

KATHIAJA MIRANDA SOUZA

**INFECÇÕES PARASITÁRIAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS  
SÓLIDOS – O CASO DA DOENÇA DE CHAGAS**

BRASÍLIA, 2014



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

KATHIAJA MIRANDA SOUZA

**INFECÇÕES PARASITÁRIAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS  
SÓLIDOS – O CASO DA DOENÇA DE CHAGAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do título de Mestre em Saúde  
Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em  
Saúde Coletiva da Universidade de Brasília

Orientador: Professor Doutor Wildo Navegantes de  
Araújo

BRASÍLIA

2014

KATHIAJA MIRANDA SOUZA

INFECÇÕES PARASITÁRIAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS  
SÓLIDOS – O CASO DA DOENÇA DE CHAGAS

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva pelo  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da  
Universidade de Brasília

Aprovada em 10 de dezembro de 2014.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo – (Presidente)  
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez - (Examinador interno ao Programa)  
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Maria Regina Fernandes de Oliveira (Examinador externo ao Programa)  
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Flávia Tavares Silva Elias (Suplente)  
ENSP/Fiocruz

*Dedico este trabalho a toda a população oprimida que sofre com as doenças negligenciadas. Que cada vez mais desperte o amor e o interesse de cientistas e investidores em encontrar a solução definitiva e tornar a sociedade livre destas mazelas.*

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer aos meus pais, irmã e toda a família, que mesmo longe, sempre se fizeram presentes na minha vida, pelo sacrifício e compreensão que me deram, tornando mais fácil toda a minha trajetória de trabalho e estudo.

Ao meu companheiro de todas as horas, Lenilson, que me dá estrutura, ouvidos, coragem e amor para a minha caminhada.

A minha amiga querida, Marina, pela parceria ininterrupta, no trabalho, no mestrado e principalmente, na vida.

Ao Prof. Dr. Wildo Navegantes pela confiança, parceria e direcionamento.

Aos professores, colegas e equipe administrativa da Pós-Graduação em Saúde Coletiva pela parceria, dedicação e amizade construída.

Aos amigos e colegas do Ministério da Saúde, pelo respeito, carinho e pelo desejo de juntos fazermos uma saúde pública cada vez melhor.

## RESUMO

**Introdução:** Existe uma tendência de aumento na incidência de infecções parasitárias em pacientes transplantados e o risco de infecção é determinado por fatores relacionados à exposição epidemiológica do indivíduo, ao tipo de órgão transplantado, ao estado de imunossupressão e às complicações cirúrgicas. Neste contexto, dentre as infecções parasitárias, as doenças tropicais negligenciadas têm despertado preocupação. Conhecer a incidência e entender os mecanismos de infecção e as complicações decorrentes destas se fazem necessárias para a mudança da conduta clínica. Procurou-se neste trabalho, começar o estudo pela doença de Chagas considerando o grande volume de informações e particularidades que cada doença parasitária tem no processo de infecção em transplantes.

**Objetivo:** Sintetizar e avaliar, por meio de uma revisão sistemática (RS) da literatura, as evidências disponíveis sobre a doença de Chagas em transplantes de órgãos sólidos.

**Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science* com o objetivo de encontrar estudos que avaliassem a ocorrência de infecções parasitárias em pacientes após o transplante de órgão sólido. Como recorte, para esta RS, foram incluídos estudos que relataram a ocorrência de doença de Chagas em receptores de órgãos sólidos por reativação da doença nos receptores ou por transmissão de doadores infectados. A última busca foi concluída em março de 2014.

**Resultados:** Foram recuperados 4633 artigos e, após triagem por título e resumo por dois revisores independentes, 478 estudos que tratavam das infecções parasitárias foram considerados elegíveis. Desses, 109 artigos que abordavam a doença de Chagas foram separados para leitura de texto completo. Ao final, foram incluídos 74 estudos, dos quais 31 tratavam de estudos observacionais e 43 eram relatos de casos. A incidência de reativação da infecção por *T. cruzi* foi de 43,0 % (IC95% 34,0 – 52,0;  $I^2 = 67,4\%$ ). Dentre os pacientes que receberam órgãos infectados (principalmente coração, fígado e rim), a incidência de infecção foi de 25,0% (IC95% 14,0 – 41,0;  $I^2 = 43,6\%$ ). A sorologia foi o método mais utilizado para triagem pré-transplante tanto de doadores quanto de receptores,

destacando-se as técnicas de Imunofluorescência Indireta, Hemaglutinação, Reação de Fixação de Complemento e ELISA. Na fase pós-transplante, observou-se a predominância da utilização de métodos parasitológicos diretos e indiretos e biópsias dos tecidos, com destaque para xenodiagnóstico, exame direto no sangue, hemocultura, biópsia endomiocárdica e de lesões da pele e PCR. **Conclusão:** A incidência de reativação e nova infecção por *T. cruzi* em receptores de órgãos sólidos é elevada nos países da América Latina, especialmente no Brasil e há maior necessidade de desenvolvimento de novas plataformas de diagnóstico que possibilite a detecção rápida de doadores infectados, seja para evitar a transmissão da doença de Chagas, bem como para monitorar a resposta à terapia na ocorrência de transmissão ou reativação.

**Palavras chaves:** Transplantes, Doenças Parasitárias, Doença de Chagas, Revisão.

## ABSTRACT

**Background:** There is a trend of increased incidence of parasitic infections in transplant patients and the risk of infection is determined by factors related to the epidemiological exposure of the individual, the type of transplanted organ, the state of immunosuppression and surgical complications. In this context, among parasitic infections, neglected tropical diseases have aroused concern. Knowing the incidence and understand the mechanisms of infection and complications of these are necessary to change the clinical management. This work began the study by Chagas disease considering the large volume of information and circumstances that each parasitic disease is in the process of infection in transplantation. **Objective:** To summarize and evaluate, through a systematic review (SR) of literature, the available evidence on Chagas disease in solid organ transplantation. **Methods:** A systematic search was performed in databases MEDLINE (via PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), Scopus and Web of Science with the aim of finding studies that assessed the occurrence of parasitic infections in patients after solid organ transplantation. Specifically for this SR were included studies that reported the occurrence of Chagas disease in solid organ recipients by reactivation of the disease in recipient or by transmission from infected donors. The last search was completed in March 2014. **Results:** 4633 articles were recovered and after sorting by title and abstract by two independent reviewers, 478 studies dealing with the parasitic infections were eligible. Of these, 109 articles that addressed Chagas disease were separated for full-text reading. In the end, 74 studies, 31 of which these were observational studies and 43 were case reports were included. The incidence of reactivation of *T. cruzi* infection was 43.0% (95% CI 34.0 to 52.0;  $I^2 = 67.4\%$ ). Among patients who received infected organs (mainly heart, liver and kidney), the incidence of infection was 25.0% (95% CI 14.0 to 41.0;  $I^2 = 43.6\%$ ). Serology was the most used method for pre-transplant screening of donors and recipients, highlighting the techniques of indirect immunofluorescence, hemagglutination, complement fixation reaction and ELISA. In the post-transplant phase, there was a predominance of the use of direct and indirect parasitological methods and biopsies of tissue, especially



xenodiagnosis, direct examination in the blood, blood culture, and endomyocardial biopsy of skin lesions and PCR. **Conclusion:** The incidence of reactivation and new *T. cruzi* infection in solid organ recipients is high in Latin America, especially in Brazil and there is greater need for development of new diagnostics platforms that enables the rapid detection of infected donors whether to prevent the transmission of Chagas disease and for to monitor response to therapy in the event of transmission or reactivation.

**Keywords:** Transplants, Parasitic Diseases, Chagas disease, Review.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma de seleção dos artigos da revisão sistemática

## **LISTA DE QUADROS**

- Quadro 1 Pergunta PECO estruturada para elaboração da Revisão Sistemática
- Quadro 2 Estratégia de busca detalhada por base de dado consultada

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Características dos estudos incluídos de transplantes de órgãos sólidos
- Tabela 2 Dados sobre reativação de infecção por *T. cruzi* em receptores positivos de órgãos sólidos
- Tabela 3 Dados de infecção por *T. cruzi* em receptores negativos de órgãos sólidos (doadores positivos)

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO – Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

ANVISA – Agência nacional de vigilância sanitária

BZN – Benzonidazol

CC – Cardiomiopatia chagásica

DC – Doença de Chagas

DTN – Doenças tropicais negligenciadas

ELISA - *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

IFA – Imunofluorescência indireta

MMF – Micofenolato Mofetil

MS – Ministério da Saúde

NFX – Nifurtimox

OPTN – *Organ Procurement and Transplantation Network*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

RS – Revisão Sistemática

SNT – Sistema Nacional de Transplantes

SNC – Sistema nervoso central

TOS – Transplante de órgãos sólidos

PMP – Por milhão de população

XD – Xenodiagnóstico

## SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT .....	8
1 INTRODUÇÃO .....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	21
2.1 Doença de Chagas .....	21
2.2 Vias de transmissão.....	23
2.3 Métodos diagnósticos .....	24
2.4 Tratamentos disponíveis .....	26
2.5 Dados epidemiológicos .....	27
3 OBJETIVOS .....	28
3.1 Objetivo geral.....	28
3.2 Objetivos Específicos.....	28
4 MÉTODOS .....	30
4.1 Delineamento do estudo .....	30
4.2 Critérios de elegibilidade.....	30
4.3 Fontes de informação e estratégia de busca .....	31
4.4 Seleção dos estudos.....	33
4.5 Processo de extração dos dados.....	33

4.6 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos.....	33
4.7 Síntese dos dados .....	35
4.8 Aspectos éticos .....	35
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	84
REFERÊNCIAS.....	86
APÊNDICE(S) .....	89
Apêndice A: Avaliação da qualidade dos estudos epidemiológicos incluídos.....	89
Apêndice B: Documento de dispensa de aprovação no comitê de ética .....	92
Apêndice C: Características dos estudos incluídos de relatos de caso de transplante de órgãos sólidos .....	93
Apêndice D: Dados sobre reativação de infecção por T. cruzi em relatos de casos de receptores positivos de transplante de órgãos sólidos.....	96
Apêndice E: Dados sobre a infecção por T. cruzi em relatos de casos de receptores de transplante de órgãos negativos (doadores positivos) .....	99

## 1 INTRODUÇÃO

A história dos transplantes de órgãos e tecidos em humanos teve início recente na medicina do Brasil e do mundo. O primeiro transplante em humano aconteceu em 1938, com uma série de seis transplantes renais em pacientes acometidos por insuficiência renal aguda decorrente de intoxicação por mercúrio. Todos os transplantes realizados nesta primeira experiência falharam, principalmente pelos efeitos deletérios da isquemia, considerando que o primeiro rim foi transplantado seis horas após a morte do doador (1).

A falta por doadores de órgãos compatíveis e o controle da resposta imune do receptor passou então a ser o principal problema após a superação das questões de técnicas cirúrgicas para a realização dos transplantes. O primeiro transplante bem sucedido em que a rejeição do órgão foi completamente evitada aconteceu com a equipe de Joseph Murray, que realizou o transplante renal entre dois irmãos gêmeos idênticos (1). No Brasil, o primeiro transplante humano de órgão sólido (rim) ocorreu em 1964 e em 1968, o primeiro transplante cardíaco (2).

Desde então, o progresso de transplantes no Brasil e no mundo tem sido evidentes. O marco legal dos transplantes no Brasil foi a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que teve como objetivo dispor sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e o Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997, que a regulamentou (3, 4).

Segundo o Sistema Nacional de Transplantes (SNT), do Ministério da Saúde (MS), em 2013, foram realizados 7.579 transplantes de órgãos sólidos (coração, fígado, pulmão, rim e pâncreas), com um total de 39,6 doadores por milhão de população (pmp). Um aumento de 86,3% em relação a 2001, ano em que os dados consolidados passaram a estar disponíveis no site do MS (5).

Segundo dados parciais da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), até setembro de 2014, foram realizados 5.900 transplantes de



órgãos sólidos (6). Nos EUA, segundo a OPTN (*Organ Procurement and Transplantation Network*) de janeiro a julho de 2014, foram realizados 16.884 transplantes (7).

A verdadeira revolução para o sucesso dos transplantes no mundo foi decorrente, principalmente, da introdução da imunossupressão química, que tem diminuído consideravelmente o risco de rejeição de enxerto nos transplantes de órgãos sólidos e tecidos. Alguns exemplos de imunossupressores utilizados atualmente são: Azatioprina, Corticosteróides, Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus e Micofenolato Mofetil (MMF). A imunossupressão se faz necessária durante todo o tempo em que o enxerto estiver vital. Se interrompida, pode ocorrer a rejeição e a perda do órgão. A intensidade da imunossupressão não é constante, a utilização de níveis elevados de imunossupressores é necessária imediatamente após o transplante, entretanto, as doses podem ser subsequentemente reduzidas a um nível de manutenção (1).

A imunossupressão trouxe como resultado uma crescente população de pacientes imunossuprimidos com sobrevida prolongada e conseqüentemente, risco aumentado de infecções oportunistas nos receptores de órgãos sólidos e tecidos (1, 8).

A incidência de infecção varia amplamente e depende da presença de fatores específicos como fonte da infecção, tipo de órgão transplantado, nível de imunossupressão, terapia antirrejeição adicional, ocorrência de complicações cirúrgicas, entre outros (9).

Diversas são as fontes de infecção. Dentre elas estão a infecção na comunidade, a reativação de infecções latentes, infecções nosocomiais e outras infecções inaparentes aceleradas pela imunossupressão (10). Os organismos mais comuns associados com a infecção pós-transplante são resultados da reativação de infecção latente oriundo do órgão do doador ou do receptor (11).

A infecção latente refere-se a organismos que residem em um estado suprimido no receptor ou no órgão do doador. O Citomegalovírus, o vírus de Epstein-Barr, *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis* e *Trypanosoma cruzi* são exemplos de organismos que podem existir no hospedeiro normal e geralmente controlado pelo sistema imune. O risco de reativação (por replicação ou multiplicação) de qualquer infecção latente é relacionado com a natureza e a intensidade da imunossupressão após o transplante (9).

Países tropicais como os da América Latina, considerados economias emergentes ou em desenvolvimento, caracterizam-se pela ocorrência de infecções endêmicas e doenças que estão ausentes ou são raras nos países desenvolvidos. Muitas destas doenças têm sido classificadas como "doenças tropicais negligenciadas" (DTN) pela Organização Mundial de Saúde (OMS). As DTN são caracterizadas por um conjunto de doenças causadas por agentes infecciosos e parasitários que são endêmicos em populações de baixa renda e, pelo baixo investimento em pesquisas e inovação tecnológica (12). Estas doenças incluem as helmintíases, esquistossomose, leishmaniose, malária, toxoplasmose, doença de Chagas, bem como outras infecções tropicais (13).

A incidência de infecção parasitária em transplantes de órgãos sólidos é substancial, considerando que os programas de transplante têm crescido no mundo inteiro, inclusive em regiões onde as doenças parasitárias são prevalentes. Além disso, doadores e receptores de órgãos sólidos, que vivem ou visitaram regiões endêmicas têm risco aumentado de exposição e infecção pelos agentes parasitários (14).

Testes laboratoriais para a evidência de exposições infecciosas passadas ou infecções ativas são recomendados para determinar o risco de infecção no receptor de transplante. Alguns testes são sugeridos para todos os pacientes, ao passo que outros são úteis em doentes selecionados com sugestivos fatores de risco epidemiológicos (11). No Brasil, todos os potenciais doadores (vivos ou

falecidos) e receptores de órgãos, tecidos ou partes do corpo devem ser submetidos, antes do transplante, à avaliação clínica, situações de risco e exames sorológicos de triagem. Os exames sorológicos obrigatórios incluem HIV (anti-HIV 1 e 2), HTLV (anti-HTLV I e II), hepatite B (HBsAg e anti-HBc total), hepatite C (anti-HCV), sífilis (teste treponêmico ou não treponêmico), e doença de Chagas (anti-T. cruzi IgG e IgM). Os exames sorológicos para toxoplasmose (anti-Toxoplasma gondii IgG e IgM), citomegalovírus (Anti-CMV IgG e IgM) e Epstein-Barr são facultados aos centros de transplante e, caso não sejam realizados, os órgãos e tecidos doados deverão ser acompanhados por amostra de sangue do doador que permita a pesquisa posterior, se necessária (15) .

Deste modo, conhecer a incidência das infecções parasitárias nos receptores de órgãos sólidos e entender os mecanismos de infecção e as complicações decorrentes destas se fazem necessárias para a mudança da conduta clínica, padronização de triagens diagnósticas futuras e reflexão sobre os avanços em ciência e tecnologia no campo das doenças negligenciadas, assim como seu melhor controle.

Procurou-se neste trabalho começar o estudo pela doença de Chagas, considerando a prevalência desta doença no Brasil e o grande volume de informações e particularidades que cada doença parasitária tem no processo de infecção em transplantes. Neste sentido, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com o intuito de ter uma visão geral sobre a incidência desta doença e compreender os mecanismos de diagnóstico, manejo e tratamento da doença de Chagas em transplantes de órgãos sólidos.

O estudo está organizado a partir da revisão da literatura, que contempla uma revisão geral da doença de Chagas. Em seguida são apresentados os objetivos, a metodologia conduzida para esta revisão sistemática, os resultados e as discussões. Ao fim são apresentadas as considerações finais, as referências bibliográficas e os apêndices.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Doença de Chagas

A tripanossomíase americana ou doença de Chagas (DC) foi descrita pelo cientista brasileiro Carlos Chagas em 1909, que estabeleceu o agente etiológico, os transmissores, o ciclo biológico e a patogenia da doença (16).

A doença é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) e apresenta grande diversidade biológica e bioquímica, com diferentes cepas existentes. Pode ser encontrado em diversos insetos hemípteros e animais silvestres e domésticos. Os insetos vetores são da classe Hemiptera e subfamília Triatominae, principalmente dos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*. A espécie *Triatoma infestans* era o principal vetor do *T. cruzi* no Brasil, entretanto, outras diferentes espécies de triatomíneos ganharam importância no ciclo de transmissão da doença, pois passaram também a infestar habitações humanas (17).

A infecção da DC apresenta duas fases bem características:

- a) Fase aguda: O período de incubação após a exposição ao parasita é de uma a duas semanas antes da manifestação dos sintomas. No cenário de transfusão sanguínea e transplante de órgãos, o período de incubação pode durar até quatro meses.

A fase aguda da infecção pelo *T. cruzi* tem duração de 4 a 12 semanas e caracteriza-se por elevada parasitemia, com presença de tripomastigotas detectáveis por microscopia de sangue fresco ou por esfregaços de creme leucocitário. A maioria dos pacientes tem apenas sintomas inespecíficos leves como febre e esplenomegalia ou são assintomáticos. Em alguns pacientes, a infecção aguda pode estar associada com reações inflamatórias e inchaço no local da inoculação

do parasito, como na mucosa dos olhos (Chagoma de Romaña) e na pele (Chagoma de inoculação). As manifestações clínicas da doença aguda grave, que ocorre em menos de 1% dos pacientes, podem incluir miocardite aguda, derrame pericárdico e meningoencefalite (18).

- b) Fase crônica: Esta fase é marcada por uma queda na parasitemia e ausência de parasitos na corrente sanguínea. Geralmente ocorre de 8 a 12 semanas após o início da infecção. Os indivíduos com DC crônica podem transmitir o parasito ao vetor e também diretamente a outros seres humanos, através da transfusão sanguínea, doação de órgãos, ou via placentária, mesmo na ausência de sintomas clínicos.

A fase crônica pode ser caracterizada por duas formas distintas: **a forma indeterminada**, em que os testes sorológicos são positivos para anticorpos anti-*T. cruzi*, sem apresentar sinais e sintomas da doença. Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com a forma indeterminada, após anos ou décadas, podem apresentar manifestações clínicas ou desenvolver cardiomiopatia chagásica (CC). E a **forma determinada ou clínica**, que se subdivide em cardíaca, digestiva, e formas cardiodigestiva. (18).

Os pacientes com CC podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas como dispneia por esforço, fadiga, palpitações, tonturas, dor no peito, síncope e edema. Os sintomas surgem devido à insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e tromboembolismo causado pela CC (19).

A mortalidade associada à fase crônica da DC se deve principalmente ao envolvimento cardiovascular. Cerca de 60% dos casos de morte súbita dos pacientes é devido à insuficiência cardíaca progressiva (25% a 30%) e por acidente vascular cerebral (10% a 15%). Além disso, estudos sugerem que a taxa de mortalidade em pacientes portadores de CC é maior comparado a outras etiologias de insuficiência cardíaca (19).

A infecção crônica por *T. cruzi* pode sofrer reativação devido à imunossupressão. Ocorre em pacientes em quimioterapia, portadores de HIV/AIDS ou em imunossupressão devido a transplantes de órgãos sólidos ou de medula óssea (18). A reativação em receptores de transplantes pode ocorrer sem apresentação de sintomas específicos ou pode apresentar-se com manifestações semelhantes à infecção aguda, como episódios febris, com sintomas sugestivos de rejeição ou manifestações dermatológicas, como paniculite e nódulos inflamatórios. Pode ocorrer também acometimento do sistema nervoso central (SNC) e miocardite (20).

## 2.2 Vias de transmissão

A infecção por *T. cruzi* pode ser adquirida por diferentes vias de transmissão, a saber:

- a) Via vetorial: A transmissão se dá através da penetração das formas infectantes de *T. cruzi* (denominadas de tripomastigotas) presentes nas fezes dos insetos triatomíneos. Após a picada e a ingestão de sangue, o inseto defeca próximo ao local da picadura. O prurido intenso no local da picada facilita a penetração das fezes na ferida. Entretanto, as formas infectantes do *T. cruzi* também podem penetrar por mucosas intactas, como a conjuntiva. Em 2006, o Brasil foi declarado livre da transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans*, principal vetor da doença (13).
- b) Via transfusional: A transmissão se dá através de transfusão de sangue contaminado pelo *T. cruzi*. Com a exceção dos derivados sanguíneos (como anticorpos fracionados), todos os componentes do sangue são infectantes. Na América Latina, a transfusão de sangue é reconhecida como a segunda forma mais importante de transmissão da doença de Chagas e, por outro lado, é a principal rota de transmissão da infecção nos países desenvolvidos como Canadá, Estados Unidos e Espanha (21).

- c) Via congênita: A transmissão ocorre através da placenta. A prevalência da doença de Chagas em gestantes na América do Sul varia entre 4% e 52% e o risco de transmissão placentária é de 0,1% a 7%. Esta forma de transmissão constitui um problema crescente de saúde pública e pode ser responsável pela propagação da doença nas áreas não endêmicas (22).
- d) Via oral: A transmissão se dá pela ingestão de água e alimentos contaminados por fezes de triatomíneos. O manuseio e armazenamento inadequado dos alimentos, principalmente em regiões com presença de triatomíneos elevam o risco de contaminação (23).
- e) Via transplantes de órgãos: A transmissão pode ocorrer em três cenários distintos: 1) Pacientes com CC receptores de transplante cardíaco; 2) receptores de transplante de outros órgãos sólidos com DC crônica e 3) receptores não infectados que receberam órgãos ou sangue de doadores infectados pelo *T. cruzi* (14). Os receptores de transplantes de órgãos em países não endêmicos são mais propensos a adquirir a infecção por *T. cruzi* por meio de transfusão sanguínea ou por um enxerto infectado, enquanto que receptores infectados pelo *T. cruzi* nas regiões endêmicas têm risco maior de sofrer reativação da infecção latente durante imunossupressão (13).
- f) Outras vias de transmissão: Acidentes laboratoriais e hospitalares, transmissão sexual e vetores não triatomíneos. Estas vias são excepcionais e não apresentam importância significativa no contexto de saúde pública (24).

### 2.3 Métodos diagnósticos

**Fase aguda:** Nesta fase, o nível de parasitemia é alto e pode ser diagnosticada por meio da detecção de parasitas em circulação. Os métodos parasitológicos diretos, nos quais os parasitos são identificados diretamente no exame de sangue do paciente e os métodos parasitológicos indiretos como



xenodiagnóstico (XD), hemocultura (BC) e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) são técnicas úteis para o diagnóstico da doença de Chagas aguda. O nível de parasitemia diminui no prazo de 90 dias da infecção, mesmo sem tratamento, e é indetectável por microscopia na fase crônica.

A PCR é uma ferramenta de diagnóstico sensível na fase aguda da doença e pode também ser usada para monitorar a infecção aguda por *T. cruzi* em receptores de órgãos sólidos infectados. Em alguns casos, a biópsia endomiocárdica (EMB) é necessária para estabelecer o diagnóstico, principalmente em receptores de transplante cardíaco, em que a distinção entre miocardite chagásica e a rejeição do enxerto se faz necessária (18).

**Fase crônica:** O diagnóstico da infecção crônica geralmente é realizado por meio de métodos sorológicos e baseia-se na detecção de imunoglobulinas específicas contra o *T. cruzi*.

O método imunoenzimático ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) e o teste de imunofluorescência indireta (IFA) são comumente utilizados para detecção de anticorpos anti-*T. cruzi*. Entretanto, nenhum método disponível tem sensibilidade e especificidade suficiente para ser utilizado de forma isolada; ou seja, um único resultado positivo (ou negativo) não constitui um diagnóstico confirmado de doença de Chagas. Recomenda-se que dois testes sorológicos baseados em diferentes antígenos ou técnicas, sejam usados em paralelo para aumentar a acurácia do diagnóstico (18).

Os métodos parasitológicos indiretos, principalmente o XD e a hemocultura são considerados padrão no diagnóstico, principalmente quando as provas sorológicas são inconclusivas, em pacientes imunossuprimidos. Mesmo com os avanços destas técnicas, estas apresentam limitações importantes – como tempo prolongado para o resultado final dos exames, necessidade de grandes quantidades de sangue, transtornos para o paciente e manutenção de ninfas em

laboratório no caso do xenodiagnóstico. Como consequência, geram dificuldades na sua aplicação rotineira, principalmente nas situações de TOS (25).

No contexto de transplantes de órgãos sólidos a PCR é recomendada para monitoramento de reativação ou transmissão da infecção nos receptores, por ser considerada uma técnica de detecção precoce de infecção (20). No Brasil, centros de diagnósticos que realizam testes em PCR ainda são incipientes.

#### 2.4 Tratamentos disponíveis

Atualmente, os únicos medicamentos com eficácia comprovada contra a doença de Chagas em humanos são o **Benzonidazol (BZN)** e **Nifurtimox (NFX)**. Geralmente, o BZN é mais bem tolerado e, devido a isso, é o tratamento de primeira escolha. No entanto, alguns pacientes podem apresentar intolerância ao BZN. Ambos os medicamentos têm sido associados com o risco aumentado de incidência de neoplasias em pacientes receptores de transplante cardíaco, portadores de DC (28).

No Brasil, somente o BZN possui registro na ANVISA (27). As doses recomendadas são de 5 mg/kg durante 60 dias. Os efeitos adversos incluem dermatite, neuropatia periférica, e supressão da medula óssea (28).

Na fase aguda, o tratamento com BZN ou NFX pode diminuir a gravidade dos sintomas e reduzir a duração da parasitemia. Nesta fase, a cura parasitológica e clínica ocorrem em 60% a 85% dos doentes tratados. Entretanto, não existem evidências científicas que comprovem a eficácia do tratamento antitripanosomal para os pacientes com doença de Chagas. Nestes pacientes, o foco é o monitoramento e tratamento de suporte. O mesmo ocorre em pacientes receptores de órgãos sólidos com risco de reativação ou nova infecção pelo *T. cruzi*, pois não há evidência de eficácia clínica, além de risco aumentado de eventos adversos (20).

## 2.5 Dados epidemiológicos

A Doença de Chagas afeta 8 a 10 milhões de pessoas em países endêmicos da América Latina e aproximadamente 300.000 pessoas com DC vivem em países não endêmicos, como Espanha e Estados Unidos. Cerca 60 a 100 milhões de pessoas estão em risco de serem infectadas (24, 29). No Brasil, as estimativas apontam que entre 2 e 3 milhões de pessoas são portadoras de DC crônica, sendo que 1/3 destes sofrem da forma cardíaca ou digestiva da doença. Na América Latina, cerca de 14.000 pessoas morrem anualmente por esta causa. A forma crônica da doença causa 97% das mortes, especialmente a forma cardíaca crônica (85%), seguida pela forma digestiva crônica (29).

A doença está presente em 18 países do continente americano, estendendo-se do sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina. Em 1991, a Iniciativa do Cone Sul contra a Doença de Chagas propôs a interrupção da transmissão pela eliminação de vetores domésticos e pela triagem de doadores de sangue. Em 1997, Uruguai foi declarado livre da transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans*, Chile em 1999 e Brasil em 2006 (13). Apesar de a transmissão vetorial ter diminuído consideravelmente nos últimos anos, outras espécies de triatomíneos ou mesmo as outras vias de transmissão ainda são motivos de preocupação e requerem medidas de controle eficazes.

No contexto de transplantes de órgãos sólidos, a taxa de incidência de infecção e reativação da doença de Chagas ainda não está completamente elucidada e requer vigilância especial, principalmente nos países endêmicos, como o Brasil (30).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Sintetizar, avaliar e descrever as evidências disponíveis sobre a doença de Chagas em transplantes de órgãos sólidos.

#### 3.2 Objetivos Específicos

Como objetivos específicos, procurou-se neste trabalho identificar e descrever:

- a taxa de incidência de infecção ou reativação pelo *T. cruzi* por diferentes órgãos sólidos;
- os protocolos de tratamento utilizados na reativação ou primo-infecção pelo *T. cruzi*;
- os protocolos de imunossupressão utilizados nos receptores e sua relação com a incidência de reativação da infecção pelo *T. cruzi*;
- os métodos diagnósticos utilizados para a detecção de infecção pelo *T. cruzi*;
- a taxa de sobrevida/mortalidade dos pacientes receptores de órgãos sólidos com doença de Chagas.



## 4 MÉTODOS

### 4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática (RS), tipo de estudo secundário que reúne de forma organizada e sistemática, grande quantidade de resultados de pesquisas clínicas e auxiliam na explicação de diferenças encontradas entre estudos primários que investigam a mesma questão. Uma revisão sistemática responde a uma pergunta claramente formulada utilizando métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e coletar e analisar dados de estudos incluídos na revisão. Os métodos estatísticos (metanálise) podem ou não ser usados para analisar e sumarizar os resultados dos estudos incluídos (31).

Para a elaboração desta RS, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se apresentada no Quadro 1:

**Pergunta:** Em pacientes receptores de órgãos sólidos, qual o risco de reativação ou primo-infecção de doença de Chagas e seus desfechos relacionados?

Quadro 1 - Pergunta PECO estruturada para elaboração da RS

<b>P – População</b>	Pacientes receptores de órgão sólidos
<b>E – Exposição</b>	Doença de Chagas
<b>C - Comparação</b>	Não se aplica
<b>O - Desfechos (Outcomes)</b>	Incidência de reativação ou primo-infecção, mortalidade, sobrevida, técnicas de triagem pré-transplante, técnicas de diagnóstico pós-transplante.

### 4.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos nesta revisão sistemática estudos que relataram a ocorrência de Doença de Chagas em receptores de órgãos sólidos. Foram considerados elegíveis estudos observacionais (coorte, caso-controle, estudos

transversais, série de casos e relatos de casos), ensaios clínicos controlados randomizados e estudos de intervenção não controlados, que investigaram a ocorrência da infecção pelo T. cruzi por reativação da doença nos receptores ou por transmissão de doadores infectados. Além destas características, estudos que também relataram dados como indicação para transplante, complicações pós-transplante, regime imunossupressor, rejeição do enxerto, morbidades e técnicas diagnósticas utilizadas também foram considerados elegíveis. Foram incluídos estudos publicados a partir de 1980 e não houve restrição quanto à linguagem de publicação.

Foram excluídos desta revisão publicações que: a) investigaram transplantes em pacientes co-infectados por HIV, b) não avaliaram a ocorrência da infecção pós-transplantes; c) avaliaram xenotransplantes e d) investigaram acurácia diagnóstica.

Para os estudos que relataram dados de pacientes com doença de Chagas e sem a doença, foram incluídos na revisão sistemática somente aqueles que apresentaram os resultados separadamente. Neste caso, foram reportados somente os dados do grupo de pacientes com a doença de Chagas.

#### **4.3 Fontes de informação e estratégia de busca**

A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science*.

Foi usada a seguinte estratégia de busca para o MEDLINE (via PubMed) e adaptada para as outras bases de dados: (((("OrganTransplantation"[Mesh] OR Transplantation, Organ OR OrganTransplantations OR Transplantations, Organ OR Grafting, Organ OR Graftings, Organ OR OrganGrafting OR OrganGraftings)))

AND ("ParasiticDiseases"[Mesh] OR Disease, Parasitic OR Diseases, Parasitic OR ParasiticDisease)). Além disso, a busca manual foi realizada nas referências de estudos relevantes. A estratégia de busca detalhada pode ser encontrada no Quadro 2.

A estratégia de busca foi ampla e sensível, com o intuito de identificar as principais doenças parasitárias adquiridas ou reativadas devido aos transplantes em receptores de órgãos sólidos. Em seguida, como recorte para esta revisão, foram selecionados somente os estudos que abordavam a doença de Chagas.

A última atualização da busca foi realizada em março de 2014.

Quadro 2 – Estratégia de busca detalhada por base de dado consultada

<b>Base eletrônica</b>	<b>Estratégia de busca</b>	<b>Estudos</b>
<b>Medline</b> <b>(via Pubmed)</b>	#1 ("Organ Transplantation"[Mesh] OR Transplantation, Organ OR Organ Transplantations OR Transplantations, Organ OR Grafting, Organ OR Graftings, Organ OR Organ Grafting OR Organ Graftings) #2 ("Parasitic Diseases"[Mesh] OR Disease, Parasitic OR Diseases, Parasitic OR Parasitic Disease) #3 (((("Organ Transplantation"[Mesh] OR Transplantation, Organ OR Organ Transplantations OR Transplantations, Organ OR Grafting, Organ OR Graftings, Organ OR Organ Grafting OR Organ Graftings))) AND ("Parasitic Diseases"[Mesh] OR Disease, Parasitic OR Diseases, Parasitic OR Parasitic Disease))	2592
<b>Embase</b>	#1 'parasitosis'/exp AND [embase]/lim #2 'organ transplantation'/exp AND [embase]/lim #1 AND #2	1658
<b>The Cochrane Library</b>	1 - MeSH descriptor: [Parasitic Diseases] explode all trees 2 - MeSH descriptor: [Organ Transplantation] explode all trees 3 - #1 AND #2	60
<b>CINAHL</b>	S1 parasitic diseases S2 organ transplantation S3 (organ transplantation) AND (S1 AND S2)	11
<b>LILACS</b>	(Doenças Parasitárias OR Enfermedades Parasitarias OR ParasiticDiseases) (Transplante de Órgãos OR Trasplante de Órganos OR OrganTransplantation OR Grafting, Organ OR Transplantation, Organ)	84
<b>SCOPUS</b>	1 - History Search TermsTITLE-ABS-KEY(parasitic diseases) 2 - History Search TermsTITLE-ABS-KEY(organ transplantation) 3 - History Search Terms(TITLE-ABS-KEY(parasitic diseases)) AND (TITLE-ABS-KEY(organ transplantation))	164



<b>Web of science</b>	# 1 Tópico: (ParasiticDiseases) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH # 2 Tópico: (Organ Transplantation) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH #2 AND #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH	64
<b>Total</b>		4633

#### 4.4 Seleção dos estudos

Dois revisores independentes (KMS e MGF) avaliaram os estudos recuperados com base na análise dos títulos e resumos e as discordâncias foram resolvidas por consenso dos autores ou por um terceiro revisor (WNA).

#### 4.5 Processo de extração dos dados

Foi criada uma planilha de extração de dados para computar as informações dos estudos, definidas previamente: autor, ano, país, desenho do estudo, tamanho da amostra, características da amostra (idade e sexo), diagnóstico pré-transplante, tipo de órgão transplantado, procedimento de triagem pré-transplante, técnica laboratorial usada, tipo de tratamento quimioprolático, infecção parasitária ocorrida, incidência da infecção, origem da infecção, tipo de tratamento imunossupressor, tempo de diagnóstico pós-transplante, tempo de seguimento e evolução do caso. Os dados foram extraídos por um revisor (KMS) e confirmados por outro (MGF). Quando necessário, os autores dos estudos foram contatados (n=2) para obter informações adicionais.

#### 4.6 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Foi utilizado o instrumento de avaliação crítica proposto por Loney *et al.* (32) para estudos de prevalência ou incidência para avaliar a qualidade dos estudos incluídos nesta revisão. Oito critérios de avaliação são contemplados neste instrumento: 1) Desenho do estudo e método de amostragem adequado; 2) lista de recrutamento adequada; 3) tamanho de amostra adequado; 4) medidas-padrão de resultados; 5) avaliação imparcial sobre os resultados; 6) taxa de resposta adequada, com recusas descritas; 7) apresentação dos resultados de prevalência/incidência com intervalos de confiança e detalhados por subgrupos relevantes; e 8) descrição dos sujeitos do estudo.

Para os critérios de qualidade “desenho do estudo e método de amostragem” e “tamanho de amostra”, todos os estudos selecionados nesta revisão foram pontuados, pois incluíram toda a população de transplantados nos centros estudados, não se restringindo a uma amostra dessa população. Os critérios “lista de recrutamento” e “apresentação dos resultados de prevalência/incidência com intervalos de confiança e detalhados por subgrupos relevantes” não foram aplicados, pois os estudos não utilizaram desenhos amostrais, ou seja, todos os receptores de órgãos sólidos positivos para doença de Chagas ou que receberam órgão de doadores positivos para *T. cruzi* foram considerados nos estudos incluídos. Para cada critério atendido, o estudo recebeu um ponto, com pontuação máxima de seis pontos, que indica os estudos de maior qualidade (Apêndice A).

Não foi realizada a avaliação crítica dos relatos de caso incluídos nesta revisão, por serem considerados, a priori, estudos de baixo nível de evidência<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendations. Disponível em: <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>

#### **4.7 Síntese dos dados**

Os estudos incluídos foram categorizados por tipo de estudo (relatos de caso e demais estudos epidemiológicos observacionais) e por origem da infecção (doadores positivos ou receptores positivos para *T. cruzi*).

Os desfechos considerados neste estudo foram a incidência de reativação de infecção por *T. cruzi* e incidência de nova infecção nos receptores provenientes de órgão infectados por *T. cruzi*, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para o cálculo das metanálises foi utilizado o software R empregando-se o modelo de efeitos aleatórios ponderados pelo inverso da variância. A heterogeneidade foi estimada pelas estatísticas de  $I^2$  e  $\tau^2$  (valor de  $p$ ). Quando os estudos não apresentaram todos os dados necessários para a realização de metanálise, foi realizada análise qualitativa.

#### **4.8 Aspectos éticos**

Esta revisão sistemática apresenta-se como síntese de evidências (fonte de informação secundária) elaborada a partir de informação já disponível na literatura, sendo desnecessária a obtenção de dados de seres humanos ou o envolvimento desses na pesquisa.

O documento de dispensa apresentado à secretaria do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva encontra-se disponível no Apêndice B.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resultado do presente estudo encontra-se no formato de artigo científico original, intitulado: “Doença de Chagas em pacientes transplantados de órgãos sólidos: uma Revisão Sistemática”. Para atender às instruções aos autores da revista *Epidemiology and Infection*<sup>2</sup>, o artigo será submetido em inglês. A seguir, apresenta-se o artigo original na versão em português.

---

<sup>2</sup> <http://journals.cambridge.org/action/displayJournal?jid=HYG>

**Título: Doença de Chagas em pacientes transplantados de órgãos sólidos: uma Revisão Sistemática**

**Title: Chagas Disease in solid organ transplant patients: A Systematic Review**

**Autores:** K. M. SOUZA<sup>1</sup>; M. G. FREITAS<sup>2</sup>; W. N. ARAÚJO<sup>3</sup>

1. Faculty of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia, Federal District, Brazil
2. National Institute of Cardiology, Brazilian Ministry of Health, Rio de Janeiro, Brazil
3. Faculty UnB Ceilândia, University of Brasília, Ceilândia, Federal District, Brazil

**Corresponding author:** Kathiaja Miranda Souza, MBA, MSc (c).

Faculty of Health Sciences, University of Brasilia

SQN 216, Bloco C, ZIP CODE: 70875-030. Brasília, DF, Brazil

Phone: +55 61 82833338;

Email: [kathiajamsouza@gmail.com](mailto:kathiajamsouza@gmail.com)

## RESUMO

**Objetivo:** Estimar a incidência, sintetizar e avaliar as evidências disponíveis sobre a doença de Chagas em transplantes de órgãos sólidos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura. As principais bases de dados foram pesquisadas até março de 2014. Dois pesquisadores selecionaram os estudos, extraíram os dados, e avaliaram a sua qualidade metodológica. As metanálises foram realizadas empregando-se o modelo de efeitos aleatórios. **Resultados:** Dos 4633 registros recuperados foram incluídos 74 estudos abordavam a doença de Chagas, dos quais 31 se tratavam de estudos observacionais e 43 eram relatos de casos. A incidência de reativação da infecção por *T. cruzi* foi de 43,0 % (IC95% 34,0 – 52,0;  $I^2 = 67,4\%$ ). Dentre os pacientes que receberam órgãos infectados (principalmente coração, fígado e rim), a incidência de infecção foi de 25,0% (IC95% 14,0 – 41,0;  $I^2 = 43,6\%$ ). **Conclusão:** A incidência de reativação e nova infecção por *T. cruzi* em receptores de órgãos sólidos é elevada nos países da América Latina, especialmente no Brasil e há maior necessidade de desenvolvimento de novas plataformas de diagnóstico que possibilite a detecção rápida de doadores infectados, seja para evitar a transmissão da doença de Chagas, bem como para monitorar a resposta à terapia na ocorrência de transmissão ou reativação.

**Palavras-chave:** Transplantes, Doenças Parasitárias, Doença de Chagas, Revisão.

## INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos sólidos (TOS) aumentou consideravelmente desde o primeiro transplante bem sucedido realizado em 1954. Seu sucesso foi decorrente principalmente da introdução da imunossupressão química, que diminuiu expressivamente o risco de rejeição do enxerto (1).

A imunossupressão se faz necessária durante todo o tempo em que o enxerto estiver vital e trouxe como resultado uma crescente população de pacientes imunossuprimidos com sobrevida prolongada e risco aumentado de infecções oportunistas. Nesse sentido, as complicações infecciosas se tornaram as principais causas de morbimortalidade após o transplante (2, 3).

O risco de infecção na população submetida a TOS é determinado por fatores relacionados à exposição epidemiológica do indivíduo, ao tipo de órgão transplantado, ao estado de imunossupressão e às complicações cirúrgicas. A exposição epidemiológica é proveniente de infecções derivadas de doador ou do receptor; nosocomiais e comunitárias (1, 4-6).

Existe uma tendência de aumento da incidência de infecções parasitárias em pacientes transplantados, decorrente de fatores relacionados à procedência de áreas endêmicas dos receptores e doadores; à existência de programas de transplante de órgãos em regiões com elevada prevalência de doenças parasitárias e ao uso de novas drogas imunossupressoras desprovidas de efeito antiparasitário (1, 7).

Na América Latina, as doenças parasitárias mais prevalentes são a Leishmaniose, Malária, Toxoplasmose e Doença de Chagas (DC) (8). A DC é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) e sua transmissão ocorre por meio das fezes de insetos triatomíneos que penetram no organismo através de feridas na pele, na conjuntiva ou outra membrana mucosa. A transmissão também pode ocorrer de mãe para filho, por transfusão de sangue, por acidentes de



laboratório, por ingestão de alimentos ou bebidas contaminados e por transplante de órgãos (8, 9).

O diagnóstico e tratamento da DC em transplantados de órgãos sólidos são necessários devido à alta transmissibilidade do *T. cruzi* por meio dos transplantes, elevada taxa de prevalência de infecção crônica pelo *T. cruzi* na América latina, presença de imigrantes em países não endêmicos que são potenciais doadores ou receptores de órgãos e aumento do turismo de lazer em países endêmicos, que podem aumentar o risco de exposição à infecção (7, 9, 10).

Conhecer a incidência da infecção por *T. cruzi* nos receptores de órgãos sólidos e compreender os mecanismos de infecção e as complicações decorrentes destas é necessário para a mudança na conduta clínica, padronização e desenvolvimento de triagens diagnósticas futuras e realização de medidas profiláticas e terapêuticas.

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre doença de Chagas em transplantes de órgãos sólidos com o intuito de descrever a incidência de infecção ou reativação pelo *T. cruzi* por diferentes órgãos sólidos, os protocolos de imunossupressão e tratamento, a morbimortalidade e identificar métodos utilizados para a detecção de infecção pelo *T. cruzi* na triagem e diagnóstico de doadores e receptores.

## MÉTODOS

### Critérios de elegibilidade

Foram incluídos nesta revisão sistemática estudos que relataram a ocorrência de Doença de Chagas em receptores de órgãos sólidos. Foram considerados elegíveis estudos observacionais (coorte, caso-controle, estudos transversais, série de casos e relatos de casos), ensaios clínicos controlados randomizados e estudos de intervenção não controlados, que investigaram a ocorrência da infecção pelo *T. cruzi* por reativação da doença nos receptores ou por transmissão de doadores infectados. Além destas características, estudos que também relataram dados como indicação para transplante, complicações pós-transplante, regime imunossupressor, rejeição do enxerto, morbidades e técnicas diagnósticas utilizadas também foram considerados elegíveis. Foram incluídos estudos publicados a partir de 1980 e não houve restrição quanto à linguagem de publicação.

Foram excluídos desta revisão publicações que: a) investigaram transplantes em pacientes co-infectados por HIV, b) não avaliaram a ocorrência da infecção pós-transplantes; c) avaliaram xenotransplantes e d) investigaram acurácia diagnóstica.

Para os estudos que relataram dados de pacientes com doença de Chagas e sem a doença, foram incluídos na revisão sistemática somente aqueles que apresentaram os resultados separadamente. Neste caso, foram reportados somente os dados do grupo de pacientes com a doença de Chagas.

### Fontes de informação e estratégia de busca

A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Literatura*

Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science*.

Foi usada a seguinte estratégia de busca para o MEDLINE (via PubMed ) e adaptada para as outras bases de dados: (((("OrganTransplantation"[Mesh] OR Transplantation, Organ OR OrganTransplantations OR Transplantations, Organ OR Grafting, Organ OR Graftings, Organ OR OrganGrafting OR OrganGraftings))) AND ("ParasiticDiseases"[Mesh] OR Disease, Parasitic OR Diseases, Parasitic OR ParasiticDisease)). Além disso, a busca manual foi realizada nas referências de estudos relevantes.

A estratégia de busca foi ampla e sensível, com o intuito de identificar as principais doenças parasitárias adquiridas ou reativadas devido aos transplantes em receptores de órgãos sólidos. Em seguida, como recorte para esta revisão sistemática, foram selecionados somente os estudos que abordavam a doença de Chagas.

A última atualização da busca foi realizada em março de 2014.

### **Seleção dos estudos**

Dois revisores independentes (KMS e MGF) avaliaram os estudos recuperados com base na análise dos títulos e resumos e as discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (WNA).

### **Processo de extração dos dados**

Foi criada uma planilha de extração de dados para computar as informações dos estudos, definidas previamente: autor, ano, país, desenho do estudo, tamanho da amostra, características da amostra (idade e sexo), diagnóstico pré-transplante, órgão transplantado, procedimento de triagem pré-transplante, técnica laboratorial usada, tipo de tratamento quimioprolático, infecção parasitária ocorrida, incidência da infecção, origem da infecção, tipo de

tratamento imunossupressor, tempo de diagnóstico pós-transplante, tempo de seguimento e evolução do caso. Os dados foram extraídos por um revisor (KMS) e confirmados por outro (MGF). Quando necessário, os autores dos estudos foram contatados (n=2) para obter informações adicionais.

### **Avaliação da qualidade dos estudos incluídos**

Foi utilizado o instrumento de avaliação crítica proposto por Loney *et al.*(11) para estudos de prevalência ou incidência para avaliar a qualidade dos estudos incluídos nesta revisão. Oito critérios de avaliação são contemplados neste instrumento: 1) Desenho do estudo e método de amostragem adequado; 2) lista de recrutamento adequada; 3) tamanho de amostra adequado; 4) medidas-padrão de resultados; 5) avaliação imparcial sobre os resultados; 6) taxa de resposta adequada, com recusas descritas; 7) apresentação dos resultados de prevalência/incidência com intervalos de confiança e detalhados por subgrupos relevantes; e 8) descrição dos sujeitos do estudo.

Para os critérios de qualidade “desenho do estudo e método de amostragem” e “tamanho de amostra”, todos os estudos selecionados nesta revisão foram pontuados, pois incluíram toda a população de transplantados nos centros estudados, não se restringindo a uma amostra dessa população. Os critérios “lista de recrutamento” e “apresentação dos resultados de prevalência/incidência com intervalos de confiança e detalhados por subgrupos relevantes” não foram aplicados, pois os estudos não utilizaram desenhos amostrais, ou seja, todos os receptores de órgãos sólidos positivos para doença de Chagas ou que receberam órgão de doadores positivos para *T. cruzi* foram considerados nos estudos incluídos. Para cada critério atendido, o estudo recebeu um ponto, com pontuação máxima de seis pontos, que indica os estudos de maior qualidade.

Não foi realizada a avaliação crítica dos relatos de caso incluídos nesta revisão, por serem considerados, a priori, estudos de baixo nível de evidência (12).

### **Síntese dos dados**

Os estudos incluídos foram categorizados por tipo de estudo (relatos de caso e demais estudos epidemiológicos observacionais) e por origem da infecção (doadores positivos ou receptores positivos para *T. cruzi*).

Os desfechos considerados neste estudo foram a incidência de reativação de infecção por *T. cruzi* e incidência de nova infecção nos receptores provenientes de órgão infectados por *T. cruzi*, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para o cálculo das metanálises utilizou-se o *software* R empregando-se o modelo de efeitos aleatórios ponderados pelo inverso da variância. A heterogeneidade foi estimada pelas estatísticas de  $I^2$  e  $\tau^2$  (valor de  $p$ ). Quando os estudos não apresentaram todos os dados necessários para a realização de metanálise, foi realizada análise qualitativa.

## RESULTADOS

### Seleção dos estudos

Foram recuperados na busca bibliográfica 4633 registros, dos quais 498 eram duplicados. Após a avaliação independente pelos revisores dos títulos e resumos, foram selecionadas 476 referências e desses, 109 artigos que abordavam a doença de Chagas foram separados para leitura de texto completo. As demais publicações, que tratam das outras infecções parasitárias, serão objeto de estudos futuros. Após a leitura dos artigos na íntegra, restaram 74 estudos. O fluxograma de seleção dos estudos e as razões para exclusão são apresentados na Figura 1.

### Características dos estudos

#### *Características dos estudos epidemiológicos observacionais incluídos*

Dos 74 estudos incluídos, 31 artigos tratavam de estudos observacionais (10, 13-42) e 43 eram relatos de casos (43-85). Nos estudos observacionais (Tabela 1), o total de 674 receptores de órgãos sólidos foram estudados, dos quais 484 (71,8%) pacientes receberam transplante de coração, 154 (22,9%) de rim, 31 (4,6%) de fígado, três (0,4%) receberam transplantes combinados (Fígado/Rim e Pâncreas/Rim) e dois (0,3%) receberam transplante de pulmão. A maioria dos estudos foi conduzida nos países da América Latina, em especial, no Brasil (55,0%) e na Argentina (32,3%). Os demais países foram Estados Unidos (9,7%) e Chile (3,0%).

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática não realizaram desenho amostral, utilizando toda a população (receptores ou doadores com Doença de Chagas) dos serviços de saúde estudados.

Quanto à origem da infecção, foram investigados 566 receptores com diagnóstico positivo para Doença de Chagas, que receberam órgãos de 465

doadores com sorologia desconhecida ou não relatada para *T. cruzi*, 96 doadores com sorologia negativa e 5 com sorologia positiva. Foi investigada também a ocorrência de infecção por *T. cruzi* em 108 receptores de órgão sólidos sem Doença de Chagas prévia. A sorologia foi o método mais utilizado para triagem pré-transplante tanto de doadores quanto de receptores, destacando-se as técnicas de Imunofluorescência Indireta (IFA), Hemaglutinação (IHA), Reação de Fixação de Complemento (CFT) e ELISA. A maioria dos estudos (61,3%) não relataram se houve procedimento de triagem dos órgãos doados antes do transplante (13, 17-24, 30, 33-41). Quanto à realização de quimioprofilaxia pré-transplante ou imediatamente pós-transplante nos receptores, oito estudos (16-18, 29-31, 40, 41) relataram a realização da quimioprofilaxia com medicamentos antitripanosomais, quatorze estudos reportaram não realizar o procedimento e nove não relataram. Não houve reativação ou nova infecção em receptores de rim avaliados em três estudos (31, 32, 39).

Em relação à avaliação da qualidade, a mediana do escore dos estudos foi cinco em um total de seis pontos. Nove estudos marcaram quatro pontos ou menos (13, 15, 18, 20, 27, 28, 30, 35, 36).

#### *Características dos relatos de casos incluídos*

Os relatos de casos incluídos nesta revisão (Tabela 1b\_Material suplementar APÊNDICE C) reportaram 83 casos de transplantes de órgãos sólidos, sendo 35 (42,2%) receptores do sexo masculino, 22 (26,5%) do sexo feminino e 26 (31,3%) de sexo desconhecido. A média de idade dos receptores foi de 46,3 (intervalo de 10 a 73) anos. Quarenta e um (49,4%) pacientes receberam transplante de coração, vinte e seis (31,3%) receberam rim e dezesseis (19,3%) fígado.

#### **Reativação de Infecção por *T.cruzi***

A incidência de reativação da infecção por *T. cruzi* em pacientes portadores de doença de Chagas que receberam transplante de órgãos sólidos foi de 43,0 % (IC95% 34,0 – 52,0;  $I^2 = 67,4\%$ ; Figura 2). Entre os receptores de coração, a taxa de incidência variou de 20,0% a 90,0% e dentre os receptores de transplante de rim, essa incidência variou de 9,0% a 67,0%. Não foram identificados estudos observacionais que relatassem a incidência de reativação de infecção por *T. cruzi* em outros órgãos sólidos.

Os casos de reativação relatados em dezenove estudos foram tratados com Benzonidazol em doses que variaram de 5 a 10 mg/kg/dia durante 30 a 60 dias. Outros dois estudos descreveram o uso do Nifurtimox (8 a 10 mg/kg/dia) e três estudos reportaram o uso do Alopurinol (600 a 900 mg/dia por 60 dias).

O protocolo de imunossupressão consistiu principalmente na utilização do esquema tríplice Ciclosporina (1 – 10 mg/kg/dia), Azatioprina (0,5 – 3 mg/kg/dia) e Corticosteróides (0,1 – 0,3 mg/kg/dia). Nove estudos (14, 15, 17, 19-21, 26, 27, 38) relataram a utilização do imunossupressor Micofenolato Mofetil (MMF; 2 – 3 g/dia) ao invés da Azatioprina. A taxa de incidência de reativação da infecção por *T. cruzi* entre os estudos que utilizaram o MMF (48,0%; IC95% 32,0 – 64,0;  $I^2 = 74,5\%$ ; Figura 3), foi maior quando comparado a outros imunossupressores (41,0%; IC95% 30,0 – 52,0;  $I^2 = 63,8\%$ ; Figura 4), A Tabela 2 sumariza os principais achados.

A reativação da infecção por *T.cruzi* foi observada desde o primeiro mês até 2 anos ou mais após o transplante, sendo que a maior parte dos casos (87,5%) aconteceu nos primeiros 6 meses.

Nos relatos de casos incluídos, 93,6% dos quarenta e sete receptores com doença de Chagas antes do transplante apresentaram reativação da infecção (Tabela 2b\_Material suplementar APÊNDICE D). Os achados de reativação de infecção por *T. cruzi*, são semelhantes aos estudos observacionais aqui relatados



e as principais manifestações clínicas foram parasitemia, febre, lesões cutâneas, miocardite e encefalite.

### **Infecção em receptores de órgãos sólidos infectados por *T. cruzi***

Dos oito artigos (10, 13, 25, 28, 29, 31, 32, 42) que avaliaram a infecção por *T. cruzi* a partir de órgãos de doadores com sorologia positiva, seis (Tabela 3) relataram infecção nos receptores. A infecção por *T. cruzi* ocorreu principalmente em transplantes de coração, fígado e rim e a taxa de incidência calculada foi de 25,0% (IC95% 14,0 – 41,0;  $I^2 = 43,6\%$ ; Figura 5). O tempo de diagnóstico dessa infecção foi  $\pm 3$  meses após o transplante.

Dos relatos clínicos incluídos, trinta e seis receptores com sorologia desconhecida ou sem a doença de Chagas receberam órgãos de doadores positivos para *T. cruzi*. Após o transplante, dezessete desses receptores (47,2%) tiveram infecção por *T. cruzi* (Tabela 3b\_Material suplementar APÊNDICE E). Os principais desfechos relatados foram febre e parasitemia e o tempo de diagnóstico variou de 1 mês a 2 anos após transplante.

### **Métodos diagnósticos utilizados para detecção de infecção**

Diversas técnicas de diagnóstico foram utilizadas pelos estudos para detecção de infecção após o transplante, com destaque para métodos imunológicos (IFA, IHA, EIA, ELISA, CFT), parasitológicos diretos como Método de Strout (SM) e esfregaço de sangue (PBS), parasitológicos indiretos como xenodiagnóstico (XD), hemocultura (BC) e Reação da Cadeia em Polimerase (PCR) e biópsias dos órgãos afetados pelo parasita.

As Tabelas 2 e 3 resumizam as principais técnicas utilizadas para diagnóstico. Observa-se a predominância da utilização de métodos parasitológicos diretos e indiretos e biópsias dos tecidos, com destaque para xenodiagnóstico, exame direto no sangue, hemocultura, biópsia endomiocárdica e de lesões da pele

e PCR. As técnicas sorológicas são usadas em menor escala e são utilizadas principalmente para demonstrar alterações dos títulos de anticorpos durante episódios de reativação da infecção.

### **Mortalidade/Sobrevida**

Entre os estudos que avaliaram a reativação da infecção por *T. cruzi*, a taxa de sobrevida em um ano após transplante entre os receptores com doença de Chagas foi de 47,0% a 95,8%. A taxa de sobrevida em dois anos foi de 47,0% a 87,5% (14, 16-20, 22, 30, 37, 40).

No estudo de Bacal *et al.* (2005) (14), a taxa de sobrevida no grupo de receptores que utilizaram o imunossupressor Azatioprina em um e dois anos após o transplante foi de 95,8% e 87,5% respectivamente, ao passo que no grupo que recebeu Micofenolato Mofetil essa taxa foi de 86,6% e 86,6% respectivamente.

Bocchi *et al* (1996) (16) avaliou a taxa de mortalidade em um ano entre receptores de coração que realizaram transplante antes e após a mudança do esquema de imunossupressão. Com a alteração do esquema (Azatioprina  $1.6 \pm 1.1$  mg/kg/dia; Ciclosporina  $5.2 \pm 1.7$  mg/kg/dia; Prednisona  $0.22 \pm 0.05$  mg/kg/dia) para o esquema (Azatioprina  $2.5 \pm 0.7$  mg/kg/dia; Ciclosporina  $2.5 \pm 0.7$  mg/kg/dia; Prednisona  $0.25 \pm 0.06$  mg/kg/dia), a taxa de mortalidade decresceu de 67,0% para 20,0%.

A taxa de sobrevida em um ano no estudo de Campos *et al* (2008) (17), entre o grupo de receptores que apresentaram reativação da Doença de Chagas e o grupo que não sofreu reativação foi de 65% e 85% respectivamente.

Na comparação da taxa de sobrevida em um ano entre os receptores com Doença de Chagas e sem a doença, Godoy *et al* (2010) (22) demonstrou que o resultado foi de aproximadamente 65% e 75% respectivamente.

### **DISCUSSÃO**

As metanálises realizadas demonstraram que incidência de reativação ou nova infecção de Doença de Chagas é elevada entre os receptores de órgãos sólidos (Figuras 2,3,4 e 5). Pode-se depreender dos valores das estatísticas  $I^2$  e  $\tau^2$  que a heterogeneidade entre os estudos é moderada (86).

A maior parte dos estudos recuperados avaliou reativação da infecção entre receptores de coração portadores de Doença de Chagas e foram conduzidos nos países da América Latina, que são endêmicos para esta condição (87). Não foram identificados estudos que avaliaram ou relataram com detalhes as técnicas e procedimentos de triagem aplicados aos doadores de órgãos sólidos. Sobre a imunossupressão, os estudos sugerem maior incidência de infecção com o uso de doses elevadas de esquemas imunossupressores e também com o uso do Micofenolato Mofetil. A taxa de sobrevida foi menor entre os pacientes que sofreram reativação por *T. cruzi*. Os resultados dos desfechos de incidência de infecção por *T. cruzi* entre os receptores de órgãos foram bastante heterogêneos, o que reduz a confiança das informações.

### *Limitações*

O baixo número de estudos epidemiológicos de elevada qualidade disponíveis que retratam a doença de Chagas entre os receptores de órgãos sólidos é uma limitação importante nas evidências apontadas por esta revisão. A heterogeneidade encontrada reflete os diferentes contextos e situações em que os estudos foram conduzidos. A maior parte dos estudos utilizou como amostra todos os pacientes transplantados do centro de saúde em questão, não houve padronização de ferramentas de rastreamento e de monitoramento da infecção, os dados são provenientes de série de casos atendidos ou assistidos nos serviços especializados de saúde e os tempos de acompanhamento dos receptores após transplante foram distintos entre os estudos. Entretanto, outros estudos de revisão

que referem sobre este tema esbarram nas mesmas dificuldades, o que reflete a baixa produção científica na área (8, 88).

Outra limitação importante que compromete as estimativas de incidência de reativação ou primo-infecção refere-se às diferenças de critérios para determinar o aparecimento de reativação ou nova infecção. Alguns relatos consideraram como reativação ou infecção, somente quando o receptor apresentou manifestações clínicas e outros já consideram também pacientes assintomáticos que apresentaram resultados laboratoriais positivos (sorologia ou parasitemia). Para esta revisão, foi considerada reativação ou infecção dados clínicos e/ou laboratoriais positivos.

Com o intuito de evitar potenciais vieses, os resultados foram conferidos por um revisor independente, a qualidade metodológica dos estudos foi avaliada e buscou-se apontar os principais resultados associados aos objetivos propostos para esta revisão, contudo outros estudos merecem ser realizados com desenhos metodológicos que permitam a inferência estatística capaz de determinar as incidências supracitadas.

#### *Interpretação e generalização dos resultados*

A reativação da doença de Chagas foi identificada nesta revisão somente em receptores de coração e de rim. As causas de reativação da infecção ainda não estão totalmente esclarecidas, entretanto, a presença de *T. cruzi* na doença de Chagas crônica tem sido demonstrada em diversos órgãos sólidos, particularmente no coração, trato gastrointestinal e glândula adrenal. Existe a hipótese de que a reativação em receptores seja consequência do desequilíbrio da relação parasito-hospedeiro induzido pela imunossupressão, que culmina na proliferação e disseminação de *T. cruzi* dos reservatórios para todo o corpo e a instalação da doença de Chagas novamente (89, 90). Particularmente nos transplantes de coração, a taxa de miocardite e a presença de parasitas de *T. cruzi* no órgão transplantado são elevadas (90). Apesar de não terem sido identificados

estudos que avaliassem reativação da doença de Chagas em transplantes de outros órgãos sólidos, o monitoramento e acompanhamento efetivo dos receptores com sorologia positiva para *T.cruzi* pode reduzir a morbimortalidade associada a esta doença.

Como visto, não há consenso na definição de reativação ou nova infecção por *T. cruzi* entre os estudos analisados. É necessária a padronização de definições clínico-laboratoriais para estimar a incidência entre os países endêmicos e conseqüentemente o risco desta doença tropical negligenciada, de forma que as agências governamentais possam por meio de políticas públicas reduzirem o impacto desta doença na população de transplantados.

A taxa de incidência da infecção pelo *T.cruzi* em transplantes de órgãos sólidos infectados por esse parasita foi menor quando comparada ao risco de reativação, entretanto, a transmissão existe e pode ocorrer em 4,5-25,0% em receptores de fígado ou rim e 75-100% em receptores de transplante de coração (88). No Brasil, indivíduos com doença de Chagas crônica são considerados potenciais doadores de órgãos, exceto no caso do coração, em que o transplante não é recomendado (8, 91). O estabelecimento de um protocolo de monitoramento clínico e laboratorial rigoroso dos receptores de órgãos sólidos infectados possibilitaria a identificação da infecção e o tratamento antes que a doença ocorra (10, 88).

A recomendação de profilaxia com antiparasitários (Benzonidazol ou Nifurtimox) ainda é controversa. Geralmente, o tratamento tem início imediato quando detectada parasitemia no paciente. Para os receptores com cardiomiopatia chagásica que se submetem a transplante cardíaco, o tratamento profilático para evitar a reativação da doença deve ser avaliado (92, 93). Considerando os estudos analisados nesta revisão, a maior parte do corpo de evidências não realiza o tratamento profilático para a doença de Chagas e o manejo da infecção por *T.cruzi* em pacientes transplantados se dá pelo

monitoramento e tratamento oportuno em casos de aparecimento da infecção. Devido às reações adversas do uso desses antiparasitários, como anorexia, perda de peso, hepatite, supressão da medula óssea, dermatite e risco aumentado de neoplasia (40), alguns autores recomendam o uso do Alopurinol no tratamento da reativação da infecção (22, 71).

Embora as evidências sejam limitadas, a estratégia mais segura ainda é a monitorização da infecção e tratamento em momento oportuno. A não recomendação de profilaxia é devido a potencial toxicidade e interações medicamentosas. Além disso, a eficácia da quimioprofilaxia permanece indefinida (10). No Brasil, o Benzonidazol é a única alternativa de tratamento disponível e sua eficácia se restringe ao tratamento da fase aguda da DC (94, 95). Isto reflete a realidade desta doença, pois um dos fatores que classificam a doença de Chagas como uma doença tropical negligenciada é a falta de desenvolvimento de fármacos mais efetivos (96). Neste cenário, ainda não está disponível qualquer medicamento seguro e eficaz para tratamento da doença de Chagas aguda e a fase crônica da doença ainda permanece sem evidência de eficácia ao tratamento. Portanto, faz-se necessário o fortalecimento de investimentos e implantação de programas de pesquisas que visem o desenvolvimento de novos medicamentos para a cura da doença.

O baixo número de estudos que relataram os procedimentos de triagem pré-transplante nos receptores e doadores de órgãos sólidos torna clara a falta de evidências que demonstrem a eficiência dos testes diagnósticos disponíveis para detecção da doença de Chagas e sua aplicação em situações de emergência, quando o perfil sorológico do doador nem sempre é conhecido no momento do transplante (60). Isso revela a ausência de protocolos definidos para abordar sistematicamente situações clínicas como estas. Além disso, os métodos sorológicos para triagem disponíveis no mercado hoje se restringem a identificação de anticorpos para *T.cruzi* e faltam ainda técnicas de diagnóstico

rápido para identificação de antígenos de *T.cruzi* em qualquer amostra biológica (42).

Como pode ser observado nos resultados relatados, o diagnóstico pós-transplante também é falho e muitos pacientes reativados foram diagnosticados em biópsias de vigilância para avaliar rejeição. Nos receptores de órgãos infectados, o diagnóstico foi baseado em métodos parasitológicos diretos e sorologia. Nos casos de sorologia negativa, não há garantia da ausência de infecção, considerando que os títulos de anticorpos podem sofrer alterações durante o tratamento imunossupressor (25). A falta de diagnóstico e tratamento eficaz da fase aguda da doença é a principal causa da progressão da DC para a fase crônica (88).

No Brasil, os testes sorológicos para DC são obrigatórios em potenciais doadores e receptores de órgãos e tecidos e tem por objetivos identificar infecções ativas no receptor e no doador, determinar o risco de ocorrência da infecção e traçar estratégias para prevenção do seu aparecimento após o transplante (97). Entretanto, ainda não há protocolos padronizados para monitoramento e rastreamento laboratorial, que fica a critério de cada centro de transplante. Faz-se necessário o estabelecimento de diretrizes para o diagnóstico efetivo e correto, tratamento e redução da morbimortalidade em transplantados devido à DC. Além disso, os métodos parasitológicos e moleculares disponíveis ainda deixam a desejar e refletem a necessidade de novos métodos sensíveis para triagem pré-transplante de doadores e receptores e de novos testes que possibilitem o diagnóstico rápido de transmissão ou reativação da DC, bem como para o monitoramento da resposta ao tratamento.

As evidências apontam risco aumentado de reativação em pacientes com maior grau de imunossupressão e em uso do Micofenolato Mofetil (14, 15, 17), entretanto, na falta de ensaios clínicos randomizados que comprovem o risco em pacientes transplantados, a recomendação continua sendo o monitoramento

rigoroso e tratamento em tempo oportuno (98). Novamente este problema reflete a falta de estudos e de desenvolvimento de novos esquemas de imunossupressão na existência de comorbidades, como a doença de Chagas, nos transplantados. Devem ser padronizados e estudados novos tratamentos ou esquemas de imunossupressão em situações de risco de transmissão ou reativação desta doença.

Finalmente, pode se observar nos resultados que a taxa de sobrevida entre os pacientes portadores de doença de Chagas que receberam transplante de coração variou entre os estudos, ademais, houve melhora significativa na taxa de sobrevida entre estudos publicados mais recentemente. Ainda assim, os dados são preocupantes, principalmente entre os pacientes que apresentaram reativação da doença e quando comparado entre os receptores sem a DC (17, 22). A despeito destes dados, os resultados apresentados neste estudo são bastante heterogêneos e não revelam a real situação de mortalidade entre os transplantados de coração. Além disso, a reativação da DC leva a manifestações cardíacas e não cardíacas que podem causar morbidade significativa e evoluir para morte. Não foram encontrados dados consistentes sobre mortalidade em transplantes de outros órgãos sólidos que não o coração.

## **CONCLUSÃO**

A incidência de reativação e nova infecção por *T. cruzi* em receptores de órgãos sólidos é elevada nos países da América Latina, especialmente no Brasil, e há maior necessidade de desenvolvimento de novas plataformas de diagnóstico, que possibilite a detecção rápida de doadores infectados, seja para evitar a transmissão da doença de Chagas, bem como para monitorar a resposta à terapia na ocorrência de transmissão ou reativação.

A heterogeneidade dos resultados encontrados reflete também as diferentes estratégias de monitoramento e manejo dos pacientes com doença de Chagas no transplante de órgãos sólidos.



Os resultados corroboram a necessidade de novas pesquisas em desenvolvimento tecnológico no campo de diagnóstico e tratamento, bem como de estudos clínicos para avaliar eficácia e segurança da terapia imunossupressora nos receptores de órgãos sólidos em risco de desenvolver infecção por *T.cruzi*. Além disso, novos estudos observacionais multicêntricos devem ser desenvolvidos para avaliar a real taxa de incidência e prevalência de doença de Chagas e os fatores de risco associados entre os receptores de órgãos sólidos.

### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem à bibliotecária Mabel Fernandes Figueiró pela consulta sobre estratégia de busca dos artigos. Agradecem ainda ao Marcelo Goulart e Tazio Vanni pelo auxílio na realização da metanálise.

### **APOIO FINANCEIRO**

Esta pesquisa não recebeu nenhuma subvenção específica de qualquer agência de financiamento, comercial ou sem fins lucrativos. Este estudo foi parte dos requisitos para obtenção do título de mestre da primeira autora.

### **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Fishman JA. Infection in the solid organ transplant recipient: UpToDate; 2013 [03/02/2014]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
2. Fishman JA. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S3-6. Epub 2010/01/28. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02887.x. PubMed PMID: 20070692.
3. Gavalda J, Vidal E, Lumbreras C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2012;30(SUPPL.2):27-33.
4. Munoz P, Fernandez NS, Farinas MC. Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2012;30(SUPPL.2):10-8.
5. Fishman JA. Opportunistic Infections--Coming to the Limits of Immunosuppression? Cold Spring Harb Perspect 2013.
6. Kotton CN. Zoonoses in solid-organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(6):857-66.
7. Schwartz BS, Mawhorter SD. Parasitic Infections in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13:280-303. PubMed PMID: WOS:000315907900030.
8. Machado CM, Martins TC, Colturato I, Leite MS, Simione AJ, Souza MP, et al. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009;51(6):309-24. Epub 2010/03/09. PubMed PMID: 20209266.
9. Kransdorf EP, Fishbein MC, Czer LSC, Patel JK, Velleca A, Kobashigawa JA, et al. Pathology of chronic chagas cardiomyopathy in the United States: A detailed review of 12 cardiectomy cases. *Laboratory Investigation*. 2014;94:91A.
10. Huprikar S, Bosserman E, Patel G, Moore A, Pinney S, Anyanwu A, et al. Donor-derived *Trypanosoma cruzi* infection in solid organ recipients in the United States, 2001-2011. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(9):2418-25.
11. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can*. 1998;19(4):170-6. PubMed PMID: 10029513.

12. Oxford. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) 2009 [cited 2014 10/20/2014]. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
13. Capitanich P, Quinonez E, Goldaracena N, Anders M, Mastai RC, McCormack L. Deceased donor selection criteria: Should we remain so tight? Utility of using grafts from chagas seropositive donors for seronegative recipients. *Liver Transplantation*. 2011;17:S174.
14. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LFP, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas disease reactivation in heart transplanted patients: Comparison between two different protocols. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(8):2017-21.
15. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TAD, Cordeiro JA, Burdmann EA. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas' heart transplant recipients [2]. *Transplantation*. 2007;84(3):441-2.
16. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Uip D, Bacal F, Higuchi ML, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *Annals of Thoracic Surgery*. 1996;61(6):1727-33.
17. Campos SV, Strabelli TMV, Amato Neto V, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA, et al. Risk Factors for Chagas' Disease Reactivation After Heart Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2008;27(6):597-602.
18. De Carvalho VB, Sousa EFL, Vila JHA, Da Silva JP, Caiado MR, Araujo SRDR, et al. Heart transplantation in Chagas' disease: 10 years after the initial experience. *Circulation*. 1996;94(8):1815-7.
19. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(6):1633-40.
20. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Vigliano C, Peradejordi M, Schijman A, et al. Cardiac allograft vasculopathy and survival after heart transplantation for Chagas' heart disease. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012;31(4):S32-S3.
21. Fiorelli AI, Santos RHB, Oliveira Jr JL, Lourenco-Filho DD, Dias RR, Oliveira AS, et al. Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. *Transplantation Proceedings*. 2011;43(1):220-4.

22. Godoy HL, Guerra CM, Viegas RF, Dinis RZ, Branco JN, Neto VA, et al. Infections in heart transplant recipients in Brazil: The challenge of Chagas' disease. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29(3):286-90.
23. Malheiros SMF, Gabbai AA, Brucki SMD, Massaro AR, Almeida DR, Carvalho AC, et al. Neurologic outcome after heart transplantation in Chagas' disease preliminary results. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1997;96(4):252-5.
24. 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. Epub 2001/05/10. PubMed PMID: 11343980.
25. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience, 1989-1996. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(3):561-7.
26. Kransdorf EP, Czer LSC, Luthringer DJ, Patel JK, Montgomery SP, Velleca A, et al. Heart transplantation for chagas cardiomyopathy in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(12):3262-8.
27. Kransdorf EP, Czer LS, Patel JK, Zakowski PC, Gaultier CR, Zabner R, et al. High prevalence and reactivation of chagas disease in heart transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2012;12:477-8.
28. Lattes R, Radisic M, Leon L, Bravo M, Rial M, Casadei D. Chagas disease in kidney transplantation: A single center experience. *American Journal of Transplantation*. 2011;11:382-3.
29. McCormack L, Quinonez E, Goldaracena N, Anders M, Rodriguez V, Orozco Ganem F, et al. Liver transplantation using Chagas-infected donors in uninfected recipients: A single-center experience without prophylactic therapy. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(10):2832-7.
30. Fiorelli AI, Stolf NAG, Honorato R, Bocchi E, Bacal F, Uip D, et al. Later evolution after cardiac transplantation in Chagas' disease. *Transplantation Proceedings*. 2005;37(6):2793-8.
31. Sousa AA, Lobo MCSG, Barbosa RA, Bello V. Chagas seropositive donors in kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2004;36(4):868-9.
32. Blanco OAL, Cavalli NH, Jasovich A, Gotlieb D, Gonzalez-Cappa S. Chagas' disease and kidney transplantation - Follow-up of nine patients for 11 years. *Transplantation Proceedings*. 1992;24(6):3089-90.

33. Luders C, Caetano MA, Ianhez LE, Fonseca JA, Sabbaga E. Renal transplantation in patients with Chagas' disease: A long-term follow-up. *Transplantation Proceedings*. 1992;24(5):1878-9.
34. Stolf NAG, Higushi L, Bocchi E, Bellotti G, Costa Auler JO, Uip D, et al. Heart transplantation in patients with Chagas' disease cardiomyopathy. *Journal of Heart Transplantation*. 1987;6(5):307-12.
35. Vazquez MC, Riarte A, Pattin M, Campanini A. Evolution of chagasic kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings*. 1993;25(6):3263-4.
36. Schijman AG, Burgos JM, Diez M, Vigliano CV, Duffy T, Bisio M, et al. Molecular diagnosis, genotyping and follow-up of *Trypanosoma cruzi* lineages in cardiac samples from patients with Chagas heart disease and bloodstream and reactivation lesions after heart transplantation. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009;81(5):11.
37. Bocchi EA, Bellotti G, Uip D, Kalil J, De Lourdes Higuchi M, Fiorelli A, et al. Long-term follow-up after heart transplantation in Chagas' disease. *Transplantation Proceedings*. 1993;25(1 SUPPL. 1):1329-30.
38. Theodoropoulos TAD, Silva AG, Bestetti RB. Eosinophil blood count and anemia are associated with *Trypanosoma cruzi* infection reactivation in Chagas' heart transplant recipients. *International Journal of Cardiology*. 2010;145(1):55-6.
39. Figueiredo JF, Fiorillo AM, Ferraz AS. Longitudinal study of the indirect immunofluorescence and complement fixation tests for diagnosis of Chagas' disease in immunosuppressed patients submitted to renal transplantation. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1993;26(4):211-4. Epub 1993/10/01. PubMed PMID: 8159820.
40. Bocchi EA, De Lourdes Higuchi M, Vieira MLC, Stolf N, Bellotti G, Fiorelli A, et al. Higher incidence of malignant neoplasms after heart transplantation for treatment of chronic Chagas' heart disease. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1998;17(4):399-405.
41. Thambo S, Passalacqua W, Van Cauwelaert R, Lazcano F. [Chagas' disease in patients with renal transplantation]. *Rev Med Chil*. 1989;117(1):18-22. Epub 1989/01/01. PubMed PMID: 2518278.
42. Cura CI, Lattes R, Nagel C, Gimenez MJ, Blanes M, Calabuig E, et al. Early Molecular Diagnosis of Acute Chagas Disease After Transplantation With Organs From *Trypanosoma cruzi*-Infected Donors. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(12):3253-61. PubMed PMID: WOS:000327235300029.

43. Chagas disease after organ transplantation--United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(10):210-2. Epub 2002/04/02. PubMed PMID: 11922190.
44. Andrade Vila JH, Zerbini E, Bitencourt D, Carvalho V, MacRuz R, Da Silva JP, et al. A 23 years of uneventful evolution in a heart-transplanted patient with chagasic cardiomyopathy on a two-drug immunosuppressive protocol. *Transplantation.* 2009;87(3):454-5.
45. Barcan L, Lunao C, Clara L, Sinagra A, Valledor A, De Rissioi AM, et al. Transmission of *T. Cruzi* infection via liver transplantation to a nonreactive recipient for Chaga's disease. *Liver Transplantation.* 2005;11(9):1112-6.
46. Benvenuti LA, Roggerio A, Sambiasi NV, Fiorelli A, Higuchi MDL. Polymerase chain reaction in endomyocardial biopsies for monitoring reactivation of Chagas' disease in heart transplantation: A case report and review of the literature. *Cardiovascular Pathology.* 2005;14(5):265-8.
47. Bestetti RB, Rubio FG, Ferraz Filho JRL, Goes MJ, Neto DDS, Akio F, et al. *Trypanosoma cruzi* infection reactivation manifested by encephalitis in a Chagas heart transplant recipient. *International Journal of Cardiology.* 2013;163(1):e7-e8.
48. Bestetti RB, Cury PM, Theodoropoulos TAD, Villafanha D. *Trypanosoma cruzi* myocardial infection reactivation presenting as complete atrioventricular block in a Chagas' heart transplant recipient. *Cardiovascular Pathology.* 2004;13(6):323-6.
49. Castro-e-Silva O, Fernandes F, Sankarankutty AK, Teixeira A, Maciel B, Marin-Neto JA, et al. Chagasic myocardial disease after liver transplantation inspite of negative serological screening tests of both donor and recipient. *Gastroenterology.* 2009;136(5):A815.
50. D'Albuquerque LAC, Gonzalez AM, Filho HLVN, Copstein JLM, Larrea FIS, Mansero JMP, et al. Liver transplantation from deceased donors serologically positive for Chagas disease. *American Journal of Transplantation.* 2007;7(3):680-4.
51. Hall CS, Fields K. Cutaneous presentation of Chagas' disease reactivation in a heart-transplant patient in Utah. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2008;58(3):529-30.
52. Gallerano V, Consigli J, Pereyra S, Zanni SG, Danielo C, Gallerano RH, et al. Chagas' disease reactivation with skin symptoms in a patient with kidney transplant. *International Journal of Dermatology.* 2007;46(6):607-10.

53. Jackson Y, Dang T, Schnetzler B, Pascual M, Meylan P. Trypanosoma cruzi fatal reactivation in a heart transplant recipient in Switzerland. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011;30(4):484-5.
54. Kun H, Moore A, Mascola L, Steurer F, Lawrence G, Kubak B, et al. Transmission of Trypanosoma cruzi by heart transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(11):1534-40.
55. Marchiori PE, Alexandre PL, Britto N, Patzina RA, Fiorelli AA, Lucato LT, et al. Late Reactivation of Chagas' Disease Presenting in a Recipient as an Expansive Mass Lesion in the Brain after Heart Transplantation of Chagasic Myocardopathy. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007;26(11):1091-6.
56. Ortiz AM, Troncoso P, Sainz M, Vilches S. Prophylaxis and Treatment of Chagas Disease in Renal Transplant Donor and Recipient: Case Report. *Transplantation Proceedings*. 2010;42(1):393-4.
57. Riganti J, Maqueda MG, Pinero MCB, Volonteri VI, Galimberti RL. Reactivation of Chagas' disease: Cutaneous manifestations in two immunosuppressed patients. *International Journal of Dermatology*. 2012;51(7):829-34.
58. Salvador F, Len O, Molina I, Sulleiro E, Sauleda S, Bilbao I, et al. Safety of liver transplantation with chagas disease - Seropositive donors for seronegative recipients. *Liver Transplantation*. 2011;17(11):1304-8.
59. Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, Favalaro R, Perrone S, Laguens R, et al. Early diagnosis of recurrence of Trypanosoma cruzi infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic chagas' heart disease patient. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2000;19(11):1114-7.
60. Silva AE, Silva ACFL, Faleiros ACG, Guimaraes CSdO, Correa RRM, Oliveira FA, et al. Acute Chagas' disease in postrenal transplant and treatment with benzonidazole. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2010;14(3):199-203.
61. Souza FF, Castro-e-Silva O, Marin Neto JA, Sankarankutty AK, Teixeira AC, Martinelli ALC, et al. Acute Chagasic Myocardopathy After Orthotopic Liver Transplantation With Donor and Recipient Serologically Negative for Trypanosoma cruzi: A Case Report. *Transplantation Proceedings*. 2008;40(3):875-8.
62. Tomimori-Yamashita J, Deps PD, Almeida DR, Enokihara MMSS, De Seixas MT, Freymuller E. Cutaneous manifestation of Chagas' disease after heart transplantation: Successful treatment with allopurinol. *British Journal of Dermatology*. 1997;137(4):626-30.

63. Araujo SA, Laboissiere RS, Moreira MCV, Andrade SA, Barbosa AJA. Erythematous cutaneous nodules in heart-transplanted patients: A sign of chagas' disease reactivation. *Laboratory Investigation*. 2010;90:331A.
64. Chin-Hong PV, Bosserman E, Montgomery SP, Moore A, Herwaldt B, Schwartz BS, et al. Reactivation of chagas disease in U.S. transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2012;12:118.
65. Cicora F, Escurra V, Silguero S, Gonzalez IM, Roberti JE. Use of kidneys from trypanosoma cruzi-infected donors in naive transplant recipients without prophylactic therapy: The experience in a high-risk area. *Transplantation*. 2014;97(1):e3-e4.
66. Maldonado C, Albano S, Vettorazzi L, Salomone O, Zlocowski JC, Abiega C, et al. Using polymerase chain reaction in early diagnosis of re-activated *Trypanosoma cruzi* infection after heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2004;23(12):1345-8.
67. Navarro Tuculet C, Hidalgo Parra I, Enz P, Galimberti G, Galimerti R. Chagas disease: Cutaneous manifestation of a patient with liver transplantation. Reactivation. *Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana*. 2007;35(1):25-8.
68. Jardim E, Takayanagui OM. Chagasic meningoencephalitis with detection of *Trypanosoma cruzi* in the cerebrospinal fluid of an immunodepressed patient. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994;97(6):367-70.
69. Santos Nussbaum ACA, Moreira Ayub-Ferreira S, Sarli Issa V, Sampaio Gutierrez P, Barros Dos Santos RH, Pomerantzeff PMA, et al. Worsening heart function in a recipient of a heart transplant and a history of Chagas disease. *European Journal of Heart Failure, Supplement*. 2012;11:S254-S5.
70. Lacaze MA, Maraschio MA, Barrabino M, Sanchez AG, Alvarellos T. Chagas disease in liver transplant: Parasite load detection by a novel quantitative real-time PCR. *Liver Transplantation*. 2013;19(6):S143-S4.
71. Almeida DR, Carvalho AC, Branco JN, Pereira CAP, Correa L, Vianna PVC, et al. Chagas' disease reactivation after heart transplantation: Efficacy of allopurinol treatment. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1996;15(10):988-92.
72. Lopez-Blanco OA, Cavalli NH, Jasovich A, Gonzalez-Cappa S, Nadal MA, Boschi A, et al. Kidney transplantation and Chagas' disease. A two-year follow-up of a patient with parasitemia. *Transplantation*. 1983;36(2):211-3. Epub 1983/08/01. PubMed PMID: 6410558.



73. De Faria JBL, Alves G. Transmission of Chagas' disease through cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1993;56(3):746-7.
74. Arias LF, Duque E, Ocampo C, Henao J, Zuluaga G, Varela G, et al. Detection of amastigotes of *Trypanosoma cruzi* in a kidney graft with acute dysfunction. *Transplant Proc*. 2006;38(3):885-7. Epub 2006/05/02. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.02.033. PubMed PMID: 16647498.
75. Chagas disease after organ transplantation--Los Angeles, California, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(29):798-800. Epub 2006/07/29. PubMed PMID: 16874295.
76. Garcia Pires D'Avila SC, Morena Pires D'Avila AM, Pagliari C, Goncalves VM, Seixas Duarte MI. Erythema nodoso in reactivation of Chagas' disease after cardiac transplantation. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005;38(1):61-3.
77. Ferraz AS, Figueiredo JF. Transmission of Chagas' disease through transplanted kidney: occurrence of the acute form of the disease in two recipients from the same donor. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1993;35(5):461-3. Epub 1993/09/01. PubMed PMID: 8115816.
78. Marquez E, Crespo M, Mir M, Perez-Saez MJ, Quintana S, Barbosa F, et al. Chagas' disease and kidney donation. *Nefrologia*. 2013;33(1):128-33. Epub 2013/02/01. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Sep.11636. PubMed PMID: 23364636.
79. Pavia PX, Roa NL, Uribe AM, Puerta CJ. [Using S35-S36 and TcH2AF-R primer-based PCR tests to follow-up a Chagas disease patient who had undergone a heart transplant]. *Biomedica*. 2011;31(2):178-84. Epub 2011/12/14. doi: 10.1590/s0120-41572011000200004. PubMed PMID: 22159533.
80. La Forgia MP, De las Mercedes Portaluppi M, Pellerano G, Chouela EN. Cutaneous manifestations in organ transplant patients. *Prensa Medica Argentina*. 2003;90(8):677-83.
81. Amato JG, Amato Neto V, Amato VS, Duarte MI, Uip DE, Boulos M. [Cutaneous lesions as the only manifestations of reactions to *Trypanosoma cruzi* infection in a recipient of a kidney transplant]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996;30(1):61-3. Epub 1996/01/01. PubMed PMID: 9026833.
82. Carvalho MF, de Franco MF, Soares VA. Amastigotes forms of *Trypanosoma cruzi* detected in a renal allograft. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997;39(4):223-6. Epub 1997/07/01. PubMed PMID: 9640786.

83. Figueiredo JF, Martinez R, da Costa JC, Moyses Neto M, Suaid HJ, Ferraz AS. Transmission of Chagas disease through renal transplantation: report of a case. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84(1):61-2. Epub 1990/01/01. PubMed PMID: 2111944.
84. Amato Neto V, Matsubara L, Uip DE, Strabelli TM, Bocchi EA, Stolf NA, et al. [Heart transplantation: donor with Chagas' disease and clinical course of the receptor]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1992;47(2):92-4. Epub 1992/03/01. PubMed PMID: 1340020.
85. Pizzi T, de Croizet V, Smok G, Diaz M. [Chagas' disease in a patient with renal transplantation and immunosuppressive treatment]. *Rev Med Chil.* 1982;110(12):1207-11. Epub 1982/12/01. PubMed PMID: 6820828.
86. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj.* 2003;327(7414):557-60. Epub 2003/09/06. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557. PubMed PMID: 12958120; PubMed Central PMCID: PMC192859.
87. Martins-Melo FR, Ramos AN, Jr., Alencar CH, Lange W, Heukelbach J. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. *Trop Med Int Health.* 2012;17(9):1066-75. Epub 2012/07/20. doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03043.x. PubMed PMID: 22809055.
88. Kransdorf EP, Zakowski PC, Kobashigawa JA. Chagas disease in solid organ and heart transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(5):418-24. doi: 10.1097/QCO.000000000000088. PubMed PMID: 25023742.
89. Bestetti RB, Theodoropoulos TAD. A Systematic Review of Studies on Heart Transplantation for Patients With End-Stage Chagas' Heart Disease. *Journal of Cardiac Failure.* 2009;15(3):249-55.
90. Benvenuti LA, Roggerio A, Nishiya AS, Campos SV, Fiorelli AI, Levi JE. *Trypanosoma cruzi* persistence in the native heart is associated with high-grade myocarditis, but not with Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(7):698-703. Epub 2014/03/29. doi: 10.1016/j.healun.2014.01.920. PubMed PMID: 24675024.
91. Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, Montgomery SP, Kontak S, Kubak B, et al. Screening and treatment of chagas disease in organ transplant recipients in the United States: Recommendations from the chagas in transplant working group. *American Journal of Transplantation.* 2011;11(4):672-80.
92. 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. Epub 2001/06/28. PubMed PMID: 11426756.

93. Altclas JD, Barcan L, Nagel C, Lattes R, Riarte A. Organ transplantation and Chagas disease... *JAMA.* 2007 Nov 14;298(18):2171-81. *JAMA: Journal of the American Medical Association.* 2008;299(10):1134-5. PubMed PMID: 2009860624. Language: English. Entry Date: 20080328. Publication Type: journal article.

94. Brasil. Agência Nacional de vigilância sanitária (ANVISA) [cited 2014 3 nov]. Available from: [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/consulta\\_medicamento.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp).

95. Bern C. Chagas disease: Management of acute disease, early chronic disease, and disease in immunocompromised hosts. : UpToDate; 2014 [cited 2014 22 out]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

96. Souza W. *Doenças Negligenciadas.* Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências; 2010. 56 p.

97. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 2600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.: *Diário Oficial da União*; 30 out 2009. p. 77-118.

98. Theodoropoulos TAD, Bestetti RB. Risk Factors for Trypanosoma Cruzi Infection Reactivation in Chagas' Heart Transplant Recipients: Do they Exist? *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2008;27(10):1186-7.

99. Benvenuti LA, Roggerio A, Campos SV, Fiorelli AI, Aiello VD. Trypanosoma cruzi persistence in the native heart is associated with high-grade myocarditis, but not with Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *Histopathology.* 2012;61:36-7.

100. Benvenuti LA, Roggerio A, Coelho GH, Fiorelli A. Usefulness of PCR for trypanosoma cruzi DNA in endomyocardial biopsies for early detection of Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *Laboratory Investigation.* 2010;90:81A.

101. Benvenuti LA, Roggerio A, Coelho G, Fiorelli AI. Usefulness of qualitative polymerase chain reaction for Trypanosoma cruzi DNA in endomyocardial biopsy specimens of chagasic heart transplant patients. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2011;30(7):799-804.

102. Rodriguez RM, Morales-Buenrostro LE, Reyes-Lopez P, De-Leo C, Ballinas-Verdugo M, Lopez-Olmos M, et al. Seroprevalence of chagas disease in kidney

transplantation: A multicenter cross-sectional study in Mexico. *American Journal of Transplantation*. 2010;10:424-5.

103. Rodriguez-Romo R, Morales-Buenrostro LE, Reyes PA, Gracida C, Medeiros M, Mancilla E, et al. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in kidney transplant donors and recipients in Mexico City. *Transplant Infectious Disease*. 2013;15(6):639-44.

104. Schwartz BS, Paster M, Ison MG, Chin-Hong PV. Screening practices for *trypanosoma cruzi* infection among U.S. organ procurement organizations and potential impact on organ availability, results of a comprehensive survey. *American Journal of Transplantation*. 2010;10:423.

105. Schwartz BS, Paster M, Ison MG, Chin-Hong PV. Organ donor screening practices for *trypanosoma cruzi* infection among US organ procurement organizations. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(4):848-51.

106. Amato MS, Amato Neto V, Uip DE. [Evaluation of the quality of life in patients with Chagas' disease undergoing a heart transplant]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997;30(2):159-60. Epub 1997/03/01. PubMed PMID: 9148339.

107. Bertolino ND, Villafanha DF, Cardinalli-Neto A, Cordeiro JA, Arcanjo MJ, Theodoropoulos TAD, et al. Prognostic impact of Chagas' disease in patients awaiting heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29(4):449-53.

108. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. *Annals of Thoracic Surgery*. 2001;71(6):1833-8.

109. Ayub-Ferreira SM, Avila MS, Bacal F, Issa VS, Conceicnullao-Souza GE, Chizzola PR, et al. Basiliximab and the risk of chagas' disease reactivation in heart transplanted patients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011;30(4):S146-S7.

110. Braz LM, Dias SK, Okay TS, Neto VA, Bocchi EA, Cruz D, et al. Association of blood culture, xenodiagnosis, buffy coat and PCR results for diagnosis and monitoring of heart transplant patients at risk of reactivated Chagas disease. *Tropical Medicine and International Health*. 2011;16:281-2.

111. Bryan CF, Tegtmeier GE, Rafik N, Markham LE, Murillo D, Nelson PW, et al. The risk for Chagas' disease in the Midwestern United States organ donor population is low. *Clinical Transplantation*. 2013;18.

112. Burgos JM, Diez M, Vigliano C, Bisio M, Risso M, Duffy T, et al. Molecular identification of trypanosoma cruzi discrete typing units in end-stage chronic chagas heart disease and reactivation after heart transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(5):485-95.

113. Houghton RL, Stevens YY, Hjerrild K, Guderian J, Okamoto M, Kabir M, et al. Lateral flow immunoassay for diagnosis of trypanosoma cruzi infection with high correlation to the radioimmunoprecipitation assay. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2009;16(4):515-20.

114. Malan AK, Avelar E, Litwin SE, Hill HR, Litwin CM. Serological diagnosis of Trypanosoma cruzi: Evaluation of three enzyme immunoassays and an indirect immunofluorescent assay. *Journal of Medical Microbiology*. 2006;55(2):171-8.

115. Nowicki MJ, Chinchilla C, Corado L, Matsuoka L, Selby R, Steurer F, et al. Prevalence of antibodies to Trypanosoma cruzi among solid organ donors in Southern California: A population at risk. *Transplantation*. 2006;81(3):477-9.

116. Nowicki M, Chinchilla C, Brucal D, Stadtler M, Mone T, Shah T, et al. Recent trends in trypanosoma cruzi epidemiology in Southern California - Increase in seroprevalence but no evidence of intra-US infections. *American Journal of Transplantation*. 2010;10:423.

117. Phan BAP, Laflamme MA, Stempien-Otero A, Limaye AP, Buckner FS, Levy WC. Confirmation of Chagas' cardiomyopathy following heart transplantation. *Heart and Vessels*. 2006;21(5):325-7.

118. Qvarnstrom Y, Schijman AG, Veron V, Aznar C, Steurer F, da Silva AJ. Sensitive and specific detection of Trypanosoma cruzi DNA in clinical specimens using a multi-target real-time PCR approach. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012;6(7).

119. Qvarnstrom Y, Schijman A, Veron V, Aznar C, Da Silva AJ. Comparison of real-time PCR assays for detecting trypanosoma cruzi DNA in clinical samples. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;83(5):72.

120. Sulleir E, Piron M, Molina I, Salvador F, Martin A, Gomez Prat J, et al. Application of molecular techniques in the diagnosis and follow up of Chagas disease patients. *Tropical Medicine and International Health*. 2011;16:282.

121. Vazquez MC, Zala C, Alvarez F, Campanini A, Segura EL, Rearte A. Follow-up of chagasic kidney transplant patients. *Nefrologia*. 1993;13(SUPPL. 2):57-8.

122. Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Brozena SC, Jarcho J, et al. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. *Cardiac Transplant*

Research Database Group. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13(3):381-92; discussion 93. Epub 1994/05/01. PubMed PMID: 8061013.

123. CDC confirms first cases of chagas among organ recipients. *Infections in Medicine*. 2002;19(5):195.

124. First cases of Chagas disease transmitted through transplants reported in US. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(9):i-ii.

125. Kirchhoff LV. *Epidemiology of American Trypanosomiasis (Chagas Disease)*. 2011. p. 1-18.

126. Kransdorf E, Kittleson M, Patel J, Rafiei M, Osborne A, Chang D, et al. High rate of reactivation of chagas disease after heart transplantation in the United States. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(4):S130.

127. Mocelin AJ, Brandina L, Gordan PA. Immunosuppression and circulating *Trypanosoma cruzi* in a kidney transplant recipient. *Transplantation*. 1977;23(2):163.

128. Souza JD, Torres AF, Mejia JA, Fernandes JR, Vasconcelos GG, Pessoa V, et al. Allograft pathology in patients transplanted in a reference center, including cases of Chagas cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2013;12:S81.

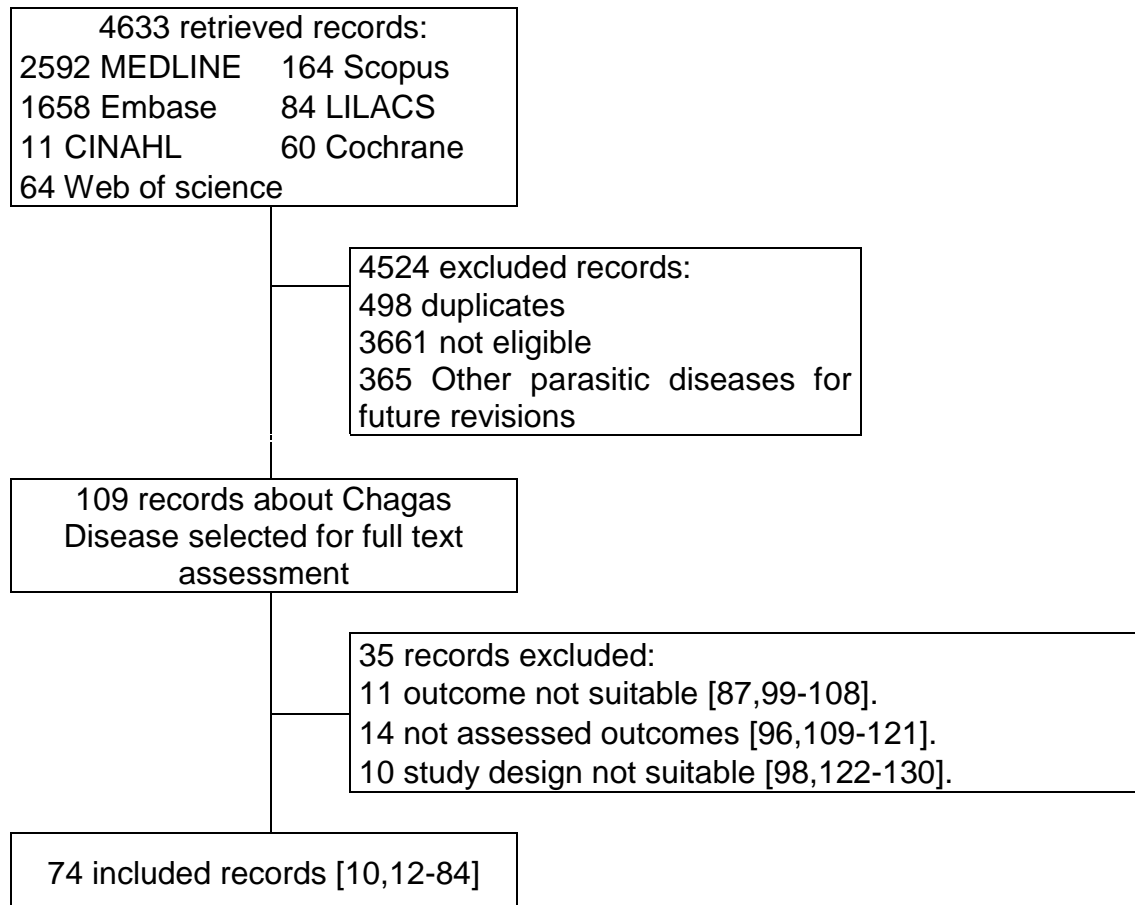
129. Amato Neto V, Pasternak J, Everson Uip D, Sabbaga Amato V. [Chagas disease in the context of organ transplantation]. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(4):389-91. Epub 1995/10/01. PubMed PMID: 8728816.

130. Bocchi EA. Heart transplants for patients with Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(2):873-9. Epub 1995/03/01. PubMed PMID: 8650490.

131. Sadala ML, Stolf NA, Bicudo MA. [Heart transplantation: the experience of patients with Chagas disease]. *Rev Esc Enferm USP*. 2009;43(3):588-95. Epub 2009/10/22. PubMed PMID: 19842590.

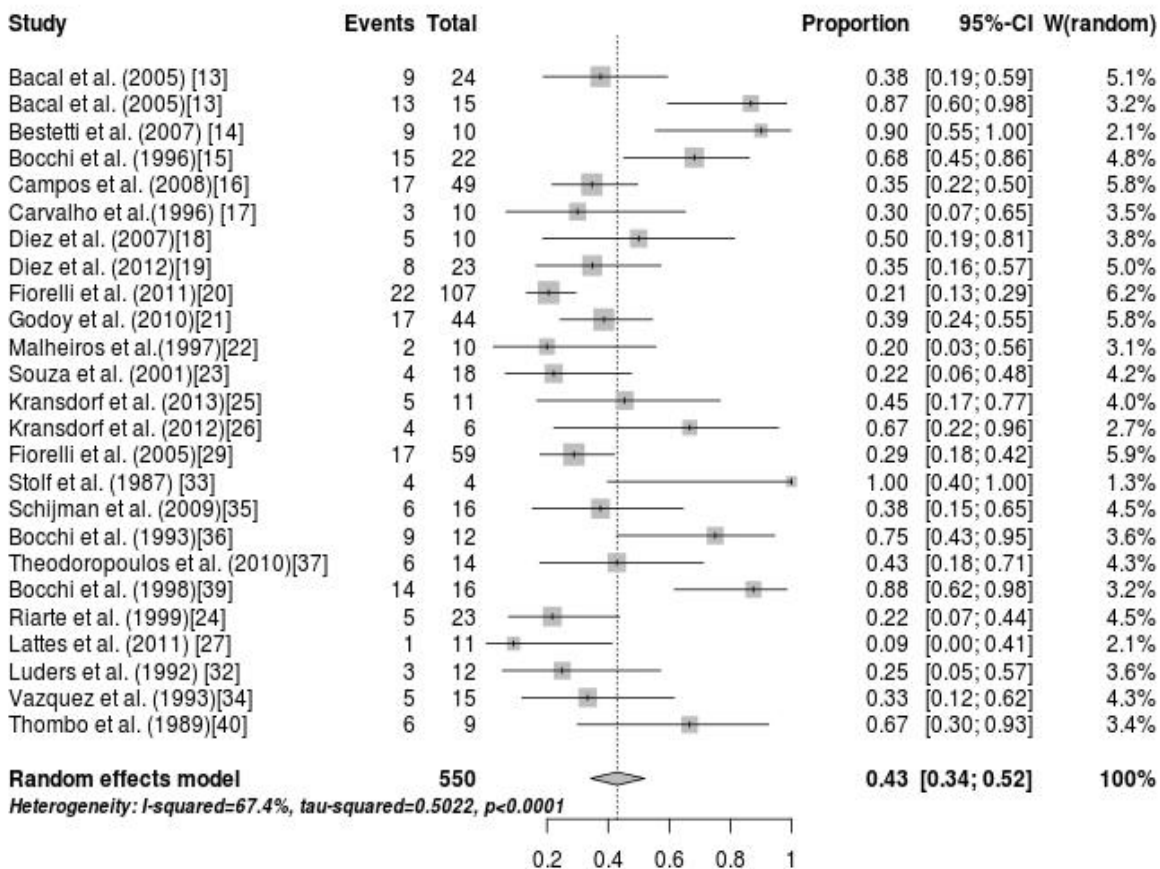
## Tabelas e Figuras

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos artigos da revisão sistemática



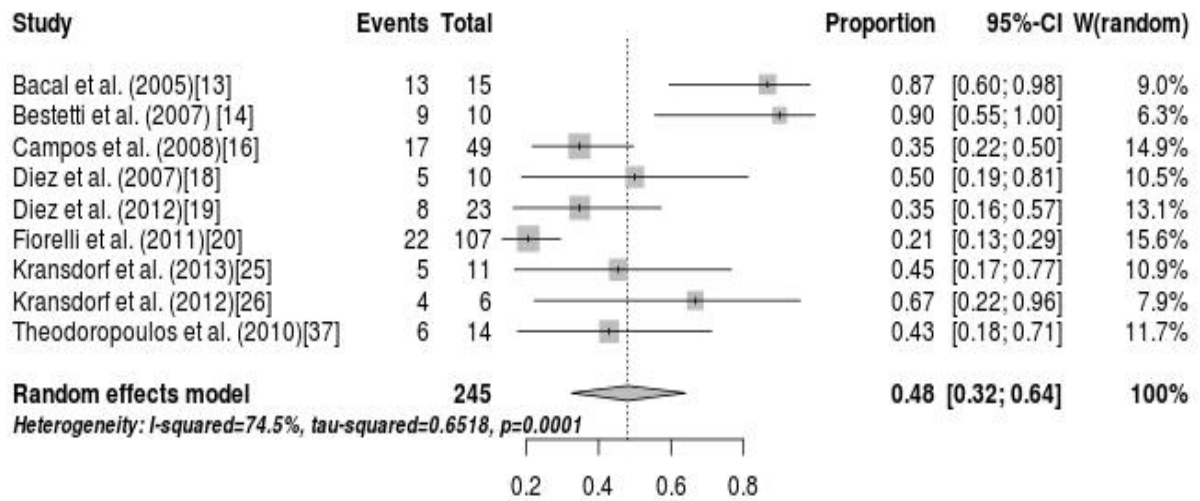
**Note:** No study was retrieved from the search on CRD.

**Figura 2** – Incidência de reativação de infecção por *T. cruzi* em receptores de órgãos sólidos portadores de doença de Chagas

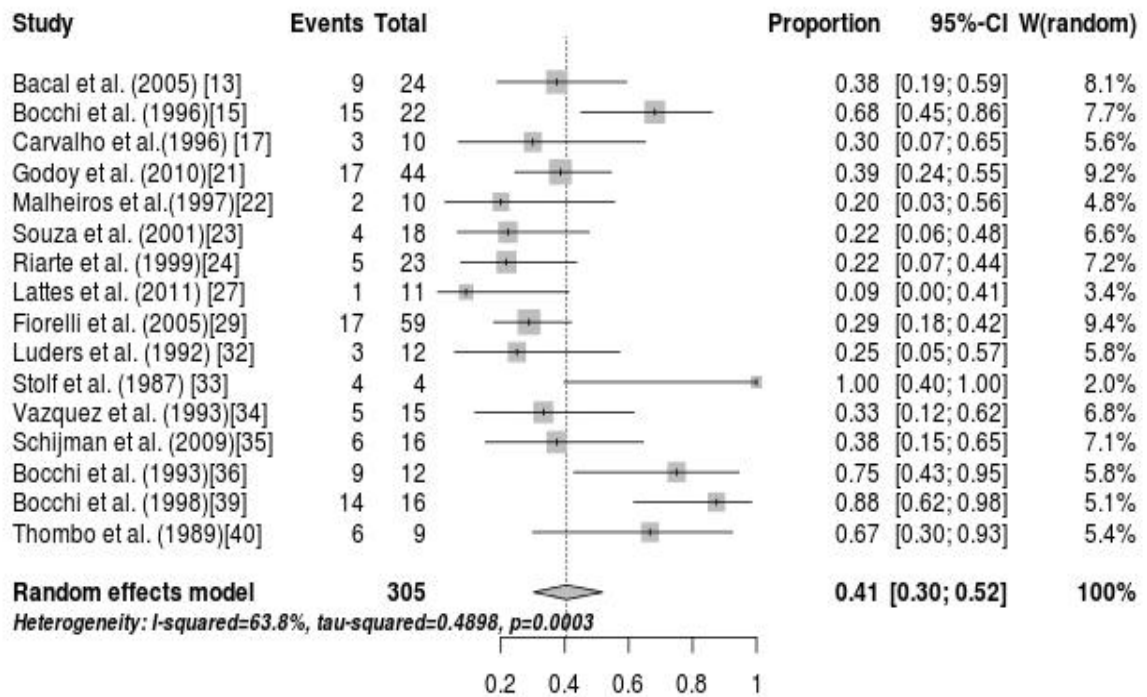




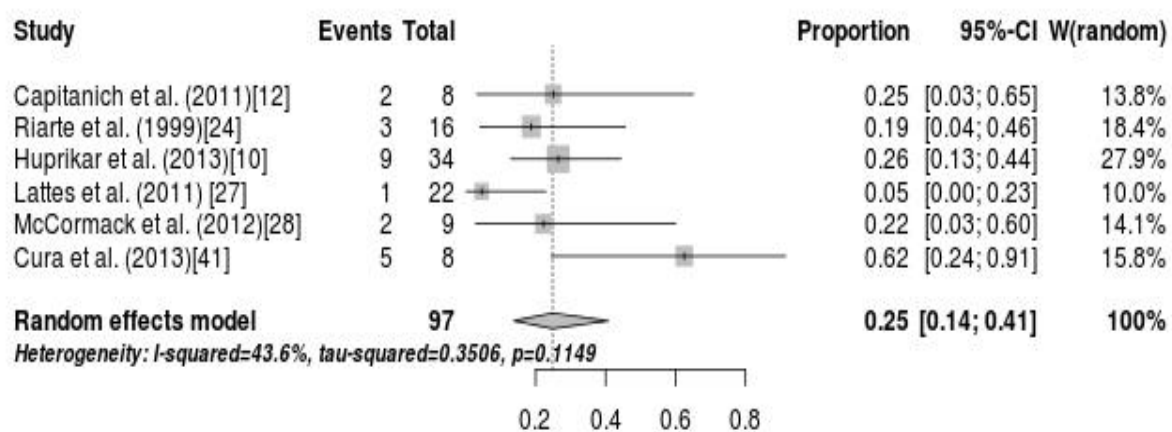
**Figura 3** – Incidência de reativação de infecção por *T. cruzi* em receptores que utilizaram o imunossupressor MMF



**Figura 4** – Incidência de reativação de infecção por *T. cruzi* em receptores que utilizaram outros imunossupressores



**Figura 5** – Incidência de nova infecção em receptores por órgãos infectados por *T. cruzi*



**Table 1:** Características dos estudos incluídos de transplantes de órgãos sólidos

Study	Country	Type of study	Sample size (n)	Age mean (range)	Type of SOT	Indication for SOT	Chagas test (before Tx)		Type of pre-Tx screening diagnosis	Prophylaxis	Length of Follow-up	Quality score
							Recipient	Donor				
Capitanich et al. (2011)[12]	Argentina	Retrospective study	8	51 (38 to 68)	Liver	LC; AH; HCV SH; BC; PLD and ALF	Negative	Positive	NR	NR	5 months	3
Bacal et al. (2005)[13] <sup>a</sup>	Brazil	Retrospective study	24	40.95	Heart	CC	Positive	Negative	IFA and CFT	No	100.91 ± 42.33 months	6
			15	43.75							15.53 ± 9.37 months	
Bestetti et al. (2007)[14]	Brazil	Retrospective study	10	NR	Heart	CC	Positive	Negative	IFA	NR	917 (489-1607) days	3
Bocchi et al. (1996)[15]	Brazil	Retrospective study	22	36 (11-57)	Heart	CC	Positive	Negative	CFT and IFA	Yes (4 patients)	764 (10-3311) days	6
Campos et al. (2008)[16]	Brazil	Retrospective study	49	40,15± 12,55	Heart	CC	Positive	NR	IFA, IHA and EMB	Yes (4 patients)	NR	6
Carvalho et al.(1996)[17]	Brazil	Retrospective study	10	44 ±11	Heart	CC	Positive	NR	Serology (NR)	Yes	34 ± 38 months (73-124)	4
Diez et al. (2007)[18]	Argentina	Prospective Cohort	10	46.4 ± 14 (13-61)	Heart	CC	Positive	NR	IHA and ELISA;	No	907 (37-2279) days	6
Diez et al. (2012)[19]	Argentina	Retrospective study	23	NR	Heart	CC	Positive	NR	NR	No	5.6 ± 2.7 years	4
Fiorelli et al. (2011)[20]	Brazil	Retrospective study	107	42.7±15.3 (11-62)	Heart	CC	Positive	NR	CFT and IFA	NR	30-168 months	5
Godoy et al. (2010)[21]	Brazil	Retrospective study	44	40.1±10.6	Heart	CC and others	Positive	NR	CFT and IFA	No	206±156 months	5
Malheiros et al.(1997)[22]	Brazil	Prospective study	10	33,6	Heart	CC	Positive	NR	NR	No	10.8 months	6
Souza et al. (2001)[23]	Brazil	Retrospective study	18	37,6	Heart	CC	Positive	NR	IFA nd IHA	No	241 days	6

Study	Country	Type of study	Sample size (n)	Age mean (range)	Type of SOT	Indication for SOT	Chagas test (before Tx)		Type of pre-Tx screening diagnosis	Prophylaxis	Length of Follow-up	Quality score
							Recipient	Donor				
Riarte et al. (1999)[24]	Argentina	Retrospective study	23 16 2	34.6 (13 - 57)	Kidney	NR	Positive Negative Negative	Pos/Neg Positive Negative	Serology (NR)	No	2 months to 7 years	6
Huprikar et al. (2013)[10]	EUA	Retrospective study	34	48 (14 - 73)	Heart -4, Liver -11, Kidney-16, Kidney-pancreas-1, Lung-1, Liver and kidney-1	NR	Negative	Positive	IFA and ELISA	No	39 (7-224) weeks	6
Kransdorf et al. (2013)[25]	EUA	Retrospective study	11	55.4 (37-69)	Heart	CC	Positive	Negative (4) NR (7)	IFA; EIA and ELISA	No	665 (45-2270) days	6
Kransdorf et al. (2012)[26]	EUA	Retrospective study	6	NR	Heart	CC	Positive	Negative	IFA	No	104 days	4
Lattes et al. (2011)[27]	Argentina	Retrospective study	8 22 3	NR	Kidney	NR	Positive Negative Positive	Negative Positive Positive	Serology (NR)	NR	43.2 (7-8y) months 34.9 (2-9y) months 48 (30-5y) months	4
McCormack et al. (2012)[28]	Argentina	Prospective study	9	Median 50 (38-68)	Liver	LC; ALF and PLD	Negative	Positive	IHA; IFA and ELISA	Yes	14 (1-20) months	5
Fiorelli et al. (2005)[29]	Brazil	Retrospective study	59	44.4 (11- 63)	Heart	CC	Positive	NR	CFT and IFA	Yes (4 patients)	44.4±55.2 months	4
Sousa et al. (2004)[30]	Brazil	Retrospective study	9	NR	Kidney	NR	Negative	Positive	Serology (NR)	Yes	99 (3-123) months	5
Blanco et al. (1992)[31]	Argentina	Retrospective study	9	6 to 44	Kidney	NR	Positive	Pos (2) Neg (7)	IHA; IFA; CFT; XD; BC	NR	68± 27months	6
Luders et al. (1992)[32]	Brazil	Retrospective study	12	41 (19-57)	Kidney	NR	Positive	NR	CFT and IHA	No	51 (6-192) months	5

Study	Country	Type of study	Sample size (n)	Age mean (range)	Type of SOT	Indication for SOT	Chagas test (before Tx)		Type of pre-Tx screening diagnosis	Prophylaxis	Length of Follow-up	Quality score
							Recipient	Donor				
Stolf et al. (1987)[33]	Brazil	Retrospective study	4	34 (31 – 43)	Heart	CC	Positive	NR	PBS, LC, BC, XD, MI, IHA, IFA, CFT and FR	NR	107 to 500 days	5
Vazquez et al. (1993)[34]	Argentina	Retrospective study	15	NR	Kidney	NR	Positive	NR	NR	No	2 to 66 months	4
Schijman et al. (2009)[35]	Argentina	Retrospective study	16	NR	Heart	CC and C	Positive	NR	NR	NR	NR	4
Bocchi et al. (1993)[36]	Brazil	Retrospective study	12	20 - 30	Heart	CC	Positive	NR	NR	NR	22±30 (1 – 81 ) months	6
Theodoropoulos et al (2010)[37]	Brazil	Retrospective study	14	43±11	Heart	NR	Positive	NR	Serology (NR)	NR	40.5±25.5 months	5
Figueiredo et al. (1993) [38]	Brazil	Prospective study	7	NR	Kidney	NR	Positive	NR	CFT and IFA	No	38.0 (19-40) months	5
Bocchi et al. (1998) [39]	Brazil	Retrospective study	16	40±18	Heart	CC	Positive	NR	CFT and IFA	Yes (4 patients)	25.3±2.1	6
Thambo et al. (1989)[40]	Chile	Retrospective study	9	29 (18-41)	Kidney	NR	Positive	NR	IHA, IFA and XD	Yes (3 patients)	29 to 67 months	5
Cura et al. (2013) [41]	Argentina	Prospective study	8	43 (18 - 67)	Liver -3, Kidney-3, Kidney-pancreas-1, Lung-1	NR	Negative	Positive	EIA; IHA; IFA and FR	No	NR	6

NR: Not related; CC: Chagasic cardiomyopathy; LC: Liver Cirrhosis; ALF: Acute liver failure; PLD: Polycystic liver disease; AH: Autoimmune hepatitis; SH: Steatohepatitis; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; IHA: indirect hemagglutination; IFA: indirect immunofluorescence assay; CFT: Complement fixation test; EIA: Enzyme Immunoassay; PBS: Peripheral blood smear; LC: Leucocyte concentration, MI: Mice Inoculation; FR: Flocculation reaction; BC: Blood Culture; XD: Xenodiagnosis; EMB: Endomyocardial biopsy.

a) This study compared the incidence of reactivation in groups using different immunosuppressive treatment and groups were treated as separate samples.

**Tabela 2:** Dados sobre reativação de infecção por *T. cruzi* em receptores positivos de órgãos sólidos

Study	Sample size (n)	Type of SOT	Immunosuppressive treatment (dose)	Reactivation (n)	Diagnosis post-Tx	Time to diagnosis post-Tx	Treatment of initial disease (dose)	Infection	Rejection	AGF	Neoplasm	Evolution	1 year survival	2 year survival
Bacal et al. (2005) [13]	24	Heart	A (1,5–2,5 mg/kg/day); C (1–3 mg/kg/day); Steroids (0,1–0,3 mg/kg/day)	9 (37,5%)	BC, XD, MELC and EMB	650.8 ± 1372.8 days	BZN (5-10 mg/kg/day for 60 days)	33,3%	1.75 ± 2.13	NR	NR	NA	95,8%	87,5%
Bacal et al. (2005)[13]	15	Heart	MMF (2 g/day); C (1–3 mg/kg/day); Steroids (0,1–0,3 mg/kg/day)	13 (86,6%)	BC, XD, MELC and EMB	101.2 ± 106.0 days	BZN (5-10 mg/kg/day for 60 days)	66,6%	1.53 ± 1.55	NR	NR	NA	86,6%	86,6%
Bestetti et al. (2007) [14]	10	Heart	MMF (NR); C (NR); prednisone (NR)	9 (90%)	EMB and SB	NR	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	0,5 <sup>a</sup>	0,5 <sup>a</sup>	NR	0	1 death	NR	NR
Bocchi et al. (1996)[15]	22 <sup>d</sup>	Heart	A (1.6 ± 1.1 and 2.5 ± 0.7 mg/kg/day); C (5.2 ± 1.7 and 2.5 ± 0.7 mg/kg/day); Prednisone (0.22 ± 0.05 and 0.25 ± 0.06 mg/kg/day) §	15 (68%) 0.05 ± 0.06 <sup>b</sup>	PBS, BC, XD, MELC, EMB, SB, IFA, IHA.	91,5 (18 to 417) days	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	2.17 ± 2.23 <sup>a</sup>	3.5 ± 5.8	NR	27,3%	NA	60% ± 11%	Stable
Campos et al. (2008)[16]	49	Heart	C (2-3 mg/kg/day); A (1.5-2.5 mg/kg/day) OR MMF (2 g/day); steroids (0.1-0.3 mg/kg/day)	17 (35%)	PBS; EMB, SB and MELC	6.6 (1.5-101.4) months	BZN (5 to 10 mg/kg/day for 60 days)	6 <sup>e</sup>	3.0±2.3 <sup>e</sup> 1.4±1.3 <sup>f</sup>	NR	14,3%	17 deaths (8 in reactivation group)	~65% <sup>a</sup> ; ~85% <sup>b</sup>	~65% <sup>a</sup> ; ~85% <sup>b</sup>
Carvalho et al.(1996) [17]	10	Heart	A (0,5-1,5 mg/kg/day); C (1-10 mg/kg/day); steroids	3 (30%)	EMB; PBS;XB; BC CFT; IHA and IFA	2;17 and 23 months	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	1.70±1.57	1.6±1.3	NR	0	3 deaths	NR	78%
Diez et al. (2007)[18]	10	Heart	A (1,5-2 mg/kg/day) OR MMF (3 g/day); C (NR) and steroids	5 (50%)	SM, PCR and EMB	68,6 (38-78) days	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	NR	3 (e) and 2(f)	NR	NR	2 deaths	80%	80%
Diez et al. (2012)[19]	23	Heart	A or MMF; C; Steroids (NR)	8 (35%)	SM and PCR	75 (38-120) days	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	NR	NR	NR	NR	3 deaths	82%	68%

Study	Sample size (n)	Type of SOT	Immunosuppressive treatment (dose)	Reactivation (n)	Diagnosis post-Tx	Time to diagnosis post-Tx	Treatment of initial disease (dose)	Infection	Rejection	AGF	Neoplasm	Evolution	1 year survival	2 year survival
Fiorelli et al. (2011)[20]	107	Heart	C (3-7 mg/kg/day); A (1.5 to 3.5 mg/kg/day) OR MMF (2 g/day); steroids (0.1-0.3 mg/kg/day) <sup>¥</sup>	22 (21%); (1-8) <sup>c</sup>	EMB; SB; XD and CNSB	NR	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	NR	NR	NR	NR	46 deaths (43%)	NR	NR
Godoy et al. (2010)[21]	44	Heart	C (1-3 mg/kg/day); A (1.5-2.5 mg/kg/day); steroids (0.1-0.3 mg/kg/day) <sup>k</sup>	17 (38,6%)	BC; EMB and SB	<30 days: 2 30-90 days: 8 90-180 days: 2 >180 days: 5	ALLO (600-900 mg/day for 60 days)	40 (90,9%)	27 (61,3%)	NR	4.5%	NR	91,3% <sup>a8</sup> 8,9% <sup>b</sup>	NR
Malheiros et al.(1997)[22]	10	Heart	C (5-6 mg/kg/day); A (2.0-2.5 mg/kg/day); steroids (0.15-0.2 mg/kg/day)	2 (20%)	BC; XD; EMB and SB	NR	ALLO (600 to 900 mg/day for 60 days)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Souza et al. (2001)[23]	18	Heart	C (3.8-5.7 mg/kg/day); A (2.0-2.5 mg/kg/day); steroids (0.15-0.2 mg/kg/day)	4(22,2%)	BC; XD and EMB	NR	ALLO (600 to 900 mg/day for 60 days)	NR	1.8/patient	NR	NR	NR	NR	NR
Riarte et al. (1999)[24]	23	Kidney	NR	5 (21,8%)	IFA; IHA; ELISA and SM	35 days 70 29 months	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	NR	NR	NR	NR	1 death	NR	NR
Kransdorf et al. (2013)[25]	11	Heart	TAC (NR); MMF (NR) and Prednisone (NR)	5 (45.5%)	IFA; EIA; PCR; PBS and EMB	Mean 76 days (range 5 - 216)	BZN (NR) or NFX (NR)	NR	NR	NR	NR	Survival	NR	NR
Kransdorf et al. (2012)[26]	6	Heart	TAC (NR); MMF (NR) and Prednisone (NR)	4 (66,7%)	PCR	NR	BZN (for 60 days)	NR	NR	NR	NR	2 death	NR	NR
Lattes et al. (2011) [27]	11	Kidney	NR	1 (9,1%)	SM; PCR and Serology	NR	BZN (5 mg/kg/day for 30 days)	NR	NR	NR	NR	2 death	NR	NR
Fiorelli et al. (2005)[29]	59	Heart	C (3-10 mg/kg/day); A (1.5-3.5 mg/kg/day); steroids (0.1-0.3 mg/kg/day) <sup>h</sup>	17 (28,8%); 2.5 ± 2.2 <sup>a</sup>	SB; EMB, CNSB; blood (NR) and serology	NR	BZN (10 mg/kg/day for 30 days)	NR	NR	17%	12%	24 death	65%	60%



Study	Sample size (n)	Type of SOT	Immunosuppressive treatment (dose)	Reactivation (n)	Diagnosis post-Tx	Time to diagnosis post-Tx	Treatment of initial disease (dose)	Infection	Rejection	AGF	Neoplasm	Evolution	1 year survival	2 year survival
Luders et al. (1992) [32]	12	Kidney	C (NR); A (NR); steroids (NR)	3 (25%)	XD	NR	NR	NR	91,6%	NR	NR	6 death	NR	NR
Stolf et al. (1987) [33]	4	Heart	C (NR); A (NR); steroids (NR)	4 (100%)	SB, EMB, XD and others	59 to 420 days	BZN (NR)	4	3 (75%)	NR	NR	1 death	NR	NR
Vazquez et al. (1993)[34]	15	Kidney	C (NR); A (NR); steroids (NR)	5 (33,3%)	ELISA, IHA, IFA, SM and XD	5 days to 6 months	BZN (NR)	NR	NR	3 (20%)	NR	1 death	NR	NR
Schijman et al. (2009)[35]	16	Heart	NR	6 (37,5%)	SB, EMB and PCR	71.6 days	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bocchi et al. (1993)[36]	12	Heart	C (4±1,6 mg/kg/day); A (2±0.5 mg/kg); steroids (0.1 to 0.2 mg/kg/day)	9 (75%)	Blood ou tissue (NR)	NR	BZN (NR)	0.074 <sup>j</sup>	0.002 <sup>j</sup>	NR	1 patient	6 deaths	47%	47%
Theodoropoulos et al. (2010)[37]	14	Heart	MMF (2–3 g/day); C (288.5±90.2 pg/ml); Prednisone (5 (0 to 12.5) mg/day) <sup>i</sup>	6 (43%) 1.21±0.8 <sup>a</sup>	Heart (3) and subcutaneous tissue (3)	Mean 352 days	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	NR	0.5 (0 - 1.0) <sup>a</sup>	NR	0	1 death because T. cruzi infection reactivation	NR	NR
Bocchi et al. (1998)[39]	16	Heart	C (3,96±1,4 mg/kg/day); A (2,25±0.7 mg/kg/day); prednisone (0.25 ±0.02 mg/kg/day)	14 (87,5%) 0.53 ±0.64 <sup>b</sup>	XD;PBS; BC; TB and inoculation in animals	NR	BZN (10 mg/kg/day for 60 days)	0.40 ±0.43 <sup>b</sup>	0.53 ±0.64 <sup>b</sup>	NR	6 patients	NR	63%	57%
Thombo et al. (1989)[40]	9	Kidney	A (2,0 mg/day); prednisone (1 mg/kg/day)	6 (66%)	IHA, IFA and XD	NR	NFX (8-10 mg/kg/day for 60 days) or BZN (8 mg/kg/day for 30 days)	NR	NR	NR	NR	1 death	NR	NR

SOT: Solid organ transplantation; Tx: Transplant; AGF: Acute graft failure; A: Azathioprine; C: Cyclosporin; MMF: Mycophenolate mofetil; SIR: Sirolimus; TAC: Tacrolimus; BZN: Benznidazol; NFX: Nifurtimox; ALLO: Allopurinol; BC: Blood culture; PBS: Peripheral blood smear; EMB: Endomyocardial biopsy; XD: Xenodiagnosis; SM: Strout method; SB: Skin biopsy; PCR: Polymerase chain reaction; IFA: Indirect immunofluorescence assay; IHA: Indirect hemagglutination; MELC: Microscopic examination of leukocyte concentrate; CNSB: Central nervous system biopsy; CFT: Complement fixation test; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay.

- a) Median episodes per patient;
- b) Episodes per months per patient;
- c) Range of episodes;

- d) Late postoperative period - The sample was divided in two periods: Group 1 - Normal dosis of Azathioprine and Cyclosporin (9), and low dosis of Azathioprine and Cyclosporin (13). The data considered in the study were grouped;
- e) Chagas disease reactivation group;
- f) Non-reactivation group;
- g) Cytomegalovirus;
- h) Since 1992, there was significative reduction in Cyclosporin dosis (blood levels from 100 to 150 ng / mL) and steroids; growing in Azathioprine level (3 mg/kg/dL)
- i) MMF (12 patients - 86%); A (1 patient – 7%)
- j) Episodes per day
- k) Steroids were totally withdrawn 2 months after surgery.

**Tabela 3:** Dados de infecção por *T. cruzi* em receptores negativos de órgãos sólidos (doadores positivos)

Study	Sample size (n)	Type of SOT	Immunosuppressive treatment (dose)	Reactivation (n)	Diagnosis post-transplant	Time to diagnosis post-Tx	Treatment of initial disease (dose)	Infection	Rejection	AGF	Neoplasm	Evolution
Capitanich et al. (2011)[12]	8	Liver	NR	2 (25%)	SM	Mean 3 months	BZN (NR)	12,5%	NR	12,5%	NR	1 death (unrelated to Chagas disease)
Riarte et al. (1999)[24]	16	Kidney	NR	3 (18,8%)	IFA; IHA; ELISA and SM	37 to 165 days	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	NR	NR	NR	NR	1 death (unrelated to Chagas disease)
Huprikar et al. (2013)[10]	34	Heart (4), Liver (11), Kidney(16) Kidney/pancreas (1), Lung (1), Liver/ kidney (1)	NR	9 (26,5%) Heart (75%) Kidney (19%) Liver (18%) Lung (100)	IFA; IHA; ELISA; BC; PBS and PCR	8 weeks (range: 3–29 weeks)	NFX (NR) or BZN (NR)	NR	NR	NR	NR	8 death
Lattes et al. (2011) [27]	22	Kidney	NR	1 (4,5%)	SM; PCR and Serology (NR)	NR	BZN (5 mg/kg/day for 30 days)	NR	NR	NR	NR	NR
McCormack et al. (2012)[28]	9	Liver	TAC; MMF and steroids (NR)	2 (22,3%)	SM	Mean 3,5 months	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	NR	NR	NR	NR	2 death
Cura et al. (2013)[41]	8	Liver -3, Kidney-3, Kidney-pancreas-1, Lung-1	NR	5 (62,5%)	PCR; IFA; EIA; SM	68,4 (36–98) days	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	NR	NR	NR	NR	NR

SOT: Solid organ transplantation; Tx: Transplant; AGF: Acute graft failure; MMF: Mycophenolate mofetil; TAC: Tacrolimus; BZN: Benznidazol; NFX: Nifurtimox ; BC: Blood culture; PBS: Peripheral blood smear; SM: Strout method; PCR: Polymerase chain reaction; IFA: Indirect immunofluorescence assay; IHA: Indirect hemagglutination; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; EIA: Enzyme Immunoassay.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A produção de evidências e análise crítica das informações por meio de métodos consolidados de revisão sistemática pode ser instrumento importante para melhoria na qualidade e efetividade das ações em saúde. Revisão sistemática (com ou sem metanálise) é o delineamento de estudo que fornece maior nível de evidência científica. A seleção e sumarização dos dados de uma determinada área de conhecimento e a integração à experiência clínica podem nortear a tomada de decisão (33).

Nesta revisão sistemática, as evidências a respeito da doença de Chagas em transplantados de órgãos sólidos indicam que a taxa de incidência desta doença é elevada nesta população e requer atenção e cuidado. A reativação da DC foi identificada entre os receptores de coração e rim, ao passo que a infecção a partir de órgãos infectados pelo *T. cruzi* foi identificada também em outros órgãos sólidos, como fígado e pulmão.

Os protocolos de tratamento da DC identificados nesta RS se basearam principalmente nos medicamentos antiparasitários BZN e NFX, indicados para tratar a fase aguda da doença. Entretanto, não são medicamentos indicados para tratamento da forma indeterminada ou crônica, além de não garantir a cura. A recomendação principal dos estudos selecionados nesta revisão ainda se restringe à monitorização da infecção e tratamento em momento oportuno.

Quanto aos protocolos de imunossupressão utilizados nos receptores, observa-se forte relação entre imunossupressão e risco aumentado de infecção. Nessa RS, foi possível notar que ainda não há padronização ou protocolo de tratamento imunossupressor em pacientes sob risco de infecção por *T. Cruzi*. Alguns estudos alertam sobre incidência aumentada de infecção nos pacientes em uso do MMF ou de doses elevadas de outros imunossupressores.

No que diz respeito às técnicas de rastreio e monitoramento da infecção por *T. cruzi* nos TOS, os resultados apontaram a utilização de diversas técnicas, sempre acompanhadas de um ou mais testes para confirmação do diagnóstico. Não há

padronização de métodos diagnósticos eficazes para realização de triagens em doadores e receptores e tampouco para monitoramento entre os transplantados.

O desenvolvimento da doença de Chagas entre os transplantados traz como consequência aumento da morbimortalidade e uma importante reflexão sobre o manejo dessa doença negligenciada no Brasil e no mundo.

É notória a falta de tecnologias, programas e políticas de saúde eficientes capazes de conter esta doença. Sua prevalência continua elevada e novas formas de transmissão, como transplantes de órgãos sólidos, ganharam importância no contexto da saúde pública.

Portanto os resultados deste estudo, combinados com a literatura disponível, corroboram a necessidade de: a) incentivar e fomentar o desenvolvimento tecnológico a fim de encontrar soluções mais eficientes no campo do diagnóstico e tratamento da DC; b) desenvolver novas pesquisas epidemiológicas de qualidade para avaliar a prevalência desta doença e a eficácia dos programas de transplantes nesta população; c) estabelecer protocolos clínicos de rastreio, monitoramento e tratamento baseados em evidências científicas e finalmente, d) elaborar políticas públicas com o intuito de reduzir o impacto desta doença na população de transplantados.

## REFERÊNCIAS

1. Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *Br J Anaesth*. 2012;108 Suppl 1:i29-42.
2. Garcia VD, Garcia CD, Santiago-Delpin EA. Organ transplants in Latin America. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1673-4.
3. Brasil. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. In: *Diário Oficial da União*. Brasília, p. 2191-3, 1997. .
4. Brasil. Decreto nº 2.268. Regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, e dá outras providências. In: *Diário Oficial da União*. Brasília, p. 13739, 1997. .
5. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes [acesso em 13 out 2014]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sas/transplantes>.
6. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos [homepage na internet]. Registro Brasileiro de transplantes, Ano XX Nº 3 [acesso em 1 nov 2014]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2014/rbt3-trim-parc.pdf>.
7. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) [homepage na internet]. National Data [acesso em 1 nov 2014]. Disponível em: <http://optn.transplant.hrsa.gov/>.
8. Fishman JA. Opportunistic infections--coming to the limits of immunosuppression? *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(10):a015669.
9. Munoz P, Fernandez NS, Farinas MC. Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2012;30(SUPPL.2):10-8.
10. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(25):2601-14.
11. Fishman JA. Evaluation for infection before solid organ transplantation: UpToDate; 2013 [cited 2014 13 out]. Available from: [www.uptodate.com.br](http://www.uptodate.com.br).
12. Souza W. *Doenças Negligenciadas*. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências; 2010. 56 p.
13. Machado CM, Martins TC, Colturato I, Leite MS, Simione AJ, Souza MP, et al. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the

literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009;51(6):309-24.

14. Schwartz BS, Mawhorter SD. Parasitic Infections in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13:280-303.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 2600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.: *Diário Oficial da União*; 30 out 2009. p. 77-118.

16. Coura JR, Vinas PA, Junqueira AC. Ecoepidemiology, short history and control of Chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;0:0.

17. Costa J, Peterson AT. Ecological niche modeling as a tool for understanding distributions and interactions of vectors, hosts, and etiologic agents of Chagas disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;710:59-70.

18. Bern C. Chagas disease: Natural history and diagnosis: UpToDate; 2014 [cited 2014 22 out]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

19. Marin-Neto JM, BC. Simoes, MV. Schmidt, A. Clinical manifestations and diagnosis of Chagas heart disease: UpToDate; 2014 [cited 2014 22 out]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

20. Bern C. Chagas disease: Management of acute disease, early chronic disease, and disease in immunocompromised hosts UpToDate; 2014 [cited 2014 22 out]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

21. Wendel S. Transfusion transmitted Chagas disease: is it really under control? *Acta Trop*. 2010;115(1-2):28-34.

22. Diaz-Lujan C, Triquell MF, Schijman A, Paglini P, Fretes RE. Differential susceptibility of isolated human trophoblasts to infection by *Trypanosoma cruzi*. *Placenta*. 2012;33(4):264-70.

23. Dias JP, Bastos C, Araujo E, Mascarenhas AV, Martins Netto E, Grassi F, et al. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. *Rev Soc Bras Med Trop*. 41. Brazil2008. p. 296-300.

24. Bern C. Epidemiology and control of Chagas disease: UpToDate; 2013 [cited 2014 22 out]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

25. Portela-Lindoso AA, Shikanai-Yasuda MA. [Chronic Chagas' disease: from xenodiagnosis and hemoculture to polymerase chain reaction]. *Rev Saude Publica*. 2003;37(1):107-15.

26. Almeida BR, Santiliano FC. Levantamento dos métodos de diagnóstico para a Doença de Chagas. Brasil: Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer; 2012. p. 1586.

27. Brasil. Agência Nacional de vigilância sanitária (ANVISA) [cited 2014 3 nov]. Available from: [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/consulta\\_medicamento.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp).
28. Bern C. Antitrypanosomal drug therapy for Chagas disease: UpToDate; 2014 [cited 2014 3 nov]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
29. Martins-Melo FR, Ramos AN, Jr., Alencar CH, Lange W, Heukelbach J. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. *Trop Med Int Health*. 2012;17(9):1066-75.
30. Kransdorf EP, Zakowski PC, Kobashigawa JA. Chagas disease in solid organ and heart transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(5):418-24.
31. Clarke M, Horton R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. *Lancet*. 2001;357(9270):1728.
32. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can*. 1998;19(4):170-6.
33. EL DIB, RP. Como praticar a medicina baseada em evidências. Editorial. *J. Vasc. Bras*. 2007, Vol. 6, n1.



## APÊNDICE(S)

### Apêndice A: Avaliação da qualidade dos estudos epidemiológicos incluídos

Autor (ano)	Amostra aleatória ou toda a população	Quadro de amostragem imparcial	Tamanho da amostra adequado	Medidas padronizadas	Resultados medidos por avaliadores imparciais	Taxa de resposta adequada, recusas descritas	Intervalos de confiança, análise de subgrupo	Descrição dos sujeitos do estudo	Escore total
Capitanich et al. (2011)	1	NA	1	0	0	1	NA	0	3
Bacal et al. (2005)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6
Bestetti et al. (2007)	1	NA	1	0	0	1	NA	0	3
Bocchi et al. (1996)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6
Campos et al. (2008)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6
Carvalho et al. (1996)	1	NA	0	1	0	1	NA	1	4
Diez et al. (2007)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6
Diez et al. (2012)	1	NA	1	1	0	1	NA	0	4
Fiorelli et al. (2011)	1	NA	1	1	0	1	NA	1	5
Godoy et al. (2010)	1	NA	1	1	0	1	NA	1	5
Malheiros et al. (1997)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6
Souza et al. (2001)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6

<b>Autor (ano)</b>	<b>Amostra aleatória ou toda a população</b>	<b>Quadro de amostragem imparcial</b>	<b>Tamanho da amostra adequado</b>	<b>Medidas padronizadas</b>	<b>Resultados medidos por avaliadores imparciais</b>	<b>Taxa de resposta adequada, recusas descritas</b>	<b>Intervalos de confiança, análise de subgrupo</b>	<b>Descrição dos sujeitos do estudo</b>	<b>Escore total</b>
Riarte et al. (1999)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6
Huprikar et al. (2013)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6
Kransdorf et al. (2013)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6
Kransdorf et al. (2012)	1	NA	1	1	0	1	NA	0	4
Lattes et al. (2011)	1	NA	1	1	0	1	NA	0	4
McCormack et al. (2012)	1	NA	1	1	0	1	NA	1	5
Fiorelli et al. (2005)	1	NA	1	1	0	1	NA	0	4
Sousa et al. (2004)	1	NA	1	1	0	1	NA	1	5
Blanco et al. (1992)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6
Luders et al. (1992)	1	NA	1	1	0	1	NA	1	5
Stolf et al. (1987)	1	NA	1	1	0	1	NA	1	5
Vazquez et al. (1993)	1	NA	1	1	0	1	NA	0	4
Schijman et al. (2009)	1	NA	1	1	0	1	NA	0	4
Bocchi et al. (1993)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6
Theodoropoulos et al (2009)	1	NA	1	1	0	1	NA	1	5

<b>Autor (ano)</b>	<b>Amostra aleatória ou toda a população</b>	<b>Quadro de amostragem imparcial</b>	<b>Tamanho da amostra adequado</b>	<b>Medidas padronizadas</b>	<b>Resultados medidos por avaliadores imparciais</b>	<b>Taxa de resposta adequada, recusas descritas</b>	<b>Intervalos de confiança, análise de subgrupo</b>	<b>Descrição dos sujeitos do estudo</b>	<b>Escore total</b>
Figueiredo et al. (1993)	1	NA	1	1	1	1	NA	0	5
Bocchi et al. (1998)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6
Thambo et al. (1989)	1	NA	1	1	0	1	NA	1	5
Cura et al. (2013)	1	NA	1	1	1	1	NA	1	6

**Apêndice B: Documento de dispensa de aprovação no comitê de ética**

## DISPENSA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA

A apreciação do estudo "DOENÇA DE CHAGAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA" pelo Comitê de Ética em Pesquisa foi dispensada. O estudo da aluna KATHIAJA MIRANDA SOUZA, matrícula 13/0068497, apresenta-se como síntese de evidências (fonte de informação secundária) elaborada a partir de informação já disponível na literatura, sendo desnecessária a obtenção de dados de seres humanos ou o envolvimento desses na pesquisa.

Brasília, 25 de novembro de 2014.

---

Wildo Navegantes de Araújo

Orientador

### Apêndice C: Características dos estudos incluídos de relatos de caso de transplante de órgãos sólidos

Study	Country	Sample size (n)	Sex/Age	Type of transplant organ	Indication for organ transplantation	Chagas test (before Tx)		Type of pre-transplant screening diagnosis	Prophylaxis	Length of Follow-up	Chagas disease infection/reactivation
						Recipient	Donor				
Zayas et al. (2002)	EUA	3	F/32	Kidney and Pancreas	NR	NR	Positive	NR	NR	6 months	Yes
			F/37	Liver						3 months	
Vila et al. (2008)	Brazil	1	F/69	Kidney						1 year	
Barcán et al. (2005)	Argentina	1	M/33	Heart	CC	Positive	NR	Serology (NR)	Yes - BZN	23 years	No
			F/33	Liver	Fulminant autoimmune hepatitis	Negative	Positive	ELISA, IHA, and IFA	No	18 months	Yes
Benvenuti et al. (2005)	Brazil	1	M/36	Heart	CC	Positive	NR	NR	NR	329 days	Yes
Bestetti et al. (2004)	Brazil	1	M/56	Heart	CC	Positive	NR	NR	No	4 months	Yes
Bestetti et al. (2012)	Brazil	1	F/39	Heart	CC	Positive	NR	NR	NR	16 months	Yes
Castro e Silva et al. (2009)	Brazil	1	F/21	Liver	NR	Negative	Negative	Serology (NR)	NR	NR	Yes
D'Albuquerque et al. (2007)	Brazil	6	M/46	Liver	Hepatitis C	Negative	Positive	ELISA and IHA	Yes - BZN	17 months	No
			M/54		Hepatitis C					59 months	
			M/39		Sclerosing cholangitis					23 months	
			F/47		Biliary cholangitis					79 months	
			M/42		Alcohol cirrhosis					3 months	
			M/47		Deficiency of alfa-1-trypsin					4 months	
Gallerano et al. (2007)	Argentina	1	M/65	Kidney	Chronic kidney insufficiency	Positive	NR	NR	No	2,1 years	Yes
Hall et al. (2008)	EUA	1	M/51	Heart	IC	Positive	NR	IFA	NR	8 months	Yes
Jackson et al. (2011)	Switzerland	1	F/57	Heart	DC	Positive	NR	IFA	No	53 days	Yes
Kun et al. (2009)	EUA	2	M/67	Heart	IC	Negative	Positive	IFA (-), RIPA (+), PCR (-)	NR	137 days	Yes
			M/73							177 days	
Marchiori et al. (2007)	Brazil	1	M/46	Heart	CC	Positive	NR	CFT and IFA	NR	7 months	Yes
Ortiz et al. (2010)	Chile	2	M/32	Kidney	End-stage renal disease secondary to hypertension	Negative	Positive	IFA; ELISA and PCR <sup>a</sup>	Yes – NF <sup>c</sup>	7 years	No
			M/61			Positive	Negative			3 years	
Riganti et al. (2012)	Argentina	1	F/59	Heart	CC	Positive	NR	NR	NR	NR	Yes
Salvador et al. (2011)	Spain	2	F/62	Liver	Cirrhosis	Negative	Positive	EIA and IHA	Yes - BZN	8 months	No <sup>b</sup>
			M/63							1 year	
Schijman et al. (2000)	Argentina	1	F/46	Heart	CC	Positive	Negative	Serology (NR), PBS and PCR	NR	89 days	Yes
Silva et al. (2010)	Brazil	1	M/31	Kidney	End-stage renal disease secondary to diabetes	Negative	Positive <sup>d</sup>	CFT and IHA	NR	74 days	Yes

Study	Country	Sample size (n)	Sex/Age	Type of transplant organ	Indication for organ transplantation	Chagas test (before Tx)		Type of pre-transplant screening diagnosis	Prophylaxis	Length of Follow-up	Chagas disease infection/reactivation
						Recipient	Donor				
Souza et al. (2008)	Brazil	1	F/21	Liver	NR	Negative	Negative	IFA	No	1 year	Yes
Tomimori-Yamashita et al. (1997)	Brazil	2	M/50 F/29	Heart	CC	Positive	NR	IFA and IHA	No	38 months 17 months	Yes
Araujo et al. (2010)	Brazil	5	NR/Mea n 44.4 years	Heart	CC	Positive	NR	NR	NR	NR	Yes
Chin-Hong et al. (2012)	Brazil	11	NR	Heart	CC	Positive	NR	NR	NR	NR	Yes
Cicora et al. (2014)	Argentina	6	NR	Kidney	NR	Negative	Positive	NR	No	36 months (7 - 60 months)	No <sup>e</sup>
Maldonado et al (2004)	Argentina	4	M/50 M/62 F/57 F/46	Heart	CC	Positive	NR	IHA; IFA; ELISA; SM; EMB and PCR.	NR	40 months	Yes
Tuculet et al. (2007)	Argentina	1	M/65	Liver	Cirrhosis	Positive	NR	Serology (NR)	NR	NR	Yes
Jardim et al. (1994)	Brazil	1	M/34	Kidney	Chronic renal insufficiency	Positive	NR	CFT	NR	NR	Yes
Nussbaum et al. (2012)	Brazil	1	NR/57	Heart	NR	Positive	NR	NR	NR	NR	Yes
Lacaze et al. (2013)	Argentina	3	NR/63 NR/53 NR/50	Liver	Alcoholic Cirrhosis	Positive Negative Positive	Positive Positive Negative	PCR	NR	105 days	No No Yes
Almeida et al. (1996)(29)	Brazil	2	M/48 M/38	Heart	CC	Positive	Negative	NR	NR	12 months	Yes
Lopez-Blanco et al. (1983)	Argentina	1	F/21	Kidney	Systemic Lupus erythematosus	Positive	Negative	DA; IFA	NR	2 years	Yes
Faria et al. (1993)	Brazil	2	M/44 M/23	Kidney	Chronic Glomerulonephritis Glomerulosclerosis	Negative Negative	Positive	CFT and IFA	NR	NR	Yes
Arias et al. (2006)	Colombia	1	M/41	Kidney	Lupus nephritis	Positive	Negative	ELISA; IFA; XD and PCR	Yes – BZN <sup>f</sup>	3 months	Yes
Mascola et al. (2006)	EUA	2	M/64 M/73	Heart	IC	Negative	Positive	IFA and RIPA IFA (-) and RIPA (+)	No	NR	Yes
D'Ávila et al. (2005)	Brazil	1	F/40	Heart	CC	Positive	NR	NR	NR	40 days	Yes

Study	Country	Sample size (n)	Sex/Age	Type of transplant organ	Indication for organ transplantation	Chagas test (before Tx)		Type of pre-transplant screening diagnosis	Prophylaxis	Length of Follow-up	Chagas disease infection/reactivation
						Recipient	Donor				
Ferraz et al. (1993)	Brazil	2	F/43 M/10	Kidney	NR	Negative	NR	CFT	NR	NR	Yes
Marquez et al. (2013)	Spain	2	M/51 M/58	Kidney	IgA nephropathy Glomerulonephritis	Negative	Positive	Serology (NR)	Yes- BZN	2 years	No
Pavia et al. (2011)	Colombia	1	F/55	Heart	CC	Positive	NR	PCR; EMB; MH	NR	1,5 years	Yes
Forgia et al. (2003)	Argentina	1	M/48	Kidney	NR	Positive	NR	NR	NR	8 years	Yes
Amato et al (1996)	Brazil	1	F/51	Kidney	Diabetic nephropathy	Underteminad	NR	IHA (-), IFA (-) and ELISA (-).	No	2 years	Yes
Carvalho et al. (1997)	Brazil	1	M/51	Kidney	Glomerulonephritis	Negative	Negative	IHA and IFA	No	50 days	Yes
Figueiredo et al. (1990)	Brazil	1	M/20	Kidney	Glomerulonephritis	Negative	Positive	CFT and IFA	NR	3 years 9 months	Yes
Amato Neto et al. (1992)	Brazil	1	F/32	Heart	IC	Negative	Positive	CFT, IFA, IHA	Yes-BZN	2 years	No
Pizzi et al. (1982)	Chile	1	F/26	Kidney	Chronic renal insufficiency	NR	NR	NR	NR	2 years	Yes

NR: Not related; NA: Not available; CC: Chagasic cardiomyopathy; IC: Ischemic cardiomyopathy; DC: Dilated cardiomyopathy; BZN: Benznidazol; NF: Nitrofurazone; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; IHA: indirect hemagglutination; IFA: indirect immunofluorescence assay; RIPA: Radioimmunoprecipitation assay; CFT: Complement fixation test; EIA: Enzyme Immunoassay; SM: Strout Method; PBM: Peripheral blood smear. DA: Direct agglutination; MH: microhematocrito

- For the recipient M/32, IFA and ELISA were positive, but the PCR were negative for Chagas disease in the donor.
- In both cases, the serologic tests (EIA) were positive for both receptors in early testing and remained positive to the recipient 2, although the results of PCR remained negative.
- For the recipient M/32, the donor also received NF.
- Serologic status for *T. cruzi* was unknown at the time of the transplant
- The recipients were monitored with thick-blood-film technique once per week for the first 3 months after transplantation and once per month thereafter.
- BZN for 5 days, because leukopenia demanded suspension of the treatment
- Suspicion that the source of infection is the donor, despite negative serology

## Apêndice D: Dados sobre reativação de infecção por *T. cruzi* em relatos de casos de receptores positivos de transplante de órgãos sólidos

Study	Country	Sample size (n)	Sex/Age	Type of transplant organ	Diagnosis post-Tx	Time to diagnosis of Chagas post-transplant	Clinical	Treatment of initial disease (dose)	Immunosuppressive treatment (dose)	Length of Follow-up	Evolution
Benvenuti et al.(2005)	Brazil	1	M/36	Heart	EMB and PCR	83 days	Myocarditis	BZN (400 mg/day for 60 days)	A; C and Steroids	329 days	Alive - Chronic persistence of parasites in the myocardium
Bestetti et al.(2004)	Brazil	1	M/56	Heart	EMB; IP and PCR	3 months	Myocarditis	No	MMF; C and Steroids. Then were replaced by TAC and SIR	4 months	Death
Bestetti et al.(2012)	Brazil	1	F/39	Heart	MRI and BBL	16 months	Encephalitis (cerebral chagoma)	BZN (7,5 mg/kg/day for 90 days)	MMF; C and Steroids.	16 months	Alive
Hall et al. (2008)	EUA	1	M/51	Heart	PCR; Serum dipstick test; IFA and ELISA	2 months	Skin lesions	NFX (NR)	A and other NR drugs. Then, the A were substituting for MMF	8 months	Alive
Jackson et al.(2011)	Switzerland	1	F/57	Heart	SB; PBM and BMB	33 days	Skin lesions and hem phagocytic syndrome	BZN (NR)	Thymoglobulin induction, C; MMF and Steroids.	53 days	Death
Marchiori et al. (2007)	Brazil	1	M/46	Heart	CSF	7 months	Encephalitis	NR	MMF (2.0 g/day); C (210 mg/day) and prednisone (20 mg/day)	7 months	Death
Riganti et al. (2012)	Argentina	1	F/59	Heart	EMB; SM (-); SB	1 month	Skin lesions	BZN (400 mg/day for 60 days)	MMF (600 mg/d); C (120 mg/12 h) and Prednisone (12 mg/d).	NR	Alive
Schijman et al. (2000)	Argentina	1	F/46	Heart	EMB and SM	35 days (early detection by PCR)	Parasitemia and skin lesions	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	A; C and steroids (conventional doses)	89 days	Death (unrelated to Chagas disease)



Study	Country	Sample size (n)	Sex/Age	Type of transplant organ	Diagnosis post-Tx	Time to diagnosis of Chagas post-transplant	Clinical	Treatment of initial disease (dose)	Immunosuppressive treatment (dose)	Length of Follow-up	Evolution
Souza et al. (2008)	Brazil	1	F/21	Liver	EMB, IFA and IHA	10 months	Acute Chagasic myocardiopathy	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	NR	1 year	Alive
Tomimori-Yamashita et al. (1997)	Brazil	2	M/50 F/29	Heart	XD; BC and SB	50 days 40 days	Skin lesions	ALLO (600 mg/day for 60 days)	A (150; 100 mg/day); C (320; 300 mg/day) and prednisolone (10 mg/day).	38 months 17 months	Alive
Araujo et al. (2010)	Brazil	5	NR/Mean 44.4 years	Heart	SB	Mean 8 weeks <sup>a</sup>	Skin lesions	NR	TAC; C; MMF and prednisone.	NR	NR
Chin-Hong et al. (2012)	Brazil	G1: 5 G2: 6	NR	Heart	G1: Clinical symptoms or EMB G2: PCR or BCS	G1: 311 (46-797) days G2: 29 (24-70) days	Skin lesions, parasitemia	NR	NR	NR	G1: 2 death G2: Alive
Maldonado et al. (2004) <sup>b</sup>	Argentina	4	M/50 M/62 F/57 F/46	Heart	BC; SM; EMB and PCR	52 days 12 days 5 days 15 days	Hematogenous chagoma and myocarditis	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	A; C and steroids (conventional doses)	40 months	Alive
Tuculet et al. (2007)	Argentina	1	M/65	Liver	SB	3 months	Skin lesions	BZN (5 mg/kg/day)	MMF (2 g/day); C (500 mg/day) and diltiazem (12 mg/day).	NR	Alive
Jardim et al. (1994)	Brazil	1	M/34	Kidney	CSF	8 years	Meningoencephalitis	BZN (7.5 mg/kg/day for 60 days)	A (200 mg/day); Cyclophosphamide 75 mg/day and prednisone (15 mg/day).	NR	Alive
Nussbaum et al. (2012)	Brazil	1	NR/57	Heart	EMB	3 months	Myocarditis	BZN (NR)	A (75mg/day); C (250) mg/day and prednisone (30 mg/day).	NR	Alive

Study	Country	Sample size (n)	Sex/Age	Type of transplant organ	Diagnosis post-Tx	Time to diagnosis of Chagas post-transplant	Clinical	Treatment of initial disease (dose)	Immunosuppressive treatment (dose)	Length of Follow-up	Evolution
Lacaze et al. (2013)	Argentina	1	NR/50	Liver	PCR	15 days	Parasitemia	NFX	NR	105 days	Alive
Almeida et al. (1996)	Brazil	2	M/48 M/38	Heart	IFA and SB EMB	42 days 6 months	Skin lesions Myocarditis	ALLO (600 mg/day) ALLO (900 mg/day)	A; C and steroids (conventional doses)	12 months 3 months	Alive
Lopez-Blanco et al. (1983)	Argentina	1	F/21	Kidney	DA; IFA; BC; XD	3 years	Parasitemia	NR	Cyclophosphamide (200 mg/day) and methylprednisone (120 mg/day)	2 years	Alive
Arias et al. (2006)	Colombia	1	M/41	Kidney	TB <sup>c</sup>	1 year	Fever -	NFX <sup>d</sup>	MMF; C and prednisone (NR)	3 months	Alive
D'Ávila et al. (2005)	Brazil	1	F/40	Heart	SB	6 months	Skin lesions	NFX (10 mg/kg/day for 60 days)	NR	40 days	Alive
Pavia et al. (2011)	Colombia	1	F/55	Heart	PCR; EMB (-); MH (-)	3 months	Myocarditis, fever and skin lesions	NFX (8 - 10 mg/kg/day for 60 days)	MMF; C and prednisone (NR)	1,5 years	Alive
Forgia et al. (2003)	Argentina	1	M/48	Kidney	IHA; IFA, ELISA; SB; XD (-) and SM (-)	54 days	Fever and skin lesions	BZN (5 mg/kg/day for 35 days)	Anti-thymocyte globulins (10 mg/kg), prednisolone (0.5 mg/kg), A (3 mg/kg), and C (5 mg/kg)	8 years	Alive
Amato et al. (1996)	Brazil	1	F/51	Kidney	SB; XD(-); BC(-); PBM (-)	2 months	Skin lesions	BZN (10 mg/kg/day for 51 days)	A; C and Prednisone (NR)	2 years	Alive
Pizzi et al. (1982)	Chile	1	F/26	Kidney	BBL	2 years	Leucoencephal itis chagasic	NR	NR	2 years	Death

BC: Blood culture; PBM: Peripheral blood smear; EMB: Endomyocardial biopsy; BMB: Bone marrow biopsy; BBL: Biopsy of brain lesion; XD: Xenodiagnosis; IP: Immunohistochemical phenotyping; SM: Strout method; SB: Skin biopsy; PCR: Polymerase chain reaction; IFA: indirect immunofluorescence assay; A: Azathioprine; C: Cyclosporin; SIR: Sirolimus; MMF: Mycophenolate mofetil; NFX: Nifurtimox; TAC: Tacrolimus; MRI: Magnetic resonance imaging; CSF: Cerebro Spinal Fluid; IHA: Indirect hemagglutination; ALLO: allopurinol; BCS: Buffy coat smear; TB: Tissue Biopsy

- One patient had a second Chagas' disease reactivation 20 months after the heart transplant.
- The confirmation occurred by PCR, the results were negative in EMB in the 4 recipients and in the 3 recipients using Strout Method.
- Detection of amastigotes in the grafted tissue
- Suspended due to mental disturbances attributed to the medication

**Apêndice E: Dados sobre a infecção por T. cruzi em relatos de casos de receptores de transplante de órgãos negativos (doadores positivos)**

Study	Country	Sex/Age	Type of SOT	Diagnosis post-Tx	Time to diagnosis of post-tx	Clinical	Treatment of initial disease (dose)	Immunosuppressive treatment (dose)	Length of Follow-up	Evolution
Zayas et al. (2002)(1)	EUA	F/32 F/37 F/69	Kidney and Pancreas Liver Kidney	PBS and BC	1 month	Febrile illness	NFX (NR)	NR	6 months	Death
Barcán et al. (2005)(2)	Argentina	F/33	Liver	SM; ELISA and IFA	76 days	Parasitemia	BZN (5 mg/kg/day for 60 days)	MMF; Steroids and TAC	18 months	Death (unrelated to Chagas disease) Survival
Castro e Silva et al. (2009)(3)	Brazil	F/21	Liver	IHA and EMB	10 months	Congestive heart failure	Specific trypanocidal therapy (NR)	NR	NR	Alive
Gallerano et al. (2007)(4)	Argentina	M/65	Kidney	SB; SM; PCR; IHA and IFA	2 years	Skin lesions, fever and parasitemia	BZN (7 mg/kg/day)	MMF; C and Steroids	2,1 years	Death
Kun et al. (2009)(5)	EUA	M/67 M/73	Heart	PBS; BC; PCR; IFA (-); RIPA (-)	56 days 49 days	Fever, fatigue, anorexia, diarrhea	NFX (NR) NFX (NR) and BZN(NR)	TAC, MMF and steroids	137 days 177 days	Death (unrelated to Chagas disease) Death (unrelated to Chagas disease)
Silva et al. (2010)(6)	Brazil	M/31	Kidney	PBS	57 days	Fever and Parasitemia	BZN (5 mg/kg/day)	C (150 mg/d); A (200 mg/d), and prednisone (60 mg/d).	74 days	Death
Faria et al. (1993)(7)	Brasil	M/44 M/23	Kidney	PBS and serology (NR)	1 month	Fever and Parasitemia	BZN (8 mg/kg/day)	C (300 -350 mg/d); A (50 - 150 mg/d), and prednisone (30 mg/d).	NR	Alive
Mascola et al. (2006)(8) <sup>a</sup>	EUA	M/64 M/73	Heart	PBS and PCR PBS; BC and PCR	2 months 1 month	Fever and Parasitemia	NFX (NR)	NR	NR	Death (acute rejection) Death (heart failure)
Ferraz et al. (1993)(9)	Brazil	F/43 M/10	Kidney	PBS, IFA and XD PBS and IFA	3 months 23 days	Fever, pain and parasitemia Fever, parasitemia	BZN (5 mg/kg/day)	C (240 mg/d); A (80 mg/d), and prednisone (20 mg/d). C (240 mg/d); A (50 mg/d), and prednisone (20 mg/d).	NR	Alive

Study	Country	Sex/Age	Type of SOT	Diagnosis post-Tx	Time to diagnosis of post-tx	Clinical	Treatment of initial disease (dose)	Immunosuppressive treatment (dose)	Length of Follow-up	Evolution
Carvalho et al (1997) (10)	Brazil	M/37	Kidney	TB; PBS; IFA, IHA and ELISA	31 days	Fever, parasitemia,	BZN (6 mg/kg/day	C (6 mg/kg/d); A (2 mg/kg/d), prednisone (20 mg/kg/d).	50 days	Death (unrelated to Chagas disease)
Figueiredo et al. (1990)	Brazil	M/37	Kidney	CFT; IFA and PBS	5 months	Fever and parasitemia	BZN (10 mg/kg/day	A (125mg/d), prednisone (50 mg/d).	3 years 9 months	Alive

a) Both patients are T. cruzi-seronegative after heart transplantation, but PCR-positive for T. cruzi, indicating recent infection

