

## ARTIGO DE REVISÃO

## Cardiomiopatia da Doença de Chagas

### *Chagas Disease Cardiomyopathy*

Marcus Vinicius Simões, Minna Moreira Dias Romano, André Schmidt, Káryta Suely Macedo Martins, José Antonio Marin-Neto

*Divisão de Cardiologia - Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, SP – Brasil*

### Resumo

A cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC) é resultante de miocardite fibrosante focal de baixa intensidade, mas incessante, causada pela infecção persistente do *T. cruzi*, associada à inflamação mediada por mecanismos imunes adversos. Cerca de 30% dos infectados desenvolvem, ao longo da vida, a forma crônica cardíaca da doença de Chagas com manifestação clínica proteiforme, que pode incluir morte súbita, sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, eventos cardioembólicos, arritmia e sintomas anginoides. A morte súbita e a progressão da insuficiência cardíaca (IC) são os mecanismos mais comuns de óbito nesta condição. Os aspectos prognósticos mais relevantes são sintomas de IC avançada (CF III/IV da NYHA), cardiomegalia, disfunção sistólica do VE e taquicardia ventricular não sustentada. A prevenção dos eventos cardioembólicos é aspecto importante no manejo dos pacientes com CCDC. Agentes anticoagulantes orais devem ser indicados para pacientes com risco elevado, conforme a presença de um conjunto de fatores de risco: disfunção sistólica do VE, aneurisma apical, alteração da repolarização ventricular ao ECG e idade avançada. O tratamento da IC na CCDC segue os mesmos princípios aplicados à IC secundária à cardiomiopatia dilatada de outras etiologias.

### Introdução

A doença de Chagas (DC) é causada pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*, que causa uma

### Palavras-chave

Cardiomiopatias, Cardiomiopatia Chagásica, *Trypanosoma Cruzi*, Doença de Chagas, Insuficiência Cardíaca.

miocardite aguda e, posteriormente, uma miocardite crônica fibrosante, de baixa intensidade e incessante, que produz dano miocárdico progressivo e resulta tardiamente na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC). O acometimento cardíaco da doença, na fase crônica, envolve relevante morbidade e mortalidade, sendo a principal causa de cardiomiopatia não-isquêmica na América Latina.

### Epidemiologia

O ciclo de transmissão da Doença de Chagas apoia-se no vetor triatomíneo como principal transmissor. Porém, após diversas campanhas nacionais e iniciativas de âmbito multinacional, a transmissão por este meio encontra-se parcialmente controlada. Em 2006, o Brasil recebeu da Organização Mundial de Saúde (OMS) certificado de erradicação da transmissão da doença pelo mais relevante vetor domiciliado, o *Triatoma infestans*.<sup>1,2</sup> Isto, de forma alguma, representa a erradicação da doença – alvo inerentemente inalcançável – a qual continua acontecendo por meio de surtos mediados por outros mecanismos de transmissão como, por exemplo, a via oral. No período de 1975 a 1995, o programa de controle da doença do Cone Sul detectou redução de 89% das transmissões da mesma.<sup>3</sup> As taxas de mortalidade secundárias à DC também já foram reduzidas em 75% desde a década de 1990.<sup>4</sup>

Todavia, a OMS ainda estima em 300.000 o número de novos casos por ano na América Latina e acredita que existam 8 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo. A CCDC é considerada um sério problema de saúde pública nas áreas endêmicas da América Latina, representando uma das maiores causas de insuficiência cardíaca e morte súbita. Atualmente, graças à globalização

**Correspondência:** Prof. Dr. Marcus Vinicius Simões, MD, PhD

Centro de Cardiologia - Departamento de Clínica Médica

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 3900 Bandeirantes Avenue, Ribeirão Preto, SP – Brasil

e-mail: msimoes@fmrp.usp.br

e às correntes migratórias, é também uma doença emergente em países não endêmicos, como Estados Unidos da América, Canadá, Espanha, França, Suíça, Itália, Japão, e outros países da Ásia e da Oceania.<sup>1,5,6</sup>

### História natural e estágios evolutivos

A história natural da DC compreende fases aguda e crônica. A maioria dos pacientes com doença aguda são assintomáticos ou têm apenas sintomas leves e inespecíficos de uma síndrome infecciosa, sendo raro um quadro de miocardite ou meningoencefalite sintomática. Assim que a fase aguda se abate, em geral após 4 a 8 semanas, os pacientes evoluem para a fase crônica, que inclui duas formas de doença: uma forma indeterminada (latente ou pré-clínica), e uma forma determinada, ou com expressão clínica, que se subdivide em cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva. Pode também acontecer evolução direta da fase aguda para a fase crônica, sem que ocorra uma forma indeterminada, em 5 a 10% dos casos.<sup>7</sup> A doença crônica também pode ser reativada, apresentando-se como doença aguda (reagudizada), em indivíduos com imunossupressão natural (por doença como a *AIDS*, ou iatrogenicamente (e.g. em transplantados de órgãos sólidos). A figura 1 representa a evolução natural da doença.

A forma indeterminada compreende os pacientes com evidências de infecção pelo *T cruzi* (testes sorológicos positivos, baseados na presença de anticorpos antiparasitários circulantes), mas sem manifestações clínicas de doença cardíaca ou do trato digestório. Cerca de 30 a 50% dos pacientes com a forma indeterminada, que usualmente pode durar de 10 a 30 anos, desenvolverão a CCDC ao longo de suas vidas.<sup>8</sup> A CCDC não só é a mais frequente das manifestações, como também a mais grave, com grau de morbidade alcançando níveis de 30%.<sup>9,10</sup>

Considerando-se ainda que a evolução tardia da CCDC envolve o aparecimento de um quadro clínico de cardiomiopatia dilatada, com disfunção ventricular esquerda global e de síndrome de insuficiência cardíaca, a Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica adotou uma classificação para a disfunção ventricular esquerda da doença de Chagas, que espelha a gradação dos estágios evolutivos da insuficiência cardíaca adotada nas diretrizes internacionais para esta síndrome. Dessa forma, a fase crônica da CCDC pode ser classificada em 5 estágios evolutivos (A, B1, B2, C e D) de disfunção ventricular esquerda (quadro 1).

### Etiopatogenia

Na fase aguda, o dano orgânico é nitidamente associado à infestação e multiplicação parasitária no miocárdio, além de outros tecidos comumente acometidos como o sistema nervoso e aparelho digestivo. A linfadenopatia e o aumento do baço e fígado devem-se à reação imunológica sistêmica e correlacionam-se com a elevada parasitemia.

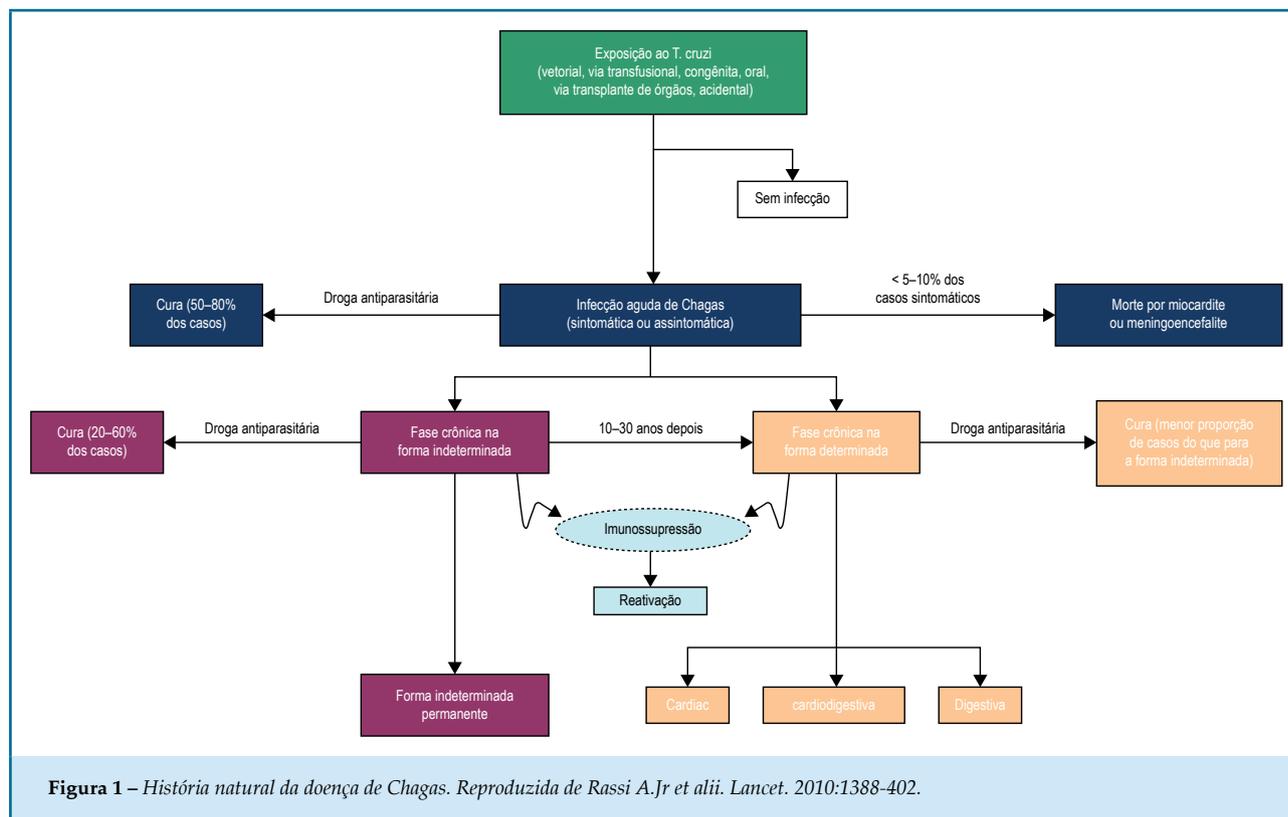
Com a remissão da parasitemia e das reações inflamatórias sistêmicas, o paciente adentra a fase crônica da doença, em que se acredita que, desde a forma indeterminada, ocorra um processo de miocardite focal de baixa intensidade, mas incessante, que causa destruição de fibras e fibrose reparativa miocárdica progressivas. Isso provoca dano miocárdico cumulativo, e resulta tardiamente em um quadro de cardiomiopatia dilatada, usualmente acompanhada de arritmias graves, complicações tromboembólicas e morte súbita em elevada proporção dos casos. Acredita-se que a miocardite crônica da doença de Chagas deva-se a dois processos patogênicos principais: dano miocárdico, associado diretamente à inflamação, causada por parasitismo de fibras cardíacas, em múltiplos focos, mas de baixa intensidade; e à agressão miocárdica causada por reação imune adversa direcionada e continuamente alimentada, pela reiterada apresentação de antígenos vinculada ao parasitismo cardíaco persistente.

Adicionalmente, há evidências para apoiar a noção de que existam ainda dois mecanismos auxiliares e amplificadores da lesão miocárdica: distúrbios da perfusão miocárdica pela presença de anormalidades da microcirculação coronária e anormalidades da inervação autonômica cardíaca (Figura 2).<sup>11</sup>

### Fase aguda

#### Sinais e sintomas

A fase aguda se inicia após período de incubação geralmente de 1-4 semanas após a exposição ao *T. cruzi*. As lesões conhecidas como "chagomas", incluindo o típico (mas não específico) sinal de Romaña, decorrem de edema de mucosa ou cutâneo no local da inoculação. A maioria dos pacientes apresenta-se assintomática ou manifesta sintomas sistêmicos infecciosos (febre, hepato-esplenomegalia, diaforese, mialgia), acompanhados por alterações laboratoriais igualmente não específicas, principalmente leucocitose, com linfocitose absoluta. Uma minoria dos

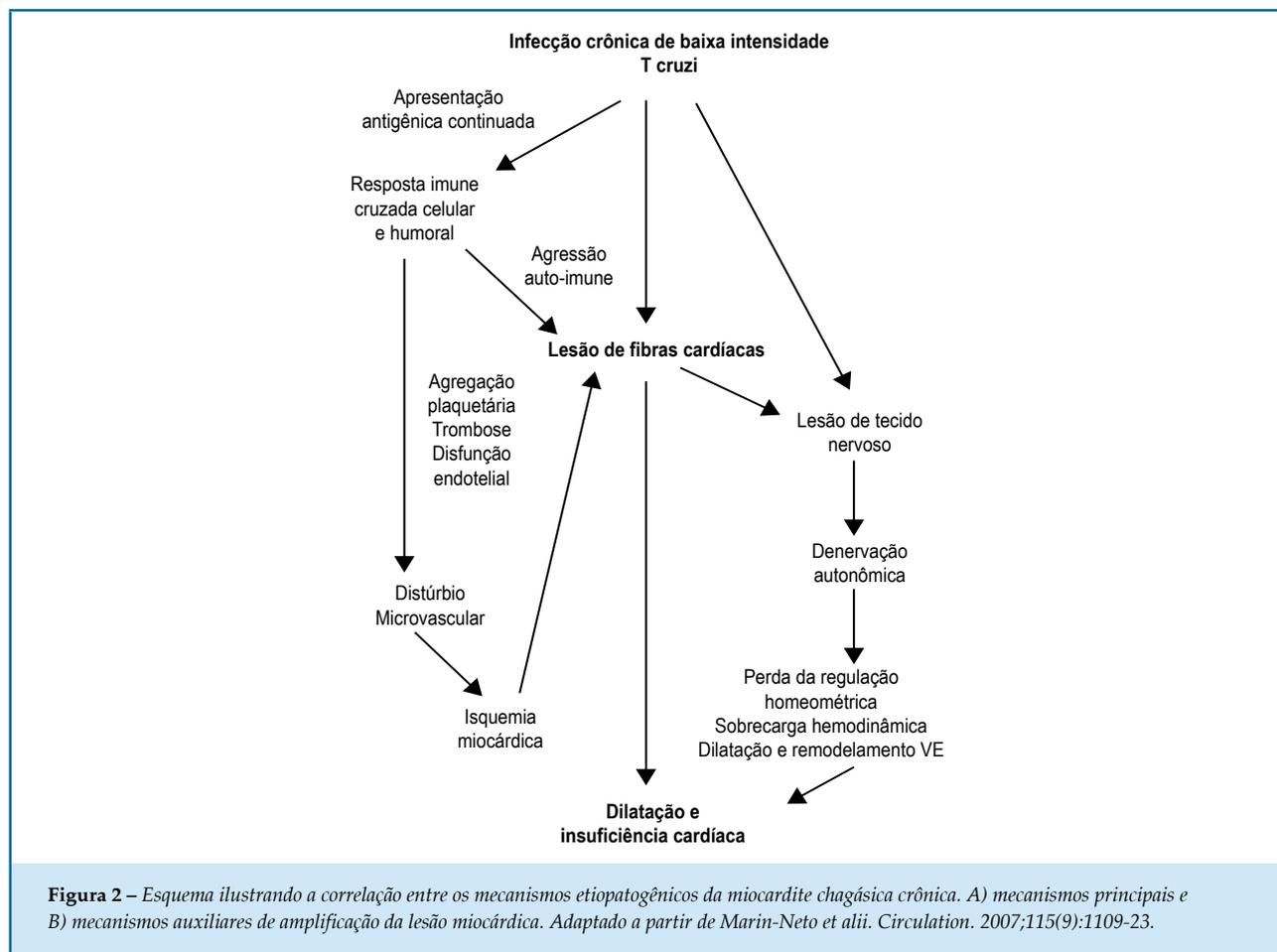


**Quadro 1 – Classificação clínica da disfunção ventricular esquerda na cardiopatia da doença de Chagas (apud Andrade J et alii)**

Fase crônica					
Fase aguda	Forma indeterminada	Forma cardíaca sem disfunção ventricular	Forma cardíaca com disfunção ventricular		
	A	B1	B2	C	D
Pacientes com quadro compatível com Doença de Chagas aguda	Pacientes sob risco de desenvolver ICC. Possuem sorologia positiva, não têm cardiopatia estrutural ou sintomas de ICC. Também não têm alterações digestivas	Pacientes com cardiopatia estrutural, evidenciada por alterações eletrocardiográficas, mas com função ventricular global normal e sem sinais e sintomas atuais ou prévios de ICC	Pacientes com cardiopatia estrutural, caracterizada por disfunção ventricular global, mas sem sinais e sintomas prévios ou atuais de ICC	Pacientes com disfunção ventricular e com sintomas prévios ou atuais de ICC. (NYHA, I, II, III ou IV)	Pacientes com sintomas refratários de ICC em repouso, apesar de tratamento clínico otimizado, necessitando intervenções especializadas

pacientes exibe um quadro clínico de miocardite, com sinais e sintomas semelhantes às miocardites de outras causas: dispneia, fadiga e outros comemorativos de insuficiência cardíaca. Nestes casos, o ECG pode mostrar taquicardia sinusal, batimentos ectópicos ventriculares, baixa voltagem dos complexos QRS, bloqueios de ramo,

alterações difusas da repolarização ventricular, bloqueio A-V de primeiro grau ou mais avançado. A radiografia do tórax pode mostrar aumento do índice cardiotorácico nos casos mais graves, que pode estar associado ao aumento das câmaras cardíacas e/ou efusão pericárdica. O ecocardiograma mostra frequentemente derrame



pericárdico, alterações segmentares da mobilidade parietal e insuficiência das válvulas mitral e tricúspide, sendo menos comum a dilatação cavitária e queda do desempenho sistólico global. Essas anormalidades usualmente se resolvem, na vasta maioria dos pacientes, ao longo do primeiro ano de seguimento.<sup>12,13</sup>

### Diagnóstico

Os testes sorológicos são usualmente negativos nas primeiras semanas da infecção. O diagnóstico é feito pela detecção dos parasitas circulantes ou seu material genético (PCR), por meio de variedade de métodos, incluindo hemocultura, visualização direta do parasita no sangue periférico, xenodiagnóstico, ou visualização de ninhos de parasitas na forma amastigota por análise histológica de biopsia de órgãos acometidos, ou dos "chagomas" cutâneos.

A biopsia endomiocárdica é raramente empregada para o diagnóstico, mas pode ser necessária principalmente em casos com suspeita de reativação de doença de Chagas após

transplante cardíaco, em que a diferenciação com rejeição do implante torna-se crítica no manejo do paciente.<sup>14</sup>

### Curso clínico

O curso clínico da fase aguda da doença de Chagas geralmente é benigno e os sinais e sintomas tipicamente se resolvem de forma espontânea ao longo de 1 a 3 meses. Estima-se que a evolução fatal ocorra em < 5% dos pacientes na fase aguda, quando contaminados por via vetorial clássica (picada do inseto triatomíneo), incidindo predominantemente em pacientes que exibem insuficiência cardíaca refratária. Contudo, nos casos agudos causados por contaminação por via oral (por exemplo, após ingestão de caldo de cana ou açaí, contaminado com *T cruzi*), a doença aguda costuma ser mais grave e a mortalidade registrada é mais elevada. Isso provavelmente se deve à inoculação de elevada carga parasitária e à facilidade de penetração através da mucosa gastrointestinal, muito permeável ao parasita, nestes casos.

## Tratamento

O tratamento das manifestações clínicas de miocardite e de insuficiência cardíaca é semelhante ao preconizado para os casos de miocardite de outras etiologias, incluindo medidas intensivas de suporte circulatório nos casos mais graves.

Entretanto, mais especificamente, embora sem base de evidências conclusivas quanto a eventuais benefícios clinicamente relevantes a serem de fato auferidos, o tratamento antiparasitário com benznidazol ou nifurtimox está indicado em todos os casos de doença de Chagas aguda, por qualquer via de infecção ou mecanismo de reativação, uma vez que pode reduzir a gravidade dos sintomas, reduzir o tempo de doença e minimizar a duração de parasitemia detectável. A ocorrência de cura parasitológica, além da cura clínica, é estimada em 60 a 85% dos casos.<sup>15,16</sup>

## Fase crônica

### Forma indeterminada

A forma indeterminada é classicamente definida como a situação clínica de indivíduo com evidência parasitológica e/ou sorológica de infecção crônica pelo *Trypanosoma cruzi*, contudo, sem sintomas ou sinais físicos de doença, com ECG e radiografia de tórax normais e sem acometimento do tubo digestivo (esôfago e cólon) demonstrado por exames radiológicos.

No entanto, exames complementares mais acurados (i.e. ecocardiografia, angiocardiografia nuclear, estudo hemodinâmico e avaliação autonômica cardíaca) podem demonstrar alterações cardíacas – usualmente sutis e sem significado prognóstico demonstrado - neste grupo de pacientes, classificados como indeterminados pelos critérios clássicos.<sup>17-19</sup> Apesar dessas pequenas anormalidades verificadas em muitos deles, os pacientes classificados como indeterminados pelos critérios clássicos, enquanto mantêm-se com ECG normal, apresentam prognóstico excelente e com mortalidade comparável à de controles de mesma idade sem infecção pelo *T. Cruzi*.<sup>4,20,21</sup>

### Recomendações para monitoração dos pacientes na forma indeterminada

Não há diretrizes formais em relação à realização de exames para identificação precoce do desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda nos pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas. Por outro

lado, não há fatores identificáveis nesta fase que possam separar os indivíduos que desenvolverão a cardiopatia clínica daqueles que permanecerão assintomáticos por toda a vida, apenas mantendo a positividade sorológica.

Sugere-se que o ECG seja repetido a cada 1 ou 2 anos e a radiografia simples do tórax a cada 3 ou 5 anos. Embora com base mais discutível, também se pode sugerir que o ecocardiograma transtorácico possa ser feito inicialmente, e depois também em intervalos regulares a cada 3 a 5 anos.<sup>8,17,22,23</sup>

## Forma crônica cardíaca

### Condição assintomática na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas

A ausência de sintomas é particularidade marcante nos indivíduos que se encontram em estágios incipientes da doença crônica, quando dano miocárdico - discreto - pode ser detectado apenas por alterações em exames complementares, como distúrbios de condução no ECG, alterações segmentares da mobilidade parietal do ventrículo esquerdo no ecocardiograma ou arritmias ao Holter. Nestes indivíduos pode, contudo, sobrevir a morte súbita por eventos arrítmicos, como evidenciado por estudos demonstrando pior prognóstico em indivíduos com alterações no ECG, ainda que assintomáticos.<sup>24</sup> Em estudo de coorte ao longo de 10 anos de 885 indivíduos soropositivos, mostrou-se que os indivíduos infectados por *T. cruzi* com ECG normal apresentaram sobrevida de 97,4%, comparável à sobrevida dos controles soronegativos. Em contrapartida, a sobrevida daqueles com ECG anormal foi de 61,3%, com relação de risco de 9 vezes maior neste grupo.<sup>25</sup> Estima-se que 2 a 5% dos pacientes sem cardiopatia aparente desenvolvam novas alterações de ECG e evidências de cardiopatia a cada ano.<sup>19,26,27</sup>

## Manifestações clínicas

Os sintomas e sinais físicos presentes na forma crônica da cardiomiopatia da doença de Chagas derivam de quatro síndromes essenciais, que podem usualmente coexistir no mesmo paciente: insuficiência cardíaca, arritmias, tromboembolismo e manifestações anginosas.

### Síndrome de Insuficiência Cardíaca

O quadro clínico da CCDC com disfunção ventricular encontra-se descrito de maneira bastante uniforme

em diversos relatos da literatura, que reproduzem as observações pioneiras de Chagas e Villela.<sup>28</sup> Nas fases iniciais da manifestação, os sintomas mais frequentes são a fadiga e a dispneia aos esforços sendo, contudo, incomum o registro de sintomas mais intensos de congestão pulmonar, como dispneia paroxística noturna e de decúbito com ortopneia. Na evolução da doença, somam-se os sintomas de congestão venosa sistêmica (turgência jugular, hepatomegalia, edema de membros inferiores e ascite), e a evolução pode ainda progredir para anasarca, adinamia, ou caquexia cardíaca, à semelhança de outras cardiopatias com disfunção ventricular avançada. Ao exame físico, há ainda sinais de cardiomegalia pelo desvio do *ictus cordis*; pode haver abafamento de B1 em foco mitral, desdobramento permanente de B2 pela presença de BCRD, terceira bulha e sopros regurgitativos de valvas atrioventriculares, que podem ocorrer secundariamente à dilatação das câmaras ventriculares. Os sinais de baixo débito sistêmico podem estar presentes em casos avançados, como pulsos filiformes, perfusão periférica lentificada e oligúria. Estes sinais são comuns a outras síndromes clínicas de insuficiência cardíaca. Em contraposição a estas semelhanças, na insuficiência cardíaca de etiologia da doença de Chagas, a congestão pulmonar é comumente discreta nos estágios avançados da doença, frente a mais exuberante congestão sistêmica, podendo ser a semiologia pulmonar mais afetada pelos sinais de derrame pleural que por crepitações, assim como por níveis pressóricos sistêmicos mais baixos neste grupo de pacientes. Mais rara ainda é a evolução para edema agudo de pulmão nestes casos.<sup>20</sup> Estas particularidades na apresentação clínica podem estar relacionadas a mais frequente concomitância de disfunção biventricular, com insuficiência ventricular direita às vezes mais precoce e pronunciada do que a esquerda nos pacientes com a infecção por *T. Cruzi*.

### Manifestações tromboembólicas

Embolias pulmonares e sistêmicas são manifestações comuns de pacientes com CCDC, originadas de trombozes murais em câmaras cardíacas e em veias sistêmicas, sendo importante causa de acidente vascular cerebral embólico e outras morbidades. Acidentes tromboembólicos são, muitas vezes, a primeira manifestação da doença e podem ocorrer nos estágios ainda sem disfunção ventricular (estágio B2). Contudo, como em várias outras cardiopatias, dilatação cavitária cardíaca e síndrome de IC são fatores de risco reconhecidos para sua ocorrência. Mas são as discinesias ventriculares regionais,

principalmente apicais, como o clássico aneurisma em "dedo de luva", que conferem particular propensão à formação de trombos murais e os consequentes eventos embólicos, especialmente os sistêmicos. Como previsível, também a fibrilação atrial, ainda que presente em minoria desta população, como manifestação relativamente tardia e secundária à disfunção ventricular, constitui fator trombogênico adicional. Embolização pulmonar, podendo se originar de trombos venosos periféricos e das cavidades cardíacas direitas, é diagnosticada com muito menos frequência clinicamente, mas sua incidência é certamente subestimada, quando comparada à sua prevalência em material de necropsia.<sup>29</sup>

Há nítida carência de dados para que se possa estimar a real incidência de tromboembolismo clínico na CCDC, mas séries de autópsias e estudos clínicos indicam altas taxas de trombos intracardíacos e episódios tromboembólicos nesta população. Em revisão de 1345 necropsias de pacientes falecidos com cardiomiopatia chagásica crônica, tromboembolos e/ou trombos intracardíacos foram observados em 44% dos casos.<sup>29</sup> Os trombos foram igualmente frequentes nas cavidades cardíacas esquerdas e direitas. Tromboembolismo da circulação sistêmica foi mais frequente, mas a embolia pulmonar foi mais associada a evento fatal.

Estudo utilizando ecocardiograma transtorácico e transesofágico mostrou que o coração foi origem frequente de tromboembolos em 75 pacientes cronicamente infectados por *T. Cruzi* sem sintomas de IC, ou com sintomas leves. Trombos murais do ventrículo esquerdo foram encontrados em 23% dos pacientes e estavam associados à história pregressa de acidente vascular cerebral (AVC). Aneurisma apical foi identificado em 47% dos pacientes e estava significativamente relacionado à trombose mural e à ocorrência de AVC. Trombose do apêndice atrial esquerdo e direito estava presente em 4 e 1 paciente, respectivamente. Durante o tempo de seguimento clínico de 24 meses, observou-se 1 episódio de AVC não fatal e 13 mortes, sendo 7 mortes súbitas, 5 por progressão de IC e 1 morte por AVC.<sup>30,31</sup>

Revisão sistemática de 8 estudos observacionais englobando 4158 pacientes, endereçou a associação entre CCDC e risco de AVC.<sup>32</sup> Os resultados indicam que os pacientes cronicamente infectados por *T. Cruzi*, quando comparados aos não-infectados, apresentam um excesso de risco de AVC, da ordem de 70% (RR = 1,70; IC 95%: 1,06 a 2,71). Quando a análise foi limitada aos 3 estudos com critérios mais estritos de AVC, um excesso de risco ainda maior foi encontrado (RR = 6,02; IC 95%: 1,86 a 19,49).

As características dos pacientes com CCDC, apresentando AVC, foram exploradas em estudo de 94 pacientes com quadro de AVC isquêmico agudo, que foram comparadas com as de grupo controle de pacientes não portadores de CCDC. Os indivíduos infectados pelo *T. cruzi* exibiram taxas mais elevadas de AVC cardioembólico (56% versus 9%), dilatação ventricular esquerda (23% versus 5%), trombose mural VE (12% versus 2%), aneurisma apical (37% versus 1%) e fibrilação atrial (14% versus 5%).<sup>23</sup>

### Prevenção do AVC cardioembólico na CCDC

A I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica adotou recomendação para estimativa do risco de AVC cardioembólico e para sua prevenção mediante emprego de agentes antitrombóticos orais,<sup>1</sup> baseando-se em estudo de coorte prospectivo de 1.043 pacientes com CCDC. A incidência total relatada desse evento foi de 3,0%, ou 0,56%/ano. No modelo final de predição de risco para ocorrência de AVC cardioembólico, foi composto escore em que a presença de disfunção sistólica do VE contribuiu com dois pontos e aneurisma apical, alteração primária da repolarização ventricular no ECG e idade > 48 anos com um ponto para cada uma dessas alterações. Considerando-se o risco/benefício, a varfarina estaria indicada para pacientes com 4-5 pontos (neste subgrupo, há incidência de 4,4% de AVC versus 2,0% de sangramento grave ao ano). No subgrupo com escore de 3 pontos, as taxas de AVC e sangramento grave com uso de anticoagulante oral se equivalem, podendo ser indicados o ácido acetil-salicílico (AAS) ou varfarina.<sup>32</sup> Em pacientes com 2 pontos e baixa incidência de AVC (1,2% ao ano), foi recomendado o AAS, ou nenhuma profilaxia. Os pacientes com 0-1 ponto, com incidência do evento próximo a zero, não necessitariam de profilaxia.<sup>33</sup>

### Manifestações arrítmicas

A CCDC é essencialmente uma cardiomiopatia arritmogênica, com peculiaridades fisiopatológicas neste contexto que a fazem singularmente distinta de outras cardiopatias. Virtualmente, todos os tipos de arritmia atrial e ventricular podem ocorrer, incluindo disfunção do nó sinusal, BAV completo intermitente ou fixo e arritmias ventriculares complexas. As arritmias podem cursar assintomáticas ou manifestar-se com mal-estar inespecífico ou palpitação de início súbito, em repouso ou desencadeado por esforço, fugaz, e de resolução

espontânea. Menos frequentes, porém mais ominosos, são sintomas de baixo débito por síndrome de Stokes-Adams, como pré-síncope, lipotimia, ou mesmo síncope, que ocasionalmente podem ser precedidos de palpitações. Esses episódios podem tanto corresponder a taquicardia ventricular (não-sustentada ou sustentada, com ou sem instabilização hemodinâmica) como a bradiarritmias por bloqueio átrio-ventricular.<sup>34</sup>

Em alguns casos o ECG simples de 12 derivações, com tira-ritmo já mostra despolarizações ventriculares ectópicas prematuras, e até surtos de taquicardia ventricular, além de fibrilação atrial ou BAV completo. Arritmias ventriculares taquicardizantes e distúrbios de condução AV causando períodos de bradicardia podem frequentemente se alternar, coexistindo muitas vezes durante a mesma gravação de Holter.

Ao exame físico, podem ser detectados o desdobramento fixo da segunda bulha em foco pulmonar, irregularidades do ritmo cardíaco, ou mesmo bradicardias, algumas vezes associadas a sinais típicos de ondas "a" periodicamente incrementadas no pulso venoso jugular, e reforço da primeira bulha ("em canhão"), quando há coincidência temporal de sístoles atrial e ventricular, que são sugestivos de bloqueio atrioventricular completo.

A presença e densidade da arritmia, em muitos casos, correlacionam-se com o grau da disfunção ventricular, porém, podem também incidir em pacientes com função ventricular esquerda global ainda preservada, constituindo a "forma arritmogênica isolada" da doença. Essa característica, que distingue a CCDC da doença arterial coronária com disfunção ventricular, bem como de outras cardiomiopatias, e torna os pacientes infectados por *T. cruzi* especialmente susceptíveis à ocorrência de morte súbita precoce, deriva de suas peculiaridades fisiopatológicas e de sua peculiar patogênese.

De fato, o mecanismo da arritmia ventricular grave na CCDC está principalmente relacionado à presença de fibrose regional (particularmente na região posterior-lateral do VE) e formação de circuitos de macro-reentrada.<sup>35</sup> Estudos recentes usando ressonância magnética cardíaca têm reforçado a noção de que a presença de fibrose regional é um fator fundamental para o mecanismo arritmico nesta doença.<sup>36-38</sup>

Outro fator fisiopatológico relevante, potencialmente contribuindo como gatilho para a arritmia ventricular grave e o desencadeamento de morte súbita na CCDC, relaciona-se com a extensa e precoce denervação simpática regional do miocárdio. Em estudo de pacientes

com CCDC e função do VE normal ou discretamente reduzida, a presença de taquicardia ventricular sustentada esteve associada com áreas mais extensas de miocárdio viável e denervado identificado pelo emprego de cintilografia miocárdica com MIBG-I<sup>123</sup>.<sup>39</sup>

### Morte Súbita

Estima-se que a morte súbita seja a principal causa de mortalidade, ao longo das diversas fases da CCDC, correspondendo a 55 - 65% dos óbitos.<sup>22</sup> A morte súbita é frequentemente desencadeada por esforços e pode ser causada tanto por taquiarritmias graves como taquicardia e fibrilação ventricular (provavelmente em 80-90% dos casos), quanto por assistolia ou BAV completo (menos frequentemente).<sup>40</sup> A detecção de taquicardias ventriculares não-sustentadas e, especialmente, de sustentadas eleva a chance da ocorrência de morte súbita, sendo mais frequente em pacientes com disfunção ventricular mais avançada.

### Manifestações anginosas

A queixa de precordialgia em pacientes portadores de CCDC é bastante comum. Esta dor tem características muitas vezes atípicas para isquemia miocárdica, descrita como em pontada, fugaz, ou, ao contrário, de muito longa duração (horas ou até dias), mal localizada, geralmente não relacionada a esforços, algumas vezes causada por estresse emocional e com padrão recidivante ao longo do dia. Porém, algumas vezes, os episódios podem ser mais agudos, com características tipicamente isquêmicas, dificultando ainda mais o diagnóstico. Evidências de distúrbios de microcirculação acumulam-se em literatura<sup>11,41,42</sup> como causas das manifestações anginosas neste grupo.

### Diagnóstico clínico

O diagnóstico da cardiopatia da doença de Chagas deve embasar-se em critérios epidemiológicos, nas manifestações clínicas, em testes sorológicos e nos resultados de alguns exames complementares.

### Testes sorológicos

Dada a baixa parasitemia na fase crônica da doença os testes sorológicos devem ser aqueles que detectam anticorpos contra os antígenos do patógeno *T. cruzi*. Os testes mais empregados são: ensaio imunoenzimático (ELISA),

imunofluorescência indireta (IFI), e hemaglutinação indireta (HAI). Quando os 3 são realizados, é descrita concordância entre eles de 90-98%. Como ELISA e IFI têm características semelhantes quanto à acurácia, com sensibilidade maior, mas especificidade levemente menor que HAI, positividade em dois destes três testes é recomendada para o diagnóstico. Entretanto, quando o primeiro teste é negativo, na prática atual embasada na alta sensibilidade de todos os testes sorológicos, não se faz necessário um segundo teste.<sup>43</sup>

### Exames complementares cardiológicos

Os principais exames complementares diagnósticos utilizados na cardiopatia da doença de Chagas são descritos sucintamente abaixo, com ênfase naqueles focalizando a caracterização e gradação da disfunção ventricular.

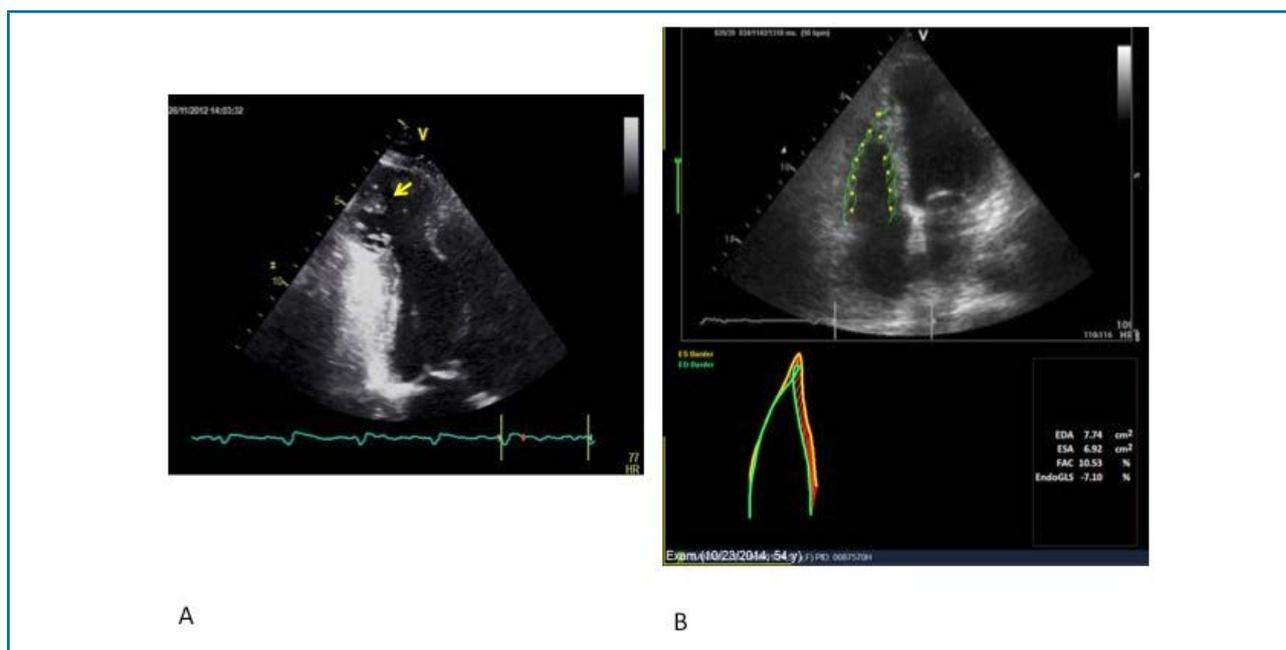
**Eletrocardiografia e Holter:** as alterações eletrocardiográficas mais prevalentes nos pacientes com CCDC são os distúrbios de condução pelo ramo direito e o hemibloqueio anterior esquerdo, alcançando 50% nos pacientes deste grupo.<sup>44</sup> Essas alterações nos sistemas de condução podem ser evolutivas, como os retardos de condução atrioventricular. A disfunção do nó sinusal também pode ser causa de bradicardias. Já as arritmias atriais tendem a ocorrer na evolução da cardiopatia com disfunção ventricular avançada. É fundamental observar que, embora também em indivíduos normais possam aparecer batimentos ectópicos ventriculares durante o registro de um simples ECG, quando isto é verificado em paciente com CCDC, o significado desta alteração é radicalmente diverso e, usualmente, indica que a arritmia ventricular é parte integrante de sua síndrome e constitui elemento de forte conotação prognóstica. Também sintomas sugestivos de síndromes arrítmicas tornam mandatória a monitorização de ECG com Holter, permitindo avaliar tanto episódios de taquiarritmias como de bradicardias para a estratificação de risco destes pacientes.<sup>34</sup> O registro durante pelo menos 24 horas permite quantificar a densidade das ectopias ventriculares, detectar episódios de taquicardia ventricular não-sustentada ou sustentada, bem como determinar a duração das pausas sinusais e das assistolias de várias origens. É oportuno lembrar que para a composição do escore de Rassi, estimativo do risco de morte em pacientes com CCDC, o Holter de 24 horas é essencial para avaliar o critério prognóstico, com valor independente, da taquicardia ventricular não-sustentada, conforme será visto adiante.

Outras alterações frequentes no ECG de repouso são: as anormalidades difusas da onda T e segmento ST, ondas Q patológicas, prolongamento do intervalo QT e aumento da dispersão do QT. A avaliação da fibrose pelo emprego do escore de QRS aplicado ao ECG convencional correlaciona-se com a classe funcional da NYHA e com a extensão da fibrose miocárdica detectada em imagens de realce tardio de gadolínio pela ressonância magnética cardíaca.<sup>45</sup>

**Radiografia torácica:** fases avançadas da doença são marcadas por cardiomegalia, muitas vezes massiva, que pode incluir os sinais de aumento não só de VE como também de VD e de ambos os átrios; porém, a congestão pulmonar difere de outras cardiopatias por ser muitas vezes discreta em contraste com o grau de aumento do índice cardiotorácico. A cardiomegalia é também importante fator prognóstico nestes pacientes, pelo escore de Rassi, discutido a seguir.

**Ecocardiografia:** A ecocardiografia é método de imagem não invasivo que permite o diagnóstico geométrico e funcional biventricular, de importância fundamental na CCDC. Alterações de mobilidade segmentar em regiões inferiores e inferolaterais do VE são bastante comuns nos pacientes com a forma crônica cardíaca.<sup>46-50</sup> A detecção do aneurisma apical

de VE (alteração bastante prevalente nos pacientes com CCDC),<sup>51</sup> embora possa estar sujeita a limitações operacionais, é uma das alterações típicas encontradas na doença, podendo estar preenchido por trombo (Figura 3, A). Embora a ecocardiografia seja capaz de identificar alterações precoces de mobilidade regional em VE, tanto por técnicas convencionais<sup>17,52,53</sup> como por análises de deformação miocárdica em alguns pacientes classificados como tendo a forma indeterminada, ou mesmo com CCDC e função preservada por outros métodos,<sup>18,53,54</sup> o valor prognóstico destas alterações ainda não está bem estabelecido.<sup>50,55</sup> A avaliação do ventrículo direito pela ecocardiografia bidimensional pode ser realizada através de um protocolo de aquisição com imagens dedicadas a esta investigação.<sup>56</sup> Novas técnicas de avaliação de função sistólica ventricular direita, como a análise de deformidade miocárdica (Figura 3, B), já se mostraram bastante correlatas à quantificação de fração de ejeção de VD por outros métodos, como a ressonância cardíaca magnética, em grupos de pacientes com doença de Chagas. Apesar de a ecocardiografia tridimensional apresentar o benefício da quantificação volumétrica das cavidades e, por consequência, das frações de ejeção ventriculares, seu papel em pacientes com CCDC ainda não foi adequadamente estabelecido.



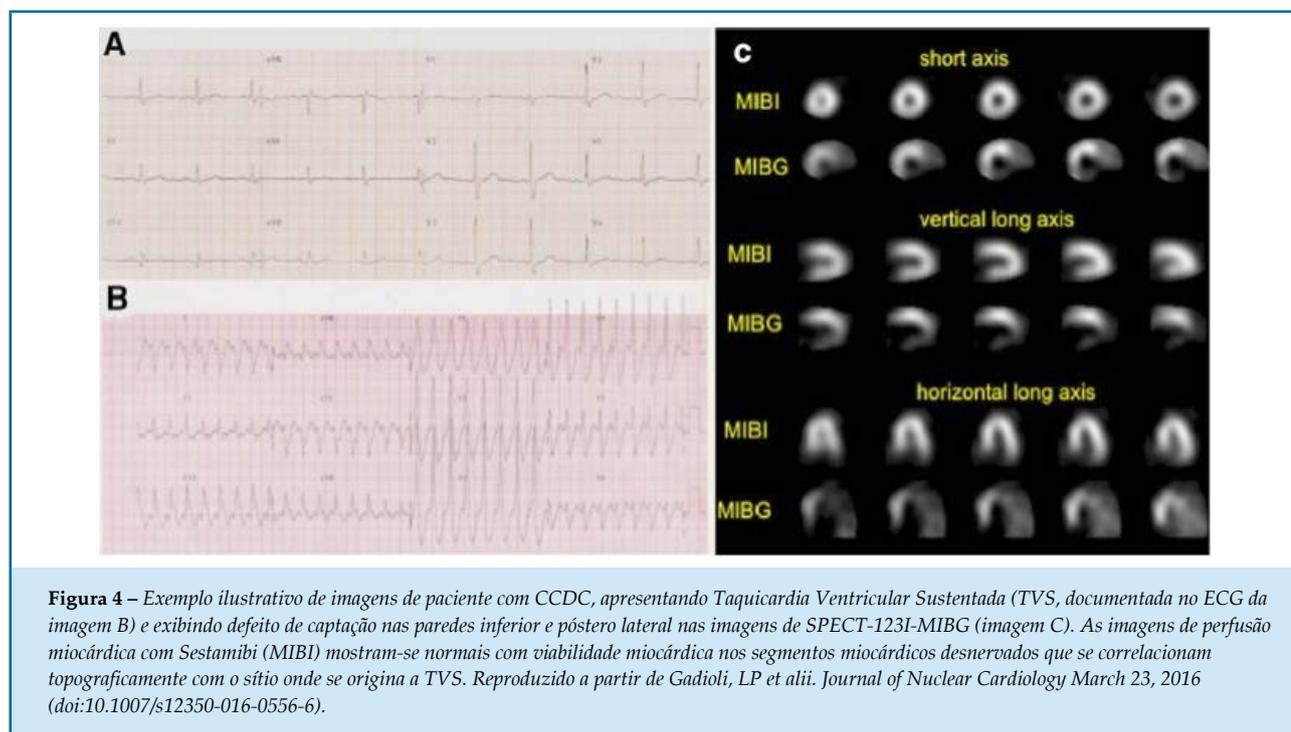
**Figura 3** – Painel A: Imagem ecocardiográfica da projeção apical 2-câmaras de ventrículo esquerdo evidencia grande aneurisma apical preenchido por imagem sugestiva de trombo (seta amarela). Painel B: Técnica de rastreamento de pontos (Speckle tracking) no apoio à análise da função sistólica de VD em paciente com Doença de Chagas. EDA: área ao final da diástole; ESA: área ao final da sístole; FAC: Fração de encurtamento de áreas; EndoGLS: Deformidade (strain) global longitudinal.

**Medicina Nuclear:** a ventriculografia radioisotópica (VRI), também conhecida como angiocardiografia radionuclear, é método alternativo à ecocardiografia, na quantificação da fração de ejeção (FE) do VE, tendo como vantagem a de ser um método quantitativo e livre de inferências geométricas, conferindo-lhe o papel de verdadeiro método padrão-ouro no contexto. Quando há necessidade de quantificação simultânea da FEVD e da FEVE, a VRI tem sido empregada com sucesso e pode revelar disfunção mais precoce e intensa do VD, inclusive em portadores da forma digestiva isolada da doença de Chagas.<sup>57</sup>

O estudo cintilográfico de perfusão miocárdica pode ser necessário para investigação não invasiva de pacientes com CCDC exibindo precordialgia. O estudo negativo para isquemia miocárdica praticamente afasta a possibilidade de presença de doença arterial coronária significativa, retratando um alto valor preditivo negativo. Contudo, defeitos perfusionais reversíveis têm sido registrados em 30 a 50% dos pacientes, na ausência de doença obstrutiva aterosclerótica da árvore arterial coronária epicárdica.<sup>58-60</sup> Estas alterações perfusionais têm sido atribuídas à doença de microcirculação coronária da CCDC e tem-se postulado que tais alterações isquêmicas possam contribuir para o dano miocárdico regional na fase crônica da cardiomiopatia.<sup>37,60</sup> Defeitos perfusionais fixos, por outro lado, são também comumente observados

em pacientes portadores de CCDC e, de forma geral, devem significar áreas de fibrose consequentes à fisiopatologia típica da doença de Chagas.<sup>42</sup>

A cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123 (<sup>123</sup>I-MIBG) permite a avaliação não invasiva da integridade neuronal do sistema nervoso simpático cardíaco em nível miocárdico. O emprego desta técnica de imagem permitiu identificar denervação regional miocárdica em fases precoces de evolução da CCDC, em pacientes ainda sem acometimento aparente da função ventricular esquerda, envolvendo principalmente as porções basais da parede póstero-lateral e inferior e da região apical.<sup>61</sup> Os resultados desses estudos sugerem que a extensão/gravidade da desnervação regional miocárdica e a intensidade do desarranjo global da inervação simpática (obtido nas imagens planares) correlacionam-se com a gravidade da disfunção sistólica ventricular esquerda.<sup>61</sup> Estudo mais recente mostrou que cardiopatas com função sistólica VE preservada ou levemente reduzida e exibindo taquicardia ventricular sustentada (TVS) apresentam maior extensão da denervação simpática avaliada pela cintilografia miocárdica com <sup>123</sup>I-MIBG quando comparados aos indivíduos sem TVS, reforçando a noção de que a desnervação autonômica cardíaca possa desempenhar relevante papel na arritmogênese desta doença miocárdica - Figura 4.<sup>39</sup>



**Ressonância Magnética Cardíaca:** A RMC é metodologia que permite análise morfofuncional cardíaca, com alto grau de detalhamento bidimensional, podendo ser bastante elucidativa, principalmente, em casos onde a qualidade das imagens ecocardiográficas for inadequada, ou quando há cavidades ventriculares com alterações avançadas de geometria, dificultando a realização de cálculos ecocardiográficos com as técnicas habituais. É método com grande capacidade para análise quantitativa de volumes ventriculares e cálculo acurado da fração de ejeção ventricular esquerda.<sup>62-66</sup> Também pode ser bastante útil para a análise específica da cavidade ventricular direita, conforme estudos recentes.<sup>67</sup> Estudos mais recentes chamam atenção para o potencial da RMC em detectar as regiões de fibrose miocárdica em pacientes com CCDC e de ser ferramenta potencialmente muito valiosa na predição não-invasiva de risco destes pacientes em desenvolver morte súbita, mesmo naqueles com fração de ejeção de VE ainda preservada.<sup>38</sup> O padrão de acometimento fibrótico é variado, com presença de fibrose difusamente distribuída, focal e mesmo com acometimento transmural, simulando área de fibrose usualmente vista no infarto do miocárdio por doença obstrutiva coronariana (Figura 5).

**Estudo eletrofisiológico (EEF):** As indicações gerais do EEF se aplicam para os pacientes com CCDC. O EEF é necessário para avaliação da função do nó sinusal e condução AV quando a origem dos sintomas, particularmente a síncope, permanece incerta após avaliação não invasiva. Na maioria dos pacientes com função VE preservada que têm taquicardia ventricular não sustentada ou sem arritmia espontânea, o EEF não

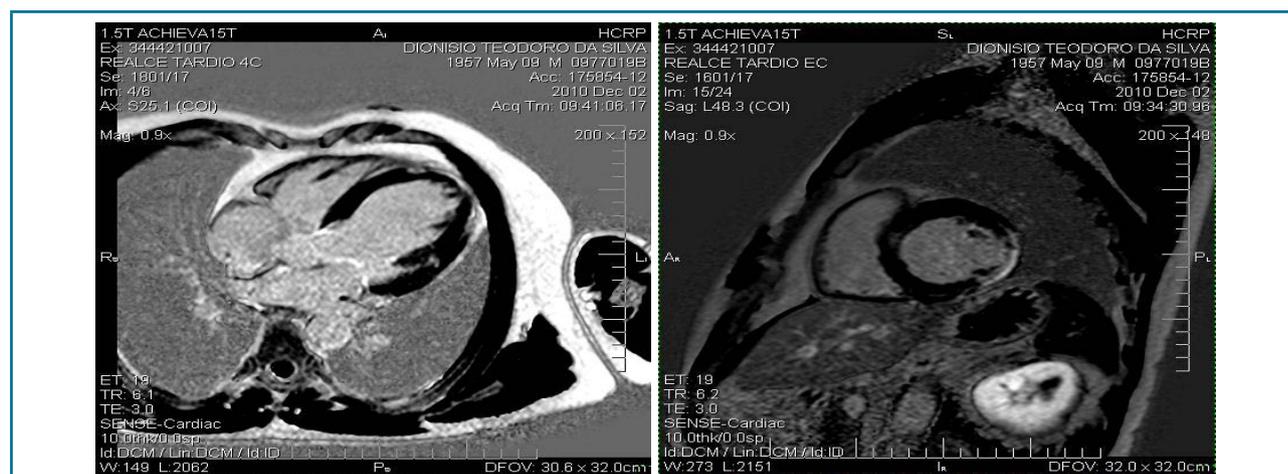
fornece informação prognóstica adicional relevante. Tem-se proposto o emprego do EEF em sobreviventes de morte súbita cardíaca e naqueles com TVS para avaliação prognóstica e indicação de terapia medicamentosa e de implante de dispositivos antiarrítmicos, mas os dados sobre a eficácia desta abordagem ainda são limitados.<sup>68-70</sup>

**Cateterismo cardíaco:** A CCDC pode mimetizar, em vários aspectos clínicos, a cardiopatia isquêmica. De fato, os pacientes com CCDC podem exibir dor precordial, alterações eletrocardiográficas do segmento ST-T e ondas Q patológicas, além de alterações segmentares da mobilidade parietal do VE. Desta forma, não é incomum a necessidade de realização de angiocoronariografia para afastar-se a presença de doença arterial coronária nos pacientes com fatores de risco para esta condição. Conforme salientado acima, na grande maioria dos pacientes encaminhados ao cateterismo cardíaco, com CCDC, as artérias coronárias sub-epicárdicas são essencialmente normais ou com lesões obstrutivas não significantes hemodinamicamente.<sup>42,59</sup>

### Prognóstico

O prognóstico da CCDC depende de vários fatores, entre eles o estágio de doença apresentado por cada paciente, como já descrito neste texto.

Na fase crônica, quanto à forma clínica com comprometimento da função ventricular, diversas séries observacionais mostraram prognóstico pior destes pacientes com CCDC quando comparado ao daqueles com outras cardiomiopatias manifestas por insuficiência cardíaca.



**Figura 5** – Imagens de Realce Tardio onde a fibrose pode ser visibilizada como a área branca inserida no músculo (escuro), indicadas pelas setas. Painel esquerdo observa-se pequena área mesomiocárdica em parede lateral do ventrículo esquerdo em uma imagem de quatro câmaras. Painel direito evidencia extenso acometimento transmural em parede pótero-lateral.

**Tabela 1 – Escore de Rassi para estratificação de risco de pacientes com cardiopatia chagásica**

Característica clínica	Pontuação
Gênero masculino	2
ECG com QRS de baixa voltagem	2
Taquicardia ventricular não sustentada	3
Alteração global ou de mobilidade segmentar de VE	3
Cardiomegalia ao raio X de tórax	5
Insuficiência cardíaca CF III/IV NYHA	5

Em recente estudo observacional prospectivo, incluindo 456 pacientes com insuficiência cardíaca, os 68 pacientes com CCDC apresentaram menor sobrevida quando comparados aos de outras etiologias.<sup>71</sup> Vários fatores fisiopatológicos podem explicar esta diferença, mas alguns marcadores prognósticos já foram definidos como preditores independentes, dentre eles a disfunção contrátil VE, tanto avaliada pela ecocardiografia como apenas sugerida pela cardiomegalia ao RX de tórax.<sup>4,72</sup>

O escore de Rassi é ferramenta útil na estratificação do risco de morte para pacientes com cardiopatia chagásica crônica,<sup>9,73-75</sup> tendo em sua construção pontos atribuídos a características simples e obtidas com métodos básicos de avaliação (Tabela 1). Este escore permite detectar significativos estratos no risco de mortalidade de pacientes com CCDC.

Ao longo de cerca de 10 anos de seguimento, os pacientes classificados como baixo risco (escore de 0 a 6) apresentaram mortalidade de 9 a 10%; aqueles com risco intermediário (escore entre 7 e 11) apresentaram mortalidade de 37 a 44% e os de alto risco (escore entre 12 e 20) apresentaram mortalidade de 84 a 85%. A combinação de disfunção sistólica ventricular esquerda, mesmo que apenas regional, e TVNS associou-se a risco de morte particularmente elevado, da ordem de 15,1 vezes. A detecção de TVNS isoladamente foi associada a aumento da mortalidade de 2,15 vezes.

Na figura 6, reproduz-se algoritmo para estratificação de risco nos pacientes com CCDC, derivado de revisão sistemática de estudos observacionais.<sup>73</sup>

## Tratamento

### Tratamento etiológico

O papel dos agentes antiparasitários para tratamento da infecção pelo *T. cruzi* é consideravelmente limitado na

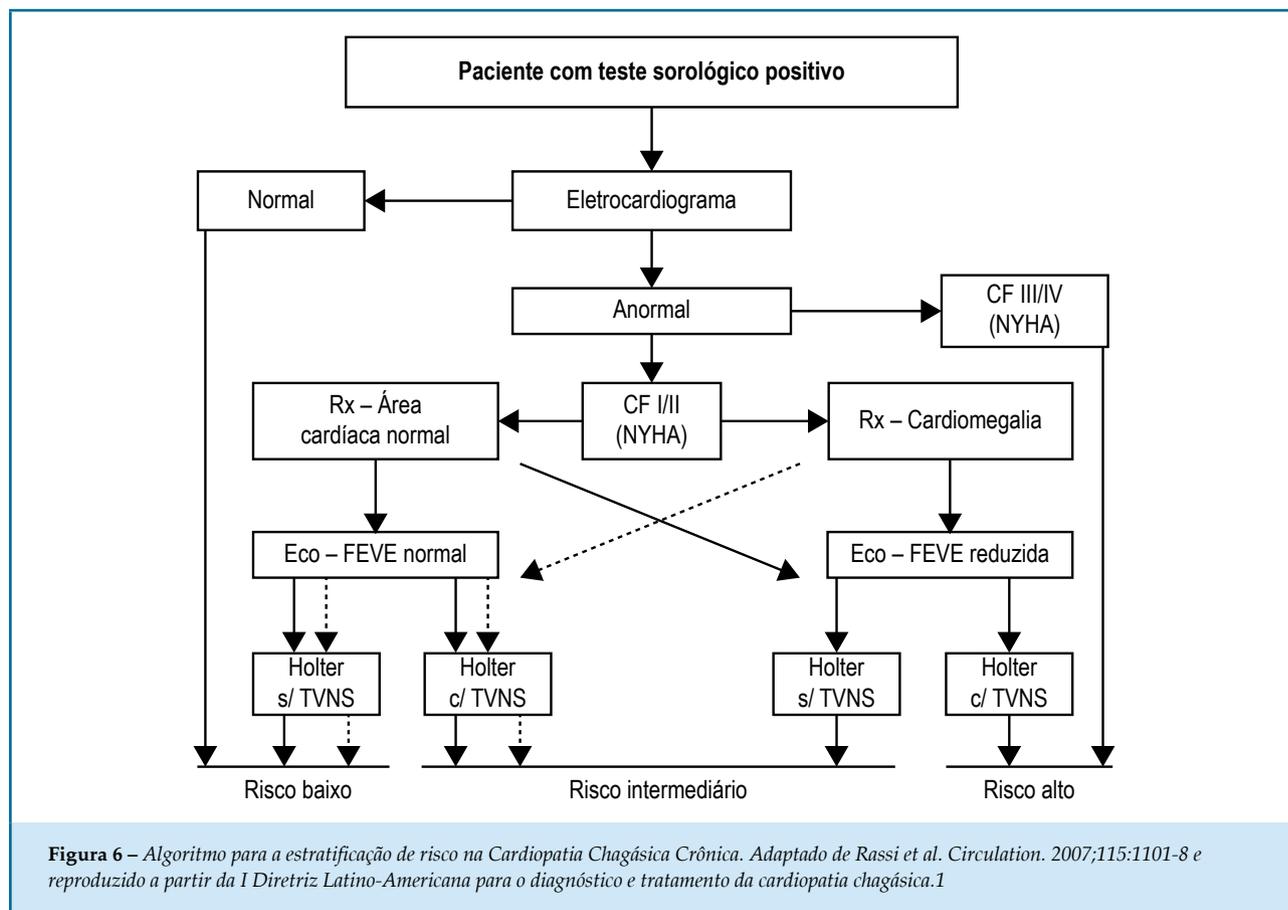
fase crônica da cardiopatia da doença de Chagas, uma vez que não se deve esperar muita reversão do dano tissular já estabelecido nestas fases avançadas da cardiomiopatia.<sup>76</sup>

O estudo BENEFIT,<sup>77</sup> publicado em 2015, foi o único ensaio clínico de grande escala realizado sobre a Doença de Chagas. O estudo randomizou 2854 pacientes para o uso de benznidazol ou placebo, tendo como objetivo essencial a avaliação da eficácia deste tratamento. A terapia tripanossomicida foi eficaz apenas na negatização da detecção do parasita avaliada pela técnica da *polymerase chain reaction* (PCR) (66% no grupo tratamento x 34% no grupo controle), todavia a negatização não se correlacionou com benefício clínico ao longo do seguimento de 5 anos.<sup>76</sup> Após a publicação inicial dos resultados, análise suplementar cotejando os desfechos verificados no Brasil com os obtidos nos quatro demais países, permite a geração da hipótese de que, provavelmente pelo predomínio da linhagem Tc-II do *T. cruzi* mais encontrada em nosso país, e que é mais sensível à ação tripanossomicida do benznidazol, o efeito do tratamento etiológico possa vir a ter benefício clínico para os pacientes brasileiros cronicamente infectados, mas ainda sem cardiopatia muito avançada.<sup>77</sup> Assim, o tratamento poderia ser oferecido, em base individual, para pacientes com esse perfil, visando a eventual decisão, seguindo o modelo de compartilhamento com o médico responsável.

### Tratamento da Insuficiência cardíaca

#### Terapia medicamentosa

Há nítida carência de evidências comprovando o benefício clínico da clássica terapia medicamentosa da IC sistólica, baseada precipuamente no bloqueio neuro-hormonal, nos pacientes com CCDC. Contudo, considerando-se que o fenótipo geral da IC causada



pela CCDC é de uma miocardiopatia dilatada, a terapia empregada na IC de outras etiologias é empiricamente extrapolada para o tratamento dos pacientes com CCDC. Essa posição foi ratificada pelas recomendações das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da IC crônica em que todas as recomendações de tratamento foram estendidas para a etiologia por CCDC.<sup>78</sup>

Contudo, algumas particularidades no manejo dos pacientes com IC secundária à CCDC devem ser salientadas. Vários estudos sugerem que esses pacientes exibam maior risco de bradicardia sintomática e bloqueio AV com uso de betabloqueadores, devendo-se monitorar cuidadosamente o ritmo cardíaco desses pacientes. Essa precaução é especialmente aplicável quando, por indicação antiarrítmica, a amiodarona foi já iniciada para o paciente. Apesar deste aspecto, os resultados de coorte prospectiva observacional recente sugerem que o betabloqueador possa ter impacto positivo na sobrevida dos pacientes com IC crônica por CCDC.<sup>79</sup>

#### Terapias alternativas

Vários estudos clínicos tem mostrado que a eficácia da *terapia de ressincronização cardíaca*, mediante implante de marca passo multisítio, depende da presença do bloqueio de ramo esquerdo no ECG, padrão presente na vasta maioria dos pacientes incluídos nos grandes estudos multicêntricos que testaram esta terapia. Entretanto, até pelo fato de ser nitidamente predominante o BCRD, a utilidade da TRC em pacientes com CCDC não está demonstrada.

O transplante cardíaco tem sido empregado com sucesso nos pacientes com IC avançada secundária à CCDC.<sup>80</sup> Em estudo de 117 pacientes com CCDC que se submeteram ao transplante, a sobrevida relatada aos 1, 4, 8 e 12 anos após o procedimento, foi respectivamente 71, 57, 55 e 46%, respectivamente. Esses dados observacionais mostram que a sobrevida de pacientes com CCDC foi melhor do que a observada em pacientes com IC de outras etiologias,<sup>81</sup> o que parece se dever a vários aspectos,

incluídas idade menos avançada e menor número de comorbidades nos pacientes com CCDC transplantados.

Essa série de casos também mostra que a reativação da infecção pelo T cruzi é problema clínico frequente, consequente à imunossupressão pós-transplante, e às vezes de difícil diferenciação com a rejeição do órgão; contudo, com bons resultados mediante emprego de terapia tripanosomicida.

## **Tratamento das arritmias cardíacas**

### *Bradiarritmias e bloqueio AV*

Pacientes com BAV de segundo ou terceiro grau ou disfunção do nó sinusal sintomática requerem implante de marca passo definitivo. Neste sentido, a CCDC não parece diferir de outras etiologias, e orientações habituais de indicação desses dispositivos devem ser seguidas.

### *Arritmias ventriculares e morte súbita arritmica*

A abordagem ótima para o manejo das arritmias ventriculares graves e da morte súbita cardíaca ressuscitada secundárias à CCDC ainda é incerta, devido à absoluta escassez de dados. A primeira medida terapêutica nos pacientes com CCDC, sob risco de arritmia ventricular maligna é a otimização da terapia medicamentosa para aqueles que também apresentam insuficiência cardíaca, preferencialmente incluindo betabloqueadores e ajuste de conciliação com uso concomitante de amiodarona.

O implante do CDI deve ser indicado para a prevenção secundária de morte súbita cardíaca, nos pacientes sobreviventes de morte súbita arritmica ou exibindo taquicardia ventricular sustentada, especialmente quando se acompanha de instabilidade hemodinâmica. Para aqueles não candidatos ao implante deste dispositivo, o uso de amiodarona é recomendado. De fato, para este antiarrítmico, existem as mais aceitáveis

evidências de benefício potencial para pacientes com arritmias ventriculares de etiologia da doença de Chagas. O emprego de amiodarona associada ao betabloqueador também é recomendado rotineiramente para reduzir o número de terapias, mesmo apropriadas, pelo CDI implantado em pacientes com CCDC.

Estudo multicêntrico randomizado (CHAGASICS) está em andamento para avaliar o benefício do implante do CDI versus amiodarona, para prevenção primária de morte súbita em pacientes com CCDC e elevado escore de Rassi.<sup>82</sup> Amiodarona pode ser empregada, idealmente associada ao betabloqueador, para pacientes com CCDC, escore de Rassi  $\geq 10$  e taquicardia ventricular não sustentada detectada no Holter.

## **Contribuição dos autores**

Concepção e desenho da pesquisa: Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins KSM. Obtenção de dados: Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins KSM. Análise e interpretação dos dados: Simões MV, Romano MMD, Marin-Neto JA. Redação do manuscrito: Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins KSM, Marin-Neto JA. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Marin-Neto JA.

## **Potencial Conflito de Interesse**

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## **Fontes de Financiamento**

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## **Vinculação Acadêmica**

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

**Errata**

No artigo “Cardiomiopatia da Doença de Chagas”, com número de DOI: 10.5935/2359-4802.20180011, publicado no periódico *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 2018;31(2):173-189, na página: 183 na Figura 5 – Imagens de Realce Tardio onde a fibrose pode ser visibilizada como a área branca inserida no músculo (escuro), indicadas pelas setas. Pannel esquerdo observa-se pequena área mesomiocárdica em parede lateral do ventrículo esquerdo em uma imagem de quatro câmaras. Pannel direito evidencia extenso acometimento transmural em parede póstero-lateral.

Onde se lia:



Leia-se:

**Referências**

- Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Suppl 3):1-48. PMID: 21952638.
- Marin-Neto JA, Rassi A Jr. Update on Chagas heart disease on the first centenary of its discovery. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(11):1211-6. PMID: 19889330.
- Wanderley DM, Correa FM. Epidemiology of Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(2):742-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31801995000200003>.
- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402. doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)6061-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)6061-X).
- World Health Organization. (WHO). UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases., Pan American Health Organization. Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas : 17-20 de abril de 2005, actualizado en julio de 2007, Buenos Aires (Argentina); 2007.
- World Health Organization. (WHO). First WHO Report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. In: Organization WH. (editor): Geneva; 2010. p. 172.
- World Health Organization. (WHO). Control of Chagas' disease: second report of the WHO expert committee. Geneva; 2002. (WHO technical report series, 905).
- Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. [Indeterminate form of Chagas' disease: proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(6):623-7. PMID: 12532246..
- Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 Suppl 1:152-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762009000900021>.
- Coura JR, De Abreu LL, Dubois LE, Lima FD, De Arruda Junior E, Willcox HP, et al. [Morbidity of Chagas' disease. II - Sectional studies in 4 field areas in Brazil]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1984;79(1):101-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02761984000100012>.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296](http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296).
- Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*. 1956;14(6):1035-60. PMID: 13383798.
- Coura JR, Vinas PA, Brum-Soares LM, de Sousa AS, Xavier SS. Morbidity of Chagas heart disease in the microregion of Rio Negro, Amazonian Brazil: a case-control study. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(8):1009-13. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0074-0276130425>.
- Souza FF, Castro ES, Marin Neto JA, Sankarankutty AK, Teixeira AC, Martinelli AL, et al. Acute chagasic myocarditis after orthotopic

- liver transplantation with donor and recipient serologically negative for *Trypanosoma cruzi*: a case report. *Transplant Proc.* 2008;40(3):875-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.02.032.
15. Wegner DH, Rohwedder RW. The effect of nifurtimox in acute Chagas' infection. *Arzneimittelforschung.* 1972;22(9):1624-35. PMID: 4630485.
  16. Kirchhoff LV. Chagas disease. American trypanosomiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993;7(3):487-502. PMID: 8254156.
  17. Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):483-7. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006000400008.
  18. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Regueiro A, Poyatos S, Jesus Pinazo M, Posada E, et al. Myocardial deformation analysis in Chagas heart disease with the use of speckle tracking echocardiography. *J Card Fail.* 2011;17(12):1028-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.08.007.
  19. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1989;22(3):147-56. http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821989000300007.
  20. Marin-Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Forma crônica cardíaca. *Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas.* 2ª ed. São Paulo: Guanabara-Koogan; 2000. p. 266-96.
  21. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira Barretto AC, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(1):59-62. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2001000700006.
  22. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):75-96. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2001000100008.
  23. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke.* 2005;36(5):965-70. doi: 10.1161/01.STR.0000163104.92943.50.
  24. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimaraes AC, Sleight 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. PMID: 3552307.
  25. Forichon E. Contribution aux estimations de morbidité et de mortalité dans la maladie de Chagas. Toulouse (France): Univers. Paul Sabatier; 1974.
  26. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.046.
  27. Manzullo EC, Darraidou MA, Libonatti O, Rozlosnik J, Bazzano AC. Estudio longitudinal de la cardiopatía chagásica crónica. [Tese]. Centro de Chagas de la Catedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Ciencias Medicas de Buenos Aires. Buenos Aires; 1982.
  28. Chagas C. A short chronicle of the discovery of Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11(7):1108-13. PMID: 2457892.
  29. 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. PMID: 6858902.
  30. Nunes Mdo C, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(7):761-7. doi: 10.1016/j.echo.2005.01.026.
  31. Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):533-42. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70042-9.
  32. Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, Garcia DC, Benjo AM, Aguilar D, et al. Chagas' cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *J Card Fail.* 2014;20(12):931-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.09.003.
  33. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):306-10. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008001700004.
  34. 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. PMID: 8728815.
  35. Sarabanda AV, Sosa E, Simoes MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. *Int J Cardiol.* 2005;102(1):9-19. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.03.087.
  36. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1553-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.067.
  37. Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(5):421-30. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000031.
  38. Schmidt A, Romano MM, Maciel BC, Marin-Neto JA. Cardiac magnetic resonance imaging for sudden cardiac death: much more than another method to measure LVEF. *Current Cardiovascular Imaging Reports.* 2013;6(6):431-4.
  39. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 2011;52(4):504-10. doi: 10.2967/jnumed.110.082032.
  40. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gomez J, et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):423-7. PMID: 3946258.
  41. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):453-63. doi: 10.1016/j.jcin.2014.01.157.
  42. 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. doi: http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0028-2013.
  43. da Silveira JF, Umezawa ES, Luquetti AO. Chagas disease: recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens for serological diagnosis. *Trends Parasitol.* 2001;17(6):286-91. PMID: 11378036.
  44. Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1968;10(3):158-62. PMID: 4982469.
  45. Strauss DG, Cardoso S, Lima JA, Rochitte CE, Wu KC. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. *Heart.* 2011;97(5):357-61. doi: 10.1136/hrt.2010.210047.
  46. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1124-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627323.
  47. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(18):2171-81. doi: 10.1001/jama.298.18.2171.
  48. Patel AR, Lima C, Parro A, Arsenault M, Vannan MA, Pandian NG. Echocardiographic analysis of regional and global left ventricular shape in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;82(2):197-202. PMID: 9678291.
  49. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Junior L, Amorim Dde S, Barreto-Martins LE. [Systolic and diastolic dysfunction in the indeterminate, digestive and chronic cardiac forms of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol.* 1988;50(5):293-9. PMID: 3240108.
  50. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart.* 2004;90(6):655-60. PMID: 15145872.
  51. de Almeida-Filho OC, Maciel BC, Schmidt A, Pazin-Filho A, Marin-Neto JA. Minor segmental dyssynergy reflects extensive myocardial damage and global left ventricle dysfunction in chronic Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(6):610-6. PMID: 12050602.

52. Pazin-Filho A, Romano MM, Gomes Furtado R, de Almeida Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA, et al. Left ventricular global performance and diastolic function in indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(12):1338-43. doi: 10.1016/j.echo.2007.04.029.
53. Gomes VA, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CR, et al. Analysis of regional left ventricular strain in patients with chagas disease and normal left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(7):679-88. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.007.
54. Barbosa MM, Costa Rocha MO, Vidigal DF, Bicalho Carneiro Rde C, Araújo RD, Palma MC, et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. *Ecocardiography.* 2014;31(5):623-30. doi: 10.1111/echo.12426.
55. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
56. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Nwabuo CC, Ambale-Venkatesh B, Gali LG, et al. Right ventricular systolic dysfunction in Chagas disease defined by speckle-tracking echocardiography: a comparative study with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(5):493-502. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.010.
57. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simoes MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998;65(3):261-9. PMID: 9740483.
58. Simoes MV, Ayres EM, Santos JL, Schmidt A, Pintya AO, Maciel BC, et al. [Detection of myocardial ischemia in chronic Chagas disease patients with atypic precordial pain by exercise and Holter tests]. *Arq Bras Cardiol.* 1993;60(5):315-9. PMID: 8311747.
59. 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. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31801995000200014.
60. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(2):164-72. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.09.012.
61. Simoes 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. PMID: 11053710.
62. Kalil Filho R, de Albuquerque CP. Magnetic resonance imaging in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):880-3. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31801995000200022.
63. Bocchi EA, Kalil R, Bacal F, de Lourdes Higuchi M, Meneghetti C, Magalhaes A, et al. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas' disease: correlation with endomyocardial biopsy findings and Gallium-67 cardiac uptake. *Echocardiography.* 1998;15(3):279-88. PMID: 11175041.
64. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Junior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs.* 2007;31(4):259-67. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00373.x.
65. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, Trad HS, et al. Evaluation of right ventricular systolic function in Chagas disease using cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3). pii: e005571. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005571.
66. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Nwabuo CC, Ambale-Venkatesh B, Gali LG, et al. Right ventricular systolic dysfunction in Chagas disease defined by speckle-tracking echocardiography: a comparative study with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(5):493-502. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.010.
67. Moreira HT, Volpe GJ, Trad HS, Santos MK, Romano MD, Pazin-Filho A, et al. Right ventricular dysfunction in Chagas' cardiomyopathy. Primary involvement or a resonant manifestation of left ventricular dysfunction? *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(Suppl 1):P301.
68. Scanavacca M, Sosa E. Electrophysiologic study in chronic Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):841-50. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31801995000200016.
69. de Paola AA, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB, et al. Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagas' myocarditis. *Am J Cardiol.* 1990;65(5):360-3. PMID: 2301265.
70. Leite LR, Fenelon G, Simoes A Jr, Silva GG, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(6):567-73. PMID: 12875414.
71. Issa VS, Bocchi EA. Antitrypanosomal agents: treatment or threat? *Lancet.* 2010;376(9743):768; author reply -9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61372-4.
72. Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira Junior MT, Scipioni A, Strunz-Cassaro C, Ramirez JA, et al. Why do patients with chagasic cardiomyopathy have worse outcomes than those with non-chagasic cardiomyopathy? *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6):358-62. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008001800006.
73. Meira WS, de Castro AM, Gontijo ED, Rassi A, Luquetti AO, Machado-Coelhos GL, et al. [Evaluation of blood tests, complement-mediated lysis and polymerase chain reaction in the verification of therapeutic efficacy in Chagas disease]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39 Suppl 3:107-9. PMID: 17605216.
74. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation.* 2007;115(9):1101-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627265.
75. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241.
76. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al; BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1507574.
77. Rassi A Jr, Marin JA Neto, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017;112(3):224-35. doi: 10.1590/0074-02760160334.
78. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 Suppl 1):1-33. doi: http://dx.doi.org/10.1590/50066-782X2012000700001.
79. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimaraes GV, Chizzola PR, et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):82-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.882035.
80. 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. doi: 10.1016/0003-4975(96)00141-5.
81. 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. PMID: 11426756.
82. Martinelli M, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, et al. CHronic use of Amiodarone aGAINSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J.* 2013;166(6):976-82 e4. doi: 10.1016/j.ahj.2013.08.027.

