

EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS ASSOCIADOS À CARDIOPATIA CHAGÁSICA: revisão de literatura

Carlos Felipe NOGUEIRA¹
Cláudio Daniel CERDEIRA²

¹Faculdade de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-MG). nogueira90.med@gmail.com

²Faculdade de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-MG). daniel.cerdeira.84@gmail.com

Recebido em: 05/08/2015 - Aprovado em: 08/11/2015 - Disponibilizado em: 18/12//2015

RESUMO

No Brasil, os casos crônicos da Doença de Chagas (DC) permanecem como um sério problema de saúde pública. A cardiopatia chagásica é a principal complicação crônica em pacientes com esta doença. A ocorrência de fenômenos tromboembólicos associados à cardiopatia chagásica crônica (CCC) não é incomum. O presente trabalho traz uma revisão da literatura sobre a fisiopatogenia, epidemiologia, prevenção e aspectos clínicos relevantes da cardiopatia chagásica e os eventos tromboembólicos associados. Uma revisão foi realizada a partir de um levantamento bibliográfico nas bases de dados MEDLINE e SciELO, usando os descritores: “cardiopatia chagásica”, “fenômenos tromboembólicos”, “tromboembolismo” e “chagas”. Foram selecionados aqueles trabalhos considerados de relevância médica, com concreta ligação entre os eventos tromboembólicos e a cardiopatia chagásica. Através da análise bibliográfica foi demonstrado que eventos tromboembólicos são comumente associados à CCC, acometendo as circulações sistêmica e pulmonar e acarretando disfunção orgânica, necrose tecidual e até a morte. A trombólise é uma opção rotineira, mas com um elevado critério de exclusão, portanto, a profilaxia é a forma mais viável para o controle das complicações tromboembólicas associadas à cardiopatia chagásica, tendo também um considerável impacto na prevenção desta complicação em pacientes chagásicos.

Palavras chave: Cardiomiopatia Chagásica. Tromboembolismo. Fenômenos tromboembólicos. Doença de Chagas.

ABSTRACT

In Brazil, chronic cases of Chagas disease (CD) remain as a serious public health problem. The chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) is the main complication in patients with this disease. The occurrence of thromboembolic events associated with CCC is not uncommon. This paper presents a literature review on the pathophysiologic mechanisms, epidemiology, prevention, and relevant clinical aspects of the Chagas cardiomyopathy and associated thromboembolic events. A review from works available in MEDLINE and SciELO databases was performed. The works were accessed by using the key words: “cardiopatia chagásica”, “eventos tromboembólicos”, “tromboembolismo”, and “chagas”. We selected those works considered of medical relevance, with a strong link between the thromboembolic events and Chagas cardiomyopathy. Through the literature review, it was demonstrated that thromboembolic events are commonly associated with CCC and they affect the systemic and pulmonary circulation, causing organ dysfunction, tissue necrosis, and even death. Thrombolysis is a routine management, but with high exclusion criteria. Therefore, the prophylaxis is the most viable fashion to control thromboembolic complications associated with Chagas cardiomyopathy and it also shows a considerable impact in preventing this complication in patients with Chagas disease.

Keywords: Chagas Cardiomyopathy. Thromboembolism. Thromboembolic events. Chagas disease.

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC) é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Considerada uma zoonose, a DC tem como vetores aproximadamente 11 diferentes insetos triatomíneos. Sua ampla distribuição no continente americano estende-se desde o sul dos Estados Unidos até a Patagônia (SILVEIRA, 2000; BRASILEIRO FILHO, 2006; MONTGOMERY *et al.*, 2014).

A Doença de Chagas representa um grave problema médico-social no continente americano, no Brasil, apesar do bem sucedido controle dos triatomíneos nas últimas décadas e, adicionalmente, o controle da transmissão da DC por via transfusional, a alta prevalência da doença no passado faz com que os casos crônicos da doença permaneçam como um sério problema de saúde pública. Além disso, a aquisição da DC transfusional continua a ocorrer, fazendo com que as taxas de incidência da doença ainda sejam significativas em praticamente todo o continente americano (SILVEIRA, 2000; BRASILEIRO FILHO, 2006; NUNES *et al.*, 2009; MONTGOMERY *et al.*, 2014).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), entre 10 e 15 milhões de pessoas estão infectadas com o *T. cruzi*, sendo que, aproximadamente 4,5 milhões destes encontram-se no Brasil, onde a DC é endêmica em alguns estados do nordeste, Minas Gerais e Rio Grande do Sul.

A mortalidade anual em decorrência da doença e suas complicações são estimadas em aproximadamente 14 mil pessoas (WHO, 2004; OMS, 2007, WHO, 2010; MARTINS-MELOA).

A Doença de Chagas é uma doença crônica, com amplo perfil de morbimortalidade. Por causa do grande número de chagásicos remanescentes dos períodos de alta prevalência da doença, os eventos patológicos crônicos da DC constituem sérios problemas a serem superados, tendo um grande impacto econômico e social em virtude de incapacitar fisicamente os portadores da doença (CUBILLOS-GARZON *et al.*, 2004).

A cardiopatia chagásica crônica (CCC), frequentemente associada à DC, é um dos principais eventos crônicos que conduz a altas taxas de morbimortalidade (SILVEIRA, 2000; CARDINALI-NETO *et al.*, 2007; NUNES *et al.*, 2009). Adicionalmente, a ocorrência de fenômenos tromboembólicos em pacientes com DC não é incomum, sendo considerada uma complicação associada a CCC de grande relevância médica (ARTEAGA-FERNANDES *et al.*, 1989; NETO *et al.*, 1992; NUNES *et al.*, 2005).

A cardiopatia chagásica crônica ocorre em aproximadamente 30% dos indivíduos com sorologia positiva para o *T. cruzi*, podendo a partir disto, surgir arritmias, insuficiência cardíaca (IC) ou morte súbita (BENER *et al.*, 2000). Eventos

tromboembólicos estão associados à IC chagásica, sendo que aproximadamente 20% dos indivíduos com diagnóstico de IC irão apresentar um episódio tromboembólico sistêmico ou pulmonar (BARRETO & CANESIN, 1997).

Os fenômenos tromboembólicos associados a CCC têm grande repercussão na qualidade de vida, e também apresenta um considerável fator de risco para a mortalidade em pacientes com a DC. Diante do exposto, existe uma necessidade para um maior conhecimento a respeito das complicações tromboembólicas associadas a CCC, para que médicos possam contribuir de forma efetiva na prevenção e tratamento destas complicações. Assim, o objetivo desta revisão foi trazer uma breve consideração a respeito da associação da cardiopatia chagásica com as complicações tromboembólicas.

METODOLOGIA

Neste estudo foi realizada uma revisão de literatura sobre a associação da cardiopatia chagásica com os fenômenos tromboembólicos. Para isto, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados MEDLINE e SciELO, usando os descritores: “cardiopatia chagásica”, “fenômenos tromboembólicos”, “tromboembolismo” e “chagas”. As questões norteadoras desta revisão foram as seguintes: “Quais as

associações relatadas na literatura a respeito da cardiopatia chagásica e os fenômenos tromboembólicos? Qual são às considerações epidemiológicas, as principais características patológicas, os principais achados clínicos e as repercussões no tratamento e prevenção desta complicação?”. Estudos publicados a qualquer período de tempo foram considerados para a análise. Artigos, livros, teses de doutorado e dissertações de mestrado foram avaliados e aqueles considerados elegíveis por apresentarem relevância clínica foram utilizados. Dentre os critérios de elegibilidade foram considerados os seguintes aspectos: (i) disponibilidade do texto integral para estudo; (ii) clareza no detalhamento metodológico utilizado; e (iii) relevância científica. Para a consolidação do artigo, a contextualização do tema apresentado foi complementada com referências de livre escolha dos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC)

A cardiopatia chagásica é a forma mais comum de manifestação clínica crônica da Doença de Chagas (DC), podendo apresentar-se assintomática ou sob um quadro de síndrome congestiva ou com alteração de ritmo cardíaco e da condução do estímulo elétrico. Vale ressaltar que, as alterações

patológicas na cardiopatia chagásica, assim como a apresentação clínica destas alterações, variam de acordo com a fase em que se encontra a DC. Durante a fase crônica da doença, três formas são comumente observadas, a indeterminada, a cardíaca sem disfunção ventricular e a cardíaca com disfunção ventricular (RASSI *et al.*, 2001).

Na cardiopatia chagásica, anatomicamente, a cardiomegalia resulta da hipertrofia excêntrica e dilatação das câmaras cardíacas (miocardiopatia dilatada), embora global, é mais marcante nas câmaras direitas. A presença de um ictus globoso é uma característica comum da cardiopatia chagásica descompensada. A hipertrofia cardíaca ocorre tanto pela disfunção ventricular e insuficiência sistólica quanto pelo edema inflamatório local (NUNES *et al.*, 2005; BRASILEIRO FILHO, 2006).

As alterações macroscópicas do epicárdio são também comuns na cardiopatia chagásica, com um espessamento e áreas esbranquiçadas, as “manchas lácteas”, na face ântero superior do órgão. Ao longo das artérias coronárias, grumos esbranquiçados em formato de “rosário” são formados, caracterizando um grau de epicardite acentuado. O miocárdio fica amolecido, e mostra espessura irregular com áreas de adelgaçamento que se alternam com áreas hipertrofiadas (NETO *et al.*, 1992; BENER *et al.*, 2000; COTRAN *et al.*, 2005).

Nos casos de trombose atrial e auricular, um saco pericárdico distendido apresenta maior quantidade de líquido, de cor amarelo citrino, variando de serofibrinoso a hemorrágico. A lesão vorticilar, também conhecida como aneurisma de ponta ou apical, foi primeiramente relatada por Carlos Chagas, em 1916, sendo considerada uma lesão patognomônica da DC, presente em cerca de 60% dos casos de morte súbita ou de falecimento com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) como complicação da doença (SILVEIRA, 2000; BRASILEIRO FILHO, 2006).

Em um estudo conduzido por XAVIER *et al.* (2005), com 1053 pacientes portadores da forma crônica da DC, foi avaliado a prevalência do aneurisma de ponta, tendo sido constatada a presença desta complicação em 14 % dos chagásicos. O aneurisma apical foi associado à maior frequência de IC, cardiomegalia ao RX de tórax e eletrocardiograma (ECG) anormal. Dos pacientes com lesão vorticilar, 24 % apresentaram ECG alterado e, 2 %, ECG normal. A mortalidade devido a complicações cardíacas no grupo chagásico com presença de lesão no ápice foi de 19 %, contra apenas 6 % do grupo sem tal lesão. A presença do aneurisma de ponta na cardiopatia é associada a um prognóstico desfavorável no curso da DC (MARTIN-GURGEL *et al.*, 2010).

Lesões Fundamentais

Três tipos de alterações são frequentemente induzidas pelo *T. cruzi*, as chamadas “alterações fundamentais”, que ocorrem principalmente no coração, tubo digestivo e sistema nervoso. Essencialmente, essas lesões são didaticamente divididas em: (1) resposta inflamatória, (2) lesões celulares e (3) alterações da matriz extracelular, como abaixo descrito (BRASILEIRO FILHO, 2006).

(1) *Resposta Inflamatória* – Enquanto as células parasitadas permanecem íntegras, não ocorre reação inflamatória. Quando ela se rompe, ocorre uma liberação das formas íntegras ou degeneradas do *T. cruzi* e, restos da célula hospedeira, que juntos, irão induzir um severo processo inflamatório. O parasita e/ou seus antígenos dão início a resposta mediada por linfócitos T CD8+, levando a formação de uma área difusa e fibrótica, com presença de um infiltrado mononuclear (BRASILEIRO FILHO, 2006).

A resposta humoral também desempenha um preponderante papel na gênese das lesões inflamatórias. Ressalta-se o aspecto inflamatório crônico progressivo e fibrosante dos folhetos cardíacos, em especial do miocárdio (LOPES, 2002). A inflamação na cardiopatia chagásica, normalmente é de baixa intensidade, entretanto, sua constância leva a fibrose e destruição dos tecidos

cardíacos (MARIN-NETO *et al.*, 2007; TANOWITZ *et al.*, 2009).

(2) *Lesões Celulares* – Surgem em células parasitadas ou não. Variam desde degenerações discretas até a morte celular (necrose). A ativação do sistema complemento associada às ações mecânicas são fatores da lesão celular. A própria resposta citotóxica nas lesões das miofibrilas agrava ainda mais o quadro instalado (BRASILEIRO FILHO, 2006).

(3) *Matriz Extracelular* – Como uma complicação das lesões celulares relatadas anteriormente, a fibrose é a alteração mais importante, sendo caracterizada pela deposição progressiva de fibronectina, laminina e colágeno no interstício, e, conseqüentemente, levando a uma expansão e distensão da matriz extracelular. Na gênese metabólica da fibrose, atuam fatores inflamatório, imunitários e das alterações vasculares. Há um aumento da expressão de matriz anormal por células infectadas (BRASILEIRO FILHO, 2006).

Recentemente, foi observado que as metaloproteinases podem representar uma nova maneira para se avaliar o prognóstico de pacientes chagásicos, na forma indeterminada e que podem evoluir para uma forma grave (FARES *et al.*, 2013).

Fisiopatologia

O coração na cardiopatia chagásica crônica (CCC) encontra-se globoso, dilatado e, aumentado, em tamanho e massa. A intensidade dos danos é diretamente proporcional à quantidade do *T. cruzi*. Histologicamente, há um infiltrado inflamatório perivascular e intersticial, composto principalmente por linfócitos e monócitos, com presença mais forte no ramo do feixe direito do sistema de condução cardíaca. Focos dispersos de necrose miocárdica e fibrose intersticial ocorrem especialmente em direção ao ápice do ventrículo esquerdo (VE), que pode sofrer um adelgaçamento com dilatação aneurismática (COTRAN *et al.*, 2005).

Os mecanismos que compõem a Tríade de “Virchow” para a formação de trombos estão presentes em variados graus em pacientes com a cardiopatia chagásica. A infecção pelo *T. cruzi* causa lesão endotelial, exposição de fatores pró-trombóticos, como à endotelina, desta forma, predispondo o paciente a apresentar uma hipercoagulabilidade. Com a presença de fibrilação atrial, dilatação das câmaras e aneurismas ventriculares ocorre alterações de fluxo sanguíneo, favorecendo a estase sanguínea. Estes fatores caracterizam um grande risco para o desenvolvimento de trombose intracavitária e, conseqüentemente,

tromboembolismo de origem cardíaca (PAIXÃO, 2007).

Eventos Tromboembólicos na Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC)

Os eventos tromboembólicos associados à CCC são comuns na DC, repercutindo em consideráveis taxas de morbimortalidade. A significativa disfunção ventricular, alterações segmentares, tais como o aneurisma apical do ventrículo esquerdo (VE) e a fibrilação atrial são considerados importantes fatores de risco para a mortalidade em pacientes com DC (SAMUEL *et al.*, 1983; NUNES *et al.*, 2009).

A inflamação e/ou a resposta imunológica do hospedeiro ao *T. cruzi* tem sido relatada como tendo um direto relacionamento com os distúrbios microcirculatórios na cardiopatia chagásica, inclusive com implicação nos eventos tromboembólicos associados, ao espasmo e disfunção vascular, bem como o aumento da atividade plaquetária (ROSSI, 1990).

De acordo com ALBANESI-FILHO & GOMES-FILHO (1992), no Rio de Janeiro, foi observado uma elevada incidência de tromboembolismo sistêmico em uma série de 55 pacientes portadores de lesão apical associada à cardiopatia chagásica crônica.

A incidência de eventos tromboembólicos sistêmicos é superior a de outras cardiomiopatias dilatadas, podendo

ocorrer mesmo na IC ou disfunção ventricular significativa. Trombose parietal é comum e mais frequente nos portadores de ICC, ocorrendo em aproximadamente 75% dos casos, comparados aos falecidos de modo súbito. Nos chagásicos com ICC, o local mais comum da ocorrência é o átrio direito e, em seguida, o VE (SILVEIRA, 2000; XAVIER *et al.*, 2005; BRASILEIRO FILHO, 2006).

A trombose do endocárdio deve-se especialmente a alguns fatores, tais como a lesão inflamatória, a estase sanguínea nas câmaras cardíacas dilatadas, as arritmias e a lesão vorticilar. A lesão vorticilar é um importante fator para a formação de trombos no VE sendo que, posteriormente, estes trombos conseguem acesso à circulação sistêmica (NUNES *et al.*, 2005). Existe uma maior prevalência para a formação de trombos murais nos aneurismas de ápice (MARTINGURGEL *et al.*, 2010), sendo este, o fator mais predisponente para o surgimento de trombos até maiores que à IC, ou a fração de ejeção reduzida (XAVIER *et al.*, 2005).

Através de um estudo epidemiológico, ARAS *et al.* (2003) conduziram um levantamento sobre a presença de acidente vascular encefálico em necropsias de pacientes chagásicos, em um hospital universitário da Bahia. Do total de 524 necropsias de pacientes chagásicos, 17 % (92 indivíduos) apresentaram infarto encefálico e suas complicações associados à morte.

Em um estudo conduzido por ARTEAGA-FERNANDES *et al.* (1989), entre 111 pacientes chagásicos falecidos, foram relatados 81 casos (73 %) de trombose cardíaca associados à DC, 67 episódios embólicos, sendo que, destes, 65 % foram pulmonares e 35 % sistêmicos.

Em um levantamento epidemiológico prospectivo, com 75 pacientes portadores da miocardiopatia, em um hospital terciário de Belo Horizonte, foi encontrado uma incidência de 19 % (14 pacientes) dos casos de acidente vascular encefálico (AVE), caracterizando uma maior incidência deste evento nessa população. Merecendo notória atenção, a identificação de fatores de risco para o tromboembolismo deve ser considerada, incluindo o estudo de imagem ecocardiográfico em todos os pacientes. Aneurisma apical e trombo apical foram os mais frequentes achados entre os que evoluíram com AVE (NUNES *et al.*, 2005).

Prevenção dos Eventos Tromboembólicos

Os eventos tromboembólicos que acometem a circulação sistêmica e pulmonar acarretam uma considerável disfunção orgânica, necrose tecidual e até a morte (ARTEAGA-FERNANDES *et al.*, 1989; NETO *et al.*, 1992; NUNES *et al.*, 2005; PAIXÃO, 2007; NUNES *et al.*, 2009).

Quanto ao tratamento e prevenção dos fenômenos tromboembólicos, NETO *et al.*

(1992), avaliaram 29 pacientes que apresentavam aneurisma chagásico do VE, tendo sido observado que a ressecção destes aneurismas, em selecionados casos, pode representar um procedimento de baixa mortalidade e, principalmente, prevenindo a recorrência de tromboembolismo associado ao aneurisma chagásico.

Embora a trombólise seja uma opção na prática clínica, este procedimento apresenta elevados critérios de exclusão, restringindo, desta forma, a sua rotineira execução (PAIXÃO, 2007). Portanto, a profilaxia continua sendo a forma mais viável para controlar as complicações tromboembólicas associadas a DC, com a identificação dos fatores de riscos, bem como o uso de antiagregantes plaquetários, estatinas, controle da hipertensão e terapia anticoagulante (McCOORMACK *et al.*, 1997; BARRETO, 2000).

A relação entre o risco e o benefício do uso prolongado de anticoagulantes na cardiopatia chagásica são questionáveis. Esta opção tem indicação apenas quando há lesão vorticilar com a presença de trombo, fibrilação atrial ou histórico médico de prévios eventos tromboembólicos (BESTETTI *et al.*, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Chagas (DC) ainda traz sérias consequências para a população brasileira, em virtude das suas complicações crônicas em pacientes oriundos da época de grande prevalência da doença no país, bem como da manutenção de níveis endêmicos em algumas regiões. A complicação crônica mais típica da DC é a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), sendo de extrema importância o conhecimento de suas manifestações clínicas, o diagnóstico e a instituição da profilaxia precoce, evitando um quadro descompensado da doença.

A cardiopatia chagásica crônica tem como característica as lesões do tipo inflamatória, celulares e da matriz celular, afetando a estrutura cardíaca e conduzindo, em um primeiro momento, a uma hipertrofia e, com o tempo, levando ao adelgaçamento da parede cardíaca, devido à distensão das câmaras, alterações em nível de condução elétrica, e redução da fração de ejeção. Associado a isso, pode ocorrer o aneurisma de ponta, favorecendo a formação de trombos. A relação de eventos tromboembólicos, pulmonar ou sistêmico, encontra-se aumentados nos pacientes portadores da cardiopatia chagásica. Tromboembolismos pulmonares, acidentes vasculares encefálicos, infartos, e outros eventos obstrutivos agudos isquêmicos surgem com maior frequência nesses

pacientes, portanto, aumentando o risco de morte.

O tratamento das doenças de base, tais como o diabetes melitus, a hipertensão arterial sistêmica, a obesidade, ou outros fatores agravantes ao quadro da DC, constituem uma valiosa ferramenta terapêutica. A profilaxia continua sendo a forma mais viável para melhorar a qualidade de vida dos chagásicos.

Diante de um quadro de cardiopatia chagásica descompensada, o médico sempre deve estar atento à possibilidade de múltiplos eventos tromboembólicos concomitantes. A prevenção primária deve sempre ser considerada na cardiomiopatia embolígena. Além disso, o conhecimento da DC e suas manifestações clínicas são os diferenciais que fazem com que o médico possa estar capacitado a cuidar do paciente, favorecendo um bom prognóstico e a instituição da terapêutica correta.

REFERÊNCIAS

- ALBANESI-FILHO, F. M.; GOMES-FILHO, J. B. M. O tromboembolismo em pacientes com lesão apical da cardiopatia chagásica crônica **Rev Port Cardiol**, v. 10, p. 35-42, 1991.
- ARAS R, M. J. A.; MOTA, G.; GOMES, I.; MELO, A. Cerebral infarction in autopsies of Chagasic patients with heart failure. **Arq Bras Cardiol**, v. 81, n. 4, p. 414-6, 411-3, 2003.
- ARTEAGA-FERNANDES, E.; BARRETO, A. C. P.; LANNI BM, et al. Trombose cardíaca e embolia em pacientes falecidos de cardiopatia chagásica crônica. **Arq Bras Cardiol**, v. 52, p. 189-92, 1989.
- BARRETO, A. C. P. Tromboembolismo na insuficiência cardíaca. **Rev Soc Cardiol do Estado de São Paulo**, v. 10, p. 23-32, 2000.
- BARRETO, A. C. P.; CANESIN, M. Fenômenos embólicos de origem cardíaca: incidência e prevenção na insuficiência cardíaca. **Rev Soc Cardiol Est**, v.7, p. 431-7, 1997.
- BENER, Z.; ANDRADE Z.; BARRAL-NETO, M. **Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000.
- BESTETTI, R. B.; HEODOROPOULOS, T. A.; CARDINALLI-NETO, A.; CURY, P. M. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. **Am Heart J**, v. 156, p. 422-30, 2008.
- BRASILEIRO FILHO, G. **BOGLIOLO – Patologia**. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, 1492 p.
- CARDINALLI-NETO, A.; BESTETTI, R.; CORDEIRO, J.; RODRIGUES, V. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 18, n. 12, p. 1236-40, 2007.
- COTRAN, R. S.; KUMAR V.; ROBBINS, S. T. **Robbins: Patologia estrutural e funcional**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- CUBILLOS-GARZON, L. A.; CASAS, J. P.; MORILLO, C. A.; BAUTISTA, L. E. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. **Am Heart J**, v.147, n. 3, p. 412-417, 2004.

- FARES, R. C.; GOMES, Jde. A.; GARZONI, L. R.; et al. Matrix Metalloproteinases 2 and 9 are Differentially Expressed in Patients with Indeterminate and Cardiac Clinical Forms of Chagas Disease. **Rev Infection and Immunity**, v. 81, n. 10, p. 3600-8, 2013.
- LOPES, E. R. Inflammatory reaction on the chronic phase of the acquired form of Chagas disease. **Rev. patol. Trop**, v. 31, n.1, p. 23-59, 2002.
- MARIN-NETO, J. A.; CUNHA-NETO, E.; MACIEL, B. C.; SIMÕES, M. V. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109-23, 2007.
- MARTIN-GURGEL, C. B. F.; FERREIRA, M. C. F.; MENES, C. R.; COUTINHO, E.; FAVORITTO, P.; CARNEIRO, F. A lesão apical em cardiopatas chagásicos crônicos: estudo necroscópico **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.43 n.6, 2010.
- MARTINS-MELOA, F. R.; RAMOS Jra, A. N.; ALENCARA, C. H.; HEUKELBACHA, J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica*, v. 130, p. 167–174, 2014.
- McCOORMACK, J. P.; LEVINE, M.; RANGNON, R. E. Primary prevention of heart disease and stroke: a simplified approach to estimating risk of events and making drug treatment decisions. **CMAJ**, v. 157, n. 4, p. 422-8, 1997.
- MONTGOMERY, S. P.; STARR, M. C.; CANTEY P. T.; EDWARDS, M. S.; MEYMANDI, S. K. Neglected Parasitic Infections in the United States: Chagas Disease. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v. 90, n. 5, p. 814–818, 2014.
- NETO, J. W.; TORRES, L. D. F.; Elias, D. O.; et al. Aneurisma chagásico do ventrículo esquerdo: aspectos cirúrgicos em 29 casos. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 7, n. 3, p. 180-185, 1992.
- NUNES, M. C.; BARBOSA, M. M.; ROCHA, M. O. Fatores determinantes da morbimortalidade na cardiopatia chagásica crônica. **Rev Med Minas Gerais**, v. 19, n. 4, p. 336-342, 2009.
- NUNES, Mdo. C.; BARBOSA, M. M.; Rocha, M. O. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 18, n. 7, p. 761-7, 2005.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales**. TDR/SWG/09, 2007. Reporte sobre la enfermedad de Chagas, 104 p.
- PAIXÃO, L. C. Doença de Chagas: um fator de risco independente para acidente vascular cerebral isquêmico. Dissertação (Mestrado Infectologia e Medicina Tropical) – UFMG, Belo Horizonte, 2007.
- RASSI, A. Jr.; RASSI, S. G.; RASSI, A. Sudden death in Chagas' disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 76, n. 1, p. 75-96, 2001.
- ROSSI, M. A. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. **Am Heart J**, v.120, n.1, p. 233-6, 1990
- SAMUEL, J.; OLIVEIRA, M.; CORREA DE ARAUJO, R. R.; NAVARRO, M. A.; MUCCILLO, G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. **Am J Cardiol**, v. 52, p. 147-51, 1983.
- SILVEIRA, A. C. Situação do controle da transmissão vetorial da doença de Chagas nas Américas. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, suppl.2, p. S35-S42, 2000.
- TANOWITZ, H. B.; MACHADO, F. S.; JELICKS, L. A.; SHIRANI, J.; CARVALHO, A. C. C.; SPRAY, D. C, et al. Perspectives on

Trypanosoma cruzi-induced heart disease (Chagas disease). **Prog Cardiovasc Dis**, v. 51, n. 6, p. 524-39, 2009.

XAVIER, S. S.; SOUSA, A. S.; do BRASIL, P. E. A. A.; et al. Aneurisma Apical na Fase Crônica da Doença de Chagas; Prevalência e valor prognóstico em uma coorte urbana de 1053 pacientes. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 18, n. 4, p. 351-6, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.
Chagas disease (American trypanosomiasis) fact sheet. Wkly Epidemiol Rec, 2010, v. 85, p. 334-6.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.
Control of Chagas disease. Geneva: World Health Organization, 2002. Second Technical Repor Series, 905.