599. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, Araujo VL, Brito FS, Portugal OP, et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J*. 1992;13(7):966-70. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060301.
600. Szajn bok FE, Barretto AC, Mady C, Parga Filho J, Gruppi C, Alfieri RG, et al. [Beneficial effects of enalapril on the diastolic ventricular function in Chagas myocardopathy. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60(4):273-8. Portuguese.
601. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391(10115):82-94. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4.
602. Waagstein F. Beta-adrenergic blockade in dilated cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy, and other secondary cardiomyopathies. *Heart Vessels Suppl*. 1991;6:18-28. doi: 10.1007/BF01752532.
603. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
604. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
605. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):82-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.882035.
606. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
607. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004;351(6):543-51. doi: 10.1056/NEJMoa040135.
608. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
609. Vamos M, Erath JW, Benz AP, Lopes RD, Hohnloser SH. Meta-Analysis of Effects of Digoxin on Survival in Patients with Atrial Fibrillation or Heart Failure: An Update. *Am J Cardiol*. 2019;123(1):69-74. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.036.

610. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
611. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
612. Correia LC, Rassi A Jr. Paradigm-HF: a paradigm shift in heart failure treatment? *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):77-9. doi: 10.5935/abc.20160009.
613. CONITEC. 77ª reunião ordinária. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Registro de Deliberação nº 443/2019. PORTARIA Nº 40, DE 8 DE AGOSTO DE 2019. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. 09 de maio de 2019.
614. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
615. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, et al. PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1845-55. doi: 10.1056/NEJMoa2104508.
616. Figueiredo CS, de Melo RMV, Viana TT, de Jesus AGQ, da Silva TC, da Silva VM, et al. Clinical and echocardiographic characteristics after six months of sacubitril/valsartan in Chagas heart disease - A case series. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(2):429-36. doi: 10.1111/bcp.14978.
617. Silva RMFL, Garcia PVC, Ikematu EKI. Clinical Representativeness of the PARADIGM-HF study in an outpatient cohort of patients with heart failure, including Chagas disease, treated according to guideline-directed medical therapy: prospective study, in a single center in Brazil. *CA*;2020;9(3):38-45. doi: 10.9734/ca/2020/v9i330138.
618. Ramirez FJA, Martinez F, Gómez EA, Demacq C, Gimpelewicz CR, Rouleau JL, et al. Post hoc analyses of SHIFT and PARADIGM-HF highlight the importance of chronic Chagas' cardiomyopathy Comment on: "Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to Chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial" by Bocchi et al. *ESC Heart Fail*. 2018;5(6):1069-71. doi: 10.1002/ehf2.12355.
619. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001007. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001007.
620. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. Dapagliflozin 006 Study Group. *Ann Intern Med*. 2012;156(6):405-15. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003.
621. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1815-23. doi: 10.2337/dc13-3055.
622. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who

- have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2015-22. doi: 10.2337/dc11-0606.
623. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2508-15. doi: 10.2337/dc12-2491.
624. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
625. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425-35. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
626. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
627. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
628. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
629. Butt JH, Nicolau JC, Verma S, Docherty KF, Petrie MC, Inzucchi SE, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2021 Apr;23(4):601-13. doi: 10.1002/ejhf.2124.
630. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
631. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
632. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2375-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.262.
633. International Society of Heart and Lung Transplantation: Adult Heart Transplantation Statistics. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35(10):1149-205.
634. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(9):1024-42. doi: 10.1016/j.healun.2006.06.008.
635. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant

- recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-56. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
636. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-66. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.004.
637. Briasoulis A, Inampudi C, Pala M, Asleh R, Alvarez P, Bhamra J. Induction immunosuppressive therapy in cardiac transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018;23(5):641-9. doi: 10.1007/s10741-018-9691-2.
638. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LF, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased chagas disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant*. 2005;5(8):2017-21. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00975.x.
639. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1710-20. doi: 10.1016/j.healun.2005.03.019.
640. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1833-8. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02587-5.
641. Bocchi EA, Fiorelli A; First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(6):637-45. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00235-7.
642. 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(3):249-55. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.023.
643. Fiorelli AI, Santos RH, Oliveira JL Jr, Lourenço-Filho DD, Dias RR, Oliveira AS, et al. Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. *Transplant Proc*. 2011;43(1):220-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.12.046.
644. de Souza MM, Franco M, Almeida DR, Diniz RV, Mortara RA, da Silva S, et al. Comparative histopathology of endomyocardial biopsies in chagasic and non-chagasic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(5):534-43. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00320-x.
645. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(6):597-602. doi: 10.1016/j.healun.2008.02.017.
646. Godoy HL, Guerra CM, Viegas RF, Dinis RZ, Branco JN, Neto VA, et al. Infections in heart transplant recipients in Brazil: the challenge of Chagas' disease. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(3):286-90. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.006.
647. Gray EB, La Hoz RM, Green JS, Vikram HR, Benedict T, Rivera H, et al. Reactivation of Chagas disease among heart transplant recipients in the United States, 2012-2016. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(6):e12996. doi: 10.1111/tid.12996.
648. Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, Montgomery SP, Kontak S, Kubak B, et al. Screening and treatment of chagas disease in organ transplant recipients in the United

- States: recommendations from the chagas in transplant working group. *Am J Transplant.* 2011;11(4):672-80. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03444.x.
649. Kransdorf EP, Zakowski PC, Kobashigawa JA. Chagas disease in solid organ and heart transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(5):418-24. doi: 10.1097/QCO.000000000000088.
650. La Hoz RM, Morris MI; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13546. doi: 10.1111/ctr.13546.
651. Pierrotti LC, Carvalho NB, Amorin JP, Pascual J, Kotton CN, López-Vélez R. Chagas Disease recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation.* 2018;102(2S Suppl 2):S1-S7. doi: 10.1097/TP.0000000000002019.
652. Camargos S, Vieira Moreira MD, Meneses Cury Portela DM, Imperes Lira JP, Santos Modesto FV, et al. CNS chagoma: reactivation in an immunosuppressed patient. *Neurology.* 2017;88(6):605-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000003600.
653. Moreira MDCV, Renan Cunha-Melo J. Chagas disease infection reactivation after heart transplant. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(3):106. doi: 10.3390/tropicalmed5030106.
654. Moreira MC, Castilho FM, Braulio R, Andrade GFMP, Cunha-Melo JR. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2020;33(6):697-704. doi: 10.36660/ijcs.20200248.
655. Radisic MV, Repetto SA. American trypanosomiasis (Chagas disease) in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(6):e13429. doi: 10.1111/tid.13429.
656. Maldonado C, Albano S, Vettorazzi L, Salomone O, Zlocowski JC, Abiega C, et al. Using polymerase chain reaction in early diagnosis of re-activated *Trypanosoma cruzi* infection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(12):1345-8. doi: 10.1016/j.healun.2003.09.027.
657. Qvarnstrom Y, Schijman AG, Veron V, Aznar C, Steurer F, da Silva AJ. Sensitive and specific detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in clinical specimens using a multi-target real-time PCR approach. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(7):e1689. doi: 10.1371/journal.pntd.0001689.
658. Moreira OC, Ramírez JD, Velázquez E, Melo MF, Lima-Ferreira C, Guhl F, et al. Towards the establishment of a consensus real-time qPCR to monitor *Trypanosoma cruzi* parasitemia in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy: a substudy from the BENEFIT trial. *Acta Trop.* 2013;125(1):23-31. doi: 10.1016/j.actatropica.2012.08.020.
659. Escorcesca Ortega AM, Ruíz de Azúa López Z, Hinojosa Pérez R, Ferrándiz Millón CM, Díaz Martín A, Corcia Palomo Y, et al. Kidney failure after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(8):3193-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.049.
660. Vieira JL, Sobral MG, Macedo FY, Florêncio RS, Almeida GPL, Vasconcelos GG, et al. Long-term survival following heart transplantation for Chagas versus non-Chagas cardiomyopathy: a single-center experience in northeastern Brazil over 2 decades. *Transplant Direct.* 2022;8(7):e1349. doi: 10.1097/TXD.0000000000001349.
661. Ayub-Ferreira SM, Souza JD Neto, Almeida DR, Biselli B, Avila MS, Colafranceschi AS, et al. Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(2 Suppl 2):1-33. doi: 10.5935/abc.20160128.

662. Bocchi EA, Vieira ML, Fiorelli A, Hayashida S, Mayzato M, Leirner A, et al. [Hemodynamic and neurohormonal profile during assisted circulation with heterotopic artificial ventricle followed by heart transplantation]. *Arq Bras Cardiol.* 1994 Jan;62(1):23-7. Portuguese.
663. Moreira LF, Galantier J, Benício A, Leirner AA, Cestari IA, Stolf NA. Left ventricular circulatory support as bridge to heart transplantation in Chagas' disease cardiomyopathy. *Artif Organs.* 2007;31(4):253-8. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00372.x.
664. Kransdorf EP, Czer LS, Luthringer DJ, Patel JK, Montgomery SP, Velleca A, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant.* 2013;13(12):3262-8. doi: 10.1111/ajt.12507.
665. Ruzza A, Czer LS, De Robertis M, Luthringer D, Moriguchi J, Kobashigawa J, et al. Total artificial heart as bridge to heart transplantation in Chagas cardiomyopathy: case report. *Transplant Proc.* 2016;48(1):279-81. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.017.
666. Persoon MC, Manintveld OC, Mollema FPN, van Hellemond JJ. An unusual case of congestive heart failure in the Netherlands. *JMM Case Rep.* 2018;5(4):e005142. doi: 10.1099/jmmcr.0.005142.
667. Atik FA, Cunha CR, Chaves RB, Ulhoa MB, Barzilai VS. Left ventricular assist device as a bridge to candidacy in end-stage Chagas cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):112-4. doi: 10.5935/abc.20180095.
668. Hidalgo R, Martí-Carvajal AJ, Kwong JS, Simancas-Racines D, Nicola S. Pharmacological interventions for treating heart failure in patients with chagas cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD009077. doi: 10.1002/14651858.CD009077.pub2.
669. Cedraz SS, Silva PC, Minowa RK, Aragão JF, Silva DV, Morillo C, et al. Electrophysiological characteristics of Chagas disease. *Einstein (Sao Paulo).* 2013;11(3):291-5. doi: 10.1590/s1679-45082013000300006.
670. Pimenta J, Miranda M, Pereira CB. Electrophysiologic findings in long-term asymptomatic chagasic individuals. *Am Heart J.* 1983;106(2):374-80. doi: 10.1016/0002-8703(83)90206-5.
671. de Paola AA, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB, et al. Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagasic myocarditis. *Am J Cardiol.* 1990;65(5):360-3. doi: 10.1016/0002-9149(90)90302-h.
672. Rassi Júnior A, Gabriel Rassi A, Gabriel Rassi S, Rassi Júnior L, Rassi A. [Ventricular arrhythmia in Chagas disease. Diagnostic, prognostic, and therapeutic features]. *Arq Bras Cardiol.* 1995;65(4):377-87. Portuguese.
673. Guerrero L, Carrasco H, Parada H, Molina C, Chuecos R. [Ventricular mechanics and cardiac arrhythmias in patients with chagasic and primary dilated cardiomyopathy. Echo-electrocardiographic follow-up]. *Arq Bras Cardiol.* 1991;56(6):465-9. Spanish.
674. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Am J Cardiol. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;52(1):147-51. doi: 10.1016/0002-9149(83)90085-1.
675. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):239-47. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.05.025.

676. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999;100(12):1311-5. doi: 10.1161/01.cir.100.12.1311.
677. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R. EPHEsus Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEsus). *Circulation*. 2008;118(16):1643-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778811.
678. Varshney AS, Singh JP, Vaduganathan M. A Heart Team approach to contemporary device decision-making in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):562-4. doi: 10.1002/ejhf.2445.
679. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
680. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
681. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
682. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, Okonko DO, Oliveira BM, Pinto AS, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2007;153(4):544.e1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2006.12.017.
683. Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, et al. Sacubitril/Valsartan and sudden cardiac death according to implantable cardioverter-defibrillator use and heart failure cause: a PARADIGM-HF analysis. *JACC Heart Fail*. 2020;8(10):844-55. doi: 10.1016/j.jchf.2020.06.015.
684. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
685. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399.
686. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet*. 1997;349(9053):667-74. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09145-3.
687. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet*. 1994;344(8921):493-8. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91895-3.
688. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-

- analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet*. 1997;350(9089):1417-24.
689. Sim I, McDonald KM, Lavori PW, Norbutas CM, Hlatky MA. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):2823-9. doi: 10.1161/01.cir.96.9.2823.
690. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1995;333(2):77-82. doi: 10.1056/NEJM199507133330201.
691. Garguichevich JJ, Ramos JL, Gambarte A, Gentile A, Hauad S, Scapin O, et al. Effect of amiodarone therapy on mortality in patients with left ventricular dysfunction and asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Argentine Pilot Study of Sudden Death and Amiodarone (EPAMSA). *Am Heart J*. 1995;130(3 Pt 1):494-500. doi: 10.1016/0002-8703(95)90357-7.
692. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1707-12. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00297-3.
693. Poole JE, Olshansky B, Mark DB, Anderson J, Johnson G, Hellkamp AS, et al. SCD-HeFT Investigators. Long-Term Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in the SCD-HeFT. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(4):405-15. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.061.
694. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30(10):1245-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehp100.
695. Claro JC, Candia R, Rada G, Baraona F, Larrondo F, Letelier LM. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD008093. doi: 10.1002/14651858.CD008093.pub2.
696. de Sousa MR, Morillo CA, Rabelo FT, Nogueira Filho AM, Ribeiro AL. Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):1007-14. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.002.
697. Lehmann MH, Steinman RT, Meissner MD, Schuger CD, Mosteller RD, Nabih MA. Need for a standardized approach to grading symptoms associated with ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1991;67(16):1421-3. doi: 10.1016/0002-9149(91)90474-y.
698. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Eng J Med*. 1997;337:1576-83. doi: 10.1056/NEJM199711273372202.
699. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon R, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A randomized trial of the implantable defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101(11):1297-302. doi: 10.1161/01.cir.101.11.1297.
700. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R for the CASH investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. *Circulation*. 2000;102(7):748-54. doi: 10.1161/01.cir.102.7.748.

701. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8. doi: 10.1053/euhj.2000.2476.
702. Raitt MH, Renfro EG, Epstein AE, McAnulty JH, Mounsey P, Steinberg JS, et al. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators investigators. "Stable" ventricular tachycardia is not a benign rhythm : insights from the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) registry. *Circulation*. 2001;103(2):244-52. doi: 10.1161/01.cir.103.2.244.
703. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):1677-749. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.053.
704. 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(1):35-41. doi: 10.1016/0167-5273(90)90006-q.
705. Brugada P. [Chagas' disease and tachycardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 1991;56(1):5-7. Portuguese.
706. Huizar JF, Fisher SG, Ramsey FV, Kaszala K, Tan AY, Moore H, et al. Outcomes of premature ventricular contraction-cardiomyopathy in the Veteran population: a secondary analysis of the CHF-STAT study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(3):380-90. doi: 10.1016/j.jacep.2020.08.028.
707. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12):781-8. doi: 10.1056/NEJM199103213241201.
708. Stein C, Migliavaca CB, Colpani V, Rosa PR da Sganzerla D, Giordani NE, et al. Amiodarone for arrhythmia in patients with Chagas disease: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(8):e0006742. doi: 10.1371/journal.pntd.0006742.
709. Scanavacca MI, 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(6):367-71. Portuguese.
710. Sarabanda AV, Marin-Neto JA. Predictors of mortality in patients with Chagas' cardiomyopathy and ventricular tachycardia not treated with implantable cardioverter-defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(1):54-62. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02896.x.
711. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*. 1999;100(19):2025-34. doi: 10.1161/01.cir.100.19.2025.
712. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):791-8. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00220-9.
713. Ruzieh M, Moroi MK, Aboujamous NM, Ghahramani M, Naccarelli GV, Mandrola J, et al. Meta-analysis comparing the relative risk of adverse events for amiodarone versus placebo. *Am J Cardiol*. 2019;124(12):1889-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.008.

714. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician*. 2003;68(11):2189-96.
715. Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace*. 2009 Feb;11(2):164-8. doi: 10.1093/europace/eun325.
716. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295(2):165-71. doi: 10.1001/jama.295.2.165.
717. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.
718. Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, Cornwell WK, Furie KL, Lakkireddy DR, et al. Managing atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(6): e0000000000000078. doi: 10.1161/HAE.0000000000000078.
719. Rojas LZ, Glisic M, Pletsch-Borba L, Echeverría LE, Bramer WM, Bano A, et al. Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006567. doi: 10.1371/journal.pntd.0006567.
720. Cardoso R, Garcia D, Fernandes G, He LI, Lichtenberger P, Viles-Gonzalez J, et al. The prevalence of atrial fibrillation and conduction abnormalities in Chagas' disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(2):161-9. doi: 10.1111/jce.12845.
721. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun 7;45(11):1832-9.
722. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
723. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
724. Mateos JCP, Lobo TJ, Mateos EIP. Aspectos eletrofisiológicos da cardiopatia chagásica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009;19(1):39-50.
725. Acquatella H, Cataliotti F, Gomez-Mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation*. 1987;76(3):556-62. doi: 10.1161/01.cir.76.3.556.
726. Nacrueth RS, Benini N, Bongiovanni AC. Bloqueios divisionais na doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1987;20:19.
727. Garzon SA, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(2):802-13. doi: 10.1590/s1516-31801995000200011.

728. Pachon-Mateos JC, Pereira WL, Batista Junior WD, Mateos JCP, Mateo EIP, Vargas RNA, et al. RBM - Registro Brasileiro de Marcapassos, Ressincronizadores e Desfibriladores. *Relampa*. 2013;26(1):39-49.
729. Arce M, VAN Grieken J, Femenía F, Arrieta M, McIntyre WF, Baranchuk A. Permanent pacing in patients with Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(12):1494-7. doi: 10.1111/pace.12013.
730. Sosa E, Scanavacca M. Estudo eletrofisiológico na cardiopatia chagásica crônica. *Rev. Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1994;4(2):168-76.
731. Peixoto GL, Martinelli Filho M, Siqueira SF, Nishioka SAD, Pedrosa AAA, Teixeira RA, et al. Predictors of death in chronic Chagas cardiomyopathy patients with pacemaker. *Int J Cardiol*. 2018;250:260-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.031.
732. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288(24):3115-23. doi: 10.1001/jama.288.24.3115.
733. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, O'Neill GP, Rothbart S, Martins JB, et al. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm*. 2005;2(8):830-4. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.05.015.
734. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):614-23. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00757-5.
735. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, et al. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2319-30. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.048.
736. Wu S, Su L, Vijayaraman P, Zheng R, Cai M, Xu L, et al. Left bundle branch pacing for cardiac resynchronization therapy: nonrandomized on-treatment comparison with His bundle pacing and biventricular pacing. *Can J Cardiol*. 2021;37(2):319-28. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.037.
737. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(7):e51-e156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.044.
738. Abello M, González-Zuelgaray J, López C, Labadet C. [Initiation modes of spontaneous monomorphic ventricular tachycardia in patients with Chagas heart disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(5):487-93. Spanish.
739. Cardinali-Neto A, Nakazone 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(1):94-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.03.036.
740. Muratore C, Rabinovich R, Iglesias R, González M, Darú V, Liprandi AS. Implantable cardioverter defibrillators in patients with Chagas' disease: are they different from patients with coronary disease? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(1 Pt 2):194-7. doi: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb04841.x.
741. Garillo R, Greco OT, Oseroff O, Lucchese F, Fuganti C, Montenegro JL, et al. Cardiodesfibrilador implantable como prevención secundaria em la enfermedad de

- Chagas. Los resultados del estudio latinoamericano ICD-LABOR. *Reblampa* 2004;17:169–77.
742. da Fonseca SM, Belo LG, Carvalho H, Araújo N, Munhoz C, Siqueira L, et al. Clinical follow-up of patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(1):8-16. doi: 10.1590/s0066-782x2007000100002.
743. Cardinalli-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(12):1236-40. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00954.x.
744. Flores-Ocampo J, Nava S, Márquez MF, Gómez-Flores J, Colín L, López A, et al. Predictores clínicos de tormenta arrítmica em pacientes con cardiomiopatía chagásica con um desfibrilador automático implantable. *Arch Cardiol Mex.* 2009;79(4):263-7.
745. di Toro D, Muratore C, Aguinaga L, Batista L, Malan A, Greco O, et al. Predictors of all-cause 1-year mortality in implantable cardioverter defibrillator patients with chronic Chagas' cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34(9):1063-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03108.x.
746. Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, Rassi A Jr, Costa R, Ramires JA, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter defibrillator for secondary prevention in Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 2012;110(7):1040-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.040.
747. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace.* 2014;16(5):674-80. doi: 10.1093/europace/eut422.
748. Pereira FT, Rocha EA, Monteiro Mde P, Neto AC, Daher Ede F, Sobrinho CR, et al. Long-term follow-up of patients with chronic Chagas disease and implantable cardioverterdefibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(6):751-6. doi: 10.1111/pace.12342..
749. Pavão MLRC, Arfelli E, Scorzoni-Filho A, Rassi A Jr, Pazin-Filho A, Pavão RB, et al. Long-term follow-up of Chagas heart disease patients receiving an implantable cardioverterdefibrillator for secondary prevention. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(6):583-8. doi: 10.1111/pace.13333.
750. Vieira de Melo RM, de Azevedo DFC, Lira YM, Cardoso de Oliveira NF, Passos LCS. Chagas disease is associated with a worse prognosis at 1-year follow-up after implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in heart failure patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(11):2448-52. doi: 10.1111/jce.14164.
751. Carmo AA, de Sousa MR, Agudelo JF, Boersma E, Rocha MO, Ribeiro AL, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in Chagas heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol.* 2018;267:88-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.091.
752. Rassi FM, Minohara L, Rassi Jr A, Correia LC, Marin-Neto JA, Rassi A, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical outcome after implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with Chagas heart disease. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2019;5(10):1213-23. doi: 10.1016/j.jacep.2019.07.003.
753. Lima CEB, Martinelli Filho M, Silva RT, Guirãõ CI, Nishioka SD, Pedrosa AAA, et al. Efetividade do CDI na taquicardia ventricular sincopal e na parada cardíaca. *Relampa* 2009;22(3):143-51.

754. Leite LR, Fenelon G, Paes AT, de Paola AA. The impact of syncope during clinical presentation of sustained ventricular tachycardia on total and cardiac mortality in patients with chronic Chagasic heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(5):439-52. doi: 10.1590/s0066-782x2001001100005.
755. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022:ehac262. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
756. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49. doi: 10.1056/NEJMoa050496.
757. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-53. doi: 10.1056/NEJMoa013168.
758. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1454-9. doi: 10.1016/s0735-1097(03)01042-8.
759. Kuniyoshi RR, Martinelli M, Negro CE, Siqueira SF, Rondon MU, Trombetta IC, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on muscle sympathetic nerve activity. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(1):11-8. doi: 10.1111/pace.12254
760. Spaggiari CV, Kuniyoshi RR, Antunes-Correa LM, Groehs RV, de Siqueira SF, Martinelli Filho M. Cardiac resynchronization therapy restores muscular metaboreflex control. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(11):2591-8. doi: 10.1111/jce.14195.
761. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-38. doi: 10.1056/NEJMoa0906431.
762. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Resynchronization-defibrillation for ambulatory heart failure trial investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385-95. doi: 10.1056/NEJMoa1009540.
763. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J.* 2009;30(20):2470-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehp368
764. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, Bai R, Kautzner J, Pieragnoli P, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *Europace.* 2011;13(6):829-38. doi: 10.1093/europace/eur047.
765. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D ,et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2414-21. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.018.
766. Hussain MA, Furuya-Kanamori L, Kaye G, Clark J, Doi SA. The effect of right ventricular apical and nonapical pacing on the short-and long-term changes in left ventricular ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized-

- controlled trials. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(9):1121-36. doi: 10.1111/pace.12681.
767. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Europace.* 2012;14(1):81-91. doi: 10.1093/europace/eur240.
768. 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(1):31-6. doi: 10.5935/1678-9741.20140008.
769. Menezes Junior ADS, Lopes CC, Cavalcante PF, Martins E. Chronic Chagas cardiomyopathy patients and resynchronization therapy: a survival analysis. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33(1):82-8. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0134.
770. Martinelli Filho M, de Lima Peixoto G, de Siqueira SF, Martins SAM, Nishioka SAD, Pedrosa AAA, et al. A cohort study of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy. *Europace.* 2018;20(11):1813-8. doi: 10.1093/europace/eux375.
771. Scorzoni Filho A. Terapia de ressincronização cardíaca nas cardiomiopatias chagásica e não chagásicas. [Tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2018.
772. Passos LCS, Melo RMV, Lira YM, Oliveira NFC, Trindade T, Carvalho W, et al. Chagas disease is associated with a poor outcome at 1-year follow-up after cardiac resynchronization therapy. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65(11):1391-6. doi: 10.1590/1806-9282.65.11.1391.
773. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'avila A, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail.* 2010;16(4):293-300. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.008.
774. Gierula J, Cubbon RM, Jamil HA, Byrom R, Baxter PD, Pavitt S, et al. Cardiac resynchronization therapy in pacemaker-dependent patients with left ventricular dysfunction. *Europace.* 2013;15(11):1609-14. doi: 10.1093/europace/eut148.
775. Marin Neto JA, Simões MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(3):247-80. doi: 10.1590/s0066-782x1999000300001.
776. Sarabanda AV, Sosa E, Simões MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. *Int J Cardiol.* 2005;102(1):9-19. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.03.087.
777. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Piccioni J, Sanchez O, Velarde JL, et al. Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(3):229-39. doi: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00907.x.
778. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Bellotti G, Pilleggi F. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic Chagasic heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(1 Pt 1):128-30. doi: 10.1111/j.1540-8159.1999.tb00311.x.
779. Henz BD, do Nascimento TA, Dietrich Cde O, Dalegrave C, Hernandez V, Mesas CE, et al. Simultaneous epicardial and endocardial substrate mapping and radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for ventricular tachycardia and frequent ICD

- shocks in chronic chagasic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;26(3):195-205. doi: 10.1007/s10840-009-9433-4.
780. Soto-Becerra R, Bazan V, Bautista W, Malavassi F, Altamar J, Ramirez JD, et al. Ventricular tachycardia in the setting of chagasic cardiomyopathy: use of voltage mapping to characterize endoepicardial nonischemic scar distribution. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(11):e004950. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004950.
781. Pisani CF, Romero J, Lara S, Hardy C, Chokr M, Sacilotto L, et al. Efficacy and safety of combined endocardial/epicardial catheter ablation for ventricular tachycardia in Chagas disease: A randomized controlled study. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1510-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.02.009.
782. Scanavacca M, Sosa E, d'Avila A, De Lourdes Higuchi M. Radiofrequency ablation of sustained ventricular tachycardia related to the mitral isthmus in Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(3):368-71. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.00368.x.
783. Sarabanda AV, Gali WL, Gomes GG. Bundle branch reentry: A novel mechanism for sustained ventricular tachycardia in Chagas heart disease. *HeartRhythm Case Rep*. 2018;4(7):293-7. doi: 10.1016/j.hrcr.2018.03.009.
784. Santos AM, Scanavacca MI, Darrieux F, Ianni B, Melo SL, Pisani C, et al. Baroreflex sensitivity and its association with arrhythmic events in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(6):579-87. doi: 10.5935/abc.20140066.
785. Saenz LC, Corrales FM, Bautista W, Traina M, Meymandi S, Rodriguez DA, et al. Cardiac sympathetic denervation for intractable ventricular arrhythmias in Chagas disease. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1388-94. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.014.
786. Téllez LJ, Garzón JC, Vinck EE, Castellanos JD. Video-assisted thoracoscopic cardiac denervation of refractory ventricular arrhythmias and electrical storms: a single-center series. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14(1):17. doi: 10.1186/s13019-019-0838-6.
787. Armaganijan LV, Staico R, Moreira DA, Lopes RD, Medeiros PT, Habib R, et al. 6-month outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillators undergoing renal sympathetic denervation for the treatment of refractory ventricular arrhythmias. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):984-90. doi: 10.1016/j.jcin.2015.03.012.
788. Shapiro H, Meymandi S, Shivkumar K, Bradfield JS. Cardiac inflammation and ventricular tachycardia in Chagas disease. *HeartRhythm Case Rep*. 2017;3(8):392-5. doi: 10.1016/j.hrcr.2017.05.007.
789. Santangeli P, Muser D, Zado ES, Magnani S, Khetpal S, Hutchinson MD, et al. Acute hemodynamic decompensation during catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia: incidence, predictors, and impact on mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):68-75. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002155.
790. Santangeli P, Frankel DS, Tung R, Vaseghi M, Sauer WH, Tzou WS, et al. Early mortality after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2105-15. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.044.
791. Kulchetscki RM, Pisani CF, Alexandre FKB, Mayrink MP, Ferraz AP, Gouvea FC, et al. Applicability of the PAINESD risk score for 30-day mortality prediction post ventricular tachycardia catheter ablation in Chagas disease. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;62(3):469-77. doi: 10.1007/s10840-021-00995-z.
792. Lopes ER, Rocha A, Meneses AC, Lopes MA, Fatureto MC, Lopes GP, et al. [Prevalence of visceromegalies in necropsies carried out in Triângulo Mineiro from 1954 to 1988]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989;22(4):211-5. doi: 10.1590/s0037-86821989000400008. Portuguese.

793. da Silveira AB, Lemos EM, Adad SJ, Correa-Oliveira R, Furness JB, D'Avila Reis D. Megacolon in Chagas disease: a study of inflammatory cells, enteric nerves, and glial cells. *Hum Pathol.* 2007;38(8):1256-64. doi: 10.1016/j.humpath.2007.01.020.
794. Romero J, Velasco A, Pisani CF, Alviz I, Briceno D, Díaz JC, et al. Advanced therapies for ventricular arrhythmias in patients with chagasic cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1225-42. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.056.
795. Carmo AAL, Zenobio S, Santos BC, Rocha MOC, Ribeiro ALP. Feasibility and safety of laparoscopic-guided epicardial access for ventricular tachycardia ablation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(15):e016654. doi: 10.1161/JAHA.120.016654.
796. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Júnior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs.* 2007;31(4):259-67. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00373.x.
797. Bogun FM, Desjardins B, Good E, Gupta S, Crawford T, Oral H, et al. Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(13):1138-45. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.052.
798. Ghannam M, Cochet H, Jais P, Sermesant M, Patel S, Siontis KC, et al. Correlation between computer tomography-derived scar topography and critical ablation sites in postinfarction ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(3):438-45. doi: 10.1111/jce.13441.
799. Valdigem BP, da Silva NJ, Dietrich CO, Moreira D, Sasdelli R, Pinto IM, et al. Accuracy of epicardial electroanatomic mapping and ablation of sustained ventricular tachycardia merged with heart CT scan in chronic Chagasic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010;29(2):119-25. doi: 10.1007/s10840-010-9513-5.
800. Andreu D, Ortiz-Pérez JT, Boussy T, Fernández-Armenta J, de Caralt TM, Perea RJ, et al. Usefulness of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in identifying the ventricular arrhythmia substrate and the approach needed for ablation. *Eur Heart J.* 2014;35(20):1316-26. doi: 10.1093/eurheartj/eh510.
801. Andreu D, Penela D, Acosta J, Fernández-Armenta J, Perea RJ, Soto-Iglesias D, et al. Cardiac magnetic resonance-aided scar dechanneling: Influence on acute and long-term outcomes. *Heart Rhythm.* 2017;14(8):1121-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.018.
802. Soto-Iglesias D, Penela D, Jáuregui B, Acosta J, Fernández-Armenta J, Linhart M, et al. Cardiac magnetic resonance-guided ventricular tachycardia substrate ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(4):436-47. doi: 10.1016/j.jacep.2019.11.004.
803. Martinek M, Stevenson WG, Inada K, Tokuda M, Tedrow UB. QRS characteristics fail to reliably identify ventricular tachycardias that require epicardial ablation in ischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(2):188-93. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02179.x.
804. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(6):531-6. doi: 10.1111/j.1540-8167.1996.tb00559.x.
805. Gunda S, Reddy M, Pillarisetti J, Atoui M, Badhwar N, Swarup V et al. Differences in complication rates between large bore needle and a long micropuncture needle during epicardial access: time to change clinical practice? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(4):890-5. doi: 10.1161/CIRCEP.115.002921.
806. Rogers T, Ratnayaka K, Schenke WH, Faranesh AZ, Mazal JR, O'Neill WW, et al. Intentional right atrial exit for microcatheter infusion of pericardial carbon dioxide or

- iodinated contrast to facilitate sub-xiphoid access. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(2):E111-8. doi: 10.1002/ccd.25698.
807. Silberbauer J, Gomes J, O'Nunain S, Kirubakaran S, Hildick-Smith D, McCready J. Coronary vein exit and carbon dioxide insufflation to facilitate subxiphoid epicardial access for ventricular mapping and ablation: first experience. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(5):514-21. doi: 10.1016/j.jacep.2016.11.002.
808. Di Biase L, Burkhardt JD, Reddy V, Romero J, Neuzil P, Petru J, et al. Initial international multicenter human experience with a novel epicardial access needle embedded with a real-time pressure/frequency monitoring to facilitate epicardial access: Feasibility and safety. *Heart Rhythm.* 2017;14(7):981-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.02.033.
809. Ebrille E, Killu AM, Anavekar NS, Packer DL, Munger TM, McLeod CJ, et al. Successful percutaneous epicardial access in challenging scenarios. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(1):84-90. doi: 10.1111/pace.12503.
810. Halabi M, Faranesh AZ, Schenke WH, Wright VJ, Hansen MS, Saikus CE, et al. Real-time cardiovascular magnetic resonance subxiphoid pericardial access and pericardiocentesis using off-the-shelf devices in swine. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):61. doi: 10.1186/1532-429X-15-61.
811. Bradfield JS, Tung R, Boyle NG, Buch E, Shivkumar K. Our approach to minimize risk of epicardial access: standard techniques with the addition of electroanatomic mapping guidance. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(6):723-7. doi: 10.1111/jce.12058.
812. Scanavacca M. Epicardial ablation for ventricular tachycardia in chronic Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(6):524-8. doi: 10.5935/abc.20140082.
813. Healy C, Viles-Gonzalez JF, Sáenz LC, Soto M, Ramírez JD, d'Avila A. Arrhythmias in chagasic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7(2):251-68. doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.016.
814. Silberbauer J, Oloriz T, Maccabelli G, Tsiachris D, Baratto F, Vergara P, et al. Noninducibility and late potential abolition: a novel combined prognostic procedural end point for catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(3):424-35. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001239.
815. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(1):e2-e154. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.03.002.
816. Kudenchuk PJ, Kron J, Walance CG, Cutler JE, Griffith KK, McAnulty JH. Day-to-day reproducibility of antiarrhythmic drug trials using programmed extrastimulus techniques for ventricular tachyarrhythmias associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990;66(7):725-30. doi: 10.1016/0002-9149(90)91138-v.
817. Essebag V, Joza J, Nery PB, Doucette S, Nault I, Rivard L, et al. Prognostic value of noninducibility on outcomes of ventricular tachycardia ablation: a VANISH substudy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(7):911-9. doi: 10.1016/j.jacep.2018.03.013.
818. Soejima K, Stevenson WG, Maisel WH, Sapp JL, Epstein LM. Electrically unexcitable scar mapping based on pacing threshold for identification of the reentry circuit isthmus: feasibility for guiding ventricular tachycardia ablation. *Circulation.* 2002;106(13):1678-83. doi: 10.1161/01.cir.0000030187.39852.a7.
819. Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, Villacastín J, Fdez-Portales J, Sousa E, et al. Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of

- unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):81-92. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02623-2.
820. Di Marco A, Oloriz Sanjuan T, Paglino G, Baratto F, Vergara P, Bisceglia C, et al. Late potentials abolition reduces ventricular tachycardia recurrence after ablation especially in higher-risk patients with a chronic total occlusion in an infarct-related artery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(8):1119-24. doi: 10.1111/jce.13488.
821. Jaïs P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012;125(18):2184-96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.043216.
822. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Andreu D, Penela D, Herczku C, Evertz R, et al. Scar dechanneling: new method for scar-related left ventricular tachycardia substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(2):326-36. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002386.
823. Di Biase L, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Carbucicchio C, Mohanty S, Mohanty P, et al. Ablation of stable VTs versus substrate ablation in ischemic cardiomyopathy: the VISTA randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2872-82. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.026.
824. Tilz RR, Makimoto H, Lin T, Rillig A, Deiss S, Wissner E, et al. Electrical isolation of a substrate after myocardial infarction: a novel ablation strategy for unmappable ventricular tachycardias--feasibility and clinical outcome. *Europace*. 2014;16(7):1040-52. doi: 10.1093/europace/eut419.
825. Tzou WS, Frankel DS, Hegeman T, Supple GE, Garcia FC, Santangeli P, et al. Core isolation of critical arrhythmia elements for treatment of multiple scar-based ventricular tachycardias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(2):353-61. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002310.
826. Ren JF, Callans DJ, Michele JJ, Dillon SM, Marchlinski FE. Intracardiac echocardiographic evaluation of ventricular mural swelling from radiofrequency ablation in chronic myocardial infarction: irrigated-tip versus standard catheter. *J Interv Card Electrophysiol*. 2001;5(1):27-32. doi: 10.1023/a:1009849622858.
827. Dickfeld T, Kato R, Zviman M, Nazarian S, Dong J, Ashikaga H, et al. Characterization of acute and subacute radiofrequency ablation lesions with nonenhanced magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm*. 2007;4(2):208-14. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.10.019.
828. Romero J, Cerrud-Rodriguez RC, Di Biase L, Diaz JC, Alviz I, Gruppiso V, et al. Combined endocardial-epicardial versus endocardial catheter ablation alone for ventricular tachycardia in structural heart disease: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(1):13-24. doi: 10.1016/j.jacep.2018.08.010.
829. Muser D, Liang JJ, Castro SA, Lanera C, Enriquez A, Kuo L, et al. Performance of prognostic heart failure models in patients with nonischemic cardiomyopathy undergoing ventricular tachycardia ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(7):801-13. doi: 10.1016/j.jacep.2019.04.001.
830. Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins SM, Marin-Neto JA. Chagas disease cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(2):173-89. doi: 10.5935/2359-4802.20180011.
831. Oliveira JSM, de Araujo RRC, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;52(1):147-51. doi: 10.1016/0002-9149(83)90085-1.

832. Andrade Z, Andrade SG. Patologia. In: Brener, ZA; Andrade, ZA (Eds). *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1979.
833. Anselmi A, Pifano F, Suarez JA, Gurdziel O. Myocardiopathy in Chagas' disease. I. Comparative study of pathologic findings in chronic human and experimental Chagas' myocarditis. *Am Heart J*. 1966;72(4):469-81. doi: 10.1016/0002-8703(66)90104-9.
834. Arteaga-Fernández E, Barretto AC, Ianni BM, Mady C, Lopes EA, Vianna Cde B, et al. [Cardiac thrombosis and embolism in patients having died of chronic Chagas cardiopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 1989;52(4):189-92. Portuguese.
835. Fernandes SO, de Oliveira MS, Teixeira Vde P, Almeida Hde O. et al. [Endocardial thrombosis and type of left vortical lesion in chronic Chagasic patients]. *Arq Bras Cardiol*. 1987;48(1):17-9. Portuguese.
836. Oliveira JS, Mello De Oliveira JA, Frederigue U Jr, Lima Filho EC. Apical aneurysm of Chagas's heart disease. *Br Heart J*. 1981;46(4):432-7. doi: 10.1136/hrt.46.4.432.
837. Albanesi Filho FM, Gomes Filho JB. [Thromboembolism in patients with apical lesion caused by chronic chagasic cardiopathy]. *Rev Port Cardiol*. 1991;10(1):35-42. Portuguese.
838. Bestetti R. Stroke in a hospital-derived cohort of patients with chronic Chagas' disease. *Acta Cardiol*. 2000;55(1):33-8. doi: 10.2143/AC.55.1.2005715.
839. Braga JC, Labrunie A, Villaça F, do Nascimento E, Quijada L. Thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(2):862-6. doi: 10.1590/s1516-31801995000200019.
840. Nussenzweig I, Wajchemberg BL, Macruz R, Netto AS, Timoner J, do Serro Azul LG. [Embolio cerebral vascular accidents in chronic Chagas' heart disease]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1953;11(4):386-402. doi: 10.1590/s0004-282x1953000400006. Portuguese.
841. Rocha HP, Andrade ZA. Fenômenos tromboembólicos sistêmicos em portadores de miocardite chagásica crônica. *Arq Bras Med*. 1955;45:355-64.
842. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke*. 2005;36(5):965-70. doi: 10.1161/01.STR.0000163104.92943.50.
843. Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):533-42. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70042-9.
844. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
845. Shaema A, Razuk V, Nicolas J, Beerkens D, Dangs GD. Dois anos de pandemia da COVID-19: implicações para as salas de hemodinâmica e suas práticas atuais. *J Transcat Intervent*. 2022;30:eA202203. doi: [10.31160/JOTCI202230A202203](https://doi.org/10.31160/JOTCI202230A202203).
846. [Herrera RN, Díaz E, Pérez R, Chaín S, Sant-Yacumo R, Rodríguez E, et al. \[The prothrombotic state in early stages of chronic chagas' disease\]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56\(4\):377-82. doi: 10.1016/s0300-8932\(03\)76881-x](#). Spanish.
847. Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace*. 2015;17(12):1787-90. doi: 10.1093/europace/euv185.
848. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter

- clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
849. Lima-Costa MF, Matos DL, Ribeiro AL. Chagas disease predicts 10-year stroke mortality in community-dwelling elderly: the Bambui cohort study of aging. *Stroke*. 2010;41(11):2477-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588061.
850. World Health Organization. WHO STEPS Stroke Manual: The WHO STEPwise approach to stroke surveillance? World Health Organization, Noncommunicable Diseases and Mental Health. 2006:1-96.
851. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337(8756):1521-6. doi: 10.1016/0140-6736(91)93206-o.
852. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Melo M, Horan TA. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognised cause of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(4):516-8. doi: 10.1136/jnnp.74.4.516.
853. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
854. Oliveira-Filho J, Martins SC, Pontes-Neto OM, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJ, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(8):621-9. doi: 10.1590/s0004-282x2012000800012.
855. Montanaro VVA, Hora TF, da Silva CM, de Viana Santos CV, Lima MIR, de Jesus Oliveira EM, et al. Cerebral infarct topography of atrial fibrillation and Chagas disease. *J Neurol Sci*. 2019;400:10-14. doi: 10.1016/j.jns.2019.03.002.
856. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Falcao T. Stroke in asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-infected patients. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(1):24-8. doi: 10.1159/000320248.
857. Carod-Artal FJ. Policy implications of the changing epidemiology of Chagas disease and stroke. *Stroke*. 2013;44(8):2356-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000738.
858. Acquatella H, Asch FM, Barbosa MM, Barros M, Bern C, Cavalcante JL, et al. Recommendations for multimodality cardiac imaging in patients with Chagas disease: a report from the American Society of Echocardiography in collaboration with the InterAmerican Association of Echocardiography (ECOSIAC) and the cardiovascular imaging department of the Brazilian society of cardiology (DIC-SBC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(1):3-25. doi: 10.1016/j.echo.2017.10.019.
859. Oliveira MMC, Sampaio EES, Kawaoka JR, Hatem MAB, Câmara EJN, Fernandes AMS, et al. Silent cerebral infarctions with reduced, mid-range and preserved ejection fraction in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):419-22. doi: 10.5935/abc.20180140.
860. Oliveira-Filho J. Stroke and brain atrophy in chronic Chagas disease patients: a new theory proposition. *Dement Neuropsychol*. 2009;3(1):22-6. doi: 10.1590/S1980-57642009DN30100005.
861. Cerqueira-Silva T, Gonçalves BM, Pereira CB, Porto LM, Marques ME, Santos LS, et al. Chagas disease is an independent predictor of stroke and death in a cohort of heart failure patients. *Int J Stroke*. 2022;17(2):180-8. doi: 10.1177/17474930211006284.
862. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American

- Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
863. Kitano T, Nabeshima Y, Kataoka M, Takeuchi M. Therapeutic efficacy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(7):e0255280. doi: 10.1371/journal.pone.0255280.
864. Montanaro VV, da Silva CM, de Viana Santos CV, Lima MI, Negrão EM, de Freitas GR. Ischemic stroke classification and risk of embolism in patients with Chagas disease. *J Neurol*. 2016;263(12):2411-5. doi: 10.1007/s00415-016-8275-0.
865. Mendes FSNS, Mediano MFF, Silva RS, Xavier SS, do Brasil PEAA, Saraiva RM, et al. Discussing the score of cardioembolic ischemic stroke in Chagas disease. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(2):82. doi: 10.3390/tropicalmed5020082.
866. Lage TAR, Tupinambás JT, Pádua LB, Ferreira MO, Ferreira AC, Teixeira AL, et al. Stroke in Chagas disease: from pathophysiology to clinical practice. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55:e0575. doi: 10.1590/0037-8682-0575-2021.
867. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Schmidt A. Chronic Chagas cardiomyopathy: Management and prognosis. *UpToDate*; 2022.
868. GBD 2019 HIV Collaborators. Global, regional, and national sex-specific burden and control of the HIV epidemic, 1990-2019, for 204 countries and territories: the Global Burden of Diseases Study 2019. *Lancet HIV*. 2021;8(10):e633-e651. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00152-1.
869. PAHO: Chagas disease. Pan American Health Organization. Acessible 17 June 2021: <https://www.paho.org/en/topics/chagas-disease>.
870. Clark EH, Bern C. Chagas disease in people with HIV: a narrative review. *Trop Med Infect Dis*. 2021;6(4):198. doi: 10.3390/tropicalmed6040198.
871. Del Castillo M, Mendoza G, Oviedo J, Perez Bianco RP, Anselmo AE, Silva M. AIDS and Chagas' disease with central nervous system tumor-like lesion. *Am J Med*. 1990;88(6):693-4. doi: 10.1016/0002-9343(90)90544-n.
872. Freilij H, Altchek J, Muchnik G. Perinatal human immunodeficiency virus infection and congenital Chagas' disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(2):161-2.
873. Shikanai-Yasuda MA, Almeida EA, López MC, Delgado MJP. Chagas disease: a parasitic infection in an immunosuppressed host. In: Delgado MJP, Gascón J (eds). *Chagas Disease*. Switzerland: Springer Nature; 2020.
874. Okoye AA, Picker LJ. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev*. 2013;254(1):54-64. doi: 10.1111/imr.12066.
875. Wirth JJ, Kierszenbaum F, Sonnenfeld G, Zlotnik A. Enhancing effects of gamma interferon on phagocytic cell association with and killing of *Trypanosoma cruzi*. *Infect Immun*. 1985;49(1):61-6. doi: 10.1128/iai.49.1.61-66.1985.
876. Benchetrit A, Andreani G, Avila MM, Rossi D, De Rissio AM, Weissenbacher M, et al. High HIV-*Trypanosoma cruzi* coinfection levels in vulnerable populations in Buenos Aires, Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33(4):330-1. doi: 10.1089/AID.2016.0068.
877. Dolcini G, Ambrosioni J, Andreani G, Pando MA, Martínez Peralta L, Benetucci J. [Prevalence of human immunodeficiency virus (HIV)-*Trypanosoma cruzi* co-infection and injectable-drugs abuse in a Buenos Aires health center]. *Rev Argent Microbiol*. 2008;40(3):164-6. Spanish.

878. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality related to Chagas disease and HIV/AIDS coinfection in Brazil. *J Trop Med*. 2012;2012:534649. doi: 10.1155/2012/534649.
879. Portela-Lindoso AA, Shikanai-Yasuda MA. [Chronic Chagas' disease: from xenodiagnosis and hemoculture to polymerase chain reaction]. *Rev Saude Publica*. 2003;37(1):107-15. doi: 10.1590/s0034-89102003000100016.
880. de Freitas VL, da Silva SC, Sartori AM, Bezerra RC, Westphalen EV, Molina TD, et al. Real-time PCR in HIV/*Trypanosoma cruzi* coinfection with and without Chagas disease reactivation: association with HIV viral load and CD4 level. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(8):e1277. doi: 10.1371/journal.pntd.0001277.
881. Marcon GEB, Ferreira JGG, de Almeida EA, Delicio AM, Pereira MB, Wanderley JDS, et al. Parasite load evaluation by qPCR and blood culture in Chagas disease and HIV co-infected patients under antiretroviral therapy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(3):e0010317. doi: 10.1371/journal.pntd.0010317.
882. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
883. Brasil. Ministério da Saúde. Normas para a implantação de unidades de hemoterapia e hematologia. Brasília, 1992.
884. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 158, de 4 de fevereiro de 2016. Brasília, 2016.
885. Ferreira-Silva MM, Pereira GA, Rodrigues-Júnior V, Meira WS, Basques FV, Langhi-Júnior DM, et al. Chagas disease: performance analysis of immunodiagnostic tests anti-*Trypanosoma cruzi* in blood donors with inconclusive screening results. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(4):410-6. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.016.
886. Santos EF, Leony LM, Silva ÂAO, Daltro RT, Freitas NEM, Vasconcelos LCM, et al. Assessment of Liaison XL Murex Chagas diagnostic performance in blood screening for Chagas disease using a reference array of chimeric antigens. *Transfusion*. 2021;61(9):2701-9. doi: 10.1111/trf.16583.
887. WHO 2007. WHO Consultation on international biological reference preparations for Chagas diagnostic tests. WHO, Geneva, 2–3 July 2007.
888. Lopes Pda S, Ramos EL, Gómez-Hernández C, Ferreira GL, Rezende-Oliveira K. Prevalence of Chagas disease among blood donor candidates in Triangulo Mineiro, Minas Gerais state, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(6):461-5. doi: 10.1590/S0036-46652015000600001.
889. Costa ACD, Rocha EA, Silva Filho JDD, Fidalgo ASOBV, Nunes FMM, Viana CEM, et al. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in blood donors. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(6):1082-91. doi: 10.36660/abc.20190285.
890. Santana MP, Souza-Santos R, Almeida AS. [Prevalence of Chagas disease among blood donors in Piauí State, Brazil, from 2004 to 2013]. *Cad Saude Publica*. 2018;34(2):e00123716. doi: 10.1590/0102-311X00123716. Portuguese.
891. Lima LM, Alves NP, Barbosa Vde F, Pimenta GA, Moraes-Souza H, Martins PR. Prevalence of Chagas disease in blood donors at the Uberaba Regional Blood Center, Brazil, from 1995 to 2009. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(6):723-6. doi: 10.1590/s0037-86822012000600013.
892. Jeong SW, Kim SH, Kang SH, Kim HJ, Yoon CH, Youn TJ, et al. Mortality reduction with physical activity in patients with and without cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2019;40(43):3547-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehz564.

893. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451-62. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.
894. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The physical activity guidelines for americans. *JAMA.* 2018;320(19):2020-8. doi: 10.1001/jama.2018.14854.
895. Lima MM, Rocha MO, Nunes MC, Sousa L, Costa HS, Alencar MC, et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):866-73. doi: 10.1093/eurjhf/hfq123.
896. Mediano MF, Mendes Fde S, Pinto VL, Silva GM, Silva PS, Carneiro FM, et al. Cardiac rehabilitation program in patients with Chagas heart failure: a single-arm pilot study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(3):319-28. doi: 10.1590/0037-8682-0083-2016.
897. de Souza Nogueira Sardinha Mendes F, Mediano MFF, de Castro E Souza FC, da Silva PS, Carneiro FM, de Holanda MT, et al. Effect of physical exercise training in patients with Chagas heart disease (from the PEACH STUDY). *Am J Cardiol.* 2020;125(9):1413-20. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.035.
898. Teza DCB, Ferreira EC, Gomes ML. Bowel frequency and symptoms of constipation and its relation with the level of physical activity in patients with Chagas disease. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(2):161-6. doi: 10.1590/S0004-2803.202000000-30.
899. Mediano MFF, Mendes FSNS, Pinto VLM, Silva PSD, Hasslocher-Moreno AM, Sousa AS. Reassessment of quality of life domains in patients with compensated Chagas heart failure after participating in a cardiac rehabilitation program. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(3):404-7. doi: 10.1590/0037-8682-0429-2016.
900. Borges JP, Mendes FSNS, Rangel MVDS, Lopes GO, da Silva GMS, da Silva PS, et al. Exercise training improves microvascular function in patients with Chagas heart disease: Data from the PEACH study. *Microvasc Res.* 2021;134:104106. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104106.
901. Oliveira I, Torrico F, Muñoz J, Gascon J. Congenital transmission of Chagas disease: a clinical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(8):945-56. doi: 10.1586/eri.10.74.
902. Cevallos AM, Hernández R. Chagas' disease: pregnancy and congenital transmission. *Biomed Res Int.* 2014;2014:401864. doi: 10.1155/2014/401864.
903. Carlier Y, Truyens C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Trop.* 2015;151:103-15. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.07.016.
904. Bustos PL, Milduberger N, Volta BJ, Perrone AE, Laucella SA, Bua J. *Trypanosoma cruzi* infection at the maternal-fetal interface: implications of parasite load in the congenital transmission and challenges in the diagnosis of infected newborns. *Front Microbiol.* 2019;10:1250. doi: 10.3389/fmicb.2019.01250.
905. Pinazo MJ, Espinosa G, Cortes-Lletget C, Posada Ede J, Aldasoro E, Oliveira I, et al. Immunosuppression and Chagas disease: a management challenge. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1):e1965. doi: 10.1371/journal.pntd.0001965.
906. Vekemans J, Truyens C, Torrico F, Solano M, Torrico MC, Rodriguez P, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection upregulates capacity of uninfected neonate cells to produce pro- and anti-inflammatory cytokines. *Infect Immun.* 2000;68(9):5430-4. doi: 10.1128/IAI.68.9.5430-5434.2000.

907. Gürtler RE, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(1):29-32. doi: 10.3201/eid0901.020274.
908. Freilij H, Altchek J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):551-5. doi: 10.1093/clinids/21.3.551.
909. Altchek J, Castro L, Dib JC, Grossmann U, Huang E, Moscatelli G, et al. Prospective, historically controlled study to evaluate the efficacy and safety of a new paediatric formulation of nifurtimox in children aged 0 to 17 years with Chagas disease one year after treatment (CHICO). *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(1):e0008912. doi: 10.1371/journal.pntd.0008912.
910. Roscoe A, Tomey MI, Torregrossa G, Galhardo C Jr, Parhar K, Zochios V. Chagas cardiomyopathy: a comprehensive perioperative review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(6):2780-8. doi: 10.1053/j.jvca.2018.04.046.
911. Mets B. Anesthesia for left ventricular assist device placement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(3):316-26.
912. Wafae BG, da Silva RMF, Veloso HH. Propofol for sedation for direct current cardioversion. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(2):113-21. doi: 10.4103/aca.ACA_72_18.
913. Veloso HH, Chaves JC, Sobrinho JJ. Inappropriate shocks of implantable cardioverter-defibrillator during central venous access: A preventable complication. *Int J Cardiol.* 2016;204:61-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.162.
914. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico Especial. Doença pelo Coronavírus COVID-19. Semana Epidemiológica 1 (3 a 9/01) [Internet]. 2021.
915. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(12):343-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
916. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
917. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
918. Adams ML, Katz DL, Grandpre J. Population-based estimates of chronic conditions affecting risk for complications from Coronavirus Disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1831-3. doi: 10.3201/eid2608.200679.
919. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research (Wash D C).* 2020;2020:2402961. doi: 10.34133/2020/2402961.
920. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Brazilian COVID-19 Registry Investigators. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis.* 2021;107:300-10. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.019.
921. Planquette B, Le Berre A, Khider L, Yannoutsos A, Gendron N, de Torcy M, et al. Prevalence and characteristics of pulmonary embolism in 1042 COVID-19 patients with

- respiratory symptoms: A nested case-control study. *Thromb Res.* 2021;197:94-9. doi: 10.1016/j.thromres.2020.11.001.
922. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2070-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa408.
923. Belarte-Tornero LC, Valdivielso-Moré S, Vicente Elcano M, Solé-González E, Ruíz-Bustillo S, Calvo-Fernández A, et al. Prognostic Implications of chronic heart failure and utility of NT-proBNP levels in heart failure patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med.* 2021;10(2):323. doi: 10.3390/jcm10020323.
924. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2334-48. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.549.
925. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;142(1):68-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
926. Vizzoni AG, Varela MC, Sangenis LHC, Hasslocher-Moreno AM, do Brasil PEAA, Saraiva RM. Ageing with Chagas disease: an overview of an urban Brazilian cohort in Rio de Janeiro. *Parasit Vectors.* 2018;11(1):354. doi: 10.1186/s13071-018-2929-y.
927. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT, 2020.
928. Costa IBSDS, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The heart and COVID-19: what cardiologists need to know. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):805-16. doi: 10.36660/abc.20200279.
929. Chocair PR, Sabbaga E, Amato Neto V, Shiroma M, de Goes GM. [Kidney transplantation: a new way of transmitting chagas disease]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1981;23(6):280-2. Portuguese.
930. Huprikar S, Bosserman E, Patel G, Moore A, Pinney S, Anyanwu A, et al. Donor-derived *Trypanosoma cruzi* infection in solid organ recipients in the United States, 2001-2011. *Am J Transplant.* 2013;13(9):2418-25. doi: 10.1111/ajt.12340.
931. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis.* 1999;29(3):561-7. doi: 10.1086/598634.
932. McCormack L, Quiñónez E, Goldaracena N, Anders M, Rodríguez V, Orozco Ganem F, et al. Liver transplantation using Chagas-infected donors in uninfected recipients: a single-center experience without prophylactic therapy. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2832-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04160.x.
933. Lattes R, Lasala MB. Chagas disease in the immunosuppressed patient. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):300-9. doi: 10.1111/1469-0691.12585.
934. Casadei D. Chagas' disease Argentine Collaborative Transplant Consortium. [Chagas' disease and solid organ transplantation](#). *Transplant Proc.* 2010;42(9):3354-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.09.019.
935. Altclas JD, Barcan L, Nagel C, Lattes R, Riarte A. Organ transplantation and Chagas disease. *JAMA.* 2008;299(10):1134; author reply 1134-5. doi: 10.1001/jama.299.10.1134-a.

936. Cicora F, Ecurra V, Silguero S, González IM, Roberti JE. Use of kidneys from *trypanosoma cruzi*-infected donors in naive transplant recipients without prophylactic therapy: the experience in a high-risk area. *Transplantation*. 2014;97(1):e3-4. doi: 10.1097/01.TP.0000437673.86339.82.
937. Jardim E, Takayanagui OM. Chagasic meningoencephalitis with detection of *Trypanosoma cruzi* in the cerebrospinal fluid of an immunodepressed patient. *J Trop Med Hyg*. 1994;97(6):367-70.
938. Montero M, Mir M, Sulleiro E, Avalos Esquivel JL, García López E, Molina-Morant D, et al. High-dose benznidazole in a 62-year-old Bolivian kidney transplant recipient with Chagas central nervous system involvement. *Int J Infect Dis*. 2019;78:103-6. doi: 10.1016/j.ijid.2018.10.014.
939. Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Sulleiro E, Moreso F, Berastegui C, Caralt M, et al. Prevalence of Chagas disease among solid organ-transplanted patients in a nonendemic country. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(3):742-6. doi: 10.4269/ajtmh.17-0735.
940. Pinazo MJ, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Brunet Serra M, García-Otero EC, et al. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011;25(3):91-101. doi: 10.1016/j.trre.2010.12.002.
941. Rojas Márquez JD, Ana Y, Baigorri RE, Stempin CC, Cerban FM. Mammalian target of rapamycin inhibition in *Trypanosoma cruzi*-infected macrophages leads to an intracellular profile that is detrimental for infection. *Front Immunol*. 2018;9:313. doi: 10.3389/fimmu.2018.00313.
942. dos Santos-Neto LL, Polcheira MF, Castro C, Lima RA, Simaan CK, Corrêa-Lima FA. [*Trypanosoma cruzi* high parasitemia in patient with systemic lupus erythematosus]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(5):613-5. Portuguese.
943. Guariento ME, Carrijo CM, Almeida EA, Magna LA. Perfil clínico de idosos portadores de doença de Chagas atendidos em serviço de referência. *Rev Bras Clin Med*. 2011;9(1):20-4.
944. Pereira Ldos S, Freitas EC, Fidalgo AS, Andrade MC, Cândido Dda S, da Silva Filho JD, et al. Clinical and epidemiological profile of elderly patients with Chagas disease followed between 2005-2013 by pharmaceutical care service in Ceará State, Northeastern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(2):145-52. doi: 10.1590/S0036-46652015000200008.
945. Medeiros-Souza P, Santos-Neto LL, Kusano LT, Pereira MG. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev Saude Publica*. 2007;41(6):1049-53. doi: 10.1590/s0034-89102006005000050.
946. de Almeida EA, Barbosa Neto RM, Guariento ME, Wanderley Jda S, de Souza ML. [Clinical presentation of chronic Chagas disease in elderly individuals]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(3):311-5. doi: 10.1590/s0037-86822007000300012. Portuguese.
947. 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(6):369-72. Portuguese.
948. Dos Santos JP, da Silva R, Ricardo-Silva AH, Verly T, Britto C, Evangelista BBC, et al. Assessing the entomo-epidemiological situation of Chagas disease in rural communities in the state of Piauí, Brazilian semi-arid region. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020;114(11):820-9. doi: 10.1093/trstmh/traa070.

949. Coura JR, Dias JC. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104 Suppl 1:31-40. doi: 10.1590/s0074-02762009000900006.
950. World Health Organization. Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. World Health Organization. 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255011>.
951. Oliveira Wd Jr. All-around care for patients with Chagas disease: a challenge for the XXI century. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104 Suppl 1:181-6. doi: 10.1590/s0074-02762009000900024.
952. Gontijo RD, Guariento ME, Almeida EA. Modelo de atenção ao chagásico no Sistema Único de Saúde. In: Dias JCP & Coura JR (eds). *Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas.* Rio de Janeiro: Editora da Fiocruz; 1997.
953. Boletim Epidemiológico: Panorama da doença de Chagas no Brasil. Ministério da Saúde do Brasil, 2019.
954. Médicos Sem Fronteiras/MSF, Mobilização Popular e Doença de Chagas. Guia para o Fortalecimento e a Formação de Associações de Pessoas Afetadas pela Doença de Chagas. Rio de Janeiro, abril de 2015.
955. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):810-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.055.
956. Seabra TMR, Ide AC. A dimensão psicossocial do cuidar na enfermagem. In: Ide AC, de Domenico EBL (eds). *Ensinando e aprendendo um novo estilo de cuidar.* São Paulo: Atheneu; 2001.
957. Portaria nº 1.061, do Ministério da Saúde do Brasil, de 18 de maio de 2020.
958. Claveria Guiu I, Caro Mendivelso J, Ouaraab Essadek H, González Mestre MA, Albajar-Viñas P, Gómez I, et al. The Catalanian Expert Patient Programme for Chagas Disease: An Approach to Comprehensive Care Involving Affected Individuals. *J Immigr Minor Health.* 2017;19(1):80-90. doi: 10.1007/s10903-016-0345-y.
959. Sanmartino M, Avaria A, Gómez i Prat J, Parada MC, Albajar-Viñas P. [Do not be afraid of us: Chagas disease as explained by people affected by it]. *Interface (Botucatu).* 2015;19(55):1063-75. doi: 10.1590/1807-57622014.1170. Spanish.
960. Gontijo ED, Guimarães TN, Magnani C, Paixão GM, Dupin S, Paixão LM. Qualidade de vida dos portadores de doença de Chagas. *Rev Med Minas Gerais.* 2009; 19(4):281-5.
961. Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988. Presidência da República Federativa do Brasil. Consulta realizada em 25/01/2013, http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L7713.htm.
962. Dutra OP, Besser HW, Tridapalli H, Leiria TLL. II Diretriz brasileira de cardiopatia grave. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006;87(2):223-32. doi: 10.1590/S0066-782X2006001500024.
963. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol.* 2000;23(12):883-9. doi: 10.1002/clc.4960231205.
964. Nunes MC, Carmo AA, Rocha MO, Ribeiro AL. Mortality prediction in Chagas heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10(9):1173-84. doi: 10.1586/erc.12.111.
965. Luquetti AO, Porto CS. Aspectos médico-trabalhistas da doença de Chagas. In: Dias JCP, Coura JR (eds). *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral.* Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 1997.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.