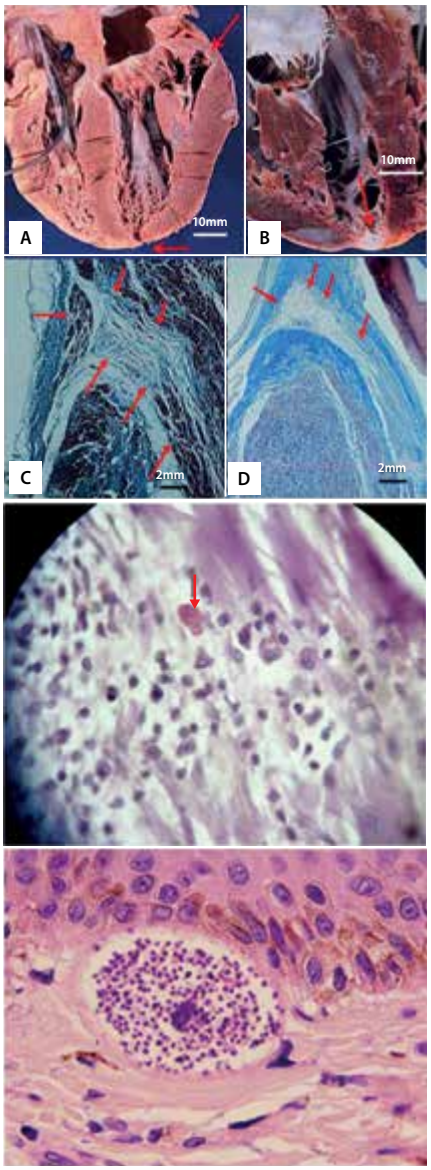
ISSN 0103-8559

REVISTA DA
SOCESP
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

Volume 26 • Nº 4 • Outubro/Dezembro 2016

Atualização em Doença de Chagas



- ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA NO BRASIL E NA AMÉRICA LATINA
- EPIDEMIOLOGIA NO SÉCULO XXI E ASPECTOS CLÍNICOS DA DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA
- PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CHAGAS NA ERA ATUAL: MICRORGANISMOS E MICROPARTÍCULAS
- ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI*: PERSISTÊNCIA DO PARASITA E AUTOIMUNIDADE
- CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO
- ABORDAGEM DAS ARRITMIAS NA DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA
- NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DOENÇA DE CHAGAS: TERAPIA CELULAR, ANTICORPOS, AFÉRESE
- TRANSPLANTE CARDÍACO NA DOENÇA DE CHAGAS

Editora Chefe: Maria Cristina de Oliveira Izar

www.socesp.org.br

Um caminho com **mais vida** para uma **jornada vitoriosa**

- Redução de eventos CV[1]
- Controle glicêmico sustentado[4]
- Melhora do perfil lipídico[2,3]
- Diminuição da resistência à insulina[1,5]

0800-0135044
libbs@libbs.com.br

Libbs
Porque se trata da vida

STANLUT - cloridrato de pioglitazona - 15 mg, 30 mg ou 45 mg em embalagens com 30 comprimidos. Uso oral. Uso adulto.
Indicações: coadjuvante da dieta e exercícios para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, indicado como monoterapia e também para uso combinado com sulfonilureia, metformina, ou insulina, quando dieta e exercícios associados a um agente único não resultarem no controle adequado da glicemia. O acompanhamento do diabetes tipo 2 deverá também incluir acconselhamento nutricional, redução de peso quando indicado e prática de exercícios. Estas medidas são importantes não só para o tratamento primário do diabetes tipo 2 como também para a prevenção da resistência à insulina multifatorial. **Contraindicações:** hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada ou nas classes III e IV do New York Heart Association (NYHA). **Precauções e Advertências:** pode provocar ou agravar a ICC em pacientes predispostos, na ocorrência destas reações/eventos a ICC deve ser controlada, e se necessário descontinuar ou reduzir a dose de pioglitazona. Iniciar com baixa dose em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência cardíaca estável compensada (Classe I ou II do NYHA), e aumentos subsequentes de dose devem ser graduais. Não deve ser utilizado em pacientes portadores de diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética. Pacientes em período aproximadamente pré-menopausal por restabelecer ovulação devem utilizar método contraceptivo adequado, pela possibilidade de redução da ovulação. Poderá ocorrer decréscimos na hemoglobina e no hematócrito. Deve ser usado com cautela por pacientes com risco de IC. Na experiência pós-comercialização, foi observado edema macular em pacientes diabéticos que tomavam pioglitazona ou outro medicamento da classe das tiazolidinedionas. Foram relatados casos de ICC em pacientes tanto com quanto sem doença cardíaca prévia conhecida. Pode causar retenção de líquido, quando em uso isolado ou em coordenação com outros agentes antidiabéticos, incluindo insulina. Pacientes tratados com pioglitazona devem ser monitorados periodicamente com relação às reações hepáticas. Deve-se fazer dosagens periódicas em mulheres tratadas com pioglitazona, mesmo sem evidência de anovulação. Monitorar os níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada devem ser realizados periodicamente para monitoração do controle glicêmico e da resposta terapêutica da pioglitazona. **Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade:** não foram observados tumores indutivos pela fármaco em camundongos e ratos, exceto nas bexiga, em estudo de carcinogenicidade conduzidos em ratos machos e fêmeas. Em ratos machos foram observadas neoplasias benignas celulares malignas nas células foliculares. Tumores do trato urinário foram relatados em roedores que ingeriram fármacos experimentais com duplo atividade PPAR pioglitazona, rosiglitazona, a pioglitazona é um agonista seletivo do PPAR-gama. A pioglitazona não foi mutagênica nem uma bateria de estudos de toxicologia genética, incluindo o teste de Ames, de alteração mutagênica de células de mamíferos (CHO/HPRT e AS52/GPRT), oligonucléo-li otru usando células CHL, de síntese de DNA não programado e um teste in vivo de micronúcleos. **Toxicologia animal:** foi observado aumento do coração em camundongos, em ratos e em cães tratados orralmente com pioglitazona. Nenhum ajuste de dose é recomendado a pacientes com disfunção renal, uma vez que o tratamento deve ser individualizado para cada paciente alcançar o controle glicêmico, não é recomendado ajuste de dose baseado somente no gênero. **Gravidez e lactação:** Categoria de risco na gravidez: **C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, somente deverá ser usado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial ao feto. A pioglitazona é excretada no leite de ratas durante o período de lactação, mas não se sabe se é excretada no leite humano, não deve ser administrada em mulheres durante o período de amamentação. **Interações com medicamentos, alimentos e álcool: Contraceptivos orais:** redução no ASC do 24hg e no Cmax de etinilestradiol, porém, de importância clínica desconhecida pela variabilidade farmacocinética do etinilestradiol. **Midazolam:** redução de 26% do Cmax e ASC da midazolam. **Nifedipine ER:** redução de aproximadamente 12% de Cmax de nifedipino inalterado sem evidência significativa no ASC, porém, de importância clínica desconhecida pela variabilidade farmacocinética do nifedipino. **Gliburida:** redução de 30% no Cmax e ASC da gliburida. **Celecoxib:** aumento no ASC e Cmin da pioglitazona inalterada, mas sem alteração significativa do Cmax. A relevância clínica da alteração farmacocinética encontrada é desconhecida. **Atorvastatina sódica:** redução de Cmax e da ASC da pioglitazona e da atorvastatina, sem alteração significativa do Cmin. **Ritampicina:** diminuição na ASC de pioglitazona. **Reações Adversas e alterações de exames laboratoriais:** infecção do trato respiratório superior, cefaleia, sinusite, náusea, alterações dentárias, aumento da diabetes mellitus, hipoglicemia (frequência ≥ 5%). Em combinação com insulina edema, dispnéia, alteração do peso corporal, anemia. Hiatrite pós-comercialização: lesão ou perda do enterro macular do diabetico com diminuição da acuidade visual, insuficiência cardíaca congestiva. **Alterações em exames laboratoriais:** pode causar redução dos valores de hematócrito e hemoglobina. Pacientes tratados com pioglitazona tiveram valores de ALT (TGP) > 3 vezes o limite superior da normalidade. Todos os pacientes acompanhados tiveram elevações assintomáticas de ALT. Redução dos valores médios de bilirrubina, AST/TGO, ALT, fosfatase alcalina e gama GT. Elevações esporádicas e transitórias nos níveis de CPK. **Posologia:** deve ser administrado uma vez ao dia, independente da alimentação. O controle do tratamento antidiabético deve ser individualizado. A resposta ao tratamento deve ser avaliada pela HbA1c, que é melhor indicador do controle glicêmico a longo prazo quando comparado com glicemia de jejum unicamente. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados no início ou no aumento de dose quanto à retenção de líquidos. **Monoterapia:** dose diária inicial de 15 mg ou 30 mg. Para pacientes que respondem inadequadamente à dose inicial, a dose pode ser aumentada para 45 mg uma vez ao dia. Em pacientes que não respondem adequadamente a monoterapia, considerar uma terapia combinada. **Terapia combinada com sulfonilureia:** doses iniciais diárias de 15 mg e 30 mg, com monitoração da dose da sulfonilureia em uso. No começo de hipoglicemia, diminuir a dose da sulfonilureia. **Terapia combinada com metformina:** doses iniciais diárias de 15 mg e 30 mg, com monitoração da dose da metformina. **Terapia combinada com insulina:** dose diária de 15 mg e 30 mg, com monitoração da dose da insulina, não recomendado uso doses de insulina. No começo de hipoglicemia, a dose de insulina pode ser reduzida de 10 a 25%. **Dose máxima recomendada:** 45 mg em monoterapia ou em combinação com sulfonilureia, metformina ou insulina. Mentira: reduzir dose ou descontinuar com doses maiores que 30 mg uma vez ao dia em terapia combinada. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Não deve ser iniciado se o paciente mostrar evidência clínica de doença hepática ativa ou aumento do nível de transaminase sérica (ALT > 2,5 vezes o limite da normalidade) no início do tratamento. O uso de pioglitazona em pacientes pediátricos não é recomendado. Não há dados disponíveis sobre o uso de pioglitazona em combinação com outro fluoridecedores. **Reg.MS 1.0083.0185/Farm. Resp.:** Cintia DeVolfino de Andrade CRF-SP nº 25.125. **LIBBS FARMACÊUTICA LTDA/ CNPJ 61.220.314/0001-75/Rua Alberto Correia Franchini, 86/Embu-SP/Indústria Brasileira /STANGLIT-MB01 -12/Serviço de Atendimento LIBBS: 08000-135044. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A pioglitazona se sintomas, o médico deve ser consultado. Documentação Científica e Informações adicionais estão à disposição da classe médica, mediante solicitação. Referências Bibliográficas:** 1. DORNHORST, A.K. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. **Lancet**, v.366, p.1433. p.1279-89, 2005. / 2. DEROSA, G. Efficacy and tolerability of pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison with other oral antihyperglycaemic agents. **Drugs**, v.70, n.15, p.1945-61, 2010. / 3. SPANHEIMER, R. et al. Long term lipid effects of pioglitazone by baseline antihyperglycemia medication therapy and statin use from the PROactive experience (PROactive 14). **Am J Cardiol**, v.104, n.2, p.234-9, 2009. / 4. CHAVEZ-RIEL, S. et al. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive 19). **J Clin Endocrinol Metab**, v.96, n.5, p.1469-77, 2010. / 5. FORST, T. et al. Innovative approved pioglitazone combinations for type 2 diabetes. **Expert Opin Pharmacother**, v.12, n.10, p.1571-84, 2011.

CONTRAINDICAÇÃO: PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA (CLASSE III E IV DA NYHA). **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** PODE DIMINUIR A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE ETINILESTRADIOL.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO. DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA E INFORMAÇÕES ADICIONAIS ESTÃO À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA, MEDIANTE SOLICITAÇÃO.

40 anos 1976 2016
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

SOCESP

Prezado(a),

Convidamos Vsa ao envio de manuscritos de revisão para a Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, órgão oficial de divulgação da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP).

Trata-se de uma publicação trimestral indexada no LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e no Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal). As instruções aos autores detalhada estão disponíveis em http://www.socesp.org.br

Para 2016 a Revista da SOCESP passa a aceitar também vídeos e resumos gráficos que serão publicados na versão online da publicação

Salientamos que a revista manterá os padrões que a consagraram como referência para revisões de temas importantes em Cardiologia, reforçando cada vez mais o papel de educação da SOCESP.

A submissão do artigo de Vsa representa uma valiosa contribuição e pode ser enviado para revista@socesp.org.br .

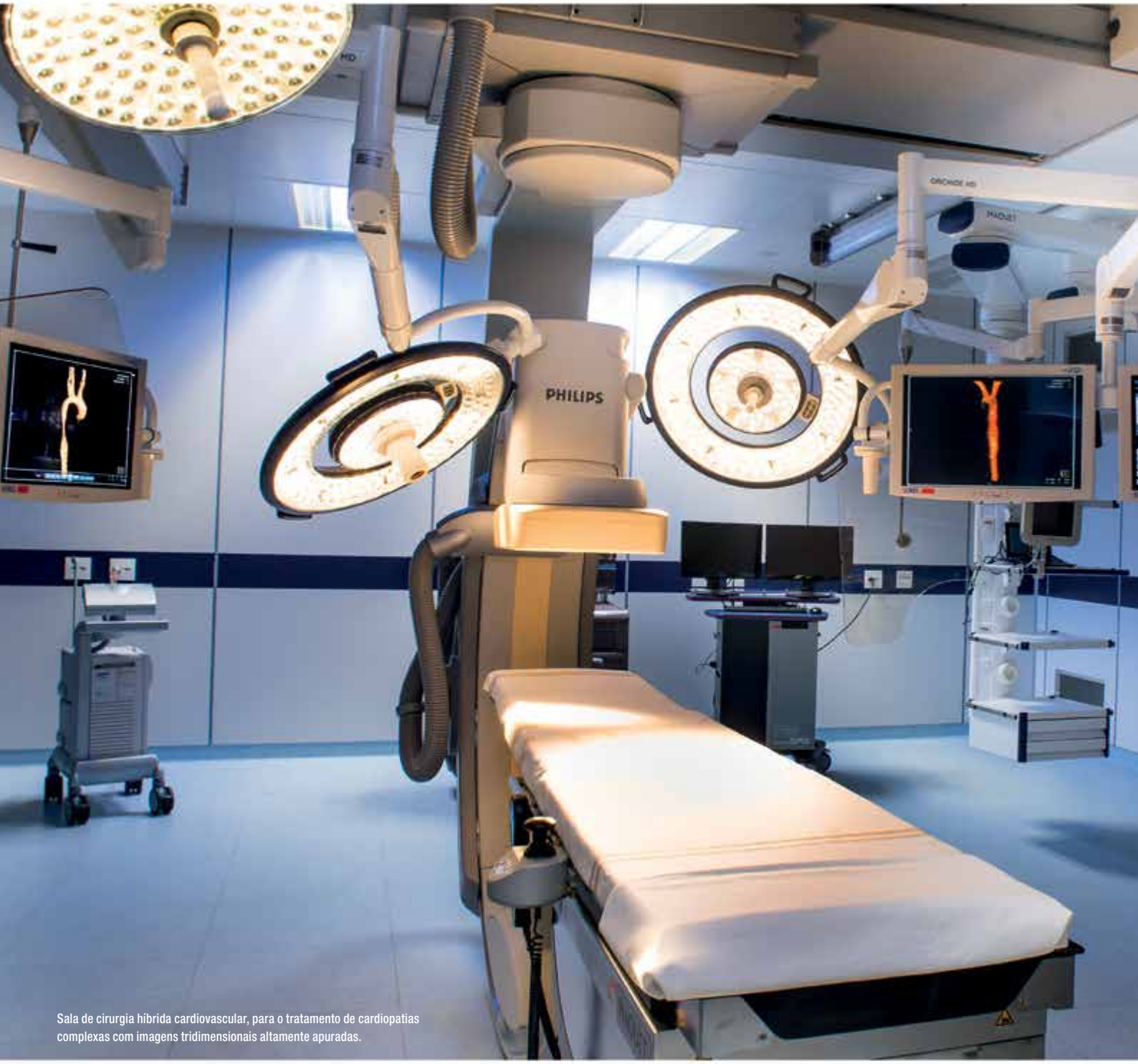
Temas a serem divulgados:

- Abordagem Contemporânea
  Transcateter das Cardiopatias Estruturais
- Imagens em cardiologia
- Novos anticoagulantes orais
- Cardio-oncologia
- Cardiologia translacional

Dr. Maria Cristina Izar
Diretora de Publicações

Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto
Presidente da SOCESP

Responsável Técnico
Dr. Luiz Carlos V. de Andrade – CRM 48277



Sala de cirurgia híbrida cardiovascular, para o tratamento de cardiopatias complexas com imagens tridimensionais altamente apuradas.

HCor – Hospital do Coração/Diagnóstico – Unidade Paraíso: Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 147 – São Paulo – SP
HCor – Edifício Dr. Adib Jatene: Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 130 – São Paulo – SP
HCor Onco – Clínica de Radioterapia: Rua Tomás Carvalhal, 172 – São Paulo – SP
HCor Diagnóstico – Unidade Cidade Jardim: Av. Cidade Jardim, 350 – 2º andar – São Paulo – SP
Tels.: Geral: (11) 3053-6611 • Central de Agendamento: (11) 3889-3939 • Pronto-socorro: (11) 3889-9944 • www.hcor.com.br

Todo o apoio que você precisa:
uma equipe multidisciplinar e os mais avançados recursos tecnológicos.

O HCor foi o hospital pioneiro na América Latina a conquistar duas certificações pela JCI para os Programas Clínicos de Infarto Agudo de Miocárdio (IAM) e de Insuficiência Cardíaca (IC).

Essa mesma excelência também está presente na nova unidade do HCor, o edifício Dr. Adib Jatene. Agora, você e seus pacientes têm uma das mais completas e sofisticadas estruturas totalmente à disposição para que obtenham os melhores resultados em todos os tratamentos.

Nós colocamos o coração em tudo.

Hospital do Coração
HCor
Associação do Sanatório Sírio

XXXVIII

CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

SOCESP

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ISSN 0103-8559

Indexada em:
LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (www.bireme.br)
Latindex – Sistema Regional de Información em Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal (www.latindex.unam.mx)

Editora Chefe: Maria Cristina de Oliveira Izar

Conselho Editorial

Álvaro Avezum
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Amanda G. M. R. Sousa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Angelo Amato V. de Paola
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Unifesp São Paulo, SP, Brasil

Antonio Augusto Lopes
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Antonio Carlos Pereira-Barretto
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Antonio de Pádua Mansur
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Ari Timerman
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Benedito Carlos Maciel
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto,SP,Brasil

Bráulio Luna Filho
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital Brasil, ABC São Paulo, SP, Brasil

Bruno Caramelli
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Caio de Brito Vianna
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Carlos Alberto Buchpiguel
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Vinculação Acadêmica) São Paulo, SP, Brasil

Carlos Costa Magalhães
Cardioclin - Clinica e Emergência Cardiologica São José dos Campos, SP, Brasil.

Carlos Eduardo Rochitte
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP/Hospital do Coração, HCOR/Associação do Sanatório Sírio, São Paulo, SP, Brasil

Carlos V. Serrano Jr.
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Celso Amodeo
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Dalmo Antonio R. Moreira
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Daniel Born
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP São Paulo, SP, Brasil

Dante Marcelo Artigas Giorgi
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Dirceu Rodrigues Almeida
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Edson Stefanini
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Expedito E. Ribeiro
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de-Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fabio B. Jatene
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fausto Feres
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Felix J. A. Ramires
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernanda Marciano Consolim Colombo
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernando Bacal
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernando Nobre
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Flavio Tarasoutchi
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Francisco A. Helfenstein Fonseca
Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo São Paulo, SP, Brasil

Francisco R. M. Laurindo
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de-Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Henry Abensur
Beneficência Portuguesa de São Paulo - Setor de ensino, São Paulo, SP, Brasil

Ibraim Masciarelli F.pinto
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Ieda Biscegli Jatene
Hospital do Coração - HCOR São Paulo, SP, Brasil

João Fernando Monteiro Ferreira
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

João Manoel Rossi Neto
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

João Nelson R. Branco
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Jorge Eduardo Assef
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Nicolau
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Pachón Mateos
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo - USP, Hospital do Coração, Hospital Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

José Francisco Kerr Saraiva
Hospital e Maternidade Celso Pierro, São Paulo, SP, Brasil

José Henrique Andrade Vila
Hospital de Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brasil

José L. Andrade
Instituto de Radiologia (InRad) - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina- USP, São Paulo, SP, Brasil

José Soares Jr.
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Katashi Okoshi
Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP, Brasil

Kleber G. Franchini
Departamento de Clínica Médica UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Leopoldo Soares Piegas
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Lilia Nigro Maia
Faculdade de Medicina de Rio Preto (FAMERP)/Hospital de Base São José do Rio Preto, SP, Brasil

Luiz A. Machado César
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Luiz Mastrocola
Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio (HCOR) e Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Luiz Felipe P. Moreira
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Jatene
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Chiara Bertolami
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Luiz Campos Vieira
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcus Vinicius Simões
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Maria Cristina Oliveira Izar
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Maria Teresa Nogueira Bombig
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Dra. Maria Virgínia Tavares Santana
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Mauricio Ibrahim Scanavacca
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Max Grinberg
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Miguel Antonio Moretti
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Nelson Kasinsky
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Orlando Campos Filho
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Otavio Rizzi Coelho
Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clinica Médica da FCM UNICAMP, São Paulo, SP, Brasil

Paola Emanuela Poggio Smanio
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Paulo Andrade Lotufo
Faculdade de Medicina e Centro de Pesquisa Clínica Epidemiológica da USP, São Paulo, SP, Brasil

Paulo J. F. Tucci
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Paulo M. Pêgo Fernandes
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Pedro Silvio Farsky
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Raul Dias Dos Santos Filho
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Renato Azevedo Jr
Hospital Samaritano São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Romeu Sérgio Meneghelo
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Rui Póvoa
Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Ulisses Alexandre Croti
Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto (FUNFARME)/Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Valdir Ambrosio Moises
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/Fleury Medicina e Saúde, São Paulo, SP, Brasil

Valter C. Lima
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

William Azem Chalela
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

DIRETORIA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2016 - 2017

Presidente
Ibraim Masciarelli Francisco Pinto
Vice-Presidente
João Fernando Monteiro Ferreira
1ª Secretária
Ieda Biscegli Jatene
2° Secretário
Roberto Kalil Filho
1° Tesoureiro
José Luis Aziz
2° Tesoureiro
Juan Carlos Yugar Toledo

Diretor Científico
Álvaro Avezum Junior
Diretora de Publicações
Maria Cristina de Oliveira Izar
Diretora de Regionais
Lilia Nigro Maia
Diretor de Qualidade Assistencial
Múcio Tavares de Oliveira Junior
Diretor de Comunicação
Ricardo Pavanello
Diretor de Relações Institucionais e Governamentais
Luciano Ferreira Drager

Diretor de Promoção e Pesquisa
Pedro Alves Lemos Neto
Diretor do Centro de Treinamento e Emergências
Agnaldo Pispico
Coordenador de Pesquisa
Otavio Berwanger
Coordenador de Educação Virtual
Pedro Silvio Farsky
Coordenadores de Políticas de Saúde
Edson Stefanini
Jose Francisco Kerr Saraiva
Coordenador de Memórias
Alberto Francisco Piccolotto Naccarato

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (INSS 0103-8559) é Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, editada trimestralmente pela Diretoria de Publicações da SOCESP.
Avenida Paulista, 2073 – Horsa I, 15° andar Conjunto 1512 - Cerqueira Cesar – São Paulo, SP
CEP 01311-940/Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br
Website: www.socesp.org.br
As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor deverão ser dirigidas à sede da SOCESP.
É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição sem autorização formal e expressa de seus editores.
Para pedidos de *reprints*, por favor contate: SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo/ Diretoria de Publicações
Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br
Impressão: Duograf
Tiragem: 6.525 exemplares

Coordenação editorial, criação, diagramação, revisão e tradução
Atha Comunicação e Editora
Tel.: 11 5087 9502 - 1atha@uol.com.br

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
São Paulo – SP, Brasil. V. 1 – 1991 –

1991, **1**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)
1992, **2:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1993, **3**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1994, **4**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1995, **5**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1996, **6**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1997, **7**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1998, **8**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B), 5 (supl A), 6 (supl A)
1999, **9**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2000, **10**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2001, **11**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2002, **12**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2003, **13**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2004, **14**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2005, **15**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 5 (supl B), 6 (supl A)
2006, **16**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2007, **17**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2008, **18**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2009, **19**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2010, **20**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2011, **21**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2012, **22**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2013, **23**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2014, **24**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2015, **25**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2016, **26**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)

ISSN 0103-8559
RSCESP 72594

CDD_{16} 616.105
NLM W1
WG100
CDU 616.1(05)

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

DIRETORIA DAS REGIONAIS DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Biênio 2016 - 2017

ABCDM

Presidente
Rogerio Krakauer

Diretor Científico
Roberto Andres Gomez Douglas

1° Secretária
Carla Janice Baister Lantieri

2° Secretário
Kamal Yazbek Jr.

ARAÇATUBA

Presidente
Celso Biagi

Diretor Científico
Carlos Roberto Bortoluci Etto

1° Secretário
Paulo Francisco de Mesquita Barros

2° Secretária
Monica Neri Shinsato

ARARAQUARA

Presidente
Antonio Carlos Braga de Moraes

Diretor Científico
José Geraldo Bonfá

1° Secretário
Hélio Marques Malavolta

2° Secretário
José Candido M. da S. Machado

ARARAS

Presidente
Antonio Carlos Assumpção

Diretor Científico
José Joaquim Fernandes Raposo Filho

1° Secretário
Fernando Candido Martins

2° Secretário
Agnaldo Pispico

BAURU

Presidente
Alexandre Volney Villa

Diretor Científico
Plinio de Almeida Barros Neto

1° Secretário
Nilcelio Leite Melo

2° Secretário
João Quialheiro Abreu

BOTUCATU

Presidente
Ricardo Mattos Ferreira

Diretor Científico
Danieliso Renato Fusco

1° Secretário
Marcos Mitsuo Seki

2° Secretário
Guilherme de Castro Ribeiro

CAMPINAS

Presidente
Alessandro Franjotti Chagas

Diretor Científico
Fernando Piza de S. Cannavan

1° Secretário
Fernando Mello Porto

2° Secretário
Tiago Porto Di Nucci

FRANCA

Presidente
Eduardo Maniglia Puccinelli

Diretor Científico
Rodrigo Tavares Silva

1° Secretário
Luiz Alfredo Husemann Patti

2° Secretário
Hélio Rubens Crialezi

JUNDIAÍ

Presidente
Luiz Anibal Larco Patino

Diretor Científico
Marco Antonio Dias

1° Secretário
João Paulo de Mello Medeiros

2° Secretária
Fatima Aparecida Lopes Pinto Denardi

MARILIA

Presidente
Alexandre Rodrigues

Diretor Científico
Pedro Beraldo de Andrade

1° Secretário
Ronaldo de Oliveira Jr

2° Secretário
André dos Santos Moro

PIRACICABA

Presidente
Juliana Barbosa Previtalli

Diretora Científica
Celise Alessandra Sobral Denardi

1° Secretário
Rafael Prota

2° Secretário
Davi Bizetti Pelai

PRESIDENTE PRUDENTE

Presidente
Mozart Alves Gonçalves Filho

Diretor Científico
Fernando Pierin Peres

1° Secretário
Osmar Marchiotto Junior

2° Secretário
Adriano Oliveira Cavalheiro

RIBEIRÃO PRETO

Presidente
Moyses de Oliveira Lima Filho

Diretor Científico
Marcelo Garcia Leal

1° Secretária
Samira Ubaid Girioli

2° Secretário
Flavio Cantarelli Hiss

SANTOS

Presidente
Luiz Fernando Muniz Pinheiro

Diretor Científico
Carlos Alberto Cyrillo Sellera

1° Secretário
William da Costa

2° Secretário
Sergio Paulo Almeida B. Camargo

SÃO CARLOS

Presidente
Hélio Araújo Cardoso

Diretora Científica
Ana Cândida Arruda Verzola de Castro.

1° Secretária
Meliza Goi Roscani

2° Secretário
Sergio Luis Berti

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Presidente
Adriana Pinto Bellini Miola

Diretor Científico
Gilmar Valdir Greque

1° Secretária
Maria Helena Mani Dias Sardilli

2° Secretária
Eliana Migliorini Mustafa

SOROCABA

Presidente
Fernando Cortes Remisio Figuinha

Diretor Científico
Pericles Sidnei Salmazo

1° Secretária
Juliana Buchmann Pereira

2° Secretário
Marcelo Demarchi

VALE DO PARAÍBA

Presidente
Jorge Zarur Neto

Diretor Científico
Pedro Henrique Duccini Mendes Trindade

1° Secretária
Fabiana Goulart Marcondes Braga

2° Secretário
André Zeraik Lima Chammas

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo) é o órgão oficial de divulgação da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP).

O Suplemento da Revista Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo é parte integrante da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo e publica artigos nas áreas de saúde como enfermagem, fisioterapia, educação física, nutrição, odontologia, psicologia, serviço social, farmacologia, entre outras).

Trata-se de uma publicação trimestral indexada no LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e no Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal).

Com o objetivo de disseminar o conhecimento na área de cardiologia e de outras áreas de saúde a Revista da SOCESP e seu Suplemento passam a partir de 2015 a ter acesso aberto.

A publicação segue os requisitos de uniformização recomendados pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org.br).

Os artigos, para serem aprovados, são submetidos à avaliação de uma comissão de revisores *(peer review*) que recebem o texto de forma anônima e decidem se haverá sua publicação, sugerem modificações, requisitam esclarecimentos aos autores e efetuam recomendações ao Editor Chefe.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores.

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo segue na íntegra a tendência internacional do estilo Vancouver, disponível (www.icmje.org.br).

CATEGORIAS DE ARTIGOS

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo recebe para publicação artigos de Revisão, Revisão Sistemática e Meta-análise.

O Suplemento da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo recebe para publicação: Artigo Original, Revisão, Revisão Sistemática, Meta-análise, Artigo de Opinião, Artigo de Atualização e Relato de Caso.

No caso de estudos clínicos e experimentais deverá haver referência explícita quanto ao cumprimento das normas éticas, incluindo o nome do Comitê de Ética em Pesquisa que aprovou o estudo.

LIMITES POR TIPO DE PUBLICAÇÃO (Extensão):

Os critérios abaixo recomendados devem ser observados para cada tipo de publicação. A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto e referências.

Os manuscritos enviados deverão estar em padrão PC com arquivos TXT ou DOC, espaço duplo, com margem larga, acompanhados pela carta de autorização de publicação assinada pelo autor, declarando que o mesmo é inédito e que não foi, ou está sendo submetido à publicação em outro periódico.

Certifique-se de que o manuscrito se conforma inteiramente às instruções.

Ensaios clínicos: O periódico apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Comitê Internacional de Editores de Diários Médicos (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. Os endereços para esses registros estão disponíveis a partir do site do ICMJE (www.icmje.org). O número de identificação deve ser declarado no final do resumo.

Conflito de interesses: Conforme exigências do Comitê Internacional de Editores de Diários Médicos (ICMJE), grupo Vancouver e resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 os autores têm a responsabilidade de reconhecer e declarar conflitos de interesse financeiros e outros (comercial, pessoal, político, etc.) envolvidos no desenvolvimento do trabalho apresentado para publicação. Devem declarar e podem agradecer no manuscrito todo o apoio financeiro ao trabalho, bem como outras ligações para o seu desenvolvimento.

Correção de provas gráficas: Logo que prontas, as provas gráficas em formato eletrônico serão enviadas, por e-mail, para o autor responsável pelo artigo. Os autores deverão devolver, também por e-mail, a prova gráfica com as devidas correções em, no máximo, 48 horas após o seu recebimento. O envio e o retorno das provas gráficas por correio eletrônico visa agilizar o processo de revisão e posterior publicação das mesmas.

Direitos autorais: Todas as declarações publicadas nos artigos são de inteira responsabilidade dos autores. Entretanto, todo material publicado torna-se propriedade da Revista, que passa a reservar os direitos autorais. Portanto, nenhum material publicado na Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo poderá ser reproduzido sem a permissão por escrito. Todos os autores de artigos submetidos deverão assinar um Termo de Transferência de Direitos Autorais, que entrará em vigor a partir da data de aceite do trabalho.

Organização do arquivo eletrônico: Todas as partes do manuscrito devem ser incluídas em um único arquivo. O mesmo deverá ser organizado com a página de rosto, em primeiro lugar, o texto, referências seguido pelas figuras (com legendas) e ao final, as tabelas (com legendas).

Página de rosto: A página de rosto deve conter:

a. o tipo do artigo (artigo original, de revisão ou atualização);
b. o título completo em português e inglês com até 90 caracteres deve ser conciso, porém informativo;
c. o nome completo de cada autor (sem abreviações); e a instituição a que pertence cada um deles;
d. o local onde o trabalho foi desenvolvido;
e. nome, endereço, telefone e e-mail do autor responsável para correspondência.

Resumo: O Resumo deve ser estruturado em caso de artigo original e deve apresentar os objetivos do estudo com clareza, dados históricos, métodos, resultados e as principais conclusões em inglês e português, não devendo ultrapassar 250 palavras.

Recomendações para Artigos submetidos à Revista da SOCESP:

Tipo de Artigo	Resumo	Número de Palavras	Referências	Figuras	Tabelas
Original	Estruturado com até 250 palavras	2.500 - Excluindo o resumo, referências, tabelas e figuras	20	10	6
Atualização/ Revisão	Não é estruturado com até 250 palavras	4.000 - Excluindo o resumo, referências, tabelas e figuras	60	3	2
Editorial	0	500	0	0	0

Resumos Gráficos (*graphical abstract*) serão aceitos. A informação deverá ser composta de imagem concisa, pictórica e visual das principais conclusões do artigo. Pode ser tanto a figura de conclusão do artigo ou uma figura que é especialmente concebida para este fim, que capta o conteúdo do artigo para os leitores em um único olhar. As figuras incluem todas as ilustrações, tais como fotografias, desenhos, mapas, gráficos, etc, e deve ser identificado com o nome do artigo.

O envio de resumo gráfico (*graphical abstract*) é opcional e deve ser encaminhado em arquivo separado e identificado. O arquivo deve ter extensão.tif e/ou jpg. Também são aceitos arquivos com extensão.xls (Excel);.eps;.psd para ilustrações em curva (gráficos, desenhos e esquemas).

Descritores: Deve conter no mínimo três palavras chaves baseadas nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) -http://decs.bireme.br. No inglês, apresentar keywords baseados no Medical Subject Headings (MeSH) - http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html, no mínimo três e no máximo seis citações.

Introdução: Deve apresentar o assunto e objetivo do estudo, oferecer citações sem fazer uma revisão externa da matéria.

Material e método: Deve descrever o experimento (quantidade e qualidade) e os procedimentos em detalhes suficientes que permitam a outros pesquisadores reproduzirem os resultados ou darem continuidade ao estudo.

Ao relatar experimentos sobre temas humanos e animais, indicar se os procedimentos seguiram as normas do Comitê Ético sobre Experiências Humanas da Instituição, na qual a pesquisa foi realizada ou de acordo com a declaração de Helsinki de 1995 e Animal Experimentation Ethics, respectivamente. Identificar precisamente todas as drogas e substâncias químicas usadas, incluindo os nomes genéricos, dosagens e formas de administração. Não usar nomes dos pacientes, iniciais, ou registros de hospitais. Oferecer referências para o estabelecimento de procedimentos estatísticos.

Resultados: Apresentar os resultados em sequência lógica do texto, usando tabelas e ilustrações. Não repetir no texto todos os dados constantes das tabelas e ou ilustrações. No texto, enfatizar ou resumir somente as descobertas importantes.

Discussão: Enfatizar novos e importantes aspectos do estudo. Os métodos publicados anteriormente devem ser comparados com o atual para que os resultados não sejam repetidos.

Conclusão: Deve ser clara e concisa e estabelecer uma ligação entre a conclusão e os objetivos do estudo. Evitar conclusões não baseadas em dados.

Agradecimentos: Dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica coautoria, ou para aquelas que tenham provido apoio material.

Referências: Citar as referências, restritas à bibliografia essencial ao conteúdo do artigo. Numerar as referências de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto, utilizando-se números arábicos sobrescritos. Incluir os seis primeiros autores seguidos de at al.

Os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o Index Medicus.

a. Artigos: Autor(es). Título do artigo. Título do Periódico. ano; volume: página inicial - final
   Ex.: Campbell CJ. The healing of cartilage deffects. Clin Orthop Relat Res. 1969;(64):45-63.
b. Livros: Autor(es) ou editor(es). Título do livro. Edição, se não for a primeira. Tradutor(es), se for o caso. Local de publicação: editora; ano. Ex.: Diener HC, Wilkinson M, editors. Drug-induced headache. 2nd ed. New York: Spriger-Verlag; 1996.
c. Capítulos de livros: Autor(es) do capítulo. Título do capítulo Editor(es) do livro e demais dados sobre este, conforme o item anterior.Ex.: Chapman MW, Olson SA. Open fractures. In: Rockwood CA, Green DP. Fractures in adults. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.305-52.
d. Resumos: Autor(es). Título, seguido de [abstract]. Periódico ano; volume (suplemento e seu número, se for o caso): página(s) Ex.: Enzensberger W, Fisher PA. Metronome in Parkinson's
   disease [abstract]. Lancet. 1996;34:1337.
e. Comunicações pessoais só devem ser mencionadas no texto entre parênteses.
f. Tese: Autor, título nível (mestrado, doutorado etc.), cidade: instituição; ano. Ex.: Kaplan SJ.Post-hospital home health care: the elderley's access and utilization [dissertation]. St. Louis: Washington Univ.; 1995.
g. Material eletrônico: Título do documento, endereço na internet, data do acesso. Ex: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis. [online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

Tabelas: As tabelas devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto com números arábicos. Cada tabela deve ter um título e, se necessário, uma legenda explicativa. As tabelas deverão ser enviadas através dos arquivos originais (p.e. Excel).

Figuras (fotografias e ilustrações): As figuras devem ser apresentadas em páginas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Para evitar problemas que comprometam o padrão da revista, o envio do material deve obedecer aos seguintes parâmetros: todas as figuras, fotografias e ilustrações devem ter qualidade gráfica adequada (300 dpi de resolução) e apresentar título e legenda. Em todos os casos, os arquivos devem ter extensão.tif e/ou jpg. Também são aceitos arquivos com extensão.xls (Excel),.eps,.psd para ilustrações em curva (gráficos, desenhos e esquemas). As figuras incluem todas as ilustrações, tais como fotografias, desenhos, mapas, gráficos, etc, e devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos.

Vídeos: O envio de vídeo é opcional, e irá acompanhar a versão *online* do artigo. Deve ser encaminhado junto com o artigo em arquivo separado e acompanhado de legenda. Os vídeos devem ser enviados em formato digital MP4.

Legendas: Digitar as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações). Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura, e na ordem em que foram citadas no trabalho. Abreviaturas e Siglas:Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. No rodapé das figuras e tabelas deve ser discriminado o significado das abreviaturas, símbolos, outros sinais e informada fonte: local onde a pesquisa foi realizada. Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor ou editor, constando a fonte de referência onde foi publicada.

Reprodução: Somente a Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo poderá autorizar a reprodução dos artigos nelas contidos. Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Os artigos enviados passarão a ser propriedade da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo.

Submissão de artigos: A partir de janeiro de 2015 os artigos deverão ser enviados para Submissão para o email: revista @socesp.org.br para a Atha Comunicação e Editora a/c Flávia M. S. Pires e/ou Ana Carolina de Assis.

Caso ocorra a necessidade de esclarecimentos adicionais, favor entrar em contato com a Atha Comunicação e Editora - Rua Machado Bittencourt, 190 - 4º andar - CEP: 04044-903 - São Paulo/SP, Brasil Tel: +55 11 5087-9502/Fax: +55 11 5579 5308.

Todo o conteúdo do periódico, exceto onde identificado, está licenciado sob uma Licença *Creative Commons* Atribuição-tipo BY-NC.

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

Prezado leitor,

A doença de Chagas é uma doença parasitária endêmica na América Latina, onde constitui um grave problema de saúde pública. Está entre as doenças negligenciadas, embora tenha ocorrido avanço no controle do modo clássico de transmissão, a transmissão vetorial, ocorrendo sua erradicação. Com o controle da transmissão vetorial, e mesmo da transmissão por transfusão sanguínea, a doença ressurge em grande proporção, com características distintas pelo modo de transmissão oral, envolvendo alimentos contaminados em áreas de extração, principalmente do açaí, na região Norte do país.

Dados impressionantes da apresentação clínica da doença de Chagas em sua forma aguda, nesse novo contexto epidemiológico de transmissão oral, são apresentados, numa casuística bastante expressiva.

As características epidemiológicas e os aspectos clínicos das formas indeterminada e crônica são também discutidos nesta edição. Além dos achados patológicos clássicos das fases aguda e crônica da doença, a presença de outros microrganismos em simbiose com o *T. cruzi*, como clamídias, micoplasmas e arqueias parece participar da patogênese da cardiopatia Chagásica crônica. Processo inflamatório, resposta imune e fibrose constituem as bases fisiopatológicas que levam às alterações crônicas da doença de Chagas.

Nesta edição, aprofunda-se o papel da persistência do parasita e de reações de autoimunidade, que em conjunto atuam perpetuando o processo fisiopatológico que culmina na cardiopatia Chagásica crônica.

O diagnóstico desta forma da doença, que encontramos com frequência em nossa prática clínica, responsável por grande parte dos casos de insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita em nosso meio, é detalhado nesta edição. Infelizmente, a representatividade da doença de Chagas em ensaios clínicos randomizados é menos expressiva do que muitas outras patologias cardíacas, o que dificulta a extrapolação de resultados de ensaios clínicos para a população de pacientes com doença de Chagas. Ainda assim, graças ao empenho de profissionais em nosso país e da América Latina, muito do que se aplica da terapêutica em doença de Chagas foi testada e em geral, esses pacientes podem ser beneficiados com as mesmas terapias que os não-Chagásicos.

O diagnóstico e manuseio das arritmias e bloqueios que acometem o paciente com a doença de Chagas, a abordagem da insuficiência cardíaca, com uso de medicamentos, terapia de ressincronização e implante de cardio-desfibrilador, são discutidos e as peculiaridades dessas abordagens na doença de Chagas precisam ser conhecidas na tomada de decisão.

Embora o tratamento da forma aguda da doença visando a erradicação do parasita tenha obtido êxito na melhora da evolução clínica em relatos de caso, as tentativas de novas abordagens terapêuticas baseadas em células-tronco, vacinas e plasmaferese, necessitam melhor investigação para demonstrar sua aplicabilidade prática.

Por fim, quando a insuficiência cardíaca torna-se refratária, o transplante cardíaco, mesmo com elevadas taxas da reativação da infecção pelo *T. cruzi* em decorrência da imunossupressão, apresenta resultados altamente satisfatórios na doença de Chagas e evolução semelhante àquela obtida para o transplante cardíaco em pacientes não-chagásicos.

Todos esses aspectos são discutidos em profundidade por especialistas da nossa sociedade, tornando o conteúdo desta edição de grande interesse na atualização profissional e na condução do paciente com a doença de Chagas.

Boa leitura!

Maria Cristina de Oliveira Izar
Editora Chefe

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

Atualização em Doença de Chagas

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA NO BRASIL E NA AMÉRICA LATINA.....222
EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF ACUTE CHAGAS DISEASE IN BRAZIL AND LATIN AMERICA
Dilma do Socorro Moraes de Souza, Rui Manuel dos Santos Povoa

EPIDEMIOLOGIA NO SÉCULO XXI E ASPECTOS CLÍNICOS DA DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA.....230
EPIDEMIOLOGY IN THE XXI CENTURY AND CLINICAL ASPECTS OF CHRONIC CHAGAS DISEASE
André Schmidt, Antonio Pazin-Filho, José Antônio Marin-Neto, Benedito Carlos Maciel

PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CHAGAS NA ERA ATUAL: MICRORGANISMOS E MICROPARTÍCULAS.....234
THE PRESENT-DAY PATHOGENESIS OF CHAGAS DISEASE: MICROORGANISMS AND MICROPARTICLES
Maria de Lourdes Higuchi, Marcia Martins Reis, Joyce Tiyeko Kawakami

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI*: PERSISTÊNCIA DO PARASITA E AUTOIMUNIDADE.....240
IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TRYPANOSOMA CRUZI INFECTION: PERSISTENCE OF THE PARASITE AND AUTOIMMUNITY
Marcus Vinicius Simões, André Schmidt, Denise Mayumi Tanaka

CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....246
CHRONIC CHAGAS CARDIOMYOPATHY: DIAGNOSIS AND TREATMENT
Reinaldo B. Bestetti

ABORDAGEM DAS ARRITMIAS NA DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA.....253
APPROACH OF ARRHYTHMIAS IN CHRONIC CHAGAS DISEASE
João Pimenta, Jefferson Curimbaba, Ney Valente

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DOENÇA DE CHAGAS: TERAPIA CELULAR, ANTICORPOS, AFÉRESE.....261
NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN CHAGAS DISEASE: STEM CELL, ANTIBODIES, APHERESIS
Edimar Alcides Bocchi, Thiago Marques Mendes, Victor Sarli Issa

TRANSPLANTE CARDÍACO NA DOENÇA DE CHAGAS.....266
HEART TRANSPLANTATION IN CHAGAS DISEASE
Dirceu Rodrigues Almeida

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA NO BRASIL E NA AMÉRICA LATINA

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF ACUTE CHAGAS DISEASE IN BRAZIL AND LATIN AMERICA

Dilma do Socorro Moraes de Souza[1, 2]
Rui Manuel dos Santos Povoa[3]

1. Universidade Federal do Pará, Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina, Pará, Brasil.
2. Ambulatório de Doença de Chagas Aguda do Hospital Universitário João de Barros Barreto.
3. Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Rua Veiga Cabral, 199, Cidade Velha, Belém, PA, Brasil. CEP: 66023-630. rmspovoa@cardial.br

RESUMO

A doença de Chagas aguda apresenta mudanças no quadro epidemiológico, ressurgindo em um cenário não habitual, relacionado com a forma de transmissão. Atualmente, a transmissão por via oral envolvendo alimentos contaminados é a principal via de infecção humana, com surtos em toda a América Latina. Entre os sintomas da fase aguda, destacam-se febre prolongada, quase sempre acompanhada de mal-estar, adinamia, cefaleia e perda do apetite, acompanhados de manifestações sistêmicas, tais como adenomegalias e hepatoesplenomegalias. As manifestações cardíacas variam desde quadros assintomáticos até graus variáveis de insuficiência cardíaca aguda ou choque cardiogênico e morte. O tratamento da fase aguda com antiparasitários deve sempre ser instituído, pois existem algumas evidencias de melhor evolução clínica em relatos de casos.

Descritores: Doença de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; Epidemiologia.

ABSTRACT

Acute Chagas disease shows changes in the epidemiological situation, reappearing in an unusual scenario related to the mode of transmission. Currently, the oral transmission involving contaminated food is the main route of human infection with outbreaks throughout Latin America. Among the symptoms of the acute phase stand out prolonged fever, often accompanied by malaise, asthenia, headache and loss of appetite, accompanied by systemic manifestations such as lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. Cardiac manifestations range from asymptomatic clinical statuses to varying degrees of acute heart failure or cardiogenic shock and death. Treatment of acute phase with antiparasitic agents should always be provided, as there is some evidence of better clinical outcome in case reports.

***Descriptors**: Chagas Disease; Trypanosoma cruzi; Epidemiology.*

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) vem adquirindo cada vez mais um grau de importância crescente devido a mudanças no quadro epidemiológico. Após um século de descobertas da doença, ressurge em um cenário não habitual, especialmente no aspecto relacionado à forma de transmissão.

É uma antropozoonose causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), com evolução clínica bifásica. A forma aguda da doença de Chagas muitas vezes não é identificada e evolui na maioria das vezes para a fase crônica, com apresentação em formas indeterminadas, digestiva, cardíaca ou cardiodigestiva.

A doença de Chagas aguda (DCA) é um estágio dinâmico de evolução da doença que pode ser diagnosticada quando ocorre a demonstração da presença do parasita no sangue periférico por exames de identificação que envolvem a análise direta do sangue. (Figura 1)

HISTÓRICO DA DOENÇA DE CHAGAS

A infecção pelo *T. cruzi* já é muito antiga e remonta da época pré-colombiana, pois o ciclo silvestre da DC surgiu focalmente em diferentes áreas do continente americano e disseminada por migrações internas. Existem evidências que logo nos primórdios da habitação humana da América do Sul ocorria infecção pelo *T. cruzi*.[1]

Em análises de múmias de Chinchorros há 9.000 anos, encontradas no deserto do Atacama no Chile, e utilizando técnicas de análise de DNA do parasita, encontraram evidências de que a infecção em seres humanos já ocorria nestas populações nômades, com rotas entre o mar e as montanhas.[2,3]

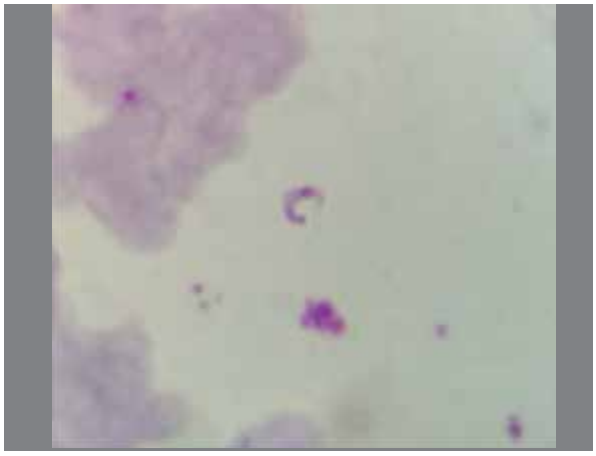


Figura 1. Presença do *Trypanossoma cruzi* no sangue periférico.

Estes povos conheciam os triatomíneos que habitavam as redondezas peridomiciliares e alguns deles ainda serviam de alimento. O assentamento no altiplano, de alguns povos, principalmente os quéchuas bolivianos, com o hábito de criar alguns roedores domésticos para alimentação e habitando em casas muito primitivas trouxeram o *T. cruzi* para o domicílio humano.[4,5]

Os chinchorros foram os primeiros povos onde foi identificada a infecção pelo parasita, que se espalhou ao longo da costa sul americana do deserto do Atacama para a região sul do Peru e norte do Chile. Em escavações arqueológicas utilizando a análise do DNA, o *T. cruzi* foi identificado em diversos locais da América do Sul. No Brasil, durante a análise de uma múmia de 560 anos e de um fragmento de osso datado de 4.500-7.000 anos, no vale do Peruaçu no Estado de Minas Gerais, foram encontrados vestígios do *T. cruzi*.[6,7]

O processo de disseminação foi tão intenso que até no Texas (EUA) foram encontrados traços do DNA do parasita em múmias de 1.150 anos do deserto Chihuahuan.[5] Além da detecção do *T. cruzi* no processo de exumação destas múmias também foram encontradas lesões sugestivas da doença de Chagas.[8]

Outro aspecto curioso são algumas cerâmicas pré-colombianas datadas dos séculos 13 a 16, onde as figuras humanas representadas mostram uma possível contaminação pela doença. Algumas apresentam um inchaço unilateral na pálpebra muito sugestivo do sinal de Romanã.[1]

Com bases nestes dados de distribuição paleontológica a hipótese da origem andina da doença é bem sólida, sendo que os chinchorros foram os primeiros povos a abandonar a vida nômade se estabelecendo na região com desenvolvimento da agricultura e da pecuária. Com isso houve modificações do meio ambiente com desmatamento para esta ocupação. Os triatomíneos, em particular o *T. infestans* se adaptaram rapidamente à vegetação mais aberta desenvolvendo uma preferência por habitações humanas ao longo do tempo.[9] O desmatamento está muito relacionado com o aumento da prevalência da DC, e esta relação está fundamentada pelo fato de que as populações indígenas da Amazônia foram isentas da tripanossomíase americana devido ao uso de diferentes padrões, tanto socioambientais de manuseio do solo, quanto de estruturas habitacionais com cabanas de dimensões amplas e abertas que são desfavoráveis à colonização dos vetores. Além disso, a constante mudança de local, e a ausência de animais domésticos dificultou a transmissão vetorial da doença.[10]

A partir do século 16, surgiram diversos relatos de viajantes e médicos descrevendo sinais e sintomas de doenças que lembram a tripanossomíase americana no Brasil.[11] Em 1735 um médico português descreveu uma síndrome digestiva muito parecida com a síndrome megavisceral da DC, relatando a relação dos sintomas com a ampliação e distensão do reto.[12] Outros registros descreveram a disfagia do megaesôfago com toda a áurea clínica da desnutrição desencadeada pela anormalidade digestiva.[12]

Diversos acontecimentos históricos indicam que a DC está presente, de forma bem evidente na América Latina desde o século 16, afetando toda a população, desde os indígenas até os conquistadores. Além disso, existem relatos de domiciliação dos triatomíneos antes do conceito de vetor da doença. Charles Darwin, em 1835, anotou em seu diário um ataque do triatomíneo durante a noite. Descreveu com detalhes a picada do inseto e as transformações durante a sucção do sangue. Pontuou o encontro desta espécie (*Reduvius*), além dos pampas, no norte do Chile e Peru.[11]

A história moderna da doença começa em 1908 quando o higienista e bacteriologista brasileiro Carlos Chagas, durante uma campanha antimalária, na construção de linha férrea no estado de Minas Gerais, encontrou insetos de grandes dimensões que sugavam sangue. Estes insetos viviam em grande quantidade nas habitações humanas, e picavam as pessoas durante a noite preferencialmente no rosto enquanto dormiam.[13] Carlos Chagas dissecou diversos destes insetos e encontrou inúmeros tripanossomas no intestino grosso, que chamou de "*Trypanosoma Cruzi*" em homenagem a Oswaldo Cruz. Provocou a infecção em animais de laboratório (saguis), sem ainda saber o tipo de doença, e somente dois anos após o exame de uma menina de dois anos com quadro febril, hepatoesplenomegalia e adenomegalias, chegou à conclusão final. Os parasitas, semelhantes aos encontrados na infecção experimental em saguis, foram encontrados na corrente sanguínea desta paciente, descrevendo então com detalhes a doença, que levou em homenagem o seu nome.[13-15]

FORMAS DE TRANSMISSÃO

Na forma clássica de transmissão, o *T. cruzi* é eliminado pelas fezes de triatomíneos após a picada para a sucção de sangue. O parasita penetra pela escarificação da pele ou mucosas e tem acesso à corrente sanguínea. Dentro das células hospedeiras se reproduz em grande quantidade provocando a lise celular e disseminação hematogênica, momento em que o parasita está evidente no sangue periférico. O ciclo se completa quando o triatomíneo se alimenta do sangue humano contaminado.[16]

A DC também pode ser transmitida por transfusões de sangue contaminado, ou de forma vertical da mãe para o filho, situações comuns no passado em zonas urbanas não endêmicas.[17] Estas vias clássicas de contaminação, tanto a vetorial quanto a transfusional, vêm diminuindo progressivamente devido a campanhas organizadas para o controle do vetor triatomíneo e um maior rigor nos bancos de sangue. Tanto que em 2006, apesar de surtos isolados pelo país,

o Brasil recebeu da OMS o certificado de eliminação da transmissão da DC pelo vetor *Triatoma infestans*.[18]

Com este maior controle das formas vetoriais e transfusionais, reduzindo assim este meio de transmissão, a forma de contaminação oral tem se destacado. Atualmente a transmissão por via oral envolvendo alimentos representa a principal via de infecção humana. Há registros de surtos atribuídos a contaminação oral em todas as áreas rurais e periurbanas da América Latina.[19] Em algumas áreas rurais a contaminação pode ocorrer por alimentos sólidos ou líquidos e ocorre devido à domiciliação dos vetores. Em áreas urbanas pode ocorrer por mudanças do *habitat* do vetor, mas o mais comum são os alimentos contaminados em áreas de extração. Exemplo disso é a extração do suco do fruto do açaí *(Euterpe oleracea*), onde os triatomíneos são esmagados, contaminando o alimento.[20-24]

Em regiões do estado do Pará, no Brasil, o açaí representa um dos principais alimentos que aquecem a economia do Estado. Faz parte da cultura alimentar da região, e por isso a grande associação do consumo deste suco e as microepidemias de DCA. Entretanto, outros alimentos podem facilmente se contaminar. Há relatos de contaminação no suco de cana-de-açúcar, na bacaba (*Oenocarpus bacaba*), e outras frutas regionais.[25] Na Venezuela foram descritos casos de contaminação no suco de goiaba, laranja e tangerina.[26]

A transmissão por via oral costuma estar associada em surtos, com dois tipos de características relacionadas ao local. Em áreas urbanas, decorre principalmente do consumo de alimentos semi-industrializados como no caso de açaí, refletindo práticas ruins de manipulação do alimento. Nos surtos de áreas rurais encontramos diversos tipos de alimentos que são elaborados de forma artesanal por membros da família ou por comerciários.

A contaminação dos alimentos representa hoje uma das preocupações principais de todos os profissionais da área da saúde e da tecnologia dos alimentos. Em recente pesquisa de Ferreira et al., utilizando técnicas de detecção de DNA do *T. cruzi*, verificaram que a metodologia era sensível em detectar a contaminação do parasita no suco do açaí. Esta metodologia não permite dizer se existe ou não potencial de contaminação do *T. cruzi* e sim fragmentos celulares do parasita nos alimentos.[27]

Além da transmissão vetorial, classicamente descrita desde os primórdios da descoberta da doença, a infecção humana pode ocorrer por outras formas quando na ocasião de transplante de órgãos de indivíduos infectados para receptores sadios, transfusão sanguínea ou de hemoderivados, transmissão vertical quando a mãe infectada com o parasita transfere para o concepto durante a gestação, e acidentes de laboratório durante a manipulação de material infectado com *T. cruzi*.[28] O controle das ações de políticas públicas nos bancos de sangue tem possibilitado redução da transmissão vetorial no Brasil, assim como da transmissão por sangue e derivados.[29] A infecção congênita no Brasil assume baixa prevalência, na ordem de 0,02%, sendo maior no Rio Grande do Sul, o que pode ser atribuída a proximidades com países da América do Sul onde esta forma de infecção é prevalente como: Uruguai, Argentina, Chile, Paraguai e Bolívia.[30]

EPIDEMIOLOGIA DA DCA NO BRASIL E AMÉRICA LATINA

A DC ainda é considerada como um grande problema de saúde pública tanto no Brasil como na América Latina. Nos anos de 1990, Dias e Coura estimaram que 2 a 3 milhões de pessoas estivessem contaminadas, e a incidência anual de casos relatados era de 100 casos novos por ano.[31] Entretanto com os maiores cuidados na prevenção da transmissão vetorial, com uma vigilância e controle mais sistematizado, esta forma se reduziu substancialmente.

Entre as diversas formas de transmissão, a via oral tem se destacado nos últimos anos como a principal via, ficando a via vetorial como uma causa pouco prevalente.

Há relatos da forma aguda em todo o Brasil, e diversos países da América tais como Venezuela, Peru, Colômbia, chegando ao México e sul dos Estados Unidos. Segundo o Ministério da Saúde, no período de 2000 a 2013 ocorreram o registro de 1.570 casos no Brasil, sendo 1.081 contaminados por via oral, 100 pela forma vetorial, 6 pela vertical, 372 ignoradas e 11 por outras formas. A região norte foi a com maior número (1.430 casos), sendo em 1.023 por contaminação oral.[32]

A Região Norte do Brasil, que contribui com a maioria dos casos no país, têm a incidência relacionada com os meses da safra do açaí, entre agosto e novembro. (Figura 2)

Em geral nesta forma de transmissão oral os surtos ocorrem em microepidemias, muitas delas familiares. Entre 2005 e 2013 ocorreram 112 surtos envolvendo 35 municípios da região Amazônica, e na maioria deles a contaminação foi por via oral com ingesta de alimentos contaminados, principalmente o açaí, a bacaba, coquinhos, caldo de cana e outros sucos. A maioria destes surtos ocorreu nos estados do Pará (75,9%) e Amapá (12,5%), havendo alguns surtos esporádicos em Tocantins e Bahia.[32] Há relatos em praticamente todos os estados brasileiros. Em 2005 foram identificados diversos casos suspeitos de DCA relacionados com a ingestão de caldo de cana em Santa Catarina. Destes, 25 casos tiveram confirmação laboratorial e cinco evoluíram para o óbito. Dez vetores infectados foram encontrados em uma palmeira próxima ao quiosque de venda de caldo de cana e um vetor contaminado no quiosque. Também foi encontrado uma gambá com quatro filhotes contaminados.[33]

Na captura ativa ou passiva das espécies de triatomíneos, foram relatadas mais de 60 espécies distribuídas tanto no intradomicílio quanto no peridomicílio, em toda a extensão territorial do Brasil. Em amostras destes triatomíneos

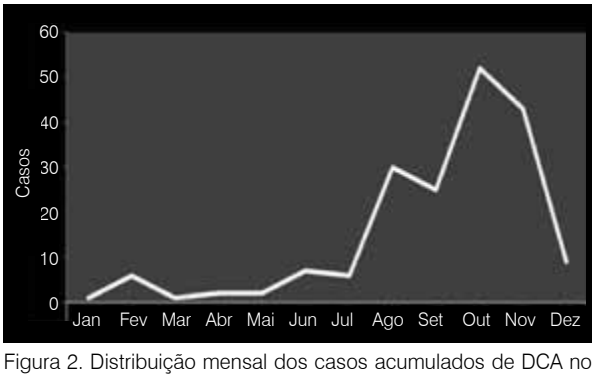


Figura 2. Distribuição mensal dos casos acumulados de DCA no município Abaetetuba - PA, 2005-2012.

capturados, a prevalência de infecção pelo *T. cruzi* foi de 2,7%, sendo as espécies mais contaminadas o *T. vitticeps* (52%), *R. robustus* (33%) e *P. lutzi* (29%).[32]

ASPECTOS CLÍNICOS

As manifestações clínicas são muito variáveis desde casos absolutamente assintomáticos à insuficiência cardíaca grave e choque cardiogênico, podendo evoluir para o óbito. Esta variação sintomatológica é dependente não só da resposta imune, mas também na intensidade da infeção.

A fase aguda da DC pode apresentar diversas manifestações clínicas que podem ser inespecíficas e confundidas com infecções virais. Por esta razão muitos indivíduos não são identificados.

Na forma clássica de transmissão, quando o *T. cruzi* penetra pela pele, podemos encontrar o chagoma de inoculação (sinal de Romanã) que é uma pequena formação maculonodular, eritematosa, consistente, pouco dolorosa, circundada por halo de edema elástico, com adenomegalias regionais, com lenta regressão, podendo persistir por até dois meses. Se a entrada ocorrer pela membrana da mucosa ocular, podemos encontrar edema periorbital acompanhados de conjuntivite. Entretanto o local de entrada pode ocorrer em qualquer parte do corpo susceptível a picada do barbeiro. Na Figura 3 observamos o processo inflamatório da porta de entrada por picada de triatomíneo.

Dentre os diversos sintomas se destaca a febre prolongada, sem causa etiológica comum, quase sempre acompanhada de mal estar, adinamia, cefaleia e perda do apetite. Podem ocorrer manifestações sistêmicas tais como adenomegalias e hepatoesplenomegalias de intensidades variáveis, sendo o mais comum de grau leve. Geralmente os linfonodos apresentam pequeno aumento, não aderentes, indolores e não fistulizam.

Costa et al. em avaliação clínica de 977 casos no período de 2006 a 2012 encontraram a febre persistente como o principal sintoma da fase aguda da doença.[34] Na Tabela 1 encontramos os principais sinais e sintomas dos pacientes com DCA por via oral.

MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS DA FASE AGUDA

As manifestações cardíacas da fase aguda são muito variáveis. A maioria dos pacientes é assintomática do ponto de vista cardíaco, entretanto já apresentam algum tipo de alteração no eletrocardiograma (ECG). Souza et al. avaliando as alterações eletrocardiográficas em uma série de casos verificaram que haviam as alterações no ECG mesmo em indivíduos assintomáticos.[35]

Figura 3. Chagoma de inoculação em face e perna em moradores da região urbana de Belém - Umarizal (arquivo pessoal).

Tabela 1. Principais manifestações clínicas da DCA em 977 pacientes.[34]

Sintomatologia	N	%
Febre persistente	847	86,6
Astenia	701	71,7
Edema de face/membros	352	36,0
Cefaleia	188	19,2
Taquicardia/arritmias	183	18,7
Hepatomegalia	173	17,7
Esplenomegalia	131	13,4
Outros	430	44,0
Assintomáticos	11	1,1

Alguns casos podem apresentar quadros variáveis de insuficiência cardíaca, e até evoluirem para choque cardiogênico e morte. O aspecto clínico da miocardite chagásica aguda é muito similar à miocardite viral. O paciente pode apresentar em graus variáveis, dispneia, taquicardia, presença de terceira bulha, sopros e arritmias. A congestão pulmonar em geral é discreta pelo comprometimento concomitante do ventrículo direito.

O ECG é uma ferramenta muito útil, principalmente nos casos de comprometimento leve do coração, onde a hipótese diagnóstica está fundamentada pelo quadro febril e epidemiológico. Em avaliação de 161 pacientes consecutivos em atendimento ambulatorial com DCA, foram encontradas alterações na maioria dos pacientes. Na Tabela 2, encontram-se as principais alterações.[35]

Estas alterações do ECG são muito comuns e apesar de inespecíficas podem em muito ajudar na triagem diagnóstica de um caso febril em área endêmica, podendo ser o primeiro indicador da doença. De características diferentes da fase crônica onde prevalece o bloqueio de ramo direito, na fase aguda as alterações da repolarização ventricular predominam em 72,6% dos pacientes. (Figura 4)

Em casos mais graves, principalmente onde a agressão miocárdica é mais intensa pode ocorrer supradesnivelamento do segmento ST, em muito parecido com os das síndromes coronárias aguda. (Figura 5).

A forma de transmissão oral é considerada de maior gravidade. Fato já observado em animais de experimentação, correlacionando a agressividade das manifestações clínicas

Tabela 2. Alterações eletrocardiográficas em pacientes na fase aguda da DC por transmissão oral.[35]

Alterações eletrocardiográficas	N (161)	%
Alterações da repolarização ventricular	117	72,6
Sobrecarga atrial esquerda	49	30,4
Intervalo QT prolongado	36	22,3
Taquicardia sinusal	30	18,6
Bloqueios de ramo direito (1º e 2º graus)	23	14,2
Baixa voltagem do QRS	22	13,6
Sobrecarga ventricular direita	10	6,2
QRS alargado (>12ms)	8	4,9
Fibrilação atrial	6	3,7
Bloqueio atrioventricular (1º grau)	5	3,1
Zonas eletricamente inativas	4	2,4
Bloqueio de ramo direito (3º grau)	3	1,8
Flutter atrial	2	1,2
Dissociação atrioventricular	1	0,6

Figura 4. Eletrocardiograma de paciente com doença de Chagas aguda. Observar os complexos QRS de baixa voltagem e as alterações da repolarização ventricular.

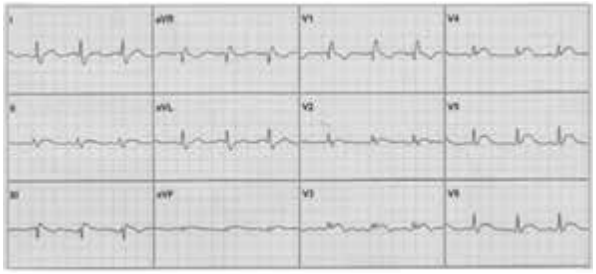


Figura 5. Eletrocardiograma de paciente com doença de Chagas aguda e importante comprometimento miocárdio. Observar o supra desnivelamento do segmento ST.

devido a alta carga parasitária. A miocardite pelo *T. cruzi* pode ser fatal em 3-5% dos casos e junto com a meningoencefalite representa a principal causa do óbito.[36]

As arritmias são comuns e aparecem em mais de 30% dos pacientes. Marques et al. em avaliação de um surto por ingesta de suco de goiaba em uma escola na Venezuela, encontraram que as arritmias mais comuns foram as supraventriculares que ocorreram em 22% dos casos, as ventriculares em 5,8% e o bloqueio atrioventricular total em 2,9%.[26]

O ecocardiograma pode revelar disfunção sistólica global de graus variáveis e derrame pericárdico nos casos mais graves, entretanto na maioria dos pacientes costuma ser normal. Na microepidemia descrita por Marques et al. onde o exame só foi realizado nos pacientes com alterações eletrocardiográficas, encontraram em 68% dos pacientes exame absolutamente normal, sendo que os restantes 32% apresentavam derrame pericárdico leve a moderado. Não descreveram alterações na contratilidade.[26]

Souza et al., em um relato anatomopatológico de DCA que foi a óbito por intensa disfunção cardíaca, evidenciaram nódulos inflamatórios no trajeto das coronárias sugestivos da epicardite moliniforme ou em rosário. No estudo histológico do miocárdio encontraram intensa destruição de miócitos (Figura 6), além de cistos rotos de amastigotas (Figura 7), porém com preservação do endocárdio.[38] (Figura 8)

Na fase aguda já podem existir anormalidades do trato digestivo. Rassi & Rezende avaliando o esôfago e os cólons de 94 pacientes na fase aguda encontraram aperistalse em cinco e disfagia incipiente em oito pacientes, que geralmente voltaram ao normal após a fase aguda. As alterações em cólons foram mínimas.[39]

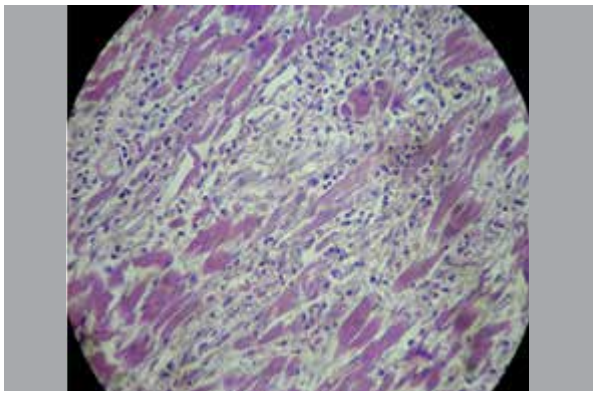


Figura 6. Miocardite chagásica aguda. Observar extensa destruição de fibras cardíacas edema e áreas de fibrose.

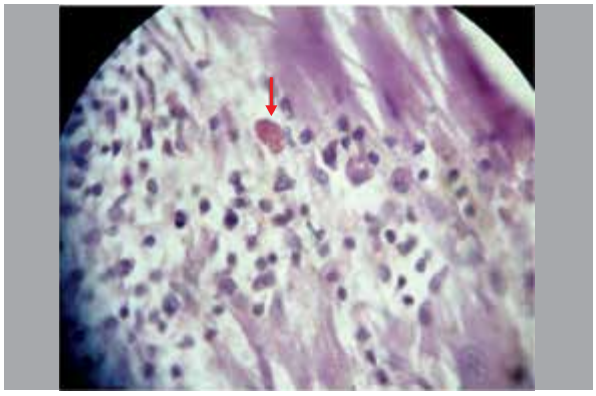


Figura 7. Ninho de amastigota no miocárdio em paciente com doença de Chagas aguda.

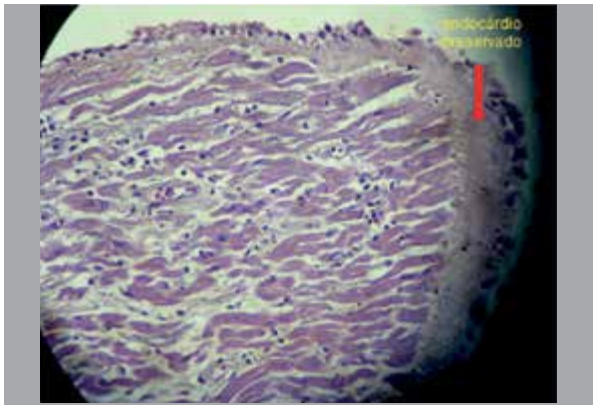


Figura 8. Miocardite chagásica. Observar intensa lesão miocárdica, com preservação do endocárdio.

As manifestações neurológicas são incomuns nos pacientes imunocompetentes, porém naqueles com algum tipo de imunodepressão a encefalite pode comprometer muito a evolução clínica. Estes pacientes podem ter abscessos granulomatosos no cérebro com comprometimento da função neurológica.[40]

A meningoencefalite foi muito bem descrita por Carlos Chagas, geralmente em casos muito graves e indivíduos jovens e deve ser suspeitada nos pacientes com quadro de cefaleia, vômitos, rigidez de nuca e/ou convulsões.[41]

A fase aguda é usualmente seguida por um período

assintomático de tempo muito variável, denominado fase indeterminada. Durante esta fase os parasitas desaparecem da corrente sanguínea e 70 a 90% dos pacientes nunca ficam sintomáticos. Alguns pacientes entram na fase crônica por volta de 5 a 15 anos. Porém, acredita-se que na forma de contaminação oral, devido a carga parasitária ser maior, a forma crônica aparece mais precocemente.

HISTÓRIA NATURAL

A história natural da fase aguda ainda é desconhecida. Uma quantidade expressiva dos indivíduos infectados sequer procura atendimento especializado, e em muitos pacientes não é feito o diagnóstico. Além destes fatores epidemiológicos que são pontos de confusão, ainda não temos estudos sistematizados que possam trazer conclusões corretas da história natural.

Gus et al. apresentaram a evolução de oito indivíduos de um grupo de 17 pessoas acometidas por infecção chagásica aguda após 25 anos da microepidemia por contaminação oral. Oito pacientes permaneceram fiéis às avaliações e após este período nenhum apresentou sinal ou manifestação orgânica da doença.[42] Apesar do viés no acompanhamento de menos da metade dos indivíduos, neste grupo de oito indivíduos somente um apresentava a sorologia positiva para a doença.

A descrição da história natural é muito variável, e os registros da literatura chamam atenção para as diferentes cepas do *T. cruzi*, carga parasitária, aspectos imunológicos e porta de entrada do parasita como determinantes da evolução clínica inicial da DC. Com esta mudança no cenário epidemiológico, e a transmissão oral mais frequente e mais grave ainda, pouco se sabe sobre os preditores clínicos de mortalidade na fase aguda.[43,44]

Alguns autores referem maior mortalidade com a transmissão oral em comparação com a via clássica de transmissão vetorial, atingindo de 8 a 35% sendo descrito que 5 a 10% dos casos sintomáticos evoluem para óbito relacionados com miocardite grave ou meningocefalite, porém sem relacionar com a forma de transmissão.[17] A real dimensão dessa lacuna literária precisa ainda avançar no que tange à evolução clínica do acometimento cardíaco em populações atingidas por surtos de microepidemia familiar, especialmente em regiões com predomínio desta forma de transmissão.

Em estudos experimentais, as vias de transmissão apresentam gravidades distintas, influenciando na mortalidade. Neste modelo, o aspecto inicial foi de uma infestação sistêmica grave, alta parasitemia, níveis elevados de fator de necrose tumoral (TNF) alfa com miocardite leve e alta taxa de mortalidade quando a porta de entrada era pela mucosa da cavidade bucal, contrariamente quando a infecção foi diretamente pela via gástrica na qual a miocardite foi mais grave.[44]

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ETIOLOGIA

Para o diagnóstico da fase aguda o padrão ouro é o encontro do *T. cruzi* no exame parasitológico direto. A pesquisa a fresco é a primeira alternativa, pois o procedimento é rápido e simples. O momento ideal da coleta do sangue deve ser com o paciente febril e dentro de 30 dias do início dos sintomas. Quando esta pesquisa a fresco for negativa e o paciente com sintomas há mais de 30 dias, deve ser realizada a pesquisa por métodos de concentração pelo *Strout*, microhematócrito ou creme leucocitário, que possuem maior sensibilidade. A técnica da lâmina corada de gota espessa ou esfregaço é indicada em localizações onde existe a concomitância da malária (Amazônia Legal), apesar da menor sensibilidade.[45,46] Caso não se encontre positividade na primeira coleta, e seja alta a suspeição, novas coletas devem ser realizadas até a confirmação e/ou desaparecimento da sintomatologia, ou feito o diagnóstico da doença febril.

Os exames sorológicos não são os melhores para o diagnóstico da fase aguda. Estão indicados quando a pesquisa do *T. cruzi* pelo método direto for negativa e ainda houver suspeita clínica. A detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG se fazem por métodos da imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação indireta (HAI) e ensaio imunoenzimático (ELISA).[47,48]

A detecção de anticorpos anti-*T.cruzi* da classe IgM, não se aplica unicamente para o diagnóstico da DCA, além de ser uma técnica complexa, apresenta muitos resultados falso-positivos em diversas doenças que evoluem com febre.

Geralmente, após 12 semanas, o parasita só é detectado por métodos mais complicados que melhoram o achado parasitológico. O xenodiagnóstico e a hemocultura que apresentam positividade de 30-50%, ou métodos moleculares que analisam a reação da cadeia de polimerase (PCR) com positividade de 45-95%.[49]

Em áreas endêmicas da doença, onde prevalece a transmissão oral, é também importante o diagnóstico diferencial com outras endemias febris que podem apresentar características clínicas similares à infecção pelo *T. cruzi*, principalmente a febre tifoide, calazar e diversas viroses.[50] A infecção pelo *T. cruzi* apresenta febre prolongada de até 18 dias, em geral vespertina, sendo o sinal clínico mais expressivo.[51]

DOENÇA DE CHAGAS EM IMUNODEPRIMIDOS

Os pacientes com algum tipo de imunodepressão, principalmente aqueles portadores de neoplasias, usuários de fármacos imunodepressores ou infectados pelo vírus da imunodeficiência humana podem ter um quadro agudo mais grave e exuberante, com comprometimento infeccioso intenso e lesões cardíacas mais graves. Em casos de DC crônica podem ocorrer reativação da doença com a sintomatologia de um caso agudo.

A exteriorização dos sinais clínicos de maior gravidade é evidenciada por miocardite com significante disfunção cardíaca que em geral evolui com episódios de arritmias, muitas vezes complexas, insuficiência cardíaca refratária podendo evoluir para choque cardiogênico. O comprometimento cerebral com meningoencefalite e/ou acidente vascular cerebral podem acompanhar os sintomas da infecção.[52]

TRATAMENTO

O tratamento da fase aguda com antiparasitários deve sempre ser instituído, pois existem algumas evidências de melhor evolução clínica em relato de casos, devido a

supressão da parasitemia.[53,54] O resultado depende de alguns fatores, principalmente a duração da infecção da fase aguda, a idade do paciente, condições clínicas e principalmente à susceptibilidade da cepa do *T. cruzi.*

Existem apenas dois medicamentos antiparasitários que podemos utilizar no tratamento específico: o benznidazol (agente derivado nitroimidazólico) e o nifurtimox (composto nitrofurânico), sendo o agente de primeira escolha o benznidazol.[55,56]

Apesar destes fármacos serem largamente preconizados no tratamento da DCA, o nível de evidência é muito frágil. Não existe estudo randomizado, duplo cego e controlado com placebo mostrando a real eficácia com mudança na história natural da fase aguda.

Pinto et al. acompanharam 179 pacientes com DCA que receberam o tratamento antiparasitário e no acompanhamento de 5,6 anos houve cura sorológica em 26,3%.[57] Andrade et al. avaliaram crianças de 7 a 12 anos identificadas em um censo com anticorpos positivos para a doença de Chagas, tipificadas como tendo infecção recente e tratadas com benznidazol. Verificaram que o tratamento era seguro e a negativação pela soroconversão para os anticorpos específicos foi de 55,8%.[58]

Nestes dois trabalhos pioneiros em tratamento da fase aguda não podemos concluir pela eficácia, visto que a metodologia não contemplou um grupo placebo, podendo estas alterações da melhora sorológica ser simplesmente uma evolução natural em alguns pacientes. Além disso, a definição de fase aguda, nestes dois estudos envolveu vieses de conceituação.

O benznidazol é bastante utilizado, com poucos efeitos adversos principalmente em crianças.[59] É muito discutível o uso em gestantes, não havendo uma regulamentação na fase aguda. Parece haver uma redução do risco de transmissão vertical e menor chance de evoluir a gravidez para o aborto.

No Brasil a dosagem dos comprimidos é 100 mg e recomenda-se para os adultos a dosagem de 5 mg/kg/dia, por via oral, em duas ou três tomadas diárias, durante 60 dias, sendo a dose máxima de 300 mg/dia. Em crianças a dosagem de 5 -10 mg/kg/dia e em lactentes 10 mg/kg/dia.

Nos casos de intolerância ao benznidazol pode-se utilizar o nifurtimox, que pode ser encontrado em comprimidos de 120 mg e deve ser utilizado em duas ou três tomadas diárias. Em adultos a dose é de 8-10 mg/kg/dia e em crianças de 15 mg/kg/dia.

A intolerância ao benznidazol é infrequente na fase aguda, e os efeitos adversos mais frequentes são a neuropatia e as lesões cutâneas. Podem ocorrer manifestações gastrointestinais tais como anorexia, perda de peso e principalmente vômitos. A neuropatia periférica é geralmente dose dependente e aparecendo por volta da quinta semana e costuma responder aos anticonvulsivantes. Quando ocorrem lesões cutâneas é recomendada a retirada do benznidazol e a utilização de anti-histamínicos ou corticoides.

Os efeitos colaterais do nifurtimox são muito semelhantes aos do benznidazol, porém com menos efeitos digestivos.[60]

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Steverding D. The history of Chagas disease. Parasit Vectors. 2014;7:317
2. Carlier Y, Dias JCP, Luquetti AO, Hontebeiryer M, Torrico F, Truyens C. Trypanosomiase américaine ou maladie de Chagas. In: Encyclopedie Médico Chirurgicale. Paris: Elsevier; 2002. p. 8-505-A-20, 21.
3. Barrett MP, Bruchmore RJ, Stich A, Lazzari JO, Frasch AC, Cazzulo, JJ et al. The trypanosomiasis. Lancet. 2003; 362)9394):1469–80.
4. Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streitz J, Guhl F, Arriaza B, et al. A 9,000-year record of Chagas' disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(7):2034–9.
5. Araújo A, Jansen AM, Reinhard K, Ferreira LF. Paleoparasitology of Chagas disease – a review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009; 104(Suppl. 1):9–16.
6. Fernandes A, Iñiguez AM, Lima VS, Souza SM, Ferreira LF, Vicente AC, et al. Pre-Columbian Chagas disease in Brazil: Trypanosoma cruzi in the archaeological remains of a human in Peruaçu Valley, Minas Gerais, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2008;103(5):514–6.
7. Lima VS, Iniguez AM, Otsuki K, Fernando Ferreira L. Araújo A, Vicente AC,et al Chagas disease in ancient hunter-gatherer population, Brazil. Emerg Infect Dis. 2008;14(6):1001–2.
8. Rothhammer F, Allison MJ, Núñez L, Standen V, Arriaza B: Chagas' disease in pre-Columbian South America. Am J Phys Anthropol. 1985;68(4):495–8.
9. Walsh JF, Molyneux DH, Birley MH: Deforestation: effects on vector-borne disease. Parasitology. 1993;106Suppl:S55–S75.
10. Briceño-León R: Chagas disease and globalization of the Amazon. Cad Saude Publica. 2007;23Suppl 1:S33–S40.
11. Miles MA. The discovery of Chagas disease: progress and prejudice. Infect Dis Clin North Am. 2004;18(2):247–60.
12. Meneghelli UG. Miguel Dias Pimenta (1661-1715) e a história do megaesôfago e do megacólon chagásicos. Arg Gastroenterol. 1996;33(3):115–21.
13. Chagas C: Nova tripanozomiaze humana. Estudos sobre a morfolojia e o ciclo evolutivo de Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., ajente etiológico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159–218.
14. Prata A. Evolution of the clinical and epidemiological knowledge about Chagas disease 90 years after its discovery. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999;94(Suppl 1):81–8.
15. de Lana M, Chiari CA, Chiari E, Morel CM, Gonçalves AM, Romanha AJ. Characterization of two isolates of Trypanosoma cruzi obtained from the patient Berenice, the first human case of Chagas' disease described by Carlos Chagas in 1909. Parasitol Res. 1996;82(3):257–60.
16. Malik LH, Singh GD, Amsterdan EA. The epidemiology, clinical manifestations, and management of Chagas heart disease. Clin Cardiol. 2015;38(9):565-9.
17. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010;375(9723):1388–402.
18. Andrade JP; Marin-Neto JA,Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F. et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol. 2011; 97(2 supl 3):1-48.
19. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. Clin Infect Dis. 2012;54(6):845–52.
20. Shaw J, Lainson R, Fraiha H. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autoctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará , Brasil. Rev Saude Publica. 1969;3(2):153–7.
21. Shikanai-Yasuda MA, Marcondes CB, Guedes LA, Siqueira GS,

Barone AA, Dias JC et al. Possible oral transmission of acute Chagas' disease in Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1991;33(5):351–7.

22. Beltrão HB, Cerroni MP, Freitas DR, Pinto AY, Valente VC, Valente AS, et al. Investigation of two outbreaks of suspected oral transmission of acute Chagas disease in the Amazon region, Para State, Brazil, in 2007. Trop Doct. 2009;39(4):231–2.
23. Dias JP, Bastos C, Araújo E,Mascarenhas AV, Martins Netto E, Grassi F, et al. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41:296–300.
24. Cavalcanti LPG, Rolim DB, Pires Neto RJ, et al. Microepidemics of acute Chagas´ disease by oral transmission in Ceara´. Cad Saude Colet. 2009;17:911–21.
25. Alarcón de Noya B, Diaz- Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. J Infect Dis. 2010;201(9):1308–15.
26. Marques J, Mendoza I, Noya B, Acquatella H, Palacius I, Marques Mejias M. ECG manifestations of the biggest outbreak of Chagas disease due to oral infection in Latina-America. Arq Bras Cardiol. 2013;101(3):249-54.
27. Ferreira RT, Melandre AM, Cabral ML, Branquinho MR, Cardarelli Leite P. Extraction of Trypanossoma cruzi DNA from food: a contribution to the elucidation of acute Chagas disease outbreaks. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;49(2):190-5.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. Boletim Epidemiológico. 2015;46(21).
29. Silveira AC. Os novos desafios e perspectivas futuras do controle. Rev Soc Bras Med Trop. 2011;44(supp2):122-4.
30. Villela MM, Souza JM, Melo Vde P, Dias JC. Avaliação do Programa de Controle da Doença de Chagas em relação à presença de Panstrongylus megistus na região centro-oeste do Estado de Minas Gerais, Brasil. Cad Saúde Publica. 2009;25(4):907-17.
31. Dias JCP, Coura JR. Epidemiologia. In:_. (Eds.). Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro:FIOCRUZ, 1997. p. 33-66.
32. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde- Ministério da Saude.2015;46(21).
33. Ianni BM, Mady C. Como era gostoso o meu caldo de cana... Arq Bras Cardiol. 2005;85(6):379-81.
34. Costa EDG, Santos SOD, Soyo-Milano M, et al. Chagas disease surveillance is possible in the Brazilian Amazon: The Para state experience. Trop Med Int Health. 2015;20(sup 1):338.
35. Souza, DSM, Almeida AJB, Costa FA, et al. O eletrocardiograma na fase aguda da Doença de Chagas por transmissão oral. Rev Bras Cardiol. 2013;26(2):127-30.
36. 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.
37. 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):piii:e674.
38. Souz Ddo S, Araujo MT, Garcez PdaS, Furtado JC, Fiqueiredo MT, Povoa RM. Aspectos anatomopatológicos da miocardite chagásica agudo por transmissão oral. Arq Bras Cardiol. 2016;107(1):77-80.
39. Rassi A, Rezende JM. Estudo clínico-radiológico do esôfago e dos cólons na fase aguda da doença de Chagas com relato de três casos de remissão espontânea de aperistalse do esôfago do grupo I. Rev Soc Bras Med Trop. 2011;44(1):70-5.
40. Py MO. Neurologic manifestations of Chagas disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(6):536-42.
41. Chagas C. Tripanosomiase americana: forma aguda da moléstia. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 1916;8:37-60.
42. Gus I, Molon ME, Bueno AP. Doença de Chagas- Revisão de 8 casos de miocardite chagasica: 25 anos após. Arq Bras Cardiol. 1993;60(2):99-101.
43. Dias GB, Gruendling AP, Araujo SM, Gomes ML, Toledo MJ Evolution of infection in mice inoculated by the oral route with different developmental forms of Trypanosoma cruzi I and II. Exp Parasitol. 2013;135(3):511–7.
44. Barreto-de-Albuquerque J, Silva-dos-Santos D, Pérez AR, Berbert LR, de Santana-van-Vliet E, Farias-de-Oliveira DA, et al. Trypanosoma cruzi Infection through the Oral Route Promotes a Severe Infection in Mice: New Disease Form from an Old Infection? PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(6):e0003849.
45. Luquetti AO, Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruz*i. In Brener Z; Andrade Z.; Barral-Netto M (org.),*Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 344-348, 2000.
46. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
47. Cerisola JA, Fatala Chaben M, Lazari JO. Test de hemaglutinación para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Prensa Med Argent. 1962;49:1761-7.
48. Voller A, Draper C, Bidwell DE, Bartlett A. Microplate enzyme-linked immunosorbent assay for Chagas disease. Lancet. 1975; 305(7904):426-8.
49. Portela-Lindoso A, Shikanai-Yasuda MA. Chronic Chagas' disease: from xenodiagnosis and hemoculture to polymerase chain reaction. Rev Saude Publica. 2003;37:107–15.
50. Organização Panamericana de Saúde, Organização Mundial de Saúde, PANAFTOSA-VP. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/OPAS/OMS; 2009.
51. DIAS, JCP et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2016. Epidemiol. Serv. Saúde v. 24, n. 1,
52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual Técnico: Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-Infecção Trypanosoma cruzi-Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
53. 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.
54. 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; 370:1899-908.
55. 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.
56. 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.
57. Pinto AY, Valente Vda C, Coura JR, Valente SA, Junqueira AC, 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.
58. de Andrade AL, ZickerF, 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.
59. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López- Chejade P, Gállego M, Ayala E, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas disease in adults. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(11):4896-9.
60. Fragata Filho AA, da Silva MA, Boainain E. Ethiological treatment of acute and chronic Chagas' heart disease. São Paulo Med J. 1995;113(2):867-72.

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

EPIDEMIOLOGIA NO SÉCULO XXI E ASPECTOS CLÍNICOS DA DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA

EPIDEMIOLOGY IN THE XXI CENTURY AND CLINICAL ASPECTS OF CHRONIC CHAGAS DISEASE

André Schmidt[1]
Antonio Pazin-Filho[1]
José Antônio Marin-Neto[1]
Benedito Carlos Maciel[1]

1. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Departamento de Clínica Médica, SP, Brasil.

Correspondência:
Av.Bandeirantes 3900 – Bairro Monte Alegre – Ribeirão Preto - SP.
Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
CEP: 14048-900
aschmidt@fmrp.usp.br

RESUMO

A doença de Chagas, em sua forma crônica, apresenta atualmente espectro epidemiológico amplo por causa das correntes migratórias oriundas dos países onde é endêmica. Além disso, o quadro clínico da forma crônica deve ser bem caracterizado, por conta do acometimento predominante dos aparelhos cardiovascular e digestório, considerando que os sintomas são comuns a diversas doenças. A relação epidemiológica forte, porém, auxilia o diagnóstico etiológico.

Descritores: Doença de Chagas; Epidemiologia; Sinais e sintomas.

ABSTRACT

Chagas disease in its chronic form currently has a wide epidemiological spectrum due to migratory flows from the countries where it is endemic. In addition, the clinical picture of the chronic form should be well characterized, because of the predominant involvement of the cardiovascular and digestive systems, considering that the symptoms are common to several diseases. The strong epidemiological relationship, however, helps the etiologic diagnosis.

***Descriptors**: Chagas Disease, Epidemiology; Signs and symptoms.*

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma doença enzoótica predominantemente da América Latina causada pelo *Trypanosoma cruzi*.[1] Sua fase aguda ocorre em quase a totalidade dos casos nesta região. A forma crônica, contudo, apresenta distribuição geográfica e manifestações clínicas distintas que serão exploradas neste artigo.

A fase crônica da doença de Chagas inicia-se cerca de 2 a 4 meses após a infecção aguda, quando o parasita praticamente desaparece da corrente sanguínea. Inicia-se então um período silente prolongado denominado forma indeterminada, no qual além da sorologia positiva não se encontram manifestações clínicas significantes. Tal forma pode persistir por toda a vida, mas em cerca de 30-50% dos casos evolui com manifestações clínicas predominantemente nos sistemas cardiovascular e digestório.

EPIDEMIOLOGIA

A forma crônica, por manifestar-se anos após a fase aguda e por conter elevada proporção de casos na forma indeterminada, apresenta algumas peculiaridades epidemiológicas. Em primeiro lugar, considerando que a transmissão vetorial e sua consequente fase aguda geralmente ocorrem na infância e em meio rural, dois aspectos são relevantes: o primeiro está no fato de que políticas de saúde pública implantadas anos atrás e que determinaram a interrupção da transmissão vetorial em determinada região, não permitem concluir que aquele indivíduo, oriundo daquela região, não tenha sido exposto e contaminado; o segundo ponto a ser considerado são os movimentos migratórios internos decorrentes da industrialização e crescimento das cidades para onde inúmeros portadores assintomáticos se mudaram. Sendo assim, podemos considerar que a forma crônica da doença de Chagas encontra-se distribuída por todos os pontos de uma nação onde a transmissão vetorial ainda ocorra ou tenha ocorrido nos últimos 30 a 50 anos. É o caso da cidade de São Paulo, onde estima-se que vivam 300.000 indivíduos com a forma crônica da doença de Chagas.[2]

Na América Latina estimava-se em 2005 cerca de 7.7 milhões de portadores de doença de Chagas, com mais de 100 milhões de indivíduos em risco de adquirir a doença. Considerando-se que houve a erradicação ou diminuição da transmissão vetorial em diversos países (no Brasil a erradicação do principal vetor, o *Triatoma infestans*, foi reconhecida em 2006), no momento atual estima-se que o número de portadores tenha se reduzido ainda mais.

Paralelamente, por conta da ocorrência de intensos processos emigratórios operantes na América Latina, houve a movimentação de portadores da forma indeterminada para os diversos continentes habitáveis e que, com o passar do tempo e o aparecimento das manifestações clínicas em um percentual significativo destes, a forma crônica tem sido identificada em vários países do mundo e políticas públicas têm

sido propostas para lidar com o problema. As duas maiores correntes migratórias oriundas da América Latina foram em direção aos Estados Unidos da América e à Europa. Nos Estados Unidos da América, estima-se hoje que cerca de 300.000 chagásicos na sua forma crônica lá residam de forma permanente.[3] Tal número, possivelmente crescente nos últimos anos por conta de novas correntes migratórias, fez com que políticas específicas para testes sorológicos em doadores de sangue e de órgãos sólidos tenham sido implantadas.[4,5] Casos autóctones isolados foram descritos na região sudoeste.[6] Outra importante corrente migratória ocorreu em direção à Europa, notadamente para a Espanha, com o estabelecimento de medidas mais restritivas à imigração nos Estados Unidos da América após os ataques terroristas de 2011. Neste país são estimados cerca de 67.000 portadores da forma crônica[7] e da mesma forma que nos Estados Unidos da América, políticas públicas[8] e estudos especializados estão sendo desenvolvidos para este grupo de indivíduos. Na Itália, em levantamento realizado na cidade de Bérgamo em uma amostra de 1305 latinos, sendo cerca de 50% bolivianos, a sorologia para doença de Chagas foi positiva em 17%.[9] Há que ser ressaltado que, apesar da existência de triatomíneos e outros insetos nestes países mais meridionais, com potencial de transmissão vetorial, nunca foram descritos casos autóctones. Em Berlim, na Alemanha, inquérito sorológico realizado em imigrantes latinos obteve 5% de positividade na sorologia para doença de Chagas.[10] Relatos de casos esporádicos têm sido publicados em outros países da Europa, mas com certeza há uma subnotificação pelo desconhecimento da doença e suas manifestações clínicas. Séries pequenas de casos em países asiáticos (no Japão estimam-se 7000 portadores da forma crônica)[11] e da Oceania têm sido reportados mais como curiosidade científica do que como um problema de saúde pública a ser caracterizado.[12,13]

Não se pode deixar de considerar que mulheres em idade fértil, portadoras da doença de Chagas na forma crônica são potenciais transmissoras por via vertical ao feto, talvez a principal forma de transmissão em países com interrupção da transmissão vetorial[14] e naqueles com elevados número de migrantes.

Recente metanálise conduzida na Europa reportou taxa de prevalência de 4,2% entre imigrantes da América Latina, com grande variação dependendo do país de origem (Bolívia e Paraguai foram os que apresentaram maiores taxas).[15] Esse estudo ressalta as limitações de se conhecer a prevalência em imigrantes, por ser uma população com epidemiologia distinta do país de origem e pela escassez de estudos publicados. Ressalta-se que a transmissão é praticamente restrita por via vertical (mãe-feto) ou por transfusão de hemoderivados e que medidas para seu controle são variáveis, na dependência da origem do imigrante, principalmente se for imunodeprimido (concomitância com o HIV já foi demonstrada), e da notificação de casos.[16-19]

A conscientização dos profissionais de saúde de países desenvolvidos é, talvez, o maior problema a ser enfrentado. Como a doença é desconhecida pela maioria desses profissionais, esses raramente se lembram de pesquisá-la e muitas vezes, não dispõem de condições para realizar essa investigação.[19,20] Algumas medidas para controle da transmissão vertical já são padronizadas em países como a Espanha.[21] Com relação à doação de sangue, as recomendações são variáveis e embasadas em presunções.[16,19,20] Um fator adicional que deve ser melhor avaliado é a escassez relativa à provisão dos dois tripanossomicidas, o benznidazol e o nifurtimox nesses países.[22]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FORMA CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS

Forma indeterminada

A forma indeterminada é, por definição, assintomática. Após a fase aguda da infecção com a resolução progressiva de sintomas quando presentes, inicia-se um período de latência prolongada, onde o paciente não apresenta qualquer manifestação clínica ou alteração no exame físico e não apresenta alterações ao eletrocardiograma ou no exame radiológico torácico e digestório (esôfago e cólon). Apenas exames sorológicos ou o xenodiagóstico indicam a presença da infecção pelo *T. cruzi*.

Forma crônica clássica

A forma crônica clássica da doença de Chagas apresenta manifestações clínicas secundárias ao acometimento do coração e do aparelho digestório, geralmente com envolvimento cardíaco isolado na maioria dos casos (75-80%), mas a forma mista com manifestações em ambos também ocorre. Em um paralelo com a epidemiologia, as formas digestivas são predominantes nas regiões ao sul da Amazônia.[23]

Acometimento cardíaco

O acometimento cardíaco se estabelece mesmo no paciente assintomático, muitas vezes detectável ao exame físico pelo aparecimento de sopros cardíacos (insuficiência mitral e/ou tricúspidea) e desvio do *ictus* cardíaco, secundários à dilatação ventricular e/ou desdobramento de segunda bulha em foco pulmonar pela ocorrência de bloqueio de ramo direito, frequente nesta condição. Por conta da paucidade de sintomas, muitas vezes a primeira manifestação clínica é a morte súbita cardíaca ou um evento embólico sistêmico.

Insuficiência cardíaca

Trata-se de manifestação muito ominosa desta entidade por apresentar evolução clínica mais rápida que outras miocardiopatias dilatadas e o acometimento biventricular ser o usual. Aparece geralmente mais de 20 anos após a fase aguda. Sua instalação é progressiva, assim como os sinais e sintomas dela decorrentes. As manifestações clínicas podem ser predominantemente esquerdas, com dispneia aos esforços e fadiga, associadas a graus variáveis de congestão pulmonar, ou direita, na qual predominam os sinais de congestão periférica: turgência jugular, hepatomegalia dolorosa à palpação com pulsação hepática em casos onde a regurgitação tricúspide for significativa, edema de membros inferiores frio, mole e indolor associados geralmente a pulmões limpos. É comum a ocorrência de sinais clínicos representativos do acometimento biventricular.

Forma arritmogênica - Morte súbita cardíaca

Arritmias são frequentes e com manifestações clínicas variáveis associadas. Praticamente todo tipo de arritmias podem ocorrer nos portadores de doença de Chagas e as

manifestações clínicas muitas vezes não guardam relação com a gravidade do fenômeno arrítmico. Por exemplo, não é infrequente pacientes com taquicardia ventricular sustentada chegarem às salas de emergência andando e referindo apenas uma "batedeira no peito". A ocorrência de taquicardia ventricular não sustentada em registros eletrocardiográficos de 24 horas pode atingir 40% sem determinar qualquer manifestação clínica direta ou relevante.[24] Contudo, manifestações como síncope, palpitações, associadas ou não, a lipotimias, são relativamente comuns. Na maior parte dos indivíduos a ocorrência de extrassístoles ventriculares passa desapercebida.

A ocorrência de bloqueios atrioventriculares avançados intermitentes com frequência determina síncopes ou quadros de tonturas e lipotimia, mas alguns pacientes com quadros de bloqueio AV avançados podem cursar com o surgimento progressivo de quadro de insuficiência cardíaca por conta do baixo débito secundário à redução acentuada da frequência cardíaca, e a ocorrência de síncope.

Em suma, as manifestações sincopais podem decorrer tanto de fenômenos secundários a taqui ou bradiarritmias. Cabe ao médico proceder à investigação diagnóstica considerando ambas possibilidades.

A morte súbita cardíaca é fenômeno relativamente frequente (55 a 65%) nesta forma, podendo atingir 90% em algumas séries e mais frequente em homens e em um terço dos casos não havia relato de sintomas prévios ao evento.[25] Do ponto de vista clínico, pacientes com disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca são mais propensos ao evento. Taquiarritmias são mais frequentemente relacionadas ao óbito, mas também já foram descritos casos de bradiarritmias.

Fenômenos Embólicos – Acidente vascular cerebral

Uma grande série de autópsias (1345 casos) evidenciou elevada prevalência de trombos intracardíacos (27%), com distribuição uniforme em ambos ventrículos.[26] Ao avaliarem os casos com morte súbita cardíaca a prevalência foi um pouco menor (15%). Fenômenos tromboembólicos predominaram nos pulmões, rins e baço, mas o leito venoso foi responsável por mais eventos fatais que o arterial. Além disso, a ocorrência de embolia pulmonar é relativamente frequente, podendo ser sintomática ou não e ocorre com maior frequência em pacientes com insuficiência cardíaca. Os sinais clínicos podem sugerir uma descompensação aguda da insuficiência cardíaca e a possibilidade de embolia pulmonar deve ser sempre investigada. A presença de aneurisma de ponta já foi associada a uma maior incidência de fenômenos embólicos,[27] ainda que séries maiores sejam necessárias para uma resposta definitiva. Da mesma maneira, tromboses murais podem estar presentes em áreas acinéticas que não determinam qualquer manifestação sintomatológica e o evento embólico é a primeira, e por vezes, única e última manifestação da doença.

O acidente vascular cerebral (AVC) é hoje provavelmente a principal manifestação da propensão a fenômenos embólicos desta entidade nosológica. Estudo bem controlado evidenciou uma incidência de 0,56% ao ano de AVC cardioembólico e alguns fatores, tais como, presença de disfunção sistólica, alterações de repolarização no ECG, presença da aneurisma apical e idade acima de 48 anos foram marcadores prognósticos.[28] A presença de aneurisma apical aparenta ter relação com a maior ocorrência de AVC,[27] ainda que séries maiores sejam necessárias para confirmar definitivamente esta relação.[29] Metanálise recente demonstrou que a doença de Chagas implica em risco dobrado para AVC.[30] Há ainda uma predominância deste evento em pacientes mais jovens.[31]Em que pese o fato de outras etiologias apresentarem prevalência crescente, se considerarmos aspectos epidemiológicos que sugiram a possibilidade de doença de Chagas, esta deve ser pesquisada e afastada.

Dor precordial

A ocorrência de precordialgia atípica é relativamente frequente em portadores de doença de Chagas podendo estar presente em até 15% dos portadores da forma crônica.[32] Não costuma apresentar relação nítida com esforço físico ou estresse. Ocasionalmente pode ter apresentação indistinta da síndrome anginosa clássica. Seu provável mecanismo etiológico são alterações de microvasculatura.[33,34] A ocorrência concomitante de doença arterial coronariana (DAC) deve ser sempre considerada já que não são mutuamente exclusivas e atualmente muitos pacientes cronicamente infectados pelo *T. cruzi* são também portadores de fatores de risco elevado para DAC.

Acometimento digestório

Todo o aparelho digestório pode apresentar–se alterado na forma crônica da doença de Chagas, ainda que o esôfago e cólon sejam os órgãos que determinem sintomatologia e repercussão clínica mais expressiva.

O esôfago apresenta-se alterado em cerca de 7% dos portadores da forma crônica, com distintas intensidades, nos estudos realizados na área endêmica.[35] Disfagia é o sintoma predominante que pode ou não se acentuar com o passar do tempo, progredindo de um sintoma leve ocasional apenas presente com alimentos sólidos e secos para quadros disfágicos persistentes até para líquidos quando há megaesôfago avançado. Em casos com grande estase esofágica fenômenos regurgitativos podem ocorrer, geralmente no período noturno. Soluços, tosse irritativa e eructações são outras manifestações frequentemente detectadas.[36] A hipertrofia de glândulas salivares pode ocorrer por conta da grande necessidade de umidificar os alimentos a serem ingeridos.[37]

No que tange ao acometimento do cólon, as manifestações clínicas ocorrem um pouco mais tardiamente que as esofágicas, e constipação progressiva é a manifestação mais usual. A maioria dos indivíduos não refere qualquer desconforto mesmo com constipação acima de uma semana, mas o relato de fecalitos é o usual. Muitos passam a utilizar laxantes leves e persistem sem confirmação diagnóstica por toda a vida. Mas também é oportuno considerar que diferentemente de outras etiologias de constipação intestinal, na doença de Chagas o megacólon não responde bem ao aumento de alimentos com resíduos abundantes. O fecaloma é a complicação mais usual, podendo determinar distensão abdominal e dor pela incapacidade de eliminar gases. O endurecimento das fezes pode acarretar ainda sangramentos retais por lesão da mucosa. Sintomas de obstrução intestinal e colite isquêmica podem surgir por conta de volvos ou torção do sigmoide dilatado.[38]

O acometimento do estômago e intestino delgado pode determinar quadros diarréicos por desabsorção ou por colonização bacteriana secundária à estase.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Longe de ser uma entidade restrita a mera curiosidade nosológica em países fora da América Latina, a doença de Chagas na sua forma crônica apresenta disseminação global crescente, secundária a fenômenos sociais migratórios entre o subcontinente latino-americano e diversos países. O conhecimento dos sinais e sintomas decorrentes das manifestações cardíacas e digestivas é necessário para que a hipótese etiológica para os sintomas apresentados por paciente com epidemiologia positiva possa ser formulada e adequadamente manejada medica e socialmente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Marin-Neto JA, Rassi A, Carlos Maciel B, Vinicius Simões M, Schmidt A. Chagas' Heart Disease. In. *Evidence-Based Cardiology: Third Edition*; 2010, p 823-841.
2. Muñoz-Saravia SG, Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Chronic Chagas' heart disease: a disease on its way to becoming a worldwide health problem: epidemiology, etiopathology, treatment, pathogenesis and laboratory medicine. Heart Fail Rev. 2012;17(1):45-64.
3. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. Clin Infec Di. 2009;49(5):e52-4.
4. Galel SA, Kirchhoff LV. Risk factors for Trypanosoma cruzi infection in California blood donors. Transfusion. 1996;36(3):227-31.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), . Blood donor screening for chagas disease--United States, 2006-2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56(7):141-3.
6. Dorn PL, Perniciaro L, Yabsley MJ, Roellig DM, Balsamo G, Diaz J, Wesson D. Autochthonous transmission of Trypanosoma cruzi, Louisiana. Emerg Infec Dis. 2007;13(4):605-7.
7. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. Acta Trop. 2010;115(1-2):22-7.
8. Piron M, Vergés M, Muñoz J, Casamitjana N, Sanz S, Maymó RM, Hernández JM, Puig L, Portús M, Gascon J, Sauleda S. Seroprevalence of Trypanosoma cruzi infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). Transfusion. 2008;48(9):1862-8.
9. Repetto EC, Zachariah R, Kumar A, Angheben A, Gobbi F, Anselmi M, at al. Neglect of a Neglected Disease in Italy: The Challenge of Access-to-Care for Chagas Disease in Bergamo Area. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(9):e0004103.
10. Frank M, Hegenscheid B, Janitschke K, Weinke T. Prevalence and epidemiological significance of Trypanosoma cruzi infection among Latin American immigrants in Berlin, Germany. Infection. 1997;25(6):355-8.
11. Imai K, Maeda T, Sayama Y, Osa M, Mikita K, Kurane I, et al.Chronic Chagas disease with advanced cardiac complications in Japan: Case report and literature review. Parasitol Int.2015;64(5):240-2.
12. Horio Y, Hokamura Y, Ono T, Tokuomi H, Saito Y, Kataoka K, et al.[An autopsy case of chronic Chagas' disease (author's transl)]. Nihon Naika Gakkai. Zasshi. 1979;68(10):1313-8.
13. Jackson Y, Pinto A, Pett S. Chagas disease in Australia and New Zealand: risks and needs for public health interventions. TropmMed & Int Health. 2014;19(2):212-8.
14. Ostermayer AL, Passos AD, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V, Prata AR. [The national survey of seroprevalence for evaluation of the control of Chagas disease in Brazil (2001-2008)]. Rev Soc Bras MedTrop. 2011;44 Suppl 2:108-21.
15. Requena-Mendez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DA, Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(2):e0003540.
16. Llenas-Garcia J, Hernando A, Fiorante S, Maseda D, Matarranz M, Salto E, et al. Chagas disease screening among HIV-positive Latin American immigrants: an emerging problem. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(8):1991-7.
17. Liu Q, Zhou XN. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. Infect Dis Poverty. 2015;4:60.
18. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. Acta Trop. 2010;115(1-2):14-21.
19. Benjamin RJ, Stramer SL, Leiby DA, Dodd RY, Fearon M, Castro E. Trypanosoma cruzi infection in North America and Spain: evidence in support of transfusion transmission. Transfusion. 2012;52(9):1913-21; quiz 1912.
20. Wendel S. Transfusion transmitted Chagas disease: is it really under control? Acta tropica. 2010;115(1-2):28-34.
21. Basile L, Oliveira I, Ciruela P, Plasencia A, Working Group For Developing The Catalonian Screening Programme For Congenital Transmission Of Chagas Disease The current screening programme for congenital transmission of Chagas disease in Catalonia, Spain. Euro sSurveill. 2011;16(38).
22. Navarro M, Norman FF, Pérez-Molina JA, López-Vélez R. Benznidazole shortage makes chagas disease a neglected tropical disease in developed countries: data from Spain. Am J Ttrop Med Hyg. 2012;87(3):489-90.
23. Marin-Neto JA, Rassi A, de Sousa AS, Dias JCP. Chagas Disease: A Neglected Disease. In: Andrade J, Pinto F, Arnett D, eds. *Prevention of Cardiovascular Diseases: From current evidence to clinical practice*. Cham: Springer International Publishing. 2015, p 159-182.
24. Rassi Junior A, Gabriel Rassi A, Gabriel Rassi S, Rassi Junior L, Rassi A. [Ventricular arrhythmia in Chagas disease. Diagnostic, prognostic, and therapeutic features]. Arq Bras Cardiol. 1995;65(4):377-87.
25. Rassi A, Jr., Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. Arq Bras Cardiol. 2001;76(1):75-96.
26. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. Am J Cardiol. 1983;52(1):147-51.
27. 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.
28. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. Arq Bras Ccardiol. 2008;91(5):306-10.
29. 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.
30. 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. Journal of Cardiac Failure. 2014;20(12):931-8.
31. 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.
32. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Junior 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.
33. Marin-Neto JA, Simoes 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.
34. Marin-Neto JA, Simoes 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.
35. Castro C, de Rezende JM, Camargo M, Prata A, Macêdo V. [Prevalence of Chagas esophagopathy in the municipality of Mambaí, Goiás-Brazil]. Rev Soc Bras Med Trop. 1987;20(1):13-7.
36. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. Am j Gastroenterol. 1998;93(6):884-9.
37. Rassi A, Jr., Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). Infect Dis Clin North Am. 2012;26(2):275-91.
38. Castro C, Hernandez EB, Rezende J, Prata A. Occurrence of dolichocolon without megacolon in chronic Chagas disease patients. Rev Soc Bras Med Trop. 2012;45(3):353-6.

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CHAGAS NA ERA ATUAL: MICRORGANISMOS E MICROPARTÍCULAS

THE PRESENT-DAY PATHOGENESIS OF CHAGAS DISEASE: MICROORGANISMS AND MICROPARTICLES

Maria de Lourdes Higuchi[1]
Marcia Martins Reis[1]
Joyce Tiyeko Kawakami[1]

1. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Correspondência:
Instituto do Coração - HC FMUSP
Laboratório de Patologia Cardíaca
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 1º SubSolo - Bloco II - sala 46.
anplourdes@incor.usp.br

RESUMO

A presente revisão descreve os principais achados anatomopatológicos que caracterizam a cardiopatia chagásica crônica, discute a teoria autoimune e parassimpaticopriva que dominaram a explicação patogenética nas ultimas décadas e propõe novos caminhos a partir de achados mais recentes. Esses achados se relacionam com a presença de outros microrganismos que talvez tenham sejam levados até o miocárdio por estarem em simbiose com o *T. cruzi*, como micoplasmas, clamídias e arqueias. As arqueias têm como característica aumentar a inflamação por apresentarem antígenos aos linfócitos T CD8+. A inflamação exacerbada pode levar à vasodilatação da microcirculação e à falha na distribuição de sangue no miocárdio, ocasionando áreas de isquemia em regiões distais de dupla irrigação. Isto explicaria as regiões de afilamento e dilatação aneurismática ventricular, bem como a fibrose e infiltração gordurosa do sistema de condução (feixe de His, nó sinoatrial e atrioventricular). Esses microrganismos no interior da fibra cardíaca podem induzir uma resposta imunológica com fibrose ao redor dos cardiomiócitos, os quais se tornam extremamente hipertróficos por não entrarem em apoptose. A simbiose entre esses microrganismos pode levar à produção de micropartículas infecciosas que circulam e fazem parte da patogenia da descompensação cardíaca. Assim, a ação terapêutica na doença de Chagas deveria incluir a eliminação simultânea desses diferentes microrganismos e não somente do *T. cruzi*.

Descritores: Doença de Chagas; Patogenia e micropartículas; Micropartículas derivadas de células.

ABSTRACT

This review describes the main anatomopathological findings that characterize chronic Chagasic cardiomyopathy, discusses the autoimmune and parasympathetic dysautonomia theories that have dominated the pathogenic explanation in recent decades, and proposes new routes based on the most recent findings. These findings relate to the presence of other microorganisms, such as micoplasmas, chlamydias and archaea, that are perhaps carried to the myocardium as they are in symbiosis with T. cruzi. A characteristic of archaea is that they increase inflammation by presenting T CD8+ lymphocyte antigens. Exacerbated inflammation may lead to vasodilation of the microcirculation and failure of blood distribution in the myocardium, leading to areas of ischemia in distal regions of double irrigation. This would explain the regions of thinning and dilation of the ventricular aneurysm, as well as the fibrosis and fatty infiltration of the conduction system (His bundle, sinoatrial node and atrioventricular node). These microorganisms in the interior of the heart fiber may lead to an immunological response with fibrosis around the cardiomyocytes, which become extremely hypertrophic, as they do not enter apoptosis. The symbiosis between these microorganisms can lead to the production of infectious microparticles that circulate and form part of the pathogenesis of decompensated heart failure. The therapeutic conduct in Chagas disease should therefore include the simultaneous elimination of these different microorganisms, and not only of T. cruzi.

Descriptors: *Chagas Disease; Pathogenesis, Homeopathic; Cell-Derived Microparticles.*

Nesta revisão, descrevemos os principais aspectos anatomopatológicos das diferentes fases da doença de Chagas e as principais teorias patogenéticas.

FASE AGUDA

A maioria dos pacientes sobrevive à infecção da fase aguda que habitualmente ocorre na infância. Alguns morrem em insuficiência cardíaca, com cardiomegalia, miocárdio flácido e congesto, trombose intracavitária e linfonodos subepicárdicos aumentados. Há miocardite por infiltrado mononuclear e edema sendo frequente ninhos de amastigotas do *T. cruzi,* não havendo correlação entre grau do parasitismo tecidual e intensidade da resposta inflamatória, sugerindo que não só o *T. cruzi* está presente. A inflamação por vezes acomete o sistema de condução cardíaco. Alterações eletrocardiográficas são semelhantes às de outras miocardites agudas, taquicardia sinusal, diminuição dos complexos QRS e alterações do segmento ST e da onda T, com maior incidência de bloqueio de ramo direito.

FASE CRÔNICA

A fase crônica é dividida em forma indeterminada, cardíaca, digestiva, nervosa ou reativação. Vamos abordar as formas indeterminada, cardíaca e a reativação.

a. Forma indeterminada (FI) **-** Os pacientes levam vida normal e são isentos do risco de morte súbita. Biópsias endomiocárdicas e autópsias de indivíduos chagásicos nesta forma que faleceram por outras causas revelam ausência de lesões miocárdicas ou miocardite crônica discreta e focal, e lesões do sistema nervoso autonômico intracardíaco.[1,2]

b. Forma crônica cardíaca - O comprometimento do coração pode levar a alterações do ritmo, fenômenos tromboembólicos, insuficiência cardíaca (IC) congestiva ou morte súbita. As alterações eletrocardiográficas referem-se a retardo na condução atrioventricular, anormalidades na repolarização ventricular e extrassístoles. A alteração clássica é bloqueio do ramo direito, às vezes associado a bloqueio divisional anterosuperior esquerdo. Na forma cardíaca crônica sintomática, pode haver predomínio de arritmias ou de IC. As arritmias, principalmente extrassístoles ventriculares, aumentam com a redução da fração de ejeção, sendo esta considerada o principal marcador prognóstico de mortalidade.

O paciente pode falecer subitamente (morte súbita esperada) que se associa geralmente a arritmia ventricular. As bradiarritmias sintomáticas têm comprovadamente tratamento eficaz com implante de marcapasso. Arritmia ventricular complexa (como taquicardia ventricular não sustentada) ou disfunção ventricular acentuada tem indicação de tratamento com medicamentos antiarrítmicos. Uma das complicações arrítmicas mais graves, frequentemente associada à morte súbita, é a taquicardia ventricular sustentada, que é a reentrada do estímulo elétrico em uma região circunscrita dos ventrículos, onde se encontra fibrose intensa entremeada de fibras miocárdicas viáveis, o que leva a condução do estímulo elétrico mais lento,[3] onde a ablação cirúrgica ou por cateter desse foco, interrompendo o circuito reentrante tem sido indicada.[4,5] Nos indivíduos que falecem de modo súbito, o coração é pouco ou moderadamente aumentado de volume quando sem grave insuficiência cardíaca, por discreta a moderada hipertrofia e discreta dilatação dos ventrículos. Quando falecem por insuficiência cardíaca mostram coração bastante aumentado de volume, com muita hipertrofia, globoso, com epicardite crônica em forma de placas, faixas ou pequenos nódulos ao longo das coronárias. Há dilatação de átrios e ventrículos, sendo frequente trombose intracavitária, com sede mais frequente no átrio direito e, em seguida, ponta do ventrículo esquerdo. Os trombos podem se desprender e formar êmbolos, ou sofrer organização, ficando o endocárdio espessado, esbranquiçado.

c. Reativação da doença crônica - Aspectos histológicos semelhantes aos da fase aguda podem ocorrer na evolução pós-transplante cardíaco em pacientes chagásicos ou em estados de imunossupressão como AIDS.[6] Nesses casos, é comum o aparecimento de nódulos na pele que lembram o chagoma de inoculação: infiltrado de mononucleares no tecido subcutâneo contendo numerosas formas amastigotas do *T. cruzi*. O diagnóstico de reagudização pode ser feito também pelo achado de tripomastigotas no exame direto do sangue ou da medula óssea, ou de parasitos em biópsia endomiocárdica de acompanhamento usual pós-transplante. Estes achados indicam que o parasita permanece residente no paciente sob controle do sistema imune, mesmo após a retirada o coração doente. Essa complicação de reagudização pós-transplante ficou mais rara porque os pacientes chagásicos têm recebido doses menores de tratamento imunossupressor.[7]

A ISQUEMIA, A FIBROSE E AS LESÕES DE AFILAMENTO DO MIOCÁRDIO

A lesão da ponta do ventrículo esquerdo na doença de Chagas é representada por afilamento, podendo acometer também o ventrículo direito, com desaparecimento total ou parcial do miocárdio, e substituição por fibrose. Também conhecida como lesão vorticilar pode se apresentar com protrusão (aneurisma) apical.[8] Muito comuns são as lesões do sistema nervoso autônomo intracardíaco, constituído por fibras nervosas e gânglios distribuídos no tecido gorduroso do epicárdio da parede dos átrios e do septo interatrial, que também é atingido pela inflamação, originando ganglionite, periganglionite e neurite crônicas. A lesão inicia-se já na fase aguda e contribui para a destruição neuronal que se continua na fase crônica da infecção. Para alguns estudiosos, a despopulação neuronal seria a principal responsável pela cardiopatia chagásica crônica (antigamente denominada cardiopatia parassimpaticopriva);[9] e seria um fator indutor de aneurisma da ponta e outras alterações fibróticas chagásicas.[10,11] Outra teoria proposta é que as alterações no sistema de condução decorrentes da infecção pelo *T. cruzi* na fase aguda destruiriam um ramo que levaria a informação elétrica de contração para a ponta do ventrículo esquerdo, o que causaria dilatação dessa região por falta de ativação elétrica.[12] Além da ponta, outras áreas de afilamento do miocárdio podem ocorrer, sendo uma das mais frequentes frequentes a região posterolateral do ventrículo esquerdo, próximo à valva mitral. Essa lesão é caracterizada por fibrose contendo fibras cardíacas remanescentes, à semelhança do infarto do miocárdio, sugerindo que essas lesões estão relacionadas com isquemia prévia.

Estudos prévios nossos sugerem que afilamentos da parede ventricular ocorrem por falta de suprimento sanguíneo

devido à baixa pressão de perfusão distal. Estudamos corações de autópsia de pacientes que morreram em grave IC, e que mostraram intensa dilatação da microcirculação, que pode ter sido induzida por citocinas ou substâncias vasodilatadoras.[13] Tal vasodilatação não foi vista em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática. Assim, a hipótese que levantamos é que a vasodilatação pode ocasionar uma falha na regulação arteriolar de distribuição equitativa de sangue, levando a diminuição da pressão de perfusão distal, isquemia e necrose principalmente nas regiões limítrofes de dupla irrigação (*watershed* ou *borderzone*).[14] Poder-se-ia, assim, explicar também pequenos focos de fibrose e tecido de granulação sugestiva de sequelas isquêmicas presentes difusamente no miocárdio de pacientes chagásicos. A falha na perfusão distal pode levar a áreas mais extensas de isquemia com substituição do tecido miocárdico por fibrose ou tecido adiposo nas regiões limítrofes de dupla irrigação, o que poderia explicar as lesões de adelgaçamento no ápice e na região posterolateral do VE, irrigadas, respectivamente, pelas artérias interventriculares anteriores e posteriores, artérias circunflexas e artéria coronária direita. (demonstrados no esquema da Figura 1 e aspectos macro e microscópicos na Figura 2) Essa lesão pode ser identificada *in vivo* por ressonância magnética.[15] Corroborando nossos achados, estudos radiológicos *post mortem* mostraram alterações vasculares no ápice de corações chagásicos com vasos distorcidos e escassos, associados com diminuída densidade arterial, sugerindo isquemia no aneurisma apical.[16]

Estas falhas de perfusão podem explicar relatos clínicos de pacientes chagásicos de dor torácica, porém cinecoronariografia normal, mas análise com thallium 201 mostrando defeitos de perfusão em segmentos durante teste de esforço. Os defeitos eram reversíveis em regiões com mobilidade da parede normal ou discretamente diminuída e defeitos fixos em regiões fibróticas e os autores relacionaram com possível anormalidade parassimpática no controle da microcirculação coronariana.[17] Posteriormente se confirmou presença de reperfusão anormal regional em diferentes grupos de pacientes chagásicos por marcadores radioativos e que se associou a anormalidades de contratilidade da parede miocárdica e progressão da disfunção ventricular.[18] Estudos de infecção chagásica experimental também mostraram lesões hipóxicas por alteração da microcirculação,[19]

No sistema excitocondutor, feixe de His, também há dupla irrigação (artéria septal da descendente anterior e artéria na *cruz cordis* da coronária direita), e seria mais suscetível à isquemia pelas razões anteriormente descritas, explicando inflamação crônica inespecífica, fibrose e atrofia, às vezes com infiltração de tecido adiposo, principalmente no seu ramo intramiocárdico direito, explicando bloqueio AV e bloqueio do ramo direito. (Figura 1)

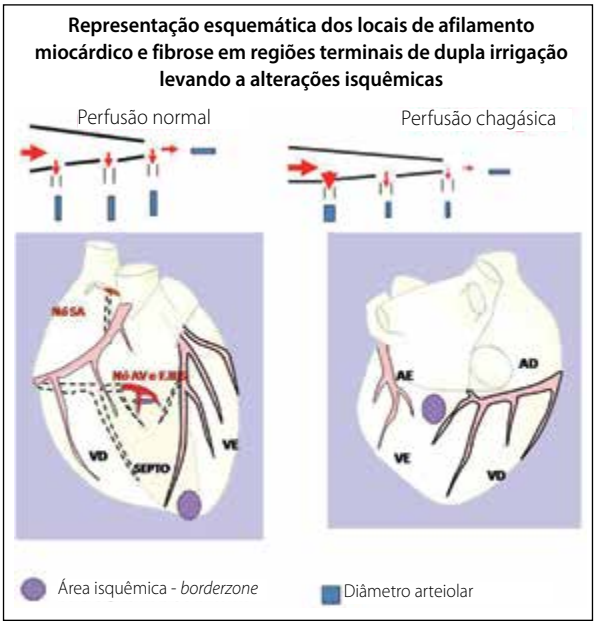


Figura 1. Regiões limítrofes de irrigação arterial: À esquerda vista anterior do coração Ponta VE (entre a coronária descendente anterior - DA e descendente posterior - DP). Nó AS e Feixe de His, (entre a circunflexa (Cx) e coronária direita (CD).

Nó AV - Nó Atrioventricular; SA - sinoatrial; VD - ventrículo direito; VE - ventrículo esquerdo; AD átrio direito, AE - átrio esquerdo.

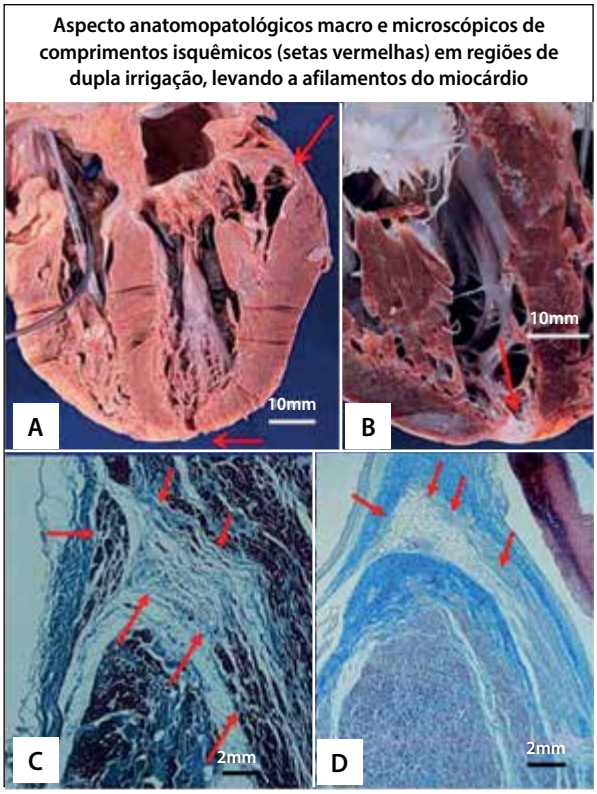


Figura 2. Área de afilamento miocárdio de substituição por fibrose e gordura (identificadas por setas vermelhas) devido à isquemia em regiões de dupla irrigação. Em A) afilamentos na parede látero-basal e ápice do VE em coração com implante de marcapasso. B) afilamento com fibrose na ponta do VE. C) aspecto histológico da região de bifurcação do feixe His com fibrose do ramo direito. D) bifurcação do feixe de His em grande parte substituído por tecido adiposo e fibrose.

INFLAMAÇÃO, MICRORGANISMOS E A VASODILATAÇÃO

Estudos com biópsia endomiocárdica mostraram miocardite linfocitária em cerca de 60% dos pacientes com arritmia e 90% daqueles com insuficiência cardíaca grave.[20,21] Pacientes falecidos subitamente ou com insuficiência cardíaca mostram

lesões histológicas qualitativamente semelhantes, porém mais intensas.[1] Há inflamação crônica fibrosante no miocárdio que varia de área para área e de indivíduo para indivíduo. O infiltrado inflamatório é constituído predominantemente por linfócitos e macrófagos, além de eosinófilos, plasmócitos, neutrófilos e mastócitos, acompanhado de intensa fibrose, que às vezes circunda fibras cardíacas isoladas. A intensidade do infiltrado inflamatório não guarda relação com a presença e a quantidade de parasitos, com linfócitos agredindo fibras cardíacas não parasitadas sugerindo autoimunidade.[22,23] No entanto nossos trabalhos mais recentes têm sugerido que, outros fatores além do parasito estão associados, e que podem perpetuar a inflamação.

Antígenos e de DNA de *T. cruzi* presentes em pequena quantidade nos focos de inflamação miocárdica sugerem que o parasita ainda tem um papel na fase crônica.[24,25] O encontro de ninhos de amastigotas de *T. cruzi* é raro, sendo que fibras cardíacas parasitadas mais íntegras não despertam reação imunológica, ou seja, há apresentação de antígenos pela fibra cardíaca ao sistema imunitário. Outro aspecto particular é que não há apoptose de miocélulas cardíacas,[26] diferentemente da cardiomiopatia dilatada idiopática que mostra relação com a IC.[27]

A miocardite é predominantemente por linfócitos T CD8+, que aumenta na presença de antígenos do *T. cruzi* mas não se acompanha de aumento de linfócitos T CD4+, mas de citocinas inflamatórias.[28] Esse aumento de citocinas inflamatórias poderia explicar a intensa vasodilatação que discutimos acima e que levaria a falha na perfusão nos territórios distais, principalmente nas zonas limítrofes de dupla irrigação.

A presença de outros microrganismos poderia explicar essa exacerbação da inflamação, e a falta de resposta a tratamento especifico contra o *T. cruzi*.[29,30] Revisão de biópsias endomiocárdicas das décadas de 1980 e 1990 mostrou agentes infecciosos primitivos como micoplasmas, clamídias e arqueias,[31] e que podem ter sido carreados pelo próprio *T. cruzi*. Micoplasmas e clamídias parecem favorecer a sobrevivência de outros agentes infecciosos no hospedeiro.[32,33] Isto pode explicar a falta de apoptose de cardiomiócitos descrita acima na cardiopatia chagásica. O encontro de arqueias tem ainda um significado patogenético mais forte: são os mais antigos microrganismos já descritos na natureza, considerados não patogênicos, mas que aumentam inflamação. Elas captam proteínas gerando resposta imune aumentada de linfócitos T CD8+, sem ativação de resposta T CD4+,[34] aspecto este característico da miocardite chagásica.[35] A presença desses outros microrganismos pode explicar a fibrose acentuada ao redor das fibras cardíacas, isoladamente ou em grupos.[36]

PAPEL DE MICROPARTÍCULAS NA DOENÇA DE CHAGAS: NOVOS AVANÇOS E DESAFIOS

Pequenas vesículas revestidas por membranas têm sido implicadas na comunicação entre células humanas, como por exemplo, as produzidas por células cardíacas, incluindo corpos apoptóticos, microvesículas (também chamadas micropartículas) e exossomos.[37] As diferentes vesículas são diferenciadas entre si pela sua origem subcelular, tamanho e conteúdo.

Micropartículas (MPs), em geral têm entre 100 e 1000 μm, são geradas de células por brotamento da membrana celular externa, quando a célula é exposta a estímulos pró-trombóticos e pró-inflamatórios, diferenciação celular e senescência.[38] MPs contêm moléculas bioativas que incluem uma variedade de estruturas adesivas, citocinas, receptores de células, microRNA, etc.[37]

Exossomos são vesículas extracelulares com tamanho variando entre 30 e 100nm, flutuando em uma densidade entre 1,13-1,19 g/ml quando se usa ultracentrifugação em gradiente linear de sacarose.[39] Os exossomos eram vistos como vesículas de descarte de material da célula, porém hoje têm sido vistos como tendo um papel na comunicação intercelular envolvendo tanto a fisiologia normal da célula[40] quanto condições patológicas.[41] Tem se descoberto que exossomos contêm dupla fita de DNA, RNA mensageiro, microRNA, etc. e que são funcionantes nas células receptoras.[42]

Assim, a troca de conteúdos de exossomos pode representar uma maneira efetiva e eficiente de comunicação intercelular. Além disso, sabe-se hoje que proteínas e RNA presentes no interior de exossomos são altamente regulados por vários estímulos de processos patológicos e condições que induzem doença.[43]Desta forma, muitas doenças podem ser diagnosticadas pelo conteúdo dos exossomos presentes no indivíduo e podem ser futuros biomarcadores diagnósticos e prognósticos.

Exossomos em condições de doença podem induzir efeitos deletérios sobre o remodelamento cardíaco, estando aumentado na IC.[44] Porém, exossomos estão associados à cardioproteção,[45] podendo ter um potencial papel terapêutico no tratamento das doenças cardiovasculares.[46,47]

MPs ou microvesículas podem também ser produzidas e liberadas por microrganismos.[30] Conforme descrito acima encontramos microrganismos em pacientes chagásicos, principalmente micoplasmas, clamídias e arqueias. O estudo sugeriu que a forma com IC está relacionada à maior ativação do complemento, fibrose e miocardite linfocitica, pela presença de arqueias patogênicas, maior interação entre microorganismos, e maior virulência. Na FI, micoplasmas e clamídias não estão em simbiose, e em conjunto com arqueias elétron densas não patogênicas levariam a menor ativação do complemento, menor degradação de miosina, sem reação "autoimune".

Estudos posteriores do nosso laboratório mostraram que soros de pacientes chagásicos FI mostram aumento significativo de exossomos que seriam protetores da IC, possivelmente removendo proteínas anormais do soro, como por exemplo, metaloprotease de arqueia.[48,49] Por outro lado, na forma crônica IC esses exossomos protetores estão em número diminuído, mas há exossomos derivados de arqueia.[50,51] Ou seja, a presença de arqueias patogênicas estaria relacionada ao desenvolvimento de complicações cardíacas, seja por aumentarem a inflamação, vasodilatação da microcirculação, e também diminuindo a formação de exossomos protetores.[52,53]

Em conclusão, novos achados sugerem que a evolução crônica da doença de Chagas pode estar relacionada à presença de outros microrganismos (micoplasmas, clamídias e arqueias), talvez trazidos ao miocárdio em simbiose com o *T. cruzi*. As arqueias aumentariam a inflamação por apresentação de antígenos aos linfócitos T CD8+, podendo levar a uma vasodilatação da microcirculação. Isto levaria a falha na

distribuição de sangue homogênea no miocárdio, áreas de isquemia em regiões distais de dupla irrigação com regiões de afilamento e dilatação aneurismática ventricular, fibrose e infiltração gordurosa do feixe de His, no sinoatrial e atrioventricular. Microrganismos intra fibra cardíaca podem induzir fibrose ao redor dos cardiomiócitos, os quais se tornam extremamente hipertróficos por não entrarem em apoptose. A simbiose entre esses microrganismos pode levar à produção de micropartículas infecciosas que circulam e fazem parte da patogenia da descompensação cardíaca. Assim, a ação terapêutica na doença de Chagas tem de incluir uma eliminação simultânea desses diferentes microrganismos e não somente o T. *cruzi*.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida H, Rocha A. Contribuição ao estudo da anatomia atológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. Rev Soc Bras Med Trop. 1975;(9):269-82.
2. 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.
3. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation. 2007; 115(9):1109–23.
4. Friedman PA, Packer DL, Hammill SC. Catheter ablation of mitral isthmus ventricular tachycardia using electroanatomically guided linear lesions. J Cardiovasc Electrophysiol. 2000;11(4):466-71
5. 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.
6. Rosemberg S, Chaves CJ, Higuchi ML, Lopes MB, Castro LH, Machado LR. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of *Trypanosoma cruzi* infection in a patient with AIDS. Neurology. 1992;42(3 Pt 1):640-2
7. Bacal F, Silva CP, Pires PV, Mangini S, Fiorelli AI, Stolf NG, et al. Transplantation for Chagas' disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. ClinTransplant. 2010;24(2):E29-34.
8. Andrade ZA, Andrade SG. A patologia da doença de Chagas (Forma crônica cardíaca). Bol Fund Gonçalo Moniz. 1955;(6):1-53.
9. Köberle, F: Pathogenesis of Chagas' disease. Ciba Found Symp. 1974;(20):137-52.
10. KöberleF: Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. Adv Parasitol. 1968;6:63-116.
11. Oliveira JS, Mello De Oliveira JA, Frederigue U Jr, Lima Filho EC: Apical aneurysm of Chagas' heart disease. Br Heart J. 1981;46(4):432-7.
12. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. Am Heart J. 1978;95(3):316-24.
13. 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.
14. de Lourdes Higuchi M. Human chronic cagasic cardiopathy: participation of parasite antigens, subsets of lymphocytes, cytokines and microvascular Aabnormalities. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999;94, Suppl.1: 263-7.
15. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Júnior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. Artif Organs. 2007;31(4):259–67.
16. 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
17. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Júniorr 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.
18. 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.
19. Rossi MA, Carobrez SG. Experimental Trypanosoma cruzi cardiomyopathy in BALB/c mice: histochemical evidence of hypoxic changes in the myocardium. Br J Exp Pathol. 1985; 66(2):155–60.
20. Pereira Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, et al Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. Am Heart J. 1986;111(2):307–12.
21. Higuchi ML, De Morais CF, Pereira Barreto AC, Lopes EA, Stolf N, Bellotti G, et al. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. Clin Cardiol.1987;10(11): 665–70.
22. Cunha-Neto E, Teixeira PC, Fonseca SG, Bilate AM, Kalil J. Myocardial gene and protein expression profiles after autoimmune injury in Chagas' disease cardiomyopathy. Autoimmun Rev. 2011; 10(3):163-5.
23. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SG, Kalil J, Engman D M. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. Autoimmunity. 2006;39(1):41-54.
24. 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.
25. Higuchi ML, De Brito T, Martins Reis M, Barbosa A, Bellotti G, Pereira Barreto AC, et al. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: Light microscopy and immunohistochemical findings. Cardiovasc Pathol. 1993;(2):101-6.
26. Metzger M, Higuchi ML, Brito T. Lack of apoptosis of cardiomyocytes in chronic chagasic myocarditis. Virchow's Arch. 2001;439 (6):352-9(18th European Congress of Pathology).
27. Metzger M, Higuchi ML, Moreira LF, Chaves MJ, Castelli JB, Silvestre JM, et al. Relevance of apoptosis and cell proliferation for survival of patients with dilated cardiomyopathy undergoing partial left ventriculectomy. Eur J Clin Invest. 2002;32(6):394-9.
28. Reis MM, Higuchi ML,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 T. cruzi antigens. Clin Immunol Immunopathol.1997;83(2):165-72.
29. Rodriques Coura J, de Castro SL . A critical review on Chagas disease chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002; 97(1):3-24.
30. 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, N Engl J Med. 2015;373(14):1295-306.
31. 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.

32. Dessì D, Delogu G, Emonte E, Catania MR, Fiori PL, Rappelli P. Long-term survival and intracellular replication of Mycoplasma hominis in Trichomonas vaginalis cells: potential role of the protozoon in transmitting bacterial infection. Infect Immun. 2005;73(2):1180-6.

33. Fan T, Lu H, Hu H, Shi L, McClarty GA, Nance DM, et al. Inhibition of apoptosis in chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation. J Exp Med.1998;187(4):487-96.

34. Krishnan L, Sad S, Patel GB, Sprott GD. Archaeosomes induce long-term CD8+ cytotoxic T cell response to entrapped soluble protein by the exogenous cytosolic pathway, in the absence of CD4+ T cell help. J Immunol. 2000;165(9):5177-85.

35. Higuchi MD, Reis MM, Aiello VD, Benvenuti LA,Gutierrez PS, Bellotti G, et al. Association of an increase in CD8+ T cells with the presence of Trypanosoma cruzi antigens in chronic, human, chagasic myocarditis. Am J Trop Med Hyg. 1997;56(5):485-9.

36. Higuchi MdeL, Benvenuti LA, Martins Reis M, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. Cardiovasc Res. 2003;60(601):96-107.

37. Sluijter JP, Verhage V, Deddens JC, van den Akker F, Doevendans PA. Microvesicles and exosomes for intracardiac communication, Cardiovasc Res. 2014;102(2):302–11.

38. Buzas EI, György B, Nagy G, Falus A, Gay S. Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(610):356-64.

39. Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, Conrad R. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. Biochim Biophys Acta. 2012;1820(7):940-8.

40. Pan BT, Teng K, Wu C, Adam M, Johnstone RM. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. J Cell Biol. 1985;101(3):942-8.

41. Record M, Carayon K, Poirot M, Silvente-Poirot S. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiologies. Biochim Biophys Acta. 2014;1841(1):108-20.

42. Thakur BK, Zhang H, Becker A, Matei I, Huang Y, Costa-Silva B, et al. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection. Cell Res. 2014;24(6):766-9.

43. Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Madrid F, Mittelbrunn M. Sorting it out: regulation of exosome loading. Semin Cancer Biol. 2014;28:3-13.

44. Turturici G, Tinnirello R, Sconzo G, Geraci F. Extracellular membrane vesicles as a mechanism of cell-to-cell communication: advantages and disadvantages. Am J Physiol Cell Physiol. 2014;306 (7):C621-33.

45. Pfeifer P, Werner N, Jansen F. Role and function of microRNAs in extracellular vesicles in cardiovascular biology. BioMed Res Int. 2015;2015:161393.

46. Zhang X, Wang X, Zhu H, Zhu C, Wang Y, Pu WT, et al. Synergistic effects of the GATA-4-mediated miR-144/451 cluster in protection against simulated ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte death. J Mol Cell Cardiol. 2010;49(5):841-50.

47. Giricz Z, Varga ZV, Baranyai T, Sipos P, Pálóczi K, Kittel Á, et al. Cardioprotection by remote ischemic preconditioning of the rat heart is mediated by extracellular vesicles. J Mol Cell Cardiol. 2014;68:75-8.

48. Higuchi ML, Ikegami RN, Kawakami JT, Reis MM, Santos MHH, V. Issa S., et al. Archaeal DNA and Heart Failure in Chagasic Patients. Archaeal DNA and heart failure in chagasic patients. In: Heart Failure, 2013, Lisboa. Eur J Heart Fail. 2013;(15):S38-S38.

49. Reis MM,Higuchi ML, Ihegami RN, Kawakami J,Ianni B, Pereira J J, et al. Electron lucent serum microparticles are related with heart failure in Chagas disease. In: Heart Failure, 2013, Lisboa. Eur J Heart Fail. 2013;(15):S48-S48.

50. Higuchi ML, Kawakami JT, Ikegami RN, Reis MR, Pereira JJ, Ianni B,et al. Archaeosomal microparticles ridding metalloproteases from the serum may explain protection against heart failure in chagasic patients with asymptomatic indeterminate form. In: ESC Congress 2014, Barcelona, Spain, 30 August – 3 September 2014. Eur Heart J. 2014;(35): Suppl 1;1010-S1010.

51. Higuchi ML, Kawakami J; Pereira JJ, Ikegami RN, Reis M M, Mangini S, et al. A insuficiência cardíaca em pacientes com Doença de Chagas está associada com micropartículas, DNA e colagenase de arqueia no soro. In: XXXV Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2014, São Paulo. Rev Soc Cardiol do Estado de São Paulo. 2014;(24): Supl B 129-129.

52. Higuchi ML, Kawakami J; Ikegami RN, Reis M M, Ianni B, Buck P, et al. Exosomes containing Archaeal DNA Are Increased in the Serum of Heart Failure Chagas' Disease Patients. In: American Heart Association's 2015 Scientific Sessions, 2015, Orlando, USA. Circulation, 2015;(132):A14635

53. Higuchi ML, Kawakami JT, Ikegami RN, Reis M M, Pereira JJ, Ianni B, et al. Exossomos elétron densos contendo DNA de arquéia estão aumentados no soro de pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca. In: XXXVII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2016, São Paulo. Suplemento da Rev Soc Cardiol do Estado de São Paulo. 2016;(26):110.

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI*: PERSISTÊNCIA DO PARASITA E AUTOIMUNIDADE

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TRYPANOSOMA CRUZI INFECTION: PERSISTENCE OF THE PARASITE AND AUTOIMMUNITY

Marcus Vinicius Simões[1]
André Schmidt[1]
Denise Mayumi Tanaka[1]

1. Universidade de São Paulo, Centro de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Correspondência:
Centro de Cardiologia Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Campus Universitário – Monte Alegre, S/N - CEP: 14048-900, Ribeirão Preto,SP, Brasil.
msimoes@fmrp.usp.br

RESUMO

Apesar de a doença de Chagas ter sido intensamente estudada ao longo de mais de um século desde sua descoberta, existem lacunas de conhecimento com relação aos mecanismos fisiopatogênicos que levam ao desenvolvimento tardio da cardiomiopatia chagásica crônica. Um aspecto intrigante da doença é a complexa interação entre o hospedeiro e o parasita e suas repercussões. A ocorrência de documentada inflamação tecidual, presente mais intensamente na fase aguda, mas persistente em baixa intensidade também na fase crônica, pode ser consequência do tropismo cardíaco do parasita ou de alterações autoimunes. Nesta revisão, nós abordaremos as evidências do papel patológico da persistência do parasita e da autoimunidade na patogênese da doença de Chagas.

Descritores: Doença de Chagas; *Trypanossoma cruzi*; Autoimunidade; Cardiomiopatia.

ABSTRACT

Although Chagas disease has been studied intensely for more than a century since it was first discovered, there are gaps in the knowledge of the physiopathogenic mechanism that lead to the late development of chronic chagasic cardiomyopathy. An intriguing aspect of the disease is the complex interaction between the host and the parasite and its repercussions. The occurrence of documented tissue inflammation, which is more intensely present in the acute phase but also persists with lower intensity in the chronic phase, may be a consequence of cardiac tropism of the parasite or of autoimmune changes. In this review, we address the evidence of the pathological role of persistence of the parasite and autoimmunity in the pathogenesis of Chagas disease.

Descriptors: *Chagas disease; Trypanossoma cruzi; Autoimmunity; Cardiomyopathy.*

INTRODUÇÃO

Desde a sua descoberta, há mais de 100 anos, a doença de Chagas, tem sido amplamente estudada, porém os mecanismos etiopatogênicos que levam ao desenvolvimento tardio da cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), ainda não são completamente entendidos. A forma cardíaca crônica da doença de Chagas é caracterizada pela persistência do parasita em baixo grau, presença de inflamação incessante e de baixa intensidade do tecido miocárdico, com progressivo remodelamento do miocárdio e de vasos, caracterizado pela dilatação de câmaras cardíacas e consequente fibrose.[1,2]

Um aspecto bastante intrigante na fisiopatogênese da CCC é a complexa interação hospedeiro-parasita e suas posteriores repercussões. Nas últimas décadas, a relevância do papel da persistência do parasita e dos fenômenos autoimunes no desenvolvimento da CCC têm sido tema de debate. É sabido que durante o desenvolvimento da doença ocorre uma progressiva deterioração da função miocárdica, com alterações funcionais e estruturais, possivelmente secundárias a um contínuo e intenso processo inflamatório.[3]

Logo após a infecção inicial, os indivíduos infectados podem desenvolver miocardite aguda, que é caracterizada pela destruição de miócitos, infiltração linfocítica miocárdica e hiper-regulação de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, quimiocinas e oxido nítrico.[4] A presença de miocardite está relacionada com o desenvolvimento de formas mais severas da doença, como demonstrado em estudos com biópsia em humanos.[5] Adicionalmente, em modelo experimental de CCC em hamsters, foi evidenciado correlação entre o remodelamento ventricular, caracterizado pela dilatação de câmaras esquerdas, alterações no perfil inflamatório e fibrose.[6]

Diversos mecanismos são propostos para explicar a patogênese da doença cardíaca crônica, incluindo dano direto aos cardiomiócitos pelo parasita, lesão resultante da exposição a respostas imunes especificas ao parasita, dano celular causado por respostas imunes não especificas, microvasculopatia resultante de vários mecanismos patogênicos, que determina isquemia, inflamação e reação autoimune.[7,8]

Nesta revisão, nós abordamos as evidências sobre o papel patológico da persistência do parasita e da autoimunidade na patogênese da doença de Chagas.

PERSISTÊNCIA DO PARASITA

Durante a fase aguda da doença de Chagas existe uma alta carga parasitária, que desencadeia forte resposta imune adaptativa e inata contra o parasita *T. cruzi*, que leva ao seu controle biológico, porém, não à sua completa eliminação. Desta forma, evidências sugerem que a doença progrida lentamente como uma infecção incessante e de baixo grau.[2]

As formas tripomastigotas do *T. cruzi* invadem os fagócitos em todo organismo. Alguns deles podem ser destruídos, mas a maioria se replica e completa seu ciclo de vida, diferenciando-se em novas formas, que invadem outros tipos de células e tecidos. As formas amastigotas intracelulares podem permanecer no hospedeiro por anos, principalmente nas células musculares.[9]

A interação entre o parasita e o hospedeiro são dependentes de diversos mecanismos moleculares, incluindo variações no tropismo tecidual que são dependentes das propriedades genéticas tanto do parasita como do hospedeiro. Tais variações poderiam explicar as diferentes apresentações clínicas da doença de Chagas.[10] Por exemplo, as formas digestivas só ocorrem nos países localizados abaixo da bacia amazônica onde a linhagem denominada *T. cruzi II* predomina. Nos países acima da bacia amazônica predomina a linhagem *T. cruzi I* e formas digestivas inexistem.[11]

A miocardite é uma característica patológica relevante nas diferentes fases evolutivas da doença de Chagas. Muitos mecanismos têm sido propostos por promover inflamação tecidual, no entanto, os determinantes desse processo inflamatório e a relevância de cada um deles ainda é matéria de discussão.[12] A primeira hipótese foi descrita inicialmente por Carlos Chagas, que sugeriu que a presença de ninhos de parasitas e de suas toxinas poderiam causar danos mecânicos ao cardiomiócitos e degradação dos tecidos, desencadeando o processo inflamatório crônico.[9,13]

Posteriormente, observou-se uma acentuada dissociação entre a gravidade dos infiltrados inflamatórios e a escassez de parasitas no miocárdio, avaliados por histopatologia, reforçando a ideia de que mecanismos imunes eram os principais fatores nesse processo fisiopatogênico.[14]

Vale ressaltar que os aspectos histopatológicos que embasaram a noção por muito tempo vigente de que a inflamação e destruição miocárdica na fase crônica da cardiomiopatia ocorriam sem a presença do parasita, eram derivados de estudos com microscopia óptica sem auxílio das modernas técnicas de imunohistoquímica e biologia molecular para detectar a presença do parasita ou seus componentes. Com o desenvolvimento de técnicas de maior sensibilidade, foi observada a presença de antígenos e/ou DNA de *T. cruzi* em biópsias e autopsias miocárdicas de pacientes com a doença cardíaca crônica,[12,15,16] evidenciando a possível persistência do parasita na fase crônica. Adicionalmente, documentou-se correlação entre a detecção de antígenos e a intensidade do processo inflamatório miocárdico, na qual, observou-se 100% de positividade ao antígeno em fragmentos de pacientes que apresentavam miocardite severa, e nos casos de miocardite leve ou que não havia infiltrados inflamatórios, não foram encontrados fragmentos de parasitas. Esses achados demonstram a importância da participação do parasita na manutenção e intensidade da inflamação miocárdica na CCC.[16,17]

Adicionalmente, alguns estudos têm mostrado intensa resposta imune, tanto contra antígenos do parasita quanto às proteínas próprias do hospedeiro, após a exposição a antígenos do *T. cruzi*, indicando que a persistência desses antígenos ou do próprio DNA do *T. cruzi* é suficiente para desencadear intensas respostas imunes até mesmo na ausência de parasitas vivos.[12,18]

As lesões miocárdicas, desencadeadas por destruição de cardiomiócitos, são associadas a infiltrados inflamatórios rico em células T, com predominância de $CD8^+$ especificas ao *T. cruzi* e posterior desenvolvimento de fibrose.[19-21] Isso reforça a ideia de que de que o recrutamento e expansão de células T específicas ao *T. cruzi* ao miocárdio, estejam relacionadas à persistência do parasita na fase crônica da doença.

Além do dano direto ao tecido miocárdico, é descrito na literatura que o *T. cruzi* ativa os receptores B2 do sistema da bradicinina levando a vasodilatação e edema intersticial, e também produz vários lipídeos bioativos, incluindo tromboxano A e prostaglandinas, que promovem constrição vascular, agregação plaquetária e proliferação do músculo liso vascular.[10] A presença do parasita pode também induzir o estresse oxidativo, que está correlacionado à gravidade da doença cardíaca crônica.[22]

Outro aspecto a ser salientado é a ocorrência de constante reativação da doença de Chagas após transplante cardíaco[23] e doenças imunodepressoras, como HIV, indicando que existem parasitas viáveis remanescentes no hospedeiro, embora a infecção possa permanecer quiescente por longos períodos.[24,25]

Recentemente, demonstrou-se que a carga parasitária durante a infecção por *T. cruzi* é um determinante primário para o padrão da resposta imune do hospedeiro, que irá resultar no controle do parasita ou causar dano tecidual.[26] Nesse contexto, reforços a essa teoria são provenientes de estudos empregando-se tratamento com drogas antiparasitárias. A utilização dessas drogas quando estabelecidas na fase aguda da doença, pode prevenir a progressão da doença para a fase crônica em 50-70% dos pacientes.[27] Hyland et al.[28] demonstraram que o tratamento com benzonidazol durante a fase aguda da doença de Chagas em camundongos reduziu a mortalidade e a gravidade da doença, sugerindo que a eliminação do parasita possa resultar na atenuação ou eliminação da reação autoimune na fase crônica da infecção, principalmente por reduzir a extensão do dano aos cardiomiócitos e atenuar o mimetismo molecular.[28]

O tratamento com antiparasitários na fase crônica da doença de Chagas ainda é controverso. Apesar de alguns

estudos em modelo de camundongos cronicamente infectado por *T. cruzi* demonstrarem redução da carga parasitária, da inflamação e de distúrbios de condução, com atenuação da cardiomiopatia após a administração de benzonidazol,[29-31] existem poucas evidências clínicas que reforcem esses resultados, uma vez que grande parte dos casos da doença são detectados em fases mais avançadas da doença, onde os parasitas são escassos.

Em um estudo clínico, a eficácia do tratamento com itraconazole e alopurinol foi avaliada em 404 pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Os indivíduos foram monitorados por quatro anos com exames clínicos, sorologia, hemocultura e eletrocardiograma. Houve redução da carga parasitológica em 44% dos tratados com alopurinol, 53% com itraconazol, avaliados por xenodiagnóstico, e normalização do ECG em 36,5% e 48,2%, respectivamente, dos pacientes com cardiomiopatia chagásica.[32] Esses pacientes foram seguidos ao longo de nove anos, e, considerando os pacientes que tinham ECG normal no basal (forma indeterminada), somente 2,2% dos tratados com itraconazol *vs* 25% dos tratados com alopurinol, desenvolveram anormalidades no ECG durante esse período.[33] Quando um grupo de 109 sujeitos da coorte original foi reavaliado 11 anos após o tratamento, apenas 13 de 21 pacientes que apresentavam negatividade parasitológica ao xenodiagnóstico tinham o ECG normal, sugerindo que o tratamento pode ser efetivo, mas no regime oferecido a taxa de "cura" pode ser considerada muito baixa.[34]

Recentemente, foram publicados os resultados de um estudo clínico prospectivo multicêntrico randomizado e duplo cego, o *Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT)*, envolvendo 2854 pacientes na fase crônica da cardiopatia chagásica, que receberam benzonidazol ou placebo oralmente por até 80 dias e foram seguidos por uma média de 5,4 anos. Foram incluídos neste estudo pacientes entre 18 e 75 anos de idade que apresentassem pelo menos dois testes sorológicos positivos para o *T. cruzi* e que tivessem evidências de cardiomiopatia, avaliados por ECG, raio-X de tórax, ecocardiograma ou ventriculografia. Os pacientes foram avaliados ao 11º e 21º dia e ao final do tratamento, e então foram avaliados anualmente até o final do estudo. Foram colhidas amostras sanguíneas para análises de PCR de fragmentos genômicos de *T. cruzi* no basal, final do tratamento, dois anos após o início e no final do tempo de seguimento. Foi considerado como desfecho primário a ocorrência de morte, morte súbita revertida, taquicardia ventricular sustentada, implante de marcapasso ou cardiodesfibrilador implantável, desenvolvimento de nova insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou outros eventos tromboembólicos. Nesse estudo, observou-se a ocorrência do desfecho primário em 27,5% dos pacientes tratados com benzonidazol e 29,1% no grupo tratado com placebo, sem diferença entre os grupos. No entanto, a administração de benzonidazol em pacientes com cardiomiopatia chagásica já estabelecida foi capaz de reduzir a detecção de parasitas no soro apesar de, aparentemente, não impedir a progressão da deterioração clínica ao longo de 5,4 anos de seguimento.[35] Análises com subtipos de *T. cruzi*, eventual seguimento mais longo e novos regimes terapêuticos podem advir destes resultados, considerando a longa história natural da doença de Chagas.

Neste contexto, recentemente foram publicados os resultados de um estudo retrospectivo incluindo 310 pacientes com doença de Chagas crônica que apresentavam ECG sem alterações, estando, portanto na forma indeterminada. Destes, 263 pacientes receberam tratamento com benzonidazol e 47 não foram tratados. Após 20 anos de seguimento, cerca de 79% dos indivíduos tratados e 46,8% dos não tratados permaneceram sem alterações no ECG ($p<0,0001$). Adicionalmente, a ocorrência de alterações eletrocardiográficas e de eventos clínicos, como insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, mortalidade geral e cardiovascular, foi menos prevalente nos pacientes tratados. Na análise multivariada, o tratamento com o antiparasitário foi uma variável independente para a manutenção de um padrão eletrocardiográfico normal, e este, por sua vez, foi uma variável independente para a prevenção de eventos clínicos.[36]

Portanto, ainda que a controvérsia exista em relação aos benefícios nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica já avançada, os dados da literatura sugerem que a persistência do parasita desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da cardiomiopatia chagásica crônica a partir da forma indeterminada, diretamente induzindo a lesão tecidual ou de maneira indireta, gerando inflamação e distúrbios de condução, que mais tardiamente levam a degeneração miocárdica. Levando em consideração os estudos disponíveis, a terapia com agentes antiparasitários parece ser mais benéfica em pacientes que apresentam a forma indeterminada da doença.

AUTOIMUNIDADE

Durante as últimas décadas a autoimunidade tem sido considerada como um importante mecanismo fisiopatogênico, contribuindo para o desenvolvimento da CCC. Essa teoria tem recebido reforços substanciais tanto pré-clínicos quanto clínicos.[37,38] O *T. cruzi* desencadeia múltiplos fenômenos autoimunes, a maioria deles relacionados ao mimetismo molecular e danos a órgãos específicos.[39]

Um aspecto notável da fase crônica da doença de Chagas é a presença de células inflamatórias no miocárdio, embora as técnicas histológicas não demonstrem a presença de parasitas no meio intracelular. Os achados histopatológicos das lesões cardíacas são consistentes com inflamação e remodelamento tecidual, com presença de miocardite rica em macrófagos e células T, hipertrofia e fibrose, resultante principalmente dos danos às fibras miocárdicas.[5] Estudos demonstram que existe uma correlação positiva entre a presença de miocardite e o posterior desenvolvimento de fibrose intersticial.[15]

A escassez de parasitas durante a fase crônica da doença de Chagas, associada a presença de atividade inflamatória com aumento dos níveis de citocinas Th1 e supressão das citocinas Th2[40,41] de maneira incessante, porém de baixa intensidade, levou diversos investigadores a sugerir que o dano tecidual miocárdico poderia ter origem autoimune.

Vários mecanismos têm sido aventados como desencadeador da agressão autoimune após a infeção do *T. cruzi*, sendo eles: a) exposição a antígenos secundária à lesão tissular, seguida pela sensibilização do local, com respostas inflamatórias

apropriadas; b) mimetismo molecular, na qual células T e B reconhecem antígenos parasitários que compartilham epítopos estruturalmente semelhantes aos antígenos do hospedeiro, gerando resposta imune com reatividade cruzada; c) a ativação policlonal levando a produção de auto-anticorpos.[19,39]

Durante a infecção por *T. cruzi*, a resposta imune inata e adquirida é vital para a sobrevivência do hospedeiro. Muitas células do sistema imune inato, como células dendríticas, macrófagos e células "*natural Killer"* promovem endocitose dos parasitas, desempenhando um importante papel nesse controle inicial de replicação do *T. cruzi.*[42] Estudos empregando imunohistoquímica para avaliação da produção de citocinas no tecido miocárdico em modelo experimental de CCC em camundongos demonstram que existe uma produção persistente de TNF- α, TGF-β, IL-1α, IL-6, IFN-γ, e IL-10.[43]

No entanto, é essencial que a resposta imune seja balanceada. Desta forma, a produção de citocinas pró-inflamatórias é necessária para ativar as respostas efetoras dos linfócitos T, que initerruptamente ou em excesso podem estar associadas com a patogênese tardia da CCC. Por outro lado, a produção citocinas pelas células T regulatórias (Treg) está relacionada ao controle local da resposta inflamatória, evitando destruição tecidual extensiva.[44,45]

Diversos estudos demonstram que as células Th1 são importantes para controlar a parasitose durante a infecção inicial,[20,46] mas também podem contribuir para o desenvolvimento da inflamação patogênica durante a progressão da infecção por *T. cruzi.*[18,40,47] Nesse cenário, a IL-17, que é uma proteína associada a funções tanto anti como pró-inflamatórias em diversos modelos de doença, pode ter papel anti-inflamatório nas infecções por *T. cruzi*, atenuando as funções pró-inflamatórias das células Th1, sem interferir no *clearance* do parasita.[47]

Guedes et al.[47] demonstraram que pacientes com cardiomiopatia avançada apresentam deficiência na atividade supressiva inflamatória, desencadeada pelas células Treg, levando a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IFN-γ pelos leucócitos, enquanto que indivíduos com as formas menos agressivas da doença apresentam níveis mais altos de citocinas regulatórias, como a IL-10 e IL-17. Adicionalmente, a redução de células Treg, associada a redução de IL-10 foi correlacionada com o desenvolvimento de formas mais severas de cardiomiopatia.[47]

De maneira semelhante, são observados aumento da sinalização do IFN- γ no miocárdio de pacientes chagásicos.[40,48] Na literatura é descrito a existência de um desequilíbrio entre os níveis de IFN- γ e IL-10 na CCC.[47,49] A produção excessiva de IFN- γ associada à redução dos níveis de IL-10 pode resultar no controle eficiente da replicação do parasita, no entanto a inflamação crônica mediada pelo IFN- γ pode contribuir com as lesões teciduais mais tardiamente no miocárdio.[47]

Considerando esses achados, salienta-se a importância da atuação das células Treg na imunomodulação, no entanto, a presença de Treg é geralmente relacionada a persistência do patógeno, uma vez que mantem uma resposta imune atenuada contra agentes infecciosos.[50]

Outros estudos mostram que pacientes com CCC apresentam níveis elevados de óxido nítrico[51,52] e de TNF-α,[53] que contribuem para o desenvolvimento e gravidade da cardiomiopatia.[47] Adicionalmente, sabe-se que pacientes com as formas mais graves da doença, apresentam níveis mais altos de TNF- α[54,55] e este está relacionado a indução da síntese de colágeno e fibrose,[56] que são achados característicos das fases tardias da CCC.

Outro aspecto relacionado a autoimunidade é o denominado mimetismo molecular, que consiste em uma resposta imune à proteínas dos parasitas que reagem de forma cruzada com proteínas do tecido do hospedeiro e, desta forma, desencadeiam dano tecidual.[19] Existem muitos antígenos do *T. cruzi* que possuem reação cruzada com componentes cardíacos e não cardíacos do hospedeiro, como a presença de auto-anticorpos anti-neurônios,[57] auto- anticorpos contra galectina-1[58] e contra receptores muscarínicos e β1-adrenérgicos,[59] que pode estar relacionados a lesão miocárdica e anormalidades de condução.[60]

Estudos demonstram que o soro de pacientes chagásicos crônicos apresenta anticorpos com reatividade cruzada entre as proteínas de *T. cruzi* e humanas.[61,62] Há relatos na literatura sugerindo que existe um mimetismo molecular entre a miosina cardíaca B13 e as proteínas do *T. cruzi*, que está relacionado ao desenvolvimento das lesões cardíacas na CCC, sendo esse o maior candidato auto-antígeno que contribui para a progressão da CCC.[63]

Outros mecanismos adicionais são também descritos como contribuintes para a evolução da doença cardíaca crônica, como a presença de polimorfismos em diversos genes ligados a inflamação,[64,65] reforçando a participação da imunidade na progressão da disfunção contrátil e remodelamento ventricular na CCC.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A miocardite é a característica patológica mais relevante nas diferentes fases evolutivas da doença de Chagas. Levando-se em consideração os estudos mostrando a associação topográfica entre os focos de infiltrado inflamatório e fragmentos do *T. cruzi* na fase crônica da cardiomiopatia chagásica, é bastante provável a hipótese de que a persistência do parasitismo em baixo grau possa participar do mecanismo fisiopatogênico, mediante apresentação continuada de antígenos que alimenta o processo inflamatório amplificado por mecanismos de autoimunidade.

Dessa forma, há evidências para supor que a ocorrência de ambos os mecanismos, persistência do parasita e autoimunidade, devam fazer parte da fisiopatogênese da CCC, levando a uma hipótese fisiopatogênica unificada. (Figura 1)

Apesar de estes mecanismos terem sido bastante explorados nas últimas décadas, tentativas de terapia da doença baseadas tanto na erradicação do parasita quanto na modulação da imunidade ainda não mostraram efeitos benéficos na evolução da cardiopatia na sua fase crônica, em que o dano tissular miocárdico já se encontra estabelecido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

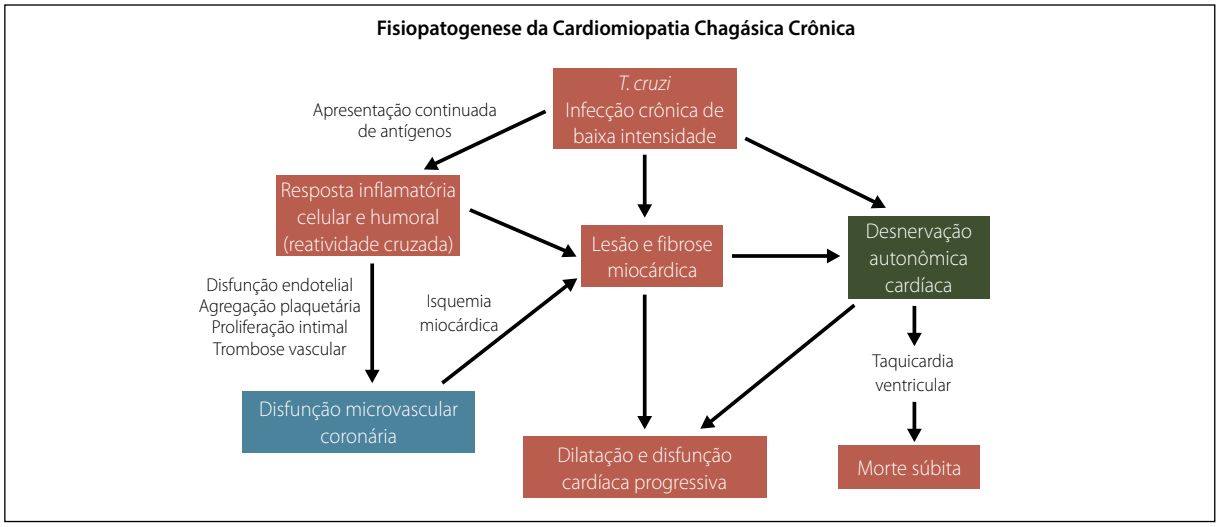


Figura 1. Representação esquemática da teoria fisiopatogênica unificada em que o eixo central é ocupado pela persistência do parasita que alimenta continuadamente a resposta inflamatória com componentes autoimunes. A disfunção microvascular coronária e a desnervação autonômica são mecanismos de lesão auxiliares. Adaptado a partir de Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Circulation. 2007;115:1109-23.

REFERÊNCIAS

1. Rassi A, Jr., Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). Infect Dis Clin North Am. 2012;26(2):275-91.
2. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation. 2007;115(9):1109-23.
3. Gutierrez FR, Guedes PM, Gazzinelli RT, Silva JS. The role of parasite persistence in pathogenesis of Chagas heart disease. Parasite Immunol. 2009;31(11):673-85.
4. Bonney KM, Taylor JM, Thorp EB, Epting CL, Engman DM. Depletion of regulatory T cells decreases cardiac parasitosis and inflammation in experimental Chagas disease. Parasitol Res. 2015;114(3):1167-78.
5. Higuchi ML, De Morais CF, Pereira Barreto AC, Lopes EA, Stolf N, Bellotti G, et al. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. Clin Cardiol. 1987;10(11):665-70.
6. Bilate AM, Salemi VM, Ramires FJ, de Brito T, Silva AM, Umezawa ES, et al. The Syrian hamster as a model for the dilated cardiomyopathy of Chagas' disease: a quantitative echocardiographical and histopathological analysis. Microbes Infect. 2003;5(12):1116-24.
7. Bonney KM, Engman DM. Autoimmune pathogenesis of Chagas heart disease: looking back, looking ahead. Am J Pathol. 2015;185(6):1537-47.
8. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010;375(9723):1388-402.
9. Teixeira AR, Nascimento RJ, Sturm NR. Evolution and pathology in chagas disease--a review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101(5):463-91.
10. Villalta F, Scharfstein J, Ashton AW, Tyler KM, Guan F, Mukherjee S, et al. Perspectives on the Trypanosoma cruzi-host cell receptor interactions. Parasitol Res. 2009;104(6):1251-60.
11. Macedo AM, Machado CR, Oliveira RP, Pena SD. Trypanosoma cruzi: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004;99(1):1-12.
12. Bellotti G, Bocchi EA, de Moraes AV, Higuchi ML, Barbero-Marcial M, Sosa E, et al. In vivo detection of Trypanosoma cruzi antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. Am Heart J. 1996;131(2):301-7.
13. Chagas C. Nova tripanozomiaze humana: estudos sobre a morfolojia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., ajente etiolojico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909;1(2):70.
14. Acosta AM, Santos-Buch CA. Autoimmune myocarditis induced by Trypanosoma cruzi. Circulation. 1985;71(6):1255-61.
15. Benvenuti LA, Roggerio 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.
16. Higuchi MdL, Brito TD, Reis MM, Barbosa A, Bellotti G, Pereira-Barreto AC, et al. Correlation Between Trypanosoma Cruzi Parasitism and Myocardial Inflammatory Infiltrate in Human Chronic Chagasic Myocarditis: Light Microscopy and Immunohistochemical Findings. Cardiovasc Pathol. 1993;2(2):6.
17. Zhang L, Tarleton RL. Parasite persistence correlates with disease severity and localization in chronic Chagas' disease. J Infect Dis. 1999;180(2):480-6.
18. Bonney KM, Taylor JM, Daniels MD, Epting CL, Engman DM. Heat-killed Trypanosoma cruzi induces acute cardiac damage and polyantigenic autoimmunity. PLoS One. 2011;6(1):e14571.
19. 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.
20. Hoft DF, Schnapp AR, Eickhoff CS, Roodman ST. Involvement of CD4(+) Th1 cells in systemic immunity protective against primary and secondary challenges with Trypanosoma cruzi. Infect Immun. 2000;68(1):197-204.
21. Fonseca SG, Moins-Teisserenc H, Clave E, Ianni B, Nunes VL, Mady C, et al. Identification of multiple HLA-A*0201-restricted cruzipain and FL-160 CD8+ epitopes recognized by T cells from chronically Trypanosoma cruzi-infected patients. Microbes Infect. 2005;7(4):688-97.
22. Wen JJ, Vyatkina G, Garg N. Oxidative damage during chagasic cardiomyopathy development: role of mitochondrial oxidant release and inefficient antioxidant defense. Free Radic Biol Med. 2004;37(11):1821-33.
23. Stolf NA, Higushi L, Bocchi E, Bellotti G, Auler JO, Uip D, et al. Heart transplantation in patients with Chagas' disease cardiomyopathy. J Heart Transplant. 1987;6(5):307-12.
24. Perez CJ, Lymbery AJ, Thompson RC. Reactivation of Chagas Disease: Implications for Global Health. Trends Parasitol. 2015;31(11):595-603.
25. Gattoni CM, Aleixo IF, de Araujo MF, Teixeira Vde P, Rodrigues DB, Pereira SA. Chagas disease reactivation in HIV-coinfected patients: histopathological aspects. Immunobiology. 2015;220(5):656-62.
26. Borges DC, Araujo NM, Cardoso CR, Lazo Chica JE. Different parasite inocula determine the modulation of the immune response and outcome of experimental Trypanosoma cruzi infection. Immunology. 2013;138(2):145-56.
27. de FH. [Acute form of Chagas' disease treated by nitrofurazone]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1961;3:287-9.
28. Hyland KV, Leon JS, Daniels MD, Giafis N, Woods LM, Bahk TJ,

et al. Modulation of autoimmunity by treatment of an infectious disease. Infect Immun. 2007;75(7):3641-50.

29. Vilar-Pereira G, Resende Pereira I, de Souza Ruivo LA, Cruz Moreira O, da Silva AA, Britto C, et al. Combination Chemotherapy with Suboptimal Doses of Benznidazole and Pentoxifylline Sustains Partial Reversion of Experimental Chagas' Heart Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(7):4297-309.
30. Andrade SG, Stocker-Guerret S, Pimentel AS, Grimaud JA. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with Trypanosoma cruzi, under specific chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1991;86(2):187-200.
31. Garcia S, Ramos CO, Senra JF, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos-de-Carvalho AC, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(4):1521-8.
32. Apt W, Aguilera X, Arribada A, Perez C, Miranda C, Sanchez G, et al. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. Am J Trop Med Hyg. 1998;59(1):133-8.
33. Apt W, Arribada A, Zulantay I, Sanchez G, Vargas SL, Rodriguez J. Itraconazole or allopurinol in the treatment of chronic American trypanosomiasis: the regression and prevention of electrocardiographic abnormalities during 9 years of follow-up. Ann Trop Med Parasitol. 2003;97(1):23-9.
34. Apt W, Arribada A, Zulantay I, Solari A, Sanchez G, Mundaca K, et al. Itraconazole or allopurinol in the treatment of chronic American trypanosomiasis: the results of clinical and parasitological examinations 11 years post-treatment. Ann Trop Med Parasitol. 2005;99(8):733-41.
35. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A. Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2016;374(2):189-90.
36. Fragata-Filho AA, Franca FF, Fragata Cda S, Lourenco 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.
37. Leon JS, Engman DM. The significance of autoimmunity in the pathogenesis of Chagas heart disease. Front Biosci. 2003;8:e315-22.
38. Girones N, Fresno M. Etiology of Chagas disease myocarditis: autoimmunity, parasite persistence, or both? Trends Parasitol. 2003;19(1):19-22.
39. Cunha-Neto E, Teixeira PC, Nogueira LG, Kalil J. Autoimmunity. Adv Parasitol. 2011;76:129-52.
40. 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.
41. Cunha-Neto E, Rizzo LV, Albuquerque F, Abel L, Guilherme L, Bocchi E, et al. Cytokine production profile of heart-infiltrating T cells in Chagas disease cardiomyopathy. Braz J Med Biol Res. 1998;31(1):5.
42. Esper L, Talvani A, Pimentel P, Teixeira MM, Machado FS. Molecular mechanisms of myocarditis caused by Trypanosoma cruzi. Curr Opin Infect Dis. 2015;28(3):246-52.
43. Zhang L, Tarleton RL. Persistent production of inflammatory and anti-inflammatory cytokines and associated MHC and adhesion molecule expression at the site of infection and disease in experimental Trypanosoma cruzi infections. Exp Parasitol. 1996;84(2):203-13.
44. Zhang L, Tarleton RL. Characterization of cytokine production in murine Trypanosoma cruzi infection by in situ immunocytochemistry: lack of association between susceptibility and type 2 cytokine production. Eur J Immunol. 1996;26(1):102-9.
45. Teixeira MM, Gazzinelli RT, Silva JS. Chemokines, inflammation and Trypanosoma cruzi infection. Trends Parasitol. 2002;18(6):262-5.
46. Rodrigues MM, Ribeirao M, Boscardin SB. CD4 Th1 but not Th2 clones efficiently activate macrophages to eliminate Trypanosoma cruzi through a nitric oxide dependent mechanism. Immunol Lett. 2000;73(1):43-50.
47. 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.
48. 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.
49. D'Avila DA, Guedes PM, Castro AM, Gontijo ED, Chiari E, Galvao LM. Immunological imbalance between IFN-gamma and IL-10 levels in the sera of patients with the cardiac form of Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(1):100-5.
50. Belkaid Y. Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity. Nat Rev Immunol. 2007;7(11):875-88.
51. Perez-Fuentes R, Lopez-Colombo A, Ordonez-Toquero G, Gomez--Albino I, Ramos J, Torres-Rasgado E, et al. Correlation of the serum concentrations of tumour necrosis factor and nitric oxide with disease severity in chronic Chagas disease (American trypanosomiasis). Ann Trop Med Parasitol. 2007;101(2):123-32.
52. Perez 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Connolly MK, Bedrosian AS, Mallen-St Clair J, Mitchell AP, Ibrahim J, Stroud A, et al. In liver fibrosis, dendritic cells govern hepatic inflammation in mice via TNF-alpha. J Clin Invest. 2009;119(11):3213-25.
57. Ribeiro dos Santos R, Marquez JO, Von Gal Furtado CC, Ramos de Oliveira JC, Martins AR, Koberle F. Antibodies against neurons in chronic Chagas' disease. Tropenmed Parasitol. 1979;30(1):19-23.
58. Giordanengo L, Gea S, Barbieri G, Rabinovich GA. Anti-galectin-1 autoantibodies in human Trypanosoma cruzi infection: differential expression of this beta-galactoside-binding protein in cardiac Chagas' disease. Clin Exp Immunol. 2001;124(2):266-73.
59. Goin JC, Leiros CP, Borda E, Sterin-Borda L. Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. FASEB J. 1997;11(1):77-83.
60. Giordanengo L, Fretes R, Diaz H, Cano R, Bacile A, Vottero-Cima E, et al. Cruzipain induces autoimmune response against skeletal muscle and tissue damage in mice. Muscle Nerve. 2000;23(9):1407-13.
61. Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, Zingales B, De Messias I, Stolf N, et al. Autoimmunity in Chagas disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope crossreactive to an immunodominant Trypanosoma cruzi antigen. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(8):3541-5.
62. Giordanengo L, Maldonado C, Rivarola HW, Iosa D, Girones N, Fresno M, et al. Induction of antibodies reactive to cardiac myosin and development of heart alterations in cruzipain-immunized mice and their offspring. Eur J Immunol. 2000;30(11):3181-9.
63. 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.
64. Ramasawmy R, Cunha-Neto E, Fae KC, Martello FG, Muller NG, Cavalcanti VL, et al. The monocyte chemoattractant protein-1 gene polymorphism is associated with cardiomyopathy in human chagas disease. Clin Infect Dis. 2006;43(3):305-11.
65. Ramasawmy R, Fae KC, Cunha-Neto E, Borba SC, Ianni B, Mady C, et al. Variants in the promoter region of IKBL/NFKBIL1 gene may mark susceptibility to the development of chronic Chagas' cardiomyopathy among Trypanosoma cruzi-infected individuals. Mol Immunol. 2008;45(1):283-8.

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

CHRONIC CHAGAS CARDIOMYOPATHY: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Reinaldo B. Bestetti[1]

1. Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brasil.

Correspondência:
Curso de Medicina. Av. Costábile Romano, 2210. CEP: 14096-900. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
rbestetti44@gmail.com

RESUMO

O diagnóstico de cardiomiopatia chagásica crônica deve ser considerado em todo paciente proveniente de áreas endêmicas, que apresente história de doença cardíaca e anormalidades no exame cardiológico, na vigência de duas reações sorológicas positivas (ELISA, imunofluorescência indireta ou hemaglutinação indireta). O ECG convencional e o ecocardiograma transtorácico são fundamentais para revelar a presença de cardiomiopatia subjacente. O tratamento da cardiomiopatia da doença de Chagas deve contemplar as diferentes formas de apresentação da moléstia – dor precordial, tromboembolismo, arritmias cardíacas, morte súbita e insuficiência cardíaca crônica (ICC). A dor precordial deve ser tratada com betabloqueadores, antagonistas do cálcio ou nitratos. O tratamento do tromboembolismo deve ser oferecido para os pacientes com alto risco de desenvolver o fenômeno, ou seja, que apresentam fibrilação atrial, trombose mural, tromboembolismo prévio e aqueles com o aneurisma de ponta do VE. Pacientes com taquicardia ventricular sustentada e aqueles recuperados de morte súbita devem receber implante de desfibrilador-cardioversor para a prevenção secundária de morte súbita cardíaca. O tratamento da ICC deve ser semelhante ao preconizado para a ICC de etiologia não chagásica, visto que a fisiopatologia é semelhante, contemplando-se o uso de mineralocorticoides, betabloqueadores, antagonistas da enzima conversora de angiotensinogênio em angiotensina e diuréticos. A digoxina deve ser usada com cautela nesses pacientes, preferencialmente com monitoração de níveis séricos. A terapia de ressincronização cardíaca parece ser promissora nos pacientes com tratamento medicamentoso otimizado. Na ICC terminal, o transplante cardíaco é opção terapêutica segura, tendo em vista os resultados, no mínimo, semelhantes aos observados em pacientes não chagásicos.

Descritores: Doença de Chagas; Insuficiência cardíaca; Morte súbita; Transplante cardíaco; Tromboembolismo.

ABSTRACT

The diagnosis of chronic Chagas cardiomyopathy should be considered in all patients from endemic areas, presenting history of heart disease and abnormalities in the cardiac examination, in the presence of two positive serologic reactions (ELISA, indirect immunofluorescence, or indirect hemagglutination). The conventional ECG and the transthoracic echocardiography are crucial to reveal the presence of underlying cardiomyopathy. The treatment of Chagas cardiomyopathy should address the different forms of the disease – precordial chest pain, thromboembolism, cardiac arrhythmias, sudden death, and chronic heart failure (CHF). Precordial chest pain should be treated with beta-blockers, calcium antagonists, or nitrates. The treatment of thromboembolism should be given to patients at high risk of developing the condition, i.e., that have atrial fibrillation, mural thrombosis, previous thromboembolism, and left ventricular apical aneurysm. Patients with sustained ventricular tachycardia and those with previous cardiac arrest should receive implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention of sudden cardiac death. The treatment of CHF is similar to that recommended to non-Chagas disease heart failure, inasmuch as the pathophysiology is similar, consisting of mineralocorticoids, beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and diuretics. Digoxin should be used with caution in such patients, preferentially with monitoring of serum levels. Cardiac resynchronization therapy seems promising in patients on optimized medical therapy. In end-stage CHF, heart transplantation is a safe therapeutic option, as the results are at least similar to those found in non-Chagas disease patients.

Descriptors: *Chagas disease; Heart Failure; Sudden Death; Heart transplantation; Thromboembolism.*

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia da doença de Chagas ainda hoje representa grave problema de saúde pública em toda a América Latina, particularmente em nosso país, com grande impacto na economia Latino-Americana. Uma vez que a cardiomiopatia da doença de Chagas é importante causa de morte, e apresenta grande morbidade, o diagnóstico precoce e o pronto tratamento podem alterar o curso clínico dessa grave doença continental, agora globalizada.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de cardiomiopatia chagásica crônica deve ser lembrado em todo paciente com sintomatologia e anormalidades no exame físico sugestivos da presença de doença cardíaca proveniente de zona rural de áreas endêmicas da doença, bem como em pacientes que receberam transfusão de sangue suspeita em tais regiões, e que apresentam alterações em exames subsidiários cardiológicos concomitantes. Nesse caso, é necessário a ocorrência de duas reações sorológicas positivas, usualmente ELISA, hemaglutinação indireta ou imunofluorescência indireta, indicativas da doença para se firmar o diagnóstico de moléstia de Chagas.[1] (Figura 1)

A anamnese é útil para se suspeitar de cardiomiopatia chagásica crônica, principalmente quando da ocorrência de síncope, palpitações, dispneia, dor precordial atípica, dor no hipocôndrio direito isolada e edema de membros inferiores (associado ou não à dispneia). O exame físico agrega valor à anamnese na medida em que exibe *ictus cordis* desviado da linha hemiclavicular esquerda; a ausculta cardíaca mostra a presença de arritmias, particularmente bigeminismo e salvas de extrassístoles, ou então a presença de bradicardia acentuada, desdobramento fixo de segunda bulha, como originalmente observado por Chagas.[2] Nos casos avançados há sinais de insuficiência cardíaca crônica (ICC), biventricular na maioria dos casos, mas algumas vezes com predomínio da ICC direita, quando o paciente pode, inclusive, não ter dispneia acompanhando a evidente congestão sistêmica, de acordo com as observações originais de Dias et al.[3]

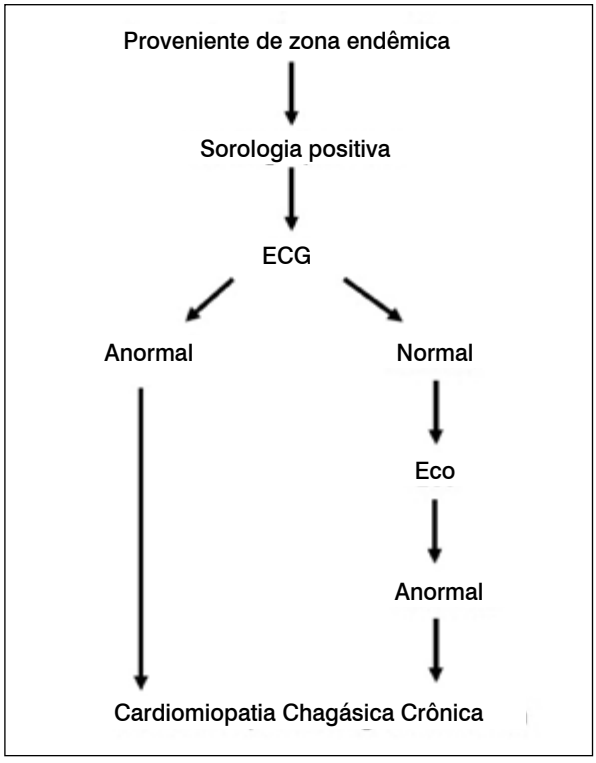


Figura 1. Diagnóstico de cardiomiopatia chagásica crônica.

O eletrocardiograma (ECG) com 12 derivações é de fundamental importância para o diagnóstico de cardiomiopatia da doença de Chagas. De fato, a presença de bloqueio completo do ramo direito do feixe de His (BCRD), associada ou não ao bloqueio fascicular anterior esquerdo, acomete quase a metade dos pacientes portadores da moléstia. As extrassístoles ventriculares são frequentes, podendo ser encontradas em 18% dos pacientes nos casos iniciais,[4] e em até 46% dos pacientes nos casos de ICC avançada.[5] As alterações primárias da repolarização ventricular afetam aproximadamente um terço desses pacientes.[4]

Nos casos que cursam com ICC avançada, a presença de fibrilação atrial pode atingir até 30% de tais pacientes.[5] É importante ressaltar, contudo, que aproximadamente 10% dos pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas detectada ecocardiograficamente apresentam ECG normal.[6] Daí a necessidade de se proceder à realização de outros exames para a confirmação diagnóstica de cardiomiopatia chagásica crônica.

O RX de tórax convencional é útil para o diagnóstico de cardiomiopatia da doença de Chagas, particularmente nos casos de ICC, quando cardiomegalia e alterações pulmonares – derrame pleural, congestão dos vasos pulmonares, inversão da trama vascular – podem ser observados. Todavia, deve-se enfatizar que, devido ao comprometimento patológico do ventrículo direito, pacientes com ICC de etiologia chagásica podem apresentar notável cardiomegalia na ausência de sinais de congestão, conforme a descrição original de Dias et al.[3] Da mesma forma, é preciso também realçar que nos casos iniciais o RX de tórax convencional pode ser normal, o que não afasta a presença de cardiomiopatia subjacente.

O Dopplerecocardiograma é de fundamental importância para o diagnóstico de cardiomiopatia da doença de Chagas. Ainda na forma indeterminada da moléstia de Chagas, alterações na função diastólica do ventrículo esquerdo (VE), indicadoras de doença cardíaca em estágio inicial, podem ser identificadas.[7] Nos estágios iniciais da cardiomiopatia, observam-se anormalidades da contração segmentar do VE em 15% desses pacientes.[8] A ecocardiografia também é útil para revelar disfunção sistólica do VE assintomática, que pode ocorrer em 3 a 20% dos pacientes.[9,10] Nos pacientes com cardiomiopatia manifesta, anormalidades no tamanho dos átrios, dos ventrículos e da contratilidade ventricular são frequentemente detectados.[11] Ainda, podem-se observar trombos intracavitários e a presença do aneurisma da ponta do VE em 21 a 46% dos casos.[11,12]

Anormalidades são frequentemente encontradas na eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (monitoração de Holter) em pacientes com a cardiomiopatia da doença de Chagas. Torna-se importante a observação de arritmias ventriculares complexas, particularmente a taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), tendo em vista o significado de adversidade prognóstica dessas arritmias ventriculares,[13] principalmente nos pacientes que têm concomitante disfunção ventricular sistólica (mas com fração de ejeção do VE > 30%).[14] A monitoração de Holter revela a presença de TVNS em 21 a 30%

dos pacientes com anormalidades eletrocardiográficas, mas sem ICC, e em 50% a 73% daqueles com ICC.[15,16] A presença de taquicardia ventricular sustentada (TVS) pode ser vista em aproximadamente 2% dos pacientes chagásicos com cardiomiopatia.[15] Além disso, a monitoração eletrocardiográfica contínua é importante para indicar pausas sinusais e bloqueios AV avançados, particularmente o BAV total, principalmente em pacientes jovens, que requerem o implante de marcapasso como tratamento definitivo da doença.

Um exame adicional importante para os pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas é o teste ergométrico, o qual pode induzir o aparecimento de arritmias ventriculares, ou agravar a quantidade dessas anormalidades quando presentes em condições basais, durante o esforço físico,[17] principalmente a TVS, que é premonitória de morte súbita cardíaca.[18]

Em síntese, pode-se dizer que o diagnóstico de cardiomiopatia deve ser feito, na vigência de sorologia positiva em paciente proveniente de zona endêmica para a doença, utilizando-se dos principais exames subsidiários – ECG, RX de tórax e ecocardiografia - que são complementares, e não excludentes. Enfatize-se, contudo, que o ECG permitirá o diagnóstico em 90% dos casos, razão pela qual deve ser obtido de todo paciente com sorologia positiva. Na presença de normalidade eletrocardiográfica convencional, os demais exames, particularmente o Dopplerecocardiograma, poderão ser úteis no diagnóstico de cardiomiopatia da doença de Chagas.

TRATAMENTO

Dor precordial

Em pacientes com dor precordial, deve-se excluir a presença de megaesôfago, que pode ser a causa dessa anormalidade. Excluído esse diagnóstico, a dor precordial poderá ser ocasionada pela cardiomiopatia da doença de Chagas. Ressalte-se que, ocasionalmente, a dor precordial poderá simular evento coronariano agudo. Na imensa maioria das vezes, a cineangiocoronariografia exibirá coronárias epicárdicas sem lesão obstrutiva arteroscleró tica.[19] Em aproximadamente 35% dos casos, a cintilografia miocárdica revelará isquemia miocárdica, a qual, na presença de cineangiocoronariografia normal, indicará o diagnóstico de angina microvascular.[20] Os casos restantes ficarão sem diagnóstico conclusivo, e provavelmente são decorrentes do tônus vasomotor anormal das artérias coronárias epicárdicas[21] ou de isquemia decorrente do roubo coronariano ocasionado pelas lesões na microcirculação coronariana.[22] Dessa forma, o tratamento da dor precordial da doença de Chagas poderá ser feito com antagonista do cálcio, nitratos ou betabloqueador,[19] a exemplo do que acontece em pacientes com angina microvascular de outras etiologias.[23] (Figura 2)

Morte súbita cardíaca

Pacientes recuperados de morte súbita cardíaca devem receber o Cardioversor-Desfibrilador Implantável (CDI), pois tais pacientes apresentam recidiva de FV em até 30% dos casos mesmo na vigência do uso de amiodarona. Porcentagem semelhante de episódios de TVS degenerando em FV podem também ser observados em tais pacientes, razão pela qual eles devem ser tratados com o CDI.[24]

Pacientes com TVS com comprometimento hemodinâmico devem receber CDI, tendo em vista a potencial redução de morte súbita provocada pelo dispositivo.[25,26] Especial esforço, contudo, deve ser feito a fim de se diminuir o número de choques inapropriados com o uso de betabloqueador associado à amiodarona, pois esses choques podem aumentar paradoxalmente a mortalidade de usuário desses dispositivos.[25]

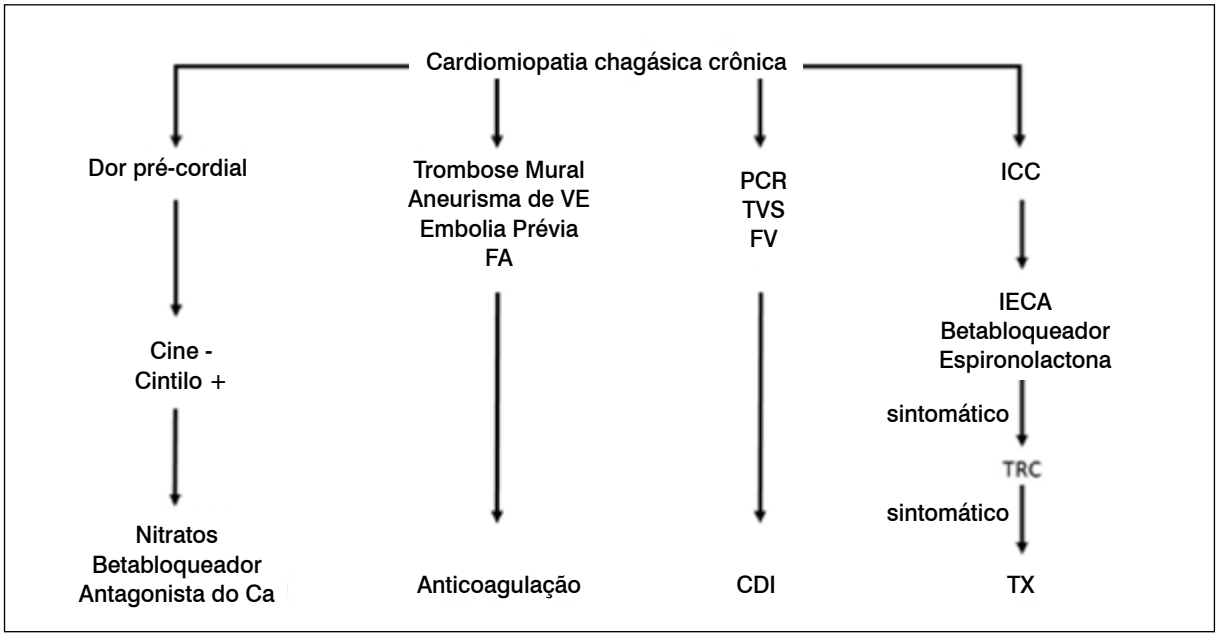


Figura 2. Esquema de tratamento da cardiomiopatia chagásica crônica. Cine - = cinecoronariografia normal; Cintilo + = cintilografia perfusional do miocárdio com isquemia; Ca= cálcio; VE= ventrículo esquerdo; FA= fibrilação atrial; PCR= parada cardio-respiratória prévia; TVS= taquicardia ventricular sustentada; FV= fibrilação ventricular; CDI= cardioversor-desfibrilador implantável; ICC=insuficiência cardíaca crônica; IECA= inibidores da enzima de conversão do angiotensinogênio em angiotensina; TRC= terapia de ressincronização cardíaca; TX = transplante cardíaco.

Outros dados também sugerem o benefício do CDI para prevenção secundária de morte súbita cardíaca em pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas e TVS. O número de episódios de choque apropriados e o número de episódios de TVS e/ou de FV são mais frequentes em pacientes chagásicos do que em não chagásicos.[27] O diâmetro diastólico do VE observado na ecocardiografia, um marcador de morte súbita cardíaca,[28] é também indicador independente de choque apropriado em pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas.[26] Em comparação ao uso de amiodarona, o CDI reduziu a mortalidade geral num estudo feito com controles-histórico.[29] Assim, os poucos estudos existentes na literatura médica apontam para o benefício do CDI em pacientes com arritmias ventriculares malignas em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica.

Em pacientes chagásicos, Cardinalli-Neto et al.[30] mostraram que o uso de CDI para prevenção primária de morte súbita cardíaca teve eficácia semelhante em abortar o número de arritmias ventriculares malignas, que afetaram 20% dos pacientes, em relação ao grupo não chagásico. Todavia, o número de episódios de FV primária recidivante foi muito maior no grupo de pacientes chagásicos do que no grupo de não chagásicos, sugerindo maior susceptibilidade arritmogênica em pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas.[30] Esses achados foram confirmados recentemente por Pereira et al.[31] Em conjunto, os fatos acima apresentados sugerem que pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica, quando economicamente viável, podem se beneficiar do uso de CDI para prevenção primária de morte súbita cardíaca.

Bradiarritmias secundárias à doença do nó sinusal e/ou bloqueios atrioventriculares avançados, potencial causa de morte súbita, devem ser tratadas com o implante de marcapasso definitivo.[32] Ressalte-se que em pacientes com ICC, o implante de marcapasso no ventrículo direito não parece adversamente afetar o curso clínico de pacientes com a cardiomiopatia da doença de Chagas.[33]

Tromboembolismo

Estudo morfológico realizado em 1345 pacientes mostra que a trombose cardíaca intramural constitui fenômeno frequente em portadores de cardiomiopatia da doença de Chagas, afetando aproximadamente 44% dos pacientes. A trombose do lado esquerdo, que afeta preferencialmente o VE, pode ser detectada em 50% dos casos, enquanto que a trombose do lado direito, preferencialmente no átrio direito, acomete 48% dos indivíduos afetados pela moléstia. Importante: a trombose intracardíaca está associada a fenômeno tromboembólico em 69% dos casos de cardiomiopatia chagásica crônica.[34]

Clinicamente, a incidência de fenômeno tromboembólico letal em pacientes com a cardiomiopatia da doença de Chagas é de 2,5% por ano, enquanto que a prevalência gira em torno de 5%, com a embolia cerebral sendo muito mais frequente que a embolia pulmonar.[14,35] Em pacientes com ICC secundária á cardiomiopatia da doença de Chagas, contudo, a prevalência de embolia cerebral é ainda maior, afetando 11% de tais pacientes,[36] sendo excepcionalmente alta - 42% - em pacientes com ICC leve.[14] Em casos de ICC franca, a embolia pulmonar é frequente, afetando a metade dos pacientes com trombose intracardíaca direita, que é da ordem de 58%.[37]

Não resta dúvida de que, a exemplo do que acontece na cardiomiopatia não chagásica, pacientes com fibrilação atrial, embolismo prévio e trombose mural necessitam de anticoagulação para prevenção de fenômenos tromboembólicos. Da mesma forma, a presença de aneurisma da ponta do VE constitui indicador independente de embolia cerebral,[38] motivo pelo qual recomenda-se a anticoagulação desses pacientes.[1]

O que é nebuloso é a anticoagulação de pacientes sem os indicadores acima mencionados. Souza et al.[39] construíram um escore de risco para tromboembolismo em pacientes com a doença de Chagas crônica. Identificaram como indicadores independentes de tromboembolismo a disfunção sistólica do VE, o aneurisma da ponta do VE, as alterações primárias da repolarização ventricular no ECG convencional e a idade > 48 anos. Com base nisso, sugeriram a anticoagulação em pacientes com escore de risco > 4. Contudo, assim fazendo, poderíamos ter que anticoagular pacientes com disfunção sistólica do VE, alterações primárias da repolarização ventricular e idade > 48 anos, o que não é recomendado para pacientes não chagásicos.[40] Portanto, é discutível a indicação de anticoagulação de pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica com essas características.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

Estágio pré-ICC

A presença de alterações da contratilidade segmentar do VE pode acometer 7 a 15% dos pacientes na Classe I da Sociedade Nova-Iorquina de Cardiologia (NYHA),[8,38] precedendo o aparecimento da disfunção sistólica assintomática do VE. Nesses pacientes, não há evidência científica para o tratamento etiológico da moléstia.[4] Deve-se priorizar, então, o tratamento das comorbidades, principalmente a hipertensão arterial sistêmica (HAS), pois a associação de HAS e cardiomiopatia da doença de Chagas é a terceira causa de ICC em centros de referência para o tratamento dessa síndrome (Bestetti RB. Comunicação pessoal). A disfunção sistólica assintomática do VE é o principal fator indicador independente de aparecimento de subsequente ICC.[9]

Botoni et al.[41] estudaram 42 pacientes chagásicos, 51% deles na Classe I da NYHA, fração de ejeção do VE=43.2 ± 14.5%, que receberam enalapril (40 mg/dia) e espironolactona (25 mg/dia) durante quatro meses. Observaram diminuição do diâmetro sistólico do VE, aumento da fração de ejeção do VE e diminuição dos níveis de BNP. Subsequentemente, os pacientes foram randomizados para receberem placebo ou carvedilol (50mg/dia) por quatro meses. Constataram que houve aumento marginal da fração de ejeção do VE no grupo carvedilol em relação ao grupo placebo (p=0.066) e diminuição dos níveis de quemoquinas séricas. Portanto, pacientes chagásicos com disfunção assintomática do VE podem ser tratados com inibidores da enzima de conversão do angiotensinogênio em angiotensina (ECA), bebloqueadores e espironolactona.

Estágio com ICC sintomática

Tratamento não farmacológico: Pacientes com congestão evidente, ou seja, aqueles nos estádios mais avançados da síndrome beneficiam-se inquestionavelmente da restrição hídrica, em geral ao redor de 1000 ml/dia. Desaparecida a

congestão clinicamente detectável, deve-se tentar a normalização da ingestão hídrica para diminuir o risco de desidratação.

É mais complicada a questão da dieta hipossódica. A exemplo dos pacientes não chagásicos com ICC recomenda-se empiricamente a redução de sal de cozinha para 6 g/dia.[42] Contudo, deve-se levar em conta que ocorre perda de sal urinário em pacientes com ICC, o que, em conjunto com a restrição dietética, poderia levar a níveis diminuídos de sódio sérico. Assim, muitos pacientes não tolerariam ou teriam dificuldade em usar as doses-alvo de antagonista da ECA e betabloqueadores.

Além do mais, a hiponatremia é variável independente de predição de mortalidade em pacientes com ICC secundária à cardiomiopatia chagásica.[43] Nessa condição, portanto, é prudente deixar a dieta normossódica. Especial atenção deve ser dada à ingestão adequada de magnésio a fim de se evitar a hipomagnesemia, condição potencialmente arritmogênica. Os pacientes devem receber vacinação contra influenza e pneumococo.[44]

A prática de exercício físico aeróbico deve ser encorajada em pacientes com ICC de etiologia chagásica. De fato, estudo randomizado mostrou que a atividade física (caminhada) durante 12 semanas aumentou a capacidade física e a qualidade de vida nesses pacientes.[45]

Tratamento farmacológico: Diuréticos, particularmente a furosemida, são utilizados para aliviar os sintomas de congestão sistêmica e pulmonar. O uso dessas drogas não tem sido associado a efeitos deletérios em termos de morbidade e mortalidade em pacientes chagásicos com ICC,[46] exceção feita às clássicas complicações observadas com tais drogas – hipocalemia e piora da função renal. Em geral, a dose de furosemida para se obter efeito descongestionante não ultrapassa 160 mg/dia. Quando doses maiores forem necessárias para alívio da sintomatologia, recomenda-se a associação com hidroclorotiazida.[47] Finalmente, o uso de espironolactona, em doses de 25 a 50 mg/dia, não está associado a efeitos desfavoráveis na mortalidade de pacientes com ICC secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.[48]

Os antagonistas da ECA devem ser administrados a pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas e ICC. O uso de captopril (150 mg/dia) está associado a diminuição no número de extrassístoles ventriculares, a melhora na capacidade funcional e na diminuição dos níveis de catecolaminas urinárias em pacientes com essa condição clínica.[16] Efeito benéfico de enalapril (20 mg/dia) na função diastólica do VE também foi observado em pacientes com ICC secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.[48] Como já se disse anteriormente, o uso de enalapril (40 mg/dia) associado ao remodelamento reverso do VE, melhora na fração de ejeção do VE, nos níveis séricos de BNP e nos níveis séricos de quemoquinas.[41]

O uso de betabloqueadores também é importante componente do armamentário terapêutico da ICC chagásica. Tais drogas estão associadas à diminuição da mortalidade geral em pacientes com ICC depois de 2000, quando a cardiomiopatia da doença de Chagas era a terceira causa da síndrome, coincidindo com o aumento do uso de betabloqueadores. Além do mais, em tal estudo, o uso de betabloqueadores foi um indicador independente de sobrevida.[49] Um estudo prospectivo, randomizado, realizado em 24 pacientes tomando betabloqueadores comparado a 44 pacientes sem ingerir a droga mostrou aumento da sobrevida naqueles em uso do fármaco.[50]

Outro estudo de coorte longitudinal retrospectivo realizado com 231 pacientes portadores da cardiomiopatia da doença de Chagas e ICC revelou que o uso de betabloqueadores é seguro, pois não se registraram efeitos adversos associados a esses fármacos. Além disso, houve notável diminuição da mortalidade geral nos pacientes que tomavam em relação àqueles que não tomavam betabloqueadores. Finalmente, pequenas doses de carvedilol e metoprolol estiveram associadas ao prognóstico favorável.[5]

O principal problema da associação de antagonista da ECA com agentes betabloqueadores é o aparecimento de hipotensão arterial sistêmica sintomática, que pode atingir até 39% desses pacientes. Em tais condições, é prudente reduzir-se a dose de inibidor da ECA a fim de se permitir a administração de agentes betabloqueadores, pois as drogas desse último grupo diminuem a morte súbita cardíaca, ao passo que os antagonistas da ECA não, em pacientes com ICC de etiologia não chagásica. Além do mais, doses reduzidas de inibidores da ECA não têm efeito desfavorável na mortalidade de pacientes com ICC não chagásica.[51] Outra possibilidade é administrar-se primeiro os betabloqueadores, a exemplo do que acontece na ICC não chagásica[52] (estudo CIBIS III), priorizando-se as doses-alvo, e posteriormente os inibidores da ECA na dose máxima tolerada.[44]

Nos pacientes intolerantes aos inibidores da ECA, pode-se administrar bloqueadores dos receptores teciduais da angiotensina (BRA). De fato, essas drogas não têm impacto negativo na mortalidade de pacientes com ICC de etiologia chagásica.[46]

Em pacientes selecionados, particularmente naqueles com grave disfunção sistólica do VE, que permanecem sintomáticos a despeito de terapia otimizada, pode-se utilizar digoxina, em doses convencionais, pois essa droga diminui a ativação do sistema renina-angiotensina em pacientes chagásicos com ICC.[53] Contudo, deve-se ressaltar que a digoxina é um indicador independente de mortalidade geral em pacientes com ICC de etiologia chagásica.[43] Tendo em vista que um contingente apreciável desses pacientes apresentará níveis tóxicos assintomáticos de digoxina sérica, ou seja, maiores do que 1 ng/ml,[54] sempre que possível, deve-se monitorar os níveis séricos de digoxina a fim de se evitar intoxicação digitálica.

Não existem estudos com relação à associação de hidralazina com nitratos em pacientes com ICC secundária à cardiomiopatia chagásica crônica. Todavia, essa associação pode ser indicada em pacientes intolerantes ao uso de inibidores da ECA ou BRA devido à piora na função renal, quando podem se tornar proibitivas.[42]

TRATAMENTO COM DISPOSITIVO

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem sido pouco oferecida para pacientes com ICC de etiologia chagásica, apesar do bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) ser encontrado em até 16%, e o BCRD em quase a metade dos pacientes com essa condição clínica.[5] De fato, Silva et al.[55] relataram o resultado de um estudo prospectivo, aberto, envolvendo 29 pacientes com BCRE induzido pelo implante de marcapasso no ventrículo direito, observando aumento na fração de ejeção do VE e melhora na classe funcional da NYHA.

Araújo et al.[56] reportaram recentemente os resultados de estudo feito com 72 pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas em classe III e IV da NYHA. Quarenta e sete por cento deles tinha BCRE do feixe de His, 36% BCRD do feixe de His e 15% BCRE do feixe de His induzido por marcapasso. Todos recebiam terapia medicamentosa otimizada, tiveram implante cirúrgico de ressincronizador cardíaco no VE. Observaram aumento na fração de ejeção do VE e reversão do remodelamento do VE após aproximadamente 47 meses de *follow-up* médio. Portanto, os poucos dados disponíveis sugerem que a TRC pode ser útil no tratamento de pacientes selecionados com cardiomiopatia da doença de Chagas.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O transplante cardíaco é o tratamento de escolha para os pacientes portadores de cardiomiopatia da doença de Chagas em estágio terminal. No passado, o receio da reativação da doença de Chagas, associado às incertezas relativas ao prognóstico dos pacientes submetidos à operação, lançavam dúvidas com relação à eficácia do transplante cardíaco para os pacientes com ICC terminal secundária à cardiomiopatia chagásica crônica. Todavia, tais dúvidas não mais existem na atualidade.

De fato, pacientes com mortalidade anual em torno de 75% ou mais, ou seja, aqueles persistentemente na classe IV da NYHA, aqueles com VO2 máximo na cardioespirometria menor que 10 ml.kg. min^{-1}, e aqueles com CDI e desenvolvendo tempestade elétrica se encaixam nesse perfil.[57] Outro grupo particularmente vulnerável é aquele com pacientes na classe IV, hiponatremia, fração de ejeção do VE < 31% em uso de digoxina e que não toleram o uso de betabloqueadores.[43] Na verdade, quando submetidos a transplante cardíaco, esses pacientes têm prognóstico igual[58] ou melhor do que pacientes não chagásicos.[58]

A reativação da doença de Chagas pós-transplante cardíaco acomete, em média, 35% dos pacientes chagásicos, podendo se assemelhar a episódios de rejeição em até 43% dos indivíduos.[57] Contudo, ela é facilmente tratável com benznidazole ou alopurinol,[58,59] apresentando mortalidade ao redor de 2%.[58] As outras complicações pós transplante cardíaco em pacientes chagásicos - infecção, rejeição, doença do enxerto coronariana e neoplasia - são semelhantes às detectadas em pacientes não chagásicos. Assim, pode-se dizer que os pacientes chagásicos com ICC terminal devem ser submetidos a transplante cardíaco ortotópico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico de cardiomiopatia da doença de Chagas deve ser suspeitado em todo paciente proveniente de zona endêmica, com duas reações sorológicas positivas, sintomatologia e evidência de alterações clínicas no exame físico comum. Exames subsidiários convencionais devem ser utilizados, particularmente o ECG convencional e a ecocardiografia transtorácica, para estabelecer o diagnóstico. Confirmado o diagnóstico, o tratamento convencional para a dor precordial, tromboembolismo, arritmias cardíacas e ICC deve ser prontamente instituído.

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declarou não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Andrade JP, Marin-Neto JA, de Paola AAV, Oliveira GMM, Bacal F, Bocchi EA, et al. I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da Cardiopatia Chagásica Crônica. Arq Bras Cardiol 2011;97(Supl 2):1-48.
2. Chagas C, Villela E. Forma cardíaca da Trypanosomiase Americana. Mem Inst O Cruz. 1922;14:5-91.
3. Dias E, Laranja FS, Nobrega G. Doença de Chagas. Mem Inst O Cruz. 1945;43:495-581.
4. 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. N Engl J Med. 2015;373(14):1295-306.
5. Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinalli-Neto A, da Rocha BF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA. Effects of B-blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2011;151(2):205-8.
6. 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):2014-7.
7. Combellas I, Puigbo JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gomez JR. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas's heart disease. Br Heart J. 1985;53(3):298-309.
8. Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schimidt 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.
9. Petti MA, Viotti R, Armenti A, Bertocchi G, Lococo B, Alvarez MG, et al. Predictors of heart failure in chronic chagasic cardiomyopathy with asymptomatics left ventricular dysfunction. Rev Esp Cardiol. 2008;61(2):116-22.
10. Gonçalves JG, Dias Silva VJ, Calzada Borges MC, Prata A, Correia D. Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. Int J Cardiol. 2010;143(3):235-42.
11. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suàrez JA, Casal H, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. Circulation. 1980;62(4):787-99.
12. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol. 1997;60(2):187-93.
13. Silva RM, Távora MZ, Gondim FA, Metha N, Hara VM, de 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.
14. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas disease. Int J Cardiol. 1994;43(1):27-38.
15. Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Vegas E, Chuecos R. Ventricular arrhytmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. Int J Cardiol. 1990;28(1):35-41.
16. 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.
17. Hirschhault E, Aparicio JM. Stress testing and working capacity in Chagas' cardiomyopathy. Cardiology.1978;63(6):343-51.
18. de Paola AA, Gomes JA, Terzian AB, Miyamoto MH, Martinez Fo EE. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. Br Heart J. 1995;74(3):293-5.
19. Bestetti RB, Restini CB. Precordial chest pain in patients with chronic Chagas disease. Int J Cardiol. 2014;176(2):309-14.

20. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, GalloJúnior 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.
21. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dismore R, Palacios I. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. Am Heart J. 1995;129(5):995-1001.
22. Higuchi ML, Fukusawa S, de Brito T, Parzianelolo LC, Bellotti G. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopic study. Heart. 1999;82(3):279-85.
23. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina)(JCS 2008) digest version. Circ J. 2010:74(8):1745-62.
24. 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.
25. 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.
26. Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, Rassi AJr, 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.
27. 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.
28. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia-Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. Cardiology. 1996;87(6):481-7.
29. Galli 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.
30. Cardinalli-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.
31. Pereira FT, Rocha EA, Monteiro MdeP, Neto AC, Daher Ede, Sobrinho CR et al. Long-term follow up of patients with chronic Chagas disease and implantable cardioverter-defibrillator. Pacing Clin Electrophysiol. 2014;37(6):751-6.
32. Costa R, Rassi A, Leão MIP. Clinical and epidemiological characteristics of patients with Chagas disease submitted to permanent cardiac pacemaker implantation. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2004;19:107-14.
33. Parra AV, Bestetti RB, Cardinalli-Neto A, Otaviano AP, Nogueira PR. Impact of right ventricular pacing on patients with Chagas cardiomyopathy with chronic systolic heart failure. Int J Cardiol. 2012;154(2):219-20.
34. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. Am J Cardiol. 1983;52(1):147-51.
35. Bestetti R. Stroke in a hospital-derived cohort of patients with chronic Chagas' disease. Acta Cardiol. 2000;55(1):33-8.
36. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, Gonzáles R, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosisafter one decade (1973-1983). Int J Cardiol. 1985;8(1):45-56.
37. 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.
38. 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.
39. Souza AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies for cardioembolic stroke in Chagas' disease. Arq Bras Cardiol. 2008;91(5):306-10.
40. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.
41. 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-e8).
42. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DdeA, et al. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica – 2012. Arq Bras Cardiol. 2012;98(1 Suppl.1):1-33.
43. Theodoropoulos TA, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. Int J Cardiol. 2008;128(1):22-9.
44. Bestetti RB, Theodoropoulos TA, Cardinalli-Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. Am Heart J. 2008;156(3):422-30.
45. 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.
46. Ardito SQ, Bestetti RB, Cardinalli-Neto A, Otaviano AP, Nogueira PR. Chronic renal impairment in patients with Chagas cardiomyopathy with chronic systolic heart failure: prevalence and prognostic significance. Int J Cardiol. 2011;152(1):133-4.
47. Bestetti RB, Daniel RAF. The treatment of chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy in the contemporary era. International Cardiovascular Forum Journal. 2016;7:19-25.
48. Szanjnbock FE, Barretto AC, Mady C, Parga-Filho J, Gruppi C, Alfieri RG, et al. Ação benéfica do enalapril sobre a função diastólica ventricular na miocardiopatia da doença de Chagas. Arq Bras Cardiol. 1993;60(4):273-8.
49. Carlo CH, Cardoso JN, Ochiai ME, Oliveira MT Jr, Ramires JA, Pereira-Barretto AC. Temporal variation in the prognosis and treatment of advanced heart failure before and after 2000. Arq Bras Cardiol. 2014;102(5):495-504.
50. 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.
51. Network investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison study. Eur Heart J. 1998;19(3):481-9.
52. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005;112(16):2426-35.
53. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, Donis JH, Torrres 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.
54. Ferrari SJ, Bestetti RB, Cardinalli-Neto A, Bortoluzzi TB. Digoxin serum levels in patients with Chagas' cardiomyopathy. Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43(5):496-9.
55. Silva RT, Martinelli-Filho M, Lima CE, Martins DG, Nishioka SA, Pedrosa AA, et al. Functional behavior of patients with conventional pacemakers undergoing cardiac resynchronization. Arq Bras Cardiol. 2008;90(2):138-43.
56. Araújo EF, Chamlian EG, Peroni AP, Pereira WL, Gandra SM, Rivetti LA. Cardiac resynchronization therapy in patients with Chagas cardiomyopathy: long-term follow up. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2014;29(1):31-6.
57. 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.
58. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by Trypanosoma cruzi. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology.Ann Thorac Surg. 2001;71(6):1833-8.
59. Almeida DR, Carvalho AC, Branco JN, Pereira AP, Correa L, Vianna PV, et al. Chagas disease reactivation after heart transplantation: efficacy of allopurinol treatment. J Heart Lung Transpl. 1996;15(10):988-92.

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ABORDAGEM DAS ARRITMIAS NA DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA

APPROACH OF ARRHYTHMIAS IN CHRONIC CHAGAS DISEASE

João Pimenta[1]
Jefferson Curimbaba[1]
Ney Valente[1]

1. Hospital do Servidor Público Estadual, Serviço de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
João Pimenta, Rua das Camélias, 357. 04048-060, São Paulo, SP.

RESUMO

As arritmias na cardiopatia chagásica (CCH) são responsáveis por incapacitação física e morte em indivíduos adultos em faixa etária precoce e produtiva, decorrendo daí a necessidade de sua abordagem criteriosa e, às vezes, mais agressiva para se obter controle completo. As arritmias cardíacas mais encontradas na CCH são as bradiarritmias e as taquicardias. Entre as bradicardias estão as alterações sinoatriais e os bloqueios atrioventriculares, cujo tratamento padrão é o emprego de implante de marcapasso definitivo. Entre as taquiarritmias, encontram-se as supraventriculares – extrassístoles atriais, taquicardia atrial ectópica, "flutter" atrial e fibrilação atrial – que provocam morbidades como progressão para disfunção ventricular esquerda e fenômenos tromboembólicos, e as ventriculares, cujo desfecho pode ser a morte súbita instantânea. A abordagem deve ser, inicialmente, por meio de eletrocardiograma de 12 derivações, pela gravação ambulatorial (Holter), ecocardiograma, teste ergométrico, e por fim, o estudo eletrofisiológico e a ressonância nuclear magnética. O tratamento farmacológico pode ser conduzido com o uso dos fármacos existentes em nosso mercado, como amiodarona, propafenona e sotalol. O tratamento invasivo, pode consistir em ablação por cateter, embora com resultados ainda abaixo de índices confortadores, devido à possibilidade de recidivas. O uso de cardiodesfibrilador implantável é a última alternativa, que também tem suas limitações.

Descritores: Cardiomiopatia Chagásica; Arritmias cardíacas; Disfunção ventricular; Tratamento.

ABSTRACT

Arrhythmias in Chagas cardiomyopathy (CCM) are responsible for physical disability and death in adults in early and productive age group, from which arises the need for a judicious and sometimes more aggressive approach to achieve the complete control. The arrhythmias most common in CCM are bradyarrhythmias and tachycardias. Among the bradycardias are the sinoatrial changes and atrioventricular blocks, whose standard treatment is the use of permanent pacemaker implantation. Among tachyarrhythmias are the supraventricular ones - atrial extrasystoles, ectopic atrial tachycardia, atrial flutter and atrial fibrillation - causing morbidity and progression of left ventricular dysfunction and thromboembolic events, and the ventricular ones, whose outcome can be the instantaneous sudden death. The approach should be initially through 12-lead electrocardiogram, by ambulatory ECG recording (Holter), echocardiogram, stress testing, and finally the electrophysiological study and magnetic resonance imaging. Pharmacological treatment can be conducted with the use of marketed drugs such as amiodarone, propafenone and sotalol. The invasive treatment may consist of catheter ablation, although the results are still below comforting rates due to the possibility of recurrence. The use of implantable cardioverter defibrillator is the last alternative, which also has its limitations.

Descriptors: *Chagas cardiomyopathy; Arrhythmias, cardiac; Ventricular dysfunction; Therapeutics.*

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas ainda tem um caráter endêmico na América Latina, representando um dos mais graves problemas de saúde nesta região, atingindo principalmente a população rural situada num índice de desenvolvimento humano mais baixo.[1] A cardiopatia chagásica (CCH) é responsável pela incapacidade física e social em adultos em faixa etária precoce e produtiva, devido à insuficiência cardíaca, arritmia e morte súbita (MS).

O acometimento cardíaco, sua principal manifestação, pode levar à denervação autonômica, sobretudo parassimpática, alterações na microcirculação, reação autoimune e

fibrose focal em várias regiões do miocárdio, promovendo a disfunção contrátil, base para a formação de fenômenos tromboembólicos, lesões no sistema excitocondutor (SEC), substratos para taqui e bradiarritmias incapacitantes e muitas vezes fatais.[2]

Esta doença carece de grandes trabalhos randomizados, pois, algumas abordagens são extrapoladas de dados de outras cardiopatias. Recente diretriz continental tentou sistematizar o manuseio das arritmias.[2]

PATOGENIA E FISIOPATOLOGIA

O dano cardíaco (inflamação, necrose e fibrose) resulta das alterações produzidas de forma direta ou indireta pelo parasita no SEC, no miocárdio e no sistema nervoso intramural. O frequente comprometimento do SEC por alterações inflamatórias, degenerativas e fibróticas, pode dar origem à disfunção sinusal, bloqueio atrioventricular (BAV) e intraventricular (BIV) de diferentes graus. Áreas focais de inflamação e fibrose no miocárdio podem produzir alterações eletrofisiológicas e favorecer o aparecimento de reentrada, que é o substrato frequente nas arritmias ventriculares, responsáveis pela MS, mesmo em pacientes sem disfunção ventricular manifesta.[3,4]

Vários mecanismos são mencionados como participantes do processo fisiopatológico, entre eles:

Disautonomia cardíaca – resultante de uma denervação ganglionar, sobretudo do sistema parassimpático, levando a anormalidades dos controles regulatórios do sistema cardiovascular.[3,5] A perda deste controle parassimpático poderia explicar mecanismos de MS mesmo na ausência de disfunção ventricular esquerda.[4] Podem ocorrer, com menor intensidade, alterações no sistema simpático com repercussão em controles contráteis e perfusionais no miocárdio.[6]

Mecanismos imunopatológicos – Na fase crônica persiste um quadro de inflamação de baixa intensidade, vista na fase indeterminada da doença.[7] Quando este equilíbrio é quebrado, por mecanismos ainda não totalmente conhecidos, ocorre a agressão miocárdica vista na fase crônica da doença. Fatores como carga parasitária, cepa do parasita, tropismo tecidual, tempo de infecção, genética do hospedeiro, seriam responsáveis pela estabilização ou instabilização do processo, produzindo lesões estruturas cardíacas.

Inflamação e agressão tissular parasitária – Há evidências que embasam a ideia de que a causa da patogenia da cardiomiopatia chagásica ocorre pela ação permanente do parasita e pela consequente reação imunopatológica produzida.[4] Isto reforça a ideia de que, mesmo na fase crônica, a CCH seja um processo inflamatório infeccioso em evolução, potencialmente arritmogênico.

Distúrbios da microcirculação – Pode ocorrer espasmo vascular, disfunção endotelial, aumento da atividade plaquetária e formação de trombos.[8] Esses distúrbios da microcirculação parecem contribuir para aumentar os efeitos inflamatórios e produzir isquemia.[4] Muitos pacientes com CCH apresentam sintomas anginoides, alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia e defeitos perfusionais demonstrados em exames cintilográficos. As coronárias geralmente são normais, mas podem apresentar alterações na função endotelial. As alterações na microcirculação podem produzir hipoperfusão em determinadas regiões, podendo estar associada a formação de focos arritmogênicos.

ARRITMIAS

A combinação de todo este processo fisiopatológico é responsável tanto pelas bradiarritmias quanto pelas taquiarritmias, levando a alterações hemodinâmicas que culminam na mais temível manifestação que é MS, responsável por 55 a 65% dos óbitos. O ponto inicial desse evento é a extrassístole ventricular, mostrada num traçado clássico da CCH na Figura 1.

BRADIARRITMIAS

As bradiarritmias são anormalidades comuns na CCH, produzidas pelo processo inflamatório no SEC e pela disautonomia. Podem ocorrer disfunções sinusais e BAV.

DISFUNÇÃO SINUSAL

Quatro tipos básicos de comprometimento eletrofisiológico compõem as disfunções sinusais (DS): doença intrínseca do nódulo sinusal, bloqueio sinoatrial, hipersensibilidade do seio carotídeo e síndrome taquibradicardia.[9] A disfunção do nódulo sinoatrial (Figura 2A) por lesões das células específicas de produção do estímulo cardíaco – células "pacemakers" – pode ocorrer isoladamente, embora outros acometimentos mais distais ao longo do SEC podem estar presentes, como bloqueio intra-atrial ou intranodal AV, ou ainda do sistema His-Purkinje (SHP). Estas alterações costumam

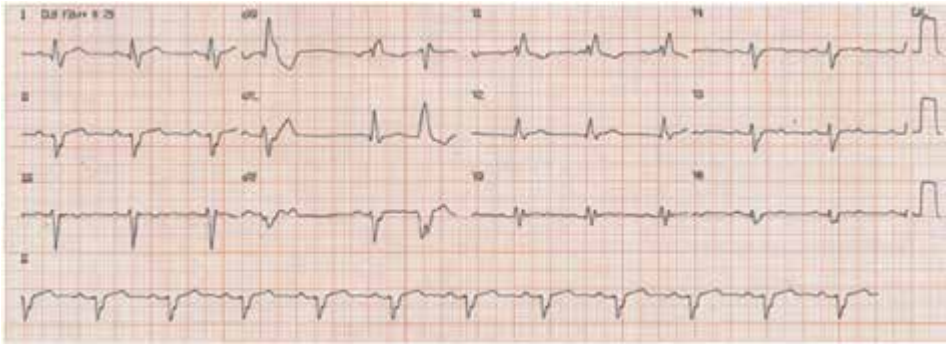


Figura 1. Eletrocardiograma típico da cardiopatia chagásica.

Em ritmo sinusal exibindo distúrbio da condução intraventricular tipo bloqueio do ramo direito e bloqueio divisional anterossuperior do ramo esquerdo. Notar, nas derivações unipolares dos membros, a presença de dois batimentos ectópicos ventriculares prematuros de morfologias diferentes.

ser irreversíveis, geralmente produzindo sintomas sendo necessário o implante de marcapasso definitivo. É importante considerar que muitas pausas sinusais observadas durante o sono são decorrentes do tono parassimpático aumentado e não necessitam de tratamento específico.

BLOQUEIOS ATRIOVENTRICULARES

São distúrbios da condução do impulso elétrico que ocorrem entre a despolarização atrial e a ventricular, podendo ser de localização nodal (pré-His) ou ao nível do SHP, e nesta situação, ser do tipo intra-His ou infra (pós)-His.[10]

Na grande maioria das vezes os bloqueios de localização nodal AV costumam ser clinicamente bem tolerados, com complexos QRS estreitos, de evolução lenta, menos frequentemente apresentam síncopes, não raramente assintomáticos. Porém, quando se localiza no SHP, na maioria das vezes se acompanham de sintomas de claudicação cerebral. Quando ocorre ao nível do tronco do feixe de His pode manifestar-se no eletrocardiograma (ECG) com complexos QRS estreitos ou alargados; contudo, quando se localiza mais distalmente, os complexos QRS sempre demonstram morfologia de bloqueio de ramo, direito ou esquerdo. Algumas vezes, o BAV de 1º grau é de natureza mista, ocorrendo por atrasos simultâneos no nódulo AV e no SHP devido a lesões difusas no SEC. Os bloqueios que se manifestam no SHP costumam aparecer de forma súbita e inesperada e por isso, com maior frequência apresentam sintomas de claudicação cerebral, como tonturas, pré-síncopes e síncopes. Daí a necessidade de sua caracterização por meio do ECG, Holter ou EEF, pois, tratamento com implante de marcapasso é mandatório. Independentemente da região onde os bloqueios ocorram, eletrocardiograficamente classificam-se em 3 graus.

BLOQUEIO AV DO 1º GRAU

Quando o intervalo PR encontra-se aumentado (>0,20s). Tal atraso na condução do impulso elétrico pode ocorrer em três níveis: na condução intraatrial, dentro do nódulo AV ou ao nível do SHP. Podem ocorrer com complexos QRS estreitos ou alargados, com morfologia de bloqueios de ramo. Na grande maioria das vezes, o BAV de 1º grau é de localização nodal AV (cerca de 75% dos casos), sem apresentar significado clínico, devendo apenas exigir cautela na utilização de fármacos depressores da condutibilidade utilizados no controle de arritmias e da disfunção ventricular. Quando ocorrem no SHP sugerem maior gravidade. Porém, nem sempre esses distúrbios são observados no ECG convencional. Quando o intervalo PR é normal e existem aumentos dos intervalos AH e HV, detectados pelo EEF, identifica-se um BAV do 1º grau que não se manifestou no ECG de superfície. Esta observação pode ser chamada de BAV do 1º grau oculto, encontrado em número significante de casos com BAV paroxístico e intervalo PR normal.[11]

Numa série de pacientes com síncopes ou pré-sincopes de repetição, de mecanismo não esclarecido, com ECG com BAV do 1º grau e QRS estreito observou-se que 12% (população de chagásicos crônicos em sua maioria) apresentavam importante comprometimento intra-His. Contudo, quando havia BIV associado (QRS alargado), detectou-se lesão grave no SHP em 23% dos pacientes, sendo o restante de localização nodal AV e 5% deles de acometimento misto do sistema de condução (bloqueio AV multinível em série).[12] Sabe-se que os acometimentos ao nível de SHP (intra ou pós-His) têm maus prognósticos, pois tais lesões tendem a evoluir súbita e inesperadamente para graus avançados de BAV, predispondo ao aparecimento de síncope, devido a assistolias ventriculares que se instalam pela baixa frequência e instabilidade elétrica dos possíveis focos de escapes idioventriculares, ao contrário dos acometimentos pré-His. Daí a razão de avaliar criteriosamente os BAV quanto à localização no SHP e possível tratamento definitivo com marcapasso.

BLOQUEIO AV DO 2º GRAU TIPO I (WENCKEBACH)

Aumento progressivo do intervalo PR, com atrasos progressivamente menores, levando a intervalos R-R gradativamente menores entre si até o aparecimento de uma onda P bloqueada (Wenckebach típico – Figura 2B). Porém, nem sempre isso é observado, podendo ser registrados períodos de Wenckebach atípicos. Na grande maioria ocorrem na região do nódulo AV, embora, mais raramente podem ser detectados na região do tronco do feixe de His e no SHP. A relação de ondas de ativação atrial e ventricular poderá ser muito variada, desde ciclos longos, por exemplo 14 para 13, até ciclos curtos, tipo 3:2. Sabe-se que os ciclos longos, maiores que 5:4 são mais comuns de acontecer no nódulo AV enquanto que os ciclos mais curtos podem ser registrados tanto no nódulo AV quanto no SHP.[13] Porém, tal tipo de distúrbio da condução, ocorrendo no SHP indica maior gravidade e tratamento com implante de marcapasso definitivo deve ser considerado.[14] À semelhança das pausas sinusais, a ocorrência de BAV do 2º grau tipo I durante o sono pode ser um fenômeno normal decorrente do tono vagal aumentado. Contudo, quando na vigília deve ser analisada com maior critério.

BLOQUEIO AV DO 2º GRAU TIPO II (MOBITZ)

Bloqueio súbito de uma onda P sem aumento dos intervalos PR prévios ou posteriores à onda P bloqueada. Não existe descrição deste tipo de bloqueio ocorrendo no nódulo AV. É típico de bloqueio que ocorre em tecidos de condução rápida, e por isso, só é observado no SHP (tronco do feixe de His ou pós-His). Quando se apresenta com complexos QRS estreitos é diagnóstico de bloqueio de localização intra-His. Porém, quando se manifesta com complexos QRS alargados (morfologia de bloqueios de ramo) pode estar ocorrendo no tronco do feixe de His ou na região infra-His, já que os tecidos apresentam as mesmas propriedades eletrofisiológicas.[13] É de evolução mais grave que os bloqueios do tipo I, apresentando quadros de claudicação cerebral mais amiúde, não raramente MS. Isto ocorre porque, na eventualidade de instalação de um BAV paroxístico e de alto grau, o ritmo de suplência será idioventricular, com baixa frequência de escape, acompanhando-se de claudicação cerebral, e as vezes, degeneração para taquiarritmias ventriculares fatais.

BLOQUEIO AV DO 2º GRAU TIPO 2:1

Caracteriza-se pela presença de 50% das ondas de ativação atrial bloqueadas, de forma alternada, sendo difícil de localizar tais lesões no sistema juncional AV apenas pelo ECG convencional. O emprego de compressão do seio carotídeo,

uso de atropina EV e drogas depressoras da condutibilidade, podem ajudar a sugerir o local de bloqueio, e daí, o seu prognóstico.[13] O EEF identifica o local do bloqueio, ditando, assim a conduta terapêutica. Alguns estudos têm revelado que esse tipo de bloqueio ocorre com maior frequência no nódulo AV.

BLOQUEIO AV DO 2º GRAU TIPO AVANÇADO

Quando mais de 50% das ondas atriais estão bloqueadas. No Holter, método mais fácil de encontrar as ondas P e sua relação com os QRS, em sua grande maioria está sem o respectivo batimento ventricular e, ocasionalmente, uma onda de ativação atrial consegue atingir e despolarizar os ventrículos, de forma pura ou com fusão com um batimento de escape. Este batimento é conhecido com captura sinusal (Figura 2C). Com grande frequência, este tipo de bloqueio ocorre na região do nódulo AV, razão de estar eventualmente acompanhado de sintomas de claudicação cerebral. Contudo, é frequente a sua associação com quadros de astenia, limitação física e mesmo, insuficiência cardíaca franca. É um estágio evolutivo dos BAV até o grau máximo, o BAV total.

BLOQUEIO AV DO 3º GRAU OU TOTAL

Não há relação entre o ritmo atrial e o ritmo ventricular, havendo uma dissociação completa entre ambos, de modo que a frequência ventricular sempre é inferior à frequência atrial. O BAV total pode ser de manifestação aguda ou crônica, contínua ou intermitente, de localização supra, intra ou infra-His, e ainda com complexos QRS alargados ou estreitos. Deve-se recordar que o BAV total de localização pré-His é de prognóstico mais favorável, pois o foco de escape origina-se na junção AV inferior, sendo, assim dotado de boa frequência de escape (em torno de 45 a 65 bpm), eletricamente estável e responsivo ao sistema nervoso autônomo. Ao contrário, o BAV total localizado no SHP pode ser considerado de pior prognóstico, pois o foco de escape idioventricular é de baixa frequência, eletricamente instável, predispondo a assistolias, por vezes prolongadas, acompanhadas de síndrome de Stokes-Adams e não responsivo às solicitações do sistema nervoso autônomo.[15]

TAQUIARRITMIAS

Frequentemente encontradas nos pacientes com CCH, desde extrassístoles atriais e ventriculares até taquicardias supraventriculares e ventriculares sustentadas, são responsáveis pela maioria dos sintomas de arritmia, participando diretamente do mecanismo de MS.

EXTRASSÍSTOLES ATRIAIS

Podem ser eventos comuns nos pacientes chagásicos, com maior densidade nas fases mais avançadas da doença, quando já há disfunção miocárdica mais importante, embora possa ser manifestação inicial da doença.

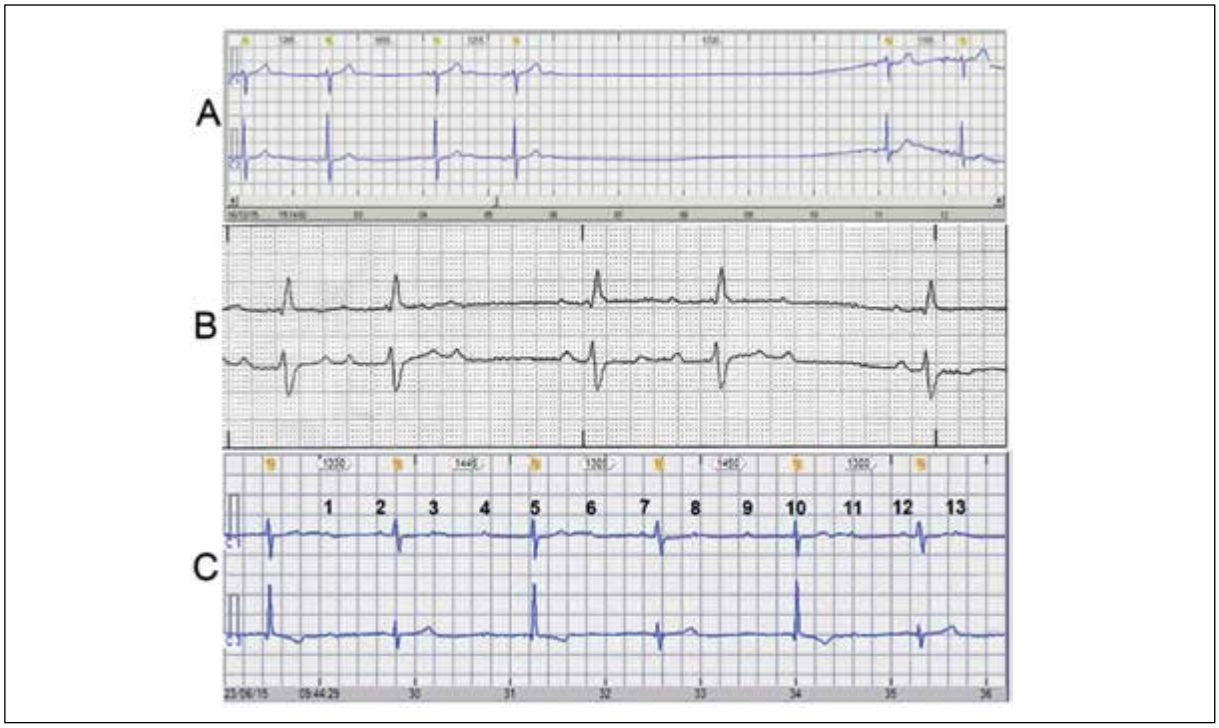


Figura 2. Bradiarritmias mais comuns na CCH.

Traçados de Holter, de pacientes diferentes, Em A, disfunção sinusal, mostrando bradiarritmia importante no início do traçado, culminando com uma pausa de 5.720ms, num paciente com queixas recentes de perda da consciência. Note-se que esta sequência ocorreu durante o dia, provavelmente com o paciente acordado, sem efeito parassimpático do período do sono. Em B, na vigília, bloqueio AV do 2º grau do tipo I, 3:2, durante ritmo sinusal com FC normal, sugerindo alteração do nódulo AV. Em C, bloqueio AV do 2º grau tipo avançado, onde se nota que mais de 50% das ondas P não são seguidas de resposta ventricular. Assim, somente as ondas P de número 2, 7 e 12 são seguidas de resposta ventricular – capturas ventriculares, enquanto que outros QRS são escapes juncionais. As outras 10 ondas P são bloqueadas, característica deste tipo de bloqueio, que na grande maioria dos pacientes ocorre no nódulo AV. Note-se também que a morfologia dos complexos QRS, escapes e capturas, são diferentes, pois os escapes, com amplitudes maiores no canal inferior, originam-se mais distalmente no sistema juncional AV, tendo, então, morfologia discretamente aberrante.

FIBRILAÇÃO ATRIAL

Como observado com as extrassístoles atriais, não é uma arritmia característica da fase crônica da doença, estando mais relacionada à disfunção ventricular. A importância clínica está na gênese de fenômenos tromboembólicos e piorar a sintomatologia. A abordagem inicial deve sempre ser individualizada, considerando a idade, a duração dos episódios de FA, o número de recorrências, e principalmente a função ventricular esquerda, devendo ser seguido o mesmo protocolo de abordagem e conduta que em outras cardiopatias. O foco principal prende-se ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e de fenômenos tromboembólicos.

EXTRASSÍSTOLES VENTRICULARES

Ao contrário ao observado com as arritmias supraventriculares, as de origem ventricular tem relação direta com a fisiopatologia da doença. A sua presença pode ser observada desde as fases iniciais sem grande comprometimento na função ventricular, com densidade variável, podendo ocorrer em salvas ou em taquicardia ventricular não sustentada (TVNS). Quando a função ventricular esquerda se deteriora, sugere prognóstico desfavorável. Deve ser abordada com maior critério porque pode ser um preditor de MS, mesmo em indivíduos com função ventricular esquerda preservada. Portadores de CCH mesmo sem dano miocárdico evidente, com extrassistolia ventricular e sintomas sugestivos de hipofluxo cerebral transitório devem ser avaliados com maior intensidade e introduzir tratamento mais agressivo para tentar evitar uma possível MS.

TAQUICARDIA VENTRICULAR

É a arritmia mais temida e nem sempre diretamente relacionada ao grau da lesão miocárdica. É caracterizada pela presença de três ou mais batimentos ventriculares consecutivos, com frequência acima de 100 bpm e complexos QRS com duração ≥0,12 s. Os sintomas geralmente dependem da FC e da função ventricular, e o paciente pode estar assintomático ou rapidamente evoluir para rebaixamento do nível de consciência ou síncope. Podem apresentar-se com morfologias semelhantes (monomórficas), diferentes (polimórficas), ou alguns tipos especiais – fibrilação ventricular, taquicardia bidirecional e *torsade des pointes*. A polimórfica é uma forma que se reveste de gravidade quanto à mortalidade, traduzindo-se por episódios frequentemente sintomáticos muitas vezes autolimitadas, mas chegam a provocar sintomas de queda do fluxo sanguíneo cerebral, provocando síncope. A possibilidade de seu registro tem maior sensibilidade com o auxílio do Holter de 24h. (Figura 3)

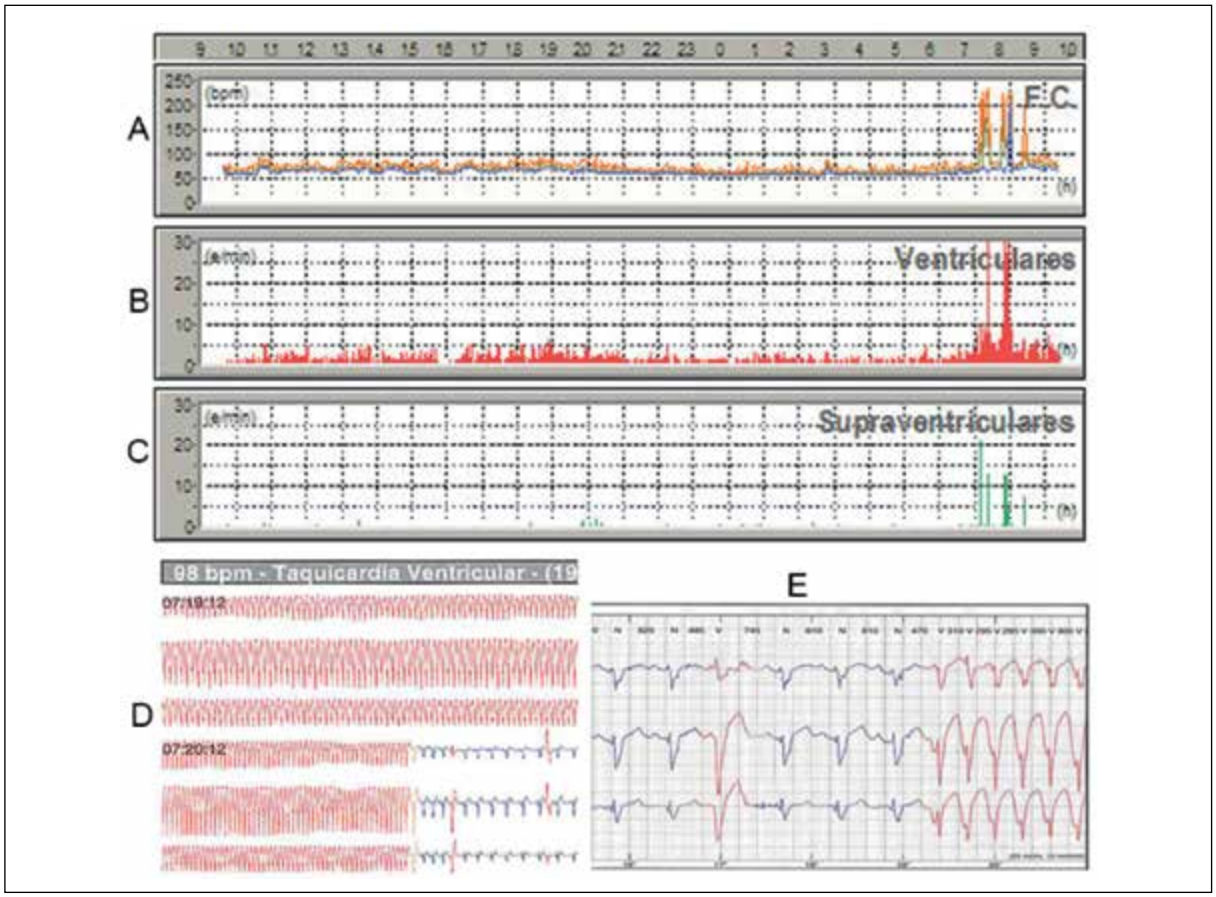


Figura 3. Taquicardia ventricular em portador de CCH. Partes do Holter de um professor de 45 anos, portador de CCH, com área cardíaca normal e função ventricular esquerda preservada, admitido por palpitações seguidas de síncope. Em A, gráfico exibindo elevação da FC, em "picos" no início da manhã, momento de tono simpático exacerbado, ultrapassando 200bpm, que coincide com aumento das arritmias ventriculares ilustrado em B. D e E mostram o eletrocardiograma compactado e em 25mm/s, respectivamente. Observar em E que a morfologia dos complexos QRS durante a taquicardia é a mesma da extrassístole ventricular que a precede, indicando a correlação entre extrassístole e taquicardia.

EXAMES COMPLEMENTARES

Na avaliação do paciente com CCH deve-se considerar a presença ou não de sintomas, de arritmias e disfunção ventricular. Deve-se ter em mente que, pacientes com alterações cardíacas importantes podem ser totalmente assintomáticos e estarem sujeitos a atividades físicas intensas que pode representar risco de vida, por desencadear arritmias malignas. Dessa forma, o emprego judicioso de alguns tipos de exames invasivos ou não, é importante para demonstrar anormalidades anatômicas e funcionais, contribuindo para o diagnóstico e prognóstico em várias condições clínicas.

Eletrocardiograma

É geralmente o primeiro exame a sugerir a presença de cardiopatia chagásica. O mais frequente é observar bloqueio de ramo direito associado ao hemibloqueio anterior esquerdo (>50% dos pacientes) e às vezes, EV (Figura 1). A presença de bloqueio de ramo esquerdo é mais rara. Pode haver também os BAV de vários graus e disfunção sinusal, dependendo do grau de lesão do SEC, bem como arritmias ventriculares. Fibroses e zonas acinéticas expressam alterações eletrocardiográficas como zonas inativas, que apresentam implicações prognósticas, pois podem ser focos arritmogênicos.[16,17]

Eletrocardiografia ambulatorial (Holter)

Exame de muita utilidade na detecção de todas as arritmias, como disfunção sinusal e distúrbios de condução IV e AV e taquiarritmias. Em pacientes com disfunção ventricular, deve ser realizado mesmo na ausência de sintomas, pois frequentemente demonstra arritmias complexas, com impacto no prognóstico e tratamento.[16,17] A avaliação de TVNS talvez seja a principal utilização do Holter, por representar um importante fator prognóstico, quando associado a alterações da função ventricular. Também pode ser empregado na avaliação terapêutica quando da existência de arritmias. A disfunção autonômica também pode ser avaliada por esta metodologia, principalmente empregando-se a variabilidade da FC. Aceita-se que o índice de variabilidade da FC baixo sugere pior prognóstico quanto à MS.

Ecocardiograma

É de grande importância na avaliação das alterações estruturais e funcionais, ditando muitas vezes o prognóstico da doença.[18] Comuns são as alterações estruturais como aumento de câmaras, aneurisma apical, acinesias segmentares, locais propícios a origem de arritmias, e funcionais, principalmente as do ventrículo esquerdo e aparelhos orovalvares devido à dilatação cardíaca global, diferentemente da forma indeterminada onde as estruturas ainda estão preservadas.[19] A alteração da contratilidade segmentar em parede inferior e apical do ventrículo esquerdo são pontos de origem da grande maioria das arritmias ventriculares. Na classificação de Rassi para construir o "escore" de risco de mortalidade, o ecocardiograma teve peso importante.[16]

Teste ergométrico

Tem valor limitado para avaliação de dor torácica no paciente chagásico. Tem utilidade na detecção e prognóstico de arritmias induzidas durante exercício,[20] podendo ser uma alternativa complementar ao Holter. A avaliação cronotrópica pode ser útil em pacientes ainda na forma indeterminada com disfunção autonômica, exibindo dificuldade em aumentar a frequência cardíaca durante o esforço.[21]

Estudo eletrofisiológico

Método de grande importância que permite avaliação funcional e estrutural do SEC (nódulo sinusal, nódulo AV e SHP),[15,22] bem como na indução de taquiarritmias ventriculares, sendo utilizado para o esclarecimento de síncope de origem indeterminada, após avaliação não invasiva, e em pacientes com MS abortada.[23] Tem-se demonstrado útil na estratificação de risco de MS. Pacientes com indução de taquicardia ventricular sustentada têm um prognóstico pior quando comparado com os sem indução. Embora sem demonstração objetiva de benefício direto, pode ser útil na avaliação prognóstica e na escolha da estratégia terapêutica (medicação antiarrítmica, ablação, CDI). É indicado, também, como ferramenta em mapeamentos de taquicardias ventriculares para possível ablação de focos de arritmia.

Ressonância nuclear magnética

Além da avaliação de aspectos anatômicos e funcionais, pode detectar a presença de fibrose que é um substrato associado ao prognóstico e à progressão da doença, representando elevado risco de MS e arritmias. Permite, também, a identificação precoce de acometimento cardíaco, através de áreas de realce tardio, permitindo estratificação de risco de forma mais precisa.[24] A localização mais exata destas cicatrizes pode ajudar nos procedimentos de ablação por cateter.

TRATAMENTO DAS ARRITMIAS

Distúrbios da condução

Como podem ser responsáveis por uma série de sinais e sintomas e culminar com a MS deve-se indicar o implante de marcapasso definitivo como em outras cardiopatias, baseado nas diretrizes atuais.[25] Nos casos de DS, o implante de marcapasso apenas para estimular o átrio direito é uma opção muito adequada desde que se tenha certeza da integridade do sistema juncional AV (nódulo AV e SHP). Caso contrário, emprega-se dispositivo bicameral e configura uma programação para estimular somente o canal atrial sempre que o ritmo cardíaco permitir.

TRATAMENTO DAS TAQUIARRITMIAS

Visa o controle dos sintomas, principalmente nas supraventriculares como nos batimentos ectópicos atriais isolados ou em "salvas" e nas taquicardias atriais sustentadas. O uso dos antiarrítmicos preconizados para cardiopatias de outras etiologias, como amiodarona, propafenona, sotalol e betabloqueadores, também se aplica aos portadores de CCH, bem como o emprego de anticoagulantes para prevenção de fenômenos tromboembólicos.

Quanto às arritmias ventriculares, sabe-se que ainda não há evidências de efetividade na prevenção de MS. Pacientes assintomáticos com função ventricular preservada e extrassístoles isoladas e de baixa densidade não carecem de tratamento. Já nos que apresentam sintomas o tratamento deve ser individualizado. A amiodarona parece ser o medicamento mais eficaz, mas não há grandes trabalhos que

comprovem estes efeitos. Em segundo plano podem ser empregados a propafenona e o sotalol. Os medicamentos do grupo I devem ser evitados, sobretudo nos pacientes com disfunção ventricular por possíveis efeitos proarrítmicos, enquanto que a propafenona está contraindicada nos pacientes com disfunção ventricular esquerda.[2]

Quando há TVNS em pacientes com disfunção ventricular esquerda, a amiodarona é o fármaco mais seguro e tolerado. Em doses habituais – 200mg diários – ou menores pode ser associada aos betabloqueadores para reduzir os eventos arrítmicos graves.[16] Deve ter em mente que a simples presença de TV sustentada bem tolerada em pacientes sem disfunção ventricular pode levar a MS como primeira manifestação. Já nos pacientes com graves disfunções ventriculares (FE<35%) a amiodarona, mesmo combinada com os betabloqueadores, deve ser amparada com o suporte de CDI, para conseguir redução da mortalidade, embora tais observações não tenham sido conduzidas na CCH.[26] Em pacientes com insuficiência cardíaca deve receber o tratamento habitual, baseada em medicamentos que comprovadamente mudem os eventos, com doses alvos padronizadas.

Cardiodesfibrilador implantável

As evidências a respeito das indicações de cardiodesfibrilador implantável (CDI), se restringem a publicações de séries de casos, coortes retrospectivos ou registros, de profilaxia secundária.[26-28] Não há nenhum grande estudo multicêntrico e randomizado comparando a eficácia de CDI com medicação ou placebo, bem como para profilaxia primária. Mesmo assim, seguem-se as orientações de nossas diretrizes quanto às abordagens das arritmias ventriculares e suas esperadas consequências.[28]

Ablação cirúrgica e por cateter

A presença de taquicardia ventricular sustentada é um importante fator de risco para MS, sobretudo nos pacientes com grave disfunção ventricular esquerda. Dessa forma, o objetivo da ablação é melhorar a qualidade de vida, prevenir os desconfortos dos choques nos portadores de CDI e diminuir o número de internações.

Ablação cirúrgica – esta forma de ablação foi inicialmente introduzida com a cirurgia cardíaca. O mapeamento eletrofisiológico pré e intraoperatório permitiu a identificação do sítio de arritmogênese, correlacionando-o à áreas discinéticas do miocárdio, demonstrando que a parede inferior, lateral e inferior eram os locais mais frequentes de origem das taquicardias independentes da presença do aneurisma apical.[29] Com o desenvolvimento tecnológico a ablação cirúrgica deu lugar a ablação por cateter, sendo atualmente utilizada em casos selecionados.

Ablação por cateter

O substrato da taquicardia ventricular está ligada à cicatriz miocárdica, produzida de forma direta e indiretamente pelo parasita que tende a ser maior e mais heterogênea, com localização endocárdica, epicárdica ou intramiocárdica, podendo ter vários sítios de origem, tornando o mapeamento e a eliminação do foco de origem da arritmia uma tarefa compensadora. Assim, a Figura 3 ilustra o quadro de um professor de 45 anos, área cardíaca normal que apresentou episódios de palpitação seguidos de síncope. A ablação por cateter com o uso de mapeamento eletroanatômico controlou a arritmia e o paciente voltou a ter vida normal. Contudo, as taquicardias ventriculares bem toleradas podem sem controladas em 60 a 80% dos pacientes. Durante seguimento em longo prazo, pelo menos 50% apresentam recorrência, com necessidade de manutenção de fármacos ou implante de CDI.[30] O mapeamento simultâneo epicárdico e endocárdico, com o sistema eletroanatômico, em pacientes com taquicardia incessante ou recebendo choques do CDI, apresentou resultados mais consistentes.[31,32]

PROGNÓSTICO

A CCH, na maioria das vezes é progressiva e o prognóstico dependerá da fase e da forma clínica em que se encontra o paciente. Na fase indeterminada o prognóstico é bom sendo comparável aos pacientes sem a doença. Na fase crônica este cenário é diferente, quando se compara a evolução dos pacientes com outras cardiopatias com os com CCH, pois estes apresentam pior evolução.[33] Vários fatores podem explicar essa diferença, sendo a disfunção ventricular um preditor prognóstico independente, observado nos diferentes métodos diagnósticos. Um escore de risco utilizando exames não invasivos foi proposto por Rassi e cols.[16] Avaliando-se seis fatores prognósticos com seguimento em longo prazo os pacientes de baixo risco (0 a 6 pontos) tiveram mortalidade de 10%, os de risco intermediário apresentaram mortalidade de 44% e os de alto risco tiveram mortalidade de 84%, em 10 anos de acompanhamento. Situam-se aqui as variáveis prognósticas independentes como a disfunção ventricular esquerda, classe funcional III e IV e índice cardiotorácico. A combinação de disfunção ventricular esquerda e presença de TVNS no *Holter* identificou grupo com 2,14 vezes de maior morte durante seguimento.[17] Tais algoritmos conseguem de maneira simples, estratificar o prognóstico através de parâmetros clínicos e exames diagnósticos presentes na maioria dos serviços e a presença de arritmia ventricular identifica pacientes com maior risco de MS. Como em outras cardiopatias, variáveis como disfunção ventricular direita, diâmetro ventricular e BNP, podem ajudar formular o prognóstico. Em síntese, há forte evidência de que os mais importantes fatores de mau prognóstico na CCH sejam a classe funcional, o grau de disfunção miocárdica e a TVNS. Com a instalação da falência ventricular, o prognóstico é bastante sombrio, afetando muitas vezes, pacientes em fases mais produtivas de suas vidas deixando mais grave o impacto desta doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após mais de um século da descrição inicial, a cardiopatia chagásica permanece ainda como um grave problema de saúde pública na América Latina, gerando graves problemas como a sua forma debilitante e a MS, com grande impacto social, por acometer pacientes em fase produtiva de suas vidas.

O Brasil mesmo estando praticamente livre de transmissão pelo vetor, ainda sofre com o tratamento dos pacientes infectados no passado, que após 20 a 30 anos desenvolvem a forma cardíaca crônica da doença, progressiva, cursando com disfunção ventricular, marcador de prognóstico adverso. A globalização da doença, talvez seja benéfica no que se diz respeito à de atingir países mais desenvolvidos, intensificando pesquisas e novos tratamentos.[34]

As bradiarritmias sintomáticas usualmente são tratadas com implante de marcapasso definitivo. As arritmias ventriculares, marcadores de MS, em pacientes com e sem disfunção ventricular, apresentam várias abordagens, como medicamento geralmente associado ao CDI e a ablação por cateter.

Nas taquicardias ventriculares a ablação por cateter pode ser utilizada como primeira opção de tratamento ou em pacientes portadores de CDI, como terapêutica híbrida. Com advento de novas tecnologias, técnicas de mapeamento e abordagem epicárdica houve melhora nos resultados e diminuição das recidivas. Porém, há ainda muitas limitações para o real controle da doença.

Ainda hoje, as abordagens para acompanhamento e tratamento são empíricas, sendo extrapoladas de experiência adquiridas de outras cardiopatias. Há necessidade de grandes ensaios prospectivos e controlados, para melhor elucidar o complexo mecanismo fisiopatológico, bem como, oferecer o melhor tratamento. Contudo, ainda o melhor seria controle total dos meios de transmissão.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010;375 (9723):1388-402.
2. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, et al. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Resumo Executivo. Arq Bras Cardiol. 2011;96(6):434-42.
3. Amorim DS, Marin Neto JA. Alterações funcionais do sistema autônomo na doença de Chagas. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 1994;4(2):88-91.
4. Marin Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation. 2007;115(9):1109-23.
5. Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MOC. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. Am Heart J. 2001;141(2):260-5.
6. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, Maciel BC, Marin-Neto JA. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2000;86(9):975-81.
7. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M, Wenthold RJ Jr, Hilbert SL, Ferrans VJ. The indeterminate phase of Chagas disease: ultrastructural characterization of cardiac changes in the canine model. Am J Trop Med Hyg. 1997;57(3):328-36.
8. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. Am Heart J. 1990;120(1):233-6.
9. Pimenta J, Curimbaba J, Moreira JM. Bradiarritmias. In: Magalhães CC, Serrano Jr CV, Consolim-Colombo FM, Nobre F, Fonseca FAH, Ferreira JFM (eds): Tratado de Cardiologia Socesp, 3ª ed, Manole, Barueri, SP, 2015, p.901-18.
10. Pimenta J, Silva LDA, Lion MF. Bloqueio atrioventricular total: correlação entre quadro clínico, local do bloqueio e duração do QRS. Arq Bras Cardiol. 1976;29 (supl I-abst): 235.
11. Barreto M, Moreira AELC, Pimenta J. Bloqueio atrioventricular oculto: uma entidade eletrocardiográfica ainda não conhecida. Arq Bras Cardiol. 1993;61(supl II):II-118.
12. Rassi SG. Bloqueios atrioventriculares. Boletim do DEC. 1990:1.
13. Solda R, Pimenta J, de Paola A. Valor do eletrocardiograma convencional na localização dos distúrbios da condução atrioventricular. Arq Bras Cardiol. 1987;49(6):317-21.
14. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Vasconcelos JTM; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de dispositivos eletrônicos implantáveis (DCEI). Arq Bras Cardiol. 2007;89(6):210-37.
15. Pimenta J, Soldá R, De Paola AV, Pereira CB. Bloqueios AV avançados: avaliação clínica, eletrocardiográfica, eletrofisiológica e cineangiocardiográfica. Arq Bras Cardiol. 1985;45(supl I):107.
16. 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.
17. 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.
18. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. Circulation. 2007;115(9):1124-31.
19. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease. An overview of clinical and epidemiological aspects. J Am Coll Cardiol. 2013;62(9):767-76.
20. de Paola AA, Gomes JA, Terzian AB, Miyamoto MH, Martinez Fo EE. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of i sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. Br Heart J. 1995;74(3):293-5.
21. Pereira MH, Brito FS, Ambrose JA, Pereira CB, Levi GC, Neto VA, Martinez EE. Exercise testing in the latent phase of Chagas´ disease. Clin Cardiol. 1984;7(5):261-5.
22. Pimenta J, Miranda M, Pereira CB. Electrophysiological findings in long-term asymptomatic chagasic individuals. Am Heart J. 1983;106(2):374-80.
23. Scanavacca M, Sosa E. Electrophysiologic study in chronic Chagas' heart disease. São Paulo Med J. 1995;113(2):841-50.
24. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Ávila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. J Am Coll Cardiol. 2005;46(8):1553-8.
25. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Vasconcelos JTM. Diretrizes brasileiras de dispositivos eletrônicos implantáveis (DCEI). Arq Bras Cardiol. 2007;89(6):210-37.
26. 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.
27. 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.
28. Muratore CA, Batista Sá LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. Europace. 2009;11(2):164-8.
29. Sosa E, Scanavacca M, D'Ávila A. Surgery and catheter ablation for the treatment of ventricular tachycardia in Chagas' disease. In: Tentori MC, Segura EL, Haynes DL. (eds). Arrhythmias management in Chagas' disease. Armonk: Futura Publishing. 1999. p.117-28.
30. Scanavacca M, Sosa E. Epicardial ablation of ventricular tachycardia in Chagas heart disease. Card Electrophysiol Clin. 2010;2(1):55-67.
31. 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.
32. 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.
33. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira Barreto 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.
34. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr , Marin-Neto JA, Dantas RO, Maguire JH, Acquatella H, Morillo C , Kirchhoff LV, Gilman RH, Reyes PA, Salvatella R, Moore AC. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States. A systematic review. JAMA. 2007;298(18):2171-81.

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DOENÇA DE CHAGAS: TERAPIA CELULAR, ANTICORPOS, AFÉRESE

NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN CHAGAS DISEASE: STEM CELL, ANTIBODIES, APHERESIS

Edimar Alcides Bocchi[1]
Thiago Marques Mendes[1]
Victor Sarli Issa[1]

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

Correspondência:
Rua Dr. Melo Alves 690, 4º andar, São Paulo, SP. CEP: 01417-010.
dcledimar@incor.usp.br

RESUMO

A doença de Chagas é considerada, atualmente, pela Organização Mundial da Saúde uma das doenças tropicais negligenciadas, com estimativa de mais de 8 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo. Recentemente tem havido crescente interesse na doença de Chagas, importante etiologia de miocardiopatia na América Latina, devido, em grande parte, ao aumento da incidência dessa doença em países desenvolvidos. A despeito do amplo emprego de drogas antiparasitárias na forma aguda da doença de Chagas, o tratamento etiológico da miocardiopatia chagásica crônica permanece incerto, sendo o benefício para o prognóstico dos pacientes ainda indeterminado. No presente artigo realizamos revisão sistemática a respeito do emprego de terapia celular, anticorpos, vacinas e plasmaferese em pacientes com doença de Chagas. Os dados levantados indicam que, a despeito de a terapia baseada em células-tronco mostrar potencial benéfico em modelos experimentais, em seres humanos, a evidência até o momento disponível não nos autoriza a utilizar tal modalidade na rotina assistencial. Vacinas baseadas em antígenos genéticos têm potencial a ser explorado, mas sem aplicabilidade momentânea em seres humanos. Novos estudos são necessários para elucidar o uso real dessas modalidades alternativas no contexto da miocardiopatia chagásica.

Descritores: Doença de Chagas; Vacinas; Terapia celular.

ABSTRACT

The World Health Organization, with an estimate of over 8 million people infected worldwide, currently considers the Chagas disease as one of the neglected tropical diseases. Recently there has been increasing interest in Chagas disease, an important etiology of cardiomyopathy in Latin America, due in large part to the increased incidence in developed countries. Despite the widespread use of antiparasitic drugs in the acute infected form of Chagas disease, etiological treatment of chronic Chagas cardiomyopathy remains uncertain, and the benefit for the prognosis of patients still undetermined. In the present article, we present a systematic review on the use of cell therapy, antibodies, vaccines and plasmapheresis in patients with Chagas disease. The data collected indicate that, despite the stem cell-based therapy showing beneficial potential in experimental models, in humans, the evidence so far available does not allows us to use this modality as a routine treatment. Vaccines based on genetic antigens have potential to be explored, but without immediate applicability in humans. Further studies are needed to elucidate the actual use of these alternative methods in the context of Chagas cardiomyopathy.

Descriptors: *Chagas disease; Vaccine; Cell therapy.*

INTRODUÇÃO

Recentemente tem havido um crescente interesse na doença de Chagas, importante etiologia de miocardiopatia na América Latina, devido ao aumento da incidência da doença em países desenvolvidos.[1] Seu impacto econômico e social é conhecido em parte da América do Sul, sobretudo em áreas endêmicas como Brasil, Argentina, Bolívia, Paraguai e Uruguai. No entanto, em áreas não endêmicas, como Estados Unidos e Europa, nas últimas décadas, há registro de um número crescente de novos casos da doença.[2,3] Neste contexto, o tratamento da Tripanossomíase descrita por Carlos Chagas[4] tornou-se objeto de pesquisa e preocupação mundial, não somente no que tange ao diagnóstico das suas mais variadas formas de apresentação

clínica (cardiopatia, forma digestiva ou associações) mas também ao tratamento.

A doença de Chagas é atualmente considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma das doenças tropicais negligenciadas, com estimativa de mais de oito milhões de pessoas infectadas em todo o mundo.[5] Estima-se que após o contato com o *Trypanosoma*, haja chance de até 30% de desenvolvimento de miocardiopatia crônica com repercussão clínica variada.[6] Na evolução desta doença infecciosa, podem ocorrer bloqueios atrioventriculares, insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares, episódios tromboembólicos, e comprometimento da qualidade de vida de forma significativa.[7,8]

A despeito do amplo emprego de drogas antiparasitárias na forma aguda da doença de Chagas, o tratamento etiológico da miocardiopatia chagásica crônica permanece incerto, sendo o benefício para o prognóstico dos pacientes ainda indeterminado.[8,9] Nestas condições, o transplante cardíaco representa, muitas vezes, alternativa terapêutica para o tratamento das formas avançadas da doença cardíaca, sendo vasta a experiência com esta forma de tratamento em nosso meio.[10,11] Entretanto devem ser reconhecidas limitações intrínsecas do transplante cardíaco para o tratamento da cardiopatia da doença de Chagas, que incluem o limitado acesso dos pacientes a esta modalidade terapêutica, tempo prolongado em espera pelo transplante e chance de reativação da doença de Chagas no contexto de imunossupressão. Neste sentido, postergar a evolução da miocardiopatia chagásica ou até mesmo evitá-la pode representar um ganho em termos evolutivos.

Na última década surgiram novas pesquisas com foco no emprego de drogas antiparasitárias, porém, até o presente momento nenhuma foi capaz de demonstrar, em ensaio clínicos em humanos, benefício em termos de progressão da miocardiopatia,[12] fato que indica que a gênese da miocardiopatia da doença de Chagas se deve à concorrência de múltiplos fatores, incluindo mecanismos patológicos, imunológicos e autoimunes. Neste artigo descreveremos os principais avanços e perspectivas no que diz respeito à terapêutica celular e humoral da Tripanossomíase Americana.

METODOLOGIA

Para elaboração do presente artigo realizamos revisão sistemática da literatura médica publicada nas bases de dados MEDLINE - PUBMED, Scielo e LILACS, nos meses de julho e agosto 2016, com utilização dos termos "cell therapy and chagas cardiomyopathy", "new therapies and chagas cardiomyopathy", "immunotherapy and chagas cardiomyopathy" , "vaccines and chagas disease", " Immunoglobulin Adsorption and chagas disease", "autoantibodies and chagas myocardiopathy". Selecionamos artigos em língua inglesa e portuguesa e analisamos aqueles disponíveis nas bases de dados. Outros artigos adicionais que se mostraram relevantes e dados de organizações renomadas mundialmente foram aceitos. Os resultados obtidos foram compilados e apresentados de forma agrupada para cada uma das modalidades terapêuticas.

Terapia Celular

A doença de Chagas possui duas fases distintas em termos de apresentação clínica e substrato fisiopatológico. A fase aguda da doença é marcada pela parasitemia intensa mas pode ter seu curso clínico indetectável, oligossintomático.[13] No entanto, é na fase crônica da doença que habitualmente se detecta a miocardiopatia sob apresentação clínica de insuficiência cardíaca e/ou arritmia.[14] A patogênese da doença permanece no centro do debate científico, dada sua importância em apontar novos alvos terapêuticos. Recentemente, terapias que visam a negativação de parasitemia não têm obtido sucesso no que diz respeito à evolução clínica dos pacientes portadores de miocardiopatia chagásica.[15]

Desta forma, têm surgido novos trabalhos em animais e humanos que visam atuar na questão da autoimunidade envolvida no desenvolvimento da miocardiopatia e ao nível celular, com possível diminuição de atividade inflamatória miocárdica, fibrose e visionariamente, na regeneração tecidual e melhoria da função ventricular.

Em 2004, foi descrito o primeiro caso de transplante de células de medula óssea aspiradas das cristas ilíacas e injetadas, após separação das células mononucleares, nas artérias coronárias de paciente portador de miocardiopatia da doença de Chagas. A avaliação prospectiva indicou ganho em termos de função ventricular medida pela ecocardiografia e aumento da capacidade cardiovascular medida pelo teste de caminhada de seis minutos.[16]

Previamente, a terapia regeneradora celular já havia sido testada de forma experimental em modelos animais (ratos), com emprego de células mononucleares de medula óssea, injetadas na circulação sistêmica. Os resultados indicaram que animais infectados pelo *T. Cruzi* apresentavam maior intensidade da miocardite; entretanto ao final de seis meses do tratamento, apresentaram maior redução de infiltrado inflamatório e fibrose miocárdica,[17] e até mesmo reversão parcial da dilatação do ventrículo direito,[18] sugerindo potencial terapêutico na miocardiopatia chagásica. O TMO foi testado em modelo canino com a forma crônica da miocardiopatia da doença de Chagas; neste contexto, também houve melhora de parâmetros ecocardiográficos ao final de seis meses.[19] Terapias semelhantes, com injeção de células de medula óssea no endocárdio, já eram testadas em estudos de fase II em humanos em contexto de miocardiopatia isquêmica na mesma época.[20,21]

Posteriormente a segurança e potencial terapêutico da aplicação de células mononucleares de medula óssea autóloga, infundidas por meio do cateterismo, foram testados em maior número de casos de pacientes com infecção crônica pelo *Trypanossoma cruzi*,[22,23] à semelhança do que vinha sendo tentado em casos isolados.[24] Neste protocolo de tratamento, a medula óssea era aspirada no dia do procedimento, processada e injetada com solução salina nas artérias coronárias do próprio paciente. A casuística constituiu-se de 28 indivíduos com média de idade de 52,2 anos e portadores de insuficiência cardíaca e disfunção ventricular, sorologia positiva para chagas, ausência de coronariopatia significativa. Neste trabalho, os pacientes foram considerados sob terapia médica otimizada (55% utilizavam beta-bloqueador) e após intervenção, foram seguidos por seis meses. Os autores não encontraram óbitos atribuíveis diretamente à terapia celular; ademais, houve elevação da fração de ejeção (5% em média) e queda da classe funcional média de III para II. Um achado adicional salientado pelos autores, foi

a ausência de modificação estatisticamente significativa de níveis plasmáticas de interleucinas 1 e 6, bem como do fator de necrose tumoral alfa.

Um estudo clínico multicêntrico, randomizado, placebo-controlado,[25] visou aplicabilidade clínica da injeção de células mononucleares de aspirado de medula óssea por meio do cateterismo. Foram randomizados 234 pacientes chagásicos, com insuficiência cardíaca, fração de ejeção inferior a 35%, e classe funcional de NYHA II – IV para terapia celular ou placebo. Ambos os grupos estavam sob terapia medicamentosa otimizada para a insuficiência cardíaca antes da randomização. Foram analisados 183 pacientes no total, seguidos por um ano. O desfecho primário foi o aumento na fração de ejeção em 6 e 12 meses e os desfechos secundários, melhora na qualidade de vida e funcional (questionário de Minesota e teste de caminhada de 6 minutos). Os autores encontraram incremento em ambos os grupos na fração de ejeção (26,1% para 31,1 no grupo placebo; 26,1% para 30,2 no grupo intervenção) sem diferença estatística na comparação dos grupos. Apesar da segurança da técnica, não houve comprovação do benefício em termos de ganho de função ventricular neste estudo. Fatores como o microambiente favorável a proliferação celular, bem como a via de administração das células mononucelares podem ter influenciado o resultado.

Quanto à via de administração das células multinucleadas provenientes da medula óssea, estudo,[26] demonstrou baixa captação de células marcadas com tecnécio em imagens de cintilografia com tálio em seis pacientes com miocardiopatia chagásica, com padrão de distribuição celular proporcional à vascularização regional, ou seja, áreas bem irrigadas, sem fibrose, receberam mais células. Com estes resultados, a via de administração parenteral foi questionada. Há autores que, sugerem que a terapia celular pode ser benéfica por alterar a transcrição gênica, portanto através de efeito imunomodulador e não como efeito reparador tecidual como postulado inicialmente.[27]

Diante da ausência de comprovação de benefício clínico da terapia celular a partir de aspirado de medula óssea, foi interrogado se as células utilizadas eram as ideais, bem como questionou-se os modelos animais, visto que a maioria dos modelos de Chagas em ratos desenvolve disfunção de ventrículo direito, evolução distinta dos humanos na maioria dos casos.[28]

Em modelos experimentais da doença de Chagas demonstrou-se que a infusão de células humanas mesenquimais do tecido adiposo, em ratos, pode levar a diminuição de fibrose e inflamação miocárdica, sem impacto em termos de função ventricular.[29] Nesta corrente, tem-se proposto que injeção de células cardíacas mesenquimais[6] em região intramiocárdica, em modelos de doença de Chagas em ratos; estes experimentos se mostraram viáveis para diferenciação em outros tecidos mas não foram capazes de formar células miocárdicas funcionais. Na avaliação da resposta à terapia, houve demonstração de efeito apenas imunomodulador, com aumento de níveis de TGF beta e queda de níveis de TNF-alfa, dentre outras citocinas, sem ação direta sobre a fibrose miocárdica.[30] Estes achados foram corroborados por outros autores que encontraram de forma experimental a atuação imunomodulatória.[31]

Desta forma, há algumas questões não elucidadas na literatura até o momento, sendo o real benefício da terapia celular ainda não comprovado em humanos. Novos estudos experimentais devem esclarecer melhor esta questão e direcionar investigações clínicas adicionais.

Anticorpos / Vacinas

A erradicação do parasita ainda não é efetiva, dado as evidências atuais de drogas contra o *T. cruzi* disponíveis. Até 30% dos pacientes infectados desenvolvem cardiopatia chagásica.[32] Neste horizonte, o surgimento vacinas poderia ter um papel relevante em termos epidemiológicos e até mesmo, no auxílio terapêutico.[33] Embora haja estudos desde inicio do século passado em termos de aprimoramento de antígenos imunizantes, recentemente tem havido maior destaque na literatura com o advento de vacinas produzidas a partir do DNA do parasita.[34] Como uma das barreiras principais para o desenvolvimento desta terapia no nosso meio até o momento destaca-se a ausência de incentivo recorrente nesta linha de pesquisa.

No que diz respeito à ocorrência da forma aguda da doença de Chagas autores[35] utilizaram vacinas de DNA de plasmídeos de *T. cruzi*, que codificam proteínas descritas como imunogênicas - TSA-1 e Tc24.[36] Após injeção letal de *T. cruzi*, o principal achado foi o controle da parasitemia a despeito da injeção letal, menor inflamação e sobrevivência dos ratos na fase aguda que receberam duas injeções de DNA que codifica os antígenos TSA-1 e Tc24. A partir de então, novos trabalhos têm-se aprofundado nesta linha de pesquisa.

Na Tabela 1, destacam-se os principais trabalhos e antígenos moleculares testados em modelos animais, de forma simplificada. Em suma, há inúmeros novos trabalhos experimentais que apontam para um horizonte de prevenção e, talvez, auxílio imunomodulatório, o que pode contribuir para não progressão da cardiopatia chagásica. Testes em humanos ainda são necessários.[45]

No que diz respeito a outras terapias relacionadas ao fator humoral envolvido da doença de Chagas, há estudos experimentais com antagonista de TNF-alfa em modelos animais. O princípio desta terapia encontra-se no fato deste mediador inflamatório estar intimamente relacionado à resposta humoral e gênese de IGG.[46] O padrão de resposta imunológica encontrada em humanos com cardiopatia crônica chagásica contempla aumento persistente de TNF-alfa, na vigência de baixa parasitemia.[47] Portanto, talvez bloquear este mediador seja interessante na evolução da miocardite crônica. Autores conduziram um estudo experimental em ratos com miocardite crônica chagásica, no qual a infusão de infliximabe foi associada a menor inflamação miocárdica sem, no entanto, haver reativação da tripanossomíase como efeito colateral da terapia. A real segurança e aplicabilidade clínica em humanos permanecem incertas.[48]

Plasmaférese

Uma potencial terapia adicional à terapia medicamentosa atual, para pacientes com miocardiopatia dilatada, é a imunoabsorção de imunoglobulinas, também conhecida como plasmaférese.[49] Modalidade terapêutica que vem sendo alvo de amplo estudo em doenças sistêmicas outras,

Tabela 1. Principais trabalhos e antígenos moleculares testados em modelos animais.

Autor principal	Antígeno	Modelo animal	Resultado	Referência
B. Salgado-Jimenez e M. Arce-Fonseca	Gene TcSSP4 codifica proteína de superfície amastigota e gene TcSP (codifica Transialidade)	Murino	Incremento IFN-gama, presumida resposta TH1. Diminuição parasitemia	37-38
O.Rodriguez-Morales	TCSSP4 e TcSP	Canino	Melhora eletrocardiográfica e diminuição dano miocardico microscópico	39-40
S. Gupta and N. J. Garg	TcVac3	Ratos	Imunomodulação, melhora fenótipo pró-inflamatório, parasita indetectável e ausência de fibrose	41
I. A. Quijano-Hern´andez	TSA-1 e Tc24	Canino	Redução parasitemia, inflamação cardíaca, arritmias.	42
S. Gupta	TcVac2	Ratos	Controle de parasitemia e miocardite, resposta imunomodulatória	43
S. I. Cazorla	Cruzipain cisteína protease em plasmídeo de Salmonella atenuada	Ratos	Resposta imune celular e humoral	44

mas que no contexto de insuficiência cardíaca ganhou destaque após estudos experimentais nos quais os modelos animais desenvolvem algum grau de miocardiopatia dilatada após exposição ao anticorpo correspondente ao receptor b1-adrenérgico.[50] O papel da autoimunidade na gênese da miocardiopatia chagásica pode guardar semelhança com outras etiologias.[51] Até o presente momento, entretanto, não há ensaios clínicos que demonstrem real benefício da imunoabsorção de imunoglobulinas no contexto exclusivo da miocardiopatia chagásica.

Limitações

Por se tratar de uma revisão sistemática, com termos de busca precisos, alguns trabalhos podem não ter sido citados. Artigos em outras línguas (apenas Inglês e Português) não foram elencados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A despeito da terapia baseada em células tronco se mostrar potencialmente benéfica em modelos experimentais, em seres humanos, a evidência até o momento disponível não nos autoriza a utilizar tal modalidade na rotina assistencial. Vacinas baseadas em antígenos genéticos apresentam potencial futuro a ser explorado, mas sem aplicabilidade momentânea em seres humanos. Novos estudos são necessários para elucidar o real uso destas modalidades alternativas no contexto da miocardiopatia chagásica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Schofield CJ, Dias JC. A cost-benefit analysis of Chagas disease control. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1991;86(3):285–95.
2. Schmunis GAEpidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007;102(suppl 1):75–85.
3. Basile L, JansaJM, Carlier Y, Salamanca DD,Angheben A, Bartoloni A, et al. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. Euro Surveill 2011;16(37):pii 19968.
4. Chagas C. Nova tripanozomiaze humana: estudos sobre a morfolojia e ociclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., ajente etiolojico de nova entidade morbida do homem. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1909;1(2):159-219.
5. http://www.who.int/chagas/epidemiology/acesso em agosto 2016
6. Pinto Dias JC. Natural history of Chagas' disease. Arq Bras Cardiol. 1995;65(4):359-66.
7. 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.
8. Bocchi EA. Exercise training in Chagas' cardiomyopathy: trials are welcome for this neglected heart disease. Eur J Heart Fail. 2010;12(8):782-4.
9. 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." N Engl J Med. 2015;373(14):1295-306.
10. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Uip D, Bacal F, Higuchi ML, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. Ann Thorac Surg. 1996;61(6):1727-33.
11. Bacal F, Silva CP, Pires PV, Mangini S, Fiorelli AI, Stolf NG, et al. Transplantation for Chagas' disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. Clin Transplant. 2010;24(2):E29-34.
12. 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.
13. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. Circulation. 1956; 14(6):1035–60.
14. Tanowitz HB, Machado FS, Jelicks LA, Shirani J, de Carvalho AC, Spray DC et al. Perspectives on Trypanosoma cruzi-induced heart disease (Chagas disease), Prog Cardiovas Dis.2009; 51(6):524–39.
15. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, and Simões MV. "Pathogenesis of chronic Chagas heart disease," Circulation, vol. 115, no. 9, pp. 1109–1123, 2007 // Ribeiro dos Santos et al "Cell Therapy in Chagas Cardiomyopathy (Chagas Arm of the Multicenter Randomized Trial of Cell Therapy in Cardiopathies Study) A Multicenter Randomized Trial" Circulation. 2012;125:2454-2461
16. Bocchi EA, Bacal F, Guimarães G, Mendroni A, Mocelin A, Filho AE, et al.. Granulocyte-colony stimulating factor or granulocyte-colony stimulating factor associated to stem cell intracoronary

infusion effects in non ischemic refractory heart failure. Int J Cardiol. 2010;138(1):94-7.

17. Soares MB, Lima RS, Rocha LL ,Takyia CM, Pontes-de-Carvalho L, de Carvalho AC, et al. Transplanted bone marrow cells repair heart tissue and reduce myocarditis in chronic chagasic mice. Am J Pathol. 2004;164(2):441-7.
18. Goldenberg RC, Jelicks LA, Fortes FS, Weiss LM, Rocha LL, Zhao D, et al. Bone marrow cell therapy Aameliorates and reverses chagasic cardiomyopathy in a mouse model. J Infect Dis 2008; 197(4):544 –7.
19. Sousa MG, Paulino-Junior D, Pascon JP, Pereira-Neto GB, Carareto R, Champion T, et al. Cardiac function in dogs with chronic Chagas cardiomyopathy undergoing autologous stem cell transplantation into the coronary arteries. Can Vet J. 2011;52(8):869-74.
20. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature. 2001;410(6829):701-15.
21. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation. 2003;107(18):2294-302.
22. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Mota A, Pinho-Filho JA, Almeida AJ, et al. Early results of bone marrow cell transplantation to the myocardium of patients with heart failure due to Chagas disease. Arq Bras Cardiol. 2006;87(2):159-66.
23. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Pinho-Filho JA , Mota AC, Almeida AJ, et al. Bone marrow cell transplantation in Chagas' disease heart failure: report of the first human experience. Arq Bras Cardiol. 2011;96(4):325–31.
24. Jacob JL, Salis FV, Ruiz MA, Greco OT. Labeled stem cells transplantation to the myocardium of a patient with Chagas'disease. Arq Bras Cardiol. 2007;89(2):e10-1.
25. Ribeirodos Santos R, Rassi S, Feitosa G, Grecco OT, Rassi A Jr, da Cunha AB, et al. Cell therapy in Chagas cardiomyopathy (Chagas arm of the multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies study): a multicenter randomized trial. Circulation. 2012;125(202454–61.
26. Barbosa da Fonseca LM, Xavier SS, Rosado de Castro PH, Lima RS, Gutflen 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.
27. Soares MB, Lima RS, Souza BS, Vasconcelos JF, Rocha LL, Dos Santos RR, et al. Reversion of gene expression alterations in hearts of mice with chronic chagasic cardiomyopathy after transplantation of bone marrow cells. Cell Cycle. 2011;10(9):1448-55.
28. Melo RC. Acute heart inflammation: ultrastructural and functional aspects of macrophages elicited by Trypanosoma cruzi infection. J Cell Mol Med. 2009;13(2):279-94.
29. Larocca TF, Souza BS, Silva CA, Kaneto CM, Alcantara AC, Azevedo CM, et al. . Terapia celular em cardiopatia chagásica crônica. Arq Bras Cardiol. 2013;100(5):460-8.
30. Silva DN, de Freitas Souza BS, Azevedo CM, Vasconcelos JF, Carvalho RH, Soares MB, et al.: Intramyocardial transplantation of cardiac mesenchymal stem cells reduces myocarditis in a model of chronic Chagas disease cardiomyopathy. Stem Cell Res Ther. 2014;5(4):81.
31. Jasmin, Jelicks LA, Tanowitz HB, Peters VM, Mendez-Otero R, Campos de Carvalho AC, et al. Molecular imaging, biodistribution and efficacy of mesenchymal bone marrow cell therapy in a mouse model of Chagas disease. Microbes Infect. 2014;16(11): 923-35.
32. Kirchhoff LV. American trypanosomiasis (Chagas' disease)— a tropical disease now in the United States. N Engl J Med.1993; 329(9);639–44.
33. Tarleton, RL, Curran JW. Is Chagas disease really the "new HIV/ AIDS of the Americas". PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(10):e1861.
34. Dong B, Zarlenga DS, Ren X. An overview of live attenuated recombinant pseudorabies viruses for use as novel vaccines, J Immunol Res. 2014;824630.
35. Dumonteil E, Escobedo-Ortegon J, Reyes-Rodriguez N,Arjona-Torres A, Ramirez-Sierra MJ. Immunotherapy of Trypanosoma cruzi Infection with DNA vaccines in mice. Infect Immun. 2004:72(1);46-53.
36. Taibi A, Plumas-Marty B, Guevara-Espinoza A, ,Schöneck R, Pessoa H, Loyens M, et al. Trypanosoma cruzi: immunity- induced in mice and rats by trypomastigote excretory-secretory antigens and identification of a peptide sequence containing a T cell epitope with protective activity. J. Immunol. 1993;151(5):2676–89.
37. Salgado-Jiménez B, Arce-Fonseca M, Baylón-Pacheco L, Talamás-Rohana P, Rosales-Encina JL. Differential immune response in mice immunized with the A, R or C domain from TcSP protein of Trypanosoma cruzi or with the coding DNAs, Parasite Immunol. 2013;35(1);32–41.
38. Arce-Fonseca M, Ramos-Ligonio A, López-Monteón A, Salgado- Jiménez B, Talamás-Rohana P, Rosales-Encina JL. A DNA vaccine encoding for TcSSP4 induces protection against acute and chronic infection in experimental Chagas disease, Int Biol Sci. 2011;7(9):1230–8.
39. Rodríguez-Morales O, Pérez-Leyva MM, Ballinas- Verdugo MA, Carrillo-Sánchez SC, Rosales-Encina JL, Alejandre-Aguilar R, et al. Plasmid DNA immunization with Trypanosoma cruzi genes induces cardiac and clinical protection against Chagas disease in the canine model. Vet Res. 2012;43:79.
40. Rodríguez-Morales O, Carrillo-Sánchez SC, García- Mendoza H, Aranda-Fraustro A, Banillas-Verdugo MA. Alejandre-Aguilar R,Effect of the plasmid-DNA vaccination on macroscopic and microscopic damage caused by the experimental chronic Trypanosoma cruzi infection in the canine model. BioMed Res Int. 2013; 2013:826570.
41. Gupta S, Garg NJ. TcVac3 induced control of Trypanosoma cruzi infection and chronic myocarditis in mice. PLoS One. 2013;8(3): e59434.
42. Quijano-Hernández IA, Castro-Barcena A, Vázquez- Chagoyán JC, Bolio-González ME, Ortega-López J,. Dumonteil E. Preventive and therapeutic DNA vaccination partially protect dogs against an infectious challenge with Trypanosoma cruzi. Vaccine.2013; 31(18):2246–52.
43. Gupta S, Silva TS, Osizugbo JE, Tucker L, Spratt HM, Garg NJ. Serum-mediated activation of macrophages reflects TcVac2 vaccine efficacy against Chagas disease. Infect Immun. 2014; 82(4):1382-9.
44. Cazorla SI, Matos MN, Cerny N, Ramirez C, Alberti AS, Bivona AE et al. Oral multicomponent DNA vaccine delivered by attenuated salmonella elicited immunoprotection against American trypanosomiasis. J Infect Dis. 2015;211(5):698–707.
45. Cazorla SI, Frank M, Malchiodi EL. Vaccination approaches against Trypanosoma cruzi infection. Expert Rev Vaccines. 2009;8(7):921–35.
46. Castaños-Velez E, Maerlan S, Osorio LM, Aberg F, Biberfeld P,Orn A, et al. Trypanosoma cruzi infection in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice. Infect Immun. 1998;66(6):2960–8.
47. 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.
48. Pérez AR, Fontanella GH, Nocito AL, Revelli S, . Bottasso OA, Short treatment with the tumour necrosis factor-alpha blocker infliximab diminishes chronic chagasic myocarditis in rats without evidence of Trypanosoma cruzi reactivation. Clin Exp Immunol. 2009;157(2):291–9.
49. Müller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation. 2000;101(4):385-91.
50. Matsui S, Fu ML, Katsuda S, Hayase M, Yamaguchi N, Teraoka K, et al. Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits. J Mol Cell Cardiol. 1997;29(2):641–55.
51. Labovsky V, Smulski CR, Gómez K, Levy G Levin MJ. Anti-b1--adrenergic receptor autoantibodies in patients with chronic Chagas heart disease. Exp Immunol. 2007;148(3):440–49.

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

TRANSPLANTE CARDÍACO NA DOENÇA DE CHAGAS

HEART TRANSPLANTATION IN CHAGAS DISEASE

Dirceu Rodrigues Almeida[1]

1. Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP-EPM , Divisão de Insuficiência Cardíaca, Miocardiopatias e Transplante Cardíaco

Correspondência: Rua Alberto Hodge 472, Cep 04740-020, São Paulo, Brasil. dirceu-almeida@uol.com.br

RESUMO

A doença de Chagas afeta 16 a 18 milhões de pessoas na América Latina. No Brasil, estima-se a existência de 5 a 7 milhões de chagásicos, encontrados em quase todos os estados brasileiros. Aproximadamente 30% dos infectados desenvolvem a forma crônica da doença, com elevadas taxas de morbidade e mortalidade pelo envolvimento cardíaco, e a miocardiopatia chagásica apresenta pior prognóstico quando comparada a outras etiologias da insuficiência cardíaca. Em nosso meio, aproximadamente 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica refratária ao tratamento clínico, encaminhados para transplante cardíaco têm como etiologia a doença de Chagas. A experiência acumulada no Brasil demonstra que, a despeito de elevadas taxas da reativação da infecção pelo *T. cruzi* em decorrência da imunossupressão, os resultados do transplante cardíaco na doença de Chagas são altamente satisfatórios e com evolução pós-transplante a médio e longo prazo semelhante aos resultados do transplante cardíaco em pacientes não chagásicos. Esses resultados colocam o transplante cardíaco como uma excelente opção terapêutica nos casos de pacientes chagásicos com grave comprometimento funcional ou com arritmias malignas.

Descritores: Doença de Chagas; Miocardiopatia Chagásica; Insuficiência cardíaca; Transplante cardíaco.

ABSTRACT

Chagas disease affects 16 to 18 million people in Latin America. In Brazil, the estimate is that there are 5-7 million people infected, located in almost all Brazilian states. Approximately 30% of those infected develop the chronic form of the disease, with high morbidity and mortality rates due to cardiac involvement, and Chagas cardiomyopathy has worse prognosis when compared to other causes of heart failure. In Brazil, approximately 30% of patients with chronic heart failure refractory to medical treatment, referred for heart transplantation have Chagas disease as etiology. The cumulative experience in Brazil shows that despite high rates of reactivation of infection with T. cruzi due to immunosuppression, the results of heart transplantation in Chagas disease are highly satisfactory and the results post-transplant in medium and long-term are similar to those of heart transplantation in patients without Chagas disease. These results make heart transplantation an excellent therapeutic option in cases of patients with Chagas disease with severe functional impairment or malignant arrhythmias.

Descriptors: *Chagas Disease; Chagasic cardiomyopathy; Heart failure; Heart transplantation.*

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e descoberta por Carlos Chagas em 1909, é endêmica na América Latina.[1] A prevalência da infecção humana é estimada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 15 a 25 milhões de pessoas infectadas, e um grande contingente populacional ainda vive sob o risco de adquiri-la (WHO, 2002).[2] No Brasil, estima-se a existência de 2,5 a 5 milhões de indivíduos infectados, encontrados em quase todos os estados brasileiros, porém, com grande predomínio nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, nessa, devido ao grande fluxo migratório rural para grandes centros urbanos.[3,4]

O envolvimento cardíaco na doença de Chagas é a forma mais grave da doença, ocorrendo em 30-40% dos indivíduos infectados.[5] A forma aguda da doença, adquirida pela transmissão silvestre é raramente vista no dias atuais. Entretanto, surgem nos últimos anos, casos agudos decorrentes de outras formas de transmissão da doença como a via transfusional, transmissão por transplante de órgãos, transmissão pela via oral (ingestão de alimentos contaminados), e os casos de reativação da infecção em decorrência de condições de imunossupressão como quimioterapias, após transplantes de órgãos.[6] Aproximadamente 60-70% dos indivíduos infectados não desenvolverão doença clínica na evolução e permanecerão na chamada forma

indeterminada da doença e terão bom prognóstico em longo prazo.[7] Dos indivíduos com envolvimento cardíaco, 20 a 30% irão desenvolver a miocardiopatia chagásica crônica, a forma mais grave da doença, caracterizada, por disfunção biventricular severa, insuficiência cardíaca progressiva, distúrbios graves da condução atrioventricular e arritmias ventriculares complexas, e fenômenos tromboembólicos, com elevados índices de morbidade e mortalidade, seja por falência miocárdica ou por morte súbita.[5,8,9] Está bem destacado na literatura, que os pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica tem pior prognóstico em relação aos pacientes não chagásicos.[10,11] Na evolução, os pacientes sintomáticos e com baixa fração de ejeção apresentam taxas de mortalidade de 50-60% em dois anos,[8,10] sendo atualmente, em nosso meio, uma das causas mais frequentes de insuficiência cardíaca refratária que requerem avaliação e indicação de transplante cardíaco.[12-14] Neste artigo, de forma bem prática, faremos considerações sobre o transplante cardíaco no tratamento da miocardiopatia chagásica.

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA

Ao contrário da fase aguda da doença, na miocardiopatia chagásica crônica o tratamento específico da doença não parece alterar a história natural da doença e, portanto não está indicado.[15,16] Assim, o tratamento obedece os mesmos princípios do tratamento da insuficiência cardíaca de outras etiologias, com algumas particularidades e com algumas dificuldades inerentes à etiologia chagásica.[17] A grande dificuldade em se avaliar os efeitos da terapêutica farmacológica moderna da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e fato de que os pacientes chagásicos não foram contemplados nos grandes estudos randomizados que validam o tratamento da insuficiência cardíaca. Deste modo, o tratamento da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica advém da extrapolação das recomendações terapêuticas de outras etiologias. Da mesma forma, os pacientes chagásicos não foram incluídos nos ensaios clínicos que validaram efeitos da terapia de ressincronização ventricular na insuficiência cardíaca, bem como dos benefícios do cardiodesfibrilador implantável para redução da morte súbita, essas limitações terapêuticas de impacto associadas ao grave prognóstico da doença suscitou a necessidade absoluta de se tentar empregar a terapêutica cirúrgica com o transplante cardíaco nos pacientes com doença avançada. A despeito do terceiro transplante cardíaco realizado no mundo ter sido para um paciente chagásico, realizado pelo professor Zerbini no Brasil em 1968, a grande experiência acumulada em transplante cardíaco no mundo desenvolvido foi consolidada em pacientes portadores de cardiopatias de etiologia não chagásica,[18] portanto coube aos centros transplantadores do Brasil o desafio de aplicar e implementar o transplante cardíaco em pacientes chagásicos a partir de 1994. A miocardiopatia chagásica é uma doença evolutiva, de grave prognóstico, com elevados índices de morbidade e mortalidade a despeito do tratamento clínico otimizado, em um grande contingente de chagásicos devem receber consideração para transplante cardíaco, na nossa experiência, os chagásicos representam 30-40% dos pacientes avaliados para transplante cardíaco.[14,19]

INDICAÇÃO E SELEÇÃO DO RECEPTOR CHAGÁSICO PARA TRANSPLANTE CARDÍACO

Existe consenso entre os especialistas que a miocardiopatia chagásica carreia um pior prognóstico quando comparado a outras etiologias e ainda existe um contingente elevado de pacientes em nosso meio que devem receber consideração e avaliação para transplante cardíaco. De modo geral, os critérios para indicação de transplante cardíaco em pacientes chagásicos são aqueles recomendados pelas diretrizes para outras cardiopatias.[20] (Tabela 1)

Na estratificação de risco dos pacientes com miocardiopatia chagásica devemos considerar vários parâmetros que se traduzem em pior prognóstico. A persistência de classe funcional III e IV após a otimização do tratamento clínico se associa a altas taxas de mortalidade em um ano. A presença de baixa voltagem do QRS e fibrilação atrial no eletrocardiograma traduzem a doença mais avançada e mais grave. A cardiomegalia na radiografia de tórax e baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo (<30%) associada à disfunção do ventrículo direito também são importantes fatores prognósticos.[21] Neste contexto, o escore de risco validado por Rassi e colaboradores tem grande importância prática na identificação de pacientes chagásicos de alto risco e, apesar de não ter sido validado especificamente para indicação de transplante cardíaco, o mesmo pode e deve ser utilizado na estratificação e identificação dos pacientes de maior risco que deveriam receber consideração para transplante cardíaco.[22] (Figura 1) A presença de hipotensão grave, congestão persistente, insuficiência renal e arritmia ventricular complexa são marcadores de alta mortalidade e indicam a necessidade de prioridade para transplante cardíaco.

Tabela 1. Indicações para transplante cardíaco utilizadas no Programa de Transplante Cardíaco da Universidade Federal de São Paulo.

Classe I
Após otimização terapêutica:
1. VO_{2max} < 10 ml/kg/min atingindo o limiar aeróbico.
2. Arritmias ventriculares graves e refratárias (taquicardia ventricular sustentada ou tempestade elétrica)
3. Taquicardia ventricular sustentada refratária ou recorrente, tempestade elétrica e fração de ejeção ventricular < 30%
4. Pacientes em situação de prioridade (Dependência de drogas vasoativas, suporte circulatório mecânico)
5. Classe funcional IV persistente
Classe II
Após otimização terapêutica:
1. Retenção hídrica grave apesar do tratamento clínico otimizado e aderência comprovada.
2. Classe funcional III intermitente ou IV com hiponatremia persistente, insuficiência renal ou TVNS frequentes.
Classe III
1. FEVE < 20% isolada
2. Classe funcional III ou IV sem otimização terapêutica
3. Arritmia ventricular assintomática
4. $VO_{2\ max}$ > 15 ml/kg/min, sem outras indicações

VO2 max – pico de consumo de O2.TVNS – Taquicardia ventricular não sustentada. FEVE – fração de ejeção ventricular esquerda.

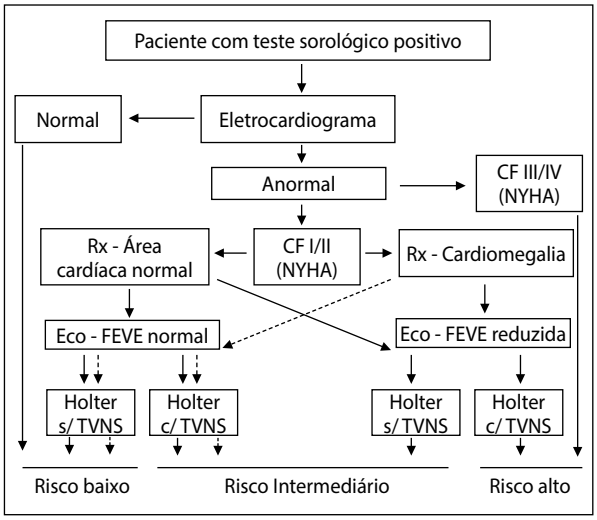


Figura1. Algoritmo para estratificação de risco em portadores de Doença de Chagas (Adaptado de Rassi e col.).[22]

Na avaliação do paciente chagásico e potencial candidato a receptor de transplante cardíaco é muito importante a investigação de comprometimento digestivo (megaesôfago e/ou megacólon). Embora a concomitância de cardiopatia grave e megas avançados sejam infrequentes na nossa experiência, a presença desta associação pode trazer complicações e comprometer o resultado do transplante cardíaco, no megaesôfago por dificultar a nutrição, ingestão dos imunossupressores, aumentar o risco de pneumonia aspirativa e no megacólon pode aumentar o risco de infecção por megacólon tóxico. Na avaliação destes pacientes recomendamos rotineiramente a realização de esofagograma contrastado e enema opaco para exclusão de megaesôfago e/ou megacólon que se estiverem presentes em graus III ou IV, devem ser corrigidos cirurgicamente antes do transplante cardíaco. Outro fator importante na seleção destes pacientes é a investigação da associação com esquistossomose hepatoesplênica e hipertensão portal que pode ser confundida com o quadro de insuficiência cardíaca direita. Neste contexto a endoscopia digestiva pode afastar a presença de varizes de esôfago de grau importante e a ultrassonografia com Doppler para avaliação do comprometimento hepático e da hipertensão portal, nos casos duvidosos a ressonância magnética hepática pode ser necessária para excluir o comprometimento hepático pela esquistossomose. Cabe ressaltar os aspectos positivos desta população com perspectiva ao transplante cardíaco: tratam-se de pacientes jovens (25 a 50 anos), que geralmente não possuem comorbidades, e geralmente não evoluem com hipertensão pulmonar.

RESULTADOS DO TRANSPLANTE CARDÍACO NA DOENÇA DE CHAGAS

O transplante cardíaco para os portadores de miocardiopatia de etiologia chagásica suscitou muitas dúvidas e chegou a ser contraindicado.[23] Por ser uma doença de etiologia infecciosa sistêmica, incurável, com participação da ativação imunológica na sua patogênese, e sem tratamento específico capaz de erradicar o parasita, com potencial para reativação da infecção pela imunossupressão, fatores que poderiam contribuir para aumentar morbidade e mortalidade precoce pós transplante e poderiam comprometer a função do enxerto a curto e longo prazo. Vários estudos têm demonstrado de maneira inequívoca a presença e a viabilidade de parasitas, tanto no miocárdio de pacientes com a forma crônica da doença de Chagas, quanto em outros tecidos como baço e suprarrenais.[24,25] Suspeita-se, assim, que caso ocorra reativação da infecção após o transplante cardíaco, que os mesmos mecanismos patogênicos envolvidos na miocardiopatia chagásica crônica poderiam recorrer no coração transplantado e comprometer a função do enxerto a curto ou longo prazo.

Para provar esta tese da reativação com a utilização da imunossupressão Hayes e Kierszenbaum utilizaram animais (camundongos) na fase crônica da doença de Chagas e submeteram os animais a imunossupressão com ciclofosfamida.[26] Neste experimento, houve recrudescência da doença, com elevação da parasitemia, aumento da incidência de miocardite e da mortalidade, achados documentados posteriormente também para outras drogas, como corticoesteroides e ciclosporina.[27-29] Na argentina, Buollon e colaboradores realizaram transplante cardíaco em cães infectados cronicamente com *T. cruzzi* e submeteram os animais ao esquema tríplice de imunossupressão (corticoide, azatioprina e ciclosporina), esquema classicamente utilizado para prevenção de rejeição em transplante cardíaco em humanos. Neste experimento observou-se reativação da infecção pelo *T. cruzzi* com parasitemia em 100% dos animais e todos morreram em decorrência de miocardite e/ou encefalite.[30] Os primeiros transplantes cardíacos realizados em pacientes chagásicos foram realizados pioneiramente no Brasil por Zerbini e colaboradores no Instituto do Coração de São Paulo e na experiência inicial de 13 pacientes transplantados se verificou ineficácia da profilaxia da reativação com o benzonidazol, altas taxas de reativação da infecção pelo *T. cruzzi* e elevada incidência de linfomas num período curto de observação.[31] Mesmo com estes resultados alarmantes, diante da grande demanda e da gravidade e do prognóstico da miocardite chagásica, diversos grupos no Brasil continuaram a realizar transplantes em pacientes chagásicos e com o aprendizado que devemos utilizar doses menores de imunossupressores. As taxas de sobrevida reportadas são similares às encontradas em outras miocardiopatias e não parecem, pelo menos em médio prazo, sofrer influência dos episódios de reativação.[32-34] Carvalho et al. em acompanhamento de 10 pacientes chagásicos submetidos a transplante cardíaco por até 10 anos, reportaram 30,0% de reativação. Nestes episódios, não houve miocardite, clínica ou laboratorial, e todos os pacientes permaneceram com boa função ventricular.[32] Almeida et al., com 15 pacientes chagásicos acompanhados por 3 anos, encontraram reativações em 4 pacientes (26.6%), cutâneas em três deles e miocardite com sintomas de insuficiência cardíaca em um paciente.[33] Todos tiveram diagnóstico confirmado por hemoculturas, xenodiagnóstico e biópsia cutânea e endomiocárdica. Após realização de tratamento específico, houve reversão do quadro da reativação em todos os pacientes, e sem sequelas para a função ventricular.[33] Betestti e col. também reportaram bons resultados com o transplante cardíaco na doença de chagas a despeito da presença de reativações.[34] Por fim, o registro brasileiro de transplante cardíaco

em doença de Chagas confirmou os resultados dos centros demonstrando que os pacientes chagásicos se beneficiam do transplante cardíaco da mesma forma que os pacientes não chagásicos.[35] Bacal et al. compararam a influência de dois diferentes protocolos de imunossupressão em 39 pacientes submetidos a transplante cardíaco por doença de Chagas. Durante os 24 meses de acompanhamento, a chance de recidiva no grupo que recebeu micofenolato foi seis vezes maior do que a do grupo que recebeu azatioprina, com três óbitos, dois associados indiscutivelmente às recidivas.[36] Este dado vem de encontro a nossa proposta de não utilizar o micofenolato e sim a azatioprina nos pacientes chagásicos.[33]

Após análise cuidadosa das casuísticas iniciais elaboramos um protocolo para transplante cardíaco em portadores de miocardiopatia chagásica que consiste na utilização de doses menores de imunossupressão, não utilização do micofenolato em substituição a azatioprina e suspensão do corticoide no final do segundo mês de pós-operatório e tratamento das reativações preferentemente com o allopurinol.[33,37] (Tabela 2)

Também instituímos um protocolo rigoroso de procura ativa da reativação com a realização de pesquisa do parasita em gota espessa, hemocultura e xenodiagnóstico indireto em todos os pacientes no final dos primeiros três meses de pós-operatório. A forma clínica mais comum da reativação é a reativação cutânea, com nódulos subcutâneos. (Figura 2) Na biópsia de pele que deve ser realizada em qualquer lesão cutânea podemos visualizar facilmente os ninhos de parasita. (Figura 3) A reativação da infecção também pode acometer o enxerto e produzir um quadro de miocardite aguda que pode ser histologicamente muito semelhante a um episódio de rejeição. (Figura 4) Realizamos procura ativa de parasita e com coloração pela hematoxilina e eosina e emprego rotineiro da imuno-histoquímica para *T. cruzzi* em todas as biopsias endomiocárdicas realizadas para controle de rejeição, o que permite um diagnóstico diferencial seguro entre rejeição e reativação da infecção pelo *T. cruzzi.* (Figuras 5 e 6) Quando diagnosticada a reativação nós reduzimos a imunossupressão e devemos realizar o tratamento específico com benzonidazol na dose de 5-10 mgkg/dia por 60 dias ou alopurinol na dose de 600 a 900 mg/dia por 60 dias. Em atualização recente da nossa casuística, avaliamos 54 pacientes submetidos a transplante cardíaco por miocardiopatia chagásica, com mais de três meses de evolução e seguimento médio de 61 meses.[40] Nesta casuística observamos 27 episódios de reativação em 27 pacientes (42%), sendo 13 reativações manifestadas por lesões cutâneas, 8 miocardites (todas diagnosticadas com biópsia), 2 com associação de miocardite e lesão cutânea e 4 pacientes com parasitemia assintomática. Houve apenas um óbito relacionado a reativação em um paciente que não recebeu tratamento em tempo hábil.

Figura 2. Reativação cutânea da Doença de Chagas (Paniculite) após transplante cardíaco.

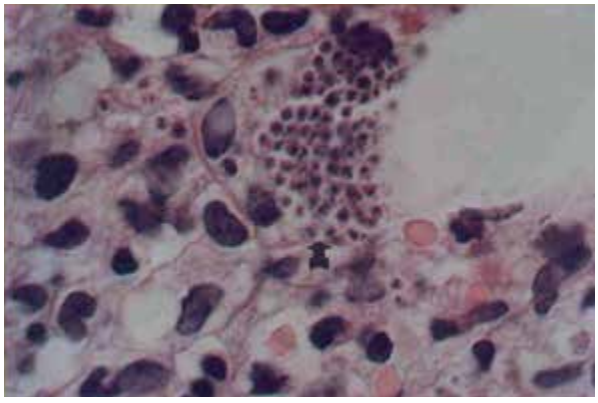


Figura 3. Biópsia de nódulo subcutâneo com ninho de *T. cruzzi* após transplante cardíaco.

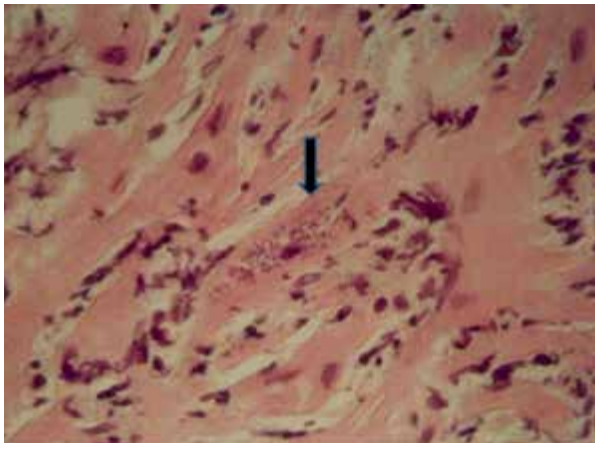


Figura 4. Miocardite Chagásica com fibra parasitada e destruída (seta) por reativação da infecção pelo *T. cruzi* em biópsia de coração transpalantado.

Tabela 2. Protocolo diferenciado de imunossupressão para os pacientes chagásicos utilizados pelo programa de transplante cardíaco na UNIFESP-HSP.

Período	Droga utilizada	Pacientes Chagásicos	Pacientes não Chagásicos
Pré-operatório	azatioprina (mg/kg/dia)	2	4
Intra-operatório	metilprednisolona (mg)	500	500
Pós-operatório	metilprednisolona (até 3º dia) (mg)	500	750-1000
	prednisona (após 4º po) (mg/kg/dia)	• 0,5 • Interrupção no segundo mês	Até 30 dias: 1,0 Após 30 dias: 0,1 - 0,2 Interrupção a partir do sexto mês
	azatioprina (mg/kg/dia)	1,0 – 2,0	2,0 - 2,5
	ciclosporina (mg/kg/dia)	3,5	5,0

Na evolução tardia a fração de ejeção do ventrículo esquerdo permaneceu normal e semelhante a de um grupo controle de pacientes transplantados não chagásicos. (Figura 7) A sobrevida em longo prazo também foi semelhante nos dois grupos. (Figura 8) Com esses cuidados, temos realizado rotineiramente o transplante cardíaco em portadores de miocardiopatia chagásica com resultados superponíveis aos resultados dos pacientes não chagásicos e os pacientes que apresentam a reativação apresentam função ventricular preservada na evolução.

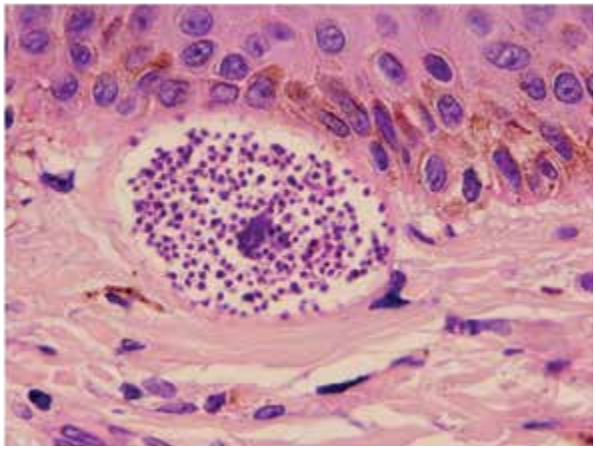


Figura 5. Reativação da infecção pelo *T. cruzi* após transplante cardíaco (ninho de parasita demonstrados pela coloração HE).

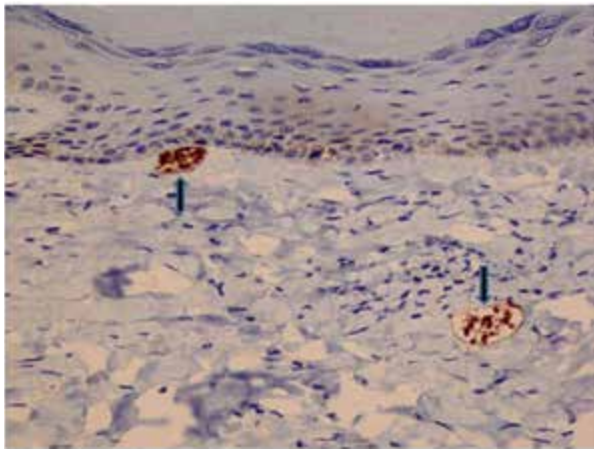


Figura 6. Reativação da infecção pelo *T. cruzi* após transplante cardíaco (ninho de parasita demonstrados pelo imunohistoquimica).

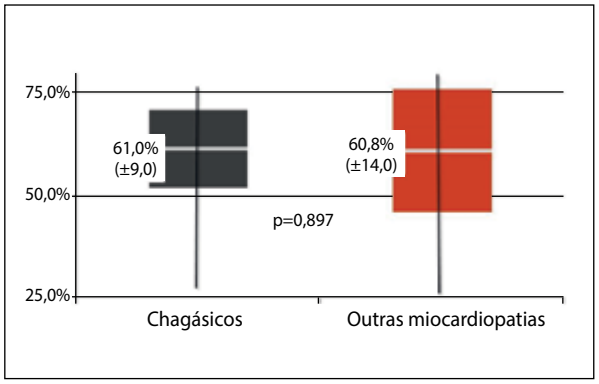


Figura 7. Comparação da fração de Ejeção Tardia: Chagásicos e não Chagásicos.

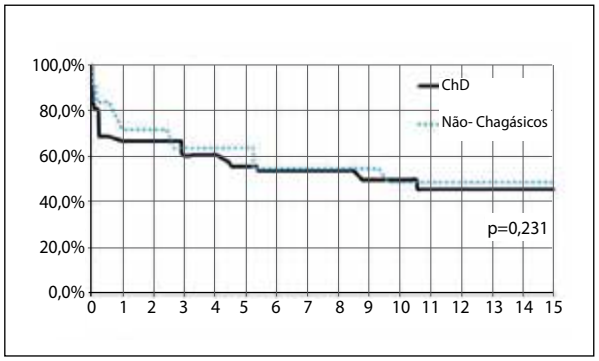


Figura 8. Curva atuarial de sobrevidas após transplante cardíaco: Chagásicos e não Chagásicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a experiência atual de vários centros do Brasil com o transplante cardíaco em chagásicos, e também a nossa experiência é bem satisfatória. A despeito das reativações da infecção pelo *T. cruzi* serem frequentes, os pacientes chagásicos se beneficiam do transplante cardíaco da mesma forma que os pacientes não chagásicos, com índices de sobrevida, em curto e longo prazo, semelhantes à dos pacientes transplantados por outras etiologias.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Schmunis GA. *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease: status in blood supply in endemic and non-endemic countries. Transfusion. 1991;31(6):549-57.
2. Wolrd Health Organization. Report of the control of Chagas disease. Report a who expert committee.Who Technical Report Series. 2002;905:85.
3. Feitosa MF, Krieguer H. Na appraisal of the epidemiology of *Trypanosoma cruzi* serology in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1991;86(2):159-67.
4. Vinhaes MC, Dias JCP. Doença de Chagas no Brasil. Cad Saúde Pública. 2000;16(supl 2):7-12.
5. Pinto Dias JC. Chagas disease and tecnology problem .História Natural da Cardiopatia Chagásica. Bol Oficina Saint Panam. 1985;99(3):244-57.
6. Chieffi PP, Amato Neto V. Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do *Trypanosoma cruzi*. Inst. Med. Trop. 2000;9-31.
7. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas´disease. A clinical epidemiological review. Rev Soc Bras Med Trop. 1989;22(3):147-56.
8. Mady C, Cardoso RH, Barreto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pillegi F. Survival and predctors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas´ cardiomyopathy. Circulation. 1994;90(6):3098-102.

9. Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas OC, Teno LA, Castilho OT, Oliveira JS. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. Cardiology. 1994;84(4-5): 261-7.
10. Oliveira Jr MT. Características clínicas e prognóstico de pacientes chagásicos e não chagásicos com insuficiência cardíaca congestiva avançada. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1999.
11. Freitas HFG. Prognóstico de portadores de insuficiência cardíaca encaminhados para tratamento cirúrgico. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2002.
12. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by Tripanosoma cruzi. Ann Thorac Surg. 2001;71(6);1833-8.
13. Brito FS, Almeida DR. Indicações e seleção do paciente para transplante cardíaco. 2014;24(3):63-8
14. Aerosa CMN. Avaliação de fatores prognósticos da insuficiência cardíaca em pacientes encaminhados para avaliação quanto a indicação de transplante cardíaco. [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2003.
15. 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.
16. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al. Randomizad trial of benzinidazol for chronic Chagas´ cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015;373(14):1295-1306.
17. Almeida DR. Insuficiência cardíaca na doença de Chagas. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. 2005;2:70-76.
18. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Edwards LB, Mohacsi PJ, Boucek MM, et al. The registry of the international society of heart and lung transplantation: the twentieth annual reports. J Heart Lung Transplant. 2003;22(6):610-5.
19. Almeida DR. Transplante cardíaco no tratamento da miocardiopatia chagásica. [tese]. São Paulo, Universidade Federal de São Paulo;1996.
20. Kalil Filho R, Haijar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdel P, Galas FR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol. 2011 96(2 supl.1):1-52.
21. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. a systematic review of observation studies. Circulation. 2007; 115(9):1101-8.
22. RassiA 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.
23. KirchhoffLV. American trypanosomiasis(Chagas´disease): a tropical disease now in the United States. N Engl J Med. 1993;329(9):639-44.
24. Tarleton RL. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. Int J Parasitol. 2001;31(5-6):550-4.
25. Zacks MA, Wen JJ, Vyatkina G, Bhatia V, Garg N. An overview of chagasic cardiomyopathy: pathogenic importance of oxidative stress. An Acad Bras Cienc. 2005;77(4):695-715.
26. Kierszenbaum F, Cuna WR, Beltz LA, Sztein MB. Trypanossomal immunosuppressive factor: a secretion product of *Trypanossoma cruzi* that inhibit proliferation and IL-2 receptor expression by activated human peripheral blood mononuclear cells. J Immunol. 1990;144(10):4000-4.
27. McCabe RE, Remington JS, Araujo FG. In vivo and in vitro effects of cyclosporin A on Trypanosoma cruzi. A J Trop Med Hyg. 1985;34(5):861-5.
28. Sinagra A, Riarte A, Lauricella M, Segura EL. Reactivation of experimental chronic *T. cruz*i infections after imunossupressive treatment by ciclosporine A and betanetasone. Transplantation.1993;55(6):1431-4.
29. Andrade SG, Carneiro Filho A, de Souza AJ, de Lima ES, Andrade ZA. Influence of treatment with immunossupressive drugs in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. Int J Exp Pathol. 1997;78(6):391-9.
30. Boullon F, Sinagra A, Riarte N, Lauricella M, Barra J, Besanson M, et al. Experimental, transplantation and chronic Chgas´ disease in dogs. Transplant Proc.1988;20(1 Suppl 1):432-7.
31. Bocchi EA, Higuchi ML, Vieira ML, Stolf N, Bellotti G, Fiorelli A, et al. Higher incidence of malignant neoplasms after heart transplantation for treatment of chronic Chagas' heart disease. J Heart Lung Transplant. 1998;17(4):399-405.
32. de Carvalho VB, Souza 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.
33. Almeida DR. Transplante cardíaco no tratamento da miocardiopatia chagásica. Rev Soc Med Trop. 1997;30:425-7.
34. Bestetti RB, Theodoropoulus 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.
35. Bocchi EA, Fiorelli A; Fist Guideline Group for Heart Transplantation: a multicenter report. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. J Heart Lung Transplant. 2001;20(6): 637-45.
36. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira FL, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased chagas disease reactivation in heart transplanted patients: comparision between two different protocols. Am J Transplant. 2005; 5(8):2017-21.
37. Almeida DR, Carvalho AC, Branco JN, Pereira AP, Correa L,Vianna PV, et al. Chagas´disease reactivation after heart transplantation: efficacy of allopurinol treatment. J Heart Lung Transplant. 1996;15(10):988-92.
38. de Souza MM, Franco M, Almeida DR,Diniz RV, Mortara RA, da Silva S, et al. Compative histopathology of endomyocardial biopsies in chagasic and non-chagasic heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2001;20(5):534-43.
39. Tomimori-Yamashita J, Deps PD, Almeida DR, Enokihara MM, De Seixas MT, Freymüller E. Cutaneous manifestation of Chagas´disease after heart transplantation: successful treatment with allopurinol. Br J Dermatol. 1997;137(4):626-30.
40. Godoy HL, Almeida DR,Guerra CM, Viegas RF, Branco JN,Neto VA. Infections in heart transplant in Brazil: the challenge of Chagas' Disease. J Heart Lunt Transplant. 2010;29(3):86-290.

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

REVISORES *AD HOC*

"*Para incrementarmos a qualidade da Revista e Suplemento SOCESP é muito importante a participação constante e eficaz dos revisores de alto padrão técnico e científico. Agradecemos, em nome da Revista a colaboração dos profissionais abaixo durante o ano de 2016*".

Maria Cristina de Oliveira Izar
Editora Chefe

Adriana Bertolami - Instituto Dante Pazzanese, São Paulo, SP, Brasil.

Adriano Henrique Pereira Barbosa - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Alessandra Macedo - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, GO, Brasil.

Ana Carolina Moron Gagliardi - Universidade de São Paulo, São Paulo. SP, Brasil.

Andrea Torres - Instituto do Coração HC FMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Antonio Carlos Pereira Barreto - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Ari Timerman - Instituto Dante Pazzanese, São Paulo, SP, Brasil.

Carlos Vicente Serrano Jr - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Danielle Misumi Watanabe - Instituto do Coração, São Paulo, SP, Brasil.

Dirceu Rodrigues Almeida- Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Edison Paiva - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Eduesley Santana-Santos - Instituto do Coração, São Paulo, SP, Brasil.

Fabio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Fernando Ganem - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Guillherme Fenelon - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Iran Gonçalves Junior - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Jayme Diament - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

João Manoel Rossi Neto - Instituto Dante Pazzanese, São Paulo, SP, Brasil.

João Nelson Rodrigues Branco - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

José Ernesto dos Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

José Francisco Kerr Saraiva - Pontifícia Universidade Católica, São Paulo, SP, Brasil.

José Marconi Almeida de Souza - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Juliana de Lima Lopes - Escola Paulista de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil.

Leopoldo Soares Piegas - Instituto Dante Pazzanese, São Paulo, SP, Brasil.

Luís Antonio Machado Cesar - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Múcio Tavares de Oliveira Jr - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Renata Eloah de Lucena Ferretti-Rebustini - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Renato Jorge Alves - Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Rita de Cássia Gengo e Silva - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Rui Manuel dos Santos Povoa - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Sílvia Saiuli Miki Ihara - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Viviane Santanna - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

TODOS JUNTOS POR UMA SOCESP MAIS FORTE!

REGIONAIS SOCESP

- ABCDM
- Araçatuba
- Araraquara
- Araras
- Bauru
- Botucatu
- Campinas
- Franca
- Jundiaí
- Marília
- Piracicaba
- Presidente Prudente
- Ribeirão Preto
- Santos
- São Carlos
- São José do Rio Preto
- Sorocaba
- Vale do Paraíba

Saiba onde cada regional atua, conheça seus membros e eventos. Acesse o site da Sociedade e clique em "Regionais".

WWW.SOCESP.ORG.BR

SOCESP

XXXVIII

CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

SOCESP

15 a 17 de Junho de 2017

Transamerica Expo Center

São Paulo, SP, Brasil

ESTEJA PREPARADO PARA SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA

Participe dos cursos do Centro de Treinamento

Com objetivo de treinar profissionais da saúde e a população leiga para reconhecer e lidar com situações de emergência cardíaca, os treinamentos ministrados pelo centro utilizam equipamentos e salas modernas, o que garante o máximo realismo à situação simulada. Os instrutores são altamente capacidados e credenciados, de acordo com as regras e especificações da American Heart Association (AHA). Conheça mais sobre os cursos e inscreva-se!

- ACLS – Suporte Avançado de Vida em Cardiologia
- ACLS EP (EXPERIENCED PROVIDER)
- BLS – Suporte Básico de Vida
- FIRST AID – Primeiros Socorros e Salva-Corações com DEA / DAE
- PALS – Suporte Básico de Vida em Pediatria
- SAVIC – Suporte Avançado de Vida em Insuficiência Cardíaca

Saiba mais e inscreva-se em:
WWW.SOCESP.ORG.BR/CENTRO_TREINAMENTO/

Credenciamento:

American Heart Association
Learn and Live
AUTHORIZED TRAINING CENTER

SOCESP

TODOS JUNTOS POR UMA SOCESP MAIS FORTE!

REGIONAIS SOCESP

- ABCDM
- Araçatuba
- Araraquara
- Araras
- Bauru
- Botucatu
- Campinas
- Franca
- Jundiaí
- Marília
- Piracicaba
- Presidente Prudente
- Ribeirão Preto
- Santos
- São Carlos
- São José do Rio Preto
- Sorocaba
- Vale do Paraíba

Saiba onde cada regional atua, conheça seus membros e eventos. Acesse o site da Sociedade e clique em "Regionais".

WWW.SOCESP.ORG.BR

SOCESP