

Avanços na Prática Clínica no Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica Crônica

Advances in Clinical Practice, Diagnosis and Treatment of Chronic Chagas' Heart Disease

Sílvia Marinho Martins Alves,^{1,2} Bárbara Mariana dos Santos Silva,¹ Esthefany Dias Barbosa,¹ Carolina de Araújo Medeiros,^{1,3} Maria das Neves Dantas da Silveira Barros,^{1,4} Maria da Glória Aureliano de Melo Cavalcanti,^{1,5} Maria Elisa Lucena Sales de Melo Assunção,¹ Virginia Maria Barros de Lorena,⁶ Afonso Luiz Tavares de Albuquerque,¹ Renata Amorim de Lucena,¹ Carlos Eduardo Lucena Montenegro,¹ Clodoval de Barros Pereira Júnior,¹ Lucas Reis da Costa,¹ Cristina de Fátima Velloso Carrazzone,¹ Wilson de Oliveira Júnior¹

Universidade de Pernambuco – Ambulatório de Doença de Chagas e Insuficiência Cardíaca – Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE),¹ Recife, PE – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia – Faculdade de Medicina – USP,² São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças (FENSG) – Universidade de Pernambuco,³ Recife, PE – Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,⁴ Salvador, BA – Brasil

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP),⁵ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Instituto Aggeu Magalhães – IAM / FIOCRUZ,⁶ Recife, PE – Brasil

Resumo

A Doença de Chagas vem passando por um processo de globalização a partir da migração de pacientes infectados para regiões não endêmicas. O número considerável de portadores dessa doença faz com que o reconhecimento e o tratamento de suas manifestações crônicas seja um assunto relevante e necessário. A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), envolvendo insuficiência cardíaca, arritmias malignas, distúrbios de condução elétrica e eventos tromboembólicos, tem ganhado destaque. Muitas condutas terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, ainda são extrapolações do que existe de evidência para o tratamento de outras condições clínicas, o que ressalta a necessidade da incorporação desse grupo de pacientes em estudos futuros. Discutiremos o que temos de mais atual na literatura e na prática clínica sobre o diagnóstico e tratamento na CCC.

Introdução

A Doença de Chagas (DC), considerada uma doença tropical negligenciada, afeta populações com vulnerabilidade social que sofrem estigma, discriminação e elevada morbimortalidade, especialmente na forma cardíaca.^{1,2} Modificações no panorama epidemiológico têm sido registradas em nível mundial.

Palavras-chave

Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica Crônica; Insuficiência Cardíaca; Tratamento; Diagnóstico

Correspondência: Sílvia Marinho Martins Alves •

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) – Ambulatório de doença de chagas e Insuficiência Cardíaca – Rua Alvares de Azevedo, XXX. CEP 50100-040, Recife, PE – Brasil

E-mail: s.m.martins@uol.com.br

Artigo recebido em 18/04/2023, revisado em 22/04/2023, aceito em 22/04/2023

Com o fenômeno migratório, houve a globalização da DC. Especialmente oriundos da América Latina, pacientes portadores de DC partem em busca de melhores condições de vida e seguem para regiões desenvolvidas. No momento, estima-se uma média de 6 a 7 milhões de pessoas afetadas no mundo pela DC, com cerca de 100 milhões sob risco de contaminação (Figura 1).^{1,3}

A proporção da população latino-americana que vive em grandes aglomerações urbanas periféricas aumentou significativamente.⁴ Simultaneamente às tendências de crescimento populacional e urbanização, há registros crescentes de eventos relacionados às doenças infecciosas emergentes, nos quais a presença de insetos vetores cria condições para a disseminação e transmissão de zoonoses.^{5,6} Estimativas demonstram que 400 000 latino-americanos são portadores de DC residindo em todos os continentes, especialmente em países como Estados Unidos, Canadá, Europa, Austrália e Japão. Apesar de se tornarem cidadãos do mundo desenvolvido, eles persistem vivendo em condições socioeconômicas restritas e com limitado acesso ao sistema de saúde.⁷

No Brasil, atualmente, estima-se pelo menos um milhão de pessoas infectadas por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*).⁸ Nos últimos 15 anos, foram registradas ocorrências sistemáticas de casos agudos, surtos relacionados à transmissão oral pela ingestão de alimentos contaminados, principalmente na região amazônica, bem como à transmissão vetorial extradomiciliar, com a exposição acidental ao ciclo silvestre do agente etiológico.^{7,9} A doença urbanizou-se no Brasil próximo aos anos 80, quando iniciou-se a migração rural-urbana, atualmente com grande número de pacientes vivendo na periferia das grandes cidades.^{10,11} Diante da enorme incerteza dos números brasileiros, um salto significativo aconteceu com a notificação compulsória desde 2020 (Portaria nº 1.061 de 18 de maio de 2020); porém, infelizmente, ainda caminha a passos lentos, devido à pandemia de Covid-19, e pelo enfraquecimento de programas de atenção aos portadores da DC.¹²

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230029>

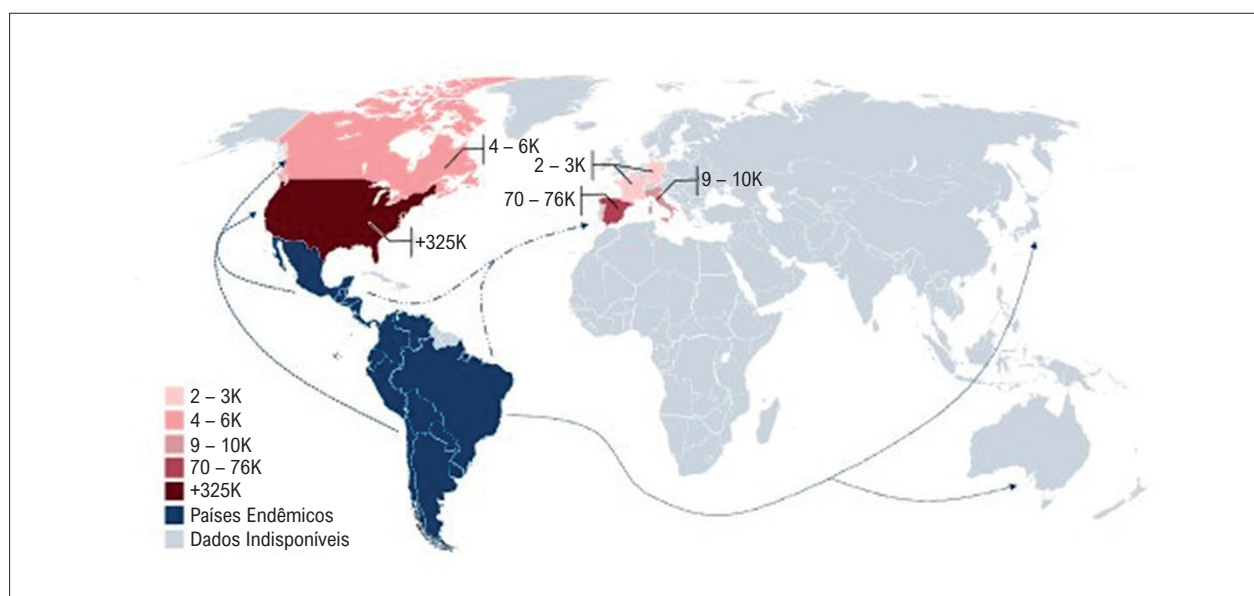


Figura 1 – Número estimado de imigrantes com infecção por *Trypanosoma cruzi* em países não endêmicos; estimativa baseada em dados para os Estados Unidos (2007) e Canadá (2006), Europa (2008–2011), Japão (2007), Austrália (2011) e Nova Zelândia (2006).³

Com o aumento da expectativa de vida da população geral, o número de pacientes chagásicos em idades mais avançadas, assim como as comorbidades associadas, cresceram expressivamente.¹³ A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) desenvolve-se em aproximadamente 25-30% dos pacientes infectados pelo *T. cruzi*.¹⁴ Sua evolução pode levar a quadros de arritmias, insuficiência cardíaca (IC), fenômenos tromboembólicos e alterações da parede miocárdica (Figura 2). Estima-se que a taxa geral de mortalidade anual dos pacientes acompanhados ambulatorialmente é cerca de 4%.¹⁵

Tendo em vista os números crescentes de pacientes infectados ou sob risco de infecção com a DC e, consequentemente, maior risco de CCC, a compreensão do que temos de mais atual para diagnóstico e manejo desse perfil de pacientes é fundamental para a nossa prática clínica, sendo esse o foco da nossa discussão.

Diagnóstico

Laboratorial

O diagnóstico da infecção pelo *T. cruzi* se estabelece por meio de diferentes técnicas laboratoriais, dependendo da fase da doença.¹⁶ Durante a fase aguda, devido à alta parasitemia, é indicada a detecção direta do parasita no sangue. Embora a especificidade seja de 100%, a sensibilidade pode variar entre elas. Além disso, a capacitação contínua dos microscopistas deve ser sempre considerada para impactar positivamente no desempenho dos recursos.

Na fase crônica, devido à redução de parasitas na corrente sanguínea, o diagnóstico deve ser sorológico, com a realização de dois testes para pesquisa de anticorpos da classe IgG anti-*T. cruzi*. As técnicas mais utilizadas são

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), imunoensaio de micropartículas quimioluminescentes, hemaglutinação indireta e reação de imunofluorescência indireta. Quando os resultados forem discordantes, um terceiro teste é utilizado para a definição de um caso suspeito.^{7,17} Dados conflitantes podem ser explicados pela produção insuficiente de anticorpos. Dessa forma, os métodos moleculares que detectam o DNA do *T. cruzi* têm se mostrado uma excelente alternativa para esses casos.¹⁸⁻²⁰

A imunocromatografia (teste rápido) tem sido utilizada como ferramenta “*point of care*” de busca ativa em trabalhos de campo ou em ambulatorios para a identificação de infecção entre familiares de um doente,²¹ embora a confirmação por métodos sorológicos deva ser realizada em seguida.

Recentemente, um dos maiores surtos ocorreu no estado de Pernambuco, e o diagnóstico dos pacientes com suspeita clínica de infecção aguda só foi possível pela utilização do sistema de reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa TcSAT-IAM.¹⁸ Além disso, a PCR quantitativa também tem sido sugerida para monitorar o tratamento etiológico na fase crônica,²² visto que atualmente o critério de cura é o decaimento dos níveis de anticorpos por técnicas sorológicas, o que pode demorar muitos anos.

Eletrocardiograma

No conhecimento da história natural da DC, alterações no eletrocardiograma (ECG) precedem o aparecimento de sintomas, anormalidades no exame físico e na radiografia de tórax.²³ Valor preditivo positivo de 35% e valor preditivo negativo de 98% foram evidenciados no diagnóstico de disfunção ventricular sistólica em pacientes com ECG anormal.²⁴ O ECG é, portanto, um importante instrumento diagnóstico e prognóstico.

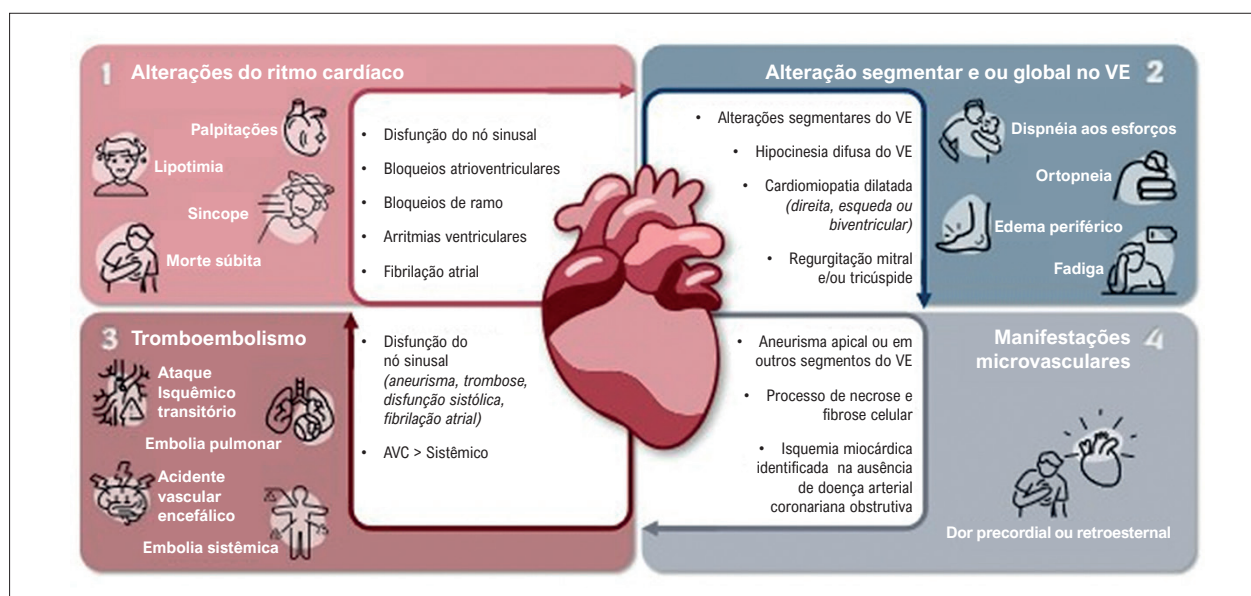


Figura 2 – Apresentações clínicas mais frequentes na cardiopatia chagásica crônica. Ve: ventrículo esquerdo; AVC: acidente vascular cerebral.

O ECG deve ser realizado na suspeita ou confirmação da DC e deve ser repetido regularmente para avaliar o aparecimento ou evolução de anormalidades. O bloqueio de ramo direito (BRD) completo ou incompleto é o distúrbio de condução mais comum (10% a 50% dos infectados), estando frequentemente associado ao bloqueio divisional anterossuperior (BDASE) (combinação mais comum na cardiopatia crônica). O bloqueio de ramo esquerdo (BRE) é raro.²⁵⁻²⁷

Imagens cardíacas

Ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico é o método de imagem mais utilizado para avaliação, acompanhamento e estadiamento das patologias cardíacas. As alterações segmentares do ventrículo esquerdo (VE) podem estar presentes em até 10% nas fases iniciais e em 50% naqueles com dilatação e disfunção ventricular. A contratilidade anormal e aneurismas são preditores para deterioração global do VE e arritmias ventriculares.²⁸⁻³⁰ Os aneurismas apicais são achados típicos, sendo mais frequentes em pacientes com disfunção sistólica; podem estar associados com trombos murais intraventriculares e são considerados importantes fatores de risco para embolias sistêmicas, incluindo acidente vascular cerebral.^{31,32}

Apesar do ecocardiograma transtorácico ser um exame fundamental para a avaliação inicial e seguimento clínico dos portadores de CCC, especialmente devido ao seu baixo custo e fácil acesso, novas técnicas ecocardiográficas também têm agregado ganhos. A ecocardiografia com contraste pode ser útil para detecção de aneurismas e trombos ventriculares, por realçar a borda endocárdica, impactando na decisão

do clínico para definir a necessidade de anticoagulação. O uso do *strain longitudinal global* pode auxiliar na avaliação da heterogeneidade da contração sistólica, já relacionada ao risco de eventos arrítmicos, independente da fração de ejeção (FE) do VE.³³ O ecocardiograma tridimensional permite avaliar com maior precisão o ápice do VE e a FE pelo Simpson, por melhor considerar a geometria ventricular, que pode se encontrar distorcida nesta doença.

Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) pode ser útil quando outras técnicas de imagem não forem esclarecedoras. A maior vantagem do método consiste na possibilidade de avaliar e caracterizar o miocárdio, identificando áreas de fibrose miocárdica (FM). A FM pode estar presente em todas as fases da doença, atingindo até 68% dos pacientes.³⁴ A detecção precoce de edema e/ou FM correlaciona-se com risco de progressão de doença, gravidade de disfunção sistólica do VE e risco de arritmias.³⁵ Recentemente, o grau e a massa de FM foram correlacionados com mortalidade por todas as causas, transplante cardíaco, choque pelo cardioversor desfibrilador implantável (CDI) e morte súbita (MS) abortada; 76,1% dos pacientes com CCC apresentaram FM igual ou superior a 12,3 gramas.³⁶

Tratamento

O manejo clínico dos pacientes com CCC envolve o monitoramento da progressão da doença, cuidados não farmacológicos, terapia antitriptanossômica em subgrupos específicos e o tratamento de suporte das principais complicações cardiovasculares, incluindo a IC, arritmias malignas, distúrbios de condução elétrica e eventos tromboembólicos pulmonares e sistêmicos.¹⁴

Tratamento não farmacológico

O maior desafio no tratamento das doenças crônicas é a adesão ao tratamento, quer seja farmacológico ou não.³⁷ Inúmeros fatores somam-se à complexidade da IC, como a polifarmácia, efeitos colaterais e as repercussões sistêmicas com restrição de mobilidade. O paciente e os familiares afetados pelo estigma da doença moram mais distante dos grandes centros, dificultando o acesso aos serviços especializados de saúde. Esses indivíduos usufruem de menor número de medicações de distribuição gratuita, possuem baixo poder aquisitivo e baixa escolaridade, evidenciando uma massiva vulnerabilidade social, econômica e psicológica, tendo, portanto, a necessidade de um atendimento integral, com abordagem biopsicossocial por equipe multiprofissional.

Nas últimas décadas, o tratamento das miocardiopatias evoluiu, sobretudo pela mudança de paradigma à importância das intervenções na educação para o autocuidado, comparável à da terapêutica farmacológica e dispositivos implantáveis. As intervenções interdisciplinares no acompanhamento de pacientes com IC são recomendadas em todos os cenários de cuidado, internação ou ambulatorial.³⁷⁻³⁹

Neste contexto, a equipe multiprofissional tem papel fundamental no cuidado integral, considerando a individualidade do paciente para se estabelecer o melhor plano terapêutico com menos complicações e melhor qualidade de vida, e capacitando-o para a atividade do autocuidado (Figura 3).^{40,41} Conforme as peculiaridades de

cada paciente, deve ser priorizado o uso de tecnologias acessíveis, facilitando a compreensão das intervenções propostas. Programas de abordagem multifacetadas, como de orientação sobre sinais de alerta de descompensação e de abandono do etilismo e/ou alcoolismo têm sido avaliados.

Outro pilar do tratamento é a reabilitação. Estudo randomizado, controlado, simples-cego, envolvendo 40 pacientes, demonstrou melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida com o exercício.⁴² Outra pesquisa correlacionou o treinamento físico com a melhora da função microvascular nesses pacientes.⁴³ Apesar dos benefícios, as clínicas de reabilitação não têm sido disponíveis em larga escala. Apoio por teleatendimento também tem sido uma estratégia para aumentar o acesso através da orientação de profissionais especializados.

Experiências nacionais e internacionais têm demonstrado que a união desses pacientes em associações passou a ter um papel fundamental no reconhecimento de similaridades, ajudando a esclarecer e orientar sobre a doença e o processo do adoecimento. A estimulação de uma posição ativa do paciente, elevando sua consciência crítica de direitos e necessidades, favorece a tomada de decisão a respeito de sua saúde e da coletividade. As associações com a missão de buscar o bem-estar da pessoa afetada procuram contribuir para a construção de uma identidade sólida e fortalecimento da cidadania.

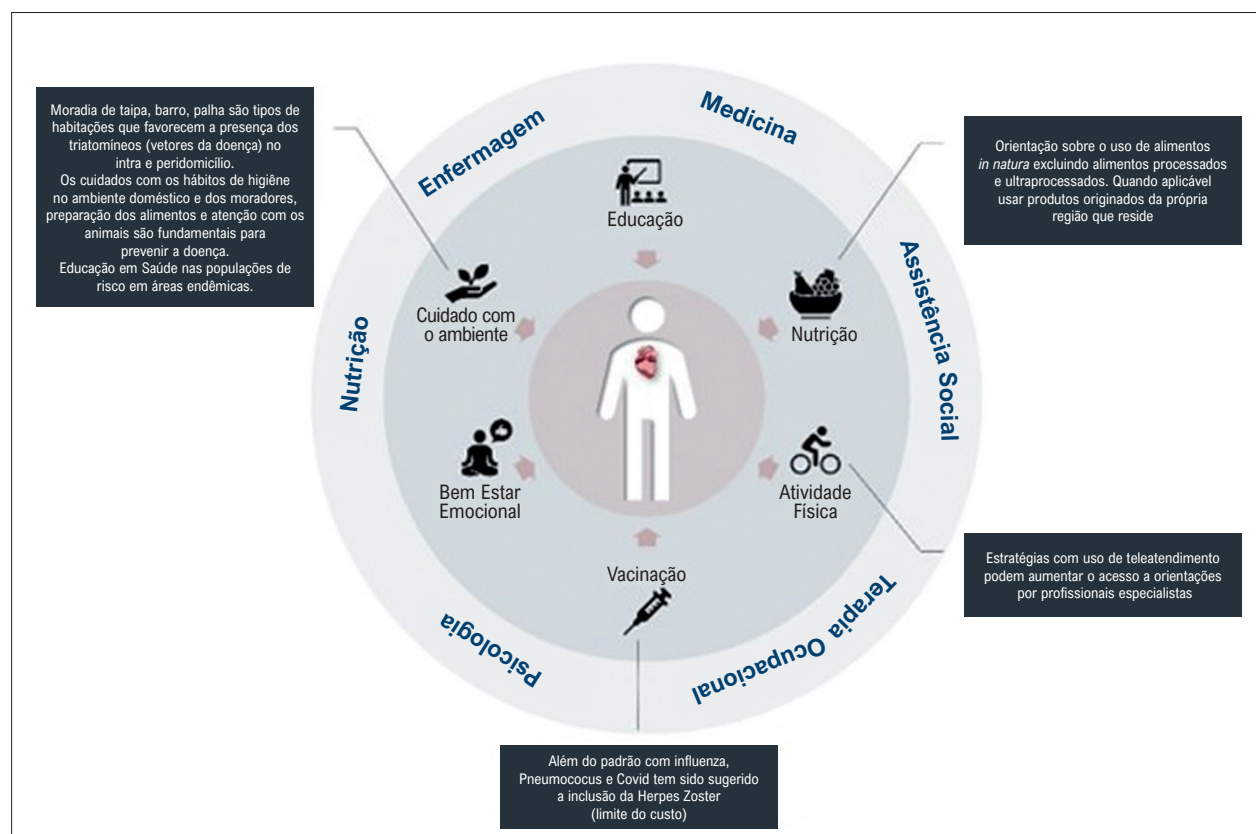


Figura 3 – Atenção integral ao portador de cardiopatia chagásica crônica.

Artigo de Revisão

Terapia antitripanossômica

Os melhores dados sobre a terapia antitripanossômica em pacientes com CCC são do estudo BENEFIT. Esse ensaio randomizado, controlado e multicêntrico envolveu 2854 pacientes, incluindo portadores de CCC com leve repercussão hemodinâmica e excluindo pacientes graves, não demonstrou efeitos significativos no uso do benzonidazol na prevenção da progressão da cardiomiopatia chagásica já estabelecida.⁴⁴ Baseado nesse estudo, o tratamento antiparasitário não é realizado de rotina nesse grupo de pacientes.

Terapia para insuficiência cardíaca

O tratamento da CCC baseia-se principalmente no que já existe de evidência para o tratamento de outras condições que levam à IC com disfunção ventricular. Contudo, boa parte dos ensaios clínicos já estabelecidos com medicações modificadoras de mortalidade não incluíram pacientes com cardiomiopatia chagásica. O pequeno número de estudos destinados à análise de tratamento nesta população apresenta limitações metodológicas no que concerne à randomização, cegamento, tamanho de amostra ou finalização do estudo.^{45,46}

A rotina clínica de tratamento da CCC inclui o uso combinado de betabloqueadores (BB), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), digoxina, diuréticos e anticoagulantes.⁴⁷ Novas terapias, como o uso de inibidores da neprilina e de receptores de angiotensina (INRA) e inibidores do co-transportador de sódio glicose (ISGLT-2) vêm demonstrando resultados importantes.⁴⁸⁻⁵⁰

IECA e BRA

Os IECA têm sido a base do tratamento da IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER) há mais de duas décadas, desde que o enalapril demonstrou redução do risco de morte em pacientes sintomáticos.^{51,52} Um ensaio duplo cego, placebo controlado, com 42 pacientes com DC também comprovou benefício nesse grupo, mesmo antes da introdução do BB, demonstrando melhora da classe funcional e diminuição dos níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP).⁴⁵ Tais estudos afirmaram o benefício do uso do IECA na CCC, com a necessidade de um adendo em relação à pressão arterial mais limítrofe nessa população, podendo se tornarem sintomáticos após introdução desta medicação.⁵³ O IECA também é recomendado para pacientes com CCC que apresentem comprometimento segmentar da parede ventricular, mesmo na ausência de disfunção do VE.⁴⁷

Os efeitos do BRA na mortalidade têm sido inconsistentes.^{54,55} Essa classe medicamentosa é orientada apenas em casos de intolerância ao IECA.⁵⁶

Betabloqueadores

Os pacientes com CCC apresentam frequentemente disfunção autonômica, bradicardias e bloqueios. A partir disso, maior atenção foi dada à eficácia e segurança do bloqueio simpático pelo uso dessas medicações nessa população.⁵⁷ Ao longo dos anos, com a prática clínica, o uso dos BB ganharam

força e importância na ICFER, demonstrando segurança e benefício no tratamento da CCC em subanálises realizadas.

Importantes estudos envolvendo BB demonstraram redução de mortalidade, tanto em pacientes com sintomas leves a moderados de IC,⁵⁸ como também em pacientes com sintomas mais graves, reduzindo o risco relativo combinado de morte e hospitalização em 31%.⁵⁹

Em estudo randomizado, duplo-cego placebo-controlado, o uso de carvedilol em 42 pacientes com CCC mostrou-se seguro e bem tolerado, sem associação com bradicardia sintomática.⁴⁵ Um outro estudo, de base observacional, mostrou que o uso do BB foi associado ao aumento da sobrevida em pacientes com CCC.⁶⁰ Esse resultado também foi encontrado em uma análise de subgrupo do estudo REMADHE.⁵⁷

Apesar de os grandes estudos sobre BB não haverem incluído pacientes chagásicos no basal, não há plausibilidade biológica em se questionar o benefício do uso dessa classe medicamentosa no tratamento desta população.⁵³

Antagonistas dos receptores mineralocorticoides

O estudo RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), publicado em 1999, avaliou o uso da espironolactona, em doses de 25-50mg/dia em relação ao placebo, em pacientes com ICFER (< ou igual 35%) e classe funcional III-IV, sendo interrompido precocemente por alcançar desfechos satisfatórios, com análises demonstrando 35% de redução relativa do risco de morte.⁶¹ Apesar de pacientes com CCC terem sido pouco representado nesse estudo, não foi estabelecida nenhuma outra evidência contra o seu uso.

Os antagonistas dos receptores de aldosterona parecem ser seguros na cardiomiopatia chagásica e devem ser adicionados em pacientes que já estejam em uso de IECA e BB.⁴⁷

Sacubitril-Valsartana

Em 2014, tivemos a publicação do PARADIGM-HF, estudo que validou o uso do INRA e comparou o uso desta medicação com o IECA (enalapril) no tratamento de pacientes com ICFER, demonstrando redução relativa do risco em 20% para o desfecho combinado de hospitalizações por IC e morte cardiovascular.⁵⁰ Em análise *post hoc* deste estudo, um subgrupo de pacientes com 113 portadores de CCC foi analisado, verificando-se que os pacientes do grupo de tratamento do INRA (58 pacientes) apresentaram menores riscos de mortalidade por causas cardiovasculares ou hospitalizações por IC, seja na análise do desfecho composto ou isolado.⁶² Apesar da pouca representatividade de pacientes com cardiopatia chagásica nos estudos de avaliação, essa classe medicamentosa é hoje uma alternativa válida e já incorporada na prática clínica de tratamento no paciente com CCC.⁵³

Atualmente, encontra-se em andamento o estudo PARACHUTE, exclusivo para avaliação da eficácia e segurança do sacubitril-valsartana em comparação ao enalapril, analisando-se a morbidade, mortalidade e variação do NT-proBNP em pacientes com CCC. Acreditamos que esses dados mais direcionados ao paciente com CCC nos ajudem a esclarecer, à luz da evidência, práticas clínicas mais fundamentadas para esse grupo de pacientes.

ISGLT-2

O DAPA-HF⁴⁸ e o EMPEROR-Reduced⁴⁹ foram os principais estudos publicados para avaliação dos ISGLT-2 em pacientes com ICFER. Eles compararam o uso da dapaglifozina e empaglifozina, respectivamente, contra placebo em pacientes com disfunção ventricular. O desfecho primário foi o combinado de morte por causas cardiovasculares e internações por IC. Seus resultados demonstraram redução do risco do desfecho combinado assim como redução do risco de morte por todas as causas, quando comparado ao placebo.^{48,49} Um subestudo⁶³ do DAPA-HF avaliou a eficácia e segurança da medicação, de acordo com a etiologia da IC, classificada como isquêmica ou não isquêmica, encontrando equivalência dos resultados.^{48,63}

Os pacientes com CCC também não foram representados nos grandes ensaios clínicos sobre ISGLT-2. Entretanto, não são conhecidos mecanismos de interação que possam modificar a eficácia dessa terapia neste grupo. O seu uso tem feito parte do arsenal terapêutico do tratamento da CCC, apresentando bons resultados, sendo uma classe medicamentosa já incorporada pelas diretrizes atuais.⁵³

Outras medicações usadas na CCC

Digoxina

Há poucos estudos sobre a segurança e a eficácia da digoxina nos pacientes com CCC. Existem, no entanto, evidências científicas indiretas de melhora sintomática e redução de internações hospitalares, quando usada em pacientes com ICFER.⁶⁴ Na prática clínica, o seu uso é selecionado para os pacientes que persistem com classe funcional III ou IV à despeito da terapia clínica otimizada, assim como em pacientes com fibrilação atrial com elevada resposta ventricular.⁵³

Ivabradina

Em 2010, o estudo SHIFT⁶⁵ demonstrou o uso da ivabradina na ICFER em pacientes com frequência cardíaca persistentemente maior que 70 bpm e ritmo sinusal. O estudo demonstrou redução relativa do risco de hospitalizações por IC.⁶⁵ Alguns anos após, uma análise *post hoc* desse estudo foi desenvolvida com o objetivo de avaliar o efeito da ivabradina em pacientes com CCC, e mostrou que a droga também foi eficaz em reduzir a frequência cardíaca e melhorar a classe funcional nesse grupo de pacientes.³⁸ Esses resultados merecem ser interpretados com cautela em decorrência de uma amostra limitada de pacientes com essa entidade nosológica.³⁸

Nitrato e Hidralazina

As evidências sobre o benefício clínico da combinação de hidralazina e nitrato vêm de estudos anteriores à década de 80, quando o tratamento da IC consistia apenas de medicações destinadas ao controle sintomático, sem impacto na mortalidade. Dois estudos principais embasam o uso dessa combinação nos dias de hoje. Em 1986, foi demonstrado benefício não significativo sobre a mortalidade⁶⁶ e em 1991,

adicional de sobrevida nos pacientes do estudo em uso de enalapril (18%) versus hidralazina e nitrato.⁶⁷

Entretanto, desfechos fisiológicos sugerem que os efeitos vasodilatadores do enalapril e da combinação de hidralazina e nitrato podem ser complementares,⁶⁷ beneficiando pacientes congestos, com alteração de função renal ou hipercalemia, o que limita o uso do IECA. Em contraponto, existem dificuldades posológicas, não tendo ainda no Brasil o comprimido conjugado.

Diuréticos

Os diuréticos agem principalmente no alívio dos sintomas congestivos em pacientes com IC. Não há evidências sobre a sua associação com redução de mortalidade. São recomendados em pacientes com CCC e FE reduzida que se apresentam em estado congestivo, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida.⁴⁷

Terapia para arritmias e distúrbios de condução

A cardiomiopatia Chagásica caracteriza-se por acometimento significativo do miocárdio e do sistema de condução, sendo causa importante de morbimortalidade em indivíduos em fase produtiva de suas vidas. O BRD está frequentemente associado ao BDASE, já o BRE apresenta pior prognóstico.²⁵⁻²⁷ O Bloqueio Atrioventricular (BAV) é comum, apresentando-se em graus variados, podendo ser a primeira manifestação da doença. Podem ocorrer BAV total e BAV avançados com necessidade de implante de marca-passo definitivo por maior risco de morte súbita por assistolia. A doença do nó sinusal pode se manifestar como bradicardia sinusal e pausas secundárias ao bloqueio sinoatrial. A fibrilação atrial (5% dos ECGs) geralmente associa-se a dano miocárdico mais pronunciado e extenso e é prenúncio de mau prognóstico.^{25,26,68}

A morte súbita cardíaca é a principal causa de óbito (55-65% dos pacientes), sendo frequentemente associada a manifestações de IC. O principal mecanismo são arritmias cardíacas complexas como taquicardia ventricular e fibrilação ventricular.⁶⁹⁻⁷¹

Na Tabela 1, encontram-se as arritmias na DC preditoras da ocorrência de morte súbita e seus respectivos tratamentos.

Terapia antitrombótica

A incidência de fenômenos tromboembólicos em pacientes com cardiopatia chagásica é mais alta naqueles com disfunção ventricular, aneurisma de ponta ou trombose mural do VE e arritmias.^{47,73}

A anticoagulação é recomendada para pacientes com CCC que apresentem fibrilação atrial permanente ou paroxística, eventos tromboembólicos prévios ou presença de trombo cardíaco detectado por exame de imagem. Também pode ser indicada na presença de aneurismas apicais.⁴⁷ Os antiplaquetários não têm, até o momento, evidência científica na prevenção de eventos tromboembólicos na DC, mas a aspirina pode ser usada em pacientes com alto risco de sangramento, na prevenção de acidentes vasculares cerebrais.

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Principais arritmias na Doença de Chagas predictoras de morte súbita e seus respectivos tratamentos

Arritmia	Características gerais	Tratamento medicamentoso	Terapia invasiva CDI e/ou Ablação por RF
Extrassístoles ventriculares (EVs)	– 86-88% dos pacientes sem IC e em quase todos com IC – Densidade elevada: >1000EV/hora em 45-89% dos pacientes (a depender da FE)	– Sintomático na ausência de disfunção ventricular: Pode usar: betabloqueadores (nadolol ou sotalol ou propafenona) – Se ICFER Pode usar: amiodarona (200-600mg/dia) por sua maior eficácia em diminuir a densidade de EV	– Não tem indicação
Taquicardia Ventricular não sustentada (TVNS)	– 40% dos pacientes – Preditor independente de mortalidade arritmica e global, principalmente em pacientes com escore de RASSI elevado – Na presença de IC, aumenta em até 15 vezes a mortalidade	– Sem disfunção ventricular Tratar da mesma forma que pacientes com EV – Se ICFER Opções disponíveis Betabloqueador Amiodarona (ECR utilizando amiodarona: GESICA e EPAMSA) – Presença de sintomas Antiarrítmicos: betabloqueadores, sotalol, amiodarona (disfunção de VE e/ou fibrose importante)	– Prevenção primária na Cardiopatia Chagásica crônica quando tiver TVNS com FEVE< 35% em tratamento clínico otimizado (CR II b NE C)** – Aguardando a conclusão do ECR multicêntrico brasileiro (estudo CHAGASICS), comparando amiodarona x CDI na redução de mortalidade total (prevenção primária)
Taquicardia ventricular sustentada (TVS)	– Apresenta pior prognóstico – Reproduzida em aproximadamente 80% a 85% dos estudos eletrofisiológicos (EES)	– Baseado apenas em estudos observacionais comparando a amiodarona x CDI na cardiopatia chagásica e na extrapolação de dados de ECR realizados em outras cardiopatias – Indicação do uso da amiodarona de acordo com as diretrizes atuais (GR ponderado)*: TVS estável com FE >40% (NE B) TVS com síncope e FE>40% (NE B) Síncope associada a TVS monomórfica induzida ao EEF e FE>40% (NE B) Tratamento de TVS espontânea ou de TVNS sintomática com indução de TVS ao EEF (NE B) Pacientes com recomendação forte de CDI e com expectativa de vida limitada ou sem acesso ao dispositivo (NE C)	– Sem evidência da indicação de CDI na prevenção primária de Morte Súbita – TVS estável com FEVE<35% em tratamento clínico otimizado (CR I; NE C)** – TVS estável com FEVE>35% em tratamento clínico otimizado (CR IIa; NE C)** – Ablação por radiofrequência na recorrência da TVS a despeito de terapia otimizada, na diminuição dos choques ou tempestades arritmicas – Modulação autonômica pode ser utilizada se houver contra-indicação para a ablação (simpatectomia cervicotorácica bilateral)

(*) Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Diagnóstico e Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas.⁵³

(**) Recomendações da Diretriz Brasileira de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis de 2023.⁷² CDI: cardiodesfibrilador implantável; CR: classe de recomendação; ECR: ensaio clínico randomizado; FE: fração de ejeção; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GR: grau de recomendação; IC: insuficiência cardíaca; ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NE: nível de evidência; RF: radiofrequência; VE: ventrículo esquerdo; EEF: estudo eletrofisiológico

Transplante cardíaco

Em pacientes com CCC avançada, refratários à terapia medicamentosa otimizada, o transplante cardíaco torna-se uma opção. Os critérios de seleção não diferem da avaliação geral dos pacientes com outras etiologias, exceto a presença do acometimento gastrointestinal (megaesôfago e/ou megacólon) que contraindica, de forma relativa, o procedimento. O

resultado de transplantes nesta população, a curto e a longo prazo, tem sido descrito com melhores desfechos de sobrevida quando comparados a outros grupos de transplantados cardíacos.⁷⁴

O uso da terapia imunossupressora pode aumentar a chance de reativação da DC. O regime de imunossupressão com doses mais baixas têm demonstrado menores taxas de

reativações e melhores resultados, sem aumento na rejeição do enxerto associado.^{74,75} A despeito da possibilidade de reativação da DC, a profilaxia pré-transplante com terapia antitripanossômica não é recomendada, porém a resposta terapêutica ao benzonidazol em pacientes com reativação tem se revelado bastante satisfatória.⁷⁶

Conclusão

A DC persiste como uma doença negligenciada apresentando desfavorável evolução entre os portadores da CCC tendo em vista a alta mortalidade e grave comprometimento na qualidade de vida. Há alguns anos, pelo processo de emigração dos países considerados endêmicos para locais não endêmicos, a doença tomou proporções globais, deixando de ser um problema de saúde pública exclusivo da América Latina.

O apoio e o suporte da equipe multidisciplinar são importantes para a manutenção do cuidado holístico dos pacientes. Medidas não farmacológicas devem ser reforçadas a cada consulta, valorizando o papel ativo do paciente e seu envolvimento com as intervenções terapêuticas propostas. Um melhor manejo farmacológico ainda esbarra nos interesses de grandes indústrias farmacêuticas. Por isso, muito do que temos de tratamento clínico são ainda extrapolações de grandes ensaios clínicos envolvendo outras doenças que também levam à IC.

A detecção oportuna, o cuidado integral, a notificação e a vigilância epidemiológica das pessoas com DC devem ser reforçadas não só com ampliação de recursos e especialmente com capacitação adequada dos profissionais em todos os níveis de atendimento. A atenção primária firma-se assim como grande protagonista do progresso do controle e da notificação de casos relacionados à DC, o que contribuiria para melhores resultados no cuidado aos portadores da doença.

Referências

1. Dias JCP. Chagas Disease (American Trypanosomiasis). In: Marcondes CB, editor. *Arthropod Borne Diseases*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 245-75.
2. Organización Panamericana de la Salud. Synthesis of Evidence: Guidance for the Diagnosis and Treatment of Chagas disease. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e28. doi: 10.26633/RPSP.2020.28.
3. Lidani KCF, Andrade FA, Bavia L, Damasceno FS, Beltrame MH, Messias-Reason JJ, et al. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Front Public Health*. 2019;7:166. doi: 10.3389/fpubh.2019.00166.
4. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects 2019: Highlights*. New York: UN; 2019.
5. Sousa TCM, Amancio F, Hacon SS, Barcellos C. Climate-Sensitive Diseases in Brazil and the World: Systematic Review. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:e85. doi: 10.26633/RPSP.2018.85.
6. Carbajal-de-la-Fuente AL, Sánchez-Casaccia P, Piccinali RV, Provecho Y, Salvá L, Meli S, et al. Urban Vectors of Chagas Disease in the American Continent: A Systematic Review of Epidemiological Surveys. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(12):e0011003. doi: 10.1371/journal.pntd.0011003.
7. Dias JC, Ramos AN Jr, Contijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25(spe):7-86. doi: 10.5123/S1679-49742016000500002.
8. Organização Pan-Americana da Saúde. OPAS: 70% das pessoas com Chagas não sabem que estão infectadas - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. Washington: OPAS; 2021 [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.paho.org/pt/noticias/13-4-2021-opas-70-das-pessoas-com-chagas-nao-sabem-que-estao-infectadas>
9. Brito AKSB, Sousa DRT, Silva EFD Jr, Ruiz HJDS, Arcanjo ARL, Ortiz JV, et al. Acute Micro-Outbreak of Chagas Disease in the Southeastern Amazon: A Report of Five Cases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55:e0687. doi: 10.1590/0037-8682-0687-2021.
10. Oliveira Wd Jr. All-Around Care for Patients with Chagas Disease: A Challenge for the XXI Century. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(Suppl 1):181-6. doi: 10.1590/s0074-02762009000900024.
11. Vizzoni AG, Varela MC, Sangenis LHC, Hasslocher-Moreno AM, Brasil PEA, Saraiva RM. Ageing with Chagas Disease: An Overview of an Urban Brazilian Cohort in Rio de Janeiro. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):354. doi: 10.1186/s13071-018-2929-y.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Guia para Notificação de Doença de Chagas Crônica (DCC). E-SUS Notifica Versão 3.00.00. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [cited 2023 Apr 16]. Available from: www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas/arquivos/2023/guia-para-notificacao-de-doenca-de-chagas-cronicas-dcc.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Número Especial 2021 [Internet]. [cited 2023 Apr 16]. Available

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Alves SMM, Silva BMS, Barbosa ED; Obtenção de dados: Alves SMM, Silva BMS, Barbosa ED; Análise e interpretação dos dados: Alves SMM, Silva BMS, Barbosa ED, Medeiros CA, Barros MNDS, Cavalcanti MGAM, Assunção MELSM, Lorena VMB, Albuquerque ALT, Lucena RA, Pereira Júnior CB, Costa LR, Carrazzone CFV; Redação do manuscrito: Alves SMM, Silva BMS, Barbosa ED, Medeiros CA, Barros MNDS, Cavalcanti MGAM, Assunção MELSM, Lorena VMB, Albuquerque ALT, Lucena RA, Montenegro CEL, Pereira Júnior CB, Costa LR, Carrazzone CFV, Oliveira Júnior W; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Alves SMM, Silva BMS, Barbosa ED, Medeiros CA, Barros MNDS, Montenegro CEL, Oliveira Júnior W.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Artigo de Revisão

- from: www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_chagas_14abr21_b.pdf.
14. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(5):456-66. doi: 10.1056/NEJMra1410150.
 15. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241.
 16. Gomes YM, Lorena VM, Luquetti AO. Diagnosis of Chagas Disease: What has been Achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(Suppl 1):115-21. doi: 10.1590/s0074-02762009000900017.
 17. Pereira AC. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chagas disease. *Lancet*. 2019;393(10180):1486-7. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30288-0.
 18. Costa-Oliveira CND, Paiva-Cavalcanti M, Barros MDS, Nakazawa M, Melo MGN, Silva RP, et al. Outbreak of Chagas disease in Brazil: Validation of a Molecular Diagnostic Method. *Exp Parasitol*. 2023;247:108478. doi: 10.1016/j.exppara.2023.108478.
 19. D'Ávila DA, Galvão LMC, Sousa GR, Britto C, Moreira OC, Chiari E. Monitoring the Parasite Load in Chronic Chagas Disease Patients: Comparison between Blood Culture and Quantitative Real Time PCR. *PLoS One*. 2018;13(11):e0208133. doi: 10.1371/journal.pone.0208133.
 20. Melo MF, Moreira OC, Tenório P, Lorena V, Lorena-Rezende I, Oliveira W Jr, et al. Usefulness of Real Time PCR to Quantify Parasite Load in Serum Samples from Chronic Chagas Disease Patients. *Parasit Vectors*. 2015;8:154. doi: 10.1186/s13071-015-0770-0.
 21. Pereira LB. Validação de Kit Imunocromatográfico Rápido para Detecção da Doença de Chagas [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2018. doi:10.11606/D.17.2018.tde-13092018-152402.
 22. Moreira OC, Ramírez JD, Velázquez E, Melo MF, Lima-Ferreira C, Guhl F, et al. Towards the Establishment of a Consensus Real-Time qPCR to Monitor Trypanosoma Cruzi Parasitemia in Patients with Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy: A Substudy from the BENEFIT Trial. *Acta Trop*. 2013;125(1):23-31. doi: 10.1016/j.actatropica.2012.08.020.
 23. Marques DS, Canesin MF, Baruffa F Jr, Fuganti CJ, Barretto AC. Evaluation of Asymptomatic Patients with Chronic Chagas Disease Through Ambulatory Electrocardiogram, Echocardiogram and B-Type Natriuretic Peptide Analyses. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):336-43. doi: 10.1590/s0066-782x2006001600017.
 24. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, et al. Value of the Electrocardiogram in Identifying Heart Failure Due To Left Ventricular Systolic Dysfunction. *BMJ*. 1996;312(7025):222. doi: 10.1136/bmj.312.7025.222.
 25. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro ALP. Electrocardiogram and Chagas Disease: A Large Population Database of Primary Care Patients. *Glob Heart*. 2015;10(3):167-72. doi: 10.1016/j.gheart.2015.07.001.
 26. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleigh AC, Ramos NB, et al. Cardiac Morbidity and Mortality Due To Chagas' Disease: Prospective Electrocardiographic Study of a Brazilian Community. *Circulation*. 1987;75(6):1140-5. doi: 10.1161/01.cir.75.6.1140.
 27. Alencar MC, Rocha MO, Lima MM, Costa HS, Sousa GR, Carneiro RC, et al. Heart Rate Recovery in Asymptomatic Patients with Chagas Disease. *PLoS One*. 2014;9(6):e100753. doi: 10.1371/journal.pone.0100753.
 28. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of Echocardiography for Diagnosis and Prognosis of Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy without Heart Failure. *Heart*. 2004;90(6):655-60. doi: 10.1136/hrt.2003.018960.
 29. Acquatella H. Echocardiography in Chagas Heart Disease. *Circulation*. 2007;115(9):1124-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627323.
 30. Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor Segmental Wall Motion Abnormalities Detected in Patients with Chagas' Disease Have Adverse Prognostic Implications. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):483-7. doi: 10.1590/s0100-879x2006000400008.
 31. Nunes MC, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar Aspects of Cardiogenic Embolism in Patients with Chagas' Cardiomyopathy: A Transthoracic and Transesophageal Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(7):761-7. doi: 10.1016/j.echo.2005.01.026.
 32. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Barbosa FB, Rocha MO. Ischemic Cerebrovascular Events in Patients with Chagas Cardiomyopathy: A Prospective Follow-Up Study. *J Neurol Sci*. 2009;278(1-2):96-101. doi: 10.1016/j.jns.2008.12.015.
 33. Barros MV, Leren IS, Edvardsen T, Haugaa KH, Carmo AA, Lage TA, et al. Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography Is Associated with Malignant Arrhythmias in Chagas Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):368-74. doi: 10.1016/j.echo.2015.12.008.
 34. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial Delayed Enhancement by Magnetic Resonance Imaging in Patients with Chagas' Disease: A Marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1553-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.067.
 35. Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Delayed Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Imaging can Identify the Risk for Ventricular Tachycardia in Chronic Chagas' heart Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):421-30. doi: 10.1590/s0066-782x2012005000031.
 36. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients with Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577-87. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2195.
 37. Souza EN, Rohde LE, Ruschel KB, Mussi CM, Silva LB, Biolo A, et al. A Nurse-Based Strategy Reduces Heart Failure Morbidity in Patients Admitted for Acute Decompensated Heart Failure in Brazil: The HELEN-II Clinical Trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):1002-8. doi: 10.1002/ehf.125.
 38. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
 39. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
 40. Paz LFA, Medeiros CA, Martins SM, Bezerra SMMDS, Oliveira W Jr, Silva MBA. Quality of Life Related to Health for Heart Failure Patients. *Rev Bras Enferm*. 2019 Nov;72(suppl 2):140-6. doi: 10.1590/0034-7167-2018-0368.
 41. Sanmartino M, Forsyth CJ, Avaria A, Velarde-Rodríguez M, Gómez I Prat J, et al. The Multidimensional Comprehension of Chagas Disease. Contributions, Approaches, Challenges and Opportunities from and Beyond the Information, Education and Communication field. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2022;117:e200460. doi: 10.1590/0074-02760200460.
 42. Lima MM, Rocha MO, Nunes MC, Sousa L, Costa HS, Alencar MC, et al. A Randomized Trial of the Effects of Exercise Training in Chagas Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):866-73. doi: 10.1093/eurjhf/hfq123.
 43. Borges JP, Mendes FSNS, Rangel MVDS, Lopes GO, Silva GMS, Silva PS, et al. Exercise Training Improves Microvascular Function in Patients with Chagas Heart Disease: Data from the PEACH Study. *Microvasc Res*. 2021;134:104106. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104106.
 44. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1507574.
 45. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro ALP, Okonko DO, Oliveira BM, Pinto AS, et al. A Randomized Trial of Carvedilol after Renin-Angiotensin System Inhibition in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2007;153(4):544.e1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2006.12.017.
 46. Quiros FR, Morillo CA, Casas JP, Cubillos LA, Silva FA. CHARITY: Chagas Cardiomyopathy Bisoprolol Intervention Study: A Randomized Double-Blind Placebo Force-Titration Controlled Study with Bisoprolol in Patients with Chronic Heart Failure Secondary to Chagas Cardiomyopathy [NCT00323973]. *Trials*. 2006;7:21. doi: 10.1186/1745-6215-7-21.

47. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-e209. doi: 10.1161/CIR.0000000000000599.
48. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
49. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
50. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
51. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
52. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.
53. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Oliveira GMM, Correia LCL, Ramos AN Jr, Hasslocher-Moreno AM, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Diagnóstico e Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas. 2022:1-360. doi: 10.1590/SciELOPreprints.4820
54. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-75. doi: 10.1056/NEJMoa010713.
55. Young JB, Dunlap ME, Pfeiffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and Morbidity Reduction with Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: Results of the CHARM Low-Left Ventricular Ejection Fraction Trials. *Circulation*. 2004;110(17):2618-26. doi: 10.1161/01.CIR.0000146819.43235.A9.
56. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin Receptor Blockers for Heart Failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):CD003040. doi: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.
57. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, et al. Beta-Blocker Therapy and Mortality of Patients with Chagas Cardiomyopathy: A Subanalysis of the REMADHE Prospective Trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):82-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.882035.
58. Wikstrand J. MERIT-HF--Description of the Trial. *Basic Res Cardiol*. 2000;95(Suppl 1):190-7. doi: 10.1007/s003950070016.
59. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
60. Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinalli-Neto A, Rocha BF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA. Effects of B-Blockers on Outcome of Patients with Chagas' Cardiomyopathy with Chronic Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2011;151(2):205-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.05.033.
61. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
62. Albuquerque DC, Souza JD Neto, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031.
63. Butt JH, Nicolau JC, Verma S, Docherty KF, Petrie MC, Inzucchi SE, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Aetiology in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Insights from the DAPA-HF Trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(4):601-13. doi: 10.1002/ehf.2124.
64. Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
65. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): A Randomised Placebo-Controlled Study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
66. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52. doi: 10.1056/NEJM198606123142404.
67. Cohn JN, Johnson C, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A Comparison of Enalapril with Hydralazine-Isosorbide Dinitrate in the Treatment Of Chronic Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303-10. doi: 10.1056/NEJM199108013250502.
68. Ribeiro ALP, Sabino EC, Marcolino MS, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, et al. Electrocardiographic Abnormalities in Trypanosoma Cruzi Seropositive and Seronegative Former Blood Donors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(2):e2078. doi: 10.1371/journal.pntd.0002078.
69. Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Vegas E, Chuecos R. Ventricular Arrhythmias and Left Ventricular Myocardial Function in Chronic Congestive Patients. *Int J Cardiol*. 1990;28(1):35-41. doi: 10.1016/0167-5273(90)90006-q.
70. Lopes ER. Sudden Death in Patients with Chagas Disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94 (Suppl 1):321-4. doi: 10.1590/s0074-02761999000700061.
71. Rassi A Jr, Rassi SC, Rassi A. Sudden Death in Chagas' Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):75-96. doi: 10.1590/s0066-782x2001000100008.
72. Teixeira RA, Fagundes AA, Baggio JM Jr, Oliveira JC, Medeiros PTJ, Valdígem BP, et al. Brazilian Guidelines for Cardiac Implantable Electronic Devices - 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(1):e20220892. doi: 10.36660/abc.20220892.
73. Andrade JP, Marin JA Neto, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chagas' Heart Disease: Executive Summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):434-42. doi: 10.1590/s0066-782x2011000600002.
74. Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A Systematic Review of Studies on Heart Transplantation for Patients with End-Stage Chagas' Heart Disease. *J Card Fail*. 2009;15(3):249-55. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.023.
75. Fiorelli AI, Stolf NA, Honorato R, Bocchi E, Bacal F, Uip D, et al. Later Evolution after Cardiac Transplantation in Chagas' Disease. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2793-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.05.038.
76. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Uip D, Bacal F, Higuchi ML, et al. Heart Transplantation for Chronic Chagas' Heart Disease. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(6):1727-33. doi: 10.1016/0003-4975(96)00141-5.

