

TRANSPLANTE CARDÍACO NA DOENÇA DE CHAGAS

HEART TRANSPLANTATION IN CHAGAS DISEASE

RESUMO

Dirceu Rodrigues Almeida¹

1. Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP-EPM, Divisão de Insuficiência Cardíaca, Miocardiopatias e Transplante Cardíaco

Correspondência: Rua Alberto Hodge 472, Cep 04740-020, São Paulo, Brasil. dirceu-almeida@uol.com.br

A doença de Chagas afeta 16 a 18 milhões de pessoas na América Latina. No Brasil, estima-se a existência de 5 a 7 milhões de chagásicos, encontrados em quase todos os estados brasileiros. Aproximadamente 30% dos infectados desenvolvem a forma crônica da doença, com elevadas taxas de morbidade e mortalidade pelo envolvimento cardíaco, e a miocardiopatia chagásica apresenta pior prognóstico quando comparada a outras etiologias da insuficiência cardíaca. Em nosso meio, aproximadamente 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica refratária ao tratamento clínico, encaminhados para transplante cardíaco têm como etiologia a doença de Chagas. A experiência acumulada no Brasil demonstra que, a despeito de elevadas taxas da reativação da infecção pelo *T. cruzi* em decorrência da imunossupressão, os resultados do transplante cardíaco na doença de Chagas são altamente satisfatórios e com evolução pós-transplante a médio e longo prazo semelhante aos resultados do transplante cardíaco em pacientes não chagásicos. Esses resultados colocam o transplante cardíaco como uma excelente opção terapêutica nos casos de pacientes chagásicos com grave comprometimento funcional ou com arritmias malignas.

Descritores: Doença de Chagas; Miocardiopatia Chagásica; Insuficiência cardíaca; Transplante cardíaco.

ABSTRACT

*Chagas disease affects 16 to 18 million people in Latin America. In Brazil, the estimate is that there are 5-7 million people infected, located in almost all Brazilian states. Approximately 30% of those infected develop the chronic form of the disease, with high morbidity and mortality rates due to cardiac involvement, and Chagas cardiomyopathy has worse prognosis when compared to other causes of heart failure. In Brazil, approximately 30% of patients with chronic heart failure refractory to medical treatment, referred for heart transplantation have Chagas disease as etiology. The cumulative experience in Brazil shows that despite high rates of reactivation of infection with *T. cruzi* due to immunosuppression, the results of heart transplantation in Chagas disease are highly satisfactory and the results post-transplant in medium and long-term are similar to those of heart transplantation in patients without Chagas disease. These results make heart transplantation an excellent therapeutic option in cases of patients with Chagas disease with severe functional impairment or malignant arrhythmias.*

Descriptors: Chagas Disease; Chagasic cardiomyopathy; Heart failure; Heart transplantation.

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e descoberta por Carlos Chagas em 1909, é endêmica na América Latina.¹ A prevalência da infecção humana é estimada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 15 a 25 milhões de pessoas infectadas, e um grande contingente populacional ainda vive sob o risco de adquiri-la (WHO, 2002).² No Brasil, estima-se a existência de 2,5 a 5 milhões de indivíduos infectados, encontrados em quase todos os estados brasileiros, porém, com grande predomínio nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, nessa, devido ao grande fluxo migratório rural para grandes centros urbanos.^{3,4}

O envolvimento cardíaco na doença de Chagas é a forma mais grave da doença, ocorrendo em 30-40% dos indivíduos infectados.⁵ A forma aguda da doença, adquirida pela transmissão silvestre é raramente vista no dias atuais. Entretanto, surgem nos últimos anos, casos agudos decorrentes de outras formas de transmissão da doença como a via transfusional, transmissão por transplante de órgãos, transmissão pela via oral (ingestão de alimentos contaminados), e os casos de reativação da infecção em decorrência de condições de imunossupressão como quimioterapias, após transplantes de órgãos.⁶ Aproximadamente 60-70% dos indivíduos infectados não desenvolverão doença clínica na evolução e permanecerão na chamada forma

indeterminada da doença e terão bom prognóstico em longo prazo.⁷ Dos indivíduos com envolvimento cardíaco, 20 a 30% irão desenvolver a miocardiopatia chagásica crônica, a forma mais grave da doença, caracterizada, por disfunção biventricular severa, insuficiência cardíaca progressiva, distúrbios graves da condução atrioventricular e arritmias ventriculares complexas, e fenômenos tromboembólicos, com elevados índices de morbidade e mortalidade, seja por falência miocárdica ou por morte súbita.^{5,8,9} Está bem destacado na literatura, que os pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica tem pior prognóstico em relação aos pacientes não chagásicos.^{10,11} Na evolução, os pacientes sintomáticos e com baixa fração de ejeção apresentam taxas de mortalidade de 50-60% em dois anos,^{8,10} sendo atualmente, em nosso meio, uma das causas mais frequentes de insuficiência cardíaca refratária que requerem avaliação e indicação de transplante cardíaco.¹²⁻¹⁴ Neste artigo, de forma bem prática, faremos considerações sobre o transplante cardíaco no tratamento da miocardiopatia chagásica.

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA

Ao contrário da fase aguda da doença, na miocardiopatia chagásica crônica o tratamento específico da doença não parece alterar a história natural da doença e, portanto não está indicado.^{15,16} Assim, o tratamento obedece os mesmos princípios do tratamento da insuficiência cardíaca de outras etiologias, com algumas particularidades e com algumas dificuldades inerentes à etiologia chagásica.¹⁷ A grande dificuldade em se avaliar os efeitos da terapêutica farmacológica moderna da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e fato de que os pacientes chagásicos não foram contemplados nos grandes estudos randomizados que validam o tratamento da insuficiência cardíaca. Deste modo, o tratamento da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica advém da extrapolação das recomendações terapêuticas de outras etiologias. Da mesma forma, os pacientes chagásicos não foram incluídos nos ensaios clínicos que validaram efeitos da terapia de ressincronização ventricular na insuficiência cardíaca, bem como dos benefícios do cardiodesfibrilador implantável para redução da morte súbita, essas limitações terapêuticas de impacto associadas ao grave prognóstico da doença suscitou a necessidade absoluta de se tentar empregar a terapêutica cirúrgica com o transplante cardíaco nos pacientes com doença avançada. A despeito do terceiro transplante cardíaco realizado no mundo ter sido para um paciente chagásico, realizado pelo professor Zerbini no Brasil em 1968, a grande experiência acumulada em transplante cardíaco no mundo desenvolvido foi consolidada em pacientes portadores de cardiopatias de etiologia não chagásica,¹⁸ portanto coube aos centros transplantadores do Brasil o desafio de aplicar e implementar o transplante cardíaco em pacientes chagásicos a partir de 1994. A miocardiopatia chagásica é uma doença evolutiva, de grave prognóstico, com elevados índices de morbidade e mortalidade a despeito do tratamento clínico otimizado, em um grande contingente de chagásicos devem receber consideração para transplante cardíaco, na nossa experiência, os chagásicos representam 30-40% dos pacientes avaliados para transplante cardíaco.^{14,19}

INDICAÇÃO E SELEÇÃO DO RECEPTOR CHAGÁSICO PARA TRANSPLANTE CARDÍACO

Existe consenso entre os especialistas que a miocardiopatia chagásica carrega um pior prognóstico quando comparado a outras etiologias e ainda existe um contingente elevado de pacientes em nosso meio que devem receber consideração e avaliação para transplante cardíaco. De modo geral, os critérios para indicação de transplante cardíaco em pacientes chagásicos são aqueles recomendados pelas diretrizes para outras cardiopatias.²⁰ (Tabela 1)

Na estratificação de risco dos pacientes com miocardiopatia chagásica devemos considerar vários parâmetros que se traduzem em pior prognóstico. A persistência de classe funcional III e IV após a otimização do tratamento clínico se associa a altas taxas de mortalidade em um ano. A presença de baixa voltagem do QRS e fibrilação atrial no eletrocardiograma traduzem a doença mais avançada e mais grave. A cardiomegalia na radiografia de tórax e baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo (<30%) associada à disfunção do ventrículo direito também são importantes fatores prognósticos.²¹ Neste contexto, o escore de risco validado por Rassi e colaboradores tem grande importância prática na identificação de pacientes chagásicos de alto risco e, apesar de não ter sido validado especificamente para indicação de transplante cardíaco, o mesmo pode e deve ser utilizado na estratificação e identificação dos pacientes de maior risco que deveriam receber consideração para transplante cardíaco.²² (Figura 1) A presença de hipotensão grave, congestão persistente, insuficiência renal e arritmia ventricular complexa são marcadores de alta mortalidade e indicam a necessidade de prioridade para transplante cardíaco.

Tabela 1. Indicações para transplante cardíaco utilizadas no Programa de Transplante Cardíaco da Universidade Federal de São Paulo.

Classe I

Após otimização terapêutica:

1. $VO_{2max} < 10$ ml/kg/min atingindo o limiar aeróbico.
2. Arritmias ventriculares graves e refratárias (taquicardia ventricular sustentada ou tempestade elétrica)
3. Taquicardia ventricular sustentada refratária ou recorrente, tempestade elétrica e fração de ejeção ventricular < 30%
4. Pacientes em situação de prioridade (Dependência de drogas vasoativas, suporte circulatório mecânico)
5. Classe funcional IV persistente

Classe II

Após otimização terapêutica:

1. Retenção hídrica grave apesar do tratamento clínico otimizado e aderência comprovada.
2. Classe funcional III intermitente ou IV com hiponatremia persistente, insuficiência renal ou TVNS frequentes.

Classe III

1. FEVE < 20% isolada
2. Classe funcional III ou IV sem otimização terapêutica
3. Arritmia ventricular assintomática
4. $VO_{2max} > 15$ ml/kg/min, sem outras indicações

VO_{2max} – pico de consumo de O_2 ; TVNS – Taquicardia ventricular não sustentada; FEVE – fração de ejeção ventricular esquerda.

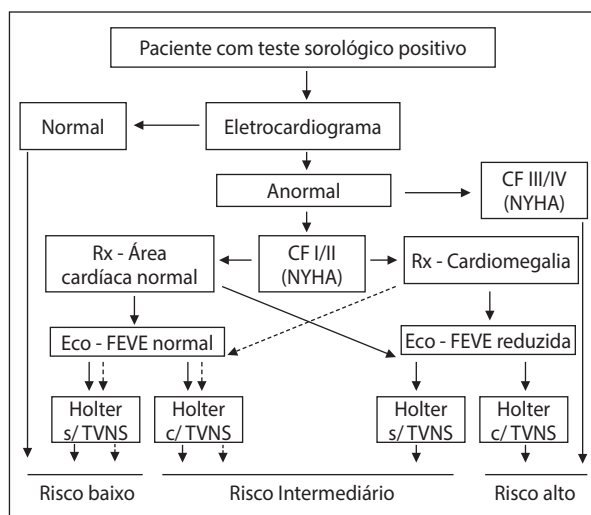


Figura1. Algoritmo para estratificação de risco em portadores de Doença de Chagas (Adaptado de Rassi e col.).²²

Na avaliação do paciente chagásico e potencial candidato a receptor de transplante cardíaco é muito importante a investigação de comprometimento digestivo (megaesôfago e/ou megacólon). Embora a concomitância de cardiopatia grave e megas avançados sejam infrequentes na nossa experiência, a presença desta associação pode trazer complicações e comprometer o resultado do transplante cardíaco, no megaesôfago por dificultar a nutrição, ingestão dos imunossupressores, aumentar o risco de pneumonia aspirativa e no megacólon pode aumentar o risco de infecção por megacólon tóxico. Na avaliação destes pacientes recomendamos rotineiramente a realização de esofagograma contrastado e enema opaco para exclusão de megaesôfago e/ou megacólon que se estiverem presentes em graus III ou IV, devem ser corrigidos cirurgicamente antes do transplante cardíaco. Outro fator importante na seleção destes pacientes é a investigação da associação com esquistossomose hepatoesplênica e hipertensão portal que pode ser confundida com o quadro de insuficiência cardíaca direita. Neste contexto a endoscopia digestiva pode afastar a presença de varizes de esôfago de grau importante e a ultrassonografia com Doppler para avaliação do comprometimento hepático e da hipertensão portal, nos casos duvidosos a ressonância magnética hepática pode ser necessária para excluir o comprometimento hepático pela esquistossomose. Cabe ressaltar os aspectos positivos desta população com perspectiva ao transplante cardíaco: tratam-se de pacientes jovens (25 a 50 anos), que geralmente não possuem comorbidades, e geralmente não evoluem com hipertensão pulmonar.

RESULTADOS DO TRANSPLANTE CARDÍACO NA DOENÇA DE CHAGAS

O transplante cardíaco para os portadores de miocardiopatia de etiologia chagásica suscitou muitas dúvidas e chegou a ser contraindicado.²³ Por ser uma doença de etiologia infecciosa sistêmica, incurável, com participação da ativação imunológica na sua patogênese, e sem tratamento específico capaz de erradicar o parasita, com potencial para reativação da infecção pela imunossupressão, fatores que

poderiam contribuir para aumentar morbidade e mortalidade precoce pós transplante e poderiam comprometer a função do enxerto a curto e longo prazo. Vários estudos têm demonstrado de maneira inequívoca a presença e a viabilidade de parasitas, tanto no miocárdio de pacientes com a forma crônica da doença de Chagas, quanto em outros tecidos como baço e suprarrenais.^{24,25} Suspeita-se, assim, que caso ocorra reativação da infecção após o transplante cardíaco, que os mesmos mecanismos patogênicos envolvidos na miocardiopatia chagásica crônica poderiam recorrer no coração transplantado e comprometer a função do enxerto a curto ou longo prazo.

Para provar esta tese da reativação com a utilização da imunossupressão Hayes e Kierszenbaum utilizaram animais (camundongos) na fase crônica da doença de Chagas e submeteram os animais a imunossupressão com ciclofosfamida.²⁶ Neste experimento, houve recrudescência da doença, com elevação da parasitemia, aumento da incidência de miocardite e da mortalidade, achados documentados posteriormente também para outras drogas, como corticoesteroides e ciclosporina.²⁷⁻²⁹ Na Argentina, Buollon e colaboradores realizaram transplante cardíaco em cães infectados cronicamente com *T. cruzi* e submeteram os animais ao esquema triplice de imunossupressão (corticoide, azatioprina e ciclosporina), esquema classicamente utilizado para prevenção de rejeição em transplante cardíaco em humanos. Neste experimento observou-se reativação da infecção pelo *T. cruzi* com parasitemia em 100% dos animais e todos morreram em decorrência de miocardite e/ou encefalite.³⁰ Os primeiros transplantes cardíacos realizados em pacientes chagásicos foram realizados pioneiramente no Brasil por Zerbini e colaboradores no Instituto do Coração de São Paulo e na experiência inicial de 13 pacientes transplantados se verificou ineficácia da profilaxia da reativação com o benzonidazol, altas taxas de reativação da infecção pelo *T. cruzi* e elevada incidência de linfomas num período curto de observação.³¹ Mesmo com estes resultados alarmantes, diante da grande demanda e da gravidade e do prognóstico da miocardite chagásica, diversos grupos no Brasil continuaram a realizar transplantes em pacientes chagásicos e com o aprendizado que devemos utilizar doses menores de imunossupressores. As taxas de sobrevida reportadas são similares às encontradas em outras miocardiopatias e não parecem, pelo menos em médio prazo, sofrer influência dos episódios de reativação.³²⁻³⁴ Carvalho et al. em acompanhamento de 10 pacientes chagásicos submetidos a transplante cardíaco por até 10 anos, reportaram 30,0% de reativação. Nestes episódios, não houve miocardite, clínica ou laboratorial, e todos os pacientes permaneceram com boa função ventricular.³² Almeida et al., com 15 pacientes chagásicos acompanhados por 3 anos, encontraram reativações em 4 pacientes (26.6%), cutâneas em três deles e miocardite com sintomas de insuficiência cardíaca em um paciente.³³ Todos tiveram diagnóstico confirmado por hemoculturas, xenodiagnóstico e biópsia cutânea e endomiocárdica. Após realização de tratamento específico, houve reversão do quadro da reativação em todos os pacientes, e sem sequelas para a função ventricular.³³ Betesti e col. também reportaram bons resultados com o transplante cardíaco na doença de chagas a despeito da presença de reativações.³⁴ Por fim, o registro brasileiro de transplante cardíaco

em doença de Chagas confirmou os resultados dos centros demonstrando que os pacientes chagásicos se beneficiam do transplante cardíaco da mesma forma que os pacientes não chagásicos.³⁵ Bacal et al. compararam a influência de dois diferentes protocolos de imunossupressão em 39 pacientes submetidos a transplante cardíaco por doença de Chagas. Durante os 24 meses de acompanhamento, a chance de recidiva no grupo que recebeu micofenolato foi seis vezes maior do que a do grupo que recebeu azatioprina, com três óbitos, dois associados indiscutivelmente às recidivas.³⁶ Este dado vem de encontro a nossa proposta de não utilizar o micofenolato e sim a azatioprina nos pacientes chagásicos.³³

Após análise cuidadosa das casuísticas iniciais elaboramos um protocolo para transplante cardíaco em portadores de miocardiopatia chagásica que consiste na utilização de doses menores de imunossupressão, não utilização do micofenolato em substituição a azatioprina e suspensão do corticoide no final do segundo mês de pós-operatório e tratamento das reativações preferentemente com o allopurinol.^{33,37} (Tabela 2)

Também instituímos um protocolo rigoroso de procura ativa da reativação com a realização de pesquisa do parasita em gota espessa, hemocultura e xenodiagnóstico indireto em todos os pacientes no final dos primeiros três meses de pós-operatório. A forma clínica mais comum da reativação é a reativação cutânea, com nódulos subcutâneos. (Figura 2) Na biópsia de pele que deve ser realizada em qualquer lesão cutânea podemos visualizar facilmente os ninhos de parasita. (Figura 3) A reativação da infecção também pode acometer o enxerto e produzir um quadro de miocardite aguda que pode ser histologicamente muito semelhante a um episódio de rejeição. (Figura 4) Realizamos procura ativa de parasita e com coloração pela hematoxilina e eosina e emprego rotineiro da imuno-histoquímica para *T. cruzi* em todas as biopsias endomiocárdicas realizadas para controle de rejeição, o que permite um diagnóstico diferencial seguro entre rejeição e reativação da infecção pelo *T. cruzi*. (Figuras 5 e 6) Quando diagnosticada a reativação nós reduzimos a imunossupressão e devemos realizar o tratamento específico com benzonidazol na dose de 5-10 mg/kg/dia por 60 dias ou alopurinol na dose de 600 a 900 mg/dia por 60 dias. Em atualização recente da nossa casuística, avaliamos 54 pacientes submetidos a transplante cardíaco por miocardiopatia chagásica, com mais de três meses de evolução e seguimento médio de 61 meses.⁴⁰ Nesta casuística observamos 27 episódios de reativação em 27 pacientes (42%), sendo 13 reativações manifestadas por lesões cutâneas, 8 miocardites (todas diagnosticadas com biópsia), 2 com associação de miocardite e lesão cutânea e 4 pacientes com parasitemia assintomática. Houve apenas um óbito relacionado a reativação em um paciente que não recebeu tratamento em tempo hábil.



Figura 2. Reativação cutânea da Doença de Chagas (Paniculite) após transplante cardíaco.

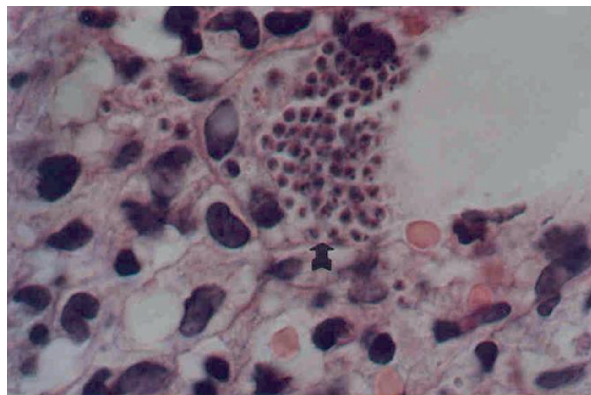


Figura 3. Biópsia de nódulo subcutâneo com ninho de *T. cruzi* após transplante cardíaco.

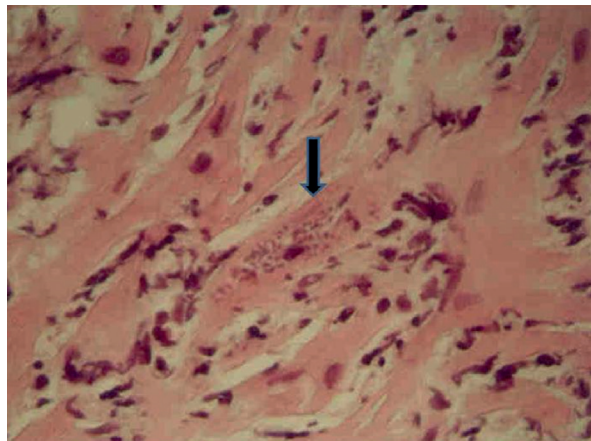


Figura 4. Miocardite Chagásica com fibra parasitada e destruída (seta) por reativação da infecção pelo *T. cruzi* em biópsia de coração transplantado.

Tabela 2. Protocolo diferenciado de imunossupressão para os pacientes chagásicos utilizados pelo programa de transplante cardíaco na UNIFESP-HSP.

Período	Droga utilizada	Pacientes Chagásicos	Pacientes não Chagásicos
Pré-operatório	azatioprina (mg/kg/dia)	2	4
Intra-operatório	metilprednisolona (mg)	500	500
	metilprednisolona (até 3º dia) (mg)	500	750-1000
Pós-operatório	prednisona (após 4º po) (mg/kg/dia)	• 0,5 • Interrupção no segundo mês	Até 30 dias: 1,0 Após 30 dias: 0,1 - 0,2 Interrupção a partir do sexto mês
	azatioprina (mg/kg/dia)	1,0 - 2,0	2,0 - 2,5
	ciclosporina (mg/kg/dia)	3,5	5,0

Na evolução tardia a fração de ejeção do ventrículo esquerdo permaneceu normal e semelhante a de um grupo controle de pacientes transplantados não chagásicos. (Figura 7) A sobrevida em longo prazo também foi semelhante nos dois grupos. (Figura 8) Com esses cuidados, temos realizado rotineiramente o transplante cardíaco em portadores de miocardiopatia chagásica com resultados superponíveis aos resultados dos pacientes não chagásicos e os pacientes que apresentam a reativação apresentam função ventricular preservada na evolução.

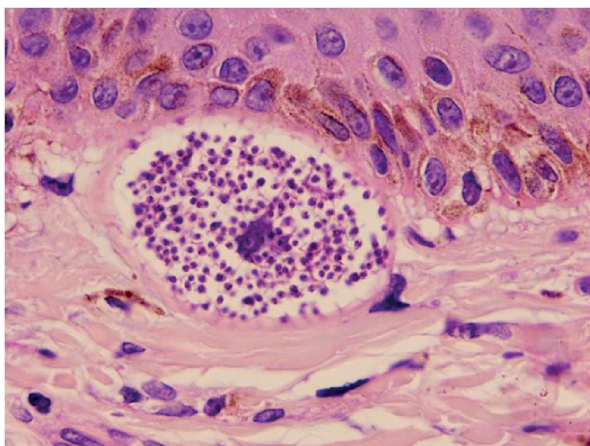


Figura 5. Reativação da infecção pelo *T. cruzi* após transplante cardíaco (ninho de parasita demonstrados pela coloração HE).

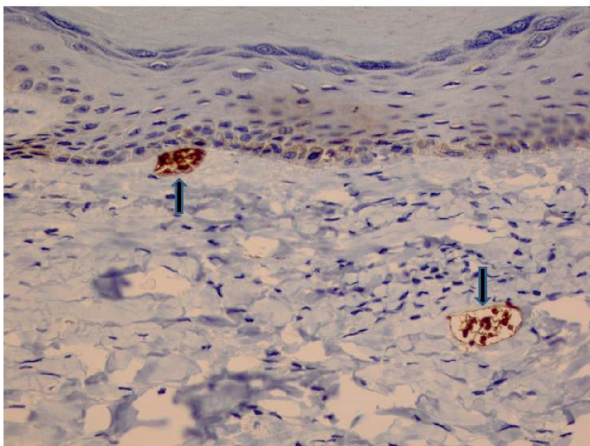


Figura 6. Reativação da infecção pelo *T. cruzi* após transplante cardíaco (ninho de parasita demonstrados pelo imunohistoquímica).

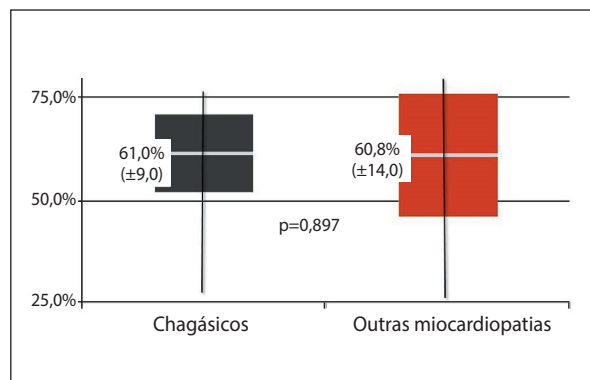


Figura 7. Comparação da fração de Ejeção Tardia: Chagásicos e não Chagásicos.

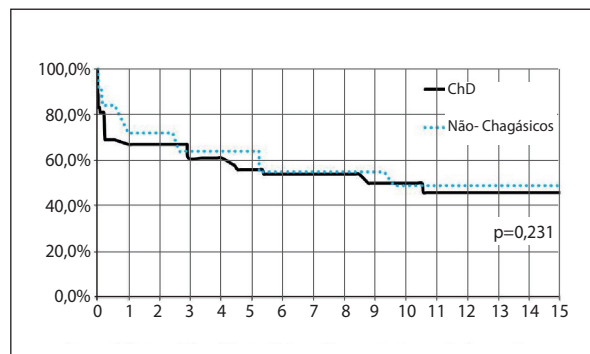


Figura 8. Curva atuarial de sobrevidas após transplante cardíaco: Chagásicos e não Chagásicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a experiência atual de vários centros do Brasil com o transplante cardíaco em chagásicos, e também a nossa experiência é bem satisfatória. A despeito das reativações da infecção pelo *T. cruzi* serem frequentes, os pacientes chagásicos se beneficiam do transplante cardíaco da mesma forma que os pacientes não chagásicos, com índices de sobrevida, em curto e longo prazo, semelhantes à dos pacientes transplantados por outras etiologias.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Schmunis GA. *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease: status in blood supply in endemic and non-endemic countries. *Transfusion*. 1991;31(6):549-57.
- World Health Organization. Report of the control of Chagas disease. Report a who expert committee. *Who Technical Report Series*. 2002;905:85.
- Feitosa MF, Krieguer H. Na appraisal of the epidemiology of *Trypanosoma cruzi* serology in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991;86(2):159-67.
- Vinhaes MC, Dias JCP. Doença de Chagas no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2000;16(supl 2):7-12.
- Pinto Dias JC. Chagas disease and technology problem. *História Natural da Cardiopatia Chagásica*. Bol Oficina Saint Panam. 1985;99(3):244-57.
- Chieffi PP, Amato Neto V. Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do *Trypanosoma cruzi*. *Inst. Med. Trop*. 2000;9-31.
- Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989;22(3):147-56.
- Mady C, Cardoso RH, Barreto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pillegi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;90(6):3098-102.

9. Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas OC, Teno LA, Castilho OT, Oliveira JS. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology*. 1994;84(4-5): 261-7.
10. Oliveira Jr MT. Características clínicas e prognóstico de pacientes chagásicos e não chagásicos com insuficiência cardíaca congestiva avançada. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1999.
11. Freitas HFG. Prognóstico de portadores de insuficiência cardíaca encaminhados para tratamento cirúrgico. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2002.
12. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1833-8.
13. Brito FS, Almeida DR. Indicações e seleção do paciente para transplante cardíaco. 2014;24(3):63-8
14. Aersa CMN. Avaliação de fatores prognósticos da insuficiência cardíaca em pacientes encaminhados para avaliação quanto a indicação de transplante cardíaco. [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2003.
15. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):724-34.
16. 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):1295-1306.
17. Almeida DR. Insuficiência cardíaca na doença de Chagas. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*. 2005;2:70-76.
18. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Edwards LB, Mohacsi PJ, Boucek MM, et al. The registry of the international society of heart and lung transplantation: the twentieth annual reports. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(6):610-5.
19. Almeida DR. Transplante cardíaco no tratamento da miocardiopatia chagásica. [tese]. São Paulo, Universidade Federal de São Paulo;1996.
20. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdel P, Galas FR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011 96(2 supl.1):1-52.
21. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. a systematic review of observation studies. *Circulation*. 2007; 115(9):1101-8.
22. RassiA 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.
23. KirchhoffLV. American trypanosomiasis(Chagas' disease): a tropical disease now in the United States. *N Engl J Med*. 1993;329(9):639-44.
24. Tarleton RL. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. *Int J Parasitol*. 2001;31(5-6):550-4.
25. Zacks MA, Wen JJ, Vyatkins G, Bhatia V, Garg N. An overview of chagasic cardiomyopathy: pathogenic importance of oxidative stress. *An Acad Bras Cienc*. 2005;77(4):695-715.
26. Kierszenbaum F, Cuna WR, Beltz LA, Szein MB. Trypanosomal immunosuppressive factor: a secretion product of *Trypanosoma cruzi* that inhibit proliferation and IL-2 receptor expression by activated human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol*. 1990;144(10):4000-4.
27. McCabe RE, Remington JS, Araujo FG. In vivo and in vitro effects of cyclosporin A on *Trypanosoma cruzi*. *A J Trop Med Hyg*. 1985;34(5):861-5.
28. Sinagra A, Riarte A, Lauricella M, Segura EL. Reactivation of experimental chronic *T. cruzi* infections after immunosuppressive treatment by ciclosporine A and betanetasone. *Transplantation*.1993;55(6):1431-4.
29. Andrade SG, Carneiro Filho A, de Souza AJ, de Lima ES, Andrade ZA. Influence of treatment with immunosuppressive drugs in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Int J Exp Pathol*. 1997;78(6):391-9.
30. Bouillon F, Sinagra A, Riarte N, Lauricella M, Barra J, Besanson M, et al. Experimental, transplantation and chronic Chagas' disease in dogs. *Transplant Proc*.1988;20(1 Suppl 1):432-7.
31. Bocchi EA, Higuchi ML, Vieira ML, Stolf N, Bellotti G, Fiorelli A, et al. Higher incidence of malignant neoplasms after heart transplantation for treatment of chronic Chagas' heart disease. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(4):399-405.
32. de Carvalho VB, Souza EF, Vila JH, da Silva JP, Caiado MR, Araujo SR, et al. Heart transplantation in Chagas' disease. 10 years after the initial experience. *Circulation*. 1996;94(8):1815-7.
33. Almeida DR. Transplante cardíaco no tratamento da miocardiopatia chagásica. *Rev Soc Med Trop*. 1997;30:425-7.
34. 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.
35. Bocchi EA, Fiorelli A; Fisi Guideline Group for Heart Transplantation: a multicenter report. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(6): 637-45.
36. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira FL, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased chagas disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant*. 2005; 5(8):2017-21.
37. Almeida DR, Carvalho AC, Branco JN, Pereira AP, Correa L, Vianna PV, et al. Chagas' disease reactivation after heart transplantation: efficacy of allopurinol treatment. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15(10):988-92.
38. de Souza MM, Franco M, Almeida DR, Diniz RV, Mortara RA, da Silva S, et al. Comparative histopathology of endomyocardial biopsies in chagasic and non-chagasic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(5):534-43.
39. Tomimori-Yamashita J, Deps PD, Almeida DR, Enokihara MM, De Seixas MT, Freymüller E. Cutaneous manifestation of Chagas' disease after heart transplantation: successful treatment with allopurinol. *Br J Dermatol*. 1997;137(4):626-30.
40. Godoy HL, Almeida DR, Guerra CM, Viegas RF, Branco JN, Neto VA. Infections in heart transplant in Brazil: the challenge of Chagas' Disease. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(3):86-290.