

Sobrevida de Pacientes Transplantados Cardíacos com Doença de Chagas Sob Diferentes Regimes de Imunossuppressores Antiproliferativos

Survival of Heart Transplant Patients with Chagas' Disease Under Different Antiproliferative Immunosuppressive Regimens

Silas Ramos Furquim,¹ Luana Campoli Galbiati,¹ Monica S. Avila,¹ Fabiana G. Marcondes-Braga,¹ Julia Fukushima,¹ Sandrigo Mangini,¹ Luis Fernando Bernal da Costa Seguro,¹ Iascara Wozniak de Campos,¹ Tania Mara Varejão Strabelli,¹ Fernanda Barone,¹ Audrey Rose da Silveira Amancio de Paulo,¹ Luciana Akutsu Ohe,¹ Mariana Cappelletti Galante,¹ Fabio Antonio Gaiotto,¹ Fernando Bacal¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A Doença de Chagas (DC) é uma causa importante de transplante cardíaco (TC). O principal obstáculo é a reativação da DC (RDC), normalmente associada a altas doses de imunossuppressores. Estudos anteriores sugeriram uma associação do micofenolato de mofetila com aumento na RDC. No entanto, preditores de mortalidade são desconhecidos.

Objetivos: Identificar os fatores de risco de mortalidade em pacientes com DC após o TC e o impacto do regime antiproliferativo sobre a sobrevida.

Métodos: Estudo retrospectivo com pacientes chagásicos submetidos ao TC entre janeiro de 2004 e setembro de 2020, em protocolo de imunossupressão que priorizava o uso de azatioprina e sua mudança para micofenolato de mofetila em caso de rejeição. Realizamos regressão univariada para identificar preditores de mortalidade e comparamos sobrevida, rejeição, e evidência RDC entre os pacientes que usavam azatioprina, micofenolato de mofetila, e aqueles que mudaram de azatioprina para micofenolato (grupo “Mudança”) após a alta. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Foram incluídos 85 pacientes, 54,1% homens, idade mediana 49 (39-57) anos, e 91,8% com prioridade na lista de espera. Dezenove (22,4%) usavam azatioprina, 37 (43,5%) micofenolato de mofetila, e 29 (34,1%) trocaram a terapia; a sobrevida não foi diferente entre os grupos, 2,9 (1,6-5,0) x 2,9 (1,8-4,8) x 4,2 (2,0-5,0) anos, respectivamente; $p=0,4$. Não houve diferença na taxa de rejeição (42%, 73% e 59% respectivamente; $p=0,08$) ou de RDC (*T. cruzi* positiva na biópsia endomiocárdica 5% x 11% x 7%; $p=0,7$; uso benzonidazol 58% x 65% x 69%; $p=0,8$; PCR positiva para *T. cruzi* 20% x 68% x 42% respectivamente; $p=0,1$).

Conclusões: Este estudo retrospectivo com pacientes com DC e TC não mostrou diferença na sobrevida entre os diferentes regimes antiproliferativos. O uso de micofenolato de mofetila não foi associado com taxas significativamente mais altas de RDC ou rejeição do enxerto nesta coorte. Novos ensaios randomizados são necessários para abordar essa questão.

Palavras-chave: Sobrevida; Transplante de Coração; Doença de Chagas.

Abstract

Background: Chagas' disease (CD) is an important cause of heart transplantation (HT). The main obstacle is Chagas' disease reactivation (CDR), usually associated to high doses of immunosuppressants. Previous studies have suggested an association of mycophenolate mofetil with increased CDR. However, mortality predictors are unknown.

Objectives: To identify mortality risk factors in heart transplant patients with CD and the impact of antiproliferative regimen on survival.

Methods: Retrospective study with CD patients who underwent HT between January 2004 and September 2020, under immunosuppression protocol that prioritized azathioprine and change to mycophenolate mofetil in case of rejection. We performed univariate regression to identify mortality predictors; and compared survival, rejection and evidence of CDR between who received azathioprine, mycophenolate

Correspondência: Silas Ramos Furquim •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: silasfurquim@hotmail.com

Artigo recebido em 27/02/2023, revisado em 06/07/2023, aceito em 16/08/2023

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230133>

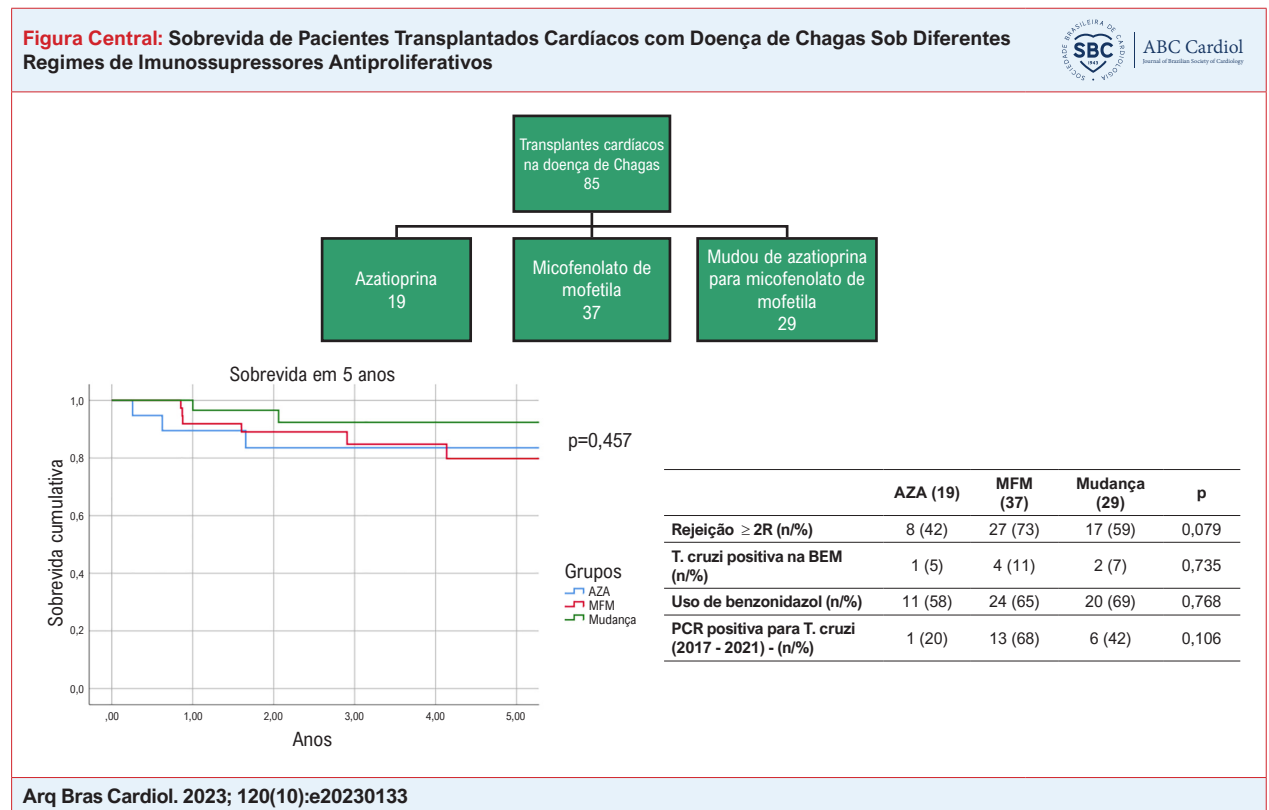
mofetil and those who changed from azathioprine to mycophenolate mofetil after discharge ("Change" group). A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Eighty-five patients were included, 54.1% men, median age 49 (39-57) years, and 91.8% were given priority in waiting list. Nineteen (22.4%) used azathioprine, 37 (43.5%) mycophenolate mofetil and 29 (34.1%) switched therapy; survival was not different between groups, 2.9 (1.6-5.0) x 2.9 (1.8-4.8) x 4.2 (2.0-5.0) years, respectively; $p=0.4$. There was no difference in rejection (42%, 73% and 59% respectively; $p=0.08$) or in CDR (*T. cruzi* positive by endomyocardial biopsy 5% x 11% x 7%; $p=0.7$; benznidazole use 58% x 65% x 69%; $p=0.8$; positive PCR for *T. cruzi* 20% x 68% x 42% respectively; $p=0.1$) rates.

Conclusions: This retrospective study did not show difference in survival in heart transplant patients with CD receiving different antiproliferative regimens. Mycophenolate mofetil was not associated with statistically higher rates of CDR or graft rejection in this cohort. New randomized clinical trials are necessary to address this issue.

Keywords: Survival; Heart Transplantation; Chagas Disease.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>



Arq Bras Cardiol. 2023; 120(10):e20230133
AZA: azatioprina; MFM: micofenolato de mofetila; BEMN: biópsia endomiocárdica.

Introdução

A Doença de Chagas (DC), como etiologia da insuficiência cardíaca (IC), é um preditor independente de mortalidade na lista de espera para transplante cardíaco (TC).¹ As principais complicações após o TC são infecções virais e bacterianas, rejeição do enxerto, câncer, e Reativação da DC (RDC).² A RDC deve-se geralmente à imunossupressão excessiva, e ao uso de Micofenolato de Mofetila (MFM) em vez de Azatioprina (AZA).^{3,4} Assim, recomenda-se que pacientes com DC recebam terapia imunossupressora mais branda, com ciclosporina, AZA e esteroides, contanto que não ocorra rejeição.⁵

Embora existam registros frequentes da reativação da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), essa é uma causa incomum de morte, dada à eficácia do tratamento da RDC com benznidazol.⁶⁻⁸ Propostas para reduzir o risco de reativação incluem redução de corticosteroides, níveis mais baixos de inibidores de calcineurina⁸ e uso preferencial de AZA.^{3,4}

Apesar de evidências que corroboram o tratamento atualmente empregado, há poucos estudos que identificaram o impacto do uso da MFM versus AZA sobre a mortalidade, rejeição e RDC.⁹ Bacal et al.³ e Campos et al.⁴ conduziram duas análises de dados retrospectivos de pacientes com TC e DC, que receberam MFM imediatamente antes da

cirurgia e encontraram que o medicamento foi associado com ocorrência aumentada de RDC, mas baixo risco de mortalidade.^{3,4} Outros estudos relataram risco aumentado de infecção por *T. cruzi* com o uso de MFM, mas eram limitados pelo tamanho amostral pequeno, por ser retrospectivo, e não especificar as doses de MFM utilizadas.^{9,10}

Na população geral de pacientes com TC, o MFM reduz significativamente a mortalidade no primeiro ano em comparação à AZA,^{11,12} e mantém sua superioridade após um seguimento de três anos. No entanto, ainda existem perguntas não respondidas no manejo de pacientes com TC e DC, principalmente a ausência de evidência clínica sobre o regime imunossupressor para esses pacientes. Assim, nosso estudo tem como objetivo avaliar a sobrevida em longo prazo de pacientes com DC após TC em diferentes regimes antiproliferativos.

Métodos

Delineamento e população do estudo

Este é um estudo observacional, retrospectivo, que incluiu pacientes que se submeteram a TC por DC entre 01 de janeiro de 2004 e 30 de setembro de 2020.

Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com o regime antiproliferativo: AZA (grupo AZA), MFM (grupo MFM) na alta hospitalar e aqueles que trocaram de AZA para MFM durante o seguimento (grupo “Mudança”).

Os critérios de exclusão foram óbito antes da alta, perda de seguimento, mudança de MFM para AZA e a ausência de uso de drogas antiproliferativas.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional local (CAAE: 63584222.2.0000.0068).

Fontes de dados

Os dados foram coletados a partir dos prontuários médicos institucionais, e de bancos de dados da farmácia e do departamento de doenças infecciosas.

Imunossupressão

O esquema imunossupressor adotado consistiu na combinação tríplice padrão incluindo: esteroide, inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) e antiproliferativo (AZA ou MFM) de acordo com protocolo da instituição. No grupo mudança, a AZA foi convertida para MFM quando indicado.

Monitoramento e tratamento da reativação da infecção por *T. cruzi*

A infecção pelo *T. cruzi* foi investigada por biópsia endomiocárdica (BEM), realizada de acordo com o protocolo de TC (sete dias, 15 dias, três, seis e 12 meses após o TC ou na suspeita de rejeição do enxerto). A RDC também foi investigada em casos de evidência clínica de reativação, por reação em cadeia da polimerase do sangue periférico, desde 2017. Episódios suspeitos ou confirmados de RDC foram tratados com benzonidazol em uma dose de 5-10 mg/kg/dia por 60 dias.

Análise estatística

Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média e desvio padrão, aquelas sem distribuição normal como mediana e intervalo interquartil, e a comparação entre os grupos foi realizada pelo teste t de Student não pareado ou teste de Mann-Whitney, respectivamente. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Nos grupos de imunossupressão, a análise de sobrevivência foi realizada pelo método de Kaplan-Meier e o teste log-rank. Realizamos uma análise univariada pela regressão logística de Cox para identificar preditores de mortalidade. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas com o programa SPSS versão 26.

Resultados

Entre 01 de Janeiro de 2004 e 30 de setembro de 2020, 190 TC foram conduzidos em pacientes com DC. Foram excluídos das análises 105 pacientes – 54 morreram antes da alta, 12 perderam seguimento, dois mudaram de MFM para AZA e 37 não utilizaram drogas antiproliferativas (Figura 1).

Dezenove pacientes (22,4%) usaram AZA, 37 (43,5%) MFM, e 29 (34,1%) mudaram de AZA para MFM durante o acompanhamento. O tempo médio de uso de MFM foi 3,44 ($\pm 0,43$) e 3,76 ($\pm 0,58$) anos nos grupos MFM e “Mudança”, respectivamente. Não houve diferenças nas características basais entre esses grupos (Tabela 1). A duração mediana de seguimento foi 4,1 anos (IIQ: 1,6 -6,5) no grupo AZA, 2,9 (IIQ 1,8-6,0) no grupo MFM e 4,2 (IIQ: 2,0-6,1) no grupo Mudança ($p = 0,336$). A dose média diária de AZA foi 82,1 mg ($\pm 9,9$), de MFM foi 962,2 mg ($\pm 57,6$), e no grupo “Mudança” foi de 900,0 mg ($\pm 77,9$). Não houve diferenças nas taxas de rejeição entre os grupos AZA, MFM e “Mudança” (42% x 73% x 59%, respectivamente $p=0,08$), positividade para *T. cruzi* na BEM (5% x 11% x 7%, respectivamente; $p=0,7$), PCR positiva para *T. cruzi* (20% x 68% x 42%, respectivamente; $p=0,8$), ou uso de benzonidazol (58% x 65% x 69%, respectivamente; $p=0,1$) (Tabela 2).

Onze pacientes foram a óbito e 74 sobreviveram em cinco anos de seguimento. Na análise univariada, as características basais dos pacientes que foram a óbito não foram diferentes daquelas dos pacientes que sobreviveram (Tabela 3).

Taxas de sobrevida

As taxas de sobrevida em cinco anos não foram diferentes entre os grupos AZA, MFM e Mudança 2,9 (1,6-5,0) x 2,9 (1,8-4,8) x 4,2 (2,0-5,0) anos, respectivamente; $p=0,457$ (Figura 2). Os principais resultados estão resumidos na Figura Central.

Discussão

Com base em estudos randomizados, o medicamento antiproliferativo de escolha após o TC tem sido o MFM.^{1,12} No entanto, em pacientes com DC, há evidências de estudos observacionais e retrospectivos indicando taxas mais altas de RDC com o uso de MFM, mas sem diferença significativa na sobrevida.^{3,4,13} O impacto da RDC sobre a mortalidade

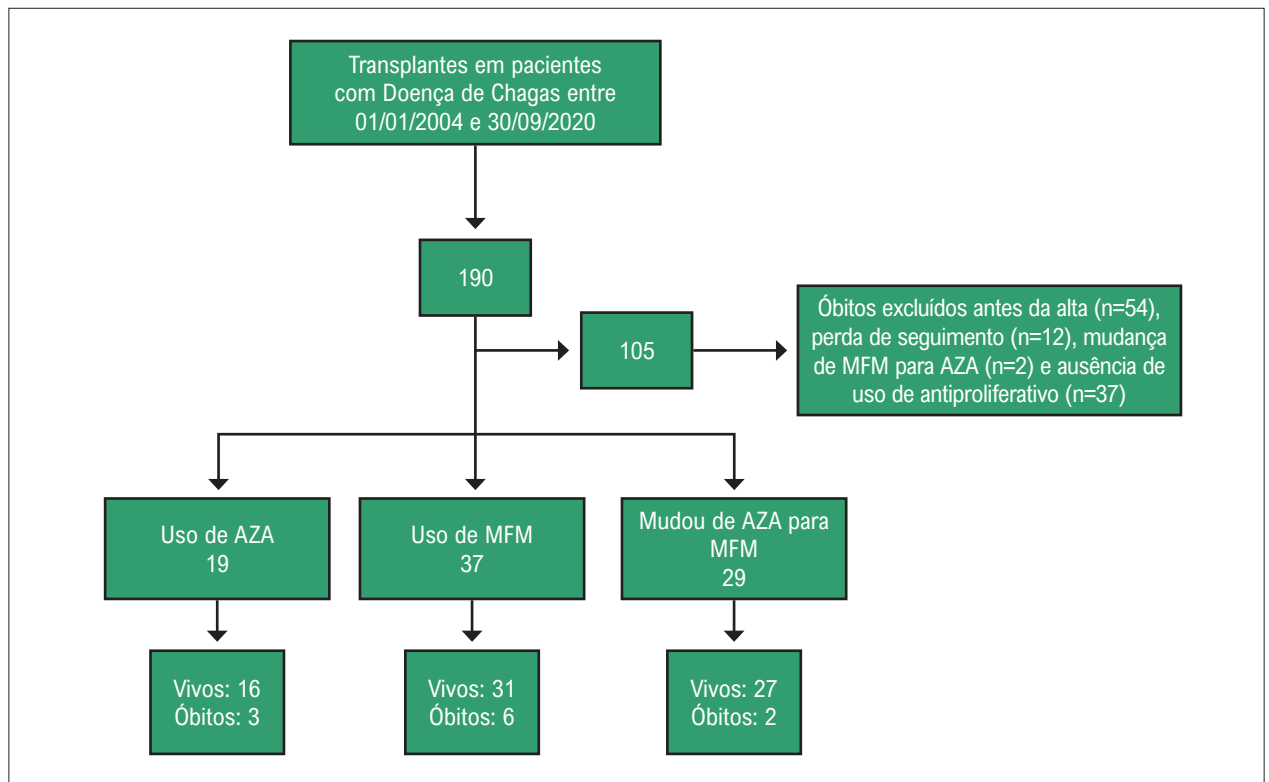


Figura 1 – Fluxograma da seleção de pacientes. AZA: azatioprina; MFM: micofenolato de mofetila.

após o transplante não é conhecido e, por isso, o agente antiproliferativo de escolha tem sido AZA. Embora uma taxa mais alta de RDC era esperada nos pacientes em uso de MFM, com base em estudos prévios, nossos resultados não mostraram diferenças nas taxas de sobrevida em cinco anos entre pacientes usando AZA e MFM.

Vários métodos diagnósticos para RDC têm sido usados nos estudos; Bacal et al.³ utilizaram xenodiagnóstico e cultura sanguínea que pode ser positiva em pacientes com DC crônica, e Campos et al.⁴ não usaram PCR. Observamos uma taxa mais alta de uso empírico de benzonidazol, revelando a dificuldade diagnóstica da RDC na prática clínica. A maioria dos casos não apresentam sinais ou sintomas sugestivos, requerendo alta suspeição. No momento, não há um método diagnóstico preciso para RDC, o que reforça a necessidade de melhorar seu diagnóstico e monitoramento para melhor avaliar seu impacto em longo prazo sobre o TC. Neste cenário, a PCR pode ser uma ferramenta útil na monitorização da RDC. Benvenuti et al.¹⁴ sugerem reativação da DC se for detectada alta carga parasitária em um único exame de sangue ou após dois resultados de PCR positivos consecutivos de intensidade crescente. No caso de baixa carga parasitária, um PCR positivo na BEM é indicativo de RDC. No entanto, há uma grande discordância entre PCR no sangue periférico e BEM positiva, além de uma ausência de ponto de corte estabelecido para PCR.¹⁴

Apesar de uma porcentagem mais alta de rejeição nos grupos MFM e Mudança em comparação ao grupo AZA, não houve diferença estatística. A tendência de uma maior rejeição com o uso de MFM é contrária aos dados da literatura,

em que o uso de MFM foi associado com menores taxas de rejeição e de mortalidade.¹⁵ Outro estudo prévio que avaliou o uso de MFM e AZA em pacientes com DC também não relatou diferença nas taxas de rejeição.³ Acreditamos que essa tendência possa estar relacionada com o delineamento do estudo, em que os pacientes nos grupos MFM e Mudança apresentaram, necessariamente, rejeição prévia. Isso justificou o uso de MFM em nossa instituição, o que, por sua vez, foi um fator de risco para novas rejeições.¹⁶ Ensaios clínicos randomizados maiores, de superioridade, são necessários para investigar se pacientes usando MFM apresentam maior sobrevida que pacientes usando AZA.

Em relação ao agente antiproliferativo de escolha e as taxas de RDC, não houve diferenças durante o acompanhamento entre os grupos de diferentes regimes imunossupressores. Observou-se uma alta taxa de evidência (clínica ou laboratorial) para RDC em todos os grupos. Outras características basais não foram diferentes entre os pacientes.

Limitações

Apesar do número relativamente pequeno de pacientes, em nosso conhecimento, este é o maior estudo do tipo coorte analisando regimes imunossupressores em pacientes com DC submetidos a TC, e dados de ensaios randomizados não estão disponíveis ainda. Nosso estudo tem limitações, como seu delineamento retrospectivo e em único centro, ausência de um protocolo de pesquisa para RDC, uso recente de PCR para *T. cruzi* (2017), e considerável número de pessoas que perderam seguimento ou não usaram drogas

Tabela 1 – Características dos pacientes (azatioprina x micofenolato de mofetila x mudança de azatioprina para micofenolato de mofetila)

	AZA (19)	MFM (37)	MUDANÇA (29)	p
Acompanhamento (anos)	4,1 (1,6 -6,5)	2,9 (1,8-6,0)	4,2 (2,0-6,1)	0,336
Idade do receptor (anos)	48,6 (±9,3)	48,59 (±12,7)	45,0 (±11,8)	0,416
Sexo (masculino)	12 (63,2)	15 (40,5)	19 (65,5)	0,870
Raça				
Branca	11 (57,9)	24 (64,9)	12 (41,4)	
Não branca	8 (42,1)	13 (35,1)	17 (58,6)	0,158
Peso do receptor (Kg)	60,7 (±8,7)	62,2 (±1,8)	60,3 (±9,8)	0,738
Altura do receptor (cm)	164 (±1,9)	163 (±1,3)	166 (±1,6)	0,476
Tipo sanguíneo				
O	10 (52,6)	14 (37,8)	17 (58,6)	
A	7 (36,8)	15 (40)	8 (27,6)	
B	2 (10,5)	5 (13,5)	2 (6,9)	
AB	0 (00,0)	3 (8,1)	2 (6,9)	0,652
Tempo na lista de espera (dias)	50 (21-190)	56 (17-140)	41 (29-77)	0,347
Intermacs				
1	1 (5,3)	2 (5,4)	0 (0,0)	
2	3 (15,8)	15 (40,5)	11 (37,9)	
3	14 (73,7)	17 (45,9)	17 (58,6)	
4	1 (5,3)	3 (8,1)	1 (3,4)	0,307
Droga vasoativa	18 (94,7)	33 (89,2)	27 (93,1)	0,781
Balão intra-aórtico	9 (47,4)	24 (64,9)	21 (72,4)	0,199
Uso de DAV	0 (0,0)	1 (2,7)	1 (3,4)	1,000
Hemodiálise pré-TC	0 (0,0)	5 (13,5)	2 (6,9)	0,268
Inibidor de calcineurina				
Tacrolimo	10 (52,6)	27 (73,0)	23 (79,3)	
Ciclosporina	9 (47,4)	10 (27,0)	6 (20,7)	0,129

Valores em n (%), média (DP) ou mediana (intervalo interquartil). Intermacs: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. TC: Transplante Cardíaco; DAV: dispositivo de assistência ventricular; AZA: azatioprina; MFM: micofenolato de mofetila.

Tabela 2 – Evidência de reativação da doença de Chagas em pacientes em uso de azatioprina ou micofenolato de mofetila e pacientes que mudaram o regime imunossupressor (grupo “mudança”)

	AZA (19)	MFM (37)	MUDANÇA (29)	p
Rejeição ≥ 2R	8 (42)	27 (73)	17 (59)	0,079
T. cruzi positivo na BEM	1 (5)	4 (11)	2 (7)	0,735
Uso de Benzonidazol	11 (58)	24 (65)	20 (69)	0,768
PCR positivo para T. cruzi (2017 – 2021)	1 (20)	13 (68)	6 (42)	0,106

Valores em n (%); T. cruzi: Trypanosoma cruzi; BEM: Biópsia Endomiocárdica; PCR: reação em cadeia da polimerase; AZA: azatioprina; MFM: micofenolato de mofetila.

Tabela 3 – Características dos pacientes (óbitos x sobreviventes)

	Óbitos (n = 11)	Sobreviventes (n = 74)	Valores p	HR
Agente antiproliferativo				
Azatioprina	3 (15,8)	16 (84,2)		
Micofenolato de mofetila	6 (16,2)	31 (83,8)	0,995	0,99 (0,25-3,98)
Mudança de AZA para MFM	2 (6,9)	27 (93,1)	0,308	0,39 (0,07-2,36)
Idade do receptor (anos)	51,1 (±1,7)	42,8 (±1,7)	0,178	1,04 (0,98-1,10)
Sexo (masculino)	9 (81,8)	37 (50,0)	0,083	0,26 (0,06-1,19)
Raça				
Branca	7 (63,6)	40 (54,1)		
Afro-americana	4 (36,4)	34 (45,9)	0,468	0,63 (0,18-2,17)
Peso do receptor (Kg)	61,6 (±8,4)	61,16 (±10,1)	0,990	1,00 (0,94-1,06)
Altura do receptor (cm)	166,9 (±3,3)	163,5 (±0,9)	0,380	1,03 (0,96-1,11)
Incompatibilidade de gêneros (doador-receptor)	4 (36,4)	38 (51,4)	0,437	0,61 (0,18-2,10)
Idade do doador (anos)	29,4 (±0,94)	31,2 (±0,28)	0,490	1,03 (0,95-1,10)
Tipo sanguíneo				
O	7 (63,6)	34 (45,9)	0,649	
A	2 (18,2)	28 (37,8)	0,243	0,39 (0,08-1,89)
B	1 (9,1)	8 (10,8)	0,837	0,80 (0,1-6,56)
AB	1 (9,1)	4 (5,4)	0,744	1,42 (0,17-11,57)
Tempo na lista de espera (dias)	47 (19-90)	61 (32-163)	0,972	1,00 (0,99-1,00)
Prioridade na lista	10 (90,9)	68 (91,9)	0,975	1,03 (0,13-8,13)
Intermacs				
1	0 (0,0)	3 (4,1)	0,237	0,00 (-)
2	5 (45,5)	24 (32,4)	0,222	0,36 (0,069-1,86)
3	4 (36,4)	44 (59,5)	0,041	0,17 (0,31-0,93)
4	2 (18,2)	3 (4,1)	0,237	
Droga vasoativa	9 (81,8)	69 (93,2)	0,227	0,39 (0,08-1,80)
Balão intra-aórtico	6 (54,5)	48 (64,9)	0,562	0,70 (0,21-2,31)
Uso de DAV	0 (0,0)	2 (2,7)	0,778	0,05 (0,00-71784102,8)
Hemodiálise pré-TC	2 (18,2)	5 (6,9)	0,254	2,44 (0,53-11,33)
Inibidor de calcineurina				
Tacrolimo	7 (63,6)	53 (71,6)		
Ciclosporina	4 (36,4)	21 (28,4)	0,542	0,68 (0,20-2,33)
Rejeição ≥ 2R	6 (54,5)	46 (63,9)	0,568	1,41 (0,43-4,63)
T. cruzi positivo na BEM	2 (18,2)	5 (6,9)	0,280	2,33 (0,50-10,78)
Uso de benzonidazol	8 (72,7)	47 (63,5)	0,517	1,55 (0,41-5,85)
PCR positivo para T. cruzi (2017 – 2021)	3 (100)	17 (48,6)	0,379	64,77 (0,01-701814,7)

Valores em número (%), média (DP) ou mediana (intervalo interquartil); Intermacs: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; DAV: dispositivo de assistência ventricular; TC: transplante cardíaco; T. cruzi: Trypanosoma cruzi; BEM: biópsia endomiocárdica; PCR: reação em cadeia da polimerase; AZA: azatioprina; MFM: micofenolato de mofetila.

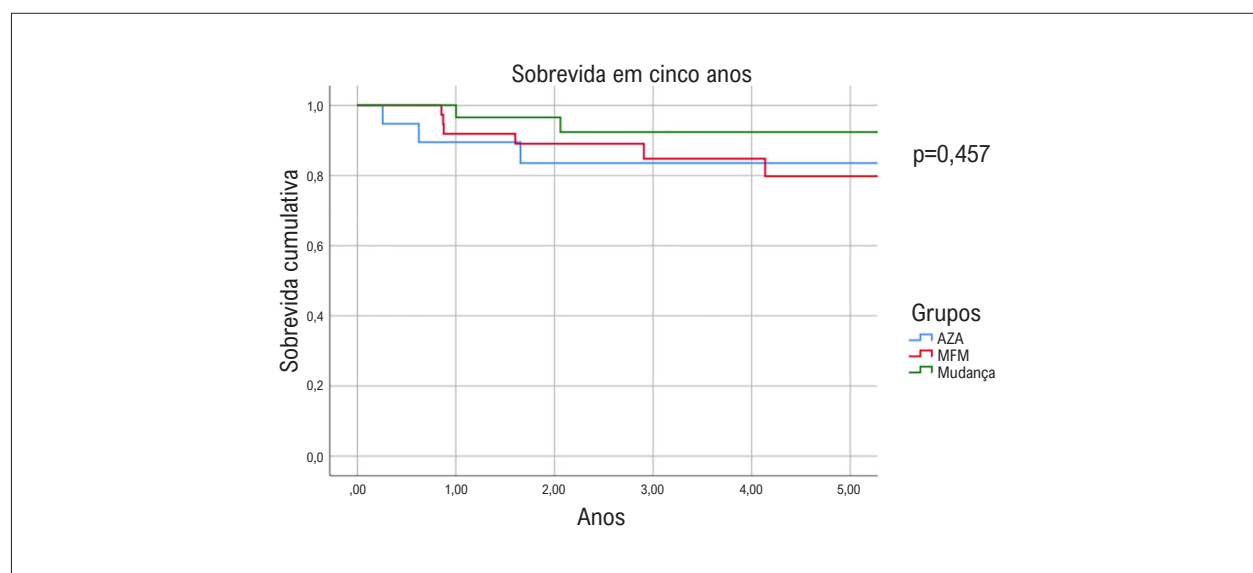


Figura 2 – Análise de sobrevida pelos métodos de Kaplan Meier e log-rank. AZA: azatioprina; MFM: micofenolato de mofetila.

antiproliferativas. Não avaliamos as causas de morte dos pacientes, o que poderia estar relacionado à rejeição ou RDC e forneceria mais informações sobre diferentes regimes imunossupressores. Também não avaliamos os critérios usados para o diagnóstico e o tratamento para RDC.

Conclusão

Este estudo retrospectivo não encontrou diferença na sobrevida entre pacientes com DC após TC em diferentes regimes imunossupressores. O uso de MFM não foi estatisticamente associado a taxas mais altas de RDC ou rejeição do enxerto nesta coorte. Novos ensaios clínicos randomizados são necessários para abordar essa questão.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Furquim SR, Avila MS, Marcondes-Braga FG, Mangini S, Seguro LFBC, Campos IW, Bacal F; Obtenção de dados: Furquim SR, Galbiati LC, Paulo ARSA, Ohe LA, Galante MC; Análise e interpretação dos dados: Furquim SR, Avila MS, Marcondes-Braga FG, Fukushima J; Análise estatística: Furquim SR, Fukushima J; Obtenção de financiamento: Furquim SR; Redação do manuscrito: Furquim SR, Galbiati LC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:

Furquim SR, Galbiati LC, Avila MS, Marcondes-Braga FG, Mangini S, Seguro LFBC, Campos IW, Strabelli TMV, Barone F, Gaiotto FA, Bacal F.

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 estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP sob o número de protocolo CAAE: 63584222.2.0000.0068, parecer: 5.752.273. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier JL Jr, Brito FS, Moura LAZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol. 2018;111(2):230-89. doi: 10.5935/abc.20180153.
2. 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.
3. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LF, 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. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00975.x.
4. Campos SV, Strabelli TM, Amato V Neto, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA, et al. Risk Factors for Chagas' Disease Reactivation after Heart Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2008;27(6):597-602. doi: 10.1016/j.healun.2008.02.017.

5. Orrego CM, Cordero-Reyes AM, Estep JD, Loebe M, Torre-Amione G. Usefulness of Routine Surveillance Endomyocardial Biopsy 6 Months after Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(8):845-9. doi: 10.1016/j.healun.2012.03.015.
6. Bacal F, Silva CP, Pires PV, Mangini S, Fiorelli AI, Stolf NG, et al. Transplantation for Chagas' Disease: An Overview of Immunosuppression and Reactivation in the Last Two Decades. *Clin Transplant*. 2010;24(2):E29-34. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01202.x.
7. Bocchi EA, Fiorelli A. The Paradox of Survival Results after Heart Transplantation for Cardiomyopathy Caused by *Trypanosoma Cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1833-8. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02587-5.
8. 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.
9. Benatti RD, Al-Kindi SC, Bacal F, Oliveira GH. Heart Transplant Outcomes in Patients with Chagas Cardiomyopathy in the United States. *Clin Transplant*. 2018;32(6):e13279. doi: 10.1111/ctr.13279.
10. Echeverría LE, Figueredo A, Rodriguez MJ, Salazar L, Pizarro C, Morillo CA, et al. Survival after Heart Transplantation for Chagas Cardiomyopathy Using a Conventional Protocol: A 10-Year Experience in a Single Center. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(4):e13549. doi: 10.1111/tid.13549.
11. Radisic MV, Repetto SA. American Trypanosomiasis (Chagas Disease) in Solid Organ Transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(6):e13429. doi: 10.1111/tid.13429.
12. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A Randomized Active-Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil in Heart Transplant Recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation*. 1998;66(4):507-15. doi: 10.1097/00007890-199808270-00016.
13. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Effects of a Mycophenolate Mofetil-Based Immunosuppressive Regimen in Chagas' Heart Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007;84(3):441-2. doi: 10.1097/01.tp.0000277526.68754.02.
14. Benvenuti LA, Freitas VLT, Rogério A, Nishiya AS, Mangini S, Strabelli TMV. Usefulness of PCR for *Trypanosoma Cruzi* DNA in Blood and Endomyocardial Biopsies for Detection of Chagas Disease Reactivation after heart Transplantation: A Comparative Study. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(4):e13567. doi: 10.1111/tid.13567.
15. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three-Year Results of a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine in Cardiac Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(5):517-25. doi: 10.1016/j.healun.2005.02.002.
16. Stehlik J, Starling RC, Movsesian MA, Fang JC, Brown RN, Hess ML, et al. Utility of Long-Term Surveillance Endomyocardial Biopsy: A Multi-Institutional Analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(12):1402-9. doi: 10.1016/j.healun.2006.10.003.

