

I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Resumo Executivo

I Latin American Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chagas' Heart Disease. Executive Summary

Jadelson Pinheiro de Andrade, Jose Antonio Marin Neto, Angelo Amato Vincenzo de Paola, Fábio Vilas-Boas, Gláucia Maria Moraes Oliveira, Fernando Bacal, Edimar Alcides Bocchi, Dirceu Rodrigues Almeida, Abílio Augusto Fragata Filho, Maria da Consolação Vieira Moreira, Sergio Salles Xavier, Wilson Alves de Oliveira Junior, João Carlos Pinto Dias e cols.

Sociedade Brasileira de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Sumário

Muito se fez decorrido um século da descoberta de Carlos Chagas. Mas, certamente, também ainda há muito por fazer pelas próximas décadas. Assiste-se presentemente à notável ativação de muitos esforços para controlar a epidemiologia da doença, conhecer melhor a biologia do *T. cruzi* e sua interação com o ser humano, bem como a patogenia e fisiopatologia das complicações na fase crônica, e tratar mais adequada e efetivamente as manifestações cardíacas e digestivas tardias.

Embora a transmissão vetorial e transfusional da doença tenha sido controlada em diversos países, persiste a necessidade premente de vigilância sustentada das medidas que levaram a esta conquista. Torna-se também necessário adotar iniciativas que possibilitem adequado manejo das condições sociais e médicas resultantes da migração de indivíduos infectados para países onde a doença não existia. Aguarda-se a padronização de métodos mais confiáveis de detecção da infecção pelo *T. cruzi*, não somente para efeito diagnóstico, porém, mais crucialmente, como critério de cura.

O tratamento etiológico de milhões de pacientes cursando com a fase crônica da doença representa também incógnita a ser desvendada. Registra-se atualmente renovado interesse em tal área, incluindo a perspectiva de estudos que focalizem associação de medicamentos com o benznidazol. Aguarda-se também a comprovação cabal de real eficácia do tratamento etiológico no sentido de impactar favoravelmente sobre a história natural da doença em sua fase crônica.

Finalmente, aos cardiologistas incumbe, precipuamente, aperfeiçoar o manejo clínico de seus pacientes chagásicos, administrando-lhes judiciosamente medicamentos e

intervenções que respeitem o quanto possível a fisiopatologia peculiar da doença, não desperdiçando oportunidades terapêuticas plausíveis.

Introdução

Logo após a comemoração dos 100 anos da descoberta da Doença de Chagas (DC), nada mais oportuno que se festeje este acontecimento com a edição da primeira Diretriz Latino-Americana sobre Cardiopatia Chagásica (CC) e que se renda homenagem àquele que, com genialidade, descreveu a nova entidade mórbida, desde a sua etiologia até o quadro clínico, incluindo o principal modo de transmissão, o vetorial.

Aspectos epidemiológicos

Campanhas organizadas e coordenadas para o controle da transmissão vetorial e transfusional proporcionaram significativa redução de novos casos. Em junho de 2006, o Brasil recebeu da Organização Mundial da Saúde (OMS) o certificado de eliminação da transmissão da DC pelo vetor silvestre *Triatoma infestans*. Demonstrou-se a custo-efetividade desse programa de controle da DC, pois, para cada US\$ 1,00 gasto, eram economizados US\$ 17,00. Isso não representa a erradicação da DC, pois surtos isolados e registro de casos agudos esporádicos continuam a ocorrer em vários estados brasileiros.

Devido à globalização da DC, criou-se novo problema epidemiológico, econômico, social e político, pela migração legal e ilegal de indivíduos cronicamente infectados por *T. cruzi* dos países endêmicos para os não endêmicos, principalmente Estados Unidos, Canadá, Espanha, França, Suíça, Itália, Japão, países emergentes da Ásia e Austrália, contribuindo para aumentar em muito a visibilidade da DC. Nos EUA, estima-se que 300.000 indivíduos têm infecção pelo *T. cruzi*, tendo 30.000 a 45.000 deles manifestações clínicas, e tornando-se obrigatória, a partir de 2007, a triagem nos doadores de sangue e de órgãos. Nas Américas, as características epidemiológicas da DC podem ser distribuídas nos seguintes grupos de países, de acordo com o ciclo de transmissão e os programas de controle.

Grupo 1 - Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Equador, Honduras, Paraguai, Peru, Uruguai e Venezuela apresentam os ciclos doméstico, peridomiciliar e silvestre, com alta

Palavras-chave

Cardiomiopatia chagásica/história/tendência/epidemiologia/fisiopatologia/diagnóstico/complicações/terapia/mortalidade, diretrizes, América Latina.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Rua João Lira, 128/101 - Leblon - 22430-210 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: glauciam@cardiol.br, glaucia@mls.com.br
Artigo recebido em 21/12/10; revisado recebido em 21/12/10; aceito em 24/12/10.

prevalência de infecção humana e predomínio da cardiopatia chagásica crônica (CCC).

Grupo II - Colômbia, Costa Rica e México, caracterizadas por ciclos doméstico e peridomiciliar com presença de CCC.

Grupo III - El Salvador, Guatemala, Nicarágua e Panamá apresentam ciclos doméstico, peridomiciliar e silvestre com informação clínica deficiente.

Grupo IV - Antilhas, Bahamas, Belize, Cuba, Estados Unidos, Guiana, Guiana Francesa, Haiti, Jamaica e Suriname, com ciclos silvestres e informação clínica escassa.

Patogenia e fisiopatologia

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é essencialmente uma miocardiopatia dilatada em que inflamação crônica, usualmente de baixa intensidade, mas incessante, provoca destruição tissular progressiva e fibrose extensa no coração. Vários mecanismos devem contribuir para a patogenia das lesões cardíacas e a consequente instalação dos diversos distúrbios fisiopatológicos, conforme revisões recentes.

A despeito de as alterações morfológicas e funcionais do sistema autonômico do coração serem detectáveis em pacientes chagásicos crônicos, elas ocorrem em intensidade variada e não se correlacionam diretamente ao grau de depressão ventricular. Sendo assim, a chamada “teoria neurogênica”, conforme entendida com base em estudos pioneiros, não se mostra convincente para explicar a destruição miocárdica da CCC.

Muitos pacientes com CCC manifestam sintomas anginoides, exibem alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia e cursam com variados defeitos perfusionais miocárdicos detectados cintilograficamente. Em geral, as artérias coronárias epicárdicas desses pacientes são angiograficamente normais, mas podem ter reatividade anormal a estímulos vasodilatadores ou vasoconstritores. Admite-se que distúrbios microcirculatórios, detectados em modelos experimentais de infecção por *T. cruzi* e em humanos com Doença de Chagas, contribuam como amplificadores dos efeitos inflamatórios e produzam isquemia miocárdica²⁴. Analogamente à “teoria neurogênica”, a “hipótese microvascular”, como mecanismo patogênico fundamental e independente, ainda carece de suporte clínico mais definitivo.

Há inequívoca evidência de que reações patogênicas de auto-imunidade ocorram na CCC, por mimetismo molecular, ativação policlonal ou outros mecanismos. Entretanto, é menos elucidado se agressão às estruturas cardíacas dependente de autoimunidade é decisiva para instalação das lesões características da miocardiopatia crônica da Doença de Chagas. Em contrapartida, admite-se que a vigência de mecanismo adequado de imunorregulação seja fator crucial para se diferenciar os indivíduos que controlariam sua infecção sem desenvolver dano tecidual importante (através de resposta inflamatória limitada) daqueles que evoluiriam com doença grave, com inflamação intensa, necrose e fibrose reativa.

Com base em evidências de ordem experimental e clínica firmadas recentemente, cristaliza-se atualmente o consenso de que a essência da patogenia da CCC reside em inflamação diretamente dependente da persistência parasitária e de

consequente reação imunopatológica adversa, elicitada pela mesma, assim se resgatando a noção de que, mesmo em sua fase crônica, a cardiopatia seja essencialmente um processo inflamatório infeccioso.

A fisiopatologia da cardiopatia crônica se expressa por alterações inflamatórias, degenerativas e fibróticas que ocasionam disfunção sinusal, bloqueios variados atrioventriculares e intraventriculares, arritmias ventriculares por reentrada, e discinergias ou aneurismas ventriculares que predisõem a complicações tromboembólicas. Com o progressivo dano miocárdico sobrevém a insuficiência cardíaca de padrão cardiomiopático dilatado e caracteristicamente biventricular.

Apresentação clínica e classificação

A DC pode ser classificada evolutivamente em duas fases: a aguda e a crônica. A fase aguda pode ser devida à infecção primária ou a reativação de fase crônica. Após a infecção inicial, a fase aguda da DC dura de 6-8 semanas. Em muitos pacientes infectados por transmissão vetorial, a fase aguda não é diagnosticada. O quadro clínico se assemelha ao de outros casos de miocardite, com manifestações sistêmicas de febre, taquicardia desproporcional, esplenomegalia e edema. A inflamação pode ser observada no local em que os parasitas penetraram à pele, como o sinal de Romana - edema palpebral unilateral e adenopatia satélite pré-auricular, acompanhado por vezes de conjuntivite. O eletrocardiograma (ECG) pode revelar taquicardia sinusal, baixa voltagem dos complexos QRS, prolongamento do intervalo PR e/ou QT e alteração da repolarização ventricular. Podem ser observadas arritmias ventriculares, fibrilação atrial, situações que indicam pior prognóstico. Quando a doença é transmitida de forma congênita, pode ser associada à hepatoesplenomegalia, icterícia, hemorragia cutânea e sinais neurológicos, especialmente em neonatos prematuros.

Na fase crônica, 4 situações clínicas podem evoluir: a forma indeterminada, a forma cardíaca, a forma digestiva e a forma mista (acometimento cardíaco e digestivo no mesmo paciente).

A forma indeterminada (FI) pode durar entre 30 e 40 anos. Cerca de 30 a 40% dos pacientes desenvolverá a forma cardíaca, digestiva ou mista, e os demais permanecerão com a FI durante toda a vida. Os pacientes com essa forma apresentam sorologia e/ou exames parasitológicos positivos para *Trypanosoma cruzi*, mas não manifestam sintomas, sinais físicos ou evidências de lesões orgânicas (cardíacas e extracardíacas) ao ECG e à radiografia de tórax, nem em outros estudos radiológicos (esôfago e cólon). Entretanto, se o paciente for submetido a testes mais rigorosos e sofisticados (ecocardiograma, avaliação autonômica, teste ergométrico, Holter, cintilografia miocárdica, ressonância magnética, cateterismo cardíaco, biopsia endomiocárdica), algumas alterações podem ser observadas, geralmente discretas e sem valor prognóstico estabelecido em qualquer estudo.

A forma cardíaca pode ocorrer com e sem disfunção ventricular global (usualmente denominada forma arritmogênica). Embora o mais comum seja a coexistência de manifestações arritmicas com o quadro congestivo, alguns pacientes podem apresentar uma forma de CCC caracterizada apenas por arritmias e distúrbios de condução intraventricular

e atrioventricular, com função ventricular normal. Essa arritmia ventricular maligna constitui importante marcador prognóstico devido à MS, que tem mecanismo múltiplo (taquicardia e fibrilação ventricular ou assistolia), associada a múltiplas áreas cicatriciais no miocárdio.

A IC crônica habitualmente instala-se 20 anos ou mais após a infecção. A apresentação clínica mais frequente é a IC biventricular, às vezes com predominância do ventrículo direito (VD). Os pacientes queixam-se de fraqueza, mais do que dispneia, e de dor torácica (usualmente angina atípica). Os ventrículos dilatados e com aneurismas, além da elevada prevalência de fibrilação atrial em estágios avançados, constituem importantes fontes de trombos murais, ocasionando fenômenos tromboembólicos sistêmicos, pulmonares e cerebrais. O prognóstico se agrava à medida que o quadro de IC progride e as arritmias se tornam incoercíveis.

Quanto à disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e às manifestações de IC, a fase crônica pode ser ainda classificada em estágios (A, B, C e D), conforme recomendações internacionais, adaptadas à etiologia chagásica.

No estágio A, estão os pacientes da FI, sem sintomas presentes ou pgressos de IC e sem cardiopatia estrutural (ECG e R-X de tórax normais). Enquanto o paciente permanece com essa forma da doença, seu prognóstico não é comprometido.

No estágio B, estão os pacientes com cardiopatia estrutural mas que nunca tiveram sinais nem sintomas de IC. Esse estágio divide-se em:

B1 - pacientes com alterações eletrocardiográficas (distúrbios de condução ou arritmias), podendo apresentar alterações ecocardiográficas discretas (anormalidades da contratilidade regional), porém a função ventricular global é normal.

B2 - pacientes com disfunção ventricular global (fração de ejeção do VE reduzida).

No estágio C, estão os pacientes com disfunção do VE e sintomas prévios ou atuais de IC, (NYHA I, II, III e IV).

No estágio D, encontram-se os pacientes com sintomas de IC em repouso, refratários ao tratamento clínico maximizado (NYHA IV), necessitando intervenções especializadas e intensivas.

Diagnóstico clínico e prognóstico na fase crônica - Tabela 1

Dada a baixa parasitemia na fase crônica da doença, exames parasitológicos não são rotineiramente utilizados e testes sorológicos baseados na detecção de anticorpos contra o *T. cruzi* devem ser empregados. O diagnóstico da infecção pelo *T. cruzi* é confirmado (ou excluído) com pelo menos dois testes sorológicos de princípios diferentes e os mais empregados são: ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI) e hemaglutinação indireta (HAI). Quando realizados os três testes, é possível obter concordância superior a 98%. A sensibilidade e a especificidade desses testes variam: ELISA e IFI com sensibilidade > 99,5% e especificidade entre 97 e 98%. Os testes de HAI apresentam sensibilidade de 97 a 98% e especificidade de 99%.

As alterações eletrocardiográficas constituem, frequentemente, o primeiro indicador da CCC, sendo mais frequente o bloqueio completo do ramo direito associado

Tabela 1 - Recomendações e níveis de evidência para a realização de métodos complementares para o diagnóstico e o prognóstico do paciente com Doença de Chagas e/ou cardiopatia chagásica crônica

Grau recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	ECG de 12 derivações na avaliação diagnóstica periódica de paciente chagásico	C
	Radiografia de tórax na avaliação diagnóstica periódica de paciente chagásico	C
	Ecodopplercardiograma na avaliação complementar diagnóstica e prognóstica do paciente com CCC	C
	Eletrocardiografia dinâmica (HOLTER) para avaliação de arritmias e estratificação prognóstica do paciente com CCC	C
	Teste de esforço cardiopulmonar para avaliação funcional, estratificação de risco e auxílio na indicação de transplante cardíaco no paciente com IC avançada	C
IIa	Cateterismo cardíaco para avaliação da anatomia coronariana em pacientes com angina típica e com fatores de risco importantes para doença coronariana ou com teste de alto valor preditivo para isquemia	C
	Ecodopplercardiograma na avaliação de paciente com a forma indeterminada	C
	Cateterismo cardíaco direito para avaliação de resistência vascular pulmonar em candidatos a transplante cardíaco com evidência não invasiva de hipertensão pulmonar	C
III	Cateterismo cardíaco para avaliação de aneurisma apical ou infero-basal, se houver proposta de aneurismectomia ou de ablação percutânea de circuitos arritmogênicos.	C
	Cateterismo cardíaco como indicação rotineira em pacientes chagásicos com dor atípica.	C

ao hemibloqueio anterior esquerdo. O acometimento do ramo esquerdo ou do fascículo posterior esquerdo é raro. O bloqueio átrio-ventricular (BAV) de grau variável é comum. A disfunção do nó sinusal pode ocasionar episódios de bloqueio sino-atrial, com bradicardia ou taquicardia atrial ectópica. *Flutter* e fibrilação atrial são tardios e associados com disfunção ventricular significativa, bem como as extrassístoles ventriculares polimórficas. Arritmias ventriculares complexas, como a taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) ou sustentada (TVS), ocorrem mesmo em pacientes sem IC, porém tendem a se associar a estágios mais avançados e de pior prognóstico.

Nas fases avançadas, cardiomegalia global muito acentuada em geral contrasta com graus discretos ou ausência de congestão pulmonar e o aumento das cavidades direitas pode preponderar na radiografia de tórax. Também ocorrem congestão venosa sistêmica, derrame pleural e pericárdico.

O exame ecocardiográfico (ECO) permite avaliar o desempenho contrátil regional e global do ventrículo esquerdo (VE), o comprometimento do ventrículo direito (VD), a presença de aneurismas e trombos cavitários e alterações da função diastólica. Mesmo na fase indeterminada da doença, o ECO pode demonstrar, em 10 a 15% dos casos, alterações de contratilidade segmentar em parede inferior ou apical do VE. Na fase avançada, observa-se grande dilatação das cavidades cardíacas com hipocinesia difusa e insuficiência mitral e tricúspide, secundária à dilatação do anel valvar, além de aneurismas ventriculares, em 47 a 67% dos casos, associados com maior risco tromboembólico (em posição apical) e arritmias ventriculares malignas (ífero-basal ou póstero-lateral).

A monitorização eletrocardiográfica contínua (Holter) é indicada em pacientes com disfunção do VE, especialmente na investigação de síncope decorrente de bradi ou taquiarritmias ventriculares, que podem coexistir no mesmo paciente, sendo a TVS e a BAV avançada as mais graves.

O teste ergométrico é útil para detecção e prognóstico de arritmias induzidas por esforço. O teste cardiopulmonar com medida direta do consumo de oxigênio (VO_2) demonstra que pacientes com VO_2 inferior a 12 ml/kg/min apresentam elevada mortalidade em um ano, sendo também utilizado como método auxiliar na indicação de transplante cardíaco.

A cintilografia de perfusão miocárdica demonstra déficits perfusionais segmentares em até 30% dos pacientes com dor anginoide e coronariografia normal - exame realizado desnecessariamente em muitos pacientes - indicando alterações da microcirculação coronariana. A avaliação da função biventricular por angiocardiografia nuclear com ^{99m}Tc é alternativa ao ECO, principalmente na quantificação da fração de ejeção do VD.

O estudo eletrofisiológico (EEF) permite investigação da função sinusal e da condução A-V, e está indicado para esclarecimento da síncope de origem indeterminada, após avaliação não invasiva, e da MS revertida, além do mapeamento de taquicardias ventriculares refratárias, para possível ablação.

Em pacientes com CCC avaliados com métodos não invasivos, foi descrito recentemente o escore de risco de morte de Rassi, que utilizou 6 fatores prognósticos independentes: classe funcional III ou IV (5 pontos), cardiomegalia ao raio-x (5 pontos), disfunção ventricular no ECO (3 pontos), TVNS ao Holter (3 pontos), baixa voltagem do QRS (2 pontos) e gênero masculino (2 pontos). Os pacientes foram classificados como de risco baixo (escore 0 a 6 pontos), intermediário (escore 7 a 11 pontos) e alto (escore 12 a 20 pontos), com mortalidade de 10%, 44% e 84%, em 10 anos de seguimento, respectivamente.

Em revisão sistemática de estudos de seguimento que abrangeram 3.928 pacientes, identificaram-se como variáveis prognósticas independentes: disfunção sistólica do VE, classe funcional III/IV e cardiomegalia ao raio-x de tórax. A combinação de disfunção ventricular com a presença de TVNS ao Holter identifica grupo com risco em média 2,14 vezes maior de morte. A presença de arritmia ventricular com insuficiência cardíaca identifica pacientes com maior chance de morte súbita. Tais algoritmos conseguem estratificar o prognóstico de forma simplificada (Figura 1).

Tratamento etiológico

Dois fármacos são comprovadamente tripanosomicidas, o nifurtimox e o benznidazol. O primeiro não é disponível para uso generalizado no Brasil, tendo seu comprimido 150 mg de substância ativa. A dose recomendada é de 15 mg/kg/dia em

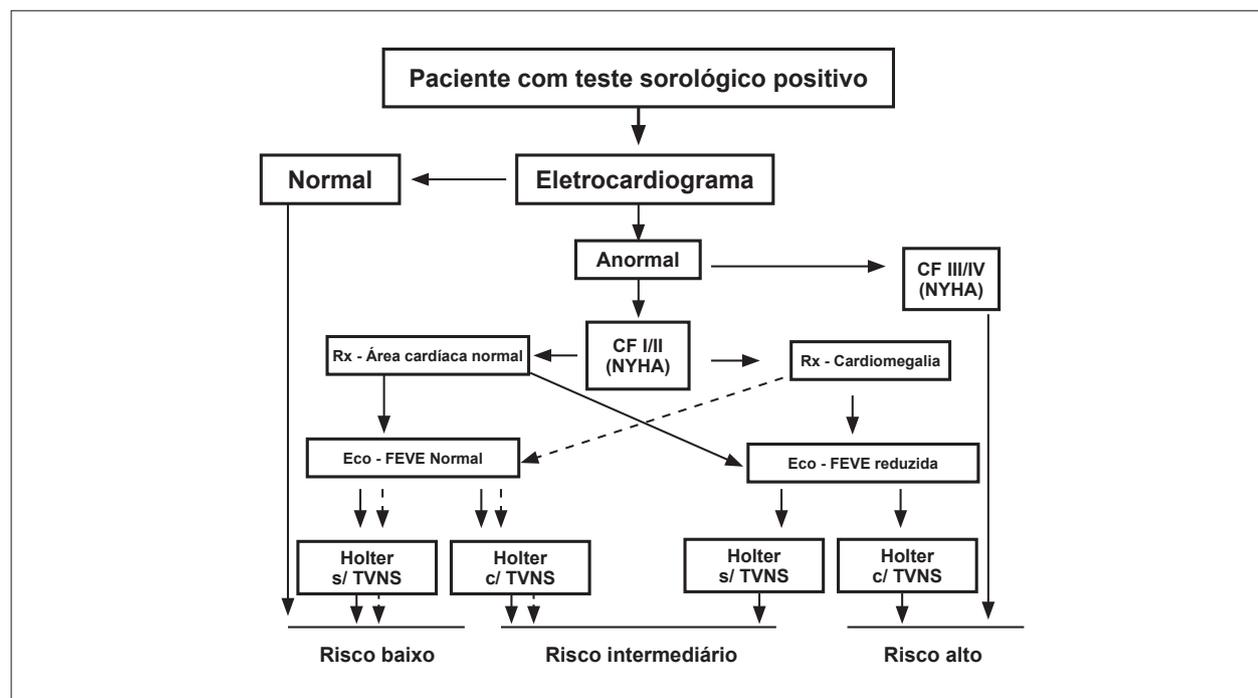


Fig. 1 - Algoritmo para estratificação do risco na fase crônica da Doença de Chagas*. (*) Adaptado de Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. *Circulation*. 2007;115:1101-8.

crianças ou casos agudos, e de 8 a 10 mg/kg/dia em adultos, por 60 dias de tratamento, sendo a dose diária por via oral dividida em três vezes. Seus efeitos colaterais são: anorexia (o mais intenso e frequente), dor abdominal, náuseas, vômitos e emagrecimento.

Os comprimidos de benznidazol têm 100 mg da substância ativa. A dose recomendada é de 10 mg/kg/dia em crianças ou quadros agudos e 5 mg/kg/dia em crônicos, por 60 dias, dividindo-se em duas tomadas. A dose máxima diária recomendada é de 300 mg. Para adultos com peso acima de 60 kg, deve ser calculada a dose total esperada, estendendo-se o tempo de tratamento para além dos 60 dias. Assim, paciente de 65 kg receberá 300 mg por dia, durante 65 dias, o de 70 kg, essa dose diária por 70 dias até o máximo de 300 mg. O efeito colateral mais frequente é a dermatite urticariforme, que ocorre em até 30% no final da primeira semana de tratamento, com boa resposta terapêutica a anti-histamínicos ou corticosteróides. Quando há febre e adenomegalia, deve-se suspender a medicação, bem como na presença de leucopenia e agranulocitose (raras). Outros efeitos adversos incluem polineuropatia (geralmente ao final do tratamento de 60 dias), com dor e/ou formigamento nos membros inferiores, anorexia. Foi descrito aparecimento de linfomas em coelhos e ratos, sem correspondência em humanos. É contraindicado em gestantes, na insuficiência renal e hepática.

Embora, na maioria dos pacientes infectados agudamente, a doença não seja diagnosticada pela inespecificidade dos sintomas e sinais nesta fase, o tratamento deve ser realizado em todos os casos e o mais breve possível (CR = I, NE = B), independente da via de transmissão, exceção feita quanto à presença de gravidez, que contraindica o tratamento etiológico (CR = III, NE = C). Crianças chagásicas em fase crônica também devem receber tratamento tripanosomicida (CR = I, NE = B) por 60 dias.

Nas contaminações acidentais de risco elevado, com instrumentos perfuro-cortantes ou por contato de mucosas com material contendo parasitos vivos, amostras para cultivo, vetores e animais de laboratório infectados, amostras de pacientes suspeitos de elevada parasitemia e material de necropsia, o uso de benznidazol (7 a 10 mg/kg) é mantido por mínimo de 10 dias. Com evidências de alta carga parasitária, o tratamento deve prolongar-se por mínimo de 30 dias (CR = I, NE = C).

A reativação da Doença de Chagas pode ocorrer em pacientes imunossuprimidos farmacologicamente, ou em coinfectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida humana. O tratamento específico convencional está indicado nessas situações, por período de 60-80 dias, na dependência das condições clínicas do paciente (CR = I, NE = C).

Em pacientes adultos com a forma indeterminada ou com CCC estabelecida, a indicação para o tratamento parasiticida permanece controversa. Diversos pesquisadores entendem ser defensável a conduta de tratar com base em: a) evidências experimentais de que o tratamento etiológico atenua a progressão da cardiopatia, divulgadas por grupos distintos de pesquisadores; b) estudos observacionais em humanos, embora não "definitivos", com desfechos clinicamente relevantes, apontam para a possibilidade de impacto positivamente concreto sobre a história natural da doença, mesmo em fase (não avançada) da CCC; c) a relativa paucidade e pequena gravidade dos efeitos colaterais,

em confronto com o potencial de benefício ligado a tratamento de curta duração (dois meses em geral). Para tentar dirimir conclusivamente o dilema, face aos riscos opostos de cometer-se erros alfa ou beta, está em andamento investigação multicêntrica internacional, randomizada, duplo-mascarada e controlada por placebo, avaliando a evolução clínica por 6 anos de pacientes com CCC tratados com benznidazol (o estudo BENEFIT).

Os resultados do estudo BENEFIT poderão ser estratégicos no contexto dos pacientes chagásicos já manifestamente cardiopatas. Em ambos os contextos não houve consenso entre os Editores da Diretriz quanto à classe de recomendação e nível de evidência para indicação do tratamento para esses grupos de pacientes. Enquanto um percentual dos Editores sugere que o tratamento da forma cardíaca não avançada receba recomendação classe IIa com nível de evidência B, e que a forma indeterminada em adultos jovens tenha recomendação classe IIa com nível de evidência C, um outro percentual dos Editores sugere recomendação IIb, e aguardam os resultados das investigações para uma eventual definitiva recomendação.

O seguimento laboratorial dos pacientes tratados visa avaliar se ainda há parasitos no organismo e se ainda estão presentes os anticorpos antitripanosoma. Os exames parasitológicos (xenodiagnóstico, hemocultivo, reação em cadeia de polimerase - PCR) têm valor apenas quando se encontra *T. cruzi*, significando falha terapêutica. Resultados parasitológicos negativos são insuficientes para afirmar que ocorreu cura (CR = IIa, NE = B). Os exames sorológicos para detecção dos anticorpos, quando positivos, não necessariamente atestam insucesso da terapêutica tripanosomicida, ao passo que os negativos persistentes (ao longo de muitos anos) significam cura (CR = IIb, NE = B). Em casos tratados durante a fase aguda, o declínio se observa no primeiro ano e alcança a negatificação em menos de 5 anos. Em crianças (até 12 a 14 anos) ou adultos tratados nos primeiros anos após a infecção, o declínio é observado nos primeiros 5 anos e a negatificação ocorre, em geral, até 10 anos após. Em adultos tratados mais tardiamente, a curva só apresenta inflexões após 10 a 20 anos e a negatificação pode ocorrer depois de 30 anos.

Tratamento da disfunção ventricular e insuficiência cardíaca

O manejo da cardiopatia chagásica consiste no tratamento das diferentes manifestações clínicas da doença (incluindo o controle da infecção parasitária) e na abordagem da disfunção ventricular e da IC, dos fenômenos tromboembólicos e dos distúrbios de ritmo. Como em outras cardiopatias, a IC da CCC tem como base a utilização rotineira da combinação de três tipos de fármacos: diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina e betabloqueadores adrenérgicos. Entretanto, apesar de a DC constituir causa importante de IC na América Latina, pacientes com DC e IC não foram incluídos nos grandes estudos que validaram tais medicamentos. A real eficácia e a tolerabilidade desses fármacos em pacientes com CCC não foram estabelecidas e extrapola-se seu uso, por conta do benefício obtido na IC de outras etiologias (Tabela 2).

Prevenção de eventos tromboembólicos

A incidência anual de fenômenos tromboembólicos está entre 1 e 2% em pacientes portadores de cardiomiopatia

Tabela 2 - Recomendações e níveis de evidência para o tratamento da insuficiência cardíaca na cardiopatia chagásica crônica

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona		
I	IECA ou BRA (em intolerantes ao primeiro) em pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e IC CF I/II/III/IV	C
	Espirinolactona em pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 35% e IC CF III/IV	B
IIb	Espirinolactona em pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 35% e IC CF II	C
Betabloqueadores		
IIa	Carvedilol, bisoprolol ou succinato de metoprolol em pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e IC CF I/II/III/IV	B
Hidralazina e Nitrato		
I	Pacientes de qualquer etnia, com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e CF II-III com contraindicação ou intolerância ao uso de IECA e BRA (e. g. insuficiência renal progressiva ou hipercalemia)	C
IIa	Pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e CF III-IV como adição ao uso de terapêutica otimizada	C
Diuréticos		
I	Pacientes com sinais e sintomas de congestão (CF II a IV)	C
III	Pacientes com disfunção sistólica de VE assintomática (CF I) ou hipovolêmicos	C
Digitálicos		
IIa	Pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e ritmo sinusal ou FA, sintomáticos apesar de terapêutica otimizada	C
IIb	Pacientes com disfunção sistólica de VE, FEVE < 45% e FA, assintomáticos, para controle de frequência cardíaca elevada	C
III	Pacientes em ritmo sinusal assintomáticos	C
	Pacientes com FE ≥ 45% e ritmo sinusal	C
Aminas vasoativas		
I	Noradrenalina e dopamina no choque cardiogênico	C
Inotrópicos por via endovenosa		
I	Dobutamina no choque cardiogênico	C
IIb	Levosimendan em pacientes com PAS > 90 mmHg	C
Anticoagulação oral		
I	Fibrilação atrial - Com disfunção sistólica - Com CHADS2 ≥ 2	C C
	Trombose mural	C
	Acidente vascular encefálico embólico prévio	C
IIa	Escore IPECF/CIORUZ ≥ 4 ⁵¹	B
IIb	Aneurisma da ponta do VE (sem trombose)	C

da Doença de Chagas, mais elevada (60%) no subgrupo de pacientes com IC crônica. Nessas séries, o aneurisma da ponta e a trombose mural do VE foram observados em 23% e 37%, respectivamente, dos pacientes. O tromboembolismo pulmonar é raramente visto em pacientes sem IC manifesta, mas pode acometer 37% dos pacientes com IC. Em 85% dos casos, associa-se à trombose mural das câmaras cardíacas direitas.

Recentemente, descreveu-se escore derivado de coorte prospectiva de 1.043 pacientes para avaliar risco e implementar a prevenção do acidente vascular encefálico (AVE) cardioembólico na CCC (incidência de 0,56%/ano). A disfunção sistólica do VE contribuiu com dois pontos. Já o aneurisma apical, a alteração primária da repolarização ventricular à eletrocardiografia e idade > 48 anos participaram com um ponto para cada uma dessas alterações. Por meio da análise de risco-benefício, a varfarina estaria indicada aos pacientes com 4-5 pontos (neste subgrupo, há incidência de 4,4% AVE versus 2% de sangramento grave ao ano). No subgrupo com escore de 3 pontos, as taxas de evento e sangramento com anticoagulante oral se equivalem, podendo ser indicado AAS ou varfarina. Nos pacientes com dois pontos, com baixa incidência de AVEi (1,22% ao ano), foi recomendado AAS ou nenhuma profilaxia. Os pacientes com 0-1 ponto, com incidência do evento próximo a zero, não necessitariam de profilaxia.

Arritmias e distúrbios de condução

Pacientes com CCC usualmente apresentam alta densidade de arritmia ventricular, principalmente aqueles com alteração eletrocardiográfica, disfunção ventricular regional ou global e IC. Nesses pacientes, o Holter deve ser realizado independentemente dos sintomas para identificação de arritmias complexas (CR=IIa, NE=B). O EEF também é empregado na investigação da síncope, especialmente quando os exames não invasivos são inconclusivos.

O objetivo do tratamento farmacológico das arritmias na CCC é o controle dos sintomas, sem evidências concretas de efetividade na prevenção de morte súbita e mortalidade global. Em geral, a presença dessas arritmias em pacientes assintomáticos com função ventricular preservada dispensa tratamento antiarrítmico. Quando sintomáticos em pacientes sem disfunção ventricular, o tratamento antiarrítmico pode ser individualizado, e, nos com disfunção ventricular esquerda, a amiodarona é o único fármaco seguro. Nas doses usuais de 200 a 400 mg/dia, pode ser associada a betabloqueadores para reduzir eventos arrítmicos graves.

Na abordagem da TVS na sala de emergência, a cardioversão elétrica deve ser utilizada em presença de instabilidade hemodinâmica. Se estável, poderá ser empregada a amiodarona injetável, na dose de 150 mg em 10 minutos (podendo ser repetida, caso não haja reversão). Após a reversão, segue-se com infusão de 1 mg/minuto nas primeiras 6 horas e, posteriormente, 0,5 mg/minuto nas 18 horas seguintes. Terapêutica farmacológica em pacientes com TVS e disfunção ventricular esquerda importante (fração de ejeção de VE < 35%) deve ser instituída como adjuvante ao implante de cardioversor desfibrilador implantável (CDI). Nos pacientes com TVS bem tolerada e função ventricular preservada, a utilização de amiodarona e a ablação podem

Tabela 3 - Recomendações e níveis de evidência para o tratamento farmacológico das arritmias ventriculares na cardiopatia chagásica crônica

Grau recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Amiodarona para pacientes com ectopias ventriculares, TVNS assintomática e disfunção ventricular esquerda	B
	Amiodarona para pacientes com TVNS sintomática ou não, com ou sem disfunção ventricular esquerda, não tratados com CDI	C
I	Amiodarona para redução de choques apropriados em pacientes com CDI	C
IIa	Amiodarona de rotina para pacientes com TVNS sintomática que foram tratados com CDI	C
	Propafenona ou Sotalol para pacientes com ectopias ventriculares e TVNS com sintomas, mas sem disfunção ventricular esquerda	C
IIb	Amiodarona para pacientes com ectopias ventriculares e TVNS, assintomáticos e com disfunção ventricular esquerda	C
	Propafenona ou Sotalol para redução de choques apropriados em portadores de CDI	C
III	Antiarrítmicos da classe I para pacientes chagásicos com qualquer forma de arritmia e com disfunção ventricular esquerda	C

ser consideradas, apesar de implante de CDI ser a opção mais segura. O papel da ablação tem sido o de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, prevenindo o desconforto dos choques nos portadores de CDI e diminuindo o número de internações hospitalares para reversão das TVS (Tabela 3).

As bradiarritmias da CCC podem decorrer de disfunção sinusal ou de bloqueios atrioventriculares. Os bloqueios intraventriculares também são frequentes na CCC em especial o bloqueio do ramo direito associado ao bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo. As indicações de marca-passos cardíacos na CCC podem ser vistas na Tabela 4.

As evidências científicas a respeito de indicações de CDI na CCC se restringem a publicações de série de casos, coortes retrospectivas ou registros, envolvendo apenas prevenção secundária de MSC. Até hoje, nenhum estudo clínico randomizado, em larga escala, comparando a eficácia do CDI com fármaco ativo ou placebo na CCC foi publicado. Não há qualquer evidência científica que sustente a indicação de CDI na prevenção primária de MS e, portanto, neste momento, não há recomendação a ser sugerida.

Apesar da inexistência de evidências científicas consistentes, a indicação da ressincronização na CCC segue critérios extrapolados dos utilizados para isquêmicos e portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática, nos quais os resultados, embora com restrições, são bem conhecidos.

Transplante cardíaco

Em nosso meio, a miocardiopatia chagásica é a 3ª causa mais comum de indicação para transplante cardíaco (TC). As

indicações para o TC são sumarizadas na Tabela 5. Registro de pacientes submetidos a TC sugere que o prognóstico de receptores chagásicos possa ser até melhor do que aquele observado em receptores não chagásicos. A probabilidade de sobrevida foi de 76%, 62% e 46%, em um ano, dois anos e 6 anos após TC, respectivamente.

O diagnóstico de DC é relevante no contexto da doação de órgãos e, como regra, infectados com *T. cruzi* não devem ser doadores de órgãos. Esquemas diversos que combinam fármacos imunossuppressores, com ou sem indução de tolerância ao enxerto, têm sido utilizados no TC para CCC, com boa evolução. Na imunossupressão de manutenção, o esquema mais utilizado é a associação de ciclosporina com azatioprina e a retirada do corticoesteróide tão cedo quanto possível. O conceito preponderante é que, por ser portador de infecção por *T. cruzi*, o paciente chagásico deva receber a menor intensidade de imunossupressão possível, desde que se evite a rejeição.

A monitorização da reativação da infecção pelo *T. cruzi*, após transplante cardíaco, deve ser realizada rotineiramente e durante episódios suspeitos dessa ocorrência. Existe uma particular dificuldade diagnóstica para diferenciar a rejeição aguda celular da miocardite chagásica reativada, pois estes processos podem ter semelhanças histopatológicas, basicamente representadas por focos de linfócitos agredindo fibras cardíacas não parasitadas, embora com diferenças quanto a algumas características do infiltrado. Deve-se frequentemente procurar ninhos parasitários em cortes histológicos sequenciais obtidos por biopsia e fazer a reação de imuno-histoquímica contra antígenos do *T. cruzi*. A técnica da PCR tem sido utilizada com esse propósito, porém a sensibilidade e a relação com reativação ainda precisam ser comprovados.

Subgrupos especiais na Doença de Chagas

A importância da coinfeção *T. cruzi*/HIV deve-se ao risco de reativação da DC crônica na vigência de imunodepressão causada pelo HIV, particularmente naqueles com linfócitos T-CD4+ < 200 céls/mm. Foi também observada elevada frequência de transmissão congênita de *T. cruzi* com quadros graves de meningoencefalite e/ou miocardite de alta letalidade em filhos de mães coinfectadas. O diagnóstico de coinfeção *T. cruzi*/HIV é baseado em testes sorológicos e estes estão indicados em todo paciente HIV+ procedente de área endêmica ou exposto a risco de adquirir o *T. cruzi* (transfusões de sangue, mãe com DC). A manifestação clínica mais comum da reativação é a meningoencefalite. Miocardite é descrita em 30 a 40% dos casos. A reativação da DC em pacientes HIV+ apresenta alta letalidade, atingindo 100% naqueles não tratados ou tratados tardiamente. Instituição precoce do tratamento associa-se com melhor prognóstico e redução da letalidade para 20% nos que completam 30 dias de tratamento específico.

A taxa de reativação da DC tem sido descrita entre 9 e 16% com transplante renal, e 17 a 40% com medula óssea, sendo mais comum no primeiro ano, quando a imunossupressão é mais intensa. Em geral há boa resposta ao tratamento, mas há relatos de disfunção e perda do enxerto ou mesmo

Tabela 4 - Recomendações e níveis de evidência para a estimulação cardíaca artificial nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica

Grau recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Disfunção sinusal espontânea irreversível ou induzida por fármacos necessários e insubstituíveis, com manifestações documentadas de síncope, pré-síncope ou tonturas, ou de IC relacionadas à bradicardia.	C
	Disfunção sinusal com intolerância aos esforços, claramente relacionada à incompetência cronotrópica.	C
	BAV do 2º grau permanente ou intermitente, irreversível ou causado por fármacos necessários e insubstituíveis, independente do tipo e localização, com sintomas definidos de baixo fluxo cerebral ou IC consequentes à bradicardia.	C
	BAV do 2º Mobitz tipo II, com QRS largo ou infra-Hissiano, mesmo assintomático, permanente ou intermitente e irreversível	C
	Flutter ou FA com períodos de resposta ventricular baixa, em pacientes com sintomas definidos de baixo fluxo cerebral ou IC consequentes à bradicardia	C
	BAV do 3º grau permanente ou intermitente, mesmo assintomático.	C
IIa	Bloqueio de ramo bilateral alternante documentado com síncope, pré-síncope ou tonturas recorrentes	C
	Disfunção sinusal espontânea, irreversível ou induzida por fármacos necessários e insubstituíveis, com manifestações de síncope, pré-síncope, tonturas ou piora da insuficiência cardíaca provavelmente relacionada com bradicardia (não documentada)	C
	BAV do 2º grau Mobitz tipo II, irreversível mesmo que assintomático	C
	Flutter ou FA com FC média abaixo de 40 bpm em vigília, irreversível ou por uso de fármacos necessários ou insubstituíveis, mesmo que assintomáticos	C
	Bloqueio intraventricular com intervalo HV > 70 ms espontâneo ou BAV intra ou infra-His induzido por estimulação atrial ou teste farmacológico, em pacientes com síncope, pré-síncope ou tonturas sem causa determinada	C
	Bloqueio intraventricular com HV > 100 ms espontâneo	C
IIb	Bloqueio de ramo bifascicular/alternante, associado ou não a BAV do 1º grau, com episódios sincopais sem documentação de BAVT paroxístico, em que foram afastadas outras causas.	C
	Disfunção sinusal em pacientes oligossintomáticos com FC crônica < 40 bpm durante vigília.	C
	BAV avançado, permanente ou intermitente e irreversível, mesmo que assintomático	C
	BAV do 2º grau tipo 2:1, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível, associado a arritmias ventriculares que necessitam de tratamento medicamentoso com fármacos insubstituíveis depressores da condução AV	C
III	Bloqueio de ramo bilateral assintomático	C
	Disfunção sinusal assintomática ou com sintomas comprovadamente não relacionados a bradicardia.	C
	Bloqueio de ramo ou bifascicular em pacientes assintomáticos, com ou sem BAV do 1º grau.	C

Tabela 5 - Recomendações e níveis de evidência das indicações de transplante cardíaco na cardiopatia chagásica crônica

Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	IC refratária, na dependência de medicamentos inotrópicos e/ou de suporte circulatório e/ou ventilação mecânica	C
	VO ₂ pico ≤ 10 ml/kg/min	C
	Fibrilação ou taquicardia ventricular sustentada refratária	C
	Classe funcional III/IV persistente com otimização terapêutica	C
IIa	Uso de BB com VO ₂ pico ≤ 12 ml/kg/min	C
	Sem uso de BB com VO ₂ pico ≤ 14 ml/kg/min	C
IIb	Teste cardiopulmonar com relação VE/VCO ₂ > 35 e VO ₂ pico ≤ 14 ml/kg/min	C
	Classe funcional IV sem otimização terapêutica	C
III	Classe III sem otimização terapêutica	C

óbito, independente do uso adequado de benznidazol. É importante ressaltar que a DC em potencial receptor não é contraindicação a qualquer tipo de transplante, já que o tratamento específico, conforme mencionado, usualmente suprime as manifestações clínicas da reativação.

A CCC ocupa o segundo lugar entre as cardiopatias presentes no ciclo gravídico-puerperal, atrás apenas da cardiopatia reumática. O risco de transmissão vertical é substancialmente maior na fase aguda (62%) do que na fase crônica (1,6%). O impacto da DC no transcurso da gravidez é controverso. Alguns trabalhos apontam no sentido da benignidade dessa associação, enquanto outros verificam elevadas incidências de complicações na gestação e de mortalidade perinatal, bem como hipotrofia neonatal, considerando as gestantes chagásicas como grupo de alto risco obstétrico. Gestantes chagásicas cardiopatas têm prognóstico estreitamente relacionado à gravidade da disfunção ventricular e classe funcional no início da gravidez. A presença de cardiopatia, desde que assistida e sem maior gravidade, não contraindica a gravidez. Pacientes com IC e ou arritmias graves devem ser desaconselhadas a engravidar.

A taxa de transmissão vertical por *T. cruzi* apresenta diferenças regionais, variando em torno de 1,0 % no Brasil e de 4 a 12% em outros países do Cone Sul, e parece depender de fatores ligados ao parasito e ao hospedeiro. A alta possibilidade de cura da DC congênita torna imperativo seu diagnóstico precoce. Em geral, os recém-natos são assintomáticos e as alterações clínicas mais frequentes são prematuridade, baixo peso, febre e hepatoesplenomegalia. Nas primeiras semanas de vida, o diagnóstico de infecção congênita se baseia em métodos parasitológicos diretos e deve ser realizado nas crianças com manifestações clínicas sugestivas de infecção congênita. A técnica do microhematócrito é de fácil realização e apresenta boa sensibilidade, especialmente no primeiro mês de vida. Se o resultado for positivo, deve-se iniciar o tratamento etiológico imediatamente. A DC congênita é considerada aguda e, portanto, de notificação obrigatória. Em caso de exame negativo, deve-se completar a investigação diagnóstica com testes sorológicos (com duas técnicas distintas) após o 7º mês de vida. O tratamento da infecção chagásica no recém-nato pode ser realizado com uso de benznidazol ou nifurtimox, por 30 a 60 dias, com resultados similares e altos índices de cura. O critério de cura é a negatização da sorologia nos testes após tratamento.

Cardiopatia chagásica e comorbidades

Com o aumento da longevidade de pacientes infectados por *T. cruzi*, em muitos casos registra-se a presença de comorbidades, entre as quais avultam a hipertensão arterial, a doença coronária, o diabetes melito e os distúrbios da função tireoidiana.

O controle da hipertensão arterial e do diabetes melito em pacientes com sorologia positiva tem que ser tão eficaz e cuidadoso como nos pacientes com sorologia negativa, sendo a combinação e a escolha de medicamentos semelhantes.

A partir principalmente de 1980, com a crescente urbanização da população de chagásicos, eles passaram a incorrer nos mesmos riscos que os indivíduos não infectados por *T. cruzi*. Assim, é natural que a prevalência de doença arteriosclerótica como causa de infarto agudo do miocárdio seja semelhante em pacientes chagásicos e não chagásicos. Deve-se, sobretudo, reconhecer a inerente dificuldade diagnóstica diferencial em pacientes chagásicos apresentando dor precordial, que algumas vezes é intensa e incapacitante. O ECG pode apresentar alterações compatíveis com a doença arterial coronária (e.g. anomalias de repolarização, ondas Q de fibrose) ou que impossibilitem a interpretação correta (como os bloqueios intraventriculares), além disso, esses pacientes com frequência apresentam distúrbios perfusionais. Sendo assim, muitos pacientes chagásicos são encaminhados para coronariografia que, no mais das vezes, evidencia coronárias angiograficamente normais.

Como regra geral, é razoável preconizar-se, para pacientes chagásicos com doença coronária obstrutiva, o mesmo tratamento que se prescreve para pacientes sem infecção por *T. cruzi*.

Constituição de serviços estruturados de acompanhamento

A atenção e a promoção da saúde ao portador de CCC devem obrigatoriamente estar calcadas em estrutura de

atendimento que permita ações integrais, perpassadas por práticas de humanização e gestão de qualidade.

A multidisciplinaridade é, hoje, reconhecida como a melhor forma de assistência aos pacientes com doenças crônicas. Ao criar-se um serviço destinado e vocacionado a portadores de DC, torna-se importante contemplar as suas peculiaridades, procurando compreendê-la dentro de um contexto biopsicossocial. O serviço estruturado deve dispor idealmente dos seguintes profissionais: cardiologista, enfermeiro, psicólogo, nutricionista e assistente social, podendo ser ampliado de acordo com a adoção de novas terapêuticas, com a participação do educador físico, fisioterapeuta, farmacêutico, terapeuta ocupacional. Em suma, os serviços estruturados têm como missão precípua promover assistência que favoreça a estabilidade clínica, psicológica e social do paciente.

Prevenção da transmissão

A DC não é erradicável, dada a permanência do ciclo silvestre do *T. cruzi* e casos de transmissão oral. Todavia, o controle adequado (vetor domiciliado e sangue) é altamente efetivo, resultando em virtual eliminação da transmissão, o que reduz os riscos de transmissão congênita e transfusional. Em geral, o controle da DC compete aos sistemas públicos de saúde, cabendo parcela do mesmo a sistemas privados, particularmente no caso de bancos de sangue particulares.

Todo profissional que vá lidar com o *T. cruzi* deverá submeter-se à sorologia convencional, no início de suas atividades. Se negativa, repeti-la anualmente enquanto durar a atividade. Importante promover-se de conscientização e de capacitação técnica, ambiente adequado ao manuseio do parasito e uso obrigatório de equipamentos de proteção individual (óculos, máscara, luvas, sapatos fechados etc). Uma vez ocorrido o acidente, realizar desinfecção local imediata (com álcool iodado ou colírio de nitrato de prata, em caso de contaminação ocular), colher sorologia convencional imediatamente e iniciar tratamento específico com as doses usuais por dez dias. Decorridos 30 dias, repetir a sorologia, realizando tratamento integral (60 dias) caso ocorra a soro-conversão para positividade.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Dr. Edimar Alcides Bocchi participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela Servier; Recebeu auxílio pessoal ou institucional da Merck e elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela Baldacci, Astra-Zeneca e Servier.