

REVIEW

COVID-19: Implicações para as Pessoas com Doença de Chagas

Ezequiel José Zaidel^{1,2}, Colin J. Forsyth³, Gabriel Novick^{4,5}, Rachel Marcus⁶, Antonio Luiz P. Ribeiro^{7,8}, María-Jesus Pinazo⁹, Carlos A. Morillo¹⁰, Luis Eduardo Echeverría¹¹, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda¹², Pierre Buekens¹³, Pablo Perel^{14,15}, Sheba K. Meymandi¹⁶, Kate Ralston¹⁴, Fausto Pinto^{14,17} and Sergio Sosa-Estani^{3,18}

¹ Sanatório Güemes, Buenos Aires, AR

² Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Buenos Aires, AR

³ *Iniciativa* Medicamentos para Doenças Negligenciadas – América Latina, Rio de Janeiro, BR

⁴ Swiss Medical Group, Buenos Aires, AR

⁵ Faculdade Friedman de Ciência da Nutrição e Políticas Públicas, Universidade Tufts, Boston, US

⁶ Latin American Society of Chagas, Washington, DC, US

⁷ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, BR

⁸ Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, BR

⁹ ISGlobal, Clínica Hospitalar – Universidade de Barcelona, Barcelona, ES

¹⁰ Instituto Cardiovascular Libin, Universidade de Calgary, Calgary, CA

¹¹ Departamento de Cardiologia, Fundação Cardiovascular da Colômbia, Floriblanca, CO

¹² Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, BR

¹³ Faculdade de Saúde Pública e Medicina Tropical da Universidade Tulane, Nova Orleans, US

¹⁴ Federação Mundial do Coração, Genebra, CH

¹⁵ Departamento de Epidemiologia de Doenças não Transmissíveis, Faculdade Londrina de Higiene e Medicina Tropical, Londres, UK

¹⁶ Centro de Excelência para a Doença de Chagas do Centro Médico Olive View-UCLA, Sylmar, US

¹⁷ Departamento de Cardiologia, CCUL, Faculdade de Medicina de Lisboa, Universidade de Lisboa, PT

¹⁸ Centro de Pesquisa em Epidemiologia e Saúde Pública (CIESP-CONICET), Buenos Aires, AR

Autor correspondente: Colin J. Forsyth (cforsyth@dndi.org)

À medida que avança, a pandemia global da COVID-19 impacta cada vez mais as populações vulneráveis que já são afetadas pelas doenças tropicais negligenciadas. A doença de Chagas (DC), uma infecção parasitária negligenciada, é especialmente preocupante porque pode causar complicações cardíacas, gastrointestinais e outras que podem aumentar a suscetibilidade do paciente à COVID-19. Mais de um milhão de pessoas no mundo tem cardiomiopatia chagásica crônica e requerem atenção especial devido ao impacto da COVID-19 no coração, por outro lado, a pandemia também afeta o tratamento de portadores de DC aguda ou crônica indeterminada. Neste texto, que complementa o roteiro sobre a DC da WHF-IASC (World Heart Federation – Inter-American Society of Cardiology), avaliamos as implicações da coinfeção pelo SARS-CoV-2 e por *Trypanosoma cruzi*, o agente etiológico da DC. Com base nas limitadas evidências disponíveis, oferecemos orientações preliminares para exames, tratamento e gerenciamento de pacientes afetados pelas duas doenças e destacamos os desafios que estão surgindo no acesso à saúde e as pesquisas que serão necessárias no futuro.

Palavras-chave: COVID-19; Doença de Chagas; Doença Tropical Negligenciada

Introdução

Em 2020, o vírus SARS-CoV-2, que causa a COVID-19, causou impacto no mundo. Podem se passar anos até que se compreendam todas as consequências biológicas e sociais desta pandemia global. Mesmo assim, está cada vez mais claro que a COVID-19, assim como outras doenças, afeta de maneira desproporcional as pessoas que vivem às margens da sociedade, além de ser muito grave em idosos e naqueles que já têm problemas de saúde subjacentes. Essas são considerações importantes, uma vez que a COVID-19 está interagindo cada vez mais com as doenças negligenciadas em todo o mundo, inclusive a doença de Chagas (DC), um distúrbio multissistêmico causado por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) que pode afetar os sistemas cardiovascular, digestivo e nervoso central [1]. A DC é endêmica em grande parte da América Latina, que também está sendo fortemente afetada pela pandemia. O primeiro caso da América Latina foi notificado no Brasil em 26 de fevereiro de 2020; até 4 de setembro havia mais de 7,5 milhões de infecções confirmadas e mais de 280 mil mortes na região [2], e os números continuam aumentando rapidamente enquanto escrevemos este artigo. Várias características da DC são muito preocupantes à luz do que sabemos sobre a COVID-19: muitas das pessoas que vivem com a DC são vulneráveis do ponto de vista socioeconômico e têm acesso limitado à saúde, na grande maioria tal diagnóstico não foi feito, muitas estão envelhecendo e mais de um milhão já progrediu para a forma cardíaca da doença [3, 4]. Este artigo enfoca as possíveis interações entre a DC e a COVID-19 em indivíduos coinfectados, cada vez mais relevantes à medida que a pandemia se espalha rapidamente pelos países latino-americanos onde a DC é endêmica.

A Sociedade Interamericana de Cardiologia e a Federação Mundial do Coração publicaram em 30 de março de 2020 um roteiro contendo um panorama abrangente da DC e medidas para melhorar o acesso à saúde [5]. Também em março de 2020, a Coalizão de Chagas preparou um documento com perguntas e respostas e informações sobre a COVID-19 para pessoas com DC. Em abril de 2020, a Plataforma de Pesquisa em Doença de Chagas, criada pela *iniciativa* Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi), reuniu alguns membros do grupo responsável pela redação do roteiro da doença de Chagas e outros especialistas, incluindo diversos membros da Coalizão de Chagas, para escrever um artigo complementar analisando os impactos da COVID-19 nos pacientes com DC e oferecendo uma orientação preliminar baseada nas poucas evidências disponíveis sobre o assunto. Integraram o grupo vários especialistas em DC, alguns dos quais também estão na linha de frente nesta crise, tratando pacientes com COVID-19 ou pesquisando novos tratamentos. Este artigo resume o consenso destes especialistas sobre a coinfeção por SARS-CoV-2 e *T. cruzi*.

Fisiopatologia da infecção por COVID-19 em relação à da DC

A DC é transmitida principalmente por várias espécies de insetos hematófagos, embora também possa ser transmitida através da placenta, por transfusões de sangue ou transplantes de órgãos infectados, por acidentes laboratoriais, por agulhas compartilhadas entre usuários de drogas intravenosas e por via oral através de alimentos e bebidas contaminados com triatomíneos, suas fezes ou secreções de espécies hospedeiras e reservatórios. Após a infecção e um período de incubação de 15 a 40 dias, a fase aguda da doença geralmente dura de um a dois meses e é seguida por uma fase indeterminada, quando não são observadas manifestações clínicas. Após passar décadas nesse estado dormente, cerca de um terço dos pacientes desenvolve uma forma crônica da doença que se caracteriza por danos aos órgãos e, principalmente, aos sistemas cardiovascular (CV) e gastrointestinal (GI). As sequelas mais graves da DC são acidentes cardiovasculares, morte súbita por bradicardia ou taquicardia, e insuficiência cardíaca congestiva [1, 6].

A COVID-19 interage com o sistema CV em vários níveis. O SARS-CoV-2 se liga ao receptor humano da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), que se manifesta principalmente nos pulmões, no coração e no endotélio vascular. Embora a análise das consequências exatas esteja apenas começando, essa interação pode desencadear uma resposta inflamatória que, por sua vez, pode causar lesão e disfunção progressiva do miocárdio [7, 8]. Não se sabe se o estado imunológico alterado que caracteriza a COVID-19 pode atuar como um gatilho para a progressão da DC nem como fatores parasitários (tipos de cepas, carga parasitária) e por fatores dos hospedeiros (susceptibilidade genética e resposta imune) influenciam tal relação.

Embora a parasitemia seja baixa e intermitente na DC crônica, a imunossupressão farmacológica ou induzida por doenças pode aumentar o risco de reativação da parasitemia [9, 10], e caused by an acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis-like disease (cytokine storm) receia-se que a COVID-19 possa desencadear a reativação da DC. Esta reativação potencial pode estar relacionada à doença hemofagocítica adquirida semelhante à linfo-histiocitose (tempestade de citocinas), ao vírus em si ou mesmo ao uso de alguns tratamentos para COVID-19, como esteroides, hidroxiquina [5] e outros medicamentos imunomoduladores

(como tocilizumabe ou outros inibidores de interleucina), já que as interleucinas estão relacionadas à progressão da DC [11, 12]. Pode haver a influência de certos fatores parasitários (carga parasitária e/ou cepa de *T. cruzi*) bem como fatores do hospedeiro.

Implicações para a cardiomiopatia chagásica crônica

A patogênese da cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) inclui uma interação complexa entre diversos processos relacionados a danos teciduais devido à persistência do parasito, inflamação, autoimunidade, fibrose, disautonomia e alterações microvasculares [13]. A infecção crônica e persistente do miocárdio provoca uma resposta inflamatória que, embora seja necessária para o controle da proliferação de parasitos, ocasiona danos teciduais que levam à fibrose miocárdica e à remodelação cardíaca [14]. A resposta pró-inflamatória inclui, mas não se limita, à secreção de citocinas Th1 e quimiocinas 1, eicosanoides e endotelina-1 [14].

Semelhante ao caso da infecção por *T. cruzi*, que lesa diretamente o miocárdio, o SARS-CoV-2, que se liga ao receptor da ECA2 para entrar em pneumócitos tipo 2, macrófagos, pericitos perivasculares e cardiomiócitos, também pode causar danos diretos ao tecido cardíaco. Isso pode levar à disfunção e ao dano do miocárdio, disfunção endotelial, disfunção microvascular, instabilidade da placa e infarto do miocárdio (IM) [15]. As respostas imunológicas e inflamatórias iniciais provocam uma intensa tempestade de citocinas [16], incluindo citocinas e quimiocinas frequentemente relacionadas à resposta inflamatória envolvidas na patogênese da CCC, como a interleucina (IL)-6, a TNF-alfa e a CXCL10 [17, 18]. De fato, foram relatados casos de miocardite relacionados à COVID-19 e acredita-se que sejam uma combinação de lesão viral direta e dano cardíaco devido à resposta imunológica do hospedeiro [19].

A depressão adicional da função ventricular pela COVID-19 pode ser causada por mecanismos complementares, como infarto do miocárdio e disfunção microvascular, também encontrados na infecção por *T. cruzi* [15]. Além disso, reconhece-se que a arritmia seja uma das possíveis manifestações clínicas da COVID-19 nos pacientes, e é plausível que a doença cause arritmias em pacientes com substrato arritmogênico, como a CCC [19].

Por fim, a COVID-19 pode predispor os pacientes à doença trombótica, tanto na circulação venosa quanto na arterial, devido à inflamação excessiva, ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase [20]. Há relatos de atividade pró-coagulante suprarregulada no plasma de pacientes com DC crônica [21], e manifestações tromboembólicas também são mais frequentes nesses pacientes com CCC [22], embora não esteja claro se essa interação tem relevância clínica.

Consequências para a Forma crônica indeterminada da DC

As pessoas que vivem na forma indeterminada da DC geralmente são pacientes ambulatoriais assintomáticos, mas ainda precisam ser monitoradas e atendidas, o que tem se tornado cada vez mais difícil por causa da pandemia. Por exemplo, os pacientes com DC crônica indeterminada precisam fazer exames cardíacos de acompanhamento anualmente, uma vez que 2-5% progridem para a fase crônica sintomática da doença todos os anos e 30-40% desenvolverão complicações cardíacas ou gastrointestinais [1]. Eles também podem se beneficiar de tratamento antiparasitário, o qual, no caso de mulheres em idade fértil, pode interromper a transmissão congênita [23, 24]. No entanto, esse tratamento, que leva dois meses, requer monitoramento contínuo e testes laboratoriais devido a possíveis efeitos colaterais. Esse atendimento essencial para os pacientes com DC crônica indeterminada provavelmente será prejudicado pela pandemia, tanto devido ao risco de infecção pelo SARS-CoV-2 ao se frequentar unidades de saúde para consultas de rotina (ou usar o transporte público para ir e volta das consultas), quanto devido a adiamentos e atrasos em consultas de rotina, já que os profissionais e recursos de saúde estão dedicados aos casos da COVID-19.

Além disso, se forem avaliados com tecnologias mais sensíveis, incluindo ecocardiograma, Holter e ressonância magnética com aprimoramento de gadolínio, um pequeno número de pacientes na fase indeterminada pode ser reclassificado como tendo CCC devido à presença de áreas de fibrose com anormalidades de movimento da parede [25–30]. Portanto, uma proporção desconhecida de indivíduos classificados como estando na fase indeterminada pode de fato desenvolver arritmias ou outras complicações cardiovasculares se enfrentar uma tempestade de citocinas tal como a desencadeada pela COVID-19.

Implicações para as formas gastrointestinais e neurológicas da DC

Dor torácica atípica, dor abdominal e náusea são sintomas inespecíficos relacionados ao envolvimento da DC no sistema digestivo superior, e esses três sintomas foram relacionados à apresentação clínica pulmonar e extrapulmonar da COVID-19 [31, 32]. No entanto, a obstipação é o principal sintoma do envolvimento da

infecção por *T. cruzi* no trato digestivo inferior e é o oposto da diarreia, o principal sintoma GI observado em formas extrapulmonares de COVID-19. A presença de sintomas GI, amplamente descrita em séries de casos de COVID-19 e presente em 3-11,6% dos pacientes com a doença [31], foi associada à alta expressão de ECA2 no trato GI, o que poderia indicar o potencial de mutação do vírus no sentido de maior transmissibilidade, menor virulência e infecção de múltiplos órgãos [31]. Quando os sintomas GI que ocorrem em ambas as doenças são observados em um indivíduo em uma área com alta transmissão de SARS-CoV-2, deve-se considerar etiologicamente a progressão da DC ou da COVID-19 e suas implicações em termos de mutação e transmissibilidade.

Há cada vez mais evidências de que os coronavírus estão associados a distúrbios neurológicos [33]. Estudos sobre a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) sugerem que os coronavírus sejam neurotrópicos. Uma revisão sistemática da literatura existente até abril de 2020 associou múltiplos distúrbios neurológicos à COVID-19, incluindo encefalite, desmielinização e neuropatia [34]. A COVID-19 poderia induzir o desenvolvimento da neuropatia chagásica, que às vezes é observada na DC crônica.

Casos congênitos

A transmissão materno-fetal de *T. cruzi* ocorre em uma média de 5% nas gestações de mães com DC crônica [35]. A carga parasitária é um determinante crucial da transmissão congênita [36]. A resposta imunológica à COVID-19 é abrangente, e não se conhece seu impacto na carga parasitária de *T. cruzi*. Caso se constate que a COVID-19 aumenta a parasitemia em gestantes com DC, pode haver um aumento da probabilidade de transmissão materno-fetal. O controle de bebês nascidos de mães infectadas por *T. cruzi* ainda é fundamental, mas pode ser interrompida pelo impacto negativo da COVID-19 no acesso a serviços de saúde [37, 38].

Pacientes imunossuprimidos

Os pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles com uma doença subjacente agressiva, em tratamento imunossupressor ativo ou com linfopenia, correm mais risco de desenvolver a COVID-19 grave. A superprodução de citocinas durante a infecção da COVID-19 acarreta danos tissulares significativos, particularmente nos pulmões. O processo inflamatório intenso da COVID-19 em pacientes imunossuprimidos com DC poderia influenciar a evolução da doença e desencadear sua reativação, tanto devido à interferência da infecção viral, como visto na infecção por HIV [39], quanto ao uso de terapia imunossupressora para a COVID-19 [9, 10], e está associado à gravidade das doenças subjacentes. Por outro lado, qualquer abordagem que melhore a resposta imune nesse nível é desejável, seja com o uso de agentes antivirais ou bloqueadores de citocinas (IL-6, IL-1 β , TNF- α) [40]. Ainda assim, há risco de se induzir a ativação clínica de doença autoimune em indivíduos com COVID-19 assintomática e, conseqüentemente, a possibilidade de reativação da DC [41].

Considerações epidemiológicas

A disseminação da pandemia de COVID-19 nos países afetados pela DC é preocupante por diversas razões. A população infectada por *T. cruzi*, que soma mais de seis milhões de pessoas em todo o mundo [3, 42], está envelhecendo, está em risco de CCC, enfrenta o fardo significativo das comorbidades e é vulnerável sócio e economicamente. Todos esses fatores poderiam aumentar o impacto da COVID-19 nessa população, especialmente dentro de um cenário com sistemas de saúde enfraquecidos e sobrecarregados.

Na maioria dos países onde a transmissão da DC foi controlada ou reduzida, os pacientes com a doença estão envelhecendo e sofrem com a comorbidade [43]. Uma pesquisa mais aprofundada será necessária para que se entenda o impacto das comorbidades em pacientes com DC, incluindo o papel das condições imunossupressoras associadas à DC ou das terapias das comorbidades. Além da idade, muitas condições médicas crônicas como a diabetes, a DAC e outras doenças cardiovasculares também são reconhecidas como fatores de risco para a mortalidade da COVID-19. Além disso, pacientes idosos com CCC têm maior risco de morte do que indivíduos soronegativos da mesma idade [43]. Portanto, é provável que a CCC, em parte devido à sua associação com a idade e outras condições crônicas, ao lado do complexo contexto socioeconômico no qual estão inseridas muitas pessoas com DC, aumente ainda mais os riscos de infecção grave pela COVID-19.

Em primeiro lugar, embora a incidência de novas infecções pela DC seja de cerca de 30.000 por ano [3], esse número diminuiu nas últimas décadas, o que significa que uma alta proporção das pessoas que vivem

com DC é mais velha ou está envelhecendo [44]. Enquanto mais de 80% dos casos de COVID-19 são leves ou assintomáticos, os casos graves são mais comuns entre idosos. Em um estudo retrospectivo, o risco de mortalidade aumentou em 1,03–1,17% para cada ano de aumento da idade em pacientes em Wuhan [45]. Outro estudo utilizando dados de vários países estimou uma taxa de letalidade de 4,5% em indivíduos com mais de 60 anos, em comparação com 1,4% para aqueles com menos de 60 anos, sendo que as maiores taxas ocorrem em pacientes com mais de 80 anos [46]. Nos Estados Unidos, 78,6% das mortes ocorreram em pessoas com 65 anos ou mais [47].

Mais de um milhão de pessoas nas Américas sofre de CCC [3], e as doenças cardiovasculares subjacentes são um dos principais fatores de risco para a internação e morte por COVID-19. A incidência de lesão cardíaca aguda por causa da COVID-19 foi registrada em 8% dos pacientes hospitalizados [48], e em um estudo chinês foi muito mais prevalente em óbitos (59%) do que em pacientes em recuperação (1%) [49]. As doenças cardiovasculares também foram identificadas em 30% dos óbitos relacionados à COVID-19 na Itália [50], enquanto a idade superior a 60 anos e o Índice de Comorbidade de Charlson superior a 3 foram associados à maior mortalidade em uma coorte dos EUA com 1.305 pacientes hospitalizados [51].

Finalmente, vários estudos observaram altos níveis de comorbidades entre pacientes com DC e aqueles com formas graves de COVID-19. Um estudo brasileiro identificou uma média de 2,7 comorbidades crônicas em pacientes com DC [52]. Em um grupo com 168 pacientes de DC em São Paulo, 51,2% tinham hipertensão e 23,8% tinham diabetes mellitus [53]. Outro estudo com uma amostra de 137 pacientes mais jovens na Suíça encontrou 2,9% com diabetes e 17% com hipertensão [54]. Tanto a hipertensão quanto o diabetes estiveram associados a altas taxas de mortalidade por COVID-19 na China (7,3 e 6,0%, respectivamente) [55], e foram 2-3 vezes mais prevalentes em internações graves do que em não graves [48]. O diabetes também foi prevalente em um terço dos óbitos em uma análise de dados italianos [56]. É importante ressaltar que essas comorbidades também refletem a idade mais avançada das populações que são especialmente impactadas pela DC e pela COVID-19.

Contexto social e acesso à saúde

À medida que a pandemia avança da Europa e dos Estados Unidos para o Sul Global, ela causa um impacto cada vez maior entre as populações vulneráveis. Nos Estados Unidos, a COVID-19 até agora atingiu mais os negros e latinos. De acordo com o CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos), esses grupos têm uma prevalência maior de infecções e uma distribuição ponderada mais alta do que seria o esperado dada a sua distribuição na população geral [57]. Também foi relatada uma taxa mais alta de mortes entre as pessoas que se identificam como negras no Brasil [58, 59]. Por sua vez, essas disparidades raciais são moldadas por considerações socioeconômicas históricas que, muitas vezes, determinam quem pode se isolar e evitar a exposição.

Além disso, há muito tempo que a vulnerabilidade social é documentada em pacientes com DC [60], e os grupos que mais sofrem com a doença, incluindo povos indígenas, os pobres do campo e os migrantes, podem enfrentar desafios específicos no acesso à saúde. As pessoas que estão na linha da pobreza ou próximas também são especialmente vulneráveis ao impacto econômico da pandemia, e especialistas têm alertado sobre o risco de reversão após anos de avanços na redução da pobreza. A ONU prevê que, como o PIB global diminuirá cerca de 3,2% em 2020, mais de 34 milhões de pessoas serão relegadas à pobreza extrema [61]. A piora na situação econômica ameaça tornar o acesso à saúde ainda mais precário para as pessoas que vivem com a DC, as quais muitas vezes já são obrigadas a fazer escolhas difíceis entre gastar tempo e dinheiro com saúde ou com outras prioridades. Muitas trabalham no setor informal ou em ocupações que não oferecem licença remunerada ou seguro de saúde.

Além disso, os portadores de DC podem relutar em procurar atendimento em uma clínica por medo de serem expostos à COVID-19 e, assim, podem postergar os cuidados com complicações relacionadas à DC. De fato, há relatos de baixa utilização de serviços e atrasos no comparecimento para doenças crônicas desde o início da pandemia [62, 63]. Por fim, a DC pode criar dificuldades emocionais significativas para as pessoas afetadas, que se preocupam com a progressão da doença, sendo que a pandemia pode piorar a situação ao dificultar o acesso a serviços de saúde mental e às redes de apoio tradicionais, como famílias e amigos. Os pacientes com DC que também contraem COVID-19 podem sofrer com preocupações adicionais e ansiedade. À medida que a COVID-19 se torna parte da vida diária, serão necessárias respostas criativas por parte de grupos de pacientes, assistentes sociais, profissionais de saúde mental e outros para que possam continuar a oferecer apoio às pessoas com DC.

Recomendações para os prestadores de serviços de saúde

Controle/teste de doença de Chagas durante a pandemia

Embora as diretrizes para o controle e diagnóstico da DC não tenham mudado durante a pandemia de COVID-19, o momento da realização de testes depende do grau em que o diagnóstico afetará o gerenciamento de curto prazo do indivíduo testado. A realização urgente de testes continua sendo apropriada para gestantes, recém-nascidos de mulheres soropositivas e qualquer indivíduo que vá receber imunossupressão. O controle de doações de sangue continua importantíssimo. Pacientes que apresentem síndromes clínicas indicativas de DC também devem ser testados com urgência para que tomem decisões sobre avaliação e tratamento. Gestantes em países onde a DC é endêmica também devem ser testadas para se avaliar a possibilidade de transmissão materno-fetal. Dependendo da circulação do SARS-CoV-2 na comunidade e das diretrizes locais, a triagem generalizada em indivíduos de países endêmicos que não apresentem os sintomas para DC pode ser postergado até que seja seguro, lembrando que em geral o tratamento antiparasitário, mesmo que indicado, pode ser retardado até que o paciente possa comparecer para testes em laboratório e em consultas de acompanhamento sem correr risco significativo de exposição.

Gerenciamento de pacientes coinfectados com doença de Chagas e COVID-19

Apresentamos abaixo recomendações preliminares para pacientes com DC que contraíram COVID-19. Elas estão divididas de acordo com a forma de DC apresentada pelo paciente.

Formas agudas de DC

Casos agudos da DC decorrentes de transmissão congênita, por vetores, por via oral, transfusão, acidentes laboratoriais e outras fontes geralmente justificam a administração do tratamento antiparasitário o mais cedo possível, mesmo no contexto da pandemia da COVID-19. Se o paciente estiver coinfectado por COVID-19 e na forma aguda da DC, é necessário que o tratamento antiparasitário adequado (conveniente) seja realizado, mas os clínicos precisam estar atentos à gravidade dos sintomas de COVID-19.

DC congênita

Os casos de transmissão congênita são casos agudos da DC, e o tratamento é eficaz e tem poucos efeitos colaterais. Em geral, a COVID-19 não é grave em recém-nascidos e crianças [64]. Se a criança não apresentar sintomas de COVID-19, o tratamento antiparasitário deve ser administrado assim que o diagnóstico da infecção por *T. cruzi* for determinado [37].

Reativação

Os pacientes devem ser admitidos ao hospital e receber o tratamento antiparasitário com benznidazol por 60 dias. No entanto, se não for possível fazer o tratamento completo de 60 dias por causa de eventos adversos, o tratamento deve continuar pelo período mais próximo possível de 60 dias com medicamentos anti-histamínicos e/ou anti-inflamatórios. A reativação com miocardite/meningoencefalite é especialmente preocupante devido ao envolvimento vascular/do sistema nervoso/do miocárdio pela COVID-19 e deve ser cuidadosamente monitorada em uma unidade de tratamento intensivo.

Imunossupressão sem reativação

Neste caso, o tratamento antiparasitário pode ser postergado até que o paciente possa ir a uma clínica com segurança, dependendo das diretrizes de autoisolamento e do risco de exposição à COVID-19. No entanto, a reativação deve ser monitorada de perto com acompanhamento clínico, microscopia direta (métodos de concentração) do sangue periférico e/ou secreções [39] e, se for possível, PCR quantitativo durante a infecção por COVID-19, de acordo com os protocolos locais.

Forma crônica indeterminada

Do ponto de vista do manejo da saúde do indivíduo, uma pessoa com infecção assintomática na forma clínica indeterminada da DC apresenta evidências de infecção por *T. cruzi*, mas não de danos aos órgãos (principalmente cardiovasculares ou digestivos), verificadas por [1] sintomas inespecíficos e [2] testes de baixa sensibilidade para detecção prematura de danos nos órgãos, como eletrocardiograma, raio-X de tórax e ingestão e enema de bário [65]. Com ou sem tratamento antiparasitário, recomenda-se o monitoramento regular para a avaliação do quadro clínico durante o acompanhamento e para a detecção rápida de falha no tratamento e/ou evolução clínica.

Como recomendação geral, e em virtude da atual situação epidemiológica, é importante que se considerem riscos e benefícios do encaminhamento de um paciente a um centro de saúde. É fundamental que se preserve a segurança do paciente com relação à prevenção de novos casos de COVID-19. Porém, do ponto de vista da saúde pública, também é importante otimizar os recursos de saúde existentes. Consultas ambulatoriais e testes cardiovasculares e gastrointestinais de rotina podem ser adiados se os pacientes com DC estiverem estáveis. Recomenda-se muito o uso de ferramentas de telessaúde para consultas virtuais, inclusive aconselhando os pacientes a entrar em contato com as unidades de saúde caso os sintomas, sejam da DC ou de uma possível infecção por COVID-19, comecem a se manifestar.

Tratamento etiológico da doença de Chagas

O tratamento etiológico (antiparasitário) em pacientes com DC que não apresentem evidências de envolvimento dos órgãos é recomendado nos casos agudos e em todos os casos crônicos na forma indeterminada ou com cardiomiopatia leve [5, 66]. No entanto, no atual contexto da pandemia, é importante considerar dois aspectos principais: 1) as características dos medicamentos e as possíveis interações com tratamentos atuais para COVID-19, e 2) a urgência da indicação de medicamentos anti-*T. cruzi*.

Características dos medicamentos

O benznidazol (BZN) e o nifurtimox (NFX) são os dois medicamentos aceitos por agências reguladoras no tratamento antiparasitário da DC. O BZN (N-benzil-2-(2-nitroimidazol) acetamida) é um nitroimidazol que inibe o DNA, o RNA e a síntese de proteínas de *T. cruzi*. O NFX (3-metil-4-(5-nitrofurfurilideno-amino)-tetra-hidro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido) é um derivado de nitrofurantoína, cujos mecanismos de ação compreendem várias reações de redução e oxidação do componente nitro, o que acarreta a produção por enzimas parasitárias de várias espécies de oxigênio reativo que reagem com macromoléculas celulares e são letais para o parasita. O NFX também causa a inativação de uma enzima importantíssima de *Trypanosoma*, a tripanotiona redutase [67].

Em ambos os casos, o mecanismo de ação não está totalmente descrito, e devem-se considerar e investigar as possíveis interações do BZN e o NFX com os medicamentos mais comuns usados no manejo da COVID-19. Devido à metabolização hepática do BZN (95%) e do NFX (>99%), deve-se monitorar a hepatotoxicidade em combinação com os medicamentos contra a COVID-19.

Indicações de tratamento e acompanhamento de pacientes em tratamento

O tratamento etiológico da infecção por *T. cruzi* é emergencial apenas em circunstâncias muito específicas [68]. Mesmo que as reações adversas a medicamentos (RAM) relacionadas ao BZN e ao NFX não sejam graves na maioria dos casos [69], recomenda-se o acompanhamento cuidadoso dos pacientes que comecem um regime com BZN ou NFX para a identificação rápida de efeitos colaterais e o monitoramento das funções hepática e hematológica [54, 70, 71]. Durante a pandemia, é válido postergar o início do regime de tratamento etiológico para a infecção crônica por *T. cruzi* sem envolvimento dos órgãos para evitar a exposição desnecessária à COVID-19 em ambientes hospitalares e em função das limitações impostas ao acompanhamento devido à redução no contato pessoal. Mesmo assim, os pacientes diagnosticados com COVID-19 podem receber tratamento imunossupressor, e é recomendado o acompanhamento atento para o diagnóstico da precoce da reativação da DC logo. Caso haja evidências clínicas e/ou parasitológicas de reativação, o início do tratamento com BZN ou NFX é considerado uma emergência [68].

O tratamento deve ser mantido se o paciente já estiver recebendo BZN ou NFX, e devem ser tomadas medidas de quarentena (autoisolamento) para evitar a COVID-19. É recomendado o uso de ferramentas de telessaúde na evolução pós-terapêutica, minimizando o contato com unidades de saúde, apenas indicado durante a realização de testes laboratoriais para monitorar a hepatotoxicidade e alterações no hemograma devidas ao BZN ou ao NFX, ou em caso de eventos adversos mais preocupantes. Se o paciente em tratamento com BZN ou NFX desenvolver uma infecção por COVID-19 sintomática, os profissionais de saúde devem considerar a interrupção do tratamento caso a caso, dependendo da gravidade dos sintomas e do tipo de tratamento exigido. Não há evidências de interação medicamentosa entre os antiparasitários para a DC e os medicamentos atualmente estudados para o tratamento da COVID-19, e o tratamento para a DC na forma indeterminada não é urgente.

A **Tabela 1** resume as orientações para o tratamento etiológico da DC durante a pandemia, considerando-se tanto a forma da DC apresentada pelo paciente quanto a presença ou não de COVID-19.

Em todos os casos, o tratamento etiológico da doença de Chagas deve ser acompanhado de monitoramento cuidadoso, incluindo o de enzimas hepáticas e parâmetros hematológicos. Ver Echeverria *et al* 2020 [68].

Tabela 1: Recomendações para o tratamento etiológico da doença de Chagas no contexto de coinfeção por COVID-19.*

Situação da doença de Chagas	Situação da COVID-19	Recomendação para tratamento etiológico com benznidazol ou nifurtimox
Crônica, indeterminada	Negativa	Considerar postergar o tratamento para minimizar o risco de exposição à COVID-19, dependendo do contexto epidemiológico local e das regras atuais de distanciamento físico.
Crônica, indeterminada	Positiva, com ou sem sintomas	Considerar postergar o tratamento até que a COVID-19 se resolva completamente, dependendo do contexto epidemiológico local e das regras atuais de distanciamento físico.
Casos agudos	Negativa ou positivo, com ou sem sintomas	Iniciar o tratamento.
Evidências de reativação clínica e/ou parasitológica	Negativa ou positiva, com ou sem sintomas	Iniciar o tratamento.
Crônica, indeterminada, atualmente em tratamento etiológico	Positiva, sintomática	Postergar o tratamento e, se medicamentos imunossupressores forem prescritos no manejo da COVID-19, monitorar cuidadosamente a reativação da infecção por <i>T. cruzi</i> via microscopia direta de sangue periférico ou fluidos e/ou PCR quantitativo (se disponível). Se a reativação for evidente, recomeçar o tratamento com benznidazol/ nifurtimox.
Crônica, indeterminada, atualmente em tratamento etiológico	Positiva, assintomática	Continuar o tratamento.

Manejo de pacientes com cardiomiopatia chagásica e COVID-19

A COVID-19 está associada a múltiplas manifestações cardíacas, incluindo arritmias, infarto do miocárdio tipo 2 e 1, exacerbação da insuficiência cardíaca e miocardite aguda fulminante [72, 73]. Interações potenciais entre a COVID-19 e a CCC podem ocorrer principalmente pelas vias imunológicas comuns a ambas as doenças, como a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), envolvida na função cardíaca e no desenvolvimento da hipertensão e do diabetes mellitus, fatores de risco frequentes em pacientes com CCC. Os níveis de ECA2 podem estar aumentados pelo uso de inibidores de ECA e/ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), usados com frequência para o manejo da CCC. Até o momento não há evidências que justifiquem a interrupção dos ECA ou dos BRA com base na possibilidade teórica hipótese de aumento da suscetibilidade à infecção por COVID-19. A maioria das associações cardiovasculares, incluindo a ESC (European Society of Cardiology), a ACC (American College of Cardiology), a AHA (American Heart Association) e a IASC, sinalizaram que estes medicamentos devam ser mantidos a despeito da presença de manifestações concomitantes de COVID-19. O mesmo vale para os pacientes com CCC.

Podem ocorrer outras interações em pacientes com CCC em tratamento para arritmia cardíaca, como a fibrilação atrial ou arritmias ventriculares letais para as quais a amiodarona esteja sendo usada, já que o potencial de aumento nos intervalos QT dos tratamentos propostos para a COVID-19, como a hidroxicloroquina e/ou a azithromicina, pode aumentar o risco de *torsade de pointes*.

Os pacientes com CCC devem continuar os tratamentos habituais durante a pandemia de COVID-19. Os pacientes ambulatoriais podem utilizar serviços de tele saúde, se estiver disponível, para que não sejam expostos ao risco de infecção pelo SARS-CoV-2. Com higienização e cuidados apropriados, testes cardíacos como eletrocardiograma, ecocardiograma, testes de estresse ou o Holter podem ser realizados ou postergados um pouco, sempre se pesando os riscos e benefícios e a situação da circulação de SARS-CoV-2. Se um paciente com CCC apresentar novas arritmias, acidente cardiovasculares ou insuficiência cardíaca crônica severa ou em vias de se agravar, a hospitalização não deve tardar. Como os hospitais em algumas regiões podem estar sobrecarregados por conta da COVID-19, o tratamento destes eventos sérios pode ser prejudicado, o que colocará os pacientes com CCC em risco.

A **Tabela 2** lista as possíveis interações entre os medicamentos cardiovasculares usados no tratamento da CCC e alguns tratamentos propostos para a COVID-19.

Tabela 2: Possíveis interações entre tratamentos em estudo para COVID-19 e medicamentos para CCC.

Tratamentos em estudo para COVID-19	Possíveis interações com medicamentos para CCC
Cloroquina-hidroxicloroquina	Inibe a CYP2D6 (aumentando a meia vida da maioria dos bloqueadores beta [74] e da amiodarona) e inibe e regula para baixo a PgP [75]. Não interagem com os novos anticoagulantes orais (NACO) ou com os antagonistas da vitamina K (AVK) [76].
Inibidores de protease (lopinavir-ritonavir)	Ao inibir a CYP3A4, aumentam os níveis de plasma da maioria dos medicamentos CV. Podem diminuir o efeito dos AVK devido à indução de CYP2C19 e aumentar os níveis de plasma dos NACO. Também podem aumentar os níveis de amiodarona [77].
Azitromicina	Aumenta os níveis de varfarina/acenocoumarol, coagulantes que devem ser descontinuados durante o tratamento com azitromicina. Devido à inibição da PgP, pode ser necessário diminuir a dose dos NACO.
Atazanavir	Aumenta os níveis dos AVK e NACO (devem ser descontinuados). Pode aumentar os níveis e o efeito da amiodarona. Pode aumentar os níveis da digoxina. Aumento discreto nos níveis do atenolol [77].
Remdesivir	Sem interações relevantes.
Favipiravir, Bevacizumabe, Ecolizumabe, Fingolimode, Pirfenidona, Interferon e Metilprednisolona	Sem interações relevantes.
Tocilizumabe	Pode diminuir o efeito de anticoagulantes.
Nitazoxanida	Pode aumentar os níveis dos AVK; não usar concomitantemente.
Sarilumab	É um indutor da CYP3A4, mas não se recomenda alterações na dosagem.
Interferon e Metilprednisolona	Recomenda-se a diminuição dos AVK.
Ribavirina	Interfere na absorção dos AVK, possivelmente aumentando a dose. O enalapril e outros inibidores da ECA2 podem provocar tosse seca, assim como a ribavirina [78].
Ivermectina	Pode diminuir o efeito da Varfarina e do dicumarol. Risco de miopatia com o captopril [79].
Oseltamivir	Sem interações da CYP com medicamentos CV. Porém, relatos e séries de casos mostram um aumento no efeito dos AVK [75].
Arbidol (Unifenvovir)	Pode diminuir a metabolização do labetalol (bloqueador beta) [80].
Canakinumabe	Não há interações conhecidas, mas a suprarregulação de enzimas CYP pode alterar a metabolização de medicamentos CV [81, 82].
Anakinra	Sem interações medicamentosas.
Emapalumabe	Não há interações conhecidas, mas a suprarregulação de enzimas CYP pode alterar a metabolização de medicamentos CV [83].
Siltuximabe	Interação com AVK através da CYP3A4. Monitorar atentamente [84].
Ciclosporina A	A ciclosporina pode aumentar os níveis de digoxina. A amiodarona, a losartana e a valsartana aumentam os níveis de ciclosporina; inibidores de ECA aumentam a nefrotoxicidade [85, 86].
Sirolimus	Alerta importante: pode aumentar o risco de angioedema relacionado a inibidores de ECA. Interações com a CYP3A4 e a PgP [87].
Darunavir/ cobicistate	Medicamentos metabolizados pela CYP3A4 e CYP2D6 ou que utilizam os transportadores de PgP, BCRP, MATE1, OATP1B1 ou OATP1B3 podem ter interações [88]. Ter cautela ao usar anticoagulantes, bloqueadores beta e a digoxina.

Tabela 3: Compreensão das interações entre a COVID-19 e a DC: lacunas e necessidades.

Interações entre as doenças	Perguntas clínicas	Necessidades de desenvolvimento de medicamentos
<ul style="list-style-type: none"> • Como a história natural da DC é afetada pela COVID-19? • A tempestade de citocinas pode ser um gatilho para a reativação da parasitemia? • A tempestade de citocinas desencadeia a progressão da doença? • As trajetórias das respostas imunológicas ao vírus e ao parasito reagem transversalmente? • O estado inflamatório crônico da DC pode levar a uma forma mais grave da COVID-19? • Há sinergismo entre os estados protrombóticos das duas doenças? 	<ul style="list-style-type: none"> • Quais as precauções necessárias para o tratamento da COVID-19 em pacientes com DC? • Quais são os riscos hemodinâmicos e de arritmia gerados pela COVID-19 em pacientes com CCC? • Qual é o impacto de se postergar o tratamento da DC durante a infecção pela COVID-19? • Quais são os impactos da demora no acesso ao diagnóstico da DC e à avaliação cardíaca? • Qual seria o impacto do colapso do sistema de saúde na qualidade do tratamento de pacientes com DC sintomática? 	<ul style="list-style-type: none"> • Quais são os efeitos antivirais dos medicamentos antiparasitários para a DC (BZN e NFX)? • Medicamentos anti-inflamatórios melhorariam a resposta do hospedeiro à COVID-19 e complementariam o tratamento antiparasitário da DC? • O alopurinol ou a colchicina podem ajudar a retardar ou evitar complicações trombóticas? • Uma terapia anticoagulante completa seria útil contra a COVID-19 [89] e a DC [90]? • Os tratamentos cardiovasculares para a DC, assim como a amiodarona, podem tratar a COVID-19?

Necessidades futuras

Nosso conhecimento sobre as possíveis inter-relações entre a DC e a COVID-19 ainda é limitado; havendo necessidades substanciais para pesquisas futuras. As recomendações contidas neste documento devem ser entendidas como preliminares e requerem aprimoramentos e ajustes com o desenvolvimento de nosso conhecimento sobre ambas as doenças. A **Tabela 3** mostra algumas das lacunas mais importantes em nosso conhecimento clínico atual. Também serão necessárias pesquisas em outras disciplinas para uma melhor compreender a epidemiologia de ambas as doenças, os impactos sociais e psicológicos da pandemia em pessoas com DC, as novas barreiras que podem surgir no contexto da pandemia e dos deslocamentos econômicos dela decorrentes, e o contexto específico das populações vulneráveis, incluindo migrantes e comunidades indígenas.

Conclusão

A COVID-19 é global em sua abrangência e não discrimina a quem infecta, mas representa um risco particular para as pessoas com DC. Ambas as doenças são mais prevalentes em populações marginalizadas, que têm acesso limitado a serviços de saúde apropriados e estão proporcionalmente mais expostas aos fatores de risco. A COVID-19 é mais letal em pessoas com doenças cardíacas e/ou outros fatores de risco cardíaco, como diabetes e obesidade, os quais também são predominantes em pessoas com DC. Apesar de não serem bem compreendidos, os mecanismos da COVID-19 em teoria representam um risco tanto de piora na disfunção cardíaca na DC quanto na sua reativação, seja devido à imunomodulação induzida por doença ou à imunossupressão terapêutica. O impacto econômico da pandemia é maior nos estratos socioeconômicos mais baixos da sociedade, dificultando ainda mais o acesso ao tratamento recomendado a muitas pessoas com DC. Recomendações para diminuir a propagação da COVID-19, restringindo o acesso a unidades médicas apenas para os tratamentos mais urgentes, dificultam os esforços para o diagnóstico, tratamento e monitoramento de pacientes com DC, contribuindo para a deterioração clínica, aumento das transmissões materno-fetais e redução nos diagnósticos, que já causavam preocupação antes mesmo do começo da pandemia.

Os obstáculos ao acesso a um tratamento apropriado para a DC foram descritos recentemente no roteiro sobre a DC da WHF-IASC [5]. Usando um modelo similar, a **Tabela 4** avalia os possíveis efeitos da pandemia em alguns dos obstáculos mais importantes ao acesso ao tratamento para a DC.

O fim da pandemia na América Latina ainda está muito longe e ainda não se conhece seu impacto final na saúde e no acesso à saúde. A DC é, há muito tempo, uma doença oculta, com baixa conscientização entre os profissionais e as pessoas em risco, além do restrito comprometimento dos governos. No curto prazo, na medida em que os recursos de saúde pública estão empenhados na mitigação da pandemia, é muito mais difícil chamar a atenção para a DC. Ao mesmo tempo, a pandemia representa uma oportunidade para se fortalecer o interesse público em doenças com comorbidade e em necessidades de saúde das populações

Tabela 4: Possível impacto da COVID-19 nos obstáculos ao acesso ao tratamento para a DC.

Área	Potencial impacto do SARS-CoV-2 em obstáculos
Prevenção	-Redução no comprometimento dos governos -Realocação da pesquisa clínica para a COVID-19 -Realocação dos recursos de saúde pública para a COVID-19 -Menos interesse da mídia nas doenças negligenciadas -Limitações aos eventos, campanhas e ações comunitárias ligados à saúde
Diagnóstico	-Menos visitas às unidades de saúde por medo de contágio -Recursos para exames/laboratórios sobrecarregados pela COVID-19
Tratamento etiológico	-Menos visitas às unidades de saúde por medo de contágio -Profissionais da área da saúde sobrecarregados devido à COVID-19 -Falta de conhecimento sobre as interações dos medicamentos com a COVID-19 ou com os medicamentos usados para a COVID-19
Diagnóstico e tratamento de complicações clínicas	-Conhecimento limitado sobre as interações entre a COVID-19 e a CCC -Possível impacto da COVID-19 nos medicamentos para a CCC -Sobrecarga na capacidade das unidades de saúde para gerenciar a CCC
Psicossocial	-Aumento da pobreza por causa do impacto econômico da pandemia -Isolamento de redes de apoio -Receio sobre a suscetibilidade à COVID-19 devido ao diagnóstico de DC

desatendidas. No entanto, a realidade atual exige que repensemos as abordagens tradicionais relacionadas à DC e outras doenças negligenciadas para que continuemos a progredir no sentido da sua erradicação, mesmo apesar do surgimento de novos desafios de saúde pública. Por fim, a DC e a COVID-19 não podem ser retiradas de seu contexto socioeconômico, e para vencer a luta contra ambas envolve a implementação de programas abrangentes, com foco no fortalecimento do direito à saúde e no acesso das pessoas marginalizadas, que atualmente sofrem o maior impacto.

Agradecimentos

À Marina Certo, coordenadora das plataformas da DNDi, pelo apoio inestimável ao grupo responsável pela redação deste documento. Aos doadores públicos e privados da DNDI, que a financiam desde sua fundação em 2003 (lista completa de doadores em <http://www.dndi.org/donors/donors>). À FAPESP, pelo suporte financeiro para MASY (Processo 2012/50273-0).

Conflito de interesses

Os autores não têm interesses conflitantes a declarar.

Contribuições

Todos os autores contribuíram para o rascunho e para a revisão do manuscrito.

Referências

1. **Rassi A, Jr, Rassi A, Marin-Neto JA.** Chagas disease. *The Lancet*. 2010; 375(9723): 1388–402. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)
2. **Johns Hopkins Coronavirus Resource Center.** COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) 2020 [updated and accessed September 4, 2020]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. **World Health Organization.** *Chagas disease in Latin America: An epidemiological update based on 2010 estimates Weekly Epidemiological Record*. 2015; 90(6): 33–44.
4. **World Health Organization.** *Fourth WHO Report on Neglected Tropical Diseases*. Geneva; 2017.
5. **Echeverría LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ,** et al. WHF IASC Roadmap on Chagas Disease. *Global Heart*. 2020; 15(1): 26. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.484>
6. **Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC.** Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*. 2012; 9(10): 576–589. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.109>
7. **Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM,** et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009; 39(7): 618–625. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>

8. **Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C.** The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*. 2020; 116(6): 1097–1100. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
9. **Rassi A, Amato Neto V, de Siqueira AF, Ferriolli Filho F, Amato VS, Rassi Júnior A.** [Protective effect of benznidazole against parasite reactivation in patients chronically infected with *Trypanosoma cruzi* and treated with corticoids for associated diseases]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1999; 32(5): 475–482. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86821999000500002>
10. **dos Santos-Neto LL, Polcheira MF, Castro C, Lima RA, Simaan CK, Corrêa-Lima FA.** [*Trypanosoma cruzi* high parasitemia in patient with systemic lupus erythematosus]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003; 36(5): 613–615. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000500012>
11. **López L, Arai K, Giménez E, Jiménez M, Pascuzo C, Rodríguez-Bonfante C,** et al. [C-reactive protein and interleukin-6 serum levels increase as Chagas disease progresses towards cardiac failure]. *Revista Española de Cardiología*. 2006; 59(1): 50–56. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(06\)60048-0](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(06)60048-0)
12. **Keating SM, Deng X, Fernandes F, Cunha-Neto E, Ribeiro AL, Adesina B,** et al. Inflammatory and cardiac biomarkers are differentially expressed in clinical stages of Chagas disease. *International Journal of Cardiology*. 2015; 199: 451–459. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.040>
13. **Benziger CP, do Carmo GAL, Ribeiro ALP.** Chagas cardiomyopathy: Clinical presentation and management in the Americas. *Cardiology Clinics*. 2017; 35(1): 31–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.08.013>
14. **Tanowitz HB, Machado FS, Spray DC, Friedman JM, Weiss OS, Lora JN,** et al. Developments in the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2015; 13(12): 1393–1409. DOI: <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1103648>
15. **Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM,** et al. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020; 116(10): 1666–1687. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
16. **Schett G, Sticherling M, Neurath MF.** COVID-19: Risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20(5): 271–272. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0312-7>
17. **de Araújo FF, Lima Torres KC, Viana Peixoto S, Pinho Ribeiro AL, Vaz Melo Mambrini J, Bortolo Rezende V,** et al. CXCL9 and CXCL10 display an age-dependent profile in Chagas patients: A cohort study of aging in Bambuí, Brazil. *Infectious diseases of poverty*. 2020; 9(1): 51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00663-w>
18. **Dutra WO, Menezes CA, Magalhães LM, Gollob KJ.** Immunoregulatory networks in human Chagas disease. *Parasite Immunology*. 2014; 36(8): 377–387. DOI: <https://doi.org/10.1111/pim.12107>
19. **Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY,** et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020; 17(9): 1463–1471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
20. **Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E,** et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75(23): 2950–2973. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
21. **Pinazo MJ, de Posada EJ, Izquierdo L, Tassies D, Marques AF, de Lazzari E,** et al. Altered hypercoagulability factors in patients with chronic Chagas disease: Potential biomarkers of therapeutic response. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2016; 10(1): e0004269. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004269>
22. **Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE,** et al. Chagas cardiomyopathy: An update of current clinical knowledge and management: A scientific statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 138(12): e169–e209. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000599>
23. **Sosa-Estani S, Cura E, Velazquez E, Yampotis C, Segura EL.** Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009; 42(5): 484–487. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000500002>
24. **Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, Heredia C,** et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014; 8(11): e3312. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003312>

25. **Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ**, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: Insights from cardiac magnetic resonance. *International Journal of Cardiology*. 2013; 165(1): 107–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.089>
26. **Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernández-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C**, et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: An expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2018; 19(4): 459–460n. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex154>
27. **Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C**, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015; 17: 97. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0200-7>
28. **Barros ML, Ribeiro A, Nunes Mdo C, Rocha MO**. [Association between left ventricular wall motion abnormalities and ventricular arrhythmia in the indeterminate form of Chagas disease]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011; 44(2): 213–216. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011005000020>
29. **Furtado RG, Frota D, Silva JB, Romano MM, Almeida Filho OC, Schmidt A**, et al. Right ventricular Doppler echocardiographic study of indeterminate form of Chagas disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015; 104(3): 209–217. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20140197>
30. **Cianciulli TF, Saccheri MC, Papantoniou A, Méndez RJ, Gagliardi JA, Prado NG**, et al. Use of tissue doppler imaging for the early detection of myocardial dysfunction in patients with the indeterminate form of Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2020; 53: e20190457. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0457-2019>
31. **Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM**, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69(6): 1002–1009. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
32. **Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z**, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020; 69(6): 997–1001. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>
33. **Nath A**. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020; 94(19): 809–810. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009455>
34. **Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K**. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020; 194: 105921. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>
35. **Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P**. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2014; 121(1): 22–33. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12396>
36. **Kaplinski M, Jois M, Galdos-Cardenas G, Rendell VR, Shah V, Do RQ**, et al. Sustained domestic vector exposure is associated with increased Chagas cardiomyopathy risk but decreased parasitemia and congenital transmission risk among young women in Bolivia. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 61(6): 918–926. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/civ446>
37. **Carlier Y, Altcheh J, Angheben A, Freilij H, Luquetti AO, Schijman AG**, et al. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2019; 13(10): e0007694. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007694>
38. **Buekens P, Alger J, Bréart G, Cafferata ML, Harville E, Tomasso G**. A call for action for COVID-19 surveillance and research during pregnancy. *The Lancet Global health*. 2020; 8(7): e877–e8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30206-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30206-0)
39. **Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LM, Oliveira OC, Jr, Gakiya E**, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 2007; 101(1): 31–50. DOI: <https://doi.org/10.1179/136485907X154629>
40. **Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS**. COVID-19 and cancer: A comprehensive review. *Current Oncology Reports*. 2020; 22(5): 53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00934-7>
41. **Zingone F, Savarino EV**. Viral screening before initiation of biologics in patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 outbreak. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020; 5(6): 525. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30085-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30085-6)

42. **Manne-Goehler J, Umeh CA, Montgomery SP, Wirtz VJ.** Estimating the burden of Chagas disease in the United States. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2016; 10(11): e0005033. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005033>
43. **Lima-Costa MF, Peixoto SV, Ribeiro ALP.** Chagas disease and mortality in old age as an emerging issue: 10 year follow-up of the Bambuí population-based cohort study (Brazil). *International Journal of Cardiology*. 2010; 145(2): 362–363. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.02.036>
44. **Martins-Melo FR, Ramos AN, Jr, Alencar CH, Heukelbach J.** Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica*. 2014; 130: 167–174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.10.002>
45. **Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z,** et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
46. **Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N,** et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: A model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20(6): 669–677. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
47. **Centers for Disease Control.** CDC COVID Data Tracker 2020 [updated June 30, 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html#demographics>.
48. **Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L,** et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020; 109(5): 531–538. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
49. **Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J,** et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020; 323(11): 1061–1069. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
50. **Moccia F, Gerbino A, Lionetti V, Miragoli M, Munaron LM, Pagliaro P,** et al. COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: A position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *GeroScience*. 2020; 42(4): 1021–1049. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00198-w>
51. **Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A,** et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *Journal of Internal Medicine*. 2020; 288(4). DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13119>
52. **Alves RM, Thomaz RP, Almeida EA, Wanderley JdaS, Guariento ME.** Chagas' disease and ageing: The coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009; 42(6): 622–628. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000600002>
53. **Oliveira Junior LR, Carvalho TB, da Costa ÉAPN, Marques Pereira PC, Kurokawa CS.** Cardiovascular comorbidities in patients with chronic Chagas disease. *AME Medical Journal*. 2018. DOI: <https://doi.org/10.21037/amj.2018.07.01>
54. **Jackson Y, Castillo S, Hammond P, Besson M, Brawand-Bron A, Urzola D,** et al. Metabolic, mental health, behavioural and socioeconomic characteristics of migrants with Chagas disease in a non-endemic country. *Tropical Medicine & International Health*. 2012; 17(5): 595–603. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2012.02965.x>
55. **Wu Z, McGoogan JM.** Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020; 323(13): 1239–1242. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
56. **Onder G, Rezza G, Brusaferro S.** Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*. 2020; 323(18): 1775–1776. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
57. **Centers for Disease Control.** Provisional death counts for coronavirus disease 2019 (COVID-19): Race and Hispanic origin 2020 [updated June 24, 2020]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm#Race_Hispanic.
58. **Batista A, Antunes B, Faveret G, Peres I, Marchesi J, Cunha JP,** et al. *Análise socioeconômica da taxa de letalidade da COVID-19 no Brasil*. Nucleo de Operacoes e Inteligencia em Saude (NOIS); 2020 May 27, 2020. Contract No.: Nota Tecnica 11. Available from: <https://www.sites.google.com/view/nois-pucrio/publica%C3%A7%C3%B5es?authuser=0#h.ijqa5msfttoq>
59. **Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van der Schaar M.** Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: A cross-sectional observational study. *The Lancet Global Health*. 2020; 8(8): E1018–E1026. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30285-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30285-0)

60. **Viotti R, Vigliano CA, Alvarez MG, Lococo BE, Petti MA, Bertocchi GL**, et al. The impact of socio-economic conditions on chronic Chagas disease progression. *Revista Española de Cardiología*. 2009; 62(11): 1224–1232. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(09\)73349-3](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(09)73349-3)
61. **United Nations**. *World Economic Situation and Prospects as of mid-2020*. New York, NY; 2020. Available from: https://www.un.org/development/desa/dpad/wp-content/uploads/sites/45/publication/WESP2020_MYU_Report.pdf.
62. **Pessoa-Amorim G, Camm CF, Gajendragadkar P, De Maria GL, Arsac C, Laroche C**, et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: A survey by the European Society of Cardiology. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2020; 6(3): 210–216. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa046>
63. **Reza N, DeFilippis EM, Jessup M**. Secondary impact of the COVID-19 pandemic on patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2020; 13(5): e007219. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007219>
64. **Mustafa NM, A Selim L**. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*. 2020; 128: 104395. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104395>
65. **Alvar J, Alves F, Bucheton B, Burrows L, Büscher P, Carrillo E**, et al. Implications of asymptomatic infection for the natural history of selected parasitic tropical diseases. *Seminars in Immunopathology*. 2020; 42(3): 231–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00796-y>
66. **Pan American Health Organization**. *Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease*. Washington, DC; 2019. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49653>
67. **Urbina JA**. Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009; 104(Suppl1): 311–318. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900041>
68. **Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A, Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO**, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: A systematic review. *Jama*. 2007; 298(18): 2171–2181. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.298.18.2171>
69. **Sperandio da Silva GM, Mediano MFF, Hasslocher-Moreno AM, Holanda MTd, Sousa ASD, Sangenis LHC**, et al. Benznidazole treatment safety: The Médecins Sans Frontières experience in a large cohort of Bolivian patients with Chagas' disease—Authors' response. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 73(4): 1115–1116. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx505>
70. **Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gállego M, Ayala E**, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010; 54(11): 4896–4899. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00537-10>
71. **Forsyth CJ, Hernandez S, Olmedo W, Abuhamidah A, Traina MI, Sanchez DR**, et al. Safety profile of Nifurtimox for treatment of Chagas disease in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63(8): 1056–1062. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw477>
72. **Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X**. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(5): 259–260. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
73. **Libby P**. The heart in COVID-19: Primary target or secondary bystander? *JACC: Basic to Translational Science*. 2020; 5(5): 537–542. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.001>
74. **Shin J, Johnson JA**. Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(6): 874–887. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.27.6.874>
75. **Salaroglio IC, Gazzano E, Abdullrahman A, Mungo E, Castella B, Abd-Elrahman G**, et al. Increasing intratumor C/EBP- β LIP and nitric oxide levels overcome resistance to doxorubicin in triple negative breast cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018; 37(1): 286. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0967-0>
76. **Zaidel EJ, Quintana FSW, Sosa Liprandi A, Mendoza I, Marquez MF, Nunez E**, et al. Hidroxicloroquina. Mensajes desde la cardiología en tiempos de pandemia por coronavirus [Hydroxychloroquine: Cardiology's viewpoint in times of coronavirus pandemic]. *Medicina (B Aires)*. 2020; 80(3): 271–274.
77. **University of California-San Francisco**. Interactions with Amiodarone and Antiretrovirals. 2019. Available from: <http://arv.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02&post=8¶m=116>.
78. **Milazzo L, Cattaneo D, Cheli S, Ferraris L, Colella E, Clementi E**, et al. ACE inhibitors and ribavirin-associated cough: A common undefined predisposing factor? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 69(3): 743–745. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1397-0>
79. **DrugBank**. Ivermectin 2020 [updated June 30, 2020]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00602>.

80. **DrugBank**. Umifenovir 2020 [updated June 12, 2020]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB13609>.
81. **Chakraborty A, Tannenbaum S, Rordorf C, Lowe PJ, Floch D, Gram H**, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab, a human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012; 51(6): e1–e18. DOI: <https://doi.org/10.2165/11599820-000000000-00000>
82. **Novartis Pharmaceuticals Corporation**. ILARIS (canakinumab) Full Prescribing Information 2012.
83. **Pathon Italia**. GAMIFANTM (emapalumab-lzsg) injection, for intravenous use. 2018.
84. **Janssen Biotech**. SYLVANT. Full Prescribing Information 2014.
85. **Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M**. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clinical Pharmacokinetics*. 1996; 30(2): 141–179. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-199630020-00004>
86. **Lill J, Bauer LA, Horn JR, Hansten PD**. Cyclosporine–drug interactions and the influence of patient age. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2000; 57(17): 1579–1584. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajhp/57.17.1579>
87. **Pfizer Inc**. RAPAMUNE. 2017.
88. **Janssen Pharmaceutical Companies**. PREZCOBIX (darunavir and cobicistat) tablets, for oral use. 2019.
89. **Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA**, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(1): 122–124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
90. **Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A**. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2008; 91(5): 306–310. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008001700004>

How to cite this article: Zaidel EJ, Forsyth CJ, Novick G, Marcus R, Ribeiro ALP, Pinazo MJ, Morillo CA, Echeverría LE, Shikanai-Yasuda MA, Buekens P, Perel P, Meymandi SK, Ralston K, Pinto F, Sosa-Estani S. COVID-19: Implicações para as Pessoas com Doença de Chagas. *Global Heart*. 2020; XX(X): X. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.891>

Submitted: 28 July 2020

Accepted: 16 September 2020

Published: XX Month 2020

Copyright: © 2020 The Author(s). This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited. See <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.



Global Heart is a peer-reviewed open access journal published by Ubiquity Press.

OPEN ACCESS The Open Access logo, which is a stylized 'a' inside a circle.