

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: FISIOPATOLOGIA, FÁRMACOS  
INDICADOS PARA O TRATAMENTO E NOVAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS**

**Diego Lima dos Santos**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Profa. Dra. Jeanine Giarolla Vargas

São Paulo  
2019

## SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas.....	1
RESUMO .....	2
1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS	7
4. DISCUSSÃO E RESULTADOS	8
Fisiopatologia da Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC)	8
Manifestações Clínicas da Cardiopatia Chagásica Crônica e Diagnóstico	11
Tratamentos Farmacológicos	15
Novas opções terapêuticas em estudo	25
5. CONCLUSÃO	28
6. BIBLIOGRAFIA	28

**LISTA DE ABREVIATURAS**

CCC	Cardiopatia Chagásica Crônica
DC	Doença de Chagas
OMS	Organização Mundial da Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
IFN- $\gamma$	Intérferon tipo $\gamma$
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral tipo $\alpha$
IC	Insuficiência Cardíaca
NYHA	Classificação da New York Heart Association
AVC	Acidente Vascular Cerebral
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
BRA	Bloqueador do Receptor da Angiotensina
ARM	Antagonista do Receptor de Mineralocorticoide
INRA	Inibidor da Neprilisina e do Receptor da Angiotensina

## RESUMO

SANTOS, D. L. **Cardiopatía Chagásica Crônica: fisiopatologia, fármacos indicados para tratamento e novas opções terapêuticas**. 2019. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: cardiopatía chagásica crônica, insuficiência cardíaca, fármacos,

**INTRODUÇÃO:** A cardiopatía chagásica crônica (CCC) é a forma clínica mais frequente e importante da doença de Chagas (DC), acometendo cerca de 20% a 40% da população chagásica, tornando-se a maior causa de morte desse grupo. As diferentes formas de transmissão, associada às dificuldades ainda existentes para o diagnóstico, dificultam o tratamento precoce e indicado para doença, prejudicando o prognóstico do paciente. **OBJETIVO:** o presente trabalho buscou compreender a fisiopatologia da DC, ressaltando as diferentes manifestações clínicas desta enfermidade. Discutiram-se os tratamentos disponíveis atualmente, bem como novas opções terapêuticas, ainda em estudo. **MATERIAL E MÉTODOS:** Desenvolveu-se este trabalho sob a forma de revisão bibliográfica baseada em trabalhos científicos publicados em línguas inglesa ou portuguesa nos últimos cinco anos (2013 - 2018). Realizou-se a busca, principalmente, na base de dados PubMed utilizando as palavras-chave “*Chronic Chagasic Cardiopathy*”, “*Heart Failure*”, “*Chagas Disease*”, “*Trypanosoma cruzi*”, “*Pharmacoterapy*” e “*Treatment*”. A partir disso, selecionaram-se os artigos disponíveis que possuíssem maior compatibilidade com o tema proposto. **RESULTADOS:** Esse trabalho forneceu um panorama atualizado sobre a CCC, apontando os mecanismos fisiopatológicos atualmente mais aceitos para a doença. O sistema imune em associação ao dano causado pelo parasita no coração são os principais mecanismos causadores do dano cardíaco. As manifestações clínicas da doença são diversas e envolvem a insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e complicações tromboembólicas. O tratamento farmacológico busca tratar a parasitemia do paciente e amenizar as manifestações

clínicas. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina, antagonistas do receptor de mineralocorticoides, betabloqueadores e diuréticos são utilizados para tratamento da insuficiência cardíaca. Anticoagulantes e antiarrítmicos são necessários para tratamento das complicações tromboembólicas e arritmias cardíacas, respectivamente. Algumas novas opções terapêuticas estão sendo estudadas e demonstraram benefícios clínicos. A suplementação de resveratrol e selênio, bem como uma nova classe terapêutica para tratamento da insuficiência cardíaca estão entre essas alternativas. Além disso, a associação entre sinvastatina e benznidazol podem apresentar benefícios. **CONCLUSÃO:** A partir desse trabalho foi possível concluir que a CCC é a principal complicação da doença de Chagas crônica, apresentando mecanismos fisiopatológicos complexos e manifestações clínicas diversas. A atual terapia farmacológica disponível para tratamento envolve diferentes classes terapêuticas focadas em amenizar as manifestações clínicas. No entanto, a ausência de evidências científicas robustas prejudica uma indicação segura para o uso. Novos estudos estão sendo desenvolvidos visando trazer benefícios para esses pacientes.

## 1. INTRODUÇÃO

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma clínica mais frequente e importante da doença de Chagas (DC), acometendo cerca de 20% a 40% da população chagásica, tornando-se a maior causa de morte desse grupo (BENZIGER, CARMO, RIBEIRO, 2017). Mais frequente na América Latina do que em outros continentes, a DC é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como doença tropical negligenciada, a qual é provocada pela infecção pelo *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*) (ABUHAB et al., 2013).

Considerada como um problema de saúde pública mundial, casos da DC vem diminuindo no Brasil, resultado de um trabalho intenso do Ministério da Saúde para redução da transmissão vetorial e transfusional do parasita. No entanto, a DC ainda é uma preocupação global devido à migração da população contaminada, oriundas de países da América Latina ou áreas endêmicas para a Europa, Estados Unidos, Canadá e partes da Ásia (PEREZ-MOLINA, MOLINA, 2018).

Acredita-se que existam entre 6 a 8 milhões de pessoas contaminadas no mundo. No Brasil, país com maior porcentagem de doentes, estima-se em torno de 2 a 4 milhões de infectados. Além disso, calculam-se que cerca de 6 mil pessoas morram todos os anos por complicações, sendo a principal a CCC (MARTINS-MELO et al., 2019).

A DC pode ser caracterizada em duas fases distintas: aguda e crônica. A fase aguda apresenta manifestações clínicas de intensidade variável, que modificam de acordo com o tipo de transmissão (DIAS et al., 2016). Os principais tipos de transmissão, por sua vez, são: vetorial, sanguínea e via oral (DIAS et al., 2016).

A transmissão vetorial pode apresentar manifestações agudas como o sinal da porta de entrada (local onde ocorreu o contato do vetor e inoculação do parasita), edema subcutâneo, febre, hepatomegalia e esplenomegalia, aumento

do volume de linfonodos, entre outros. A miocardite chagásica também pode ocorrer, no entanto, seus sintomas podem ficar mascarados com as demais manifestações clínicas. Na transmissão sanguínea estão presentes todas as manifestações da transmissão vetorial, com exceção do sinal da porta de entrada do parasita. O mesmo acontece com a transmissão via oral, com a adição da presença comum de exantemas no tórax, dorso e pescoço (ANDRADE et al., 2011).

Os sinais da fase aguda da doença podem surgir com intensidades muito leves ou até mesmo assintomáticas, dificultando o diagnóstico e o não tratamento da doença. O indivíduo inicia, então, a fase crônica da DC. Essa fase é comumente dividida em indeterminada e determinada, sendo a última caracterizada pela forma cardíaca e forma digestiva (MALIK, SINGH, AMSTERDAM, 2015).

A forma indeterminada é a mais comum entre os pacientes com DC crônica, sendo responsável por 40% dos casos. Ela é caracterizada pela ausência de manifestações clínicas nesses indivíduos, com baixo potencial evolutivo em curto e médio prazo. A expectativa de vida com a forma indeterminada é semelhante aos indivíduos sem a DC. Esses pacientes apresentam exames clínicos dentro da normalidade e serão diagnosticados após um exame sorológico específico para *T. cruzi* (MALIK, SINGH, AMSTERDAM, 2015).

Estudos demonstraram que 15% a 20% dos indivíduos em fase indeterminada evoluíram para a forma digestiva da DC (STANAWAY, ROTH, 2015). Esta forma está quase sempre associada com a presença de megacólon e megaesôfago (aumento de tamanho do colón intestinal e do esôfago, respectivamente). Dentre as manifestações clínicas presentes estão a disfagia, soluços, regurgitação, constipação e distensão abdominal (PEREZ-MOLINA, MOLINA, 2018).

A forma cardíaca da DC é a mais grave e com maior mortalidade entre as manifestações da DC. Estudos demonstram que cerca de 20% a 30% dos indivíduos com a forma indeterminada evoluirão para a cardíaca. Geralmente, os indivíduos levam duas décadas para este avanço. As principais manifestações são insuficiência cardíaca grave, arritmias cardíacas, síndromes tromboembólicas e morte súbita (NUNES et al., 2013).

Não existem dados significativos que demonstraram a estimativa da população mundial e a brasileira com CCC. O diagnóstico, através de testes sorológicos, ainda que simples, não é de fácil acesso para toda a população. Em países onde a DC é não endêmica, a solicitação do teste sorológico para a confirmação do diagnóstico é, ainda, mais difícil. Além disso, somente os casos diagnosticados com a DC aguda devem ter a notificação compulsória para Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde, dificultando a coleta de dados referente à cronicidade da patologia (BRASIL, 2016).

O I Consenso Brasileiro de DC foi lançado em 2005 pelo Ministério da Saúde. Antes desse momento não existia, sequer, uma diretriz ou protocolo nacional de diagnóstico e tratamento da DC no Brasil (DIAS et al., 2016). Em 2011, a Sociedade Brasileira de Cardiologia criou a I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica, estipulando protocolos exclusivos para diagnóstico e tratamento da CCC (ANDRADE et al., 2011).

O II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas foi criado pelo Ministério da Saúde em 2015, contendo diversos comentários, protocolos de diagnóstico e tratamento da DC e suas diversas formas. Somente em 2018, entretanto, a CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) aprovou o primeiro PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) da DC, indicando diretrizes e protocolos a serem seguidos no Sistema único de Saúde (SUS),

informando medicamentos disponíveis e tecnologias para diagnóstico e tratamento (ANDRADE et al., 2011; DIAS et al., 2016; BRASIL, 2018).

## **2. OBJETIVOS**

A DC é uma preocupação em saúde, principalmente em países em desenvolvimento. Apesar de ter sido descoberta há mais de 100 anos pelo pesquisador Carlos Justiniano Ribeiro Chagas, os fármacos disponíveis para o tratamento são tóxicos e ineficazes. A doença se manifesta de diversas maneiras e, diante deste triste cenário, o presente trabalho tem como objetivo analisar as atuais terapias e as que estão sendo estudadas para o tratamento da CCC, uma das manifestações da enfermidade, ressaltando a fisiopatologia e o respectivo contexto epidemiológico. Para uma compressão mais ampla sobre o assunto, serão comentados estudos sobre novas opções terapêuticas que apresentaram melhora no quadro clínico da cardiopatia em questão. Adicionalmente, quando possível, os mecanismos de ações dos fármacos serão discutidos.

## **3. MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 Ferramentas de busca**

Para a busca de trabalhos científicos, utilizou-se a base de dados PubMed. As palavras-chave utilizadas foram “*Chronic Chagasic Cardiopathy*”, “*Heart Failure*”, “*Chagas Disease*”, “*Trypanosoma cruzi*”, “*Pharmacotherapy*” e “*Treatment*”. Aplicaram-se, em algumas situações, os filtros “*Review*”, que garantia a disponibilidade de texto completo e “*5 years*”, que limitava a data de publicação para os últimos 5 anos.

### **3.2 Critérios de Exclusão**

Excluíram-se estudos anteriores a 2014, salvo aqueles historicamente relevantes para o desenvolvimento do trabalho. Retiraram-se, também, artigos que

não abordassem a cardiopatia chagásica crônica ou doença de Chagas, de modo geral.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 FISIOPATOLOGIA DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA (CCC)

A CCC é um tipo de miocardiopatia dilatada provocada por uma inflamação persistente de baixa intensidade e de longa duração, causando destruição tecidual e fibrose cardíaca. Essa lesão está associada à cronicidade da DC e possui diversos mecanismos e consequências (BENZIGER, CARMO, RIBEIRO, 2017).

Após a infecção aguda pelo *T. cruzi*, o parasita se instala em locais alvos como macrófago, fibroblastos, musculatura lisa e estriada cardíaca, iniciando o processo de inflamação persistente, que pode levar anos para ser detectado. Existem quatro principais hipóteses para o desenvolvimento da CCC: lesão direta do parasita no coração, desordens neurogênicas no coração, desordens na circulação microvascular e resposta imune do organismo a agressão constante do parasita (BENZIGER, CARMO, RIBEIRO, 2017).

No hospedeiro, o *T. cruzi* se reproduz intensamente na célula cardíaca e, como parte do seu ciclo de vida, provoca lise celular liberando seu conteúdo e ativando uma resposta imune do organismo. Esse quadro é caracterizado, inicialmente, por uma miocardite aguda. Essa inflamação aguda do miocárdio se mantém de forma mais branda na fase crônica, lesionando o cardiomiócito e recrutando uma resposta imune constante para o coração. Acredita-se que essa resposta imune seja o principal mecanismo de desenvolvimento da CCC nos indivíduos portadores da DC, mesmo seu mecanismo não estando completamente elucidado (JUNIOR, 2018).

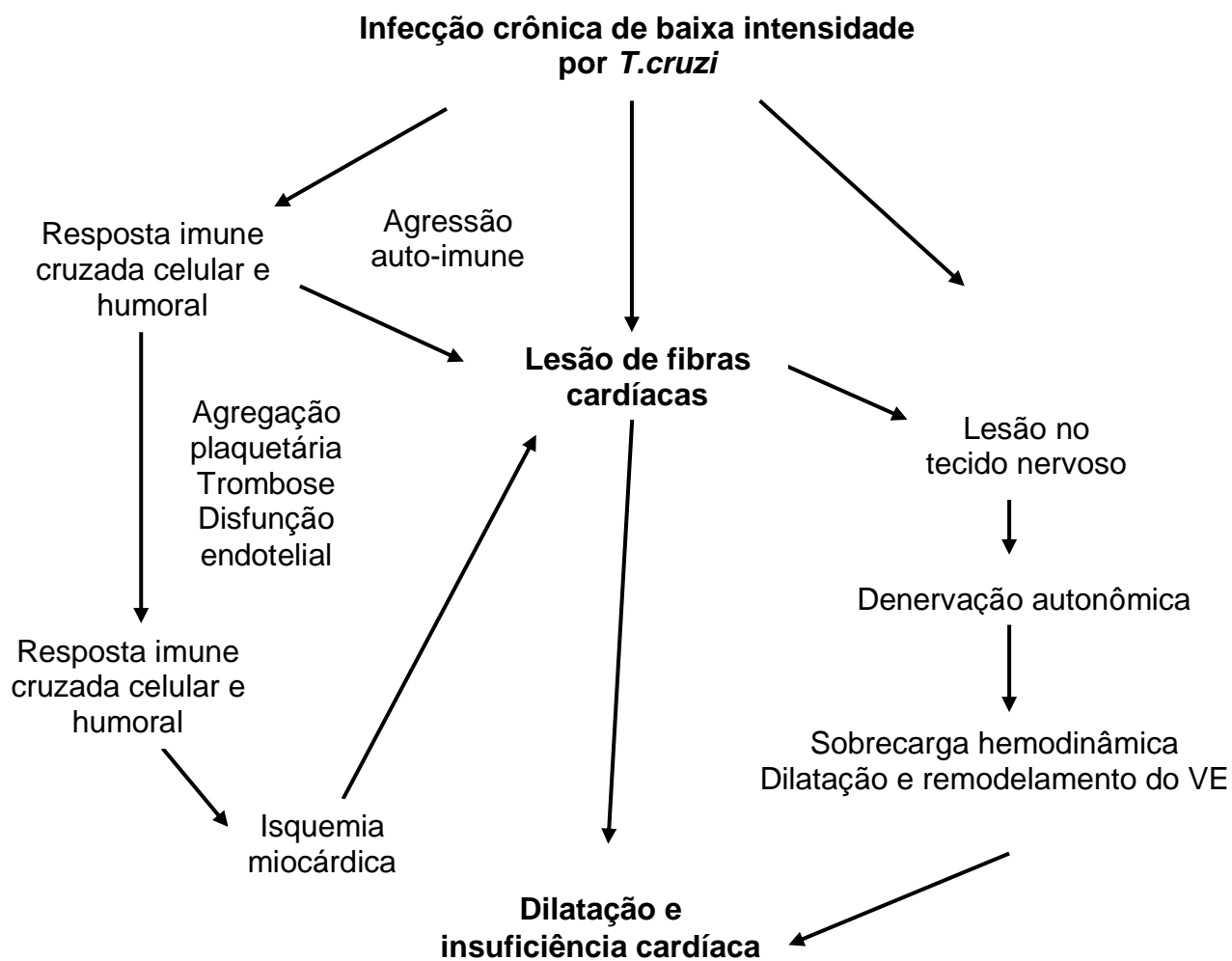
A resposta imune a inflamação provocada pelo parasita no coração é intensa. Linfócitos Th1 e linfócitos T citotóxicos são ativados, produzindo citocinas responsáveis pelo controle da parasitemia e eliminação do patógeno. Entre essas citocinas são liberados Intérferon tipo  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), Fator de Necrose Tumoral tipo  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e anticorpos específicos para o *T.cruzi*. A ativação constante do sistema imune devido a intensa parasitemia leva a uma super-expressão dessas citocinas pró-inflamatórias, provocando recrutamento de macrófagos e outras células imunes, causando a miocardite (TANOWITZ et al., 2015) Essa miocardite, causada, principalmente, pela super-expressão de IFN- $\gamma$ , gera diversas complicações no coração, entre elas redução da contratilidade, apoptose de cardiomiócitos, aumento da expressão de fibroblastos levando à fibrose cardíaca, aumento da liberação de espécies reativas de oxigênio, comprometimento do nó sinusal e do nó atrioventricular, entre outros. Esses danos comprometem a função cardíaca, gerando manifestações clínicas como cardiomegalia e insuficiência cardíaca, que tendem a agravar com o passar do tempo (BOCCHI et al., 2017).

As desordens neurogênicas provocadas pela DC estão muito associadas ao comprometimento do nó sinusal e atrioventricular cardíaco. A presença do parasita no coração, bem como a resposta imune mediada por essa presença, promove um despovoamento neuronal e uma deservação autonômica do coração. A deservação parassimpática cardíaca está relacionada com alterações na regulação da frequência cardíaca, demonstrando o alto risco da presença de arritmias nesses indivíduos (HEALY et al., 2015).

Os efeitos microvasculares provocados pela DC estão entres as manifestações mais preocupantes da doença. Entre as lesões microcirculatórias mais comuns está a isquemia microvascular cardíaca. O processo inflamatório mediado pelo sistema imune e a agressão direta do parasita desencadeiam diversas lesões vasculares graves no indivíduo. Associando essas lesões a estase venosa, redução do débito cardíaco pela fibrose e arritmias ventriculares, o

indivíduo com CCC apresenta sérios risco de embolia em curto e médio prazo (BOCCHI et al., 2017)

Todos os mecanismos ocasionados pela CCC variam de intensidade e do momento em que surgem. Estima-se que o indivíduo possa permanecer na forma indeterminada da doença por 30 a 40 anos até surgirem os primeiros sinais da forma cardíaca. Diversos polimorfismos estão associados a maior susceptibilidade do desenvolvimento da CCC, entres eles podem-se destacar polimorfismos no IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , quimiocinas relacionadas à redução da fração de ejeção cardíaca, entre outros (TRACHTENBERG, HARE, 2017). A Figura 1 resume o processo de cronificação da DC.



**Figura 1.** Processo de cronificação da DC (Adaptado de SIMÕES et al, 2018)

Baseado no desenvolvimento da CCC e nas complicações que a envolvem, a Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia da Chagásica adotou uma classificação funcional utilizada em diversos países para classificar indivíduos em cinco estágios evolutivos da doença (A, B1, B2 C e D), facilitando a definição de estratégias de tratamento mais direcionadas com a evolução da CCC (ANDRADE et al., 2011) (Quadro 1).

Fase Aguda	Fase crônica				
	Forma indeterminada	Forma cardíaca sem disfunção ventricular		Forma cardíaca com disfunção ventricular	
	A	B1	B2	C	D
Pacientes com quadro compatível com Doença de Chagas aguda	Pacientes sobre risco de desenvolver ICC. Possuem sorologia positiva, não tem cardiopatia estrutural ou sintomas de ICC. Também não tem alterações digestivas.	Paciente com cardiopatia estrutural, evidenciada por alterações eletrocardiográfica, mas com função ventricular global normal e sem sinais e sintomas atuais ou prévios de ICC.	Pacientes com cardiopatia estrutural, caracterizada por disfunção ventricular global, mas sem sinais e sintomas prévios ou atuais de ICC	Pacientes com disfunção ventricular e com sintomas prévios ou atuais de ICC (NYHA, I, II, III ou IV)	Pacientes com sintomas refratários de ICC em repouso, apesar de tratamento clínico otimizado, necessitando intervenções especializadas

**Quadro 1.** Classificação clínica da DC (adaptado de SIMÕES et al., 2018).

#### 4.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA E DIAGNÓSTICOS

A CCC é uma condição clínica caracterizada por diversas manifestações clínicas como insuficiência cardíaca, complicações tromboembólicas, arritmias ventriculares e morte súbita (TANOWITZ et al., 2015). O diagnóstico diferencial dessas manifestações é fundamental, pois a CCC possui o pior prognóstico entre

os outros tipos de cardiopatias existentes, o que leva a um tratamento farmacológico e não farmacológico mais agressivo e imediato.

#### **4.2.1 Presença do *Trypanosoma cruzi***

Indivíduos com CCC raramente apresentam sintomas característicos da infecção aguda da DC. O diagnóstico da origem chagásica vem após a detecção de alterações cardíacas e demais manifestações clínicas (ANDRADE et al., 2011).

O fechamento da hipótese diagnóstica para DC requer dois testes sorológicos com princípios diferentes. O método mais utilizado é o ensaio imunoenzimático (ELISA) para *T.cruzi*, seguido pela imunofluorescência e hemaglutinação indiretas. Em áreas endêmicas da doença, o teste é solicitado sempre que encontrado manifestações clínicas típicas da CCC. Já em áreas não-endêmicas, solicita-se a avaliação da possível exposição ao parasita (ANDRADE et al., 2011).

#### **4.2.2. Insuficiência Cardíaca**

A insuficiência cardíaca (IC) causada pela DC é uma síndrome grave e complexa, com alta taxa de mortalidade e baixa expectativa de vida para seus indivíduos. Normalmente os sintomas se iniciam 20 anos após a infecção pelo parasita. De forma geral, a IC de etiologia chagásica apresenta padrão biventricular e com maior repercussão para o lado direito do coração. Os sintomas predominantes são intolerância ao esforço pelo baixo débito cardíaco e fenômenos congestivos pela grave disfunção ventricular direita (ALMEIDA, 2004)

O diagnóstico da insuficiência cardíaca nesses indivíduos é realizado através de exames eletrocardiográficos, ecocardiográficos e avaliação clínica (ANDRADE et al., 2011). Outros testes também estão disponíveis, por exemplo, radiografia do tórax, ressonância magnética cardíaca, entre outros. De forma geral, alterações no

eletrocardiograma e no ecocardiograma já são suficientes para detectar a insuficiência cardíaca e predizer seu estágio evolutivo (DIAS et al., 2016).

Em situações avançadas da CCC é possível notar aumento do tamanho do coração, chamada de cardiomegalia. Esse acometimento é uma resposta fisiológica a presença da insuficiência cardíaca. Acompanhando esse quadro, pode-se notar alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo mais comum a presença de redução nesses valores (ALMEIDA, 2004)

A partir desse diagnóstico o indivíduo é classificado de acordo com sua classe funcional momentânea, utilizando-se a escala da New York Heart Association (NYHA), que varia do nível I ao IV (BRATSOS, 2019), como observado na Quadro 2. Indivíduos de grau I se apresentam assintomáticos, com capacidades plenas em realizar tarefas cotidianas. No entanto, indivíduos com grau 4, apresentam comprometimento severo da função cardíaca e com alto risco de morte associado. A classificação funcional do indivíduo com IC é fundamental para estipular tratamentos farmacológicos e condutas terapêuticas assertivas (ROHDE et al., 2018).

<b>Classificação funcional, segundo a <i>New York Heart Association</i></b>		
<b>Classe</b>	<b>Definição</b>	<b>Descrição geral</b>
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém, confortável no repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

**Quadro 2.** Classificação funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca (adaptado de ROHDE et al., 2018).

É importante salientar que nas fases iniciais da CCC, o ecocardiograma pode apresentar inalterado, permitindo que o indivíduo realize tarefas normais, sendo classificados como NYHA I. No entanto, o comprometimento cardíaco e a piora do quadro clínico se mantêm constantes e o risco de piora da classe funcional é extremamente alto (DIAS et al., 2015).

Historicamente foi visto que indivíduos com IC de etiologia chagásica apresentam pior prognóstico, comparado com as outras etiologias. Esses indivíduos comumente apresentam pressão sanguínea mais baixa, maior risco de morte súbita e necessidade de transplante cardíaco no médio e longo prazo (ROHDE et al., 2018).

#### **4.2.3. Arritmias Cardíacas**

A arritmia cardíaca é uma alteração no ritmo de batimento do coração devido a um problema no sistema elétrico deste órgão. Na CCC, diversas regiões de controle desses impulsos elétricos são afetadas e os sinais podem ter padrões variados e serem, até mesmo, assintomáticas. São comuns encontrar arritmias atriais e ventriculares, disfunção do nó sinusal, variações de taquicardia e bradicardia e arritmias ventriculares mais complexas (SIMÕES et al., 2018).

Os indivíduos acometidos pela CCC relatam sentir mal-estar inespecífico, com surgimento de palpitações em repouso, reflexa ao exercício físico e de surgimento espontâneo. Em muitos casos a resolução dessas palpitações ocorre de forma rápida. Estatisticamente, a taquicardia ventricular não-sustentada está associada ao maior risco de morte súbita, quando comparado a outros tipos de arritmias (SIMÕES et al., 2018).

O diagnóstico de arritmias cardíacas nesses indivíduos é realizado através da eletrocardiografia dinâmica (Holter). Esse exame permite monitorar alteração de batimentos cardíacos por 24 horas, detectando, principalmente, taquicardia

ventriculares não-sustentadas e bradicardia. A avaliação do Holter do indivíduo com suspeita de CCC é fundamental para caracterização da doença e início imediato do tratamento (HEALY et al., 2015).

#### **4.2.4. Complicações tromboembólicas**

As complicações tromboembólicas são, em muitos casos, o primeiro sinal da CCC e podem ocorrer em estágios menos avançados da doença, como por exemplo, na forma indeterminada da DC. Devido ao comprometimento cardíaco ocasionado pela parasitemia constante, o indivíduo com CCC apresenta alto risco de ter um Acidente Vascular Cerebral (AVC), proveniente de trombos murais que se deslocam na circulação sanguínea e se aloca no cérebro (SIMÕES et al., 2018).

Estimar o risco de tromboembolismo no indivíduo com CCC não é fácil, visto que essas microlesões vasculares podem não ser detectadas em exames de rotinas. Autopsias de indivíduos com CCC mostraram altas taxas de trombo intracardíacos, associados a maior propensão de êmbolos cardíacos e AVC (TRAINA, MEYMANDI, BRADFIELD, 2016)

O diagnóstico de complicações tromboembólicas é subestimado em muitos casos. O cateterismo cardíaco pode ser indicado em situações especiais, onde o risco de doença coronariana é extremamente alto ou quando for detectada qualquer obstrução coronariana prévia (ANDRADE et al., 2011).

### **4.3 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS**

O tratamento farmacológico para a CCC é complexo e envolve diferentes classes terapêuticas, que variam da gravidade da doença, manifestações clínicas desencadeadas e redução de risco. A principal manifestação clínica da CCC é a Insuficiência Cardíaca (BENZIGER, CARMO, RIBEIRO, 2017). O tratamento da

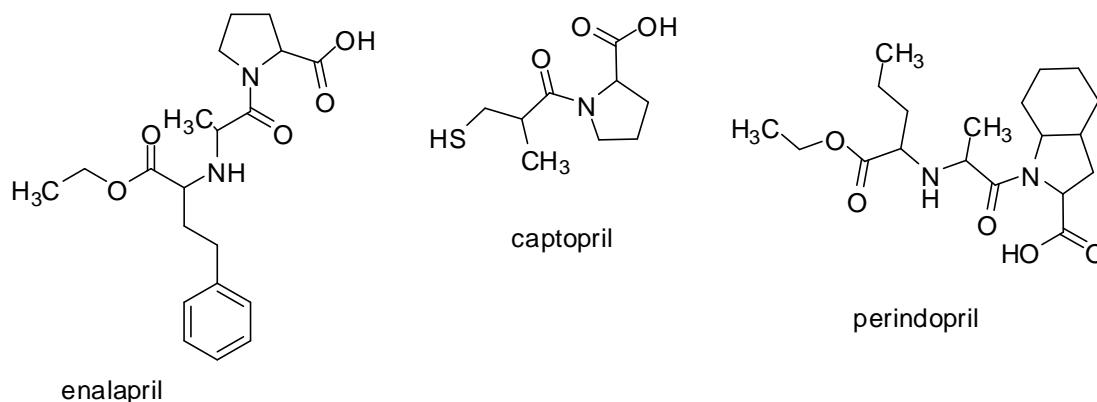
insuficiência cardíaca em longo prazo, por sua vez, se baseia no uso em quatro principais classes de medicamento: bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueadores, diuréticos e antagonistas do receptor de mineralocorticoides. Novas classes de medicamentos estão sendo lançadas com indicações para insuficiência cardíaca (DIAS et al., 2016).

A presença da IC ativa diversos mecanismos fisiopatológicos compensatórios para restabelecer o débito cardíaco afetado pela doença. Entre os mecanismos ativados está o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que provoca aumento da pressão arterial sistêmica, aumento do tônus vascular simpático, aumento da liberação de aldosterona, entre outros fatores. A ativação desse sistema é fisiológica, porém a manutenção dessa ativação em longo prazo se torna deletéria para o organismo e a ação farmacológica se mostra necessária (GOLAN, 2009).

Os estudos disponíveis para tratamento da IC não possuem evidências claras para ação na CCC, no entanto, as características gerais da insuficiência cardíaca de origem chagásica são semelhantes aos das demais etiologias presentes nos estudos, fazendo com que o extrapolarmento dos dados seja feito para englobar a CCC dentro das terapias disponíveis atualmente (DIAS et al., 2016)

#### **4.3.1 Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)**

Os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), enalapril, captopril e perindopril (Figura 4), são medicamentos de uma classe terapêutica muito importante para o tratamento da Insuficiência Cardíaca, tendo sua ação clara no remodelamento do ventrículo esquerdo e mostrando redução na morbimortalidade desses pacientes (INVESTIGATORS, 1991).



**Figura 4.** Exemplos de IECAs.

Os IECAs agem inibindo a enzima conversora da angiotensina (ECA), mecanismo importante que quando ativado aumenta a secreção de angiotensina II e provoca vasoconstrição com consequente aumento da pressão arterial sistêmica (GOLAN, 2009). Deve se atentar ao uso dos IECAs no surgimento de reações adversas, visto que inibindo a ECA ocorre aumento de bradicinina (também degradada pela ECA) com consequente surgimento desses efeitos (ROHDE et al., 2018).

Estudos demonstraram que em paciente com IC com fração de ejeção reduzida (abaixo de 40%), os IECAs reduziram morte súbita, morte cardiovascular e hospitalização versus placebo (LI, HERON, WRIGHT, 2014). A Diretriz Latino-Americana de Cardiopatia Chagásica recomenda o uso do IECA para pacientes de CCC com IC classe NYHA I a IV (ANDRADE et al., 2011).

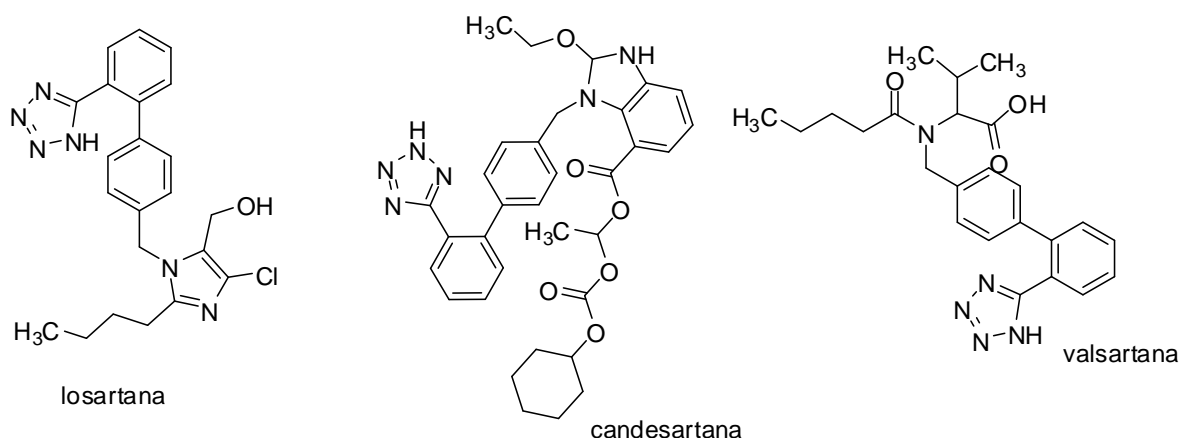
Alguns estudos clínicos com IECAs englobaram pacientes com CCC para avaliar a ação da classe terapêutica. Um estudo brasileiro englobou 17% dos pacientes com CCC e avaliou o uso de captopril na IC. Benefícios foram vistos, mas não foi possível separar a CCC das demais etiologias estudadas (BATLOUNI et al., 1992)

Já outro estudo em ratos infectados com *T.cruzi* buscou avaliar o uso de enalapril (medicamento da classe dos IECAs) associado ao benznidazol

(antiparasitário utilizado no tratamento do *T. cruzi*) na redução da inflamação cardíaca e de seus marcadores biológicos. Verificou-se a real redução desses marcadores, indicando que o uso simultâneo desses medicamentos pode reduzir os efeitos deletérios do coração (PENITENTE et al., 2015).

### 4.3.2. Bloqueadores do Receptor AT1 da Angiotensina II (BRA)

Os bloqueadores do receptor AT1 da Angiotensina II, valsartana, losartana e candesartana (Figura 5), são medicamentos amplamente utilizados no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca pelo seu mecanismo de ação diferenciado e sua maior segurança (HERAN et al, 2012).



**Figura 5.** Exemplos de BRAs.

Comparando os desfechos em morte cardiovascular, hospitalização por IC, morte por causas não-cardiovasculares entre outras, os BRAs são menos efetivos do que os IECAs. Isso se mostrou presente, também, comparando os BRAs com placebos em diversos estudos para IC. Quando administrados os BRAs concomitante com o uso de IECAs, não foi visto, também, redução nesses parâmetros (LI, HERAN, WRIGHT, 2014)

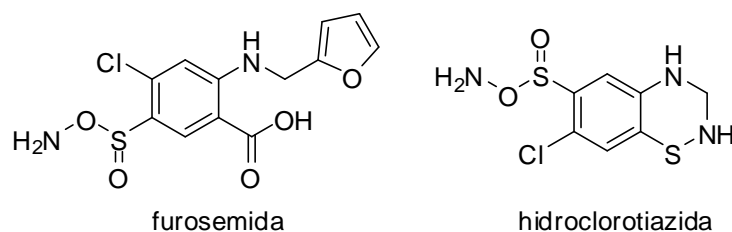
Os mecanismos dos BRAs se diferem dos IECAS, mesmo ambos inibindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona em alguma porção. Os BRAs bloqueiam

o receptor AT1 da angiotensina II presentes nas artérias, impedindo sua ação natural de vasoconstrição e aumento da pressão sanguínea. A inibição do receptor AT1 se mostrou mais segura que os IECAs, pela redução das reações adversas, como tosse e angioedema (LI, HERAN, WRIGHT, 2014).

Os BRAs estão indicados para tratamento da insuficiência cardíaca de etiologias diversas, incluindo a CCC, quando os IECAs não forem tolerados (ANDRADE et al, 2011).

### 4.3.3 Diuréticos

Um dos grandes sintomas da presença da IC em pacientes com CCC é a congestão e o uso de diuréticos, por exemplo, a furosemida e a hidroclorotiazida presentes na Figura 6, se faz necessário (ANDRADE et al., 2011). A melhora hemodinâmica e sintomática do uso de diuréticos age em sinergia com a utilização dos IECAs/BRAs no tratamento da insuficiência cardíaca. O uso de diuréticos de alça associados com diuréticos tiazídicos tende a trazer melhores resultados devido a retenção de sais e água. Nos indivíduos com IC o ajuste na ingestão de líquidos pode ser necessário (HOROWITZ, 2004).

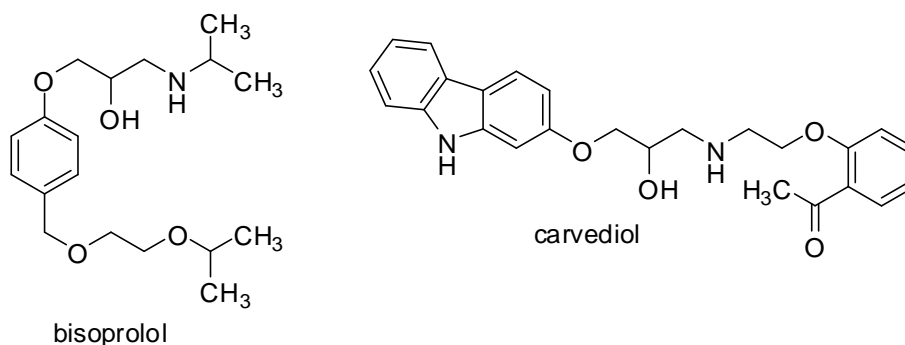


**Figura 6.** Exemplos de diuréticos).

### 4.3.4 Betabloqueadores

Os betabloqueadores ou antagonistas  $\beta$ -adrenérgico, como o bisoprolol e o carvediol (Figura 7), são medicamentos fundamentais no tratamento da IC. Os betabloqueadores têm função especial, também, no controle das arritmias causadas pela CCC (SIMÕES et al., 2018). Diversos estudos apontam para

aumento de sobrevida, redução de hospitalização e melhoria de qualidade de vida em pacientes com IC (ANDRADE et al., 2011).



**Figura 7.** Exemplos de betabloqueadores.

O mecanismo de ação dos betabloqueadores adrenérgicos consiste na inibição da ligação das catecolaminas aos receptores, resultando em diminuição da frequência cardíaca e da contratilidade do miocárdio. Assim como no IECAs, os mecanismos fisiopatológicos da IC fazem com que a frequência cardíaca e a força de contração aumentem para equilibrar o débito cardíaco, porém esse aumento prolongado é deletério para o organismo (GOLAN, 2009).

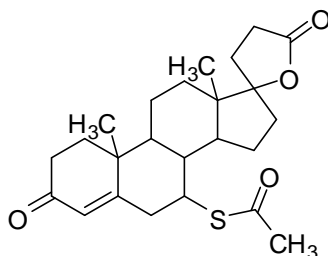
Diversos estudos apontam que os betabloqueadores reduzem morte cardiovascular, morte súbita, morte por todas as causas e hospitalizações em pacientes com IC de diversas etiologias. Além disso, as ações sinérgicas com os IECAs incrementaram, ainda mais, esses efeitos. A análise de estudos com diversos fármacos mostrou que o benefício em morte e hospitalização é característico de classe, tendo maiores variações no perfil de segurança e desfechos secundários nos diversos compostos avaliados (CAPRICORN, 2001) (CIBIS-II, 1999).

Estudos iniciais e específicos do uso betabloqueadores em ratos com CCC apontaram que não houve atenuação do remodelamento cardíaco e na morte cardiovascular desses pacientes (PIMENTEL et al., 2012). No entanto, o uso dos betabloqueadores é altamente comprovado em pacientes com IC de diversas

etiologias e o extrapolamento para os pacientes com CCC ainda é mandatório (ANDRADE et al., 2011).

#### 4.3.5 Antagonista do Receptor de Aldosterona (ARM)

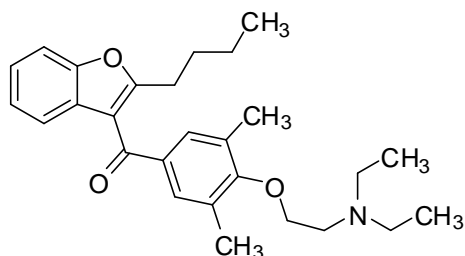
Os antagonistas do receptor de aldosterona são medicamentos indicados no tratamento da IC, independente da etiologia prévia. Em estudos clínicos foi demonstrado redução de morte cardiovascular por IC e morte por todas as causas, além de redução de hospitalização. O único medicamento disponível no Brasil é a espironolactona (Figura 8), a qual age inibindo a ligação da aldosterona ao seu receptor. Dessa forma, a troca de sódio-potássio no túbulo distal do néfron fica reduzida, sendo considerado um diurético poupador de potássio. Seu uso concomitante com IECAs pode levar a hipercalemia, evento grave na IC (PITT et al., 1999).



**Figura 8.** Estrutura química da espironolactona.

#### 4.3.6. Antiarrítmicos

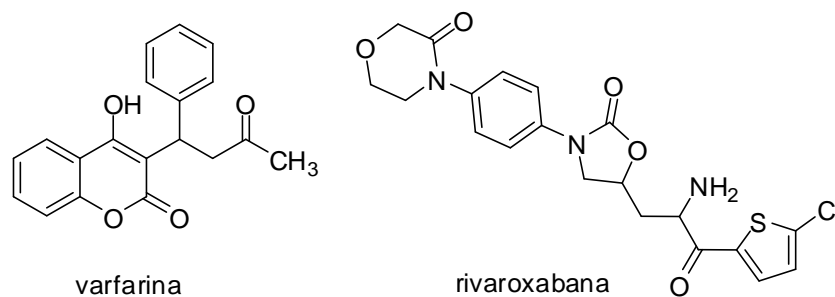
Os antiarrítmicos são medicamentos que podem ser usados no controle de sintomas de taquicardia, porém não apresentam evidência na redução de morte súbita e outras mortes (HEALY et al., 2015). O medicamento mais eficiente para o tratamento de arritmias é a amiodarona, presente na Figura 9, porém apresenta muitos efeitos adversos, o que dificulta sua utilização em pacientes mais graves. Indivíduos que apresentam taquicardia ventricular não-sustentada devem utilizar apenas amiodarona para redução de sintomas e da frequência das crises (ANDRADE et al., 2011, HEALY et al., 2015, STEIN et al., 2018).



**Figura 9.** Estrutura química da amiodarona.

#### 4.3.7. Anticoagulantes

A recomendação para uso de anticoagulantes, como a varfarina e rivaroxabana (Figura 10), para pacientes com CCC pode variar de acordo com a necessidade individual e o histórico do paciente. Indivíduos com histórico de AVC ou de trombose, bem como aneurismas possuem a sugestão para terapias anticoagulantes (ANDRADE et al., 2011). Nessas pessoas, a taxa de sangramento com a utilização de anticoagulantes foi menor, quando comparado aos pacientes sem histórico de AVC. O estudo apontou que houve pequena diferença significativa no sangramento entre a varfarina e os novos anticoagulantes orais nos indivíduos com CCC (MONTEIRO et al., 2018).



**Figura 10.** Exemplos de anticoagulantes.

#### 4.3.8. Antiparasitário

O tratamento contra o *T. cruzi* na CCC é controverso e gera dúvidas dos reais benefícios para esses indivíduos (DIAS et al., 2016). Na fase aguda da DC a utilização do benznidazol, presente na figura 11, é mandatório visto que é o único

medicamento aprovado no Brasil para este propósito (DIAS et al., 2016). No entanto, a utilização deste fármaco não apresenta evidências tão significativas (DIAS et al., 2016).

Um estudo realizado pelo BENEFIT buscou avaliar a relevância do tratamento com benznidazol em indivíduos com CCC. Como resultado, a utilização do fármaco nessa fase da doença não provocou melhoria nos indivíduos. Os desfechos primários como morte, desenvolvimento de insuficiência cardíaca, taquicardia, entre outros, não apresentaram diferenças significativas em relação ao comparador, no caso, placebo. Um achado interessante é que menos indivíduos descontinuaram o tratamento com benznidazol, comparando com dados prévios (RASSI JUNIOR, NETO, RASSI, 2017).

O BENEFIT foi feito em cinco países da América Latina, incluindo o Brasil e Argentina. Um dado interessante é que o Brasil apresentou a maior taxa de indivíduos com quadro negativo para *T.cruzi* após o estudo. Essa variação regional de respostas indica que, mesmo com os dados não significativamente favoráveis para o uso do benznidazol na CCC, muitos médicos continuam mantendo suas prescrições, principalmente no Brasil (RASSI JUNIOR, NETO, RASSI, 2017).

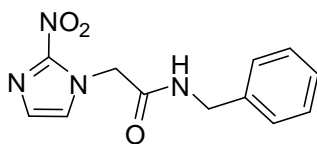


Figura 11. Estrutura química do benznidazol.

#### 4.4. OPÇÕES TERAPÊUTICAS EM ESTUDO

A CCC, assim como outras patologias provenientes de doenças tropicais negligenciadas, nunca teve a atenção e o investimento necessário das grandes indústrias farmacêuticas e de órgãos mundiais fomentadores de pesquisa. Muito do que se discute em doenças negligenciadas tem origem na própria América

Latina e África, dentro de recursos limitados (SANTANA, LEITE, 2016, CHATELAIN, 2017).

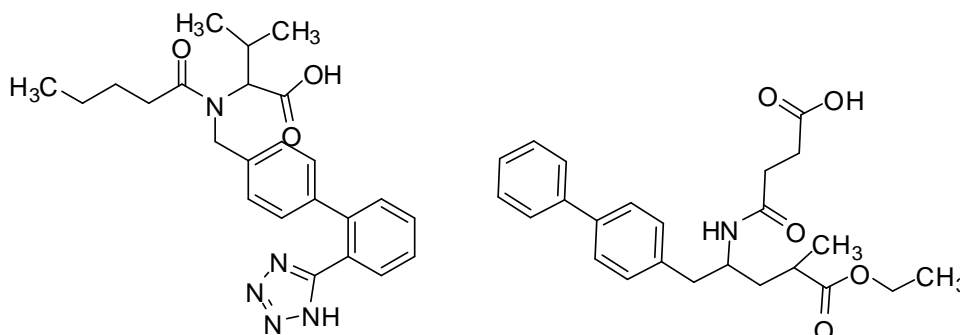
Na atualidade, o interesse por essas doenças vem aumentando gradativamente e o desenvolvimento de novas tecnologias de diagnóstico, pesquisa por vacinas, terapias mais eficazes e suplementação nutricional vem ganhando destaque. Algumas destas novas abordagens são apresentadas a seguir.

#### **4.4.1. Inibidores da Neprilisina e do Receptor da Angiotensina (INRA)**

O inibidor da neprilisina e do Receptor da Angiotensina é uma nova classe terapêutica para tratamento da Insuficiência Cardíaca, a qual vem mostrando resultados clínicos de grande relevância na redução de morte súbita, morte cardiovascular e hospitalização por IC. O mecanismo de ação envolve o sistema dos peptídeos natriuréticos, sistema até então pouco explorado terapeuticamente (MCMURRAY et al., 2014, SINGH et al., 2017).

O único representante dessa classe é o sacubitril/valsartana, presente na Figura 12. Esse novo fármaco apresenta uma estrutura química não usual, através da ligação de co-cristais de sacubitril e valsartana. Dessa forma, sacubitril/valsartana se torna uma molécula única que, no organismo, se separa e age em receptores diferentes (MCMURRAY et al., 2014). A porção sacubitril da molécula é clivada enzimaticamente no organismo e libera o sacubitrilato (princípio ativo) que age na inibição da enzima neprilisina. Essa enzima, por sua vez, é responsável pela degradação dos peptídeos natriuréticos e de outras moléculas vasoativas. Já a porção valsartana, assim como qualquer BRA, age inibindo o receptor de angiotensina nos vasos e controlando a hipertensão arterial (MCMURRAY et al., 2014).

Não existem estudos específicos com indivíduos portadores da CCC e uso de INRAs, no entanto, uma amostra mínima de pacientes com IC de etiologia chagásica foram incluídos e tiveram resultados positivos. Outras avaliações com essa população serão necessárias para uma evidência mais robusta (BOCCHI, RASSI, GUIMARÃES, 2018)



**Figura 12.** Estruturas químicas do sacubitril/valsartana (RAGAB, et al., 2017).

#### 4.4.2 Suplementação de selênio

Estudos clínicos estão sendo desenvolvidos para avaliar a ação benéfica da suplementação de selênio em pacientes com CCC. Resultados prévios apontaram que deficiências na ingestão de selênio tendem a piorar a função cardíaca dos pacientes, ao mesmo tempo em que a suplementação desse componente traz benefícios para o coração. Pretende-se demonstrar que a ingestão deste elemento químico pode auxiliar na modulação do processo inflamatório e, concomitantemente, melhorar a função cardíaca com a redução da queda da fração de ejeção ventricular (BRASIL et al., 2014).

A relação entre ação do selênio no processo inflamatório e no estresse oxidativo das células é altamente conhecida (STOCKLER-PINTO et al., 2014). Estudos pré-clínicos mostraram que a utilização de selênio em ratos, com dano cardíaco, preveniu a piora do quadro, mesmo com a evolução da doença, reduzindo a inflamação (SOUZA et al., 2010)

#### 4.4.3. Suplementação de resveratrol

O resveratrol é um composto polifenólico altamente estudado pelos seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, regulando a síntese de óxido nítrico endotelial. Na insuficiência cardíaca, é conhecido o efeito na melhora da função cardíaca e redução da hipertrofia miocárdica, com melhora da fração de ejeção ventricular e remodelamento cardíaco (BONNEFONT, 2016).

Em ratos com CCC, o resveratrol foi avaliado visando estabilizar a piora da função cardíaca através da redução dos efeitos oxidantes e pró-inflamatórios da infecção pelo *T.cruzi*. Verificou-se que este composto provocou melhora da frequência cardíaca, arritmias e restaurou a fração de ejeção ventricular esquerda. Além do benefício cardíaco, houve redução da carga parasitária, efeito superior ao uso de benznidazol, que teve seu efeito apenas na carga parasitária (PEREIRA et al., 2016).

#### 4.4.4. Associação entre medicamentos

O sinergismo entre diferentes moléculas podem provocar respostas individualizadas a certas patologias e esse sinergismo foi visto com a associação de enalapril e benznidazol em camundongos com CCC. O uso do enalapril é recomendado para pacientes com CCC, visando reduzir o dano ventricular provocado pela doença. No entanto, identificou-se uma excelente capacidade de modulação do sistema imune, reduzindo citocinas pró-inflamatórias. Houve redução do efeito inflamatório causado pelo parasita, através da redução das quimiocinas e interleucinas pró-inflamatórias que provocam o dano constante do coração. Além disso, essas quimiocinas são responsáveis por promoverem fibrose cardíaca, fator importante para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca e piora do prognóstico. A associação entre os medicamentos promoveu um efeito sinérgico e exacerbado dessa redução, quando comparado ao efeito dos dois fármacos

isoladamente, mostrando benefício do uso concomitante. Estudos clínicos são necessários para avaliar segurança e eficácia em humanos (PENITENTE, 2015).

## 5. CONCLUSÃO

A partir desse trabalho foi possível concluir que a CCC é uma das principais complicações da doença de Chagas crônica, que pode levar anos para se manifestar e é responsável por grande parte das mortes desses pacientes. É uma patologia complexa que possui diferentes mecanismos causadores, com manifestações clínicas diversas. Os fármacos utilizados para seu tratamento não possuem evidências significativas de eficácia, além de carecerem de informações relativas à sua segurança. Novos estudos estão sendo desenvolvidos com diversas classes terapêuticas, suplementação nutricional e associações medicamentosas, que podem apresentar benefícios clínicos para esses pacientes.

## 6. BIBLIOGRAFIA

ABUHAB, A. et al. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. **International Journal Of Cardiology**, v.168, p.2375-2380, 2013.

ALMEIDA, D.R. Insuficiência cardíaca na doença de Chagas. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v.3, p. 1-5, 2004.

ANDRADE, J.P. et al. I Diretriz latino-americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica: resumo executivo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.96, p.434-442, 2011.

BATLOUNI, M.; BARRETTO, A.C; ARMAGANIJAN, D. et al. Treatment of mild and moderate cardiac failure with captopril. A multicenter study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.58, p.417-421, 1992

BENZIGER, C.P.; CARMO, G.A.L.; RIBEIRO, A.L.P. Chagas cardiomyopathy. **Cardiology Clinics**, v.35, p.31-47, 2017.

BOCCHI, E.A.; RASSI, S.; GUIMARÃES, G.V. Reply: sacubitril/valsartan for Chagas' heart disease heart failure? **Esc Heart Failure**, v.5, p.1072-1073, 2018.

BOCCHI, E.A. et al. Chronic Chagas heart disease management. **Journal of the American College of Cardiology**, v.70, p.1510-1524, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 57, de 30 de outubro de 2018. Torna público a decisão de aprovar o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Chagas, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF.

BRASIL, P.E.A.A. et al. Selenium Treatment and Chagasic Cardiopathy (STCC): study protocol for a double-blind randomized controlled trial. **Trials**, v.15, p.1-7, 2014.

BRATSOS, S. Efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in the treatment of chronic heart failure: a review of landmark trials. **Cureus**, p.1-8, 2019.

CHATELAIN, E. Chagas disease research and development: is there light at the end of the tunnel?. **Computational And Structural Biotechnology Journal**, v.15, p.98-103, 2017.

CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. **The Lancet**, v.353, p.9-13, 1999.

DIAS, J.C.P. et al. II Consenso brasileiro em doença de Chagas, 2015. **Revista de Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.25, p.7-86, 2016.

GOLAN, D.E.; JUNIOR, A.H.T.; ARMSTRONG, E.J.; ARMSTRONG, A.W. Princípios da farmacologia. A base fisiopatológica da farmacoterapia. 2ed. **Guanabara Koogan**, 2009. p.871

HEALY, C. et al. Arrhythmias in chagasic cardiomyopathy. **Cardiac Electrophysiology Clinics**, v.7, p.251-268, 2015.

HERAN, B.S. et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, p.1-76, 2012.

HOROWITZ, E.S.K. Miocardiopatia dilatada: manejo clínico. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, p.1-4, 2004.

JUNIOR, A.R.; NETO, J.A.M.; RASSI, A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of etiological treatment following the Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.112, p.224-235, 2017.

JUNIOR, A.M.S. et al. Chronic Chagas cardiomyopathy patients and resynchronization therapy: a survival analysis. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, p.82-88, 2018.

LEMKE, T.L.; WILLIAMS, D.A.; ROCHE V.F.; ZITO, S.W. Foye's principles of medicinal chemistry. 7ed. **Wolters Kluwer**, 2013. p.220, 295, 393, 724, 754, 762, 773, 787, 848, 858, 874, 1155

LI, E.C.K; HERAN, B.S.; WRIGHT, J.M. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, p.1-51, 2014.

MALIK, L.H.; SINGH, G.D.; AMSTERDAM, E.A. The epidemiology, clinical manifestations, and management of Chagas heart disease. **Clinical Cardiology**, v. 38, p.565-569, 2015.

MCMURRAY, J.J.V. et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. **New England Journal of Medicine**, v.371, p.993-1004, 2014.

MELO, F.R.M. et al. Burden of Chagas disease in Brazil, 1990–2016: findings from the global burden of disease study 2016. **International Journal for Parasitology**, v.49, p.301-310, 2019.

MONTEIRO, J.M.C. et al. Anticoagulation in patients with cardiac manifestations of Chagas disease and cardioembolic ischemic stroke. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v.76, p.22-25, 2018.

NUNES, M.C.P. et al. Chagas disease. **Journal of The American College of Cardiology**, v.62, p.767-776, 2013.

PENITENTE, A.R. et al. Enalapril in combination with benznidazole reduces cardiac inflammation and creatine kinases in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.93, p.976-982, 2015.

PEREIRA, G.V. et al. Resveratrol Reverses Functional Chagas Heart Disease in Mice. **Plos Pathogens**, v.12, p.1-19, 2016.

PÉREZ-MOLINA, J.; MOLINA, I. Chagas disease. **The Lancet**, v.391, p.82-94, 2018.

PIMENTEL, W.S. et al. The effect of beta-blockade on myocardial remodelling in Chagas' cardiomyopathy. **Clinics**, v.67, p.1063-1069, 2012.

PINTO, M.B.S. et al. A follow-up study of the chronic kidney disease patients treated with Brazil nut: focus on inflammation and oxidative stress. **Biological Trace Element Research**, v.163, p.67-72, 2014.

PITT, B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. **New England Journal of Medicine**, v.341, p.709-717, 1999.

RAGAB, M.A.A. et al. First derivative emission spectrofluorimetric method for the determination of LCZ696, a newly approved FDA supramolecular complex of valsartan and sacubitril in tablets. **Luminescence**, v.32, p.1417-1425, 2017.

ROHDE, L.E.P. et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p.436-539, 2018.

ROUSSELOT, D.B. Resveratrol and cardiovascular diseases. **Nutrients**, v.8, p.250-274, 2016.

Santana, R.S.; Leite, S.N. Prioridades da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil e as doenças da pobreza. **Revista Panamericana Salud Publica**, v.40, p.356–362, 2016.

SIMÕES, M.V. et al. Chagas disease cardiomyopathy. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v.31, p.173-189, 2018.

SINGH, J.S.S. et al. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. **Heart**, v.103, p.1569-1577, 2017.

SOUZA, A.P. et al. The benefits of using selenium in the treatment of Chagas disease: prevention of right ventricle chamber dilatation and reversion of *Trypanosoma cruzi*-induced acute and chronic cardiomyopathy in mice. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.105, p.746-751, 2010.

STANAWAY, J.D.; ROTH, G. The burden of Chagas disease. **Global Heart**, v.10, p.139-144, 2015.

STEIN, C. et al. Amiodarone for arrhythmia in patients with Chagas disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v.12, p.1-14, 2018.

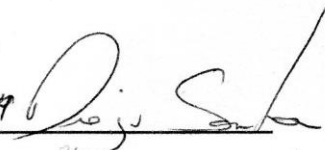
TANOWITZ, H.B. et al. Developments in the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v.13, p.1393-1409, 2015.

The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. **The Lancet**, v.357, p.1385-1390, 2001.

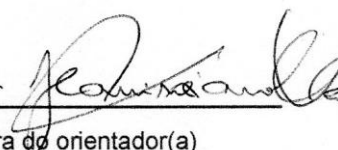
The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. **New England Journal of Medicine**, v.325, p.293-302, 1991.

TRACHTENBERG, B.H.; HARE, J.M., Inflammatory cardiomyopathic syndromes. **Circulation Research**, v.121, p.803-818, 2017.

TRAINA, M.; MEYMANDI, S.; BRADFIELD, J.S. Heart failure secondary to Chagas disease: an emerging problem in non-endemic areas. **Current Heart Failure Reports**, v. 13, p.295-301, 2016.

25/04/19 

Data e assinatura do aluno(a)

25/04/19. 

Data e assinatura do orientador(a)