

Caso 4/2019 - Homem de 26 Anos com Doença de Chagas Congênita e Transplante Cardíaco

Case 4/2019 - 26-Year-Old Man with Congenital Chagas Disease and Heart Transplantation

Henrique Trombini Pinesi,^{ID} Tânia Mara Varejão Strabelli,^{ID} Vera Demarchi Aiello^{ID}

Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Homem de 26 anos com cardiopatia da doença de Chagas congênita, submetido a transplante cardíaco por insuficiência cardíaca e achado de formas amastigotas do *Trypanosoma cruzi* em biópsia endomiocárdica no 3º mês após o transplante.

O paciente havia sido diagnosticado com doença de Chagas com transmissão transplacentária e foi acompanhado no Hospital das Clínicas da FMUSP até a idade de 2 anos quando recebeu alta do seguimento. Recebeu o diagnóstico de cardiopatia da doença de Chagas aos 20 anos de idade.

Procurou atendimento médico de urgência em 23 de julho de 2016, aos 25 anos de idade, por dispneia aos esforços moderados e dispneia paroxística noturna e edema havia três semanas.

O exame físico revelou pressão arterial 118/98 mmHg, frequência cardíaca 87 bpm, frequência respiratória 28 incursões/min, saturação de oxigênio 99%; ausculta pulmonar diminuição do murmúrio vesicular em bases. O exame cardiovascular revelou aumento da pressão venosa jugular, pulsos finos, ictus cardíaco desviado 2 cm além da linha mamilar, 2 polpas digitais, bulhas cardíacas arrítmicas, normofonéticas com presença de terceira bulha e sopro sistólico mitral. O exame abdominal revelou hepatomegalia dolorosa, com fígado palpado a 6 cm do rebordo costal direito e havia edema ++/4 em membros inferiores.

O eletrocardiograma revelou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 107 bpm, intervalo PR 187 ms, duração de QRS 146 ms, sobrecarga atrial esquerda, bloqueio do ramo direito e bloqueio da divisão anterossuperior do ramo esquerdo e provável sobrecarga do ventrículo esquerdo (Figura 1).

A radiografia de tórax em projeção pósterio-anterior revelou velamentos das bases de ambos hemitórax, compatíveis com derrame pleural, aumento dos hilos pulmonares com sinais de congestão pulmonar com cefalização da trama vascular

pulmonar e cardiomegalia global ++++/4 (Figura 2).

O paciente foi novamente internado em 29 de julho, após dois episódios de síncope ocorridos no dia anterior à internação.

O exame físico revelou paciente em regular estado geral, hidratado, eupneico, acianótico, consciente e orientado. A pressão arterial era 90x60 mmHg, a frequência cardíaca 88 bpm, a saturação de oxigênio 97%; a ausculta pulmonar foi normal, a ausculta cardíaca revelou ritmo irregular, sem sopros ou bulhas acessórias; ao exame do abdome não havia visceromegalias, não havia edema de membros inferiores, nem empastamento de panturrilhas.

Exames laboratoriais (29 de julho de 2016): hemácias 5200000/mm³, hemoglobina 15,6g/dL, hematócrito 47%, leucócitos 14570/mm³ (74% de neutrófilos), plaquetas 157000/mm³, potássio 3,8 mEq/L, sódio 137 mEq/L, BNP 1128 pg/mL, ALT 54 U/L, AST 42 U/L, gama-GT 99 U/L. O exame de urina I foi normal.

A radiografia de tórax (29 de julho de 2016) revelou campos pulmonares livres e cardiomegalia predominantemente às custas do ventrículo direito (Figuras 3A e B).

O ecocardiograma transtorácico (29 de julho de 2016) revelou: átrio esquerdo 52 mm, ventrículo direito 43x32 mm, septo 8 mm, parede posterior 8 mm, ventrículo esquerdo 66x60 mm, fração de ejeção de ventrículo esquerdo 20%, pressão sistólica de artéria pulmonar 39 mmHg. Havia aumento acentuado de átrio esquerdo (volume medido pela regra de Simpson foi estimado em 61 mL/m², valor normal < 34 mL/m²); aumento moderado do ventrículo esquerdo e de átrio direito; aumento discreto do ventrículo direito. Função sistólica diminuída às custas de hipocinesia difusa. O ventrículo direito apresentava hipocinesia discreta. Havia ainda insuficiência mitral discreta a moderada, além de insuficiência tricúspide de grau discreto a moderado.

A ressonância magnética do coração (1 de agosto de 2016) revelou ventrículo direito com dilatação acentuada e fração de ejeção de 17%, ventrículo esquerdo com hipocinesia difusa, com realce tardio mesocárdico no segmento basal do septo e realce transmural em segmentos basais, médios e apicais das paredes anterior, lateral e inferior, e menor de 50% no segmento inferoseptal basal. A fração de ejeção desse ventrículo também foi de 17% (Figura 4).

No estudo eletrofisiológico (4 de agosto de 2016) não houve desencadeamento de arritmias atriais ou ventriculares após os extras estímulos.

O cateterismo direito (23 de agosto de 2016) revelou pressão média de átrio direito de 11 mmHg, pressões sistólica e diastólica final de ventrículo direito de 45/29 mmHg e

Palavras-chave

Cardiomiopatia Chagásica; Transplante Cardíaco; Insuficiência Cardíaca; Diagnóstico por Imagem.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César.
CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: demarchi@cardiol.br, anpvera@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20190162

Correlação Anatomoclínica



Figura 1 – Eletrocardiograma. Ritmo sinusal, sobrecarga atrial esquerda, bloqueio de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo, contração ventricular prematura, contração atrial prematura.



Figura 2 – Radiografia de tórax PA: velamento das bases pulmonares (derrame pleural) cardiomegalia global.

pressão de capilar pulmonar de 30 mmHg. A resistência vascular pulmonar foi de 3,6 Unidades Wood (normal 0,25 a 1,6 U Wood) e o índice cardíaco de 2,1L/min/m². Após o uso de dobutamina 10 µg/kg/min a resistência pulmonar caiu para 1,6 U Wood.

O paciente foi colocado em fila de transplante com prioridade, pois não se conseguiu desmame de droga vasoativa por hipotensão arterial. O transplante cardíaco ortotópico foi realizado sem intercorrências em 06 de dezembro de 2016. O doador era positivo para citomegalovírus.

Houve exame anatomopatológico de linfonodo para-aórtico que revelou linfadenite reacional, sem granulomas.

O eletrocardiograma (09 de dezembro de 2016), pós-transplante: baixa voltagem no plano frontal e distúrbio final de condução (Figura 5).

A biopsia em 16 de dezembro de 2016 demonstrou – agressão focal de fibras com grau leve; proliferação focal histiocitária com grau leve e infiltrado linfocitário focal leve; havia edema difuso moderado. Compatíveis com rejeição aguda celular grau 1R (rejeição leve de baixo grau). A pesquisa



Figura 3 – Radiografias: cardiomegalia global, aumento maior de ventrículo direito.

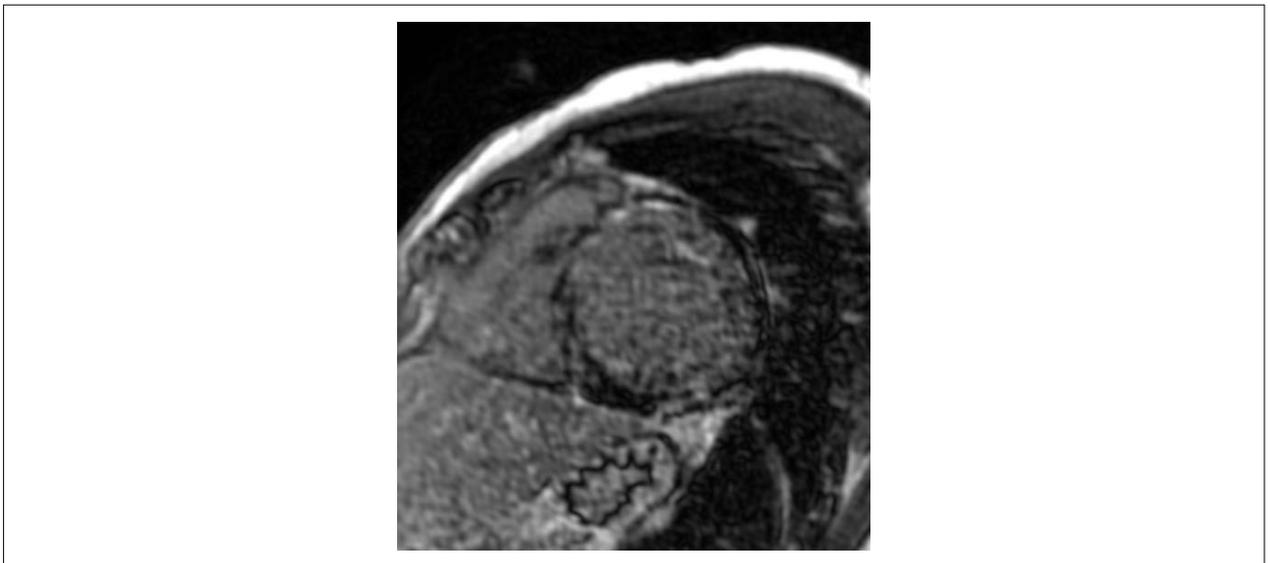


Figura 4 – Ressonância magnética: realce tardio transmural e meso-epicárdico, poupando subendocárdio.

de rejeição mediada por anticorpos através de reação para a fração C4D do complemento foi negativa.

A sorologia foi negativa para citomegalovírus, contudo a pesquisa por parasita por biologia molecular foi positiva desde final de dezembro e a carga viral chegou a 47417 U/mL em fevereiro de 2017 e recebeu ganciclovir por 21 dias.

O ecocardiograma de fevereiro de 2017 foi normal, exceto por aumento de átrio esquerdo e o de março com todas as medidas dentro da normalidade.

Em biópsia de março de 2017, foram observados: agressão moderada e focal de fibras, proliferação difusa moderada, infiltrado linfocitário focal moderado e edema difuso de grau

moderado. Foram observados ninhos da forma amastigota no interior de miócitos, com miocardite por protozoário. Essa biópsia foi sugestiva de reativação da doença de Chagas, com miocardite por mononucleares de grau moderada. Houve demonstração de cinetoplastos nos parasitas e a imuno-histoquímica foi positiva para antígenos do *Trypanosoma cruzi*. Foi então prescrito benzonidazol.

A biópsia de setembro de 2017 revelou rejeição aguda celular grau 2R (rejeição moderada, grau intermediário). Tanto a pesquisa histológica e imuno-histológica foram negativas para *Trypanosoma cruzi*.

A sorologia para doença de Chagas foi negativa em novembro de 2017.

Correlação Anatomoclínica

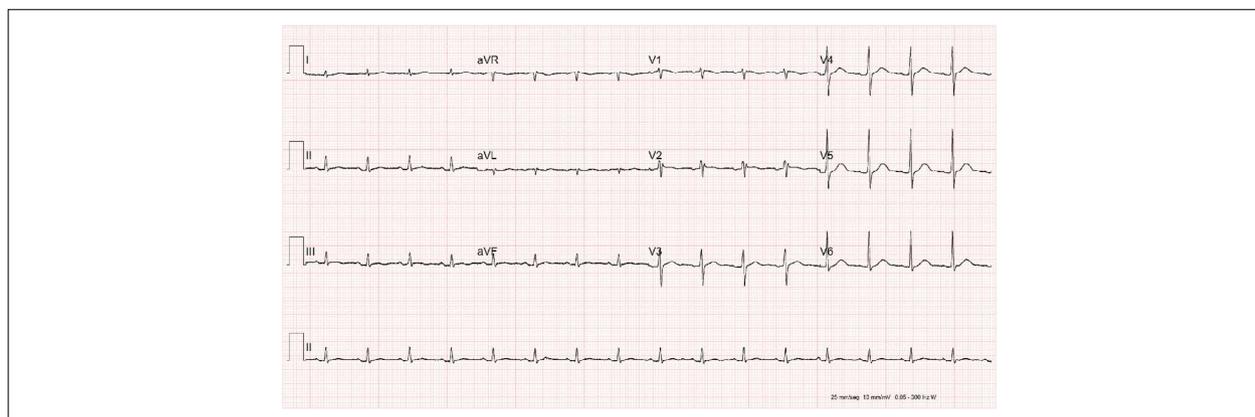


Figura 5 – Eletrocardiograma pós-transplante: baixa voltagem plano frontal e distúrbio final de condução.

Em consulta ambulatorial em 03 de maio de 2019, o paciente estava assintomático e o exame físico era normal.

Aspectos clínicos

A doença de Chagas foi primeiramente descrita pelo médico e cientista brasileiro Carlos Chagas em 1909.¹ Essa doença multifacetada é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que pode ser transmitido de diversas formas. A transmissão vetorial por meio de insetos hematófagos é a mais clássica, mas diminuiu de importância nos últimos anos com medidas para controle da população do vetor.² A transmissão transfusional assim como a transmissão vetorial, tiveram uma redução drástica nas últimas décadas, sendo que não se tem casos relatados no Brasil há anos.³ Em contrapartida houve um aumento nos relatos de transmissão oral. Essa forma de contágio era pouco conhecida, mas ganhou importância com diversas descrições de microepidemias no país, especialmente relacionadas à ingestão de açaí. Na transmissão oral o desenvolvimento da fase aguda da doença é mais comum.⁴ No contexto de controle das principais formas de contágio, a transmissão vertical tem ganhado relevância.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que existam cerca de 8 milhões de pessoas infectadas pela doença de Chagas no mundo, com uma mortalidade anual de 10 mil pessoas por complicações da doença.⁵ A maior parte desses casos se encontra na América Latina, sendo o Brasil o país com mais pessoas infectadas (cerca de 4,6 milhões de indivíduos). A redução da transmissão veio acompanhada por uma redução de mortalidade, sendo em 2007 estimada em 2,78 mortes/ano para cada 10.000 habitantes.⁶ Outra mudança na epidemiologia da doença nesses últimos anos foi o aumento de casos em regiões não endêmicas, como os EUA e a Europa, o que contribuiu para o aumento da atenção dada pela comunidade científica internacional ao Chagas.⁵

A fisiopatologia da doença de Chagas é multifatorial, dependendo de diversas características tanto do hospedeiro quanto do parasita.⁷ Sabe-se que a resposta inflamatória desencadeada pelo parasita possui papel fundamental nessa fisiopatologia.⁸ Essa hipótese é fortalecida pelo baixo parasitismo tecidual e pela baixa parasitemia nas fases crônicas da doença. Estudos mais recentes identificaram uma resposta

autoimune desencadeada pela reação cruzada entre antígenos do parasita e proteínas do hospedeiro, como a troponina.⁹ O diagnóstico é feito pela sorologia na grande maioria dos casos, sendo a pesquisa direta do agente reservada para as fases agudas ou reativações, situações nas quais a parasitemia pode ser mais elevada.⁷

A doença de Chagas congênita é um grupo à parte. Ocorre quando há transmissão vertical, ou seja, durante a gestação. No Brasil, Martins-Melo et.al.,¹⁰ demonstraram que a prevalência média de gestantes infectadas é de 1,7%, com uma média de transmissão congênita de 1,7%. Extrapolando esses dados para a população com base no censo de 2010, o Brasil teria cerca de 34.629 gestantes infectadas com uma incidência de 587 crianças nascidas ao ano com Chagas congênito.¹⁰ Devido a esses números, a OMS recomendou em 2018 um aumento da atenção aos casos de Chagas congênito por transmissão materno-fetal, não só no Brasil, mas em todos os países onde há endemia.

Um estudo realizado na Argentina em 2014, Fabbro et. al.,¹¹ demonstraram que filhos de gestantes que receberam tratamento com drogas antitripanossômicas ao longo da vida têm uma chance muito menor de desenvolver Chagas congênito do que os filhos daquelas que não foram tratadas.¹¹ Dessa forma, além das indicações de tratamento etiológico que constam na I Diretriz Latinoamericana de doença de Chagas em 2011, recomenda-se que mulheres em idade fértil também recebam drogas antitripanossômicas. No Brasil, o medicamento disponível é o benzonidazol, que deve ser utilizado na dose de 5mg/kg/dia dividido em 2 ou 3 tomadas ao dia por 60 dias.⁷ Vale a pena ressaltar que durante a gestação o benzonidazol é contraindicado pelo risco de teratogenicidade encontrado em estudos com animais.¹²

O quadro clínico do Chagas congênito é extremamente variável e inespecífico, sendo semelhante a diversas outras infecções do período neonatal, como toxoplasmose, rubéola, HIV e sífilis. Os principais sintomas são os seguintes: prematuridade, restrição de crescimento intrauterino, déficit do desenvolvimento neuropsicomotor, baixo escore de Apgar, síndrome do desconforto respiratório, icterícia, hepatoesplenomegalia. Esses sintomas podem aparecer dias ou até semanas após o nascimento. A mortalidade

varia em torno de 5% e normalmente está relacionada à manifestações mais graves como meningite e miocardite.¹³ O diagnóstico além do quadro clínico é baseado na pesquisa direta do parasita até 6 meses de idade e na sorologia após 9 meses, devido a presença de anticorpos circulantes da mãe. Todos os casos devem receber tratamento com drogas antitripanosômicas assim que o diagnóstico for confirmado.¹⁴ Quanto mais precoce for instituído o tratamento, menor a incidência de efeitos colaterais e maior a taxa de cura, sendo de 100% quando instituído no primeiro ano de vida.¹²

As reativações da doença de Chagas podem atingir qualquer portador das formas crônicas da doença, especialmente quando submetidos a situações de imunossupressão. Nesse contexto, as mais importantes são a coinfeção pelo HIV e ou o transplante de órgãos.¹⁴ Dentre os pacientes com cardiopatia de Chagas submetidos ao transplante cardíaco, a incidência varia entre 21 e 45% a depender da série estudada.¹⁵ Estudos de revisão demonstram que a mortalidade é baixa quando instituído o tratamento adequado, sendo portanto o diagnóstico peça fundamental para um desfecho favorável.¹⁶

O diagnóstico da reativação no paciente transplantado é baseado no quadro clínico e nas pesquisas de rotina do parasita em biópsias endomiocárdicas, pois frequentemente não há sintomas ou os sintomas são inespecíficos. Os sintomas podem ser cardíacos, como sintomas congestivos e de baixo débito nos casos de miocardite ou alterações no eletrocardiograma, como distúrbios de ritmo ou bloqueios novos. Os sintomas extracardíacos mais frequentes são febre e lesões cutâneas. Assim, para o diagnóstico é necessário um alto grau de suspeição. Quando a biópsia endomiocárdica está alterada, o principal diagnóstico diferencial é de rejeição aguda celular, pois em ambos os casos há infiltrado linfomonocitário. A diferença é que na biópsia da reativação de Chagas podem estar presentes ninhos de amastigotas de *Trypanosoma cruzi*, observados pela coloração de hematoxilina-eosina ou por imuno-histoquímica.¹⁵

Quando feito o diagnóstico de reativação, o tratamento recomendado é com benznidazol nas mesmas doses já citadas. Deve-se ressaltar que esse tratamento não leva à cura da infecção crônica, estando o paciente sujeito a reativações recorrentes. Como consequência desse risco, recomenda-se que a imunossupressão desses pacientes seja a menor possível, visando um balanço adequado entre o risco de reativação e de rejeição.¹⁵

A azatioprina deve ser preferida frente ao micofenolato na população de chagásicos, pois está associada a uma taxa de reativação menor, sem piora dos demais desfechos.¹⁷ Assim, apesar da drástica diminuição na transmissão da doença no país, a cardiopatia chagásica continua sendo muito frequente no Brasil, tanto pelo número de pacientes, com as formas crônicas, quanto por formas de transmissão antes pouco relevantes, como a transmissão vertical. Deve-se melhorar o cuidado das gestantes e o tratamento dos infectados na idade reprodutiva. Nas crianças filhas de mães infectadas é fundamental a busca ativa da infecção, visando instituir o tratamento antitripanossômico o mais precoce possível nas crianças infectadas, atingindo a cura e diminuindo assim o número potencial de pacientes com as formas crônicas da doença. (Dr. Henrique Trombini Pinesi)

Hipótese diagnóstica: Reativação da doença de Chagas em coração transplantado (Dr. Henrique Trombini Pinesi)

Aspectos infecciosos

Recomendação de monitoramento laboratorial da reativação de doença de Chagas após transplante cardíaco. Devido à dificuldade do diagnóstico clínico de reativação da doença de Chagas, à exceção das lesões cutâneas, é recomendado o monitoramento laboratorial dos pacientes transplantados.¹⁵ Com esta finalidade, devem ser coletadas amostras de sangue periférico para pesquisa direta do parasita em creme leucocitário, que aumenta a probabilidade do seu achado, e para pesquisa do parasita por biologia molecular. Este método parece ser mais sensível, detectando a elevação da carga parasitária antes do surgimento de manifestações clínicas e/ou histopatológicas. Pode ser qualitativo ou quantitativo. Recomenda-se o monitoramento mensal ou trimestral no primeiro ano após transplante cardíaco, quando o nível de imunossupressão está mais elevado e após o tratamento de episódios de rejeição. (Profª Dra. Tânia Mara Varejão Strabelli)

Relatório anatomopatológico

O coração explantado pesava 332g. Mostrava forma globosa e superfície externa recoberta por serosa lisa notando-se, focalmente, no trajeto dos vasos coronarianos, pequenos nódulos esbranquiçados e salientes. A abertura havia dilatação de todas as câmaras (Figura 6), predominantemente dos ventrículos. A superfície endocárdica era lisa, sem trombos. O endocárdio do átrio esquerdo estava bastante espesso. Na ponta do ventrículo esquerdo notou-se lesão dilatada de 1,2cm de diâmetro, onde a parede estava afilada e parcialmente substituída por tecido esbranquiçado (Figura 7). As artérias coronárias epicárdicas não mostravam alterações macroscópicas, bem como as valvas atrioventriculares e as arteriais. Histologicamente havia miocardite crônica por mononucleares e fibrose difusa, com intensidade variando de uma região para outra. Não encontramos parasitas nos cortes histológicos do coração explantado.

A biópsia endomiocárdica pós-transplante de março de 2017 mostrou boa representatividade tecidual, com processo inflamatório moderado e vários focos de agressão a cardiomiócitos (Figura 8). Por se tratar de paciente chagásico, foi feita reação de imuno-histoquímica para parasitas do *Trypanosoma cruzi*, que mostrou positividade em pseudocistos contendo amastigotas (Figura 9). Novos cortes do mesmo bloco corados pela hematoxilina-eosina também mostraram a presença de pseudocistos (ou ninhos) contendo numerosas formas amastigotas (Figura 10). (Dra. Vera Demarchi Aiello)

Diagnósticos anatomopatológicos

Coração explantado: Miocardite crônica com difusa fibrose, compatível com acometimento cardíaco na cardiopatia chagásica crônica.

Biópsia endomiocárdica pós-transplante: Reativação da doença de Chagas, com miocardite a mononucleares de grau moderado e presença de numerosos ninhos parasitários. (Dra. Vera Demarchi Aiello)

Correlação Anatomoclínica

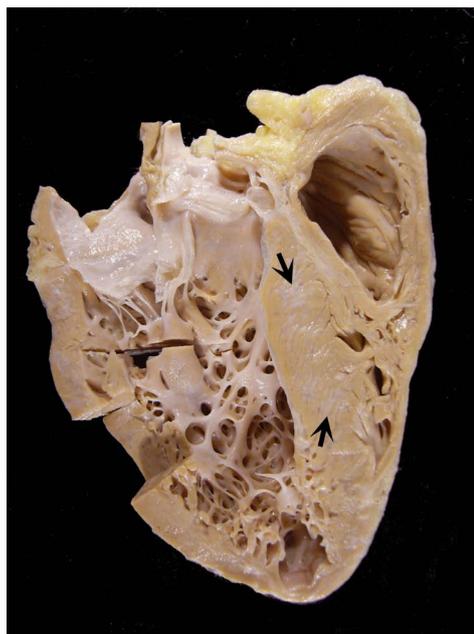


Figura 6 – Corte longitudinal do coração explantado exibindo dilatação de câmaras e áreas de fibrose no septo ventricular (setas).



Figura 7 – Detalhe da ponta do ventrículo esquerdo mostrando a lesão típica da cardiopatia chagásica crônica, caracterizada por afinamento do miocárdio com formação de aneurisma (A).

Comentários

O caso mostra paciente jovem com cardiopatia chagásica crônica que se manifestou clinicamente por volta de 20 anos de idade, após diagnóstico de doença de Chagas congênita. Não havia história clara de tratamento da doença na infância. O coração explantado mostrava quadro típico da forma crônica cardíaca da doença.

Quanto aos achados da biópsia endomiocárdica pós-transplante, a presença de inflamação com mais de um foco de agressão aos cardiomiócitos é, em princípio, compatível com o diagnóstico de rejeição aguda celular grau 2R.¹⁸ Todavia, em se tratando de paciente que tem a doença de Chagas como cardiopatia primária nos obriga a fazer uma pesquisa mais exaustiva de parasitas, uma vez

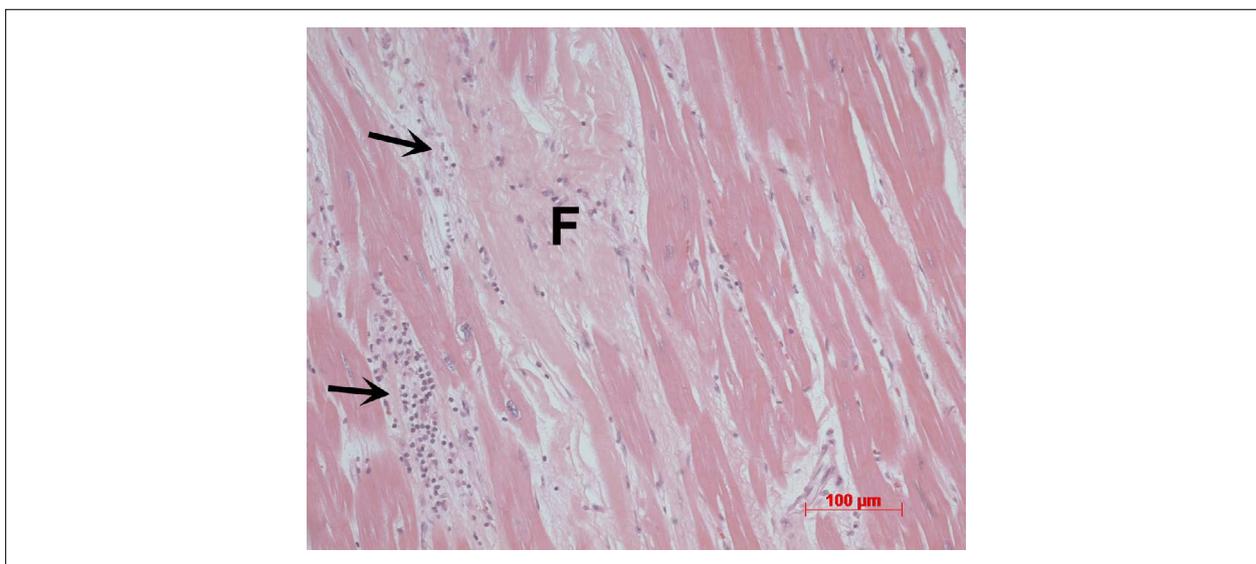


Figura 8 – Fotomicrografia do miocárdio do coração explantado, mostrando extensa fibrose (F) e focos de miocardite em atividade (seta). Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva = 20X.

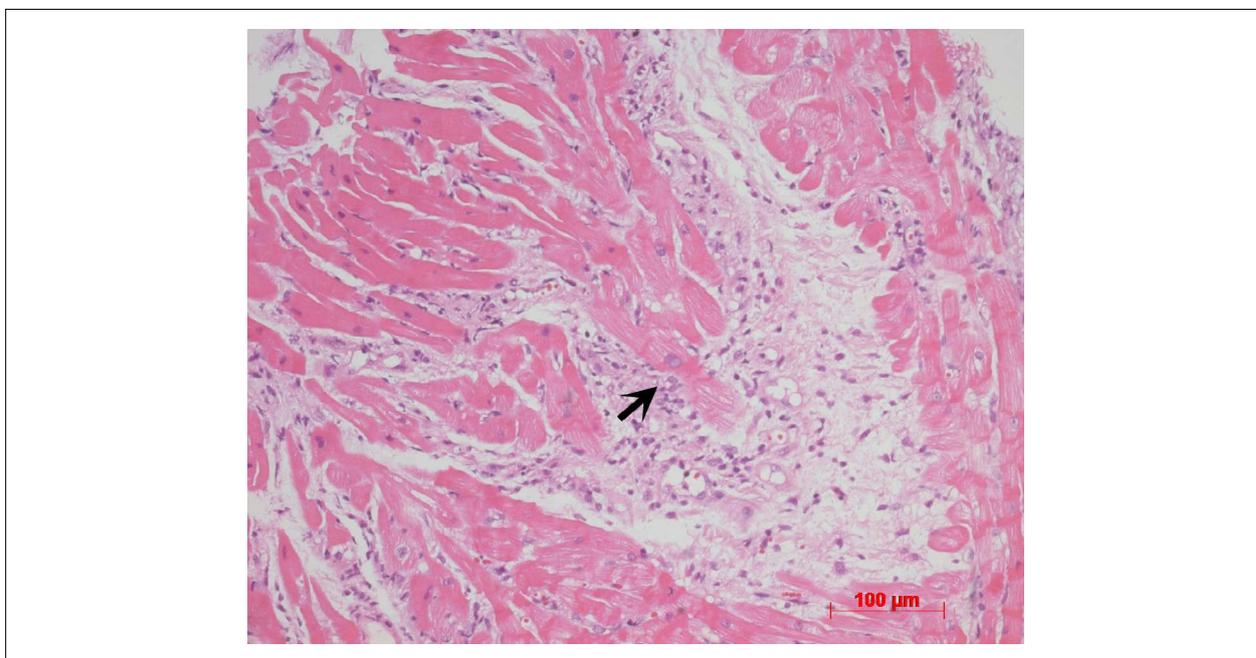


Figura 9 – Fotomicrografia da biópsia endomiocárdica para controle de rejeição pós-transplante. Nota-se quadro inflamatório difuso com focos de agressão a cardiomiócitos (seta). Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva = 20 X.

que o quadro histológico de rejeição aguda celular 2R é idêntico ao da reativação. Realizada então esta pesquisa por imuno-histoquímica e depois em cortes mais aprofundados do bloco de biópsia, concluímos tratar-se de reativação da doença de Chagas no coração transplantado, o que permitiu então o tratamento adequado.

Sabe-se que a taxa de reativação depende do tratamento imunossupressor instituído, como descrito anteriormente.

O trabalho de Vidal et al.,¹⁹ mostrou ainda que o primeiro episódio de reativação ocorreu com uma mediana de 6,6 meses pós-transplante. Portanto, a rotina de avaliação de biópsias endomiocárdicas em pacientes transplantados cardíacos chagásicos deve incluir, sempre que houver quadro de rejeição aguda celular 2R ou de grau maior, uma avaliação bastante rigorosa dos cortes histológicos para possível detecção de parasitas. **(Dra. Vera Demarchi Aiello)**

Correlação Anatomoclínica

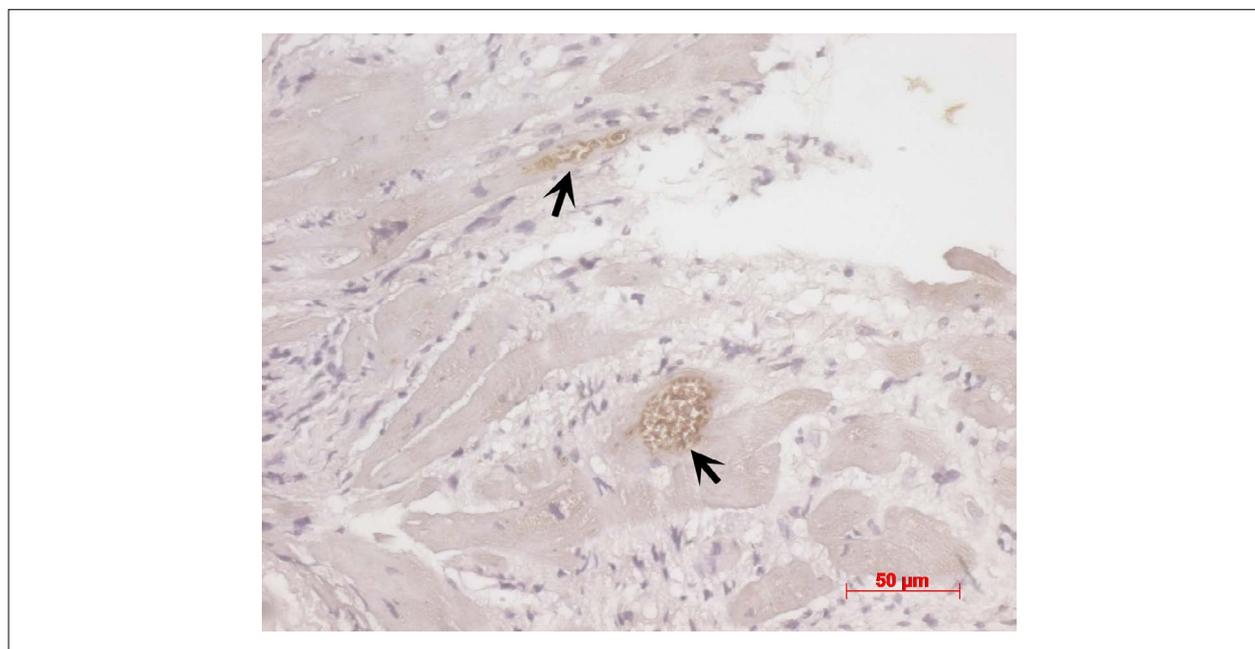


Figura 10 – Fotomicrografia de corte histológico da biópsia endomiocárdica, submetido a reação de imuno-histoquímica para parasitas do *T.cruzi*. Nota-se, em castanho, ninhos de amastigotas do parasita (setas). Contracoloração com hematoxilina de Harris, aumento da objetiva= 40X.

Referências

1. Chagas C. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*, n. gen., n. s, agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909; 1(2):11-62.
2. Dias JC. Southern Cone Initiative for the elimination of domestic populations of *Triatoma infestans* and the interruption of transfusion Chagas disease: historical aspects, present situation, and perspectives. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007; 102(suppl. 1):s11-s18.
3. Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009; 104(4):17-30.
4. Xavier SC, Roque AL, Bilac D. Distantiae transmission of *Trypanosoma cruzi*: a new epidemiological feature of acute Chagas disease in Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(5):e2878.
5. World Health Organization. (WHO). Chagas disease: control and elimination. Geneva, 2010 (A63-17 1-4- World Health Assembly Report.)
6. Martins-Melo FR, Ramos AN, Jr., Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Acta Trop. 2014; 130:167-74.
7. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. Arq Bras Cardiol. 2011; 96(6):434-42.
8. Teixeira MM, Gazzinelli RT, Silva JS. Chemokines, inflammation and *Trypanosoma cruzi* infection. Trends Parasitol. 2002; 18(6):262-5.
9. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SC, Kalil J, Engman DM. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. Autoimmunity. 2006; 39(1):41-54.
10. Martins-Melo FR, Lima Mda S, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Tropical Med Int Health. 2014; 19:943-57
11. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, Heredia C, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(11): e3312.
12. Moya P, Basso B, Moretti E, "Congenital Chagas disease in Córdoba, Argentina: epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. Experience of 30 years of follow up," Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2005; 38(supl2):33-40.
13. Cevallos AM, Hernández R. Chagas' Disease: Pregnancy and Congenital Transmission. BioMed Res Int. 2014; vol.2014, Article ID 401864 10 pages.
14. Dias JCP, Ramos Jr. AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Epidemiol Serv Saúde. 2016 Jun; 25: 7-86.
15. Bacal F, Marcondes-Braga FC, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, de Souza Brito F, Moura LZ, Sociedade Brasileira de Cardiologia. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):230-89.
16. Nogueira SS, Felizardo AA, Caldas IS, Gonçalves RV, Novaes RD. Challenges of immunosuppressive and antitrypanosomal drug therapy after heart transplantation in patients with chronic Chagas disease: a systematic review of clinical recommendations, Transplant Rev. 2018; 32(3):157-67.
17. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LFP, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas Disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. Am J Trans 2005; 5. 2017-21.
18. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(11):1710-20.
19. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2008; 27(6):597-602.

