

NEWS: ARTIGOS CETRUS

Ano VI – Edição 52 – Janeiro 2014

DOENÇA DE CHAGAS

DOENÇA DE CHAGAS

AUTORA

Dra. Sandra Maura Martins de Araújo

ORIENTADOR

Dr. José Maria Del Castillo¹

1. Professor e coordenador dos Cursos de Ecocardiografia no Cetrus. Doutor em Medicina pela Universidade Nacional de La Plata, Argentina; Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia; Professor Colaborador da Especialização em Ecocardiografia do Pronto Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco Professor Luiz Tavares da Universidade de Pernambuco.

INSTITUIÇÃO

CETRUS – Centro de Ensino em Tomografia, Ressonância e Ultrassonografia

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a doença de Chagas. A doença de Chagas é uma infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que pode ser transmitido ao homem pelas seguintes vias: vetorial (clássica), transfusional (reduzida com o controle sanitário de hemoderivados e hemocomponentes), congênita (transplacentária), acidental (acidentes em laboratórios), oral (com alimentos contaminados) e transplantes. O quadro clínico caracteriza-se por febre prolongada, cefaléia, edema de face ou membros, manchas na pele, aumento do fígado ou baço, cardiopatia aguda, dentre outros. A confirmação da doença é feita por exame parasitológico e sorológico, conforme orientação médica. É necessário que essa equipe tenha conhecimento básico da cardiopatia chagásica crônica, assim como da rotina de sua condução, para que todos falem uma mesma linguagem. Dessa forma, busca-se evitar informações distorcidas, ou mesmo iatrogênicas. O serviço estruturado deve dispor idealmente dos seguintes profissionais: médico cardiologista, enfermeiro, psicólogo, nutricionista, assistente social e educador físico, podendo ser ampliado de acordo com a adoção de novas terapêuticas. Considerando as peculiaridades das diversas formas de manifestação clínica da doença de Chagas, a sua abordagem requer adoção de um modelo assistencial que transcenda o aspecto puramente biológico, procurando oferecer ao paciente uma assistência global que leve em consideração o conjunto de determinantes biológicos, psicológicos e sociais. Essa iniciativa requer a criação de uma equipe multiprofissional, tecnicamente bem preparada e sintonizada com a ideologia do cuidar.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas constitui um dos principais problemas médico-sociais brasileiros e um grave problema de saúde pública na América Latina. Estimativa atual da Organização Mundial de Saúde (OMS) indica prevalência de infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em torno de 13 milhões de pessoas em 15 países, com incidência anual de 200.000 casos (UNICEF, 2003). Descoberta em 1909, por Carlos Chagas, a doença de Chagas (DC) ainda atinge um grande número de pessoas em todo o mundo e a região Nordeste do Brasil tem despertado atenção das autoridades em saúde pública devido à presença de triatomíneos nativos (SARQUIS et al., 2009) e moradias de baixa qualidade, propícias a colonização de triatomíneos transmissores da doença de Chagas (TRINDADE et al., 2009), sendo considerada um problema de saúde pública mundial. Há diferentes formas de contágio: pela picada do inseto transmissor

no ato do repasto sanguíneo; por alimentação contendo o protozoário, como por exemplo, o “caldo de cana” produzido a partir de cana moída, sendo que neste processo de moagem pode haver uma maceração do inseto infectado junto às toras de cana, podendo haver a ingestão do protozoário junto ao caldo que é muito apreciado nas feiras livres de cidades do interior, e o suco de açaí produzido na região amazônica, onde recentemente houve um surto da doença com cerca de dez pessoas infectadas após ingerirem o suco in natura (MACIEL et al., 2009); e, acidentes laboratoriais (transusão de sangue ou transplante de órgãos com o *T. cruzi*) (WRZESINSK; SPEROTO, 2008)., entretanto, a forma mais “frequente” é a vetorial, pela picada do percevejo infectado com o *T. cruzi* no ato do repasto sanguíneo do inseto.

A cardiopatia crônica constitui-se na forma mais importante e grave da doença de Chagas, em função de sua frequência significativa, mas sobretudo pelas graves conseqüências médico-sociais dela decorrentes. Diversos aspectos relacionados à sua patogenia, prognóstico e tratamento ainda constituem objeto de investigação. A maioria dos pacientes acometidos pela cardiopatia chagásica encontra-se entre a segunda e quarta década de vida (DIAS, 2007). Afeta aproximadamente 20 a 30% daqueles em fase crônica da doença, podendo se manifestar com arritmias, tromboembolismo ou morte súbita (ROCHA et al., 2003). Apesar da evolução lenta e progressiva, a morte súbita pode ser a primeira manifestação clínica da cardiopatia chagásica (RASSI Jr et al., 2001).

Os pacientes chagásicos podem desenvolver a forma cardíaca e/ou digestiva. Cerca de 8-10% dos indivíduos infectados desenvolvem a forma digestiva da doença de Chagas. A forma digestiva consiste de dilatação do esôfago e cólon e é, supostamente, o resultado da destruição neuronal do trato gastrointestinal e, na sua forma mais grave, causa desnutrição e constipação intratável (MONCAYO, 1999). Os 20-30% restantes evoluem para um acometimento cardíaco de maior ou menor gravidade desenvolvendo, em graus clínicos variados, a cardiomiopatia chagásica crônica que é a principal causa de morte em indivíduos chagásicos.

Os graus clínicos de cardiomiopatia chagásica crônica variam desde discretas alterações de eletrocardiograma (ECG), mas não de exames mais sensíveis como o ecocardiograma caracterizando a cardiomiopatia chagásica crônica leve. A cardiomiopatia chagásica crônica moderada é caracterizada por significativas alterações de ECG, como distúrbios de condução e arritmia ventricular, e a cardiomiopatia chagásica crônica grave é caracterizada por alterações de ECG, raio-X e/ou de ecocardiograma, com ou sem sinais de dilatação das câmaras cardíacas (ROCHA et al., 2003).

Neste estudo, onde se pretende conhecer a prevalência da infecção chagásica e do acometimento cardíaco, o ecocardiograma é fundamental, juntamente com a sorologia. As alterações ecocardiográficas somadas às alterações eletrocardiográficas geralmente precedem o aparecimento dos sintomas e anormalidades reveladas pelo exame físico e pelo estudo radiológico do coração e vasos da base. O eletrocardiograma apresenta ainda valor prognóstico, pois sabe-se que a precocidade e a prevalência das alterações eletrocardiográficas estão relacionados à sobrevida (GONÇALVES; PRATA, 2003).

OBJETIVO

O objetivo principal desta pesquisa consistiu em revisar a literatura para conhecer a prevalência da infecção chagásica e do acometimento cardíaco.

METODOLOGIA

O percurso metodológico escolhido foi delineado pela revisão sistemática da literatura. O levantamento bibliográfico foi efetuado junto às bases de dados informatizadas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Foi realizada ainda a busca de livros e manuais do Ministério da Saúde do Brasil.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Conceito

A doença de Chagas é uma infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que pode ser transmitido ao homem pelas seguintes vias: vetorial (clássica), transfusional (reduzida com o controle sanitário de hemoderivados e hemocomponentes), congênita (transplacentária), acidental (acidentes em laboratórios), oral (com alimentos contaminados) e transplantes (CAMPOS et al., 2008).. Atualmente esta patologia é ainda considerada um problema médico e social tanto no Brasil como em outros países da América Latina, possui evolução crônica com particularidades nas formas clínicas sintomáticas severas da doença causando grande impacto econômico devido a internações recorrentes, licença saúde e óbitos precoces.

4.2 Epidemiologia no Brasil e no mundo

A doença de Chagas humana (DCh) é endêmica do sul dos Estados Unidos à Patagônia, em razão da ocorrência de insetos hematófagos derivados de hemípteros fitófagos e predadores, amplamente dispersos na região desde o Cretáceo Superior. O agente etiológico da doença de Chagas é o *Trypanosoma* (*Schizotrypanum*) *cruzi*, protozoário flagelado que se originou de dados primitivos originários da região australiana, há cerca de 100 milhões de anos. Adaptados aos vetores invertebrados, muito precocemente foi estabelecido o ciclo silvestre da parasitose, circulando o flagelado entre pequenos mamíferos e triatomíneos, uma situação dinâmica que envolve diferentes ecótopos na América tropical e subtropical (MONCAYO, 1999).

A doença de Chagas humana é bem mais recente, ocorrendo desde que o homem primitivo cercou-se do ciclo silvestre, há cerca de 10.000 anos. Não obstante, sua intensificação se processou somente após a conquista ibérica, alcançando seu ápice de prevalência e morbimortalidade nos meados do século XX.

A forma básica e principal de transmissão da doença de Chagas faz-se pelo contato de excretas do vetor contaminado com pele lesada ou mucosa de indivíduo suscetível. Das mais de 140 espécies de triatomíneos hoje conhecidas, cerca de 15 têm a capacidade efetiva de invadir e colonizar a moradia humana. Por isso, o controle da transmissão vetorial se faz primordialmente por meio do uso de inseticidas e de melhoramentos da habitação. Na medida em que progredem estas ações de controle, as espécies predominantemente domiciliares (*Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus*) tendem a ser eliminadas, aumentando a importância de espécies secundárias e ubíquistas, dispersas no meio ambiente e invasoras de peridomicílio (*T. brasiliensis*, *T. dimidiata*, *T. pseudomaculata* e *Panstrongylus megistus*). Na natureza, em toda a área endêmica, os triatomíneos estão associados a aproximadamente 100 espécies de mamíferos de pequeno porte, cumprindo assim o ciclo silvestre, que nunca deverá desaparecer. Outras formas importantes de transmissão são a transfusional, a congênita, a oral, por transplantes de órgãos e acidental em laboratório (MACIEL et al., 2009).

A transmissão transfusional tem decaído verticalmente em toda a área, mediante progressiva seleção sorológica de doadores. Em 2005, estimava-se uma prevalência de 1,25% de infecção entre candidatos à doação, na América Latina, variando de 8,00% na Bolívia a 0,21 % no Brasil. Há vários anos não se reportam casos de transmissão transfusional no Brasil. Casos de transmissão oral foram inicialmente suspeitados no Rio Grande do Sul, na década de 1970, ficando mais freqüente sua detecção após os anos 1990, com maior incidência na Amazônia brasileira.

Houve também registros no México, na Venezuela e na Colômbia, contabilizando-se hoje mais de 2.000 casos registrados na América Latina. A transmissão por transplantes também já contabiliza mais de 100 casos conhecidos, em vários países do mundo, número similar ao de casos de acidentes em laboratório

conhecidos (RASSI et al., 2007). Em termos de transmissão congênita, as maiores taxas anuais por 100 nascidos vivos são estimadas na Bolívia (0,573) e no Paraguai (0,342), com média geral de 0,133 para a

América Latina. Há, todavia, uma forte tendência à diminuição destes índices, diante do progressivo esgotamento de mulheres infectadas em idade fértil na região, por causa do controle do vetor e da intensa urbanização de populações rurais. Fato semelhante se dá com relação à transmissão transfusional, em que a proporção de candidatos soropositivos à doação decresce paulatinamente (RASSI et al., 2010).

A doença de Chagas ocorre basicamente em 19 países da América Latina. Dados atuais da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam pelo menos 35 milhões de indivíduos expostos nas Américas, onde a doença de Chagas provoca cerca de 10.000 mortes anuais. Fruto do fenômeno de globalização, a emigração de infectados das zonas endêmicas para países não endêmicos tem se acentuado nas três últimas décadas, especialmente para os Estados Unidos e alguns países da Europa (notadamente Espanha, Itália e França), mas também para o Japão e Austrália, entre outros (RASSI et al., 2009).

Nos Estados Unidos, em 2007 havia quase 13 milhões de latino-americanos imigrados de 17 países endêmicos, estimando-se que entre 200.000 e 325.000 infectados viviam no país, sendo que entre 30.000 e 45.000 destes portariam uma cardiopatia crônica chagásica. Assim, casos de transmissão congênita, transfusional e por transplantes ocorrem hoje em vários países não endêmicos. No Brasil, a incidência de doença de Chagas decaiu drasticamente com a progressão do controle vetorial e transfusional, programas otimizados na década de 1980. Conseguiu-se em 2006 a virtual eliminação do principal vetor (*T. infestans*), introduzido no país no século XIX. Na Amazônia predominam focos silvestres do gênero *Rhodnius*. A transmissão via transfusional praticamente inexistente: mais de 99% dos bancos de sangue fazem seleção prévia de doadores, estimando-se em 0,21 % a proporção de candidatos soropositivos para *T. cruzi*.

A prevalência da doença de Chagas no Brasil é atualmente estimada em 1.900.000 casos, a maioria concentrando-se no Sudeste, no Nordeste e no Rio Grande do Sul. Em 1980, um inquérito nacional de prevalência indicou 4,2% da população rural infectada, estimando-se em 5,5 milhões o número total de infectados. Como não tem havido transmissão importante desde a década de 1980, a imensa maioria dos infectados corresponde a pacientes crônicos em idades de 40 anos ou mais (TRINDADE et al., 2009).

A mortalidade por doença de Chagas registrada desde 1986 vem decaindo progressivamente no país, passando de 6.000 óbitos/ano na década de 80 para cerca 4.000/ano atualmente. Também tem aumentado a expectativa de vida do infectado cardiopata, que passou de cerca de 40 anos na década de 1950 para mais de 60 nos tempos atuais. As perspectivas da doença de Chagas no Brasil e no mundo para as próximas décadas são de diminuição da incidência, da prevalência e da morbimortalidade, caso se mantenham os níveis de controle e do processo de urbanização. Os casos congênitos, por transplantes e transfusionais, deverão virtualmente acabar por esgotamento de fontes de infecção. Sempre haverá riscos de casos esporádicos de transmissão oral e vetorial, face à não erradicabilidade do ciclo silvestre. As áreas de transmissão vetorial deverão ser cada vez mais focais, havendo problemas maiores ao controle em regiões remotas e pobres.

Os grandes desafios para os próximos 20 anos resumem-se na manutenção da vigilância epidemiológica sobre os vetores e bancos de sangue, ao lado da necessária atenção médica e social para os milhões de indivíduos ainda infectados.

4.3 Patogênese

A patogênese da cardiopatia da doença de Chagas crônica ainda é assunto de intenso debate. Embora a necessidade da persistência do *T. cruzi* seja inquestionável, o fato de que apenas 30% dos infectados evoluem para a cardiopatia chagásica crônica - e desses, somente um terço apresenta as formas graves, com disfunção ventricular acentuada ou arritmias graves - indica a existência de outros fatores patogênicos (ROCHA et al., 2003).

Existem pelo menos três principais mecanismos patológicos que poderiam explicar o desenvolvimento da cardiomiopatia chagásica crônica: disautonomia, distúrbios da microcirculação e danos teciduais causados por processos inflamatórios e imunológicos. A cardiomiopatia chagásica é essencialmente uma miocardite. O processo inflamatório, apesar de mais intenso na fase aguda, é clinicamente silencioso - porém incessante - durante anos em pacientes na fase crônica da doença, ou mesmo em pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas (SARQUIS et al., 2009). O infiltrado inflamatório de células mononucleares, rico em células T, desempenha um papel fundamental na patogenia da doença. Isto é baseado em vários indícios: o pior prognóstico da doença de Chagas, em comparação com cardiomiopatias de etiologia não inflamatória; a relação entre frequência de miocardite e severidade da cardiomiopatia nos pacientes; e a correlação entre a dilatação do ventrículo esquerdo e a intensidade da miocardite em hamsters sírios cronicamente infectados por *T. cruzi*.

A escassez de parasitas *T. cruzi* no tecido cardíaco intensamente inflamado de pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica levanta dúvidas sobre se a inflamação do miocárdio é desencadeada por antígenos de *T. cruzi*. Segundo a hipótese autoimune da patogênese da doença de Chagas, células T infiltrantes do miocárdio poderiam reconhecer proteínas do coração como resultado de uma infecção crônica induzida pelo *T. cruzi*. Ao longo dos anos, um número de estudos descreveu o reconhecimento autoimune de neuroantígenos, receptores cardiovasculares, proteínas altamente conservadas e mioquina cardíaca por anticorpos ou células T de pacientes com doença de Chagas ou de animais experimentalmente infectados. Linfócitos T CD8⁺ capazes de reconhecer antígenos do *T. cruzi* e linfócitos T CD4⁺ capazes de reconhecer cruzadamente autoantígenos (miosina cardíaca) e antígenos de *T. cruzi* foram encontrados no miocárdio de pacientes com cardiomiopatia chagásica, indicando que tanto antígenos de *T. cruzi* como do miocárdio podem desempenhar um papel na manutenção da lesão miocárdica induzida pela inflamação.

Dados de modelos animais indicam que citocinas inflamatórias desempenham um papel central na infecção aguda do *T. cruzi*. Pouco depois do início da infecção aguda, moléculas do *T. cruzi* ligam-se a receptores em macrófagos e células dendríticas desencadeando intensa resposta inflamatória inata, através dos receptores de patógenos (toll-like receptors, TLR). Em consequência, são gerados linfócitos T específicos para *T. cruzi* e produtores da poderosa citocina inflamatória interferon- γ (IFN- γ). Tais linfócitos migram para tecidos onde há inflamação induzida por *T. cruzi*, em resposta a moléculas quimioatraentes ou quimiocinas, participando da resposta imune contra o parasita. Esta resposta de células T inflamatórias e anticorpos conduz ao controle - mas não à completa eliminação - do parasitismo de tecidos e do sangue (BERTETTI et al., 2010).

Alterações imunológicas encontradas na doença de Chagas latente são consistentes com o baixo grau de infecção persistente por *T. cruzi*. Estes incluem títulos moderados a elevados de anticorpos IgG anti-*T. cruzi*, aumento dos níveis plasmáticos de TNF- α e IFN- γ produzidos por células T CD4⁺ e CD8⁺ específicas para *T. cruzi* e supressão da produção da citocina anti-inflamatória IL-4. O subgrupo de pacientes que desenvolvem cardiomiopatia chagásica apresenta uma série de alterações imunológicas consistente com uma produção exacerbada de IFN- γ e TNF- α . Diferentes estudos têm demonstrado que esses pacientes exibem um aumento do número de linfócitos T produtores de IFN- γ no sangue periférico, com número reduzido de linfócitos T reguladores em relação a pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas. Entre os pacientes que apresentavam disfunção ventricular, os níveis plasmáticos de TNF- α e CCL2 são mais elevados do que os níveis apresentados por pacientes na fase indeterminada ou pacientes que apresentam alterações no ECG, mas sem disfunção ventricular. A resposta Th1 exacerbada observada no sangue periférico é refletida na constituição do infiltrado inflamatório encontrado no miocárdio de pacientes com cardiomiopatia chagásica. As células mononucleares do infiltrado inflamatório contêm macrófagos; linfócitos T produtores de IFN- γ ; células T CD8⁺ citotóxicas; e outras células T CD4⁺ (BACAL et al., 2009). Diversas quimiocinas expressas no miocárdio de pacientes chagásicos atraem monócitos e linfócitos T produtores de IFN- γ para o coração. A produção local de citocinas como IFN- γ , TNF- α e outras indicam ativação de linfócitos T e macrófagos. A sinalização por TGF- β pode estar relacionada com a acentuada fibrose encontrada em lesões cardíacas. A expressão aumentada de moléculas de adesão e HLA de classes I e II no miocárdio são secundárias à exposição crônica de citocinas, e facilitam o fluxo de células inflamatórias e apresentação de antígenos. A sinalização

por IFN- γ também foi observada no miocárdio de pacientes com cardiomiopatia chagásica. Experimentos *in vitro* mostraram que o IFN- γ pode provocar profundas mudanças no programa de expressão gênica de cardiomiócitos, incluindo a indução da expressão gênica do programa hipertrófico e alterações no metabolismo energético. Sendo assim, estas observações sugerem que células T produtoras de IFN- γ migram ao coração, onde a inflamação crônica mediada por IFN- γ poderia desempenhar um papel patogênico significativo, ambos sustentando a inflamação e agindo diretamente sobre cardiomiócitos. Os mecanismos relacionados ao fato de que apenas um terço dos pacientes infectados desenvolve cardiomiopatia chagásica são pouco compreendidos. A agregação familiar de casos sugere a existência de um componente genético. Polimorfismos de nucleotídeo único (single nucleotide polymorphisms - SNPs) de genes da resposta imune/inflamatória, tais como a molécula Mal/TIRAP, envolvidos na transdução de sinal inflamatório dos receptores de moléculas do T. cruzi, do tipo TLR; as citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF- α , LT α e IL-12 β ; a quimiocina CCL2 e o receptor de quimiocinas CCR5 têm sido associados ao desenvolvimento da cardiopatia chagásica. Dentre os pacientes com cardiomiopatia chagásica e disfunção ventricular, os portadores de polimorfismo genético associado à alta produção de TNF α apresentaram sobrevida significativamente reduzida. Dado o importante papel desempenhado por essas moléculas inflamatórias nas várias fases da patogênese, é provável que variantes genéticas possam influenciar o curso da doença de Chagas (BARRETO et al., 2009).

4.4 Anatomia patológica da cardiomiopatia chagásica

O agente etiológico da doença de Chagas, o *Trypanosoma cruzi*, ao penetrar no organismo é fagocitado por macrófagos e se multiplica ativamente; logo se estabelece uma resposta imunológica inata que estimula os linfócitos NK à produção de citocinas como o TNF γ que estimula os mecanismos microbicidas dos macrófagos. Estes passam a produzir citocinas, como o TNF α , propiciando a destruição intracelular dos parasitos e necrose de células parasitadas e dos tecidos em torno. Este é o primeiro passo para uma resposta inflamatória no miocárdio. O desenvolvimento destas lesões leva à cardiomiopatia aguda da doença de Chagas. Os pacientes que sobrevivem à fase aguda passam à chamada forma indeterminada, que pode permanecer por muitos anos sem sintomatologia, e em cerca de 40% dos casos pode evoluir para a forma crônica cardíaca (BOTONI et al., 2007).

4.4.1 Patologia da Cardiomiopatia Chagásica Aguda

Nos casos de óbito o coração é flácido, congesto, moderadamente aumentado de volume, com petéquias ou sufusões hemorrágicas subepicárdicas e subendocárdicas. Observam-se intensas alterações histopatológicas, com proliferação parasitária no citoplasma dos miócitos, rotura das células parasitadas, acúmulo de polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos em torno das células cardíacas em desintegração. O infiltrado intersticial difuso é constituído predominantemente de monócitos, macrófagos e linfócitos. As alterações dos miócitos ocorrem não só naqueles parasitados, como nos não parasitados, com tumefação, perda de estriações e necrose. As lesões inflamatórias e destrutivas envolvem o sistema de condução do coração, o nódulo sinoatrial, nervos intracardíacos e o sistema nervoso autônomo do coração. Ao estudo ultraestrutural do miocárdio, os macrófagos e linfócitos, em aderência com a célula cardíaca, causam alterações da membrana basal, com a presença de grandes e pequenos linfócitos granulares também vistos aderentes ao endotélio vascular, com agregação plaquetária e trombose, indicando um mecanismo imunológico desde a fase aguda. As alterações miocárdicas e vasculares podem levar à insuficiência cardíaca, com aumento do volume cardíaco por dilatação predominante.

4.4.2 Forma Indeterminada da Doença de Chagas

Em casos de autópsia, o exame do miocárdio em múltiplas secções mostra lesões mínimas, com infiltrados inflamatórios focais, acompanhadas de discreta fibrose. Em estudos ultraestruturais no modelo

canino, pôde-se verificar que os infiltrados mononucleares que ocorrem na fase indeterminada são autolimitados, cíclicos, havendo um balanço entre a formação de novos focos inflamatórios e a reabsorção dos mais antigos por apoptose das células inflamatórias isto impede a progressão da miocardite, a menos que ocorra uma alteração da resposta imunológica (BERN et al., 2007). Em cães com a forma indeterminada da doença de Chagas, três anos após a infecção experimental com o *T. cruzi*, o tratamento com ciclofosfamida em baixas doses, determinou rápida evolução dos animais da forma indeterminada para a forma crônica cardíaca. Isso se deu provavelmente por interferência da ciclofosfamida na rede imunológica, durante a forma crônica indeterminada da doença, inibindo linfócitos supressores da hipersensibilidade tardia e possibilitando a passagem para a fase crônica cardíaca.

4.4.3 Cardiopatia Crônica Chagásica

A forma crônica cardíaca da doença de Chagas representa uma cardiomiopatia inflamatória e fibrosante que leva a arritmias, cardiomegalia, insuficiência cardíaca e morte. À necrópsia, observa-se cardiomegalia, sinais de congestão crônica passiva e fenômenos tromboembólicos. O peso do coração varia de 380 a 760 g. Um aspecto considerado patognomônico da cardiopatia chagásica crônica é o aneurisma na ponta do ventrículo esquerdo que resulta da atrofia do miocárdio apical, sendo a sua incidência cerca de 20 a 30% dos casos. Outras áreas de atrofia da parede dos ventrículos representam áreas de acinesia ou de discinesia da parede ventricular ao ecocardiograma. Em 76% dos casos, há presença de trombos murais endocárdicos determinando fenômenos tromboembólicos, com infartos nos seguintes órgãos: pulmões (44,2%), rins (42,0%), baço (19,2%), cérebro (15%).

4.4.4 Histopatologia

Processo de miocardite crônica difusa, ativa e fibrosante. O infiltrado inflamatório mostra células mononucleares: macrófagos, linfócitos e plasmócitos, com adensamentos focais, correspondentes à desintegração dos miócitos. Os parasitos são raramente encontrados no citoplasma dos miócitos, porém à imuno-histoquímica, usando anticorpos anti- *T. cruzi* ou a PCR, pode revelar ninhos parasitários ou detritos dos parasitos em desintegração (BRATER, 2001). Os três tipos genéticos de colágeno estão presentes no miocárdio e são reversíveis pelo tratamento quimioterápico. Foram revelados pela marcação com anticorpos monoclonais por imunofluorescência: colágenos tipos I, III, IV além de fibronectina e depósito de laminina na membrana basal dos miócitos. A presença de fibrose intersticial difusa e focal em graus variáveis, sendo por vezes muito intensa, e separando grupos de miócitos, é um importante fator agravante da cardiomiopatia crônica chagásica.

4.5 Forma indeterminada da doença de Chagas

O termo forma crônica indeterminada (FCI) foi utilizado pela primeira vez por Carlos Chagas, em 1916, para designar a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* na "ausência de qualquer das síndromes clínicas predominantes" da doença. O seu potencial evolutivo foi descrito originalmente por Eurico Villela, em 1923, e ressaltado, na década de 50, por Laranja et al. (1956) que definiram como forma crônica indeterminada o período assintomático de cerca de dez a vinte anos entre o fim da fase aguda e o estabelecimento tardio da cardiopatia da infecção crônica. Os pacientes nesta forma clínica da doença apresentam, de um modo geral, bom estado de saúde e excelente capacidade laborativa, desconhecendo, muitas vezes, a presença da infecção chagásica. Sendo assim, a importância da forma crônica indeterminada da doença de Chagas é primordialmente epidemiológica: estima-se que cerca de 50% dos infectados chagásicos apresentem esta forma da doença.

Estudos longitudinais realizados nas últimas décadas concluíram, de forma definitiva, que a sobrevivência em quatro a dez anos dos pacientes efetivamente na FCI é excelente e comparável à da população normal.

Muitos pacientes podem permanecer indefinidamente na forma indeterminada, sem nunca evoluir para a forma cardíaca. A conotação sombria do termo cardíacos potenciais, utilizada com frequência para descrever os pacientes na forma crônica indeterminada, estigmatizava pacientes jovens e assintomáticos, dificultando seu acesso ao mercado de trabalho e provocando um importante problema médico-social (CARDO-ARTAL et al., 2005). Foi nesse contexto de reforçar o bom prognóstico dos casos de forma crônica indeterminada que um grupo de especialistas elaborou, em 1984, um documento reafirmando a validade do conceito da forma indeterminada, definindo critérios diagnósticos objetivos: positividade sorológica ou parasitológica associada à ausência de sintomas ou sinais da moléstia, com eletrocardiograma e estudos radiológicos do coração, esôfago e cólon normais.

A existência de alterações à propedêutica mais sofisticada não invalida o conceito acima exposto. Diversos outros textos têm reafirmado, em essência, este conceito, que obteve reconhecimento internacional e foi confirmado em recente consenso nacional sobre doença de Chagas (CAROD-ARTAL et al., 2005).

Apesar do bom prognóstico dos pacientes com forma crônica indeterminada da doença de Chagas, cerca de 2 a 5% destes evoluem anualmente para uma das formas clínicas manifestas da doença. Sumariando especificamente os diversos estudos longitudinais existentes, avaliando a evolução de pacientes com eletrocardiograma normal. Pazin-Filho et al. (2006) relataram o aparecimento de alterações eletrocardiográficas em 10,4 a 33% dos pacientes, após cinco anos de seguimento, e em 10 a 48%, após dez anos. A maioria dos pacientes evolui para formas brandas da doença, mas o aparecimento de alterações eletrocardiográficas parece se relacionar a risco aumentado de morte e complicações cardíacas mais graves.

4.5.1 Diagnóstico e Propedêutica Complementar

A simplicidade do diagnóstico da forma crônica indeterminada da doença de Chagas tem sido considerada um dos pontos fundamentais para sua ampla aceitação e aplicação, sendo acessível à maioria dos centros médicos que dispõe de equipamentos básicos de raios X e eletrocardiograma. Em alguns casos, porém, pode ser difícil definir normalidade ao exame clínico, eletrocardiográfico e radiológico sem uma padronização prévia, já que alguns achados têm significado clínico questionável, podendo estar ou não relacionados à cardiopatia subjacente, (p.ex., alterações eletro-cardiográficas isoladas, como hemibloqueio anterior esquerdo e bloqueio AV de 2º grau Mobitz I).

Uma questão importante referente ao diagnóstico da forma crônica indeterminada pelos critérios vigentes é o benefício questionável da realização rotineira dos exames radiológicos contrastados do trato gastrointestinal (TGI) em chagásicos assintomáticos apenas para se definir a forma clínica. Como o tratamento das lesões digestivas da doença de Chagas está restrito às formas mais avançadas e sintomáticas, a realização dos estudos radiológicos do trato gastrointestinal pode provocar desconforto (em especial, com o enema opaco) e custo operacional desnecessários, sem benefício no diagnóstico clínico.

Adicionalmente, desconhece-se também o impacto prognóstico de alterações radiológicas assintomáticas do trato gastrointestinal, de forma que sua realização também não é útil na estratificação de risco da forma crônica indeterminada. Assim, tem-se proposto a exclusão do estudo radiológico do trato gastrointestinal, em especial do cólon, da propedêutica mínima necessária ao diagnóstico da forma crônica indeterminada (BERN et al., 2007).

Por outro lado, sabe-se que os pacientes com forma crônica indeterminada podem apresentar alterações significativas à avaliação não invasiva e invasiva do sistema cardiovascular, seja por métodos hoje simples e rotineiros, como ecocardiograma, Holter e teste ergométrico, seja por testes que habitualmente não fazem parte da rotina assistencial, como provas específicas de função autonômica.

A grande maioria das alterações aos testes cardiovasculares tem pequena importância clínica, raramente exigindo alguma intervenção médica efetiva. As implicações prognósticas também são pouco conhecidas, embora exista a expectativa de que esses métodos possam ajudar a reconhecer os subgrupos de risco para a evolução para forma cardíaca. Estudos evolutivos identificaram a presença de arritmia ventricular esforço-induzida ao teste ergométrico e a presença de alterações da contratilidade segmentar ao ecocardiograma como preditores de evolução para a forma cardíaca, mas estudos adicionais serão necessários para se confirmar a utilidade desses marcadores na estratificação de risco dos pacientes com forma crônica indeterminada (AHMED et al., 2008). Considerando a importância potencial das alterações observadas aos métodos cardiológicos não invasivos sobre o prognóstico, alguns autores têm preconizado que o conceito de forma indeterminada deveria ser restrito aos pacientes com outros exames cardiológicos normais, em especial o ecocardiograma. Entretanto, o Consenso Brasileiro sobre Doença de Chagas de 2005 não recomenda a realização sistemática de outros exames complementares cardíacos em adição ao ECG e à radiografia de tórax na forma crônica indeterminada.

4.6 Apresentação clínica: fase aguda e fase crônica com manifestações miocárdicas

4.6.1 Fase Aguda

A doença de Chagas pode ser classificada evolutivamente em duas fases: a fase aguda e a fase crônica. A fase aguda pode ser em razão de infecção primária ou de reativação de uma fase crônica. A fase aguda da infecção pelo *T. cruzi* é usualmente assintomática, mas, quando sintomática, é caracterizada por uma síndrome autolimitada com duração média de quatro a oito semanas, com sintomas de febre, mal-estar geral, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia e miocardite.

Os sintomas podem surgir uma a duas semanas após a exposição ao vetor ou um a dois meses após transfusão de sangue infectado ou acidente de laboratório. Nos casos de transmissão pelo vetor, pode haver sinais de porta de entrada do *T. cruzi* através da pele (chagoma) ou mucosas (sinal de Romana).

A mortalidade na fase aguda é cerca de 5 a 10%, geralmente em decorrência de meningoencefalite, insuficiência cardíaca grave e, mais raramente, morte súbita. Durante este estágio, os parasitos estão disseminados e podem ser facilmente identificados no sangue pela pesquisa direta, sendo que ocorre invasão direta das fibras cardíacas. O envolvimento do coração é semelhante ao que ocorre em outros tipos de miocardite: infiltrado inflamatório, edema intenso separando as fibras cardíacas, podendo conter amastigotas do *T. cruzi*. A fase aguda passa despercebida na maioria dos pacientes. Entretanto, quando diagnosticada, está recomendado o tratamento antiparasitário com benzonidazol, o que usualmente leva à cura da infecção e previne as manifestações da doença crônica. Havendo sinais e sintomas de miocardite, o tratamento deve ser semelhante ao preconizado para miocardites de outras etiologias (ALMEIDA, 2002).

As manifestações da doença aguda resolvem-se espontaneamente em cerca de 90% dos casos, mesmo sem o tratamento antiparasitário, sendo que a maioria nunca manifestará sinais e sintomas de doença, permanecendo indefinidamente na forma indeterminada. Cerca de 30 a 40% dos pacientes desenvolvem, em um período de dez a trinta anos após a infecção inicial, as formas crônicas da doença: cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva. A progressão direta da forma aguda para a forma crônica manifesta é rara. A reativação da doença pode ocorrer em pacientes infectados cronicamente pelo *T. cruzi* que se tornam imunossuprimidos, tais como no contexto de transplante de órgãos sólidos com uso de medicamentos imunossupressores ou na co-infecção pelo HIV.

4.6.2 Fase Crônica com Manifestações Miocárdicas

Na fase crônica, duas situações clínicas podem evoluir: a forma indeterminada e a forma cardíaca. A fase crônica pode ser ainda classificada em estágios (A, B, C e D) conforme recomendações internacionais

para insuficiência cardíaca, adaptadas à etiologia chagásica e recomendadas pela I Diretriz Latino-americana de Cardiopatia Chagásica (no prelo).

No estágio A estão os pacientes da forma indeterminada, sem sintomas presentes ou passados de insuficiência cardíaca e com eletrocardiograma e radiografia de tórax normal. No estágio B estão os pacientes com cardiopatia estrutural que nunca tiveram sinais nem sintomas de insuficiência cardíaca. Esse estágio contempla duas situações clínicas: B1 e B2. No estágio B1, estão os pacientes com alterações eletrocardiográficas (distúrbios de condução ou arritmias) e que não têm disfunção ventricular. Esses pacientes podem ter alterações ecocardiográficas discretas (anormalidades da contratilidade regional), porém, a função ventricular global é normal. No estágio B2 estão os pacientes que já apresentam disfunção ventricular, com fração de ejeção reduzida.

No estágio C estão os pacientes com sintomas prévios ou atuais de insuficiência cardíaca, e que possuem disfunção ventricular (NYHA I, II, III e IV). No estágio D encontram-se os pacientes com sintomas de IC em repouso, refratários ao máximo tratamento clínico (NYHA IV), necessitando intervenções especializadas. A cardiopatia é a manifestação mais grave e frequente da doença de Chagas crônica, atingindo entre 20 e 40% dos que foram acometidos da infecção aguda em décadas passadas?

As principais síndromes da cardiopatia chagásica crônica são constituídas pelos distúrbios do ritmo, pela insuficiência cardíaca, fenômenos tromboembólicos (sistêmicos e pulmonar) e pela morte súbita que é, obviamente, a manifestação mais devastadora da doença. As arritmias e os distúrbios da condução são consequências diretas da miocardite fibrosante crônica desencadeada pelo *T. cruzi*, cujos mecanismos patogênicos são complexos. Estão relacionados, possivelmente, com a infecção persistente do parasito e as respostas imunológicas por ele desencadeadas e formação de fibrose, que podem contribuir para a formação de aneurismas na região apical e na parede posterobasal do ventrículo esquerdo. O substrato arritmogênico na cardiopatia chagásica é complexo, podendo também acometer o ventrículo direito.

A denervação simpática e a disautonomia resultante, na qual há predomínio do simpático, pode promover instabilidade elétrica no miocárdio e parece estar envolvida na gênese de arritmias ventriculares malignas e morte súbita na cardiopatia chagásica crônica. As alterações eletrocardiográficas como distúrbios de condução intraventriculares precedem as primeiras manifestações clínicas por muitos anos. As manifestações mais comuns incluem o bloqueio de ramo direito (BRD), que pode estar associado ao bloqueio divisional anterossuperior do ramo esquerdo (BDASE), presença de zona elétrica inativa, anormalidades da onda p, extrassístoles ventriculares (EV) e bloqueios atrioventriculares (BAV). Alterações da onda T e do segmento ST também podem estar presentes. A combinação de BRD e BDASE é muito sugestiva da cardiopatia da doença de Chagas (PAZIN-FILHO et al., 2006).

As EV frequentes e taquicardias ventriculares não sustentadas, geralmente, se correlacionam com a gravidade da disfunção ventricular, entretanto, elas podem ocorrer na ausência desta disfunção. A taquicardia ventricular sustentada é a arritmia potencialmente fatal mais comumente observada na cardiopatia chagásica, podendo também ocorrer mesmo em pacientes com função sistólica global preservada. As manifestações mais tardias da doença incluem disfunção do nódulo sinusal com bradicardia grave, BAV avançados, QRS com baixa voltagem, fibrilação atrial, fenômenos tromboembólicos sistêmicos ou pulmonares, dilatação das câmaras cardíacas, cardiomegalia e insuficiência cardíaca progressiva (PETKO et al., 2010).

As queixas mais comuns referidas pelos pacientes com cardiopatia chagásica são dispneia progressiva, edema, palpitações, fadiga, síncope, pré-síncope e dor torácica inespecífica. A insuficiência cardíaca constitui manifestação tardia, mas quando se apresenta a expectativa de vida se resume em poucos anos. Caracteristicamente, a disfunção é biventricular, mas há um predomínio de congestão periférica e da disfunção ventricular direita. A mortalidade da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica é pior do que para outras etiologias. A insuficiência cardíaca avançada e refratária é responsável por cerca de 25 a 30% das mortes por cardiopatia chagásica crônica. A incidência anual de fenômenos tromboembólicos é de 1 a 2% em pacientes com cardiopatia da doença de Chagas, mais elevada (60%) no subgrupo de pacientes com IC crônica. O aneurisma da ponta do ventrículo esquerdo (VE) e a trombose do VE são observadas

em 23% e 37%, respectivamente, em tais pacientes. Trombose dentro do aneurisma da ponta do VE é encontrada em 99% dos casos. Em pacientes com insuficiência cardíaca, a prevalência de trombose de câmaras direitas (53%) supera a das câmaras esquerdas (43%) (RAMIRES et al., 2006). O tromboembolismo pulmonar é raramente visto em pacientes sem insuficiência cardíaca manifesta, mas pode acometer 37% dos pacientes com insuficiência cardíaca. Em 85% dos casos, associa-se à trombose mural das câmaras cardíacas direitas. O tromboembolismo sistêmico afeta principalmente o cérebro, pode ser a manifestação clínica inaugural da doença, e associa-se à trombose mural do VE e ao aneurisma da ponta do VE. Um estudo caso-controle mostrou que fatores de risco independentes de tromboembolismo cerebral são insuficiência cardíaca, arritmias no ECG, sexo feminino e o aneurisma da ponta do VE. A morte súbita é a principal causa de morte em pacientes com cardiopatia chagásica, correspondendo a 35% das mortes. Ela pode ser a primeira manifestação da doença em pacientes previamente assintomáticos. Geralmente está mais associada com a presença de taquicardia ventricular/fibrilação ventricular e menos com bradicardia e BV avançados. Recentemente foi desenvolvido em nosso meio um escore (escore de Rassi) para estratificação de risco em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Seis variáveis foram identificadas como preditoras de morte nesses pacientes: insuficiência cardíaca Classe III ou IV (NYHA), cardiomegalia, anormalidade segmentar ou global, TVNS, QRS de baixa voltagem e sexo masculino.

4.7 Tratamento medicamentoso

4.7.1 Tratamento Etiológico

Por muitos anos, a presença do *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi), ou de fragmentos dele, como mecanismo de lesão miocárdica e progressão para cardiomiopatia chagásica foi pouco valorizada na fase crônica da doença. Mais recentemente, estudos envolvendo técnicas de imuno-histoquímica em biópsias endomiocárdicas encontraram relação entre antígenos do parasita e focos inflamatórios.

Técnicas de biologia molecular detectaram antígenos do T. cruzi circulantes em um número bem maior de pacientes do que os trabalhos anteriores que não utilizaram essa técnica. Além disso, a presença do DNA do T. cruzi detectado por reação de polimerase em cadeia (PCR), mostrou ser uma variável independente para a piora da cardiomiopatia chagásica crônica (RAMIRES et al., 2006).

Portanto, a presença do parasita ou de antígenos dele parece importante na fisiopatologia da progressão da cardiopatia chagásica. Isto posto, parece lógico que o tratamento etiológico com a eliminação do T. cruzi seria muito útil na prevenção ou atenuação da progressão da cardiopatia. Ainda faltam evidências contundentes, utilizando-se os parasiticidas disponíveis hoje, quanto à eficiência e real benefício desse tratamento. Entretanto, apesar da fragilidade das evidências, as bases fisiopatológicas e os resultados de pequenos estudos sustentam a necessidade de melhor investigação e busca dessas evidências além de permitirem a indicação cautelosa da terapia etiológica (DAVILA et al., 2002).

O fármaco disponível para o uso no Brasil é o benzonidazol. O potencial benéfico na eliminação do parasita com esse tratamento é discutível com baixo sucesso em algumas séries de casos e melhores em outras. Uma coorte de 566 pacientes dividida em um grupo tratado com benzonidazol e outro não evidenciou redução na proporção da progressão da doença, na alteração do eletrocardiograma, na mudança de forma clínica e aparentemente na mortalidade. Apesar de ser um estudo aberto e não randomizado com um número modesto de pacientes em cada grupo, contando com uma perda de quase 20% no seguimento, ele deu um novo impulso nas expectativas do tratamento etiológico. Neste mesmo estudo, aproximadamente 13% dos pacientes tiveram que interromper o tratamento por efeitos colaterais (BARRETO et al., 2009).

Atualmente, baseado nas evidências fisiopatológicas e em estudos, como o citado anteriormente, alguns autores sugerem o tratamento etiológico, na fase crônica, para pacientes entre 19 e 50 anos de idade que não apresentem doença cardíaca avançada (RASSI et al., 2010). O tratamento etiológico não está indicado

em pacientes com cardiomiopatia chagásica com disfunção grave e insuficiência cardíaca. Por outro lado, o Ministério da Saúde recomenda o tratamento etiológico, na fase crônica da doença, apenas para infecções recentes em crianças e adolescentes menores que 18 anos, ou como assistência individual e investigação em pacientes com forma indeterminada ou cardiopatia assintomática. O tratamento etiológico está plenamente indicado em infecções agudas, infecções acidentais e na reativação da doença em imunossuprimidos (DUBNER et al., 2005).

4.7.2 Tratamento Farmacológico Não Etiológico

Não existem estudos especificamente realizados em pacientes com insuficiência cardíaca secundária à cardiomiopatia chagásica. Contudo, é consenso que o uso de diuréticos nos estados hipervolêmicos é benéfico em pacientes com tal condição clínica. A furosemida, da mesma forma como se recomenda em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não chagásica, deve ser utilizada para o controle da congestão sistêmica e/ou pulmonar. Todavia, deve-se tentar utilizar a menor dose possível que permita o estado euvolêmico. Nos casos de difícil controle da hipervolemia, pode-se associar hidroclorotiazida, nas doses habituais. Nos casos de refratariedade da hipervolemia ao uso otimizado de diuréticos, deve-se pensar em alternativas terapêuticas, tais como a ultrafiltração.

O uso de espironolactona em animais de experimentação apresenta efeitos favoráveis. Utilizando o hamster como modelo, foi observado que animais infectados pelo *T. cruzi* e tratados com espironolactona apresentaram maior sobrevida, diminuição no infiltrado inflamatório miocárdico e atenuação do processo de remodelamento ventricular detectado no estudo ecocardiográfico (RAMIRES et al., 2006). A utilização de espironolactona, na dose de 25 mg/dia, teve efeito favorável quando associada ao uso de enalapril (40 mg/dia) em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica de leve a moderada intensidade em parâmetros ecocardiográficos, laboratoriais e radiológicos. O uso de digoxina, embora não tenha impacto na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não chagásica, está associado à diminuição de internações hospitalares. Além disso, reanálises do estudo original mostraram que a administração de digoxina, nas doses necessárias para obtenção de níveis séricos menores que os originalmente desejados (1,0 ng/ml), apresentam também melhora na sobrevida desses pacientes (AHMED et al., 2008).

Os poucos estudos existentes mostram melhora na atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e no padrão hemodinâmico após administração aguda de digoxina a pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. Estudo publicado não observou efeitos deletérios em pacientes chagásicos em uso desse fármaco. Recentemente, contudo, estudo prospectivo de coorte longitudinal identificou o uso crônico de digoxina como fator de predição independente de mortalidade geral (AHMED et al., 2009). Níveis séricos de digoxina acima de 1,0 ng/ml são detectados em 55% dos pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca recebendo digoxina cronicamente, atingindo níveis tóxicos assintomáticos em aproximadamente 45% deles. Dessa forma, recomenda-se que medidas séricas de digoxina sejam feitas nos pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. Experimentalmente, a utilização de captopril diminuiu a intensidade do infiltrado inflamatório. Em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica, o uso desses fármacos está associado a uma série de efeitos benéficos (LEON et al., 2003).

Em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica foi observado efeito benéfico na classe funcional, nos níveis urinários de noradrenalina e na densidade de arritmia ventricular com a administração de captopril (150 mg/dia). Efeito benéfico na função diastólica do ventrículo esquerdo foi detectado com o uso de enalapril (20 mg/dia). A administração de enalapril em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica de leve a moderada intensidade diminuiu a área cardíaca observada à radiografia de tórax, aumentou a fração de ejeção e diminuiu o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, além de diminuir os níveis séricos de BNP. A associação de iECA com espironolactona não apresentou efeitos adversos nesses pacientes. Assim, os iECA devem ser administrados a pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica (BOTONI et al., 2007).

A utilização de carvedilol (50 mg/dia) em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica aumenta a fração de ejeção do ventrículo esquerdo quando ela é < 45%. Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada de etiologia chagásica, a utilização de metoprolol (50mg/dia) provoca melhora na classe funcional, nos níveis séricos de noradrenalina, na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e na pressão arterial sistêmica (DAVILA et al., 2002).

Um estudo prospectivo longitudinal mostrou efeito benéfico de agentes betabloqueadores (carvedilol e metoprolol) na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. Um ensaio clínico recente com 25 pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica exibiu potencial benefício na mortalidade de tais pacientes. Outro estudo longitudinal mostrou que os pacientes que receberam doses > 9,75 mg/dia de carvedilol apresentaram sobrevida maior do que aqueles que receberam doses menores. O uso de betabloqueadores pode estar associado à diminuição na mortalidade de pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca quando se compara a época contemporânea com a década de 1990. Assim, o uso de betabloqueadores parece seguro e benéfico em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica (THEODOROPOULOS et al., 2008).

A presença de fibrilação atrial crônica, a trombose mural e a história de tromboembolismo prévio constituem indicações indiscutíveis de anticoagulação com dicumarínicos em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica, a exemplo do que acontece em pacientes não chagásicos (CAROD-ARTAL et al., 2005). No momento, é discutível a anticoagulação de pacientes chagásicos com aneurisma da ponta com ou sem trombose, apesar de alguns estudos terem mostrado associação entre a presença do aneurisma da ponta do ventrículo esquerdo e o aparecimento de tromboembolismo cerebral. Outros autores identificaram o tamanho do átrio esquerdo e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo como fatores de predição independentes do surgimento de acidente vascular cerebral, mas não o aneurisma da ponta do ventrículo esquerdo. Todavia, nesse estudo, pacientes com fibrilação atrial foram excluídos da investigação, e 25% deles tomavam varfarina, o que pode explicar a discordância dos dados (BETETTI et al., 2010).

4.8 Transplante cardíaco e alternativas

4.8.1 Transplante Cardíaco

Pacientes com insuficiência cardíaca grave e refratária à terapia clínica sem alternativa cirúrgica e/ou implante de dispositivos, com alto risco de morte em um ano, podem ter sobrevida e qualidade de vida melhoradas pelo transplante cardíaco (TC) ortotópico. O transplante cardíaco constitui o tratamento de escolha para esses pacientes, independente da etiologia da insuficiência cardíaca. O Brasil foi pioneiro na realização e no desenvolvimento do transplante cardíaco para tratamento da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica, a qual apresenta peculiaridades. Os registros de 2009 da International Society for Heart and Lung Transplantation mostram que as principais causas de cardiomiopatias que levam ao transplante cardíaco, no mundo, são: isquêmica (45,2%) e idiopática (45,9%) (TAYLOR et al., 2009). Isso reflete a importância da doença de Chagas como causa de insuficiência cardíaca grave no nosso país e com necessidade de transplante cardíaco. Em decorrência da alta prevalência da doença em nosso meio, os grupos transplantadores brasileiros ganharam muita experiência com o procedimento, sendo que os pacientes chagásicos têm melhor sobrevida após o transplante cardíaco quando comparados com outras etiologias. Isto se deve a vários fatores ainda não completamente esclarecidos, tais como: pacientes mais jovens, com menos comorbidades, rejeições menos graves e menos frequentes e baixa incidência de doença vascular do enxerto, entre outros.

Com a instituição do tratamento imunossupressor, a reativação da doença de Chagas pode ocorrer em cerca de 27 a 90% dos casos. É uma afecção complexa e ainda pouco compreendida. Com a experiência acumulada é possível fazer o diagnóstico precoce e instituir tratamento antiparasitário, utilizar protocolos individualizados de imunossupressão, com excelentes resultados e boa sobrevida em longo prazo (TAYLOR et al., 2009).

Sendo assim, a indicação de transplante cardíaco no contexto da doença de Chagas obedece aos mesmos critérios utilizados para os pacientes com outras etiologias. Em resumo, o transplante cardíaco está indicado para pacientes com insuficiência cardíaca nas classes III ou IV, refratários ao tratamento clínico otimizado, cuja estratificação prognóstica aponta para uma expectativa de vida inferior a um ano, ausência de alternativa de tratamento clínico ou cirúrgico e ausência de contraindicações ao procedimento.

A monitoração da infecção por *T. cruzi* após transplante cardíaco deve ser realizada através de pesquisa rotineira na biópsia endomiocárdica. Na suspeita de reativação deve se buscar a detecção em tecidos (técnica de imunoperoxidase com anticorpo anti- *T. cruzi*, PCR etc.), e utilização de esfregaço, xenodiagnóstico ou hemocultura (CAMPOS et al., 2008). A hipótese diagnóstica de reativação deve ser considerada em pacientes com sintomas tais como: febre indeterminada, nódulos subcutâneos, manifestação neurológica, pancitopenia, lesões cutâneas não esclarecidas, persistência de rejeição do enxerto apesar do tratamento, comprometimento agudo de função ventricular, arritmias de recente começo, fragmentos de biópsia miocárdica com detecção do *T. cruzi*. As manifestações mais frequentes são miocardite e paniculite. O diagnóstico deve ser confirmado pela detecção de *T. cruzi* em materiais biológicos tais como pele, miocárdio, líquido raquidiano e medula óssea (BACAL et al., 2009).

A profilaxia inespecífica deve incluir manutenção de medicações imunossupressoras em níveis mais baixos tolerados e livres de rejeição, A profilaxia específica com utilização de medicações com ação anti *T. cruzi* antes e depois do transplante tem sido motivo de debate. Na ausência de estudos clínicos bem delineados, aleatorizados e com grupo controle, a maioria dos Centros Transplantadores tem preferido instituir tratamento antiparasitário apenas na presença de reativação suspeitada ou confirmada (MANCINI et al., 2010). A mortalidade diretamente relacionada à reativação pelo *T. cruzi* é reduzida quando tratada, com boa sobrevida em longo prazo. A redução da imunossupressão, quando possível, deve ser preconizada diante do diagnóstico ou suspeita de reativação.

4.8.2 Cardiodesfibrilador Implantável (CDI) e Terapia de Ressincronização Cardíaca

As evidências científicas acerca de indicações de CDI na cardiopatia chagásica (CC) se restringem a publicações de série de casos, coortes retrospectivas ou registros, envolvendo prevenção secundária de morte súbita cardíaca (MSC). Até hoje, nenhum estudo clínico aleatorizado, comparando a eficácia do CDI com droga ativa ou placebo na CC foi publicado. O Registro Latino-Americano de DI (ICD-Labor Study), analisou o seguimento tardio de 770 pacientes submetidos a implante de CDI para prevenção secundários da MSC, portadores de cardiopatias diversas, dos quais 201 pacientes com CC. Cerca de 80% estavam em IC classe funcional I ou II e a FEVE média foi 37,5 + 11 % na CC versus 33,9 + 11,4% nos isquêmicos ($p=0,05$). Em seguimento médio de 27 meses, a taxa anual ajustada de mortalidade foi de 5,2% e os fatores de risco independentes foram: idade > 70 anos, sexo masculino, CF IC (NYHA) III-IV e FEVE < 30%. Cardiopatia de base (CC versus isquêmica) não representou risco de maior mortalidade (DUBNER et al., 2005). A análise de uma série de casos de 46 pacientes chagásicos e recuperados de MSC, com subsequente implantes de CDI foi publicada em 2006. Após seguimento médio de 587 ± 439 dias, 37 pacientes (80%) receberam terapias do CDI apropriadas e o tempo médio para a ocorrência de primeiro choque foi de 16 dias. A probabilidade de não ocorrência de choque, em um ano, foi de 9%. Os mesmos autores publicaram, em 2007, os preditores de mortalidade total de uma coorte de 90 pacientes com C C e CDI para prevenção secundária de MSC. A maioria dos pacientes estava em CF IC I ou II; a FEVE média foi de 47 + 13%. Após 756 + 581 dias de seguimento, a mortalidade foi de 34%; 64% dos pacientes receberam choque apropriado.

O Registro Latino-Americano de implante de CDI como prevenção secundária de MSC incluiu 89 pacientes com C C, e os autores concluíram que o CDI é eficaz na proteção contra arritmias fatais na CC. A FEVE média foi 40 + 11 %, 78% estavam em CF I ou II. Foram documentados 737 choques apropriados do CDI, correspondentes a 38 pacientes (42%). Em cerca de 50% dos casos a FEVE foi superior a 40% e, entre esses, apenas 18,1 % sofreram choques apropriados. Por outro lado, 66% dos casos com FEVE < 40% tiveram terapia apropriada (MURATORE et al., 2009).

Apesar das evidências científicas sobre CDI na CC serem escassas, os resultados dos principais estudos sobre prevenção secundária da MSC são concordantes acerca de alguns aspectos: o valor médio da FEVE é superior à de isquêmicos, metade dos pacientes tem FEVE > 40%; maioria está na classe funcional da IC I e II: altas taxas de choques apropriados (cerca de 80%); o CDI deve ser indicado como prevenção secundária de MSC em todos os pacientes. Entretanto, não existem evidências científicas acerca de CDI como prevenção primária na CC. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é uma opção terapêutica estabelecida para pacientes com IC da Classe III, com BRE, FEVE < 35% em tratamento clínico otimizado.

Entretanto, esses ensaios incluíram essencialmente pacientes com cardiopatia isquêmica e cardiomiopatia dilatada idiopática. É provável que na CC esses achados sejam reproduzíveis, mas as evidências científicas são escassas. Não há relato de coorte, registro ou estudo aleatorizado com inclusão de pacientes com CC.

Na prática clínica, apesar da inexistência de evidências científicas consistentes, a indicação de TRC na CC segue critérios semelhantes aos utilizados para isquêmicos e portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática, cujos achados são bem conhecidos. A etiologia chagásica nos casos de TRC costuma ser minoria porque o BRE, principal indicação eletrocardiográfica do procedimento, é menos comum na CC.

CONCLUSÃO

Apesar da enorme importância da cardiopatia chagásica crônica (CCC), o seu manejo clínico é derivado da transposição de conhecimentos realizados em outras áreas. Diante da complexidade biopsicossocial envolvida na gênese e evolução da doença de Chagas, a criação dos serviços estruturados para atendimento ao paciente portador de cardiopatia chagásica crônica, além de impactar positivamente na assistência, possibilitará o estímulo ao ensino e à pesquisa.

Considerando as peculiaridades das diversas formas de manifestação clínica da doença de Chagas, a sua abordagem requer adoção de um modelo assistencial que transcenda o aspecto puramente biológico, procurando oferecer ao paciente uma assistência global que leve em consideração o conjunto de determinantes biológicos, psicológicos e sociais. Essa iniciativa requer a criação de uma equipe multiprofissional, tecnicamente bem preparada e sintonizada com a ideologia do cuidar.

A experiência tem mostrado que um importante desafio é imposto para o sistema de saúde, uma vez que existem numerosas lacunas no manuseio desses pacientes, quando acompanhados em clínicas sem estrutura adequada. Uma estrutura adequada implica espaço ambulatorial próprio, vinculado a hospital, preferencialmente universitário, com disponibilidade de métodos diagnósticos invasivos e não invasivos, tratamento clínico e cirúrgico e leitos de alta complexidade. Esse serviço tem como objetivo melhoria da adesão ao tratamento, diminuição da morbimortalidade e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. A multidisciplinaridade é, hoje, reconhecida como a melhor forma de assistência aos pacientes com doença crônica. Nessa proposta de trabalho, cada componente da equipe tem o seu papel definido, devendo conhecer seus limites, suas possibilidades e suas responsabilidades, embora seja fundamental que todos interajam entre si. Cada um deles observa uma face do mesmo indivíduo.

É necessário que essa equipe tenha conhecimento básico da cardiopatia chagásica crônica, assim como da rotina de sua condução, para que todos falem uma mesma linguagem. Dessa forma, busca-se evitar informações distorcidas, ou mesmo iatrogênicas. O serviço estruturado deve dispor idealmente dos seguintes profissionais: médico cardiologista, enfermeiro, psicólogo, nutricionista, assistente social e educador físico, podendo ser ampliado de acordo com a adoção de novas terapêuticas. A dimensão da equipe deverá ser ajustada à realidade e às possibilidades de cada serviço, à demanda de pacientes e acima de tudo ao que se propõe.

O serviço estruturado para acompanhamento de portadores de cardiopatia chagásica crônica pode comprovar o que tem sido descrito para outras doenças crônicas. Embora se saiba que aparentemente a implantação de um serviço estruturado implica maior investimento no número de profissionais

envolvidos, recurso financeiro limitado e aspectos gerenciais, acredita-se que a sua criação poderá ser custo/efetivo em médio e longo prazo. Essa proposição não deve ser encarada como um modelo matemático fechado, mas como princípios gerais de orientação para auxiliar na composição de serviços estruturados. Em suma, a atenção global tem como missão precípua promover uma assistência que favoreça a estabilidade clínica, psicológica e social ao paciente portador de doença de Chagas.

REFERÊNCIAS

AHMED, A.; PITT, B.; RAHIMTOOLA, S.H. et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: a propensity-matched study of the DIG trial. *Int J Cardiol.*, v. 123, p. 138-146, 2008.

AHMED, A.; WAAGENSTEIN, F.; PITT, B. et al. Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis investigation group trial. *Am J Cardiol.*, v. 103, p. 82-87, 2009.

ALMEIDA, D.R. et al. Fisiologia e tratamento da insuficiência cardíaca. *Cardiologia Intensiva*, v.13, p.11-39, 2002.

ALMEIDA, D.R. SILVEIRA, J.A. Insuficiência Cardíaca com função sistólica preservada. São Paulo: Manole, 2008.

BACAL, F.; MARCONDES-BRAGA, F.G.; FIORELLI, A. et al. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.*, v. 94, n. 1, p. 16-73, 2009.

BACAL, F.; SILVA, C.P.; BOCCHI, E.A. et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas' disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant.*, v. 5, p. 2017-2021, 2005.

BARRETTO, A.C.P.; DEL CARLO, C.H.; CARDOSO, J.N.; OCHIAL, M.E.; OLIVEIRA-JR.M.T.; SCIPIONI, A.R. et al. Mortality in heart failure is going down even in patients with inotropics (abstract). *Eur J Heart Fail.*, v. 7, p. 66-66, 2009.

BERN, C.; MONTGOMERY, S.P.; HERWALD, B.L.; RASSI, A. JR.; MARIN-NETO, J.A.; DANTAS, R.O. et al. Evaluation and treatment of Chagas Disease in the United States. *JAMA.*, v. 298, p. 2171-2181, 2007.

BERTETTI, R.B.; OTAVIANO, A.P.; CARDINALLI-NETO, A.; DA ROCHA, B.F.; THEODOROPOULOS, T.A.D.; CORDEIRO, J.A. Effects of B-Blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2010.

BOCCHI, E.A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.*, v. 93, n. 1, p. 3-70, 2009.

BOTONI, F.A.; POOLE-WILSON, P.A.; RIBEIRO, A.L.P.; OKONKO, D.A.; OLIVEIRA, B.M.; PINTO, A.S. et al. A randomized Trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas' cardiomyopathy. *Am Heart J.*, v. 153, p. 544-548, 2007.

BRATER, D.C. Loop diuretics-translating pharmacokinetics properties into improved clinical outcomes. *Eur Heart J.*, v. 3, n. 6, p. 19-24, 2001.

CAMPOS, S.; STRABELLI, T.; AMATO NETO, V. et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.*, v. 27, n. 6, p. 597-602, 2008.

- CAROD-ARTAL, F.J.; VARGAS, A.P.; HORAN, T.A.; NUNES, L.G.N.** Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas' disease. *Stroke.*, v. 36, p. 965-970, 2005.
- CHULA, E.D.** Insuficiência cardíaca – epidemiologia, classificação e diagnóstico. In: Filho, Wagner Cardoso de Pádua & Barbosa, Márcia de Melo. *Cardiologia – Sociedade Mineira de Cardiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- DAVILA, D.F.; ANGEL, F.; BELLABARBA, G.A.; DONIS, J.H.** Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol.*, v. 85, p. 255-260, 2002.
- DIAS, J.C.P.** Globalização, iniquidade e doença de Chagas. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 11, p. 13-22, 2007.
- DUBNER, S.; VALERO, E.; PESCE, R.** et al. A Latin American registry of implantable cardioverter defibrillators: The ICD-LABOR study. *Ann Noninvas Electrocardiol.*, v. 10, p. 420-428, 2005.
- GONÇALVES, J.G.F.; PRATA, A.** Estudo comparativo de três códigos para leitura de eletrocardiograma na doença de Chagas crônica. *Rev. Panam Salud Publica*, v. 14, n. 2, p. 23-25, 2003.
- LARANJA, F.S.; DIAS, E.; NOBREGA, G.; MIRANDA, A.** Chagas disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, v. 14, n.6, p. 1035-1060, 1956.
- LEON, J.S.; WANG, K.; ENGMAN, D.M.** Captopril ameliorates myocarditis in acute experimental Chagas disease. *Circulation.*, v. 107, p. 2264-2269, 2003.
- MACIEL, M.G.** et al. Estudo soroepidemiológico para a identificação da ocorrência de Chagas em áreas rurais do município de Tefé/AM. *Rev. Bras. de Medicina Tropical.*, v. 42, p. 330-336, 2009.
- MANCINI, D.; LIETZ, K.** Selection of Cardiac Transplantation Candidates in 2010. *Circulation.*, v. 122, p. 173-183, 2010.
- MESQUITA, C.T.; XAVIER, S.S.; MESQUITA, E.T.** Insuficiência Cardíaca Aguda. *Doenças do coração: tratamento e prevenção*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- MONCAYO, A.** Progress towards interruption of transmission of Chagas disease. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 94, n. 1, p. 401-404, 1999.
- MURATORE, C.A.; AS, L.A.B.; CHIALE, P.A.** et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace.*, v. 11, p. 164-168, 2009.
- OLIVEIRA, J.G.; PORTO, C.C.** Insuficiência Cardíaca Congestiva. *Doenças do coração: tratamento e prevenção*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- PAZIN-FILHO, A.; ROMANO, M.M.; ALMEIDA-FILHO, O.C.; FURUTA, M.S.** Vividetected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res.*, v. 39, p. 483-487, 2006.
- PETKO, C.** et al. Echocardiographic evaluation of children with systemic ventricular dysfunction treated with carvedilol. *Pediatr Cardiol*, v. 31, n. 6, p. 780-784, 2010.
- RAMIRES, F.J.A.; SALEMI, V.M.C.; IANNI, B.M.; FERNANDES, F.; MARTINS, D.G.; BILLATE, A.** et al. Aldosterone Antagonism in an inflammatory state: evidence for myocardial protection. *JRAAS.*, v. 7, p. 162-167, 2006.
- RASSI, A.JR.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A.** Chagas disease. *Lancet.*, v. 375, n. 23, p. 388-402, 2010.

RASSI, A.JR.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. Mem. Inst. Oswaldo Cruz., v. 104, n. 1, p. 152-158, 2009.

RASSI, A.JR.; RASSI, A.; RASSI, S.G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. Circulation., v. 115, n. 9, p. 1101-1108, 2007.

RASSI, J.A.; RASSI, S.G.; RASSI, A. Morte súbita na doença de Chagas. Arq Bras Cardiol, v. 76, p. 75-78, 2001.

ROCHA, M.O.C.; RIBEIRO, A.L.; TEIXEIRA, M.M. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. Front Biosci., v. p. 44-54, 2003.

SARQUIS, O.L.; OLIVEIRA, T.G.; COSTA, F.A.C.; LIMA, M.M. 2009. Avaliação epidemiológica e conhecimento sobre a Doença de Chagas e seus vetores, de uma comunidade de assentados em área endêmica do Nordeste Brasileiro. Rev. Bras. de Medicina Tropical., v. 42, p. 385, 2009.

TAYLOR, D.O.; STEHLIK, J.; EDWARDS, L.B. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report. J Heart Lung Transplant., v. 10, p. 1007-1022, 2009.

THEODOROPOULOS, T.A.D.; BESTETTI, R.B.; OTAVIANO, A.P.; CORDEIRO, J.A.; RODRIGUES, V.C.; SILVA, A.C. Predictors all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. Int J Cardiol., v. 128, p. 22-29, 2008.

TRINDADE, R.L.; SILVA, J.H.T.; FERNANDES, G.O.; SILVA, E.E.N.; ANDRADE, H.T.; XIMENES, M.F. Triatomíneos do Seridó Potiguar: ecótopos naturais e peridomiciliar. Rev. Bras. de Medicina Tropical. p. 388, v. 42, 2009.

UNICEF-UNDP.World Bank. WHO. Special Programme for Research and Training in Tropical Disease. Chagas' disease. Oc. 2003. Disponível em: <http://who.int/tdr/dw/chagas2003.htm> . Acesso em 16 de Marc. 2008. ISBN.

VEIGA, V.C. et al. Echocardiographic assessment of cardiac resynchronization therapy: two-year follow-up period. Arq Bras Cardiol, v. 94, n. 1, p. 119-26, 2010.

WRZESINSK, A.; SPEROTO, R.L. Soroprevalência da doença de chagas em candidatos a Doadores de Sangue no Hemocentro de cruz Alta- RS. Rev. Bras. de Medicina Tropical. p. 385, v. 42, 2009.